

# Procjena upalnog potencijala različitih prehrambenih obrazaca upalnim indeksom prehrane

---

Vranešević, Mia

Master's thesis / Diplomski rad

2019

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:522629>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

# DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2019.

Mia Vranešević

1075/N

**PROCJENA UPALNOG  
POTENCIJALA RAZLIČITIH  
PREHRAMBENIH OBRAZACA  
UPALNIM INDEKSOM PREHRANE**

Rad je izrađen u Laboratoriju za kemiju i biokemiju hrane na Zavodu za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom doc.dr.sc. Martine Bituh, s Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te uz pomoć mr.sc. Irene Martinis iz Kliničke bolnice Dubrava i Gordane Kenđel Jovanović, dipl.ing.nutr. iz Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije.

Zahvaljujem se svima koji su mi bili potpora tijekom izrade ovog rada, a posebno mentorici na ukazanom povjerenju i dostupnosti u svako doba dana.

Najveće hvala mojim roditeljima koji su bili bezuvjetna podrška i oslonac tijekom cijelog školovanja.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Diplomski rad

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda

Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Nutricionizam

### PROCJENA UPALNOG POTENCIJALA RAZLIČITIH PREHRAMBENIH OBRAZACA UPALNIM INDEKSOM PREHRANE

*Mia Vranešević, 1075/N*

**Sažetak:** *Prehrana predstavlja snažan čimbenik regulacije i nastanka kroničnih upalnih procesa. Cilj ovog rada bio je procijeniti protuupalni, odnosno proupalni potencijal, mediteranske, dijabetičke i pankreatičke dijete. Također, htjela se uspostaviti povezanost navedenih prehrambenih obrazaca sa biokemijskim i antropometrijskim parametrima, te kardiometaboličkim indeksom (CMI) i indeksom lipidnog akumulacijskog produkta (LAP) u 88 pacijenata s dijabetesom tipa 2 koji su boravili u dnevnoj bolnici zbog neodgovarajuće regulirane šećerne bolesti. Upalni potencijal prehrane 70 različitih jelovnika ocijenjen je pomoću upalnog indeksa prehrane (eng. Dietary Inflammatory Index, DII®). Mediteranska je dijeta pokazala najjači protuupalni učinak ( $DII^{\circ}=-0,79$ ), zatim dijabetička dijeta ( $DII^{\circ}=-0,74$ ), dok je pankreatička dijeta pokazala proupalni učinak ( $DII^{\circ}=0,63$ ). Usporedbom početnih antropometrijskih i biokemijskih parametara u 17 pacijenata s dijabetesom tipa 2, s rezultatima nakon šest mjeseci, utvrđena je statistički značajno niža vrijednost LDL-kolesterola ( $p=0,041$ ), triglicerida ( $p=0,023$ ), LAP indeksa ( $p=0,014$ ) i CMI-a ( $p=0,039$ ), što upućuje na potencijalno pridržavanje edukacijom usvojenih prehrambenih smjernica. Potrebno je osvijestiti važnost terapijskih i protuupalnih učinaka prehrane na zdravlje, pri čemu se mediteranska i dijabetička dijeta ističu kao najpoželjniji protuupalni prehrambeni obrasci.*

**Ključne riječi:** upalni indeks prehrane, mediteranska dijeta, dijabetička dijeta

**Rad sadrži:** 56 stranica, 5 slika, 9 tablica, 187 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u:** Knjižnica Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

**Mentor:** *Doc.dr.sc. Martina Bituh*

**Pomoć pri izradi:** *mr.sc. Irena Martinis i Gordana Kenđel Jovanović, dipl.ing.preh.teh.*

**Stručno povjerenstvo za ocjenu i obranu:**

1. Prof.dr.sc. *Ines Panjkota Krbavčić*
2. Doc.dr.sc. *Martina Bituh*
3. Doc.dr.sc. *Irena Keser*
4. Izv.prof.dr.sc. *Lidija Šver* (zamjena)

**Datum obrane:** 12. srpnja 2019.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Graduate Thesis

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**Department of Food Quality Control**  
**Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry**

**Scientific area:** Biotechnical Sciences

**Scientific field:** Nutrition

### **ASSESSMENT OF INFLAMMATORY POTENTIAL OF DIFFERENT DIETARY PATTERNS WITH THE DIETARY INFLAMMATORY INDEX**

*Mia Vranešević, 1075/N*

**Abstract:** *Nutrition is an important factor in the regulation and the development of chronic inflammatory processes. The purpose of this study is to determine the anti-inflammatory, or inflammatory effect, of the Mediterranean, diabetic and pancreatic diets. Additionally, the study looks to establish the linkage of the mentioned dietary patterns with the biochemical and anthropometric parameters, and the cardiometabolic index (CMI) and lipid accumulation product index (LAP) in 88 patients with type 2 diabetes. These patients were stationed in a daily hospital due to inadequate regulation of diabetes. Inflammatory potential of 70 different menus has been analyzed with the Dietary Inflammatory Index (DII®). After calculating the average DII® values, the Mediterranean diet has shown the strongest anti-inflammatory effect (DII®=-0.79), followed by diabetic diet (DII®=-0.74), while the pancreatic diet has shown an inflammatory effect (DII®=0.63). Comparing the initial anthropometric and biochemical parameters, in 17 patients with type 2 diabetes, with the results after six months, there were statistically significant lower LDL cholesterol ( $p=0.041$ ), triglycerides ( $p=0.023$ ), LAP index ( $p=0.014$ ) and CMI ( $p=0.039$ ). This suggests a potential adherence to the adapted dietary guidelines through education. It is necessary to bring awareness to the importance of the therapeutic and anti-inflammatory effects of nutrition, while highlighting the Mediterranean and diabetic diets as the most desirable anti-inflammatory dietary patterns.*

**Keywords:** dietary inflammatory index, mediterranean diet, diabetic diet

**Thesis contain:** 56 pages, 5 figures, 9 tables, 187 references

**Original in:** Croatian

**Graduate Thesis in printed and electronic (pdf format):** Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb

**Mentor:** *PhD. Martina Bituh, Assistant professor*

**Technical support and assistance:** *Irena Martinis, MSc and Gordana Kendel Jovanović, BSc*

#### **Reviewers:**

1. PhD. *Ines Panjkota Krbavčić*, Full professor
2. PhD. *Martina Bituh*, Assistant professor
3. PhD. *Irena Keser*, Assistant professor
4. PhD. *Lidija Šver*, Associate professor (substitute)

**Thesis defended:** 12 July 2019

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1. UPALNI INDEKS PREHRANE (eng. Dietary Inflammatory Index, DII®)</b> .....	<b>2</b>
2.1.1. Utjecaj na upalne biomarkere .....	3
<b>2.2. UPALA I ČIMBENICI KOJI NA NJU UTJEČU</b> .....	<b>4</b>
2.2.1. Marker i medijatori kronične upale.....	5
2.2.2. Bolesti i kronična upala.....	5
2.2.2.1. Kardiovaskularne bolesti.....	6
2.2.2.2. Dijabetes .....	7
<b>2.3. UČINAK PREHRANE NA UPALU</b> .....	<b>7</b>
2.3.1. Energetski unos.....	8
2.3.2. Ugljikohidrati i glikemijski indeks (GI).....	8
2.3.3. Masne kiseline – kakvoća i količina .....	9
2.3.4. Izvori proteina.....	10
2.3.5. Voće i povrće .....	11
2.3.6. Čaj i alkohol.....	12
2.3.7. Začini i začinsko bilje .....	12
<b>2.4. PROTUUPALNA PREHRANA</b> .....	<b>13</b>
<b>2.5. DIJETOTERAPIJA</b> .....	<b>15</b>
2.5.1. Mediteranska prehrana.....	16
2.5.2. Dijabetička prehrana .....	17
2.5.3. Pankreatička prehrana .....	18
<b>3.2. METODE RADA</b> .....	<b>19</b>
3.2.1. Antropometrijske metode.....	19
3.2.2. Biokemijske metode.....	20
3.2.3. Upalni indeks prehrane (eng. <i>Dietary Inflammatory Index, DII®</i> ).....	20
3.2.4. Indeks lipidnog akumulacijskog produkta (eng. <i>Lipid accumulation product, LAP</i> ).....	21
3.2.5. Kardiometabolički indeks (eng. <i>Cardiometabolic index, CMI</i> ).....	21
3.2.6. Statističke metode .....	21
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>23</b>
<b>4.1. ISPITANICI</b> .....	<b>23</b>
<b>4.2. UPALNI INDEKS PREHRANE (DII®)</b> .....	<b>24</b>



<b>4.3. KARDIOMETABOLIČKI INDEKS I INDEKS LIPIDNOG AKUMULACIJSKOG PRODUKTA (CMI i LAP).....</b>	<b>30</b>
<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>39</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>40</b>

# 1. UVOD

Prehrana današnjeg doba obiluje raznim utjecajima na organizam te stoga treba birati namirnice sa blagotvornim učinkom na zdravlje. Mediteranska se prehrana pritom ističe svojom učinkovitošću, zahvaljujući izuzetnom spoju podneblju karakterističnih komponenti. Ona uključuje visok unos voća i povrća, mahunarki, maslinova ulja, plave ribe te integralnih žitarica, čime smanjuje razinu upale u tijelu i prevenira potencijalni razvoj iste. Kako bi se omogućila procjena upalnog potencijala prehrane R. Hebert i N. Shivappa razvili su 2013. godine novi dijetetički alat, Upalni indeks prehrane - DII® (*eng. Dietary Inflammatory Index*). Povezanost prehrane i upalnih biomarkera (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  i CRP) dobila je tako novi aspekt kojim se predviđa mogući protuupalni, odnosno proupalni učinak različitih prehrambenih obrazaca na razvoj kroničnih metaboličkih stanja. Već samo male promjene prehrambenih obrazaca, uz prethodno savjetovanje s nutricionistom, mogu puno učiniti za pacijentovo zdravlje. Kod jedne od bolesti s najvećim pobolom u svijetu, dijabetesa, posebno je važna edukacija, uravnotežena prehrana te regulacija tjelesne mase. U današnje vrijeme, prekomjerna tjelesna masa čini podlogu većine upalnih procesa koji rezultiraju metaboličkim poremećajima i razvojem kardiovaskularnih bolesti. Razvojem jednostavnih i lako primjenjivih indeksa, poput kardiometaboličkog indeksa (*eng. Cardiometabolic index, CMI*) i indeksa lipidnog akumulacijskog produkta (*eng. Lipid Accumulation product, LAP*), dodatno je olakšano predviđanje utjecaja prehrane na razvoj dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti protuupalni, odnosno proupalni potencijal mediteranske, dijabetičke i pankreatičke dijeta, uspostaviti njihovu povezanost sa biokemijskim i antropometrijskim parametrima ispitanika te kardiometaboličkim indeksom i indeksom lipidnog akumulacijskog produkta.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. UPALNI INDEKS PREHRANE (eng. *Dietary Inflammatory Index, DII*<sup>®</sup>)

Prehrana predstavlja snažan čimbenik nastanka i regulacije kronične, sistemske upale (Ahluwalia i sur., 2013). Kao klasičan primjer današnjeg doba ističe se „Zapadnjački“ način prehrane (*eng. Western-type diet*), bogat zasićenim masnim kiselinama, visoko-masnim mliječnim proizvodima, crvenim mesom te rafiniranim i jednostavnim ugljikohidratima. S obzirom na navedene nepoželjne karakteristike, takav se oblik prehrane povezuje s višom razinom upale i upalnih markera, odnosno C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina 6 (IL-6) (Esmailzadeh i sur., 2007). S druge strane, mediteranska prehrana bogata cjelovitim žitaricama, ribom, voćem i povrćem, umjerenim unosom maslinova ulja i alkohola te niskim unosom crvenog mesa i zasićenih masnih kiselina, povezuje se s nižim razinama upale (Ahluwalia i sur., 2013). Osim već navedenog pozitivnog učinka konzumacije voća i povrća, koje se povezuje s nižim razinama upale, pozitivan učinak na nižu razinu upale imaju i specifični nutrijenti poput  $\omega$ -3 polinezasićenih masnih kiselina (Ferucci i sur., 2006), prehrambenih vlakana (Ma i sur., 2006), vitamina E (Bertran i sur., 2005), vitamina C (Wannamethee i sur., 2006),  $\beta$ -karotena (Erlinger i sur., 2001) i magnezija (King i sur., 2005). Kako bi se omogućila procjena upalnog potencijala cjelokupne prehrane J. R. Hebert i N. Shivappa razvili su novi dijetetički alat, Upalni indeks prehrane - DII<sup>®</sup> (*eng. Dietary Inflammatory Index*). Pod njihovim je vodstvom provedena studija razvoja, u periodu od 2011. do 2012. godine, na Sveučilištu South Carolina, u SAD-u (Shivappa i sur., 2013). Indeks je dizajniran na temelju opsežnih literaturnih pregleda, objavljivanih u razdoblju od 1950. do 2010. godine, o učincima konzumacije pojedinih prehrambenih parametara na upalne biomarkere. Za svaki od odabranih četrdeset i pet prehrambenih parametara, u koje su osim makro i mikronutrijenata uključene i bioaktivne komponente poput flavonoida i začina, određeni su njihovi protuupalni/proupalni potencijali. Njihovim vrednovanjem i zbrojem njihovih pojedinačnih učinaka prikazani su kao konačni DII<sup>®</sup> promatranog prehrambenog obrasca. Pridružena DII<sup>®</sup> vrijednost nalazi se u rasponu od 7,98 (maksimalni proupalni) do -8,87 (maksimalni protuupalni), pri čemu negativnije vrijednosti predstavljaju željeni protuupalni učinak. Takvim integrativnim pristupom, kojim je obuhvaćena cijela svjetska populacija, a podaci temeljeni na znanstvenim istraživanjima i standardiziranim vrijednostima (Shivappa i sur., 2013), DII<sup>®</sup> predstavlja potencijalnu prekretnicu

u suočavanju s kroničnom upalom niskog intenziteta i njoj pridruženim kroničnim bolestima (Belančić i sur., 2018).

### 2.1.1. Utjecaj na upalne biomarkere

Povezanost prehrane i upalnih biomarkera pokazala se kao dobra smjernica uslijed nastalog povećanog ili smanjenog rizika za razvoj kroničnih metaboličkih stanja, poput raka, kardiovaskularnih bolesti, pretilosti i inzulinske rezistencije (Thun i sur., 2004; Calder i sur., 2011; Gogebakan i sur., 2011; Ahluwalia i sur., 2013). S obzirom na velik broj znanstveno utemeljenih radova upravo na temu upale, prilikom izrade DII-a<sup>®</sup> pretraga znanstvenih radova je sužena na šest najčešće korištenih biomarkera: IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  i CRP. Tako prikupljeni radovi su rangirani i bodovani ovisno o utjecaju svakog od prehrambenih parametara na upalu: +1 bod dodijeljen je za proupalni učinak (značajno povišeni IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ili CRP, odnosno sniženi IL-4 ili IL-10); -1 bod za protuupalni učinak (značajno sniženi IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ili CRP, odnosno povišeni IL-4 ili IL-10); i 0 ukoliko prehrambeni parametri nisu imali utjecaj na upalne biomarkere (Shivappa i sur., 2013). Longitudinalna populacijska studija „Asklepios“ (Shivappa i sur., 2015), provedena u Belgiji, potvrdila je kako prehrana bogata proupalnim komponentama poput kolesterola i zasićenih masnih kiselina, a relativno siromašna voćem i povrćem, rezultira povišenim razinama IL-6, homocisteina i leukocita (Shivappa i sur., 2015). Time je utvrđena nezavisno pozitivna korelacija proupalne prehrane (pozitivne DII<sup>®</sup> vrijednosti) i upalnih biomarkera IL-6 i homocisteina, ali ne i CRP-a i fibrinogena. To se podudara sa već postojećim studijama koje su potvrdile veću osjetljivost IL-6 biomarkera, kao pokazatelja kardiovaskularnih bolesti u odnosu na hs-CRP (*eng. high sensitivity C-reactive protein*) i fibrinogen (Ridker i sur., 2000; Cesari i sur., 2003). „SEASONS“ (*eng. Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study*) studija je zbog pomno sakupljenih prehrambenih obrazaca (putem 24-h prisjećanja i 7-dnevnih prisjećanja), omogućila predviđanje hs-CRP vrijednosti na temelju izračunatog DII-a<sup>®</sup> (Shivappa i sur., 2014). Vrijednosti hs-CRP-a iznad 3 mg L<sup>-1</sup> smatraju se relevantnom granicom iznad koje se pacijenti ubrajaju u visoko rizičnu skupinu za razvoj kardiovaskularnih bolesti, što je potvrdilo uzročno-posljedičnu povezanost pro-upalne prehrane i hs-CRP-a. Ridker i suradnici (2003) također su potvrdili kako je svaka od komponenti metaboličkog sindroma (pretilost, hipertrigliceridemija, nizak HDL-kolesterol, hipertenzija, hiperglikemija) značajno povezana sa

višim vrijednostima hs-CRP-a. Mediteranska se prehrana pritom smatra odgovarajućim prehrambenim obrascem kako bi se održale poželjno niske vrijednosti proupalnih biomarkera, što je i potvrđeno „PREDIMED“ (špa. *PREvención con Dieta MEDiterránea*) studijom (Ruiz-Canela i sur., 2016). Ista je studija, ukazavši na povezanost proupalne prehrane sa povišenim indeksima centralne i abdominalne pretilosti, indirektno sugerirala kako bi upravo DII® mogao biti zaslužan za razjašnjenje upalne uloge prehrane u razvoju pretilosti (Ruiz-Canela i sur., 2016).

## 2.2. UPALA I ČIMBENICI KOJI NA NJU UTJEČU

Upala je obrambeni, biološki odgovor potaknut štetnim podražajima, tkivnim ozljedama ili infekcijama, koji nastoji omogućiti što brži i učinkovitiji oporavak i ponovno uspostavljanje homeostaze. Očituje se crvenilom, oticanjem, toplinom, boli i gubitkom funkcije, a njezino rješavanje koordinirano je složenom regulatornom mrežom stanica i različitih medijatora. Samoregulacijom upalnog odgovora uključuju se mehanizmi negativne povratne sprege poput sekrecije i sinteze protuupalnih citokina, inhibicije proupalnih signalnih kaskada, aktiviranja receptora upalnih medijatora i aktivacije regulatornih stanica (Calder i sur., 2009). Nakon aktivacije upalnog odgovora slijedi odlučujuća faza, koja je regulirana jedinstvenom grupom hormona (rezolvini, protektini i maresini), endogeno nastalih od  $\omega$ -3 masnih kiselina (Spite i sur., 2014). Kada u tijelu nema dovoljno raspoloživih  $\omega$ -3 masnih kiselina otežava se rješavanje upale, što dovodi do nemogućnosti uspostave homeostaze između dvije faze i rezultira kroničnom staničnom upalom niskog stupnja. Neriješena upala povezuje se s povećanom proizvodnjom prostaglandina i leukotriena (Netea i sur., 2017; Serhan, 2010). Stanična upala niskog stupnja stoga predstavlja subkliničko stanje (sistemska ili lokalno i kronično), koje se opisuje povišenim vrijednostima upalnih biomarkera (CRP, citokini, trombociti i leukociti), bez vidljive kliničke slike i ispod percipiranih granica boli (Casas i sur., 2016). U središtu urođenog imunološkog sustava nalazi se transkripcijski faktor NF- $\kappa$ B (eng. *Nuclear factor kappa B*) koji je uključen u aktivaciju ekspresije i regulacije upalnih genskih produkata (Baker i sur., 2011). Velik je broj prehrambenih čimbenika koji mogu utjecati na njegovu aktivaciju, poput prekomjernog unosa energije, povećanih razina arahidonske kiseline (Marrioto i sur., 2007; Calder, 2002), zasićenih i trans-masnih kiselina, hrane visokog glikemijskog indeksa, visokog unosa proteina, lektina i alkohola (Sarkar i Li, 2008). Također, aktivira se i kao odgovor na oksidativni stres, citokine, ultraljubičasto

i ionizirajuće zračenje, oksidirani LDL te bakterijske i virusne infekcije (Tilstra i sur., 2011). NF- $\kappa$ B inducira citokine (dobri pokazatelji stanične upale), ali je i sam induciran proizvedenim citokinima. Njegova kronična aktivacija uzrokuje upalu te se povezuje s autoimunim i upalnim bolestima (Tilstra i sur., 2011). Kronična se upala tako u posljednjih nekoliko desetljeća smatra žarišnom komponentom različitih bolesti i stanja, uključujući pretilost, kardiovaskularne bolesti, neurodegenerativne bolesti, dijabetes, starenje i različitih tipova tumora (Medzhitov, 2008). Pri tome se prehrana pokazala ključnom u modulaciji upalnog odgovora (Calder i sur, 2011).

