

Neesencijalni nutrijenti u multivitaminsko-mineralnim dodacima prehrani na hrvatskom tržištu - sustavni pregled učinkovitosti, doziranosti i interakcija temeljen na dokazima

Vranešić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:737868>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Ivana Vranešić

**Neesencijalni nutrijenti u multivitaminsko-
mineralnim dodacima prehrani na hrvatskom
tržištu - sustavni pregled učinkovitosti,
doziranosti i interakcija temeljen na dokazima**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za kemiju prehrane na pod stručnim vodstvom dr. sc. Kristine Radić.

Zahvaljujem se mentorici dr. sc. Kristini Radić na strpljenju, svim vrijednim savjetima i otvorenosti, te uloženom vremenu tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Najviše zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima što su uvijek bili uz mene i učinili mi ovaj period života lakšim i ljepšim.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. MULTIVITAMINSKO-MINERALNI DODACI PREHRANI	1
1.1.1. VITAMINI.....	3
1.1.2. MINERALI.....	3
1.1.3. NEESENCIJALNI NUTRIJENTI	3
2. OBRAZLOŽENJE TEME	5
3. MATERIJALI I METODE	6
4. REZULTATI I RASPRAVA	7
4.1. BETA GLUKAN	7
4.1.1. OPĆENITO	7
4.1.2. UČINKOVITOST	7
4.1.2.1. Imunološki učinci.....	8
4.1.2.2. Hiperkolesterolemija i kardiovaskularne bolesti	8
4.1.3. DOZIRANOST	10
4.1.4. INTERAKCIJE.....	10
4.2. BETA KAROTEN	11
4.2.1. OPĆENITO	11
4.2.2. UČINKOVITOST	12
4.2.2.1. Fotoprotektivni učinci	12
4.2.2.2. Kardiovaskularne bolesti i rak.....	13
4.2.3. DOZIRANOST	14
4.2.4. INTERAKCIJE.....	15
4.3. INULIN	15
4.3.1. OPĆENITO	15
4.3.2. UČINKOVITOST	16
4.3.2.1. Konstipacija.....	16
4.3.2.2. Dijabetes.....	17
4.3.2.3. Pretilost.....	18
4.3.3. DOZIRANOST	18
4.3.4. INTERAKCIJE.....	18
4.4. INOZITOL	19
4.4.1. OPĆENITO	19
4.4.2. UČINKOVITOST	19
4.4.2.1. Metabolički sindrom.....	20
4.4.2.2. Gestacijski dijabetes melitus	20

4.4.2.3. Sindrom policističnih jajnika.....	21
4.4.2.4. Neplodnost	22
4.4.3. DOZIRANOST.....	22
4.4.4. INTERAKCIJE.....	23
4.5. KOLIN.....	23
4.5.1. OPĆENITO	23
4.5.2. UČINKOVITOST	24
4.5.2.1. Protuupalno djelovanje.....	24
4.5.2.2. Učinci na jetrene poremećaje	24
4.5.2.3. Neurološki učinci	25
4.5.3. DOZIRANOST.....	25
4.5.4. INTERAKCIJE.....	26
4.6. LECITIN.....	26
4.6.1. OPĆENITO	26
4.6.2. UČINKOVITOST	27
4.6.2.1. Alzheimerova bolest.....	27
4.6.3. DOZIRANOST.....	27
4.6.4. INTERAKCIJE.....	28
4.7. LIKOPEN	28
4.7.1. OPĆENITO	28
4.7.2. UČINKOVITOST	28
4.7.2.1. Rak prostate.....	29
4.7.2.2. Antiagregacijski učinci.....	29
4.7.3. DOZIRANOST.....	30
4.7.4. INTERAKCIJE.....	30
4.8. LUTEIN.....	31
4.8.1. OPĆENITO	31
4.8.2. UČINKOVITOST	31
4.8.2.1. Okularni učinci.....	32
4.8.2.1.1. Starosna makularna degeneracija.....	32
4.8.2.1.2. Katarakta.....	33
4.8.2.2. Dermatološki učinci	33
4.8.3. DOZIRANOST.....	34
4.8.4. INTERAKCIJE.....	34
4.9. KOENZIM Q10.....	34
4.9.1. OPĆENITO	34
4.9.2. UČINKOVITOST	35