### 2.2.1. Markeri i medijatori kronične upale

Pokretači upale izazivaju proizvodnju brojnih upalnih medijatora putem različitih „senzora“ prisutnih u imunološkim stanicama. „Senzori“ aktiviraju upalne medijatore i pokreću nekolicinu signalnih puteva kako bi započeo upalni odgovor. Upalni se medijatori mogu klasificirati u sedam skupina s obzirom na njihova biokemijska svojstva: vazoaktivni amini, vazoaktivni peptidi, fragmenti komplementarnih komponenti, lipidni medijatori, citokini, kemokini i proteolitički enzimi (Medzhitov, 2008). Od navedenih, lipidni medijatori i kemokini aktivno sudjeluju u progresiji kronične upalne bolesti. Nakon aktivacije lipidnih medijatora, citosolna fosfolipaza proizvodi arahidonsku i lizofosfatidnu kiselinu. Arahidonska se kiselina putem ciklooksigenaze (eng. COX-1 i COX-2) metabolizira u eikosanoide, zaslužne za proizvodnju upalnih prostaglandina i tromboksana (Medzhitov, 2008; Mantovani, 2008).

Citokini, svakako najpoznatiji medijatori, topivi su proteini koji se s obzirom na postojeće obrambene ili upalne funkcije mogu podijeliti u dvije skupine: proupalne i protuupalne citokine. Kao glavni stanični izvor proupalnih citokina (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-1 $\beta$ , itd.) navode se makrofagi i mastociti. Proupalni citokini imaju nekoliko uloga tijekom upalnog odgovora, uključujući aktivaciju (upalu, koagulaciju) endotelnih stanica, infiltraciju leukocita i indukciju odgovora akutne faze. Nasuprot tome, protuupalni citokini (IL-4, IL-10, IL-11, itd.) inhibiraju stvaranje proupalnih citokina i kemokina u makrofagima i dendritičkim stanicama, djelujući kao agonisti TLR-a (eng. *Toll-like receptors*) (Murray, 2005).

### 2.2.2. Bolesti i kronična upala

Povišena koncentracija cirkulirajućih citokina, kao posljedica upale, ono je što povezuje bolesti srca, metabolički sindrom i dijabetes tipa 2 (Ross, 1999). Izlučeni od strane različitih staničnih izvora, upalni se citokini izlučuju u cirkulaciju gdje vrše regulaciju u različitim tkivima, lokalnim,

centralnim ili perifernim djelovanjem (Bruun i sur., 2003). Citokini koje proizvode mastociti imaju ključnu ulogu u pojavnosti ateroskleroze, a posljedično i kardiovaskularnih bolesti. Adiponektin se ističe, jer mu se, u odnosu na druge adipokine, koncentracija snižava sa pretilošću (Arita i sur., 1999). Također, rezultati epidemioloških studija potvrdili su kako je cirkulirajući adiponektin snižen i u oboljelih od kardiovaskularnih bolesti (Ouchi i sur., 2003) i dijabetesa (Hotta i sur., 2000), te kako je ustanovljena snažna korelacija između niskih koncentracija adiponektina i inzulinske rezistencije (Cnop i sur., 2003). Za razliku od adiponektina koji je porijeklom isključivo iz mastocita, TNF- $\alpha$  osim mastocita, izlučuju makrofagi i druge stanice. On ima glavnu ulogu u upalnim procesima i njegovom se povišenom koncentracijom potiče sinteza interleukina (IL) poput IL-8, čija je funkcija poticanje adherencije monocita koji sudjeluju u procesu nastanka ateroskleroze (Gerszten i sur., 1999). Uključen je u pojavu metaboličkih poremećaja, uključujući pretilost i inzulinsku rezistenciju (Ye, 2008). C-reaktivni protein proizvodi isključivo jetra, a njegove su povišene koncentracije povezane sa koronarnim bolestima srca, pretilošću, dijabetesom, pušenjem i sjedilačkim načinom života (Dos Santos i sur., 2008).

#### 2.2.2.1. Kardiovaskularne bolesti

Zahvaljujući brojnim znanstvenim istraživanjima, sve su snažniji dokazi koji povezuju sistemsku upalu krvožilnog sustava sa progresijom kardiovaskularnih bolesti. Kao posljedica upale narušava se funkcija endotelnih stanica u unutarnjem lumenu arterija, što rezultira povećanom ekspresijom adhezijskih molekula koje uzrokuju prelazak monocita iz krvne struje u stijenku arterije. U normalnim uvjetima, endotelne stanice sprečavaju adheziju leukocita, međutim, u upalnom stanju, citokini poput TNF- $\alpha$  aktiviraju fosforilaciju NF- $\kappa$ B, što dovodi do ekspresije adhezijskih molekula ICAM-1 i VCAM-1 (eng. *Intercellular adhesion molecule-1* i *Vascular cell adhesion molecule-1*) te otpuštanja kemokina MCP-1 (eng. *Monocyte chemotactic protein-1*). Prekomjerna ekspresija ovih molekula privlači monocite i makrofage na mjesto upale (Neutel i Smith, 2013). Produkti prekomjerno izraženog upalnog odgovora zajedno s oksidiranim lipidnim molekulama tvore plak u međuprostoru endotelnog i krvožilnog glatkog mišića. Formiranje plaka (sastavljenog od lipida, upalnih stanica, stanica glatkog mišićja i stanica vezivnog tkiva) tako izravno utječe na protok krvi i povećava krvni tlak te čini savršenu podlogu za razvoj ateroskleroze (Majumder i sur., 2016).

#### 2.2.2.2. Dijabetes

Dijabetes tipa 1 (DT1) prisutan u manje od 10% slučajeva oboljelih od dijabetesa, posljedica je autoimunog razaranja  $\beta$ -stanica gušterače, potaknutog okolišnim čimbenicima, u genetski osjetljivih osoba. Nastanak dijabetesa povezuje se sa stanjem upale. Kao prvi korak upale, dolazi do aktivacije upalnih makrofaga i proupalnih citokina, posebice IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , koji pospješuju toksičnost i razaranje  $\beta$ -stanica gušterače. Razaranje napreduje mjesecima i godinama sve dok se masa  $\beta$ -stanica ne smanji toliko da razine izlučenog inzulina postaju nedovoljne za regulaciju glikemije (Mastrandrea i sur., 2019; Moran i sur., 2013). Infiltracija makrofaga u masno tkivo i posljedično oslobađanje proupalnih citokina u cirkulaciju, u većoj je mjeri prisutno kod dijabetesa tipa 2 (DT2), obilježenog nedovoljnim lučenjem inzulina i prisutnošću u 90% oboljelih od dijabetesa (Medzhitov, 2008; Pickup i sur., 2000). Prekomjerna ekspresija proupalnih citokina, kao posljedica upale jetrenih stanica i povećanih razina slobodnih masnih kiselina, smanjuje inzulinsku osjetljivost, karakterističnu za DT2 (Karalis i sur., 2009). Istraživanjima je potvrđeno kako je pretilost važna odrednica rezistencije na inzulin te se stoga uslijed otpuštanja upalnih čimbenika, adipocitokina, povezuje sa povišenim razinama TNF- $\alpha$ , IL-6 i MCP-1, odnosno smanjenim razinama adiponektina (Suganami i sur., 2005; Cifuentes i sur., 2010). Pritom se sugerira da bi smanjena ekspresija proupalnih citokina mogla imati terapijski učinak protiv DT2 i inzulinske rezistencije (Majumder i sur., 2016).

### 2.3. UČINAK PREHRANE NA UPALU

Kronična upala predstavlja sve veću ulogu u razvoju degenerativnih bolesti suvremenog društva, što je potaknulo brojna istraživanja o utjecaju prehrane i pojedinih nutritivnih komponenti na promociju upalnih procesa. Značajan učinak na upalu utvrđen je za glikemijski indeks (*eng. Glycemic Index*, GI) i glikemijsko opterećenje (*eng. Glycemic Load*, GL), prehrambena vlakna, vrstu masnih kiselina, magnezij, karotenoide i flavonoide. Kada promatramo s gledišta cjelovitog prehrambenog ponašanja, mediteranska prehrana sa visokim omjerom mononezasićenih (MUFA) i  $\omega$ -3 masnih kiselina, u odnosu na polinezasićene (PUFA) i  $\omega$ -6 masne kiseline, te sa obilnim unosom voća, povrća, leguminoza i cjelovitih žitarica i dalje predstavlja najpoželjniji prehrambeni obrazac s protuupalnim djelovanjem (Galland, 2010).



### 2.3.1. Energetski unos

Energetski unos ima veliku ulogu u razvoju kronične upale, čak značajniju od utjecaja svake od prehrambenih komponenata zasebno. Prekomjerni energetski unos, posebice kod pojedinaca sa sjedilačkim načinom života, rezultira povećanjem udjela masnog tkiva. Metabolički aktivno masno tkivo izravno doprinosi razvoju kronične upale otpuštajući pritom proupalne citokine, TNF- $\alpha$  i IL-6 (Rajala i Scherer, 2003). Adipociti se povećavaju, i upala se nastavlja kao rezultat infiltracije i aktivacije makrofaga koji dodatno oslobađaju upalne citokine (Cancello i sur., 2005). Sukladno nastalom višku masnog tkiva pojavljuju se i brojne druge proupalne promjene, uključujući povećanu inzulinsku rezistenciju i aktivaciju simpatičkog živčanog sustava (Xu i sur., 2003; Engeli i sur., 2000). Za razliku od prekomjernog energetskog unosa, njegovo je ograničenje pokazalo važne protuupalne učinke. Restrikcijom energetskog unosa smanjuje se broj adipocita, a posljedično tome i broj proupalnih adipokina i citokina (Xydakis i sur., 2004). Također se poboljšava inzulinska osjetljivost i smanjuje razina glukoze u plazmi (Hofmann i sur., 1999). Potvrđeno je kako gubitak tjelesne mase od 5 do 10% ili više, popraćen sa redukcijom abdominalne pretilosti, snižava postprandijalnu glukozu i smanjuje rizik za nastanak dijabetesa (Arora i McFarlane, 2005). Osim učinka na masno tkivo, restrikcija energetskog unosa pojačava endogenu proizvodnju kortikosteroida i tako potiče protuupalne učinke u tijelu (Sabatino i sur., 1991).

### 2.3.2. Ugljikohidrati i glikemijski indeks (GI)

Prehrana bogata rafiniranim ugljikohidratima, relativno visokog glikemijskog indeksa (GI) i opterećenja (GL) povezuje se sa povećanim rizikom od koronarnih bolesti srca, srčanim udarom i dijabetesom tipa 2 (T2D), posebice među pretilim pojedincima (Levitan i sur., 2008). Učestala konzumacija ugljikohidrata visokog glikemijskog opterećenja, definiranog kao produkt GI i količine ugljikohidrata u namirnici, rezultira kroničnom hiperglikemijom koja različitim mehanizmima povećava produkciju slobodnih radikala i proupalnih citokina (Giugliano i sur., 2006; Esposito i sur., 2002). Danska je studija ukazala kako svako povećanje prehrambenog GI za deset jedinica, izaziva povećanje hs-CRP-a od 29%. Studijom sa Tuft Sveučilišta, uspoređivao se metabolički odgovor prilikom redukcije tjelesne mase u zdravih pojedinaca prekomjerne tjelesne mase. Promatrane su dvije skupine od kojih je jedna bila na redukcijskoj dijeti niskog GL-a, a druga na dijeti visokog GL-a. Jedina značajna razlika između dvije skupine bilo je veće sniženje hs-CRP vrijednosti u ispitanika na dijeti niskog GL-a (Pittas i sur., 2006). Sličan učinak na hs-CRP zapažen je i u studiji koja je promatrala utjecaj i povezanost sadržaja vlakana sa sistemskom

upalom. Pregledni rad sastavljen od sedam studija na temu povezanosti smanjenja tjelesne mase i hs-CRP vrijednosti, potvrdio je značajno sniženje njegovih vrijednosti (25-54%) kao posljedica povećanog unosa prehrambenih vlakana ( $\geq 3,3$  g/MJ) (North i sur., 2009). „The Women's Health Initiative“ studija (Ma i sur., 2008) nije uspjela potvrditi utjecaj unosa prehrambenih vlakana na hs-CRP, ali je uočila značajan obrnuto proporcionalan odnos između uobičajenog unosa prehrambenih vlakana i upalnih medijatora, IL-6 i TNF- $\alpha$ . Učinak je zapažen pri relativno visokom unosu vlakana (24 g/dan), neovisno jesu li topiva ili nisu. U međuvremenu, talijanska je studija količinu vlakana definirala kao nezavisnu varijablu u odnosu na hs-CRP, ali značajnu prilikom sniženja vrijednosti glukoze natašte (Bo i sur., 2008). Prehrambena vlakna, zahvaljujući svojstvima kojima usporavaju probavu i odgađaju oslobađanje te snižavaju postprandijalne skokove glukoze i triglicerida, svakako smatramo učinkovitima u smanjenju oksidacijskog stresa i upale, rizika od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa (Josse i sur., 2007).

### 2.3.3. Masne kiseline – kakvoća i količina

Prehrana bogata zasićenim masnim kiselinama (SFA) povezuje se s upalnim procesima i izlučivanjem proupalnih citokina TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-8. Smatra se da su ovi učinci u velikoj mjeri posredovani njihovom sposobnošću da služe kao ligandi za TLR-2 i TLR-4. Vežanje SFA na TLR-2 i/ili TLR-4 na različitim tipovima stanica, posebice makrofagima i adipocitima, rezultira indukcijom proupalne transkripcije gena putem aktivacije NF- $\kappa$ B, JNK (*eng. c-Jun N-terminal kinase*) i p38 MAPK (*eng. Mitogen-activated protein kinase*) signalne kaskade (Lee i sur., 2009; Lee i sur., 2001; Nguyen i sur., 2007). Dosljedna aktivacija tih puteva rezultira stanjem kronične upale koju slijedi inzulinska rezistencija (Lee i sur., 2009; Tsukumo i sur., 2007; Kennedy i sur., 2009). Analizom podataka „NHANES 99-00“ studije (Clarke i sur., 2009), utvrđena je pozitivna korelacija razine SFA u serumskim fosfolipidima sa hs-CRP-om i fibrinogenom. Obrnuto proporcionalnim pritom se pokazao odnos PUFA vrijednosti i hs-CRP-a (Clarke i sur., 2009). U osam tjedana dugoj intervenciji u Nizozemskoj, ispitanici prekomjerne tjelesne mase konzumirali su prehranu bogatu SFA ili MUFA te su potom podvrgnuti biopsiji abdominalnog masnog tkiva. Konzumacija prehrane bogate SFA-ma rezultirala je povećanom ekspresijom gena adipoznog tkiva, dok je prehrana bogata MUFA-ma rezultirala protuupalnom ekspresijom gena uz povećanu razinu oleinske kiseline u plazmi i adipoznom tkivu (van Dijk i sur., 2009). Trans-masne kiseline (TFA) također se povezuju sa markerima sistemske upale. U „Harvard Nurses Health“ studiji (Mozaffarian i sur., 2004), unos TFA bio je pozitivno povezan sa topivim TNF-1 i 2 receptorima.

Općenito gledajući, unos TFA nije bio povezan s koncentracijama IL-6 ili hs-CRP-a, ali je bio pozitivno povezan s IL-6 i hs-CRP-om u žena s višim indeksom tjelesne mase (Mozaffarian i sur., 2004). Nedavnim pregledom intervencijskih studija zaključeno je kako je proupalni učinak TFA (povećani TNF- $\alpha$ , IL-6 i hs-CRP) povezan s markerima vaskularne endotelne disfunkcije, i kako je njihovo djelovanje najupečatljivije u usporedbi s učincima cis-nezasićenih masnih kiselina (Mozaffarian i sur., 2009). Još jedan važan doprinos upali čini razina unesenih  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 masnih kiselina, pri čemu se  $\omega$ -3 smatraju protuupalnim, a  $\omega$ -6 proupalnim faktorima. Međutim, poznato je kako su obje neophodni i esencijalni nutrijenti za naš organizam, te je isključivo njihov omjer ono što određuje upalno stanje (Simopoulos, 2016). Iako je točni omjer  $\omega$ -6: $\omega$ -3 koji potiče upalu još uvijek nedefiniran, omjer veći od 10:1 smatra se proupalnim (Simopoulos, 2009; Simopoulos, 2002). Pritom je omjer  $\omega$ -6: $\omega$ -3 manji od 5:1, u nekolicini studija pokazao pozitivan učinak na različita stanja bolesti (kardiovaskularne bolesti, reumatoidni artritis, astma) (Simopoulos, 2004). Detaljnijim pregledom djelovanja,  $\omega$ -6 masne kiseline služe kao prekursor proupalnih eikosanoida proizvedenih iz arahidonske kiseline. Njihovim povećanim unosom putem prehrane, povećava se i sklonost upali. S druge strane,  $\omega$ -3 masne kiseline djeluju protuupalno. Suprotno inzulinu, one inhibiraju djelovanje delta-6 desaturaze, reducirajući tako proizvodnju arahidonske kiseline (Brenner, 2003). Međutim, jednom kad je arahidonska kiselina proizvedena,  $\omega$ -3 masne kiseline mogu konkurirati za mjesto u fosfolipidnom dvosloju ograničavajući pritom stvaranje proupalnih eikosanoida (Ibarguren i sur., 2014). Konačno, doprinoseći proizvodnji protuupalnih eikosanoida, rezolvina,  $\omega$ -3 masne kiseline mogu ublažiti već postojeće upale (Serhan, 2007; Levy, 2010). Intervencijska studija u Norveškoj evaluirala je učinak konzumacije lososa, različitih udjela  $\omega$ -3 masnih kiselina na upalne biomarkere. Ispitanici su bili pacijenti sa stabilnim stanjem koronarnih bolesti koji su tjedno, u periodu od šest tjedana, konzumirali 700 g lososa. Povoljan nutritivni učinak uz značajnu redukciju IL-6, zamijećen je samo u pacijenata koji su konzumirali filete lososa sa visokim udjelom  $\omega$ -3 masnih kiselina (Simopoulos, 2008). „ATTICA“ studija (Madsen i sur., 2001) je također potvrdila pozitivan učinak  $\omega$ -3 masnih kiselina; u ispitanika koji su konzumirali barem 300 g ribe tjedno, zabilježene su 33% niže vrijednosti CRP-a u odnosu na one koji ju nisu konzumirali

#### 2.3.4. Izvori proteina

U protuupalnoj prehrani proteini bi trebali biti primarno biljnog porijekla, zatim ribljeg, i u nešto manjim količinama porijeklom iz nemasnog mesa (Hu, 2003). Vrsta masti prisutna u izvoru

proteina ključna je odrednica u određivanju njegova proupalna, odnosno protuupalna učinka. Tako se proteine životinjskog porijekla veže uz više razine  $\omega$ -6 masnih kiselina, a protuupalna bi prehrana trebala uključivati proteinske izvore bogatije  $\omega$ -3 masnim kiselinama (Simopoulos, 1999). Riba iz prirodnog uzgoja obiluje  $\omega$ -3 masnim kiselinama te se svakako preporuča prije nego ona iz umjetnog uzgoja, što vrijedi za bilo koje proteine životinjskog porijekla (Nettleton, 1992). Također, pokazalo se kako organski proizvedeni mliječni proizvodi i meso sadrže više razine  $\omega$ -3 masnih kiselina u odnosu na njihove anorganske pandane (Srednicka-Tober, 2016). Još jedan važan aspekt prilikom konzumacije mesa čini njegova termička obrada. Ukoliko se ono obrađuje pri neadekvatnim uvjetima i visokim temperaturama proizvode se heterociklički amini, policiklički aromatski ugljikovodici i stvaraju napredni produkti glikozilacije, koji djeluju proupalno (Cross i Sinha, 2004; Uribarri i sur., 2010). Iako protuupalna prehrana obuhvaća unos proteina životinjskog porijekla, poželjno je povećati unos onih biljnog porijekla. Soja i sojine prerađevine, poput tofua i tempeha, čine izvrsnu alternativu konvencionalnim izvorima proteina. Bogata fitonutrijentima, proteinima i zdravim masnim kiselinama, soja smanjuje razine upalnih markera IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP-a (Wu i sur., 2012; Nicastro i sur., 2013), dok njezini fitoestrogeni (daidzein i genistein) sudjeluju u smanjenju sistemske upale (Hämäläinen i sur., 2007). Naposljetku, kao dobar izvor biljnih proteina mogu se ubrojiti i gljive; zahvaljujući sadržaju polifenola i drugih protuupalnih fitonutrijenata (Kozarski i sur., 2015; Guillamon i sur., 2010).

### 2.3.5. Voće i povrće

Voće i povrće bogato je vitaminima, mineralnim tvarima i fitonutrijentima te tako čini značajnu komponentu uravnotežene prehrane. Sadrži visoku koncentraciju polifenola zaslužnih za specifičnu boju, ali i ono važnije – protuupalna svojstva. Stoga ne čudi što su već brojne studije ukazale na obrnuto proporcionalnu korelaciju konzumacije voća i povrća i serumskih razina upalnih markera (Nanri i sur., 2007). Nadalje, ne-škrobne vrste voća i povrća obiluju vlaknima pa tako smanjuju njihov glikemijski indeks u odnosu na ostale namirnice bogate ugljikohidratima (Sears, 2015). Kao idealne namirnice za regulaciju postprandijalne glukoze pokazale su se brokula i špinat, odnosno grejp i višnje. Njihova niska energetska gustoća i glikemijski indeks te visok udio vlakana i vode induciraju manje glikemijske varijabilnosti, dok njihovi antioksidacijski fitonutrijenti povoljno utječu na smanjenje oksidacijskog stresa (Mitrou i sur., 2007). Zbog nižeg glikemijskog indeksa viši unos povrća je svakako preporučljiviji, u odnosu na unos voća u jednakoj količini. I voće i povrće poželjno je jesti u sezoni, svježije, kada je veća dostupnost hranjivih tvari i

njihovih antioksidacijskih komponenti (Robinson, 2013). Njemački su istraživači proveli studiju na zdravim muškim nepušačima, kojom se ispitivao učinak voća i povrća na hs-CRP. Prva četiri tjedna ispitanici su bili na prehrani u koju su bila uključena samo dva serviranja voća i povrća dnevno, nakon čega su povećali broj serviranja. Potvrdila se obrnuto proporcionalna korelacija. Naime, ispitanici koji su dnevno konzumirali više od osam serviranja voća i povrća imali su značajno sniženje hs-CRP vrijednosti (Watzl i sur., 2005).

#### 2.3.6. Čaj i alkohol

Osim makronutrijenata i njihova značajnog učinka, bitno je osvijestiti i važnost unosa različitih vrsta tekućina. Konzumacija čaja, umjesto kave ili zaslađenih napitaka, može imati dodatni protuupalni učinak. Čaj dobiven infuzijom suhog lišća biljke *Camellia sinensis* oslobađa antioksidanse i polifenole koji doprinose smanjenju sistemske upale. Tu ubrajamo zeleni, crni i bijeli čaj, iako se zeleni i bijeli ipak ističu značajno višim koncentracijama fitonutrijenata (Rebello i sur., 2011; Almajano i sur., 2008). Kao i kod drugih namirnica, organski će proizveden čaj smanjiti nenamjerni proupalni učinak toksina ili pesticida.

Unos alkohola u umjerenim količinama, što uključuje jedno piće dnevno za žene i dva pića za muškarce, sastavni je dio mediteranske prehrane. Veliki broj studija ukazao je na korist njegove umjerene konzumacije, i povoljno djelovanje na redukciju upalnih markera (Vasanthi i sur., 2012; Janssen i sur., 2014). Prekomjerne količine alkohola pritom se povezuju sa povišenim razinama CRP-a (Karvaj, 2007) te povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti i specifičnih vrsta raka (Matsumoto i sur., 2014; Giacosa i sur., 2013). Prilikom konzumacije vina ističu se i pojedinačne komponente poput resveratrola. On posjeduje protuupalni učinak, potvrđen *in vitro* i *in vivo* studijama, inhibirajući oslobađanje upalnih citokina i aktivaciju transkripcijskog faktora NF- $\kappa$ B (Bisht i sur., 2010). Štoviše, ispitivanjem provedenim na skupini zdravih muškaraca (n=81) to je i potvrđeno; konzumacijom crvenog vina u količini od 30 g/dan tijekom četiri tjedna njihove su se CRP vrijednosti snizile za 21% (Estruch i sur., 2004).

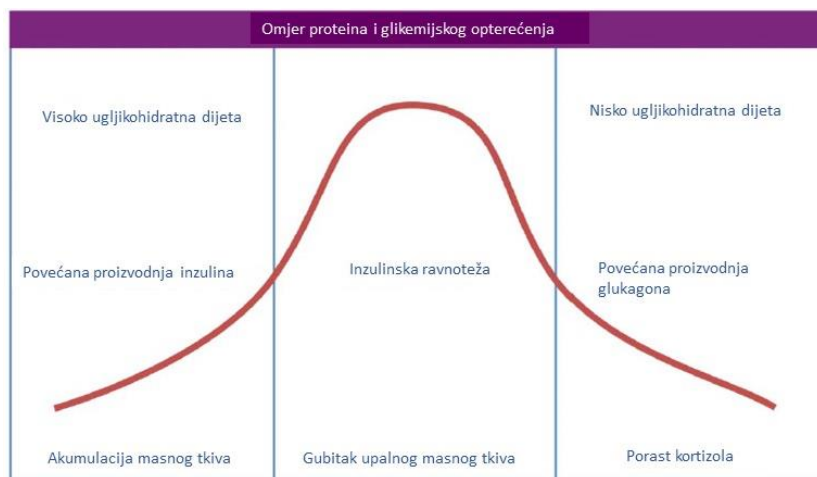
#### 2.3.7. Začini i začinsko bilje

Mnogi začini i začinsko bilje imaju sličan utjecaj na upalu kao i preostale protuupalne komponente prehrane te se njihovim dodatkom taj učinak može samo još dodatno povećati. S obzirom da su količine ispitivane u studijama prilično visoke, potrebno ih je uključivati u prehranu što je češće moguće kako bi se ostvario njihov željeni potencijal. Đumbir i kurkuma tako se ističu sa najvećim

brojem studija koje potvrđuju njihov utjecaj na upalu. Oni inhibiraju IL-2, TNF- $\alpha$  i IL-8, koji su proupalni citokini te također inhibiraju leukotriene i sintezu prostaglandina (Mahluji i sur., 2013; Yallapu i sur., 2015; Aggarwal i sur., 2013; Jurrenka, 2009). Osim đumbira i kurkume, ovdje se ubrajaju i začini poput origana, papra, češnjaka, ružmarina, cimeta, bosiljka i majčine dušice čija se antioksidativna i protuupalna svojstva povezuju s tri glavne skupine spojeva: terpenima, fenolnim kiselinama i flavonoidima. Svakako ih se treba uvrstiti u prehranu s obzirom da već male količine učestalog unosa mogu imati povoljan učinak na zdravlje (Rakel i Rindfleisch, 2005).

## 2.4. PROTUUPALNA PREHRANA

Unatoč sve većoj svijesti o zdravstvenoj dobrobiti protuupalne prehrane, opće definiran obrazac prehrane i dalje ne postoji. 1995. godine u knjizi „*The Zone Diet*“, autor Barry Sears po prvi puta spominje takav oblik prehrane. Koncept kojim je došao do preporučenog omjera makronutrijenata, temeljio se isključivo na njihovom utjecaju na razine kortizola i inzulina. Naime, promatrajući kako se povećanjem udjela jednog makronutrijenta, udio drugog mora sniziti, što posljedično utječe i na razine hormona, Sears je opisao poželjni uravnoteženi odnos zvonolikom krivuljom temeljenom na omjeru proteina i glikemijskog opterećenja (Sears, 1995) (Slika 1).



Slika 1. Hormonalne promjene kao posljedica različitih udjela makronutrijenata i različitog glikemijskog opterećenja (Sears, 2015)

Vidljivo je kako previsok udio ugljikohidrata u prehrani potiče prekomjernu proizvodnju inzulina. Pridoda li se tome i viši unos  $\omega$ -6 masnih kiselina, to vodi ka povećanju stanične upale. S druge

strane, prenizak udio ugljikohidrata izaziva ketozu s odgovarajućim porastom kortizola (Ebbeling i sur., 2012). Između navedenih hormonalnih ekstrema nalazi se područje ravnoteže, stabilnih razina inzulina i glukoze u krvi, koje rezultira većom sitošću i manjim osjećajem umora. Kada se u cjelokupnu sliku uračuna i ukupni sadržaj masti, protuupalna prehrana bi se temeljila na 40% ugljikohidrata iz namirnica niskog glikemijskog opterećenja, 30% proteina iz namirnica sa smanjenim udjelom masti i 30% pretežito mononezasićenih masnih kiselina, sa vrlo niskim udjelom zasićenih i  $\omega$ -6 masnih kiselina. Pretvorimo li to u brojčane vrijednosti; na 1g masti konzumiraju se 2g proteina i 3g ugljikohidrata. Također, predloženi protuupalni obrazac prehrane bio bi i niže energetske vrijednosti, kako bi se spriječili upalni procesi izazvani prekomjernim unosom energije (Sears, 2015).

Prva klinička studija koja je potvrdila ovakav omjer makronutrijenata u liječenju dijabetesa objavljena je 1998.godine. Pokazalo se kako se već nakon četiri dana, i prije gubitka tjelesne mase, inzulinska rezistencija značajno smanjila (Markovic i sur., 1998). Godinu nakon, na Harvardu je provedeno pažljivo kontrolirano kliničko ispitivanje na djeci prekomjerne tjelesne mase gdje su također potvrđene brze hormonalne promjene i zadovoljavajuća sitost (Ludwig i sur., 1999). 2007.godine, „Dijabetički Centar Joslin“ na Harvardu, objavio je nove prehrambene smjernice za liječenje pretilosti, metaboličkog sindroma i dijabetesa (Joslin Diabetes Research Center). Te su se smjernice sastavom makronutrijenata i sadržajem energije pokazale gotovo identične onima nastalim desetljeće ranije (Sears, 1995). Uslijedio je velik broj kliničkih studija koje su slijedeći navedeni omjer makronutrijenata dokazale značajnu redukciju tjelesne mase, poboljšane razine inzulina, povećani gubitak masnog tkiva, povećanu sitost i ono najvažnije, smanjenu staničnu upalu (Layman i sur., 2003; Johnston i sur., 2006; Lasker i sur., 2008; Layman i sur., 2009). Knjiga „The Zone Diet“ predstavila je tako fenomen novog razdoblja nisko ugljikohidratnih dijeta. Bazirana isključivo na teoriji, dovela je do brojnih pitanja i negodovanja od strane medicinske i nutricionističke struke. Stoga, Samuel N. Cheuvront, u svojoj publikaciji iznosi znanstveno-kritički osvrt na činjenice navedene u popularnom djelu B. Searsa (2003). On se osvrće na temeljni princip ove dijete, u kojem omjer proteina i ugljikohidrata (P:U) iznosi 0,75 te tako povoljno utječe na omjer inzulina i glukagona (I:G) u kataboličkom okruženju, pogodnom za redukciju tjelesne mase i upalnih stanja. Navodi istraživanje Spillera i sur. (1987), koji su ispitanicima davali različite omjere proteina i ugljikohidrata putem tekućih bolusa te potom mjerili akutni odgovor inzulina i glukagona nakon obroka. Područje ispod krivulje za inzulin bilo je podjednako za svaki od tri P:U

omjera (0,27, 0,58, 0,86), što upućuje na sličnu količinu oslobođenog inzulina. Westpahl i sur. (1990), također su potvrdili sličan efekt inzulina i glukagona nakon unosa P:U omjera sličnog konvencionalnom (0,20), i omjeru „The Zone“ dijete (0,60 i 1,00). Stoga, nije utvrđena razlika u području ispod krivulje za glukozu, inzulin niti za glukagon, kao posljedica različitih P:U omjera. U jedinoj studiji koja je promatrala učinak različitih P:U omjera nakon šest mjeseci, Linn i sur. (2000) došli su do zaključka kako P:U omjer od 0,6-1,0 nema značajniji utjecaj na sagorijevanje masnog tkiva, redukciju tjelesne mase ili bilo koji drugi fenomen povezan sa I:G omjerom, u odnosu na konvencionalne preporuke makronutrijenata (2000). Time je Cheuvront želio ukazati kako znanstvena literatura ne podupire „The Zone“ dijetu kao prehrambeni obrazac za unaprijeđenje zdravlja (2003).

Novijim istraživanjima, mediteranska i Okinawa prehrana identificiraju se kao prehrambeni obrasci sa protuupalnim svojstvima (Willcox i sur., 2009; Esposito i sur., 2004). Stoga se i najčešće korištena definicija protuupalne prehrane sastoji od inkorporiranih komponenti obje, uz preporuku za uravnoteženje omjera makronutrijenata. Osim što opisuje opći prehrambeni obrazac, protuupalna prehrana uključuje uporabu začina i začinskog bilja te dodataka prehrani koji doprinose cjelokupnom nutritivnom pristupu (Kohastu, 2012; Sears, 2015; Galland, 2010). Okinawa prehrana, nazvana prema najjužnijoj Japanskoj prefekturi ima visoki unos voća i povrća sa smanjenim unosom mliječnih proizvoda i crvenog mesa. Gledajući u cjelosti, u odnosu na već definirane značajke mediteranske prehrana, Okinawa prehrana ima značajno niži unos masti (Willcox i sur., 2009).

## **2.5. DIJETOTERAPIJA**

Dijetoterapija objedinjuje znanja o odabiru odgovarajuće hrane i prehrambenih obrazaca koji omogućuju normalne fiziološke procese, prevenciju bolesti te osnovno i potporno liječenje bolesti (Vranešić Bender, 2014). Odlukom Ministarstva zdravlja, svakom se bolesniku u bolnici određuje dijeta sukladno njenoj namjeni. Kroz karakteristiku dijete dana je uputa za vrstom, količinom, načinom pripreme i brojem serviranja određene hrane (Odluka, 2015). Unatoč kompleksnom i različitom pristupu prema svakom od pacijenata, promjenu prehrambenih navika svrstavamo na prvo mjesto u svakom od njih (Verschuren, 2012). Nutritivna terapija osim što je ključni faktor korekcije većine čimbenika rizika; tjelesne mase, koncentracije lipoproteina, krvnog tlaka,



homeostaze glukoze i inzulina, oksidativnog stresa i upale (Esposito i sur., 2017), pruža i izravni pozitivan utjecaj kojim se osigurava brži oporavak pacijenata. Kao i svaki dio rehabilitacijskog procesa, i dijetoterapija je individualizirana ovisno o zdravstvenom statusu pacijenta. Intervencije se kreću od prilagođavanja energetske unosa, udjela pojedinih makro i mikronutrijenata pa sve do isključivanja određenih tvari iz prehrane. Značajan segment svakako čini i multidisciplinarni pristup temeljen na edukacijama pacijenata i interakcijama s drugim stručnjacima. Time je osigurana odgovarajuća i uravnotežena prehrana koja pomaže poboljšanje cjelokupnog zdravstvenog statusa, i sam oporavak, te brži povratak svakodnevnim aktivnostima (Antonić Degač i sur., 2007). U nastavku će biti opisane mediteranska, dijabetička i pankreatička prehrana, koje iako različite, povoljno djeluju na svako od njima svojstvenih klinički definiranih stanja.

#### 2.5.1. Mediteranska prehrana

Trenutno se smatra da je mediteranska prehrana zdravstveno najpovoljniji prehrambeni obrazac. Ta tvrdnja potvrđena je mnogim epidemiološkim i eksperimentalnim znanstvenim istraživanjima koje ukazuju na nižu stopu morbiditeta uslijed kroničnih bolesti te na produljeni životni vijek populacije mediteranskih zemalja. Tradicionalna mediteranska prehrana zahvaljujući svojim blagotvornim komponentama povećava otpornost na oksidativni stres čime štiti od infarkta miokarda, kolorektalnog tumora te tumora dojke i prostate, dijabetesa, upale i drugih patološki povezanih bolesti (Trichopoulou i sur., 1997; Willet i sur., 1995; Serra Majem, 2001). Ne postoji nešto što možemo nazvati jedinstvenom i univerzalnom mediteranskom prehranom, međutim, ono što ju ističe kao specifičnu podrazumijeva visok unos voća i povrća, cjelovitih žitarica, leguminoza i orašastih plodova te maslinova ulja kao vodećeg izvora prehrambenih masti. Umjeren je unos ribe, peradi i mliječnih proizvoda te jaja u količini manjoj od četiri puta tjedno. Crveno se meso može konzumirati isključivo nekoliko puta mjesečno dok je konzumacija vina nešto manje ograničena učestalošću, ali količinom svakako te ukoliko se i konzumira poželjno je da to bude uz obrok (Aros i Estruch, 2013; Schroeder, 2007).

Kao nezamjenjivi dio svih varijacija mediteranske prehrane posebno se ističe maslinovo ulje. U njegovom sastavu prevladava izrazito visok udjel jednostruko nezasićene oleinske kiseline (70-80%) koja ima značajnu biološku i prehrambenu vrijednost te je lako probavljiva. Potvrđeno istraživanjima, zabilježeno je njezino pozitivno djelovanje na uzročnike metaboličkog sindroma i čimbenike koji uzrokuju kardiovaskularne bolesti (Dobrić, 2016). Prednost u prehrani stoga treba

dati uljima bogatim MUFA-ma i proizvodima bogatim  $\omega$ -3 masnim kiselinama (masna riba, orašasti plodovi, lanene sjemenke, neka biljna ulja), dok bi unos SFA bilo poželjno ograničiti na manje od 7% (poglavito reducirati unos palmitinske i stearinske kiseline) ukupnog energetskeg unosa, a trans-masnih kiselina na manje od 1%. Ono što bi također trebalo ograničiti je neprimjereno visok unos kuhinjske soli koji se povezuje s razvojem i perzistiranjem arterijske hipertenzije (Ružić, 2014).

#### 2.5.2. Dijabetička prehrana

Šećerna bolest ili *diabetes mellitus* (DM) je metabolički poremećaj obilježen stanjem kronične hiperglikemije s poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, masti i proteina zbog oštećene sekrecije inzulina i/ili djelovanja inzulina. Kako bi se omogućila što bolja prevencija šećerne bolesti i regulacija glikemije, pravilna prehrana ima važnu ulogu. Njezine su temeljne komponente planiranje unosa energije, ritma obroka (tri do pet pravilno raspoređenih obroka tijekom dana ovisno o terapiji), sastava makronutrijenata uz prehrambena vlakna, a ukupni se dnevni unos namirnica određuje ovisno o tjelesnoj masi i aktivnosti (Jurišić-Eržen, 2014). Osobama sa DT1 cilj je omogućiti slobodnu prehranu s fleksibilnim rasporedom obroka kako bi se uz minimalne oscilacije održala normoglikemija. U praksi bi to značilo kako prilikom bazal-bolusne terapije, dozu inzulina uvjetuje količina ugljikohidrata u obroku koji slijedi; za 15 g ugljikohidrata potrebna je 1 jedinica inzulina da bi glikemija ostala kao prije obroka (Pavlić-Renar, 2009). Planiranje obroka i veličina serviranja te pravilan odabir namirnica, pristup je koji više odgovara osobama sa DT2. Njihova se prehrana ne razlikuje od prehrane zdravih osoba pa je preporučeni unos ugljikohidrata (s niskim GI) od 45 do 60% od ukupnog energijskog unosa, unos masti do 35%, proteina od 12 do 20% i topljivih prehrambenih vlakana više od 25 g/dan (Kokić i sur., 2011). Prednost se daje složenim ugljikohidratima iz povrća, voća, cjelovitih žitarica, leguminoza i mliječnih proizvoda u odnosu na druge izvore, posebice one koji sadrže dodane masti, šećere ili natrij (Evert i sur., 2013). Prema novim internacionalnim prehrambenim smjernicama (ADA, 2019) primarno se naglašava važnost kvalitete konzumirane hrane. Nema idealnog energijskog udjela niti idealnog udjela makronutrijenata (ugljikohidrata, masti i proteina) u svakodnevnoj prehrani, već oni ovise isključivo o bolesnikovim potrebama, terapiji i ciljevima liječenja. Naposljetku, neupitno je kako bi svi bolesnici koji uzimaju inzulin ili oralne hipoglikemike trebali izbjegavati unos alkohola jer njihovi metaboliti blokiraju glukoneogenezu, čime se povećava rizik

od hipoglikemije. Ukoliko se i konzumira, treba ga izbjegavati uvečer zbog mogućnosti noćnih hipoglikemija koje predstavljaju posebnu opasnost u oboljelih od dijabetesa (Kokić i sur., 2011).