4.9.2.1. Nedostatak koenzima Q10.....	35
4.9.2.2. Kongestivno zatajenje srca.....	35
4.9.2.3. Fibromialgija	36
4.9.2.4. Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda.....	36
4.9.2.5. Migrena	36
4.9.2.6. Mišićna distrofija.....	37
4.9.3. DOZIRANOST.....	37
4.9.4. INTERAKCIJE.....	37
5. ZAKLJUČCI	39
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SMIBOLA	40
7. LITERATURA	42
8. SAŽETAK / SUMMARY	52

1. UVOD

Napredak znanja o prehrani ukazao je na to da u mnogim vrstama prehrane nedostaju neke životno važne hranjive tvari, uključujući elemente u tragovima. Sve je više dokaza da se premalo pozornosti posvećivalo fitokemijskim tvarima u voću i povrću. To je razlog zbog kojeg se danas mogu kupiti vrlo različite vrste dodataka prehrani koji su oblikovani tako da zadovolje naše individualne potrebe. Novija istraživanja na području prehrane rezultirala su mnoštvom studija koje nude uvjerljive dokaze o tome kako pojedine vrste hrane i dodataka prehrani mogu pomoći u sprječavanju nastanka neke ozbiljne bolesti, usporiti njezino napredovanje ili joj čak promijeniti tijek. Danas je općepoznato da promjene načina života, kao što su briga o pravilnoj prehrani, tjelovježbi i tjelesnoj masi te ograničavanje unosa alkohola i prestanak pušenja, imaju životno važnu ulogu za održavanje zdravlja. Vitamini, minerali i drugi dodaci prehrani mogu potpomoći i pojačati korisne učinke tih mjera. Međutim, dodatke prehrani treba uzimati radi poboljšanja zdrave prehrane, a ne kao njen nadomjestak, odnosno ne bi ih trebalo upotrebljavati za pokrivanje nedostataka prouzročenih premalim unosom voća, povrća i cjelovitih žitarica. Ipak, dodaci prehrani mogu ispraviti velike neujednačenosti u količini hranjivih tvari u hrani, kao i mogućnosti njihove apsorpcije i iskorištavanja (Borovac i sur., ured., 2008).

1.1. MULTIVITAMINSKO-MINERALNI DODACI PREHRANI

Trinaest vitamina i petnaest minerala smatra se neophodnim za održavanje ljudskog zdravlja; međutim, prošle i sadašnje definicije MVM (multivitaminsko-mineralnih) dodataka prehrani bile su minimalističke, nedosljedne i neadekvatne. Na primjer, USDA (engl. *United States Department of Agriculture* - Ministarstvo poljoprivrede Sjedinjenih Američkih Država), je s vremena na vrijeme definirao MVM "kao sadržaj koji sadrži više od dva vitamina". Najčešća definicija u nizu istraživanja koje su izradili stručnjaci i agencije općenito je definirala MVM "kao sadržaj koji sadrži 3 ili više vitamina sa ili bez minerala" Druge definicije MVM-a korištene u posljednjem desetljeću također se razlikuju između i unutar velikih vladinih istraživačkih organizacija. Jedna od definicija se odnosi na MVM kao "svaki dodatak koji sadrži tri ili više vitamina i minerala, ali ne i biljke, hormone ili lijekove". Druga je definicija proturječna prvoj, a njome se definira MVM "kao proizvod koji sadrži tri ili više vitamina i jedan ili više minerala" te dopušta dodavanje određenih količina biljnih sastojaka i aminokiselina. Doduše, mnogi suplementi koji sadrže 3 ili 4 vitamina i minerala pokazali su dobit za određene zdravstvene probleme, ali je sporno treba li ih klasificirati u istom kontekstu kao suplemente koji sadrže većinu od gotovo 30 esencijalnih mikronutrijenata. Ne

samo da MVM-ovi spadaju u nekoliko različitih kategorija, već se na tržištu prodaju pod nekoliko različitih naziva kao što su "multivitamini, multiminerali, multipli i vitamini", što dodatno komplicira proces katalogizacije i napore u izgradnji baze podataka. Formulatori i proizvođači također mogu dodavati nevitaminske i nemineralne sastojke kao što su bilje, biljke, aminokiseline, masne kiseline i sastojci iz hrane (npr. omega-3 masne kiseline ili lutein) u svoje proizvode. Osim toga, mogu ih također promovirati za niz zdravstvenih problema kao što su zdravlje očiju, proizvodnja energije i zdrava imunološka funkcija. Zbog nedostatka standardizirane definicije MVM-a, proizvod bi se mogao smatrati MVM-om čak i ako uključuje veliku većinu nevitaminskih ili nemineralnih sastojaka sve dok sadrži nekoliko vitamina i minerala (Comerford, 2013).