### 2.5.3. Pankreatička prehrana

Pankreatitis je upalno stanje gušterače koje često iz svojeg akutnog stanja može prijeći u kroničnu bolest. Bolesnici s pankreatitisom imaju povećane nutritivne potrebe zbog upale, dok s druge strane, zbog boli, mučnine i povraćanja pate od energijskog, proteinskog ili nutritivnog deficita. Osnovni cilj nutritivne njege bolesnika s pankreatitisom jest osigurati adekvatan unos energije. To je osobito važno u bolesnika s akutnim pankreatitisom u kojih se pokazalo kako pravilna prehrana može smanjiti komplikacije i skratiti vrijeme boravka u bolnici. Prehrana kod bolesti gušterače razlikuje se ovisno o težini akutnog stanja i stupnju razvoja bolesti. Nakon poštene dijeta slijedi uvođenje lako probavljivih namirnica bogatih ugljikohidratima. Iz tog se stupnja isključuje svježe voće i povrće, mahunarke, žitarice, meso te dodavanje bilo kakvih masnoća. Tek se treći stupanj prehrane smatra potpunom pankreatičkom dijetom, namijenjenom bolesnicima s akutnim pankreatitisom u remisiji i bolesnicima s kroničnim pankreatitisom. Karakterizira ju ograničen unos masti, ali i namirnica bogatih složenim ugljikohidratima u 4-5 obroka na dan. Kao izvor proteina i masti preporučuju se namirnice biljnog porijekla, dobro kuhane i, ako je potrebno, u početku pasirane. Prehrambena se vlakna pak nastoje ograničiti jer mogu apsorbirati enzime gušterače, dodane kao nadoknada uz svaki obrok, i tako omesti apsorpciju nutrijenata. Iz tog se razloga ne preporučuju cjelovite žitarice i njihovi proizvodi, već njihove rafinirane varijante. Ne preporučuju se niti prerađevine mesa i žitarica s obzirom da često obiluju skrivenim mastima, šećerima, solima i aditivima. Masti su tijelu neophodne, međutim, u ovom su slučaju prisutne u iznimno malim količinama koje se mogu postupno povećavati. Napretkom oporavka pacijenti mogu podnositi i 50-80 g masti na dan, ukoliko najveći dio potječe od srednje lančanih triglicerida koji manje opterećuju probavni sustav (za njihovu probavu nisu potrebne žučne kiseline). U odnosu na prethodno navedene prehrambene obrasce mediteranske i dijabetičke dijeta, pankreatička se dijeta smatra visoko ugljikohidratnom s udjelom od čak 60 do 80% u ukupnom energijskom unosu (Obrovac Glišić, 2014).

## **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

### **3.1. ISPITANICI**

Za potrebe ovog rada korištena je interna baza podataka Odjela za prehranu Kliničke bolnice Dubrava iz koje su prikupljeni podaci za 88 bolesnika s neodgovarajuće reguliranom šećernom bolesti tipa 2, tijekom godine dana. Uključeni bolesnici prisustvovali su programu dijabetološke dnevne bolnice, Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničke bolnice Dubrava u trajanju od 5 dana, a potom su praćeni kontrolnim pregledom nakon 6 mjeseci. Svaka edukacijska skupina sastojala se od 5-8 bolesnika. Nutritivna edukacija od strane kliničkog nutricionista provodila se svaki dan u trajanju od 60 minuta te je uključivala edukaciju o pravilnoj prehrani i mijenjanju životnih navika prema preporukama Američkog društva za dijabetes (ADA, 2018). Tijekom boravka u dnevnoj bolnici pacijenti su mogli birati između 3 različita jelovnika unutar dijabetičke dijeta (mediteranska dijeta, dijabetička dijeta i pankreatička dijeta), ne znajući pritom koju dijetu biraju. Jelovnici su prilagođeni broju obroka i energetske vrijednosti te sastavljeni prema smjernicama Američkog društva za dijabetes. Navedene tri dijete poslužile su u radu za daljnje analize.

### **3.2. METODE RADA**

Istraživanje se sastoji od dva dijela koji se međusobno nadopunjuju. Prvi dio odnosio se na analizu jelovnika mediteranske, dijabetičke i pankreatičke dijeta, koju su pacijenti imali na izbor tijekom boravka u dnevnoj bolnici, za vrijeme trajanja edukacije o pravilnoj i uravnoteženoj dijabetičkoj prehrani. Drugi dio odnosi se na obradu antropometrijskih i biokemijskih parametara koji su prikupljeni od pacijenata prilikom zaprimanja u dnevnu bolnicu.

#### **3.2.1. Antropometrijske metode**

Pri dolasku u dnevnu bolnicu svim su pacijentima utvrđeni sljedeći antropometrijski parametri: tjelesna masa, tjelesna visina i opseg struka. Tjelesna masa mjerena je vagom Digitron JIK-6CAB u trenutnoj odjeći i bez obuće, s rukama ispruženima uz tijelo. Također bez obuće, na ravnoj i čvrstoj podlozi, stadiometrom TTM Zagreb M130, izmjerena je tjelesna visina pacijenata. Noge ispitanika morale su biti jedna uz drugu dok pete dodiruju mjernu skalu, tijelo uspravno, ramena opuštene, a glava u položaju tzv. frankfurtske horizontale (Lee i Nieman, 2003). Pomoću tjelesne mase i tjelesne visine izračunate su vrijednosti indeksa tjelesne mase [ $ITM = TM \text{ (kg)} / TV \text{ (m)}^2$ ].

Stupanj uhranjenosti definiran je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO). Opseg struka mjeren je neelastičnom mjernom vrpcom na procijenjeno najvišoj točki suprailijačne kosti.

### 3.2.2. Biokemijske metode

Analiza uzoraka krvi ispitana je u Biokemijskom laboratoriju Kliničke bolnice Dubrava. Uzorci su skupljeni prilikom dolaska pacijenata u dnevnu bolnicu, te dogovorenom kontrolom nakon šest mjeseci. Biokemijskom analizom lipida i lipoproteina određena je koncentracija za trigliceride, LDL- i HDL-kolesterol. Referentne vrijednosti za navedene parametre iznose:

- Trigliceridi ( $< 1,7 \text{ mmol L}^{-1}$ )
- LDL-kolesterol ( $< 3,0 \text{ mmol L}^{-1}$ )
- HDL-kolesterol ( $> 1,2 \text{ mmol L}^{-1}$ )

### 3.2.3. Upalni indeks prehrane (*eng. Dietary Inflammatory Index, DII*<sup>®</sup>)

Protuupalni učinak mediteranske, dijabetičke i pankreatičke dijeta utvrđen je uz pomoć upalnog indeksa prehrane (DII<sup>®</sup>) razvijenog od strane Shivappe i sur., 2013. Navedeni indeks uključuje 45 parametara, pri čemu ih je 9 definirano kao proupalne komponente (energija, proteini, ukupne masti, ugljikohidrati, zasićene masne kiseline, trans masne kiseline, kolesterol, željezo i vitamin B<sub>12</sub>), a preostalih 36 kao protuupalne komponente (MUFA, PUFA,  $\omega$ -3 masne kiseline,  $\omega$ -6 masne kiseline, prehrambena vlakna, alkohol, vitamini A, D, E, C i B<sub>6</sub>,  $\beta$ -karoten, tiamin, riboflavin, niacin, folna kiselina, Mg, Se, Zn, flavan-3-oli, flavoni, flavonoli, flavononi, antocijanidini, izoflavoni, kofein, češnjak, luk, papar, origano, ružmarin, eugenol, šafran, đumbir, kurkuma). DII<sup>®</sup> je izračunat za 70 slučajno odabranih dnevnih jelovnika, triju promatranih dijeta. Tako su za mediteransku dijetu analizirani jelovnici sastavljeni od pet obroka (doručak, užina 1, ručak, užina 2 i večera), za dijabetičku od šest obroka (doručak, užina 1, ručak, užina 2, večera i noćni obrok) te za pankreatičku od tri obroka (doručak, ručak i večera). Na temelju dobivenih normativa izračunata je energijska i hranjiva vrijednost te udio fitokemikalija svakog pojedinog jela. Pritom su korištene baze s kemijskim sastavom hrane i pića koje sadrže sve tražene parametre (Fødevaredata, 2019; USDA Food Composition Databases). S obzirom na različite načine termičke obrade, vrijednosti polifenola u sirovim namirnicama naknadno su korigirane određenim korekcijskim faktorima. Kuhane su se namirnice množile sa 1,5, pržene sa 0,56 i pečene sa faktorom retencije 0,5 (Rothwell i sur., 2015). Zatim, za svaki od parametara izračunata je z-vrijednost, na način da se prosječni unos u dijeti oduzima od globalnog prosječnog unosa, i dijeli

sa standardnom devijacijom. Dobivene vrijednosti pretvaraju se u percentile centrirane u nuli, kako bi se smanjilo tzv. „desno skretanje“, odnosno značajno odstupanje rezultata. Iznos se potom udvostručuje i umanjuje za jedan te se svaki od parametara množi sa njemu odgovarajućom vrijednosti protuupalnog ili proupalnog učinka. Svi se rezultati upalnih učinaka (*eng. Inflammatory effect score*) u konačnici zbrajaju, a dobivena vrijednost predstavlja ukupni DII® rezultat za svaku od promatranih dijeta. Na temelju tako analiziranih 27 dana mediteranske, 28 dana dijabetičke i 15 dana pankreatičke dijeta, izračunate su njihove dnevne DII® vrijednosti, u konačnici izražene kao prosječne vrijednosti za svaku od pojedinih dijeta. Veći, odnosno pozitivniji DII® ukazuje na proupalni potencijal prehrane, a niži, odnosno negativniji DII® rezultat na protuupalni potencijal prehrane (Shivappa i sur., 2013).

#### 3.2.4. Indeks lipidnog akumulacijskog produkta (*eng. Lipid accumulation product, LAP*)

Temeljem prikupljenih antropometrijskih parametara za sve pacijente izračunat je indeks lipidnog akumulacijskog produkta (LAP). LAP se temelji na kombinaciji dvije sigurne varijable, opsegu struka (*eng. waist circumference, WC*) i serumskim trigliceridima (TG) (Kahn, 2005). Njegove su vrijednosti izračunate sljedećim formulama (Wang i sur., 2018):

$$[1] \text{ LAP} = \text{TG (mmol L}^{-1}\text{)} \times [\text{WC (cm)} - 58] \text{ za žene;}$$

$$[2] \text{ LAP} = \text{TG (mmol L}^{-1}\text{)} \times [\text{WC (cm)} - 65] \text{ za muškarce.}$$

#### 3.2.5. Kardiometabolički indeks (*eng. Cardiometabolic index, CMI*)

Modifikacijom parametara prethodno spomenutog LAP indeksa, s omjerom triglicerida i HDL-a te omjerom opsega struka i tjelesne visine, dobiven je kardiometabolički indeks. Omjer opsega struka i visine (*eng. Waist circumference-to-Height ratio, WHtR*), pokazao se kao puno značajniji prediktor rizika od kardiovaskularnih bolesti, u odnosu na prethodno korišteni ITM ili opseg struka (Lee i sur., 2008; Gruson i sur., 2010; Ashwell i sur., 2012). CMI se stoga smatra vjerodostojnijim markerom metaboličkog sindroma u odnosu na LAP indeks. Njegove su vrijednosti izračunate sljedećom formulom (Wang i sur., 2018):

$$[3] \text{ CMI} = \text{TG/HDL} \times \text{WHtR}; \text{ WHtR} = \text{WC (cm)}/\text{TV (cm)}$$

#### 3.2.6. Statističke metode

Unos i obrada podataka omogućeni su korištenjem programa Excel i Word, Microsoft Office 365 paketa te statističkog programa STATISTICA, verzije 7.1 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

Kvantitativni podaci s normalnom raspodjelom prikazani su kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija, dok su oni sa nesimetričnom raspodjelom prikazani kao medijan i interkvartilni raspon, što je provjereno Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Za usporedbu antropometrijskih i biokemijskih varijabli ispitanika korišten je t-test za ponavljane parametrijske uzorke. Nadalje, tijekom analize i obrade podataka različitih prehrambenih obrazaca, korišten je Kruskal-Wallis test za nezavisne neparametrijske vrijednosti, za nesimetrično raspodjeljene varijable i ANOVA-test za parametrijske vrijednosti, za normalno raspodijeljene varijable. Rezultati se smatraju statistički značajnima kod 95% ( $p < 0,05$ ) te je za takve parametre proveden i post-hoc Scheffe test usporedbe.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

Podaci prikupljeni analizom mediteranske, dijabetičke i pankreatičke dijete koje se poslužuju u Kliničkoj bolnici Dubrava, obrađeni su s ciljem procjene njihova protuupalnog, odnosno proupalnog potencijala. Također, htjela se uspostaviti povezanost odabranih prehrambenih obrazaca sa biokemijskim i antropometrijskim parametrima ispitanika te njihov potencijalni učinak na zdravstveni status.

### 4.1. ISPITANICI

Od ukupno 88 ispitanika uključenih u istraživanje, njih 45 (51%) bilo je muškog, a 43 (49%) ženskog spola (Tablica 1). Globalno gledajući; oko 15,6 milijuna muškaraca više, u odnosu na žene, boluje od šećerne bolesti (215,2 milijuna muškaraca naprema 199,5 milijuna žena), međutim, očekivanja su da će se ta razlika između spolova smanjiti do 2040. godine (IDF, 2015). Prosječna životna dob ispitanika bila je  $62 \pm 11$  godina, što odgovara dobnoj skupini, od 20 do 79 godina, sa najvećom učestalosti (8,3%) šećerne bolesti tipa 2. Ukoliko se rast nastavi jednakom brzinom, do 2030. godine očekuje se porast oboljelih na 552 milijuna (Wild i sur., 2004). U Republici Hrvatskoj prevalencija DT2 iznosi 6,1% u dobnoj skupini od 18 do 65 godina dok je u starijoj dobi značajno viša (između 15 i 20%). Stoga se sveukupna prevalencija u osoba od 20-80 godina procjenjuje na oko 9,2% (Jurišić-Eržen, 2014).

Tablica 1. Raspodjela ispitanika obuhvaćenih istraživanjem s obzirom na spol i dob ( $\bar{x} \pm SD$ )

Ispitanici uključeni u istraživanje		Muškarci	Žene	Ukupno
Početak (n=88)	n (%)	51%	49%	100%
	Dob (god)	$61 \pm 12$	$62 \pm 10$	$62 \pm 11$
Nakon 6 mjeseci (n=17)	n (%)	12%	7%	19%
	Dob (god)	$68 \pm 7$	$66 \pm 8$	$67 \pm 7$

Nakon šest mjeseci, kao što je vidljivo u tablici 1, na dogovorenoj se kontroli pojavilo samo 19% ispitanika od ukupnog početnog broja (n=88). Od 17 ispitanika koji su završili istraživanje, njih 11 bilo je muškog spola te samo 6 ispitanica ženskog spola. Prosječna životna dob tako smanjenog uzorka bila je nešto viša, iznoseći  $67 \pm 7$  godina. U daljnjem će se istraživanju stoga uspoređivati početne i konačne vrijednosti biokemijskih parametara za samo 17 ispitanika koji su došli na kontrolni pregled nakon 6 mjeseci.



## 4.2. UPALNI INDEKS PREHRANE (DII®)

Svim ispitanicima u dnevnoj bolnici bila su ponuđena tri različita menija pri čemu je svaki meni predstavljao jednu dijetu, mediteransku, dijabetičku ili pankreatičku dijetu. Pacijenti pri samom odabiru nisu znali o kojoj se dijeti radi. Ovim načinom, u dnevnoj se bolnici radi jedan dio provjere provedene edukacije jer pacijenti samim izborom hrane najbolje pokazuju naučeno. Pankreatička dijeta nije ponuđena s ciljem da se pacijentu oboljelom od DT2 sugerira neadekvatna prehrana, već jer se ona smatra visoko-ugljikohidratnom dijetom što nije najpoželjnija opcija za pacijenta s dijabetesom, ali je svakako njemu privlačna. Prosječna DII® vrijednost izračunata je za svaki od navedenih prehranbenih obrazaca (Tablica 2) te je pritom uzeto u obzir: 27 dnevnih jelovnika mediteranske dijete, 28 dnevnih jelovnika dijabetičke dijete i 15 dnevnih jelovnika pankreatičke dijete. Razlog manjeg broja analiziranih jelovnika pankreatičke dijete je taj što se ona ponavlja svaka dva tjedna u bolničkom meniju. Rezultati su prikazani u obliku DII® vrijednosti, kao zbroj 39 prehranbenih komponenta za svaku od dijeta, te njihovih minimuma i maksimuma.

Tablica 2. Upalni potencijal mediteranske, dijabetičke i pankreatičke dijete

Parametri	Mediteranska dijeta (n = 27)	Dijabetička dijeta (n = 28)	Pankreatička dijeta (n = 15)	p - vrijednost
DII vrijednost	(-0,79) <sup>a</sup>	(-0,74) <sup>a</sup>	0,63 <sup>b</sup>	0,000
MIN	-2,30	-1,73	-0,47	
MAX	1,05	0,21	1,38	

p<0,05 ispitano Kruskal-Wallis testom za nezavisne neparametrijske varijable

<sup>a, b</sup> različita slova ukazuju na međusobnu razliku između pojedinih dijeta; ispitano Post-hoc Scheffe testom

S obzirom na navedene vrijednosti, mediteranska je dijeta pokazala najveći protuupalni potencijal (DII®=-0,79). Dijabetička ju dijeta slijedi u stopu (DII®=-0,74), dok se jedino pankreatička dijeta pokazala proupalnom (DII®=0,63). Naime, povoljniji se učinak iskazuje negativnijom DII® vrijednošću. Post-hoc Scheffe testom utvrđena je statistički značajna razlika između pankreatičke i mediteranske (p<0,0001) te pankreatičke i dijabetičke dijete (p<0,0001). Ukoliko se pogledaju minimalne (protuupalne) vrijednosti, mediteranska se dijeta opet ističe u odnosu na pankreatičku, međutim, dijabetička se dijeta pokazala kao ona sa najmanjom maksimalnom (proupalnom) DII® vrijednosti. Utjecaj prehrane na kroničnu upalu promatrali su i Steck i sur. (2014), uspoređujući DII® vrijednosti mediteranske, makrobiotičke i „fast-food“ prehrane. U izračun su uzeli po jedan tipični dnevni jelovnik, baziran na unosu od 2000 kcal, za svaki od prehranbenih obrazaca. Kao

konačni rezultat, sa uključenih i analiziranih svih 45 prehrambenih parametara, mediteranska i makrobiotička dijeta pokazale su značajni protuupalni potencijal. „Fast-food“ dijeta imala je visoku proupalnu DII<sup>®</sup> vrijednost (DII<sup>®</sup>=+4,07), što je i očekivano, u usporedbi sa protuupalnim DII<sup>®</sup> vrijednostima mediteranske (DII<sup>®</sup>=-3,96) i makrobiotičke (DII<sup>®</sup>=-5,54) dijetе (Steck i sur., 2014). Makrobiotička prehrana predstavlja svojevrsnu modifikaciju Japanske prehrane pa tako obiluje cjelovitim žitaricama, povrćem i grahoricama, sa smanjenim unosom ribe, voća i zaslađivača. Ima izrazito ograničen unos zasićenih i polinezasićenih masnih kiselina čime pozitivno djeluje na lipidni profil dijetе (Porrata-Maury i sur., 2012). Stoga, već samom analizom makronutrijenata, makrobiotička prehrana osigurava vodeći protuupalni učinak u odnosu na preostala dva obrasca (Steck i sur., 2014). Turner-McGrievy i sur. (2015), u provedenoj su studiji promatrali razliku prehrambenog unosa i DII<sup>®</sup> vrijednosti na pretilim ispitanicima i ispitanicima prekomjerne tjelesne mase. Provedbom dva 24-h prisjećanja (za dan u tjednu i dan vikenda) dobili su prosječnu kontrolnu dijetu ispitanika, koja se potom uspoređivala sa jednom od njima dodijeljenih dijeta; veganskom, vegetarijanskom, vegetarijanskom uz unos ribe, semivegetarijanskom ili klasičnom dijetom bez ograničenja pojedinih namirnica. Kontrole su provedene nakon dva i šest mjeseci. Statistički značajno niže prosječne DII<sup>®</sup> vrijednosti, u odnosu na kontrolnu dijetu, zabilježene su nakon dva mjeseca za vegansku (+0,3 naprema -1,2), vegetarijansku (+0,4 naprema -1,0) i vegetarijansku uz unos ribe (+0,9 naprema -0,7) dijetu. Nasumično odabrani ispitanici na veganskoj prehrani, pokazali su značajno poboljšanje u sastavu makronutrijenata u obje kontrolne točke. U odnosu na preostale četiri dijetе, unos masti i zasićenih masnih kiselina te kolesterola ovdje je posebno reducirana, što ne čudi s obzirom da namirnice poput sira, mlijeka i mliječnih proizvoda, peradi i govedine, nisu dio veganske prehrane, a ubrajaju se u najčešće izvore masti i zasićenih masnih kiselina u SAD-u (Cotton i sur., 2004). Svakako se može zaključiti kako naglasak nije na redukciji unosa masti, već na odabiru onih vrsta masti i ulja koja čine temelj kako mediteranske (Gabrić, 2016), tako i makrobiotičke i veganske prehrane. Veganska se prehrana, kao i već spomenute makrobiotička i mediteranska prehrana, temelji na visokom unosu voća i povrća, leguminoza i grahorica te cjelovitih žitarica, međutim, proteina isključivo i jedino biljnog porijekla (proizvodi animalnog porijekla nisu dio veganske prehrane) (Turner-McGrievy i sur., 2014). Unatoč modifikacijama u svakoj od navedenih protuupalnih prehrana, potvrđena je prednost sinergističkog učinka uravnotežene cjelovite prehrane, u odnosu na pojedinačno djelovanje svakog od nutrijenata.