Tablica 1. Prikaz spojeva prisutnih u multivitaminsko-mineralnim dodacima prehrani

MULTIVITAMINSKO-MINERALNI DODACI PREHRANI		
VITAMINI	MINERALI	NEESENCIJALNI NUTRIJENTI
Vitamin A	Bakar	Beta glukan
Vitamini B skupine:	Brom	Beta karoten
B1 tiamin	Cink	Inulin
B2 riboflavin	Fluor	Inozitol
B3 niacin	Fosfor	Kolin
B5 pantotenska kiselina	Jod	Lecitin
B6 piridoksin	Kalcij	Likopen
B7 biotin	Kalij	Lutein
B9 folna kiselina	Klor	Koenzim Q10
B12 cijanokobalamin	Krom	
Vitamin C	Magnezij	
Vitamin D	Mangan	
Vitamin E	Molibden	
Vitamin K	Natrij	
	Selen	
	Silicij	
	Sumpor	
	Željezo	

1.1.1. VITAMINI

Vitamin je organska tvar nužna za regulaciju metaboličkih funkcija unutar stanice i za procese oslobađanja energije iz hrane. Poznato je 13 vitamina, a dijele se na topive u masnoćama (vitamini A, D, E, K) i topive u vodi (osam njih iz skupine B te vitamin C). Bitno je razlikovati vitamine topive u masnoćama i topive u vodi jer se prvi mogu u organizmu pohraniti relativno dugo, mjesecima ili čak godinama. S druge strane, zalihe vitamina topivih u vodi (osim vitamina B₁₂) treba mnogo češće obnavljati jer se u organizmu zadržavaju prilično kratko. Osim rijetkih iznimaka, među kojima se vitamini D i K, tijelo ne može samostalno proizvoditi vitamine pa ih radi zdravlja treba unositi hranom ili u sklopu dodataka prehrani (Borovac i sur., ured., 2008).

1.1.2. MINERALI

Minerali su anorganske tvari prisutne u organizmu u malim količinama, a nužni za širok raspon procesa sinteze, od oblikovanja kostiju pa sve do normalnog rada srca i probavnog sustava. Zalihe minerala u tijelu moraju se nadomještati hranom ili dodacima prehrani. U tijelu se nalazi više od 60 minerala, a samo se 22 smatra životno važnima. Od njih je sedam minerala nazvano makromineralima ili glavnim mineralima: kalcij, klor, magnezij, fosfor, kalij, natrij i sumpor. Ostalih 15 su minerali (elementi) u tragovima koji se nazivaju i mikromineralima jer je dnevna potreba za njima vrlo mala i uglavnom se mjeri u mikrogramima (Borovac i sur., ured., 2008).

1.1.3. NEESENCIJALNI NUTRIJENTI

U drugu skupinu dodataka prehrani ubrajaju se različiti neesencijalni nutrijenti. Neesencijalni nutrijenti predstavljaju široku skupinu spojeva koji su prirodno prisutni u prehrani i ljudskom tijelu i imaju važne biološke uloge. Njihove funkcionalne uloge su slične ulogama vitamina, mogu biti prekursori za sintezu važnih molekula ili mogu biti kofaktori u biokemijskim reakcijama. Za razliku od vitamina nisu svrstani u skupinu esencijalnih nutrijenata jer se smatra da ih tijelo može sintetizirati u dovoljnoj količini da zadovolji svoje fiziološke potrebe. Međutim, smatra se da su neesencijalni nutrijenti uzeti u obliku dodatka prehrani korisni u slučaju povećanih potreba organizma ili nekih patoloških stanja. U ovu skupinu dodataka prehrani uvrštavaju se biljni pripravci i ekstrakti, pčelinji proizvodi, neke bakterije-probiotici, flavonoidi, izoflavoni iz soje i karotenoidi kao fitokemijske tvari, odnosno sastojci voća i povrća, koenzim Q10, itd. Kvaliteta takvih dodataka prehrani jako varira zahvaljujući relativno jednostavnom procesu registracije te je jako važno među mnoštvom dodataka prehrani dospjelih na tržište znati odabrati kvalitetan. Jedan od pokazatelja kvalitete je kada se prirodni