Tablica 3. Prosječne vrijednosti makronutrijenata uključene u izračun DII® u promatranim dijetama

Prehrambeni parametri	Mediteranska dijeta (n = 27)	Dijabetička dijeta (n = 28)	Pankreatička dijeta (n = 15)	p - vrijednost
Makronutrijenti (jedinice)				
Energija (kcal)	2197,65 ± 180,79 <sup>c</sup>	2097,97 ± 151,82 <sup>c</sup>	2702,94 ± 110,85 <sup>d</sup>	0,000 <sup>a</sup>
Ukupne masti (g/dan)	68,23 ± 17,45	65,39 ± 15,11	77,03 ± 9,26	0,059 <sup>a</sup>
Ukupni ugljikohidrati (g/dan)	293,26 ± 29,27 <sup>c</sup>	272,17 ± 22,23 <sup>d</sup>	390,27 ± 36,95 <sup>c</sup>	0,000 <sup>a</sup>
Ukupni proteini (g/dan)	114,03 ± 18,76	119,23 ± 14,32	113,41 ± 12,13	0,375 <sup>a</sup>
Alkohol (g/dan)*	0,02 (0,02-0,05) <sup>c</sup>	0,02 (0,02-0,02) <sup>c</sup>	0,00 <sup>d</sup>	0,000 <sup>b</sup>
Kolesterol (mg/dan)*	222,40 (160,50-268,14)	229,30 (185,33-388,94)	216,50 (159,20-245,10)	0,174 <sup>b</sup>
Zasićene masti (g/dan)*	12,16 (10,89-16,04) <sup>c</sup>	14,37 (12,22-16,84) <sup>c</sup>	19,52 (16,77-21,41) <sup>d</sup>	0,000 <sup>b</sup>
MUFA (g/dan)*	15,84 (13,76-19,39)	16,43 (14,18-19,43)	16,01 (14,17-19,03)	0,901 <sup>b</sup>
PUFA (g/dan)*	19,52 (16,98-25,36)	21,44 (18,09-23,12)	21,28 (18,30-24,71)	0,827 <sup>b</sup>
Trans-masne kiseline(g/dan)*	0,23 (0,00-0,57) <sup>c</sup>	0,39 (0,19-0,42) <sup>c</sup>	0,60 (0,42-0,80) <sup>d</sup>	0,001 <sup>b</sup>
OMEGA 3 m.k. (g/dan)*	0,70 (0,53-0,93) <sup>c</sup>	1,05 (0,87-1,21) <sup>d</sup>	0,72 (0,47-0,82) <sup>c</sup>	0,000 <sup>b</sup>
OMEGA 6 m.k. (g/dan)*	1,40 (1,10-2,79)	2,06 (1,23-2,54)	1,61 (1,19-2,72)	0,818 <sup>b</sup>
Ukupna vlakna (g/dan)*	31,34 (25,87-36,33)	30,44 (24,74-33,32)	31,83 (27,40-35,95)	0,336 <sup>b</sup>

Vrijednosti su izražene kao  $\bar{X} \pm SD$

\*Vrijednosti su izražene medijanom i interkvartilnim rasponom (25-75)

<sup>a</sup> p<0,05 ispitano ANOVA testom za nezavisne parametrijske varijable

<sup>b</sup> p<0,05 ispitano Kruskal-Wallis testom za nezavisne neparametrijske varijable

<sup>c, d, e</sup> različita slova ukazuju na međusobnu razliku između pojedinih dijeta; ispitano Post-hoc Scheffe testom

Tablicom 3 prikazani su svi makronutrijenti i njihovi prosječni unosi. Statistički značajna razlika među trima prehrambenim obrascima vidljiva je već kod energetskeg unosa (p=0,000). Pankreatička se dijeta tako ističe većim energetskeg unosom u odnosu na mediteransku i dijabetičku, što i odgovara njezinom opisu „visoko ugljikohidratne“ dijete. Također, to je potvrđeno i statistički većim unosom ugljikohidrata (p=0,000) u odnosu na mediteransku dijetu, a posebice na dijabetičku dijetu, koja ima očekivano najniži unos. S obzirom da se u smjernicama pankreatičke prehrane navodi mogućnost zamjene cjelovitih žitarica, rafiniranim proizvodima (Obrovac-Glišić, 2014), to potencijalno opravdava veći unos zasićenih i trans-masnih kiselina, u odnosu na dijabetičku i mediteransku dijetu. Ove su masne kiseline tzv. „skrivenne“ komponente rafiniranih proizvoda, međutim, u ovom su slučaju rafinirani proizvodi preventivna opcija, kako se pretjeranim unosom vlakana ne bi apsorbirali svi uz obrok uneseni enzimi gušterače. Mediteranska i dijabetička dijeta pritom koreliraju jednako niskim vrijednostima zasićenih i trans-masnih kiselina, što upućuje i na bliskost njihovih protuupalnih učinaka. Ukoliko se pogleda omjer ω-6 i ω-3 masnih kiselina, on za gotovo sve tri dijete iznosi 2:1. Artemis P. Simopoulos (2016), u svojoj knjizi, spominje upravo omjere 2:1 te 1:1 kao one kojima treba težiti prilikom održavanja zdravlja. Također, navodi kako se omjer ω-6:ω-3 smatra najznačajnijom komponentom u

prevenciji pretilosti. S obzirom da se pretilost može prevenirati odgovarajućim prehranbenim obrascem, uravnoteženi omjer  $\omega$ -6 i  $\omega$ -3 masnih kiselina, od 2:1/1:1, uz uključenu tjelesnu aktivnost navodi kao ključne za protuupalni učinak i redukciju pretilosti. Nadalje, ukupni unos vlakana ne ukazuje na statistički značajnu razliku s obzirom da sve tri dijete zadovoljavaju poželjan unos iznad 25 g/dan (Kokić i sur., 2011). Rimm i sur. još su 1996. godine ustanovili, da se svakim povećanjem unosa vlakana za 10 g, rizik od kardiovaskularnih bolesti reducira za 19%. Osam godina kasnije, Knoop i sur. (2004) ukazali su kako je upravo konzumacija mediteranske prehrane bogate vlaknima, u periodu od deset godina, zaslužna za 29% niži mortalitet od kardiovaskularnih bolesti.

Tablica 4. Prosječne vrijednosti mikronutrijenata uključene u izračun DII® u promatranim dijetama

Prehranbeni parametri	Mediteranska dijeta (n = 27)	Dijabetička dijeta (n = 28)	Pankreatička dijeta (n = 15)	p - vrijednost
Mikronutrijenti (jedinice)				
Vitamin A (RE/dan)	882,75 ± 393,81 <sup>c</sup>	823,60 ± 337,80 <sup>c</sup>	1528,04 ± 633,38 <sup>d</sup>	0,000 <sup>a</sup>
β - karoten (mg /dan)*	9,04 (5,94-11,97) <sup>c</sup>	8,02 (5,51-11,03) <sup>c</sup>	20,84 (7,84-23,90) <sup>d</sup>	0,003 <sup>b</sup>
Vitamin D (μg/dan)*	0,99 (0,73-1,43) <sup>c</sup>	1,74 (0,98-2,59) <sup>d</sup>	1,25 (1,01-1,72) <sup>cd</sup>	0,013 <sup>b</sup>
Vitamin E (AT EQ/dan)	21,23 ± 5,75 <sup>c</sup>	16,42 ± 4,14 <sup>d</sup>	19,86 ± 3,59 <sup>cd</sup>	0,001 <sup>a</sup>
Vitamin C (mg/dan)	244,51 ± 85,24 <sup>c</sup>	251,78 ± 67,74 <sup>c</sup>	128,13 ± 22,42 <sup>d</sup>	0,000 <sup>a</sup>
Tiamin (mg/dan)*	1,28 (1,13-1,47) <sup>c</sup>	1,25 (0,89-1,53) <sup>c</sup>	0,71 (0,59-0,81) <sup>d</sup>	0,000 <sup>b</sup>
Riboflavin (mg/dan)*	1,68 (1,49-1,82) <sup>c</sup>	1,50 (1,17-1,76) <sup>c</sup>	1,20 (0,80-1,50) <sup>d</sup>	0,001 <sup>b</sup>
Niacin (mg/dan)*	24,70 (21,49-29,29) <sup>c</sup>	23,63 (21,32-25,85) <sup>cd</sup>	21,91 (19,66-23,32) <sup>d</sup>	0,033 <sup>b</sup>
Vitamin B6 (mg/dan)*	2,71 (2,12-3,32) <sup>c</sup>	2,28 (2,01-2,74) <sup>c</sup>	1,82 (1,67-1,93) <sup>d</sup>	0,000 <sup>b</sup>
Ukupni folat (μg/dan)	655,08 ± 161,35 <sup>c</sup>	550,07 ± 126,01 <sup>d</sup>	402,16 ± 84,88 <sup>e</sup>	0,000 <sup>a</sup>
Vitamin B12 (μg/dan)*	3,69 (2,68-4,79)	3,63 (2,66-5,22)	3,74 (3,39-4,19)	0,902 <sup>b</sup>
Magnezij (mg/dan)	317,18 ± 80,71 <sup>c</sup>	299,60 ± 67,45 <sup>c</sup>	199,35 ± 48,06 <sup>d</sup>	0,000 <sup>a</sup>
Željezo (mg/dan)*	11,24 (10,47-12,88) <sup>c</sup>	11,39 (9,90-13,28) <sup>c</sup>	7,66 (6,37-8,53) <sup>d</sup>	0,000 <sup>b</sup>
Cink (mg/dan)*	11,13 (9,65-12,63)	11,07 (9,68-12,00)	10,65 (9,54-11,55)	0,610 <sup>b</sup>
Selen (μg/dan)*	41,90 (28,22-57,99) <sup>cd</sup>	42,42 (31,12-84,79) <sup>c</sup>	29,18 (22,66-38,08) <sup>d</sup>	0,034 <sup>b</sup>

Vrijednosti su izražene kao  $\bar{X} \pm SD$

\*Vrijednosti su izražene medijanom i interkvartilnim rasponom (25-75)

<sup>a</sup> p<0,05 ispitano ANOVA testom za nezavisne parametrijske varijable

<sup>b</sup> p<0,05 ispitano Kruskal-Wallis testom za nezavisne neparametrijske varijable

<sup>c, d, e</sup> različita slova ukazuju na međusobnu razliku između pojedinih dijeta; ispitano Post-hoc Scheffe testom

U tablici 4 prikazane su prosječne vrijednosti mikronutrijenta na temelju kojih se izračunava DII®. Za sve je mikronutrijente utvrđena statistički značajna razlika među dijetama, osim za vitamine B12 i cink. Oni osim što su gotovo jednaki za sve dijete, zadovoljavaju i preporučene vrijednosti dnevnog unosa. Kako bi se zadovoljile i sve ostale potrebe za vitaminima i mineralnim tvarima, odgovarajući bi unos voća i povrća bio oko 400-500 g/dan, odnosno bilo bi ih poželjno raspodijeliti u svaki od pet uobičajenih dnevnih obroka i međuobroka. Bobičasto voće, lisnato povrće, krstašice,

mahunarke itd., visoko su zastupljene u mediteranskoj i dijabetičkoj, a nešto manje u pankreatičkoj dijeti, te imaju povoljan učinak na smanjenje upale i posljedičnog rizika od kardiovaskularnih bolesti i visokog krvnog tlaka (Reddy i Katan, 2004). Vitamin C stoga je i zastupljeniji u mediteranskoj i dijabetičkoj dijeti, s obzirom da se u pankreatičkoj ne preporuča visok unos svježeg voća te se većina hrane mora kuhati ili pasirati što utječe i na sam sastav namirnica (Obrovac Glišić, 2014). Magnezij je također značajno zastupljeniji u protuupalnoj mediteranskoj i dijabetičkoj dijeti dok je u pankreatičkoj njegova vrijednost niža. Kao glavni izvor magnezija ističu se cjelovite žitarice, zeleno lisnato povrće, orašasto voće i leguminoze, koje zbog visokog udjela vlakana nisu glavne komponente pankreatičke dijete. Obrnuto proporcionalan odnos, unosa magnezija i upale toliko je snažan, da se u studiji Cavicchie i sur. (2009) upravo magnezij, od ukupno 42 parametra, istaknuo kao faktor sa najjačim protuupalnim indeksom. Selen je pritom zastupljeniji u mediteranskoj i dijabetičkoj dijeti, štoviše, čak je i u skladu s preporučenim vrijednostima u odnosu na pankreatičku dijetu. On se prilikom unosa ugrađuje u selenoproteine i pokazuje razne antioksidacijske i protuupalne učinke te sudjeluje u proizvodnji aktivnog tiroidnog hormona. Međutim, njegovi utjecaji na zdravlje analizirani u mnogim istraživanjima, poprilično su oprečni. Jedino ukoliko je status selena nedovoljan, njegov će povećani unos pokazati povoljne učinke, u suprotnom (prekomjernim unosom) selen čak može povećati rizik od DT2 (Rayman, 2012).

Sljedeću skupinu prehrambenih parametara čine polifenoli, sekundarni biljni metaboliti. Oni su zasigurno najvažnija skupina fitokemikalija čije su zdravstvene koristi potvrđene brojnim studijama (Bravo, 1998). Njihovu podskupinu čine flavonoidi, od kojih su za izračun DII® vrijednosti odabrani flavonoli, flavoni, izoflavoni, antocijanidini, flavononi te flavan-3-oli. Od šest navedenih, jedino je unos izoflavona jednak nuli. Preostali parametri, iako prisutni, imali su minimalan unos što je vidljivo u tablici 5.

Tablica 5. Prosječne vrijednosti fitokemikalija uključene u izračun DII® u promatranim dijetama

Prehrambeni parametri	Mediteranska dijeta	Dijabetička dijeta	Pankreatička dijeta	p -
Fitokemikalije (jedinice)	(n = 27)	(n = 28)	(n = 15)	vrijednost
Kofein (mg/dan)	0,00	0,00	0,00	-
Flavonoli (g/dan)	0,02 (0,01-0,02) <sup>c</sup>	0,02 (0,01-0,02) <sup>c</sup>	0,01 (0,01-0,01) <sup>d</sup>	0,000
Flavoni (g/dan)	0,04 (0,02-0,06)	0,03 (0,02-0,04)	0,04 (0,04-0,06)	0,070
Izoflavoni (g/dan)	0,00	0,00	0,00	-
Antocijanidini (g/dan)	0,01 (0,00-0,01) <sup>c</sup>	0,01 (0,00-0,01) <sup>c</sup>	0,00 (0,00-0,01) <sup>d</sup>	0,001
Flavononi (g/dan)	0,00 <sup>c</sup>	0,00 <sup>c</sup>	0,00 (0,00-0,01) <sup>d</sup>	0,000
Flavan-3-oli (g/dan)	0,02 (0,02-0,03) <sup>c</sup>	0,03 (0,02-0,04) <sup>c</sup>	0,01 (0,01-0,02) <sup>d</sup>	0,000

Vrijednosti su izražene medijanom i interkvartilnim rasponom (25-75)

p<0,05 ispitano Kruskal-Wallis testom za nezavisne neparametrijske varijable

<sup>c, d, e</sup> različita slova ukazuju na međusobnu razliku između pojedinih dijeta; ispitano Post-hoc Scheffe testom

Flavoni su jedini parametar jednako zastupljen u sve tri promatrane dijete, stoga ne pokazuje statistički značajnu razliku (p=0,070). Kao najbitniji izvori flavona navode se peršin i celer, prisutni u svakoj od dijeta. Njihov se unos povezuje sa antioksidacijskim i protuupalnim učincima, što djeluje preventivno na kroničnu upalu (Middleton i sur., 2000). Meta-analiza epidemiološke studije, ukazala je na obrnuto proporcionalnu povezanost unosa flavonola i flavona sa koronarnom bolešću srca i srčanim udarom (Perez-Vizcaino i Duarte, 2010). Brojni dokazi stoga sugeriraju, da se jedino dugotrajnom konzumacijom prehrane bogate polifenolima mogu ostvariti zaštitni učinci od razvoja kroničnih i neurodegenerativnih bolesti (Scalbert i sur., 2005).

U tablici 6 prikazana je posljednja i ujedno najmanje zastupljena skupina prehrambenih parametara, začini i začinsko bilje koji su korišteni za izračun DII®. Đumbir, šafran, kurkuma te zeleni/crni čaj u promatranim dijetama nisu bili zastupljeni, dok su ružmarin, origano i eugenol prisutni u gotovo zanemarivim vrijednostima. Svakako najveći unos, kako u mediteranskoj tako i u dijabetičkoj dijeti, zabilježen je za luk, zatim za češnjak i u konačnici za papar. Benkeblia i Lanzotti (2007), u svojem su radu ukazali kako organosulfurne komponente iz luka i češnjaka imaju brojne pozitivne fiziološke učinke na pretilost. One smanjuju i sintezu kolesterola iz hepatocita, snižavaju krvni tlak te stimuliraju nespecifični imunološki odgovor. Pankreatička je dijeta pritom u potpunosti osiromašena unosom začina što je svakako imalo utjecaja na konačnu DII® vrijednost.

Tablica 6. Prosječne vrijednosti začina i začinskog bilja uključene u izračun DII® u promatranim dijetama

Prehrambeni parametri	Mediteranska dijeta (n = 27)	Dijabetička dijeta (n = 28)	Pankreatička dijeta (n = 15)	p - vrijednost
Začini (jedinice)				
Češnjak (g/dan)	3,00 (0,00-7,00) <sup>c</sup>	2,00 (0,00-5,00) <sup>c</sup>	0,00 <sup>d</sup>	0,001
Đumbir (g/dan)	0,00	0,00	0,00	-
Luk (g/dan)	20,00 (10,00-23,00) <sup>c</sup>	17,00 (8,00-28,00) <sup>c</sup>	0,00 <sup>d</sup>	0,000
Papar (g/dan)	2,01 (1,20-2,60) <sup>c</sup>	1,07 (0,80-1,51) <sup>d</sup>	0,00 <sup>e</sup>	0,000
Ružmarin (mg/dan)	0,00	0,00	0,00	0,275
Šafran (g/dan)	0,00	0,00	0,00	-
Origano (mg/dan)	0,00	0,00	0,00	0,305
Kurkuma (g/dan)	0,00	0,00	0,00	-
Eugenol (g/dan)	0,00	0,00	0,00	0,472
Zeleni/Crni čaj (g/dan)	0,00	0,00	0,00	-

Vrijednosti su izražene medijanom i interkvartilnim rasponom (25-75)

p<0,05 ispitano Kruskal-Wallis testom za nezavisne neparametrijske varijable

<sup>c, d, e</sup> različita slova ukazuju na međusobnu razliku između pojedinih dijeta; ispitano Post-hoc Scheffe testom

### 4.3. KARDIOMETABOLIČKI INDEKS I INDEKS LIPIDNOG AKUMULACIJSKOG PRODUKTA (CMI i LAP)

Od početnih 88 ispitanika, na kraju istraživanja je za izračun ispitivanih indeksa promatrano samo njih 17 koji su nakon 6 mjeseci došli na kontrolni pregled. Na taj način omogućena su ponovljena mjerenja antropometrijskih i biokemijskih parametara. Dobiveni rezultati prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Prosječne vrijednosti antropometrijskih parametara ispitanika na početku i na kraju istraživanja

Antropometrijski parametri	Početak (n = 17)	Nakon 6 mjeseci (n = 17)	p-vrijednost
Tjelesna masa (kg)	87,12 ± 20,35	84,82 ± 22,81	0,148
Opseg struka (cm)	107,24 ± 12,14	106,24 ± 14,31	0,538

Vrijednosti su izražene kao  $\bar{X} \pm SD$

p<0,05 ispitano t-testom za ponavljane parametrijske varijable

Prikupljenim podacima za tjelesnu masu i opseg struka ispitanika nije ustanovljena statistički značajna razlika između početnih mjerenja i onih provedenih nakon šest mjeseci. S obzirom da

prehrana ispitanika nije kontrolirana tijekom perioda od šest mjeseci, rezultati su očekivani. Kirk i sur. (2008) regresijskim su modelima ukazali kako gubitak tjelesne mase u oboljelih od DT2 nije jedini i nužni pokazatelj promjena biokemijskih parametara, triglicerida i lipidnog profila. Navedeni regresijski modeli sugeriraju i kako već sama kontrola tjelesne mase tijekom provođenja dijeta može smanjiti poželjni utjecaj smanjenja unosa ugljikohidrata na povećanje HDL vrijednosti i sniženje triglicerida. Stoga, svakako je pouzdanije promatrati biokemijske parametre prikazane tablicom 8.