proizvod ili ekstrakt koji se uobičajeno prodaje kao dodatak prehrani uspije registrirati kao lijek, jer to znači da je prošao stroge kontrole kakvoće i dokaza učinkovitosti (Webb, 2006.).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Diplomski rad tematizira analizu neesencijalnih komponenata prisutnih u multivitaminsko-mineralnim (MVM) dodacima prehrani, čestim dodacima prehrani čija raznolikost neprestano raste na tržištu. Proizvođači često pokušavaju izdvojiti svoje proizvode među mnogima dodajući neesencijalne sastojke, za koje postoje dokazi da pridonose očuvanju zdravlja, uz osnovne vitamine i minerale. Međutim, složenost formulacija ovih pripravaka, osobito zbog raznolikih sastojaka s različitim fizikalno-kemijskim svojstvima, stvara izazov pri integriranju dodatnih komponenti u učinkovitim dozama često uz visoke troškove.

S obzirom na obilje različitih MVM dodataka prehrani na tržištu, svaki sa specifičnim sastavom i koncentracijama, te na moguće interakcije neesencijalnih komponenata s ostalim sastojcima pripravka, odabir prikladnog pripravka u ljekarničkoj praksi postaje izuzetno složen.

Cilj ovog diplomskog rada je na jednom mjestu pregledno prikazati najčešće neesencijalne nutrijente prisutne u MVM dodacima prehrani na hrvatskom tržištu te, na temelju dokaza, sažeto objasniti njihovu učinkovitost ovisnu o doziranosti i interakcijama s drugim nutrijentima prisutnima u formulaciji.

3. MATERIJALI I METODE

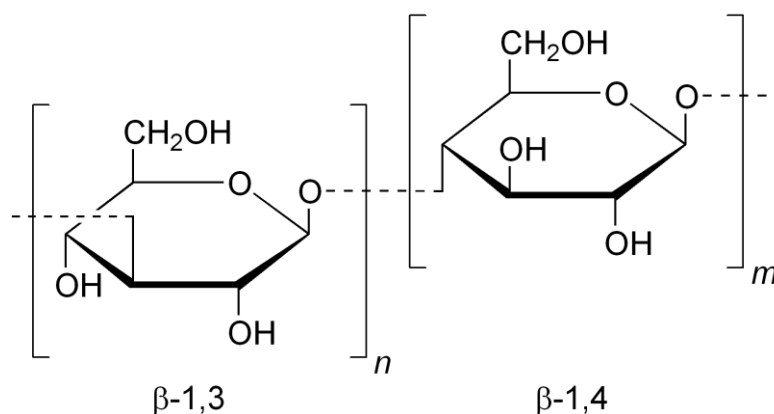
Neesencijalni nutrijenti o kojima je pisano u ovom diplomskom radu odabrani su kao oni koji se najčešće pojavljuju kao dodatna sastavnica u MVM dodacima prehrani na hrvatskom tržištu. Pronalazak i pregled sastava takvih dodataka prehrani obavljen je pretraživanjem online stranica ljekarni (<https://ljekarna.hr/>; <https://mojaljekarna.hr/>; <https://webljekarna.vasezdravlje.com/>). Nakon odabira spojeva, uslijedilo je prikupljanje literature: stručne knjige te stručni i znanstveni radovi koji su pretraživani u bibliografskim bazama podataka (*Pubmed, Cochrane, Science Direct, Web of science*) pomoću sljedećih ključnih riječi: *beta glucans and hypercholesterolemia/cardiovascular disease/immunity; beta caroten and photoprotection/cancer/cardiovascular diseases; inulin and constipation/diabetes/obesity; inositol and metabolic syndrome/gestational diabetes/polycystic ovary syndrome; choline and liver disease; lecithin and Alzheimer's disease; lycopene and prostate cancer; lutein and cataract/age-related macular degeneration; coenzyme q10 and deficiency/heart failure/migraine/muscular dystrophy*. U poglavlju rezultati i rasprava prenesene su informacije o učinkovitosti pojedinog nutrijenta za koju postoji dovoljno dokaza temeljenih na istraživanjima. Ostale potencijalne učinkovitosti za koje trenutno nema dovoljno dokaza i pronađenih informacija nisu uzete u obzir niti su detaljnije opisane u ovom diplomskom radu.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. BETA GLUKAN