Tablica 8. Prosječne vrijednosti biokemijskih parametara ispitanika na početku i na kraju istraživanja

Biokemijski parametri	Početak (n = 17)	Nakon 6 mjeseci (n = 17)	p-vrijednost
LDL kolesterol (mmol L <sup>-1</sup> )	3,20 ± 1,30	2,89 ± 1,05	0,041
HDL kolesterol (mmol L <sup>-1</sup> )	1,36 ± 0,42	1,41 ± 0,40	0,283
Trigliceridi (mmol L <sup>-1</sup> )	2,06 ± 1,02	1,53 ± 0,67	0,023

Vrijednosti su izražene kao  $\bar{X} \pm SD$   
 $p < 0,05$  ispitano t-testom za ponavljane parametrijske varijable

Usporedbom biokemijskih parametara ispitanika na početku istraživanja i nakon šest mjeseci utvrđena je statistički značajna razlika smanjenja vrijednosti LDL kolesterola ( $p=0,041$ ) i triglicerida ( $p=0,023$ ). Svi su ispitanici prošli petodnevnu edukaciju u dnevnoj bolnici kojom su dobili poželjne dijetetičke smjernice. Za pacijente oboljele od DT2 iznimno je važna kvaliteta i kvantiteta unesenih ugljikohidrata, te se njihova konzumacija direktno povezuje sa razinom serumskih triglicerida. U meta analizi provedenoj od strane Kirka i sur. (2008) dijeta sa sniženim unosom ugljikohidrata pokazala se djelotvornom prilikom liječenja DT2. Ne samo zbog poboljšanog glikemijskog profila, već i zbog povoljnog učinka na lipidni profil. Poboljšani status glukoze natašte, HbA1C, i triglicerida, u navedenoj je studiji bio vidljiv već kod umjerene redukcije ugljikohidrata. Takvi rezultati ukazuju kako je i sniženje triglicerida u naših ispitanika potencijalna posljedica smanjenja unosa jednostavnih ugljikohidrata. Sniženje vrijednosti LDL kolesterola također je značajno i u ovom istraživanju te upućuje na moguće usvajanje novih prehrambenih navika od strane ispitanika. De Natale i sur. (2009) prvi su potvrdili kako dijeta sa umjerenom količinom ugljikohidrata i bogata vlaknima (posljedično niskog glikemijskog indeksa



i glikemijskog opterećenja), bazirana na unosu leguminoza, voća, povrća i cjelovitih žitarica, inducira značajno sniženje postprandijalnih lipoproteina u oboljelih od DT2. Navedena obilježja savršeno odgovaraju karakteristikama dijabetičke i mediteranske dijeta, kao poželjnim obrascima prehrane za ovaj profil ispitanika. To je potvrđeno i jednom od najduljih i najvećih randomiziranih kontroliranih studija, PREDIMED (Estruch i sur., 2018), koja je uspoređivala mediteranski prehrambeni obrazac sa obrascem smanjenog udjela masti. Nakon 4 godine, zabilježena je značajno bolja regulacija glukoze te 30% manji rizik za razvoj DT2, u grupi koja je konzumirala mediteransku dijetu. Također, konzumacijom mediteranske dijeta uz dodatni unos maslinova ulja i orašastih plodova definirano je i vidljivo sniženje kardiovaskularnog rizika, u ispitanika oboljelih od DT2 i zdravih ispitanika (Estruch i sur., 2018).

Kombinacijom prethodno izmjerenih antropometrijskih i biokemijskih parametara izračunati su; indeks tjelesne mase (ITM), lipidni akumulacijski produkt (LAP) i kardiometabolički indeks (CMI), prikazani tablicom 9.

Tablica 9. Prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase, lipidnog akumulacijskog produkta i kardiometaboličkog indeksa na početku i na kraju istraživanja

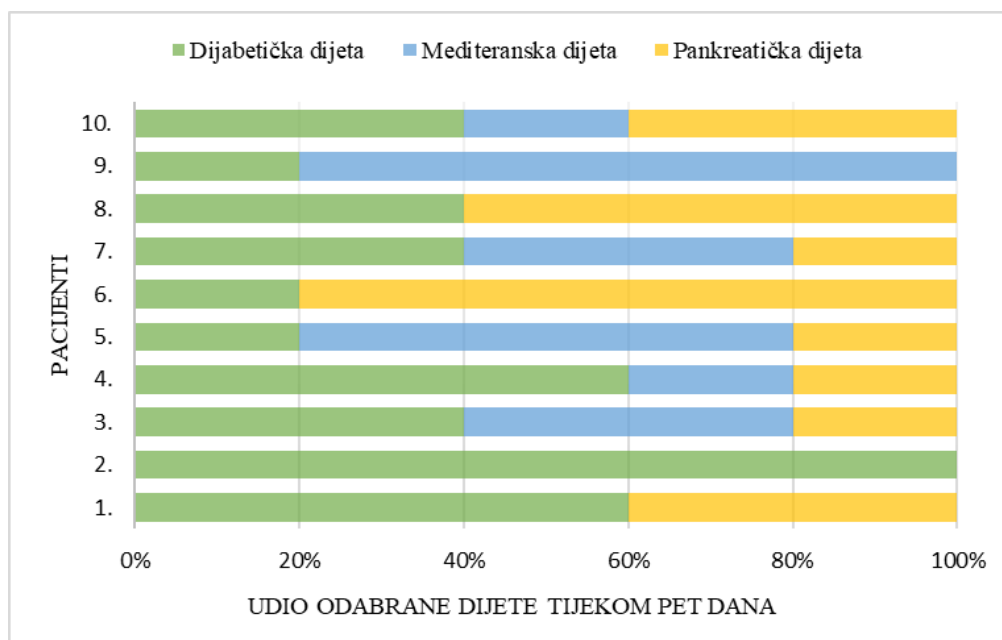
Indeksi	Početak (n = 17)	Nakon 6 mjeseci (n = 17)	p-vrijednost
Indeks tjelesne mase (kg m <sup>-2</sup> )	31,58 ± 6,03	30,58 ± 7,16	0,071
Lipidni akumulacijski produkt	95,49 ± 55,82	67,49 ± 40,33	0,014
Kardiometabolički indeks	1,09 ± 0,78	0,72 ± 0,33	0,039

Vrijednosti su izražene kao  $\bar{X} \pm SD$

p<0,05 ispitano t-testom za ponavljane parametrijske varijable

S obzirom da su svi ispitanici oboljeli od DT2, koji se nerijetko povezuje sa prekomjernom tjelesnom masom, vrijednosti indeksa tjelesne mase koji u oba slučaja ukazuje na pretilost I. stupnja nisu neočekivane. Također, osvrnemo li se na tjelesnu masu kao ključnu komponentu ovog indeksa, koja se nije značajno promijenila u promatranom periodu, dobiveni rezultat ne ukazuje na statistički značajne promjene (p=0,071). Međutim, LAP i CMI izračunati na početku istraživanja i nakon šest mjeseci, ukazali su na njihovo statistički značajno smanjenje (p=0,014; p=0,039). Oba indeksa uključuju vrijednosti triglicerida pa smo tako već njihovim sniženjem

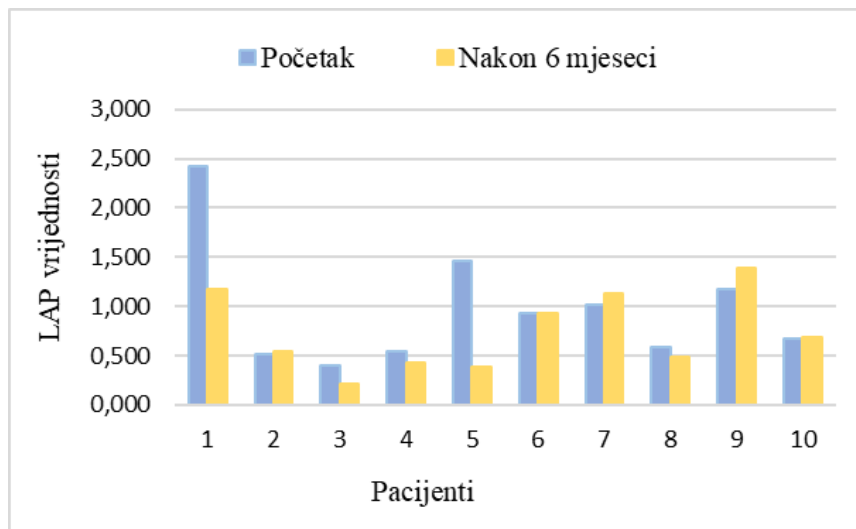
mogli predvidjeti i posljedično snižene vrijednosti LAP-a i CMI-a. Vieira i sur. (2015) svojom su studijom prvi ukazali na potencijalnu povezanost LAP-a i metaboličkog profila pacijenata. Naime, oni su utvrdili kako LAP ima značajno veću ulogu u otkrivanju nepovoljnog metaboličkog stanja, u odnosu na uobičajene antropometrijske parametre poput opsega struka i indeksa tjelesne mase. Mirmiran i sur. (2014) svojom su pak studijom ukazali na povezanost viših vrijednosti LAP-a sa povećanom vrijednosti glukoze natašte i inzulinskom rezistencijom u oboljelih od DT2. To je prva studija koja povezuje LAP sa dijabetesom te ga definira kao potencijalno koristan klinički marker za procjenu kardiometaboličkih čimbenika rizika u pacijenata sa dijagnosticiranim DT2. S obzirom na navedeno, snižene LAP vrijednosti, unatoč nepromijenjenom indeksu tjelesne mase, ukazuju na poboljšanje metaboličkog statusa promatranih ispitanika naše studije. Oba indeksa u svoj izračun uzimaju opseg struka i vrijednosti triglicerida, međutim, CMI u odnosu na LAP uključuje i vrijednosti HDL kolesterola. HDL kolesterol ističe se kao značajni čimbenik rizika prilikom razvoja kardiovaskularnih bolesti, ali nema direktan utjecaj na razvoj dijabetesa. Stoga, Wakabayashi i Daimon (2015) definiraju CMI kao bolji pokazatelj kardiovaskularnog rizika u odnosu na LAP. Međutim, prekomjerna tjelesna masa kao značajni pokazatelj nastalih što kardiovaskularnih bolesti, što DT2, utječe na vrijednosti parametara oba indeksa te ih tako povezuje. Od osam ukupno promatranih parametara, statistički značajna razlika utvrđena je za četiri; LDL-kolesterol, trigliceride, LAP indeks i CMI. Kako bi se ustanovilo jesu li poboljšane vrijednosti triglicerida, LDL-a, LAP-a i CMI-a posljedica promijenjenog prehranbenog obrasca, analiziralo se 10 pacijenata i njihov odabir dijeta tijekom pet dana. Broj promatranih pacijenata reduciran je sa 17 na 10, s obzirom da 7 pacijenata nije bilo u mogućnosti prisustvovati svim danima petodnevne edukacije. Rezultati njihovih odabira prikazani su slikom 2.



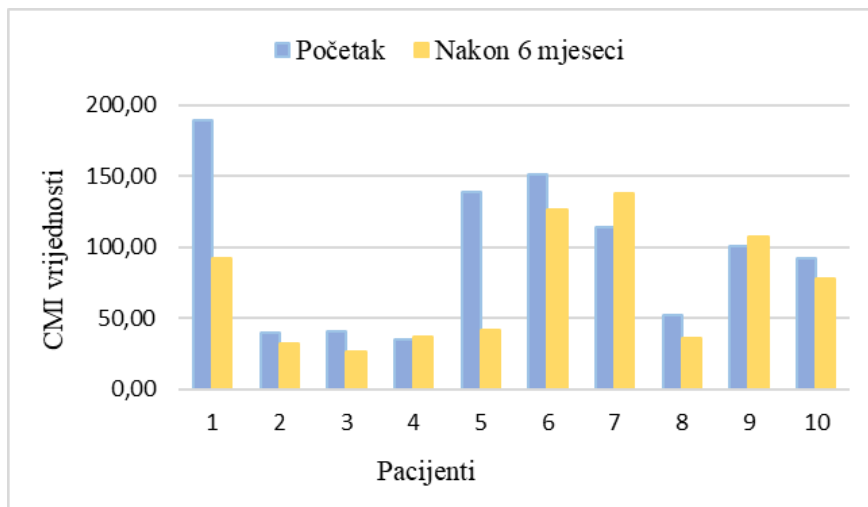
Slika 2. Nasumični odabir dijeta pacijenata oboljelih od DT2 tijekom petodnevne edukacije

Nakon provedene edukacije i nasumičnog odabira jedne od ponuđenih dijeta, većina je pacijenata ipak prepoznala značajke dijabetičke prehrane te je upravo ona bila prosječno birana u 44% slučajeva. Mediteranska je dijeta prosječno birana u tek 26% slučajeva, dok je pankreatička (visoko ugljikohidratna) dijeta birana u 30% slučajeva. Samo je jedan pacijent odabrao ručak u skladu s dijabetičkom prehranom tijekom svih pet dana, dok dva pacijenta uopće nisu birala obroke u skladu s mediteranskom prehranom. U randomiziranoj kontroliranoj studiji, „DIRECT“ (Shai i sur., 2008), pretili ispitanici oboljeli od DT2 podvrgnuti su energetske reduciranoj mediteranskoj dijeti, dijeti sa smanjenim udjelom masti ili smanjenim udjelom ugljikohidrata (28% ukupnog energetskeg unosa iz ugljikohidrata). Nakon 2 godine, HbA1c je bio najniži u onih koji su konzumirali dijetu sa smanjenim udjelom ugljikohidrata. Pritom je glukoza u plazmi natašte bila niža u grupi koja je konzumirala mediteransku dijetu u odnosu na grupu koja je konzumirala dijetu sa smanjenim udjelom masti (Shai i sur., 2008). Vitale i sur. (2016) svojim su istraživanjem potvrdili kako prehrana, bogata vlaknima i ugljikohidratima, niskog glikemijskog indeksa značajno snižava vrijednosti triglicerida i CRP-a, a povećava HDL vrijednosti. Nasuprot tome, povećani unos jednostavnih ugljikohidrata i šećera povećava vrijednosti triglicerida i CRP-a te snižava vrijednosti HDL-a (Vitale i sur., 2016.). S obzirom na navedeno, kod pacijenta koji je tijekom petodnevne edukacije visoko ugljikohidratni obrok (pankreatičku dijetu) birao samo jednom, određivanjem parametara nakon šest mjeseci zabilježeno je značajno sniženje vrijednosti

triglicerida. Time se pretpostavlja kako je pacijent usvojio neke od nutricionističkih savjeta. Međutim u onih pacijenata koji su pretežito birali visoko ugljikohidratne obroke niti nakon 6 mjeseci nije uočena značajno poboljšana vrijednost izmjerenih triglicerida. Na slikama 3 i 4 prikazane su promjene u vrijednostima LAP-a i CMI indeksa tijekom promatranog perioda.



Slika 3. Lipidni akumulacijski produkt (LAP) pacijenata prije edukacije i nakon šest mjeseci

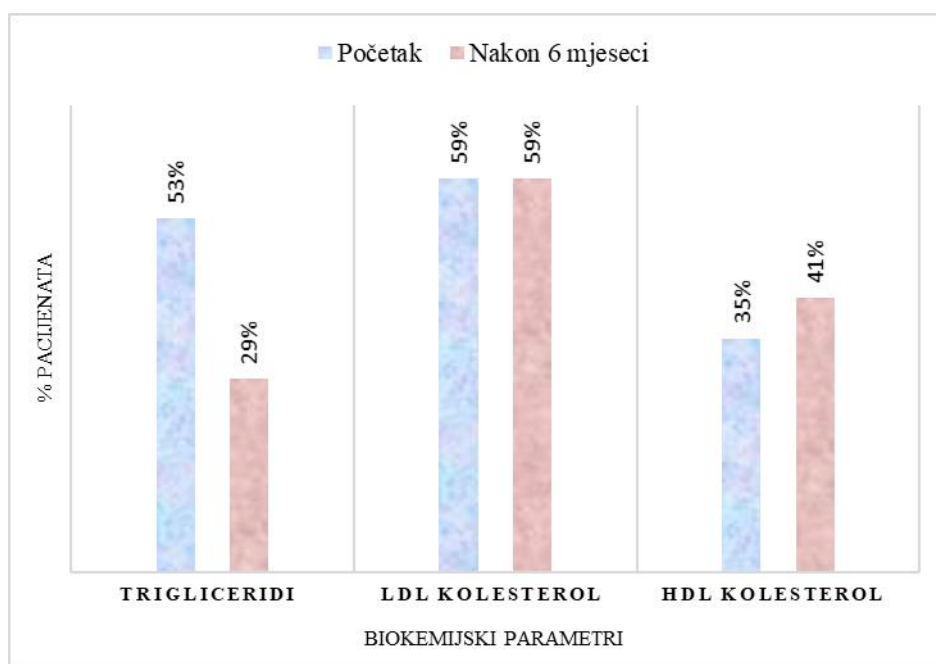


Slika 4. Kardiometabolički indeks (CMI) pacijenata prije edukacije i nakon šest mjeseci

U oba je slučaja najveći zabilježen pad u vrijednostima kod pacijenta 5, što je u skladu s njegovim značajno sniženim vrijednostima triglicerida. U pacijenata kod kojih se vrijednosti triglicerida nisu značajno mijenjale, izračunate vrijednosti LAP-a i CMI-a također su ostale približno iste. Mazidi i sur. (2018) potvrdili su obrnuto proporcionalnu povezanost LAP-a i prehrane bogate MUFA-ma

i PUFA-ma. Također su ukazali na pozitivnu povezanost markera glukozno/inzulinske homeostaze s prehranom bogatom rafiniranim ugljikohidratima, mastima i zasićenim masnim kiselinama, odnosno obrnuto proporcionalnu povezanost sa prehranom bogatom vitaminima, mineralnim tvarima i vlaknima. Time sugeriraju olakšanu regulaciju DT2 i upalnih procesa, primjenom adekvatnog prehranbenog obrasca. LDL vrijednosti, koje su također ukazale na statistički značajno smanjenje nakon šest mjeseci, ne prate grafički prikazane LAP i CMI. Pacijenti koji su tijekom pet dana barem dva puta birali visoko ugljikohidratni obrok (pankreatičku dijetu) pokazali su nešto značajnije sniženje LDL vrijednosti, što ukazuju na potencijalnu promjenu načina prehrane u odnosu na odabire tijekom edukacije. Međutim, pacijent koji je tijekom edukacije samo jedan dan birao visoko ugljikohidratni obrok, a preostale dane obroke u skladu sa mediteranskom i dijabetičkom dijetom, pokazao je nepoželjno povećanje LDL vrijednosti nakon šest mjeseci. Takvi se rezultati mogu objasniti činjenicom da su pacijenti tijekom razdoblja od šest mjeseci ovisili isključivo o vlastitom prehranbenom odabiru te da preporučene namirnice poput cjelovitih žitarica, maslinova ulja, ribe, voća i povrća nisu nužno činile njihov svakodnevni meni.

Promatrajući pritom biokemijske parametre i udio svih ispitanika (n=17) izvan njihovih referentnih vrijednosti, zabilježeni su sljedeći rezultati prikazani slikom 5.



Slika 5. Udio ispitanika s vrijednostima kontrolnih biokemijskih parametara izvan referentnih vrijednosti

Udio pacijenata s vrijednostima triglicerida izvan referentnih vrijednosti ( $>1,7 \text{ mmol L}^{-1}$ ) smanjio se sa prvotnih 53% na 29%, čineći tako razliku od 24% u periodu od šest mjeseci. To se može povezati sa vrijednostima tablice 8 u kojoj su prikazane statistički značajne promjene vrijednosti triglicerida. Međutim, ne može se isto reći i za LDL kolesterol, koji je unatoč statistički značajnom sniženju koncentracije na kraju istraživanja, i dalje ostao nepromijenjen udjelom ispitanika s vrijednostima izvan referentnih vrijednosti ( $>3,0 \text{ mmol L}^{-1}$ ). Vrijednosti HDL kolesterola pritom su ukazale na veći udio pacijenata s njegovim vrijednostima izvan referentnih vrijednosti ( $<1,2 \text{ mmol L}^{-1}$ ) nakon 6 mjeseci (41%), u odnosu na udio pacijenata na samom početku (35%). U studiji De Natale i sur. (2009), dokazano je kako su upravo vrijednosti triglicerida one na koje promjena prehrane najbrže utječe. Tako je primjenom poželjnih karakteristika dijabetičke dijeta u eksperimentalnim uvjetima, zabilježeno smanjenje koncentracije serumskih triglicerida od 30%, već nakon samo jednog testnog obroka. Navedeno opravdano ukazuje na smanjenje udjela promatranih ispitanika s vrijednostima triglicerida izvan referentnih vrijednosti, ukoliko su barem minimalno regulirali svoju prehranu. Dvije meta analize kontroliranih studija, zaključile su kako i veganska i vegetarijanska prehrana mogu reducirati HbA1c za prosječno 0,3-0,4% u oboljelih od DT2, reducirati tjelesnu masu (za 2 kg), opseg struka i LDL kolesterol (Yokoyama i sur., 2014; Viguioliouk i sur., 2019). Desroches i sur. (2004), naglasili su pak kako bilo kojom dijetetičkom intervencijom koja omogućuje sniženje LDL kolesterola, generalno snižavamo i HDL kolesterol. S obzirom da se prehrambeni unos promatranih 17 pacijenata nakon edukacije nije pratio, sva su odstupanja opravdana i u potpunosti moguća.