4.1.1. OPĆENITO

Beta glukani su glavna strukturna komponenta stanične stijenke kvasca, gljivica i nekih žitarica kao što su ječam i zob. Beta glukani stanične stijenke kvasca i gljivica sastoje se od (1,3)-povezanih glukopiranozilnih ostataka s malim brojem (1,6)-povezanih grana, dok se beta glukani kao linearni polisaharid monomera glukoze s $\beta(1,4)$ i $\beta(1,3)$ vezama nalazi u endospermu žitarica, prvenstveno ječma i zobi (Yun i sur., 1998.). Beta glukani su topivi u vodi i vrlo su viskozni u niskim koncentracijama (Lattimer i Haub, 2010). U vodenoj otopini, beta glukani prolaze kroz konformacijsku promjenu u trostruku zavojnicu, jednu zavojnicu ili nasumične zavojnice. Imunološke funkcije beta glukana ovise o njihovoj konformacijskoj složenosti. Pretpostavlja se da je veći stupanj strukturne složenosti povezan s jačim imunostimulacijskim i antikancerogenim učincima. Većina beta glukana smatra se neprobavljivim ugljikohidratima te ih crijevna mikrobiota fermentira do različitih stupnjeva. Smatralo se da se njihova imunomodulirajuća svojstva mogu djelomično pripisati učinku ovisnom o mikrobioti. Međutim, beta glukani se zapravo mogu izravno vezati na specifične receptore imunoloških stanica, što ukazuje na imunomodulatorni učinak neovisan o mikrobioti (Chan i sur., 2009). Beta glukani su dio skupine biološki aktivnih prirodnih molekula i sve više dobivaju veliku pozornost ne samo kao važan dodatak prehrani, već i kao imunostimulans i potencijalni lijek (Vetvicka i sur., 2019).



Slika 1. Struktura beta glukana (preuzeto s <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Beta-1,3-1,4-glucan.png>)

4.1.2. UČINKOVITOST

Beta glukan može spriječiti apsorpciju kolesterola iz hrane i može stimulirati imunološki sustav. FDA (engl. *Food and Drug Administration* - Američka agencija za hranu i lijekove) dopušta zdravstvenu tvrdnju da proizvodi koji sadrže najmanje 750 mg beta glukana mogu smanjiti rizik od srčanih bolesti. Postoji interes za korištenje kod nekih drugih stanja, poput ekcema i dijabetesa, ali ne postoje dobri znanstveni dokazi koji bi poduprli većinu ovih drugih upotreba (<https://www.webmd.com>).

4.1.2.1. Imunološki učinci

Beta glukan se u MVM dodacima prehrani najčešće nalazi kao dodatak za kojeg se navodi da doprinosi jačanju imuniteta, odnosno da osigurava normalnu funkciju imunološkog sustava. Imunomodulator se definira kao tvar koja može djelovati u interakciji s imunološkim sustavom što rezultira pojačanom ili smanjenom regulacijom određenih dijelova imunološkog odgovora (Vetvicka i sur., 2019). Poznato je da beta glukani djeluju kao adjuvansi i imunostimulansi, pojačavajući aktivnosti makrofaga, T- i B- limfocita te NK stanica (engl. *natural killer cells* – stanice prirodne ubijice). Specifični membranski receptori za povezivanje beta glukana dokazani su u makrofagima, neutrofilima i NK stanicama. Studije *in vitro* i *in vivo* pokazale su da beta glukani poboljšavaju funkcije makrofaga kao što su fagocitoza, aktivnost lizosomalnih enzima i proizvodnja inter-leukina-1 (IL-1) (Yun i sur., 1998). Nakon oralne primjene, beta-glukan brzo ulazi u proksimalno tanko crijevo gdje ga hvataju makrofagi koji ga zatim fagocitiraju i razgrađuju na manje fragmente. Male fragmente zatim makrofagi otpuštaju, a preuzimaju cirkulirajući granulociti, monociti i dendritične stanice te se tada izazove imunološki odgovor (McFarlin i sur., 2013; Chan i sur., 2009). U jednoj studiji dokazano je da se koncentracija imunoglobulina A u slini značajno povećala za skupinu koja je uzimala beta-glukan u dozi od 400 mg dnevno, što ukazuje na to da je izazvan sustavni imunološki učinak (Chan i sur., 2009). U studijama na ljudima ispitana i predložena dnevna doza je rasponu od 100-500 mg za stimulaciju imunološkog sustava (Vetvicka i sur., 2019).