Ovo istraživanje imalo je nekoliko ograničenja. Naime, od 45 prehrambenih parametara uključenih u izračun DII-a<sup>®</sup>, za naše je prehrambene obrasce bilo dostupno njih 39. S obzirom na bolničku prehranu ograničenu brojem i vrstom namirnica, isključeni su sljedeći parametri: kofein, izoflavoni, kurkuma, šafran, đumbir i zeleni/crni čaj. Neki od njih su cjenovno nedostupni, dok se neki ne smatraju odgovarajućima za hospitalizirane pacijente. Unatoč manjem broju prehrambenih parametara, dobivena DII<sup>®</sup> vrijednost je i dalje vjerodostojna u predviđanju protuupalnog/proupalnog učinka što je potvrđeno i drugim studijama. U „SEASONS“ studiji Shivappa i sur., DII<sup>®</sup> je bio ograničen sa 28 (dobivenih sedmodnevnim prisjećanjem) i 44 (dobivenih 24-h prisjećanjem) parametra, što nije narušilo mogućnost povezanosti s CRP vrijednostima (Shivappa i sur., 2014). Istraživanje povezanosti DII-a<sup>®</sup> i upalnih markera također je bilo uspješno, unatoč broju od samo 17 parametara prikupljenih upitnikom o učestalosti

konzumacije hrane i pića (*eng. Food Frequency Questionnaire, FFQ*) (Shivappa i sur., 2014). Stoga, zaključujemo kako manji broj parametara u našoj studiji ne predstavlja razlog za zabrinutost ili značajno odstupanje rezultata.

Zatim, jedno od ograničenja predstavlja i mali broj ispitanika koji su pristupili kontrolnom pregledu nakon šest mjeseci te zbog toga rezultate treba uzeti s određenom zadržkom.

## 5. ZAKLJUČAK

U istraživanju koje je provedeno s ciljem procjene kakvoće triju prehrambenih obrazaca, njihove ocjene upalnog potencijala upalnim indeksom prehrane te njihove povezanosti sa biokemijskim i antropometrijskim parametrima ispitanika, možemo zaključiti:

1. Izračunom prosječnih DII® vrijednosti, mediteranska je dijeta pokazala najbolji protuupalni učinak (DII®=-0,79). Pankreatička se dijeta s blagim proupalnim potencijalom statistički značajno razlikovala od mediteranske (p=0,00) i dijabetičke dijete (p=0,00).
2. Najčešće birana dijeta tijekom petodnevne edukacije u dnevnoj bolnici bila je dijabetička dijeta (44%), potom pankreatička (30%) i na kraju mediteranska dijeta (26%).
3. Kontrolnim pregledom pacijenata nakon šest mjeseci nije utvrđena statistički značajno niža vrijednost njihovih antropometrijskih parametara.
4. Na kraju istraživanja, pacijentima je utvrđena statistički značajno niža vrijednost LDL kolesterola (p=0,041) i triglicerida (p=0,023) u odnosu na početak istraživanja.
5. Na kraju istraživanja, vrijednosti LAP indeksa (p=0,014) i CMI indeksa (p=0,039) bile su statistički značajno niže u odnosu na početak istraživanja.
6. Promatrajući biokemijske parametre i njihove preporučene vrijednosti, zabilježeno je značajno smanjenje koncentracije triglicerida. Provedenim istraživanjem je utvrđeno da se udio pacijenata s koncentracijama triglicerida iznad preporučenih vrijednosti (>1,7 mmol L<sup>-1</sup>) smanjio za 24%.

Na temelju provedenog istraživanja, možemo zaključiti kako su mediteranska i dijabetička dijeta poželjni prehrambeni obrasci s protuupalnim potencijalom, čijim se usvajanjem mogu poboljšati i regulirati istraživanjem promatrani biokemijski parametri kao i prehrambene navike ispitanika.



## 6. LITERATURA

Aggarwal, B. B., Gupta, S. C., Sung, B. (2013) Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. *Br J Pharmacol* **169**, 1672-1692.

Ahluwalia, N., Andreeva, V. A., Kesse-Guyot, E., Hercberg, S. (2013) Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* **39**, 99-110.

Almajano, M. P., Carbo, R., Lopez Jimenez, J. A., Gordon, M. D. (2008) Antioxidant and antimicrobial activities of tea infusions. *Food Chem* **108**, 55-63.

American Diabetes Association (2019) Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* **42**, S46-S60.

ADA (2018) American Diabetes Association, < <http://www.diabetes.org> >. Pristupljeno 17. listopada 2018.

.Arita, Y, Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J., Hotta, K., Shimomura, I., Nakamura, T., Miyaoka, K., Kuriyama, H., Nishida, M., Yamashita, S., Okubo, K., Matsubara, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. (1999) Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* **257**, 79-83.

Arora, S., McFarlane, S. (2005) The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutr Metab* **2**, 16-24.

Aros, F., Estruch R. (2013) Mediterranean Diet and Cardiovascular Prevention. *Revista Española de Cardiología* **66** (10), 771-774.

Ashwell, M., Gunn, P., Gibson, S. (2012) Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* **13**, 275-286.

Baker, R. G., Hayden, M. S., Ghosh, S. (2011) NF- $\kappa$ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab* **13**, 11-22.

Belančić, A., Kendel Jovanović, G., Klobučar Majanović, S. (2018) Obesity-related low-grade chronic inflammation: implementation of the dietary inflammatory index in clinical practice is the milestone?. *Med Flum* **54**, 373-378.

Benkeblia, N., Lanzotti, V. (2007) Allium thiosulfates: chemistry, biological properties and their potential utilization in food preservation. *Food* **1**, 193-201.

Bertran, N., Camps, J., Fernandez-Ballart, J., Arija, V., Ferre, N., Tous, M., Simo, D., Murphy, M. M., Vilella, E., Joven, J. (2005) Diet and lifestyle are associated with serum C-reactive protein concentrations in a population-based study. *J Lab Clin Med* **145**, 41-46.

Bisht, K., Wagner, K-H., Bulmer, A. C. (2010) Curcumin, resveratrol and flavonoids as anti-inflammatory, cyto- and DNA- protective dietary compounds. *Toxicology* **278**, 88-100.

Bo, S., Ciccone, G., Guidi, S. (2008) Diet or exercise: what is more effective in preventing or reducing metabolic alterations? *Eur J Endocrinol* **159**, 685-691.

Bravo, L. (1998) Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. *Nutr Rev* **56**, 317-333.

Brenner, R. R. (2003) Hormonal modulation of delta6 and delta5 desaturases: case of diabetes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **68**, 151-162.

Bruun, J. M., Lihn, A. S., Verdich, C., Pedersen, S. B., Toubro, S., Astrup, A., Richelsen, B. (2003) Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **285**, E527-E533.

Calder, P. C. (2002) Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* **61**, 345-358.

Calder, P. C., Ahluwalia, N., Brouns, F., Buetler, T., Clement, K., Cunningham, K., Esposito, K., Jonsson, L. S., Kolb, H., Lansink, M., Marcos, A., Margioris, A., Matusheski, N., Nordmann, H., O'Brien, J., Pugliese, G., Rizkalla, S., Schalkwijk, C., Tuomilehto, J., Warnberg, J., Watzl, B., Winklhofer-Roob, B. M. (2011) Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* **106**, S5-S78.

Calder, P. C., Albers, R., Antoine, J-M., Blum, S., Bourdet-Sicard, R., Ferns, G. A., Folkerts, G., Friedmann, P. S., Frost, G. S., Guarner, F., Lovik, M., Macfarlane, S., Meyer, P. D., M'Rabet, L.,

- Serafini, M., van Eden, W., van Loo, J., Vas Dias, W., Vidry, S., Winklhofer-Roob, B. M., Zhao, J. (2009) Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr* **101**, 1-45.
- Cancello, R., Henegar, C., Viguerie, N. (2005) Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery induced weight loss. *Diabetes* **54**, 2277-2286.
- Casas, R., Estruch, R. (2016) Dietary patterns, Foods, Nutrients and Chronic Inflammatory Disorders. *Immunome Res* **12**, 22.
- Cavicchia, P. P., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., Ma, Y., Ockene, I. S., Hebert, J. R. (2009) A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr* **139**, 2365-2372.
- Cesari, M., Penninx, B. W. J. H., Newman, A. B., Kritchevsky, S. B., Nicklas, B. J., Sutton-Tyrrell, K., Rubin, S. M., Ding, J., Simonsick, E. M., Harris, T. B., Pahor, M. (2003) Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* **108**, 2317-2322.
- Cheuvront, S. N. (2003) The Zone Diet Phenomenon: A Closer Look at the Science behind the Claims. *J Am Coll Nutr* **22**, 9-17.
- Cifuentes, M., Fuentes, C., Mattar, P., Tobar, N., Hugo, E., Ben-Jonathan, N., Rojas, C., Martinez, J. (2010) Obesity-associated proinflammatory cytokines increase calcium sensing receptor (CaSR) protein expression in primary human adipocytes and LS14 human adipose cell line. *Arch Biochem Biophys* **500**, 151-156.
- Clarke, R., Shipley, M., Armitage, J, Collins, R., Harris, W. (2009) Plasma phospholipid fatty acids and CHD in older men: Whitehall study of London civil servants. *Br J Nutr* **102**, 279-284.
- Cnop, M., Havel, P. J., Utzschneider, K. M., Carr, D. B., Sinha, M. K., Boyko, E. J., Retzlaff, B. M., Knopp, R. H., Brunzell, J. D., Kahn, S. E. (2003) Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and seks. *Diabetologia* **46**, 459-469.

- Cotton, P. A., Subar, A. F., Friday, J. E., Cook, A. (2004) Dietary sources of nutrients among US adults, 1994 to 1996. *J Am Diet Assoc* **104**, 921-930.
- Cross, A. J., Sinha, R. (2004) Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen* **44**, 44-55.
- De Natale, C., Annuzzi, G., Bozzetto, L., Mazzarella, R., Costabile, G., Ciano, O., Riccardi, G., Rivellesse, A. (2009) Effects of a plant-based high-carbohydrate / high-fiber diet versus high-monounsaturated fat / low-carbohydrate diet on postprandial lipid sin type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **32**, 2168-2173.
- Desroches S., Paradis, M. E., Perusse, M., Archer, W. R., Bergeron, J., Couture, P., Bergeron, N., Lamarche, B. (2004) Apolipoprotein A-I, A-II, and VLDL-B-100 metabolism in men: comparison of a low-fat diet and a high monounsaturated fatty acid diet. *J Lipid Res* **45**, 2331-2338.
- Dobrić, V. (2016) Omega 3 – 6 – 9 . *Hranologija*, 9-10.
- Dos Santos, M. G., Pegoraro, M., Sandrini, F., Macuco, E. C. (2008) Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Arq Bras Cardiol* **90**, 276-283.
- Ebbeling, C. B., Swain, J. F., Feldman, H. A., Wong, W. W., Hachey, D. L., Garcia-Lago, E. (2012) Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *JAMA* **307**, 2627-2634.
- Engeli, S., Negrel, R., Sharma, A. M. (2000) Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* **35**, 1270-1277.
- Erlinger, T. P., Guallar, E., Miller, E. R. 3rd, Stolzenberg-Solomon, R., Appel, L. J. (2001) Relationship between systemic markers of inflammation and serum  $\beta$ -carotene levels. *Arch Intern Med* **161**, 1903-1908.
- Esmailzadeh, A., Kimiagar, M., Mehrabi, Y., Azadbakht, L., Hu, F. B., Willett, W. C. (2007) Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. *J Nutr* **137**, 992-998.
- Esposito, K., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Panagiotakos, D. B., Giugliano, D. (2017) Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine* **56**, 27-32.

Esposito, K., Marfella, R., Ciotola, M., Di Palo, C., Giugliano, F., Giugliano, G., D'Armiento, M., D'Andrea, F., Giugliano, D. (2004) Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* **292**, 1440-1446.

Esposito, K., Nappo, F., Marfella, R., Giugliano, G., Giugliano, F., Ciotola, M., Quagliari, L., Ceriello, A., Giugliano, D. (2002) Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* **106**, 2067-2072.

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvado, J., Covas, M. I., Corella, D., Aros, F., Gomez-Gracia, E., Ruiz-Gutierrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R. M., Serra-Majem, L. (2018) PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* **378**:e34

Estruch, R., Sacanella, E., Badia, E., Antunez, E., Nicolas, J. M., Fernandez-Sola, J., Rotilio, D., de Gaetano, G., Rubin, E., Urbano-Marquez, A. (2004) Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effect of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis* **175**, 117-123.

Evert, A. B., Boucher, J. L., Cypress, M., Dunbar, S. A., Franz, M. J., Mayer-Davis, E. J., Neumiller, J. J., Nwankwo, R., Verdi, C. L., Urbanski, P., Yancy, W. S. Jr. (2013.) Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care* **36**, 3821-3841.

Ferrucci, L., Cherubini, A., Bandinelli, S., Bartali, B., Corsi, A., Lauretani, F., Martin, A., Andres-Lacueva, C., Senin, U., Guralnik, J. M. (2006) Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab* **91**, 439-446.

Fødevaredata ([frida.fooddata.dk](http://frida.fooddata.dk)), version 4, 2019, Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet Data for fødevarers næringsindhold er stillet til rådighed af DTU Fødevareinstituttet ([frida.fooddata.dk](http://frida.fooddata.dk))

Galland, I. (2010) Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract* **25**, 634-640.

Gerszten, R. E., Garcia-Zepeda, E. A., Lim, Y. C., Yoshida, M., Ding, H. A., Gimbrone, M. A. Jr, Luster, A. D., Luscinskas, F. W., Rosenzweig, A. (1999) MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature* **398**, 718-723.

Giacosa, A., Barale, R., Bavaresco, L., Gatenby, P., Gervi, V., Janssens, J., Johnston, B., Kas, K., La Vecchia, C., Mainguet, P., Morazzoni, P., Negri, E., Pelucchi, C., Pezzotti, M., Rondanelli, M. (2013) Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice. *Eur J Cancer Prev* **11**, 90-95.

Giugliano, D., Ceriello, A., Esposito K. (2006) The effect of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* **48**, 677-685.

Gogebakan, O., Kohl, A., Osterhoff, M. A., van Baak, M. A., Jebb, S. A., Papadaki, A., Martinez, J. A., Handjieva-Darlenska, T., Hlavaty, P., Weickert, M. O., Holst, C., Saris, W. H., Astrup, A., Pfeiffer, A. F., DiOGenes. (2011) Effects of Weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic indeks on cardiovascular risk factors: the diet, obesity, and genes (DiOGenes) study: a randomized, controlled trial. *Circulation* **124**, 2829-2838.

Gruson, E., Montaye, M., Kee, F., Wagner, A., Bingham, A., Ruidavets, J. B., Haas, B., Evans, A., Ferrieres, J., Ducimetiere, P. P., Amouyel, P. (2010) Anthropometric assesment of abdominal obesity and coronary heart disease risk in men: the PRIME study. *Heart* **96**, 136-140.

Guillamon, E., Garcia-Lafuente, A., Lozano, M. (2010) Edible mushrooms: role in the prevention of cardiovascular diseases. *Fitoterapia* **81**, 715-723.

Hämäläinen, M., Nieminen, R., Vuorela, P., Heinonen, M., Moilanen, E. (2007) Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF-kB activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators Inflamm* **2007**, 45673.

Hofmann, M. A., Drury, S., Fu, C., Qu, W., Taguchi, A., Lu, Y., Avila, C., Kambham, N., Bierhaus, A., Nawroth, P., Neurath, M. F., Slattery, T., Beach, D., McClary, J., Nagashima, M.,

Morser, J., Stern, D., Schmidt, A. M. (1999) RAGE mediates a novel pro-inflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* **97**, 889-901.

Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., Iwahashi, H., Kuriyama, H., Ouchi, N., Maeda, K., Nishida, M., Kihara, S., Sakai, N., Nakajima, T., Hasegawa, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Nakamura, T., Yamashita, S., Hanafusa, T., Matsuzawa, Y. (2000) Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20**, 1595-1599.

Hu, F. B. (2003) Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. *Am J Clin Nutr* **78**, 544S-551S.

Ibarguren, M., Lopez, D., Escriba, P. (2014) The effect of natural and synthetic fatty acids on membrane structure, microdomain organization, cellular functions and human health. *Biochim Biophys Acta* **1838**, 1518-1528.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.diabetesatlas.org>

Janssen, I., Landay, A. I., Ruppert, K., Powell, L. H. (2014) Moderate wine consumption is associated with lower hemostatic and inflammatory risk factors over 8 years: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Nutr Aging* **2**, 91-99.

Johnston, C. S., Tjonn, S. L., Swan, P. D., White, A., Hutchins, H., Sears, B. (2006) Ketogenic low-carbohydrate diets have no metabolic advantage over nonketogenic low-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr* **83**, 1055-1061.

Joslin Diabetes Research Center (2007) Clinical Nutrition Guideline for Overweight and Obese Adults with Type 2 Diabetes, Prediabetes or Those at High Risk for Developing Type 2 Diabetes.

Josse, A., Kendall, C., Augustin, L., Ellis, P., Jenkins, D. (2007) Almonds and post-prandial glycemia – a dose response study. *Metabolism* **56**, 400-404.

Jurišić-Eržen, D. (2014) Šećerna bolest. U: Dijetoterapija i klinička prehrana, (Štimac, D., Krznarić, Ž., Vranešić Bender, D., Obrovac Glišić, M.), Ljeverak, Zagreb, str. 161-165.

- Jurrenka, J. S. (2009) Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alt Med Rev* **14**, 141-153.
- Kahn, H. S. (2005) The „lipid accumulation product“ performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* **5**, 26-30.
- Karalis, K. P., Glannogonas, P., Kodela, E., Koutmani, Y., Zoumakis, M., Teli, T. (2009) Mechanisms of obesity and related pathology: linking immune response to metabolic stress. *FEBS J* **276**, 5747-5754.
- Karvaj, M. (2007) Overall alcohol intake, beer, wine and systemic markers of inflammation in Western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Neuro Endocrinol Lett* **28**, 10.
- Kennedy, A., Martinez, K., Chuang, C. C., LaPoint, K., McIntosh, M. (2009) Saturated fatty acid-mediated inflammation and insulin resistance in adipose tissue: mechanisms of action and implications. *J Nutr* **139**, 1-4.
- King, D. E., Mainous, A. G. 3rd, Geesey, M. E., Woolson, R. F. (2005) Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J Am Coll Nutr* **24**, 166-171.
- Kirk, J. K., Graves, D. E., Craven, T. E., Lipkin, E. W., Austin, M., Margolis, K. L. (2008) Restricted-carbohydrate diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Am Diet Assoc* **108**, 91-100.
- Knoops, K. T. B., de Grrot, L., Kromhout, D., Perrin, A. E., Moreiras-Varela, O., Menotti, A., van Staveren, W. A. (2004) Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women. *JAMA* **292**, 1433-1439.
- Kohastu, W. (2012) Anti-inflammatory diet. U: Integrative Medicine, (Rakel, D), 3.izd. Saunders Elsevier, Philadelphia, str. 795-801.
- Kokić, S., Prašek, M., Pavlić Renar, I., Rahelić, D., Pavić, E., Jandrić Balen, M., Radman, M., Duvnjak, L., Jurišić-Eržen, D., Božikov, V., Tomas Matić, T., Zjačić-Rotkvić, V., Crnčević-



Orlić, Ž., Krnić, M., Metelko, Ž. (2011) Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix* **17**, 8-34.

Kozarski, M., Klaus, A., Jakovljevic, D., Todorovic, N., Vunduk, J., Petrović, P., Niksic, M., Vrvic, M. M., van Griensven, L. (2015) Antioxidants of edible mushrooms. *Molecules* **20**, 19489-19525.

Lasker, D. A., Evans, E. M., Layman, D. K. (2008) Moderate carbohydrate, moderate protein weight loss diet reduces cardiovascular disease risk compared to high carbohydrate, low protein diet in obese adults: a randomized clinical trial. *Nutr Metab* **5**, 30.

Layman, D. K., Boileau, R. A., Erickson, D. J., Painter, J. E., Shiue, H., Sather, C., Christou, D. D. (2003) A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. *J Nutr* **133**, 411-417.

Layman, D. K., Evans, E. M., Erickson, D., Seyler, J., Weber, J., Bagshaw, D. (2009) A moderate-protein diet produces sustained weight loss and long-term changes in body composition and blood lipids in obese adults. *J Nutr* **139**, 514-521.

Lee, C. M., Huxley, R. R., Wildman, R. P., Woodward, M. (2008) Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* **61**, 643-653.

Lee, J. Y., Sohn, K. H., Rhee, S. H., Hwang, D. (2001) Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* **276**, 16683-16689.

Lee, J. Y., Zhao, L., Hwang, D. (2009) Modulation of pattern recognition receptor-mediated inflammation and risk of chronic diseases by dietary fatty acids. *Nutr Rev* **68**, 38-61.

Lee, R. D., Nieman, D. C. (2003) *Nutritional Assessment*, 3. izd., McGraw-Hill Companies, Inc. New York

Levitan, E. B., Cook, N. R., Stampfer, M. J., Ridker, P. M., Rexrode, K. M., Buring, J. E., Manson, J. E., Liu, S. (2008) Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metabolism* **57**, 437-443.