4.1.2.2. Hiperkolesterolemija i kardiovaskularne bolesti

Iako se beta glukan u MVM dodacima prehrani najčešće povezuje s imunitetom, dokazano je da je njegovo djelovanje na snižavanje kolesterola klinički značajno. KVB (kardiovaskularne bolesti) i dalje su česti uzrok smrti, s unosom zasićenih masti i trans masti, kolesterolom u serumu i pretilošću kao glavnim čimbenicima rizika. Prehrambene smjernice koje se preporučuju za smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti uključuju prehranu bogatu dijetalnim vlaknima. Vlakna žitarica s visokim udjelom vlakana topivih u vodi mogu smanjiti

rizik od kardiovaskularnih bolesti kroz poboljšanja kolesterola u serumu i drugih posrednih čimbenika rizika. Zob je bogata topivim vlaknima i čini se da smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti ako se konzumira kao dio uravnotežene prehrane s umjerenim udjelom masti. Smatra se da je topljivo vlakno, beta glukan, aktivna komponenta odgovorna za učinak zobi na snižavanje kolesterola te je on primjer komponente hrane s odobrenim FDA zdravstvenim tvrdnjama (Theuwissen i Mensink, 2007; Queenan i sur., 2007). Točan mehanizam koji objašnjava učinak beta glukana na snižavanje kolesterola nije poznat, smatra se da beta glukani zbog svoje viskoznosti formiraju sloj uz crijevo sluznice koji odgađa ili sprječava apsorpciju kolesterola (Keogh i sur., 2003). Međutim, malo je vjerojatno da je hipokolesterolemija izazvana vlaknima rezultat samo tog mehanizma. Egzogeni kolesterol predstavlja samo oko jednu četvrtinu kolesterola u tijelu, a značajna promjena u apsorpciji dovela bi do još manjih promjena u razini kolesterola u krvi (Queenan i sur., 2007). Najvjerojatnije je objašnjenje da vlakna topiva u vodi mogu smanjiti apsorpciju kolesterola iz hrane mijenjajući sastav žučne kiseline, odnosno smanjujući (ponovnu) apsorpciju žučnih kiselina. Kao rezultat, jetrena pretvorba kolesterola u žučne kiseline se povećava, jetreni bazeni slobodnog kolesterola se smanjuju, a da bi se postiglo novo ravnotežno stanje, povećava se endogena sinteza kolesterola. Nadalje, jetreni receptori za LDL kolesterol (engl. *low density lipoprotein* – lipoproteini male gustoće) postaju regulirani kako bi se ponovno uspostavile zalihe kolesterola u jetri, što dovodi do smanjene koncentracije LDL kolesterola u serumu. U jednoj od studija, konzumacija žitarica obogaćenih zobenim beta glukonom značajno je smanjila koncentracije LDL kolesterola u serumu. Ispitanici su konzumirali dva puta dnevno 2,4 g beta glukana tijekom 4 tjedna, a uočeno smanjenje LDL kolesterola bilo je 0,21 mmol/L. Međutim, rezultati između studija o učincima beta glukana zobi na koncentracije LDL kolesterola variraju. Ta varijabilnost može biti posljedica nekoliko čimbenika, kao što su unos vlakana, početne koncentracije kolesterola u serumu, način primjene, matriks hrane i topljivost ili molekularna težina vlakana (Theuwissen i Mensink, 2007). U drugoj randomiziranoj kontroliranoj studiji uočeno je da 6 grama koncentriranog zobenog beta glukana dnevno tijekom šest tjedana značajno smanjuje ukupni i LDL kolesterol kod ispitanika s povišenim kolesterolom te da je to smanjenje veće od promjene u kontrolnoj skupini. Također, na temelju modela crijevne fermentacije, korišteni beta glukan zobi bio je fermentabilan, proizvodeći veće količine butirata nego druga vlakna. Stoga je zaključeno da praktična doza beta glukana može značajno sniziti lipide u serumu kod visokorizične populacije te da može poboljšati zdravlje debelog crijeva. Smanjenje LDL kolesterola za 0,3 mmol/L kao rezultat primjene zobenog beta glukana je skromno smanjenje u usporedbi s liječenjem statinima koje smanjuje LDL kolesterol

za 1,3 mmol/L tijekom intervencije od šest tjedana. Međutim, smanjenje LDL kolesterola kao rezultat primjene koncentriranog zobnog beta glukana dovoljno je veliko da bude klinički značajno jer povećanje LDL kolesterola od 0,26 mmol/L dovodi do 12% povećanja rizika od KVB (Queenan i sur., 2007). Meta analiza dostupnih kliničkih istraživanja o beta glukanima dobivenim iz zobi pokazuje da uzimanje najmanje 3 grama dnevno smanjuje LDL kolesterola za oko 0,25 mmol/L i ukupnog kolesterola za 0,30 mmol/L, ali ne utječe na HDL (engl. *high density lipoprotein* – lipoproteini velike gustoće) ili trigliceride u usporedbi s kontrolnim skupinama (Whitehead i sur., 2014). FDA izjavila je da dnevni unos 3 g ili više topivih vlakana (beta glukana) u punoj zobi ili ječmu može smanjiti rizik od srčanih bolesti jer ima sposobnost snižavanja ukupnog kolesterola i LDL kolesterola. Rezultati meta analize to i potvrđuju jer je kod sudionika uzimanje 3-10 g beta glukana iz različitih oblika ječma snizilo ukupni kolesterol za 0,08-0,39 mmol/L te LDL kolesterol za 0,075-0,37 mmol/L (Talati i sur., 2009).

4.1.3. DOZIRANOST

Preporučena standardna doza za beta glukan nije definirana, a u kliničkim studijama ona se razlikuje ovisno o njegovom izvoru. Beta glukan koji dolazi iz zobi ili ječma odrasli su najčešće koristili u dozama od 2-6 grama dnevno tijekom 3-12 tjedana za ostvarivanje učinaka na smanjenje kolesterola i rizika od KVB. Beta glukan koji dolazi iz kvasca najčešće se koristio u dozama od 250-500 mg dnevno tijekom 4-12 tjedana za ostvarivanje učinaka na imunološki sustav. Prema FDA, 3 g beta glukana dnevno je količina za koju se može tvrditi može pomoći u snižavanju kolesterola (<https://www.webmd.com>). Beta glukan koji se najčešće koristi kao dodatak prehrani jest onaj dobiven iz kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*), uglavnom zbog toga što je kvasac jeftina sirovina iz koje se beta glukan lako izolira, a dobivena molekula ima dokazanu imunološku aktivnost. Beta glukan se uglavnom spominje u kontekstu jačanja imunskog sustava pa je malo tko je upoznat sa žitaricama kao drugim izvorom beta glukana koji pridonosi regulaciji probave (El Khoury i sur., 2011). Zbog toga je i u MVM dodacima prehrani najčešće prisutan beta glukan dobiven iz kvasca, naveden kao dodatak koji doprinosi jačanju imuniteta i osigurava normalnu funkciju imunološkog sustava, a prisutan je u dozama 30-300 mg. Kao samostalni dodatak prehrani nalazi se u dozama 350-500 mg po kapsuli, a proizvođači navode preporučeni dnevni unos 2-3 kapsule.

4.1.4. INTERAKCIJE

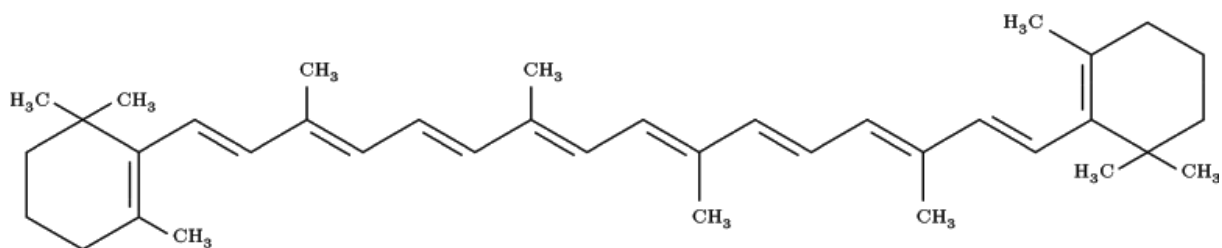
Pregledom literature nisu pronađene informacije o interakcijama beta glukana s ostalim sastavnicama MVM dodataka prehrani. Beta glukani mogu povećati aktivnost imunološkog

sustava, a neki lijekovi, poput onih koji se koriste nakon transplantacije, smanjuju aktivnost imunološkog sustava. Zbog toga bi uzimanje beta glukana zajedno s tim lijekovima moglo smanjiti učinke tih lijekova. Također, beta glukani mogu sniziti krvni tlak pa bi uzimanje beta glukana zajedno s lijekovima koji snižavaju krvni tlak moglo uzrokovati prenizak krvni tlak (<https://www.webmd.com/>).

4.2. BETA KAROTEN

4.2.1. OPĆENITO

Beta karoten je član obitelji karotenoida, izoprenoidnih spojeva koje karakteriziraju njihova višestruko nezasićena priroda i antioksidativna svojstva. Može postojati kao cis- ili trans-izomer, no većina prirodnog beta karotena, kao i gotovo sav spoj pripremljen kemijskom sintezom, je potpuno trans izomer. Beta karoten se sintetizira u biljkama i mikroorganizmima, ali ne i u višim organizmima. Glavni prehrambeni izvori beta karotena su žuto i zeleno lisnato povrće te žuto ili narančasto voće. Komercijalno dostupan beta karoten ili je sintetski ili se dobiva iz palminog ulja, algi ili gljiva, i široko se koristi kao žuto bojilo u hrani i piću. Beta karoten sam po sebi nije esencijalni nutrijent i trenutno ne postoje referentne prehrambene vrijednosti posebno za beta karoten. Kako je beta karoten prekursor vitamina A, važnost unosa beta karotena za svakog pojedinca ovisi o razini prethodno formiranog vitamina A u prehrani (<https://www.food.gov.uk/>). Dio beta karotena pretvara se u vitamin A u crijevnoj sluznici, dok se dio pretvara u vitamin A u jetri (Novotny i sur., 1995). RDA (engl. *recommended dietary allowance* - preporučeni dnevni unos) za vitamin A, prema Odboru za hranu i prehranu Instituta za medicinu, iznosi 900 µg RAE (engl. *retinol activity equivalents* – ekvivalent aktivnosti retinola) dnevno za muškarce i 700 µg RAE dnevno za žene u dobi od 19 godina i starije. Prema tablici interkonverzije jedinica vitamina A i karotenoida, 2 µg dodatnog all-trans-β-karotena jednako je 1 RAE, a 12 µg dijetalnog all-trans-β-karotena jednako je 1 RAE. Dakle, RDA dodatnog all-trans-β-karotena je 1800 µg dnevno za muškarce i 1400 µg dnevno za žene, a RDA za prehrambeni all-trans-β-karoten je 10 800 µg dnevno za muškarce i 8400 µg dan za žene (Souyoul i sur., 2018).



Slika 2. Struktura beta karotena (preuzeto s <https://www.worldofmolecules.com/colors/bcarotene.htm>)

4.2.2. UČINKOVITOST

Beta karoten se koristi za nasljedni poremećaj obilježen osjetljivošću na svjetlo. Također se koristi za prevenciju određenih vrsta raka, bolesti srca, katarakte, starenja kože i u mnoge druge svrhe, ali ne postoje dobri znanstveni dokazi koji bi poduprli većinu ovih upotreba. Mnogi svjetski zdravstveni autoriteti preporučuju unos beta-karotena i drugih antioksidansa iz hrane umjesto dodataka prehrani (<https://www.webmd.com>).

4.2.2.1. Fotoprotektivni učinci

Beta karoten je učinkovit kod kožnih bolesti koje su posljedica osjetljivosti na zračenje te se može koristiti i za smanjenje negativnih učinaka fototoksičnih lijekova. Posebno je učinkovit kod eritopoetske prtoporfirije, nasljedne bolesti koja uzrokuje abnormalnu fotoosjetljivost na svjetlost između 380 nm i 560 nm. Provedeni eksperiment pokazuje učinak beta karotena u eritropoetskoj protoporfiriji. Eritrociti u suspenziji zajedno s fototoksičnim molekulama porfirina se hemoliziraju UV zračenjem (engl. *ultraviolet* - ultraljubičasto). Kada se beta karoten doda u drugu kivetu, eritrociti se također hemoliziraju, što jasno pokazuje da beta karoten ne djeluje kao sustav