- Levy, B. (2010) Resolvins and protectins: natural pharmacophores for resolution biology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **82**, 327-332.
- Linn, T., Santosa, D., Aygen N., Scholz, N., Busch, M., Bretzel, R. G. (2000) Effect of long-term dietary protein intake on glucose metabolism in humans. *Diabetologia* **43**, 1257-1265.
- Ludwig, D. S., Majzoub, J. A., Al-Zahrani, A., Dallal, G. E., Blanco, I., Roberts, S. B. (1999) High glycemic indeks foods, overeating, and obesity. *Pediatrics* **103**, E26
- Ma, Y., Griffith, J. A., Chasan-Taber, L., Olendzki, B. C., Jackson, E., Stanek, E. J. 3rd, Li, W., Pagoto, S. L., Hafner, A. R., Ockene, I. S. (2006) Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* **83**, 760-766.
- Ma, Y., Hebert, J. R., Li, W., Bertone-Johnson, E. R., Olendzki, B., Pagoto, S. L., Tinker, L., Rosal, M. C., Ockene, I. S., Ockene, J. K., Griffith, J. A., Liu, S. (2008) Association between dietary fiber and markers of systemic inflammaton in the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition* **24**, 941-949.
- Madsen, T., Skou, H. A., Hansen, V. E., Fog, L., Christensen, J. H., Toft, E., Schmidt, E. B. (2001) C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* **88**, 1139-1142.
- Mahluji, S., Ostadrahimi, A., Mobasseri, M., Ebrahimzade Attari, V., Payahoo, L. (2013) Anti-inflammatory effects of zingiber officinale in type 2 diabetic patients. *Adv Pharm Bull* **3**, 273-276.
- Majumder, K., Mine, Y., Wu, J. (2016) The potential of food protein-derived anti-inflammatory peptides against various chronic inflammatory diseases. *J Sci Food Agric* **96**, 2303-2311.
- Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., Balkwill, F. (2008) Cancer-related inflammation. *Nature* **454**, 436-444.
- Mariotto, S., Suzuki, Y., Persichini, T., Colasanti, M., Suzuki, H., Cantoni, O. (2007) Cross-talk between NO and arachidonic acid in inflammation. *Curr Med Chem* **14**, 1940-1944.
- Markovic, T. P., Campbell, L. V., Balasubramanian, S., Jenkins, A. B., Fleury, A. C., Simons, L. A. (1998) Beneficial effect on average lipid levels from energy restriction and fat loss in obese individuals with or without type 2 diabetes. *Diabetes Care* **21**, 695-700.

Mastrandrea, L., Yu, J., Behrens, T., Buchlis, J., Albini, C., Fournier, S., Quattrin, T. (2009) Wtnercept treatment in children with new-onset type 1 diabetes: pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Care* **32**, 1244-1249.

Matsumoto, C., Miedema, M. D., Ofman, P., Gaziano, J. M., Sesso, H. D. (2014) An expanding knowledge of the mechanisms and effects of alcohol consumption on cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* **34**, 159-171.

Mazidi, M., Gao, H., Kengne, A. P. (2018) Lipid accumulation product and visceral adiposity index are associated with dietary patterns in adult Americans. *Medicine* **97**:19.

Medzhitov, R. (2008) Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* **454**, 428-435.

Middleton Jr, E., Kandaswami, C., Theoharides, T. C. (2000) The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* **52**, 673-751.

Mirmiran, P., Bahadoran, Z., Azizi, F. (2014) Lipid accumulation product is associated with insulin resistance, lipid peroxidation, and systemic inflammation in type 2 diabetic patients. *Endocrinol Metab* **29**, 443-449.

Mitrou, P. N., Kipnis, V., Thiebaut, A. C., Reedy, J., Subar, A. F., Wirfalt, E., Flood, A., Mouw, T., Hollenbeck, A. R., Leitzmann, M.F., Shatzkin, A. (2007) Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* **167**, 2461-2468.

Moran, A., Bundy, B., Becker, D. J., DiMeglio, L. A., Gitelman, S. E., Goland, R., Greenbaum, C. J., Herold, K. C., Marks, J. B., Raskin, P., Sanda, S., Schatz, D., Wherrett, D. K., Wilson, D. M., Krischer, J. P., Skyler, J. S.; TrialNet Canakinumab Study Group, Pickersgill, L., de Koning, E., Ziegler, A. G., Boehm, B., Badenhop, K., Schloot, N., Bak, J. F., Pozzilli, P., Mauricio, D., Donath, M. Y., Castano, L., Wagner, A., Lervang, H. H., Perrild, H., Mandrup-Poulsen, T., Aida Study Group. (2013) Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet* **381**, 1905-1915.

- Mozzafarian, D, Pischon, T., Hankinson, S. E., Rifai, N., Joshipura, K., Willett, W. C., Rimm, E. B. (2004) Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* **79**, 606-612.
- Mozzafarian, D., Aro, A., Willett, W. C. (2009) Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* **63**, S5-S21.
- Murray, P. J. (2005) The primary mechanism of the IL-10-regulated antiinflammatory response is to selectively inhibit transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* **102**, 8686-8691.
- Nanri, A., Moore, M. A., Kono, S. (2007) Impact of C-reactive protein on disease risk and its relation to dietary factors. *Asian Pac J Cancer Prev* **8**, 167-177.
- Netea, M. G., Balkwill, F., Chonchol, M., Cominelli, F., Donath, M. Y., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Golenbock, D., Gresnigt, M. S., Heneka, M. T., Hoffman, H. M., Hotchkiss, R., Joosten, L. A. B., Kastner, D. L., Korte, M., Latz, E., Libby, P., Mandrup-Poulsen, T., Mantovani, A., Mills, K. H. G., Nowak, K. L., O'Neill, L. A., Pickkers, P., van der Poll, T., Ridker, P. M., Schalkwijk, J., Schwartz, D. A., Siegmund, B., Steer, C. J., Tilg, H., van der Meer, J. W. M., van de Veerdonk, F. L., Dinarello, C. A. (2017) A guiding map for inflammation. *Nat Immunol* **18**, 826-831.
- Nettleton, J. A., Exler, J. (1992) Nutrients in wild and farmed fish and shellfish. *J Food Sci* **57**, 257-260.
- Neutel, J. M., Smith, D. H. G. (2013) Hypertension management: rationale for triple therapy based on mechanism of action. *Cardiovasc Therapeut* **31**, 251-258.
- Nguyen, M. T., Favelyukis, S., Nguyen, A. K., Reichart, D., Scott, P. A., Jenn, A., Liu-Bryan, R., Glass, C. K., Neels, J. G., Olefsky, J. M. (2007) A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem* **282**, 35279-35292.
- Nicastro, H. L., Mondul, A. M., Rohrmann, S., Platz, E. A. (2013) Associations between urinary soy isoflavonoids and two inflammatory markers in adults in the United State sin 2005-2008. *Cancer Causes Control* **24**, 1185-1196.

North, C. J., Venter, C. S., Jerling, J. C. (2009) The effects of dietary fiber on C-reactive protein, an inflammation marker predicting cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* **63**, 921-933.

Obrovac Glišić, M. (2014) Dijetoterapija (Bolesti gušterače). U: Dijetoterapija i klinička prehrana, (Štimac, D., Krznarić, Ž., Vranešić Bender, D., Obrovac Glišić, M.), Lijevak, Zagreb, str.93-94.

Obrovac Glišić, M. (2014) Dijetoterapija (Šećerna bolest). U: Dijetoterapija i klinička prehrana, (Štimac, D., Krznarić, Ž., Vranešić Bender, D., Obrovac Glišić, M.), Lijevak, Zagreb, str. 165-166.

Odluka o standardu prehrane bolesnika u bolnicama (2015) *Narodne Novine* 59, Zagreb (NN 59/2015).

Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Nakamura, T., Nishida, M., Kumada, M., Okamoto, Y., Ohashi, K., Nagaretani, H., Kishida, K., Nishizawa, H., Maeda, N., Kobayashi, H., Hiraoka, H., Matsuzawa, Y. (2003) Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* **107**, 671-674.

Pavlić-Renar, I. (2009) Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 1. *Medix* **80/81**, 100-106.

Perez-Vizcaino, F., Duarte, J. (2010) Phytochemicals and cardiovascular protection: flavonols and cardiovascular disease. *Mol Aspects Med* **31**, 478-494.

Pickup, J. C., Chusney, G. D., Thomas, S. M., Burt, D. (2000) Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor  $\alpha$  and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci* **67**, 291-300.

Pittas, A. G., Roberts, S. B., Das, S. K. (2006) The effect of the dietary glycemic load on type 2 diabetes risk factors during weight loss. *Obesity* **14**, 2200-2209.

Porrata-Maury, C., Hernandez-Triana, M., Rodriguez-Sotero, E., Vila-Dacosta-Calheiros, R., Hernandez-Hernandez, H., Mirabal-Sosa, M., Campa-Huergo, C., Pianesi, M. (2012) Medium- and short-term interventions with ma-pi2 macrobiotic diet in type 2 diabetic adults of Bauta, Havana. *J Nutr Metab* **2012**, 856342.

Rajala, M. W., Scherer, P. E. (2003) Minireview: the adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* **144**, 3765-3773.

- Rakel, D. P., Rindfleisch, A. (2005) Inflammation: nutritional, botanical, and mind-body influences. *South Med J* **98**, 302-310.
- Rebello, S. A., Chen, C. H., Naidoo, N. (2011) Coffee and tea consumption in relation to inflammation and basal glucose metabolism in a multi-ethnic Asian population: a cross-sectional study. *Nutr J* **10**, 61.
- Reddy K. S., Katan M. B. (2004) Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. *Public Health Nutr* **7**, 167-186.
- Ridker, P. M., Buring, J. E., Cook, N. R., Rifai, N. (2003) C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* **107**, 391-397.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Stampfer, M. J., Hennekens, C. H. (2000) Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* **101**, 1767-1772.
- Rimm, E. B., Ascherio, A., Giovannucci, E., Spiegelman, D., Stampfer, M. J., Willett, W. C. (1996) Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* **275**, 447-451.
- Robinson, J. (2013) *Eating on the Wild Side: The missing link to optimum health*. New York
- Ross, R. (1999) Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* **340**, 115-126.
- Rothwell, J. A., Medina-Remon, A., Perez-Jimenez, J., Neveu, V., Knaze, V., Slimani, N., Scalbert, A. (2015) Effects of food processing on polyphenol contents: A systematic analysis using Phenol-Explorer data. *Mol Nutr Food Res* **59**, 160-170.
- Ruiz-Canela, M., Zazpe, I., Shivappa, N., Hebert, J. R., Sanchez-Tainta, A., Corella, D., Salas-Salvado, J., Fito, M., Lamuela-Raventos, R. M., Rekondo, J., Fernandez-Crehuet, J., Fiol, M., Santos-Lozano, J. M., Serra-Majem, L., Pinto, X., Martinez, J. A., Ros, E., Estruch, R., Martinez-Gonzalez, M. A. (2015) Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) trial. *Br J Nutr* **113**, 984-995.

- Ružić, A. (2014) Kardiovaskularne bolesti. U: Dijetoterapija i klinička prehrana, (Štimac, D., Krznarić, Ž., Vranešić Bender, D., Obrovac Glišić, M.), Lijevak, Zagreb, str. 117-121.
- Sabatino, F., Masoro, E. J., Memahan, C. A., Kuhn, R. W. (1991) Assessment of the role of the glucocorticoid system in aging processes and in the action of food restriction. *J Gerontol* **46**, B171-B179.
- Sarkar, F. H., Li, Y. (2008) Inactivation of NF- $\kappa$ B. U: Pancreatic Cancer, (Lowy, A. M., Leach, S. D., Philip, P. A.), Springer, Boston, MA, str. 647-664.
- Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Remesy, C., Jimenez, L. (2005) Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* **45**, 287-306.
- Schroeder, H. (2007) Protective mechanism of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* **18**, 149-160.
- Schulze, M. B., Hoffmann, K., Manson, J. E., Willet, W. C., Meigs, J. B., Weikert, C., Heidemann, C., Colditz, G. A., Hu, F. B. (2005) Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* **82**, 675-684.
- Sears, B. (1995) *The Zone*, Regan Books, New York.
- Sears, B. (2015) Anti-inflammatory diets. *J Am Coll Nutr* **34**, 14-21.
- Serhan, C. N. (2007) Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* **25**, 101-137.
- Serhan, C. N. (2010) Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? *Am J Pathol* **177**, 1576-1591.
- Serra-Majem, L. (2001) ¿ Más beneficios de la dieta mediterránea? *Nutr Obes* **4**, 43-46.
- Shai, I., Schwarzfuchs, D., Henkin, Y., Shahar, D. R., Witkow, S., Greenberg, I., Golan, R., Fraser, D., Bolotin, A., Vardi, H., Tangi-Rozental, O., Zuk-Ramot, R., Sarusi, B., Brickner, D., Shwartz, Z., Sheiner, E. (2008) Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* **359**, 229-241.

Shivappa, N., Hebert, J. R., Rietzschel, E. R., De Buyzere, M. L., Langlois, M., Debruyne, E., Marcos, A., Huybrechts, I. (2015) Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *Br J Nutr* **113**, 665-671.

Shivappa, N., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., Hebert, J. R. (2013) Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* **17**, 1689-1696.

Shivappa, N., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., Ma, Y., Ockene, I. S., Tabung, F., Hebert, J. R. (2014) A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr* **17**, 1825-1833.

Simopoulos, A. P. (1999) Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* **70**, 560S-569S.

Simopoulos, A. P. (2002) The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* **56**, 365-379.

Simopoulos, A. P. (2004) Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio and chronic diseases. *Food Rev Int* **20**, 77-90.

Simopoulos, A. P. (2008) The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med* **233**, 674-688.

Simopoulos, A. P. (2009) Evolutionary aspects of the dietary omega-6:omega-3 fatty acid ratio: medical implications. *World Rev Nutr Diet* **100**, 1-21.

Simopoulos, A. P. (2016) An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk of obesity. *Nutrients* **8**, 128.

Spiller, G. A., Jensen, C. D., Pattison T. S., Chuck, C. S., Whittam, J. H., Scala, J. (1987) Effect of protein dose on serum glucose and insulin response to sugars. *Am J Clin Nutr* **46**, 474-480.

Spite, M., Claria, J., Serhan, C. N. (2014) Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab* **19**, 21-36.



Srednicka-Tober, D., Baranski, M., Seal, C. J. (2016) Higher PUFA and n-3 PUFA, conjugated linoleic acid,  $\alpha$ -tocopherol and iron, but lower iodine and selenium concentrations in organic milk: a systematic literature review and meta-and redundancy analyses. *Rr J Nutr* **115**, 1043-1060.

Steck, S. E., Shivappa, N., Tabung, F. K., Harmon, B. E., Wirth, M. D., Hurley, T. G., Hebert, J. R. (2014) The Dietary Inflammatory Index: A New Tool for Assessing Diet Quality Based on Inflammatory Potential. *The Digest* **49**, 1-9.

Suganami, T., Nishida, J., Ogawa, Y. (2005) A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **25**, 2062-2068.

Thun, M. J., Henley, S. J., Gansler, T. (2004) Inflammation and cancer: an epidemiological perspective. *Novartis Foundation Symposium*. **256**, 6-21.

Tilstra, J. S., Clauson, C. L., Niedernhofer, L. J., Robbins, P. D. (2011) NF- $\kappa$ B in Aging and Disease. *Aging Dis* **2**, 449-465.

Trichopoulou, A., Lagiou, P. (1997) Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* **55**, 383-389.

Tsukumo, D. M., Carvalho-Filho, M. A., Carvalheira, J. B., Prada, P. O., Hirabara, S. M., Schenka, A. A., Araujo, E. P., Vassallo, J., Curi, R., Velloso, L. A., Saad, M. J. (2007) Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* **56**, 1986-1998.

Turner-McGrievy, G. M., Wirth, M. D., Shivappa, N., Wingard, E. E., Fajad, R., Wilcox, S., Frongillo, E. A., Hebert, J. R. (2015) Randomization to plant-based dietary approaches leads to larger short-term improvements in Dietary Inflammatory Index scores and macronutrient intake compared with diets that contain meat. *Nutr Res* **35**, 97-106.

Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., Yong, A., Striker, G. E., Vlassara, H. (2010) Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* **110**, 911-916.e12.

USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 3.3 (2018) United States

Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Nutrient Data Laboratory Home page, <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>

Van Dijk, S. J., Feskens, E. J., Bos, M. B., Hoelen, D. W., Heijlgenberg, R., Bromhaar, M. G., de Groot, L. C., de Vries, J. H., Muller, M., Afman, L. A. (2009) A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* **90**, 1656-1664.

Vasanthi, H. R., Parameswari, R. P., DeLeiris, J., Das, D. K. (2012) Health benefits of wine and alcohol from neuroprotection to heart health. *Front Biosci* **4**, 1505-1512.

Vieira, B. A., Sauer, P., Marcadenti, A., Haas Piovesan, C. (2015) Association between LAP indeks (lipid accumulation product) and metabolic profile in hospitalized patients. *Nutr Hosp* **31**, 2771-2774.

Viguiliouk, E., Kendall, C. W., Kahleova, H., Rahelić, D., Salas-Salvado, J., Choo, V. L., Mejia, S. B., Stewart, S. E., Leiter, L. A., Jenkins, D. J., Sievenpiper, J. L. (2019) Effect of vegetarian dietary patterns on cardiometabolic risk factors in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* **38**, 1133-1145.

Vitale, M., Masulli, M., Rivellesse, A. A., Babini, A. C., Boemi, M., Bonora, E., Buzzetti, R., Ciano, O., Cignarelli, M., Cigolini, M., Clemente, G., Citro, G., Corsi, L., Dall'Aglio, E., Del Prato, S., Di Cianni, G., Dolci, M. A., Giordano, C., Iannarelli, R., Iovine, C., Lapolla, A., Lauro, D., Leotta, S., Mazzucchelli, C., Montani, V., Perriello, G., Romano, G., Romeo, F., Santarelli, L., Schiano di Cola, R., Squatrito, S., Tonutti, L., Trevisan, R., Turco, A. A., Zamboni, C., Riccardi, G., Vaccaro, O. (2016) Influence of dietary fat and carbohydrates proportions on plasma lipids, glucose control and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes-The TOSCA.IT Study. *Eur J Nutr* **55**, 1645-1651.

Vranešić Bender, D. (2014) Nutritivna potpora hospitaliziranih pacijenata. U: Dijetoterapija i klinička prehrana, (Štimac, D., Krznarić, Ž., Vranešić Bender, D., Obrovac Glišić, M.), Lijevak, Zagreb, str. 34-35.

- Wakabayashi, I., Daimon, T. (2015) The „cardiometabolic indeks“ as a new marker determined by adiposity and blood lipids for discrimination of diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* **438**, 274-278.
- Wang, H., Sun, Y., Li, Z., Guo, X., Chen, S., Ye, N., Tian, Y., Zhang, L. (2018) Gender-specific contribution of cardiometabolic index and lipid accumulation product to left ventricular geometry change in general population of rural China. *BMC Cardiovasc Disor* **18**:62.
- Wannamethee, S. G., Lowe, G. D., Rumley, A., Bruckdorfer, K. R., Whincup, P. H. (2006) Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and homeostasis. *Am J Clin Nutr* **83**, 567-574.
- Watzl, B., Kulling, S. F., Moseneder, J., Barth, S. W., Bub, A. (2005) A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. *Am J Clin Nutr* **82**, 1052-1058.
- Westphal, S. A., Gannon, M. C., Nuttall, F. Q. (1990) Metabolic response to glucose ingested with various amounts of protein. *Am J Clin Nutr* **52**, 267-272.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H. (2004) Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* **27**, 1047-1053.
- Willcox, D. C., Willcox, B. J., Todoriki, H., Suzuki, M. (2009) The Okinawan diet: health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load. *J Am Coll Nutr* **28**, 500S-516S.
- Willet, W.C., Sacks, F., Trichopoulos, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E. (1995) Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* **61**, 1402S-1406S.
- Wu, S. H., Shu, X. O., Chow, W. H. (2012) Soy food intake and circulating levels of inflammatory marker in Chinese women. *J Acad Nutr Diet* **112**, 996-1004.
- Xu, H. Y., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C. J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J. S., Tartaglia, L. A., Chen, H. (2003) Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* **112**, 1821-1830.

Xydakis, A. M., Case, C. C., Jones, P. H., Hoogeveen, R. C., Liu, M. Y., Smith, E. O., Nelson, K. W., Ballantyne, C. M. (2004) Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 2697-2703.

Yallapu, M. M., Nagesh, P. K., Jaggi, M., Chauhan, S. C. (2015) Therapeutic applications of curcumin nanoformulations. *AAPS J* **17**, 1341-1356.

Ye, J. (2008) Regulation of PPAR gamma function by TNF-alpha. *Biochim Biophys Res Commun* **374**, 405-408.

Yokoyama, Y., Bernard, N. D., Levin, S. M., Watanabe, M. (2014) Vegetarian diets and glycemic control in diabetes: a systemic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diagn Ther* **4**, 373-382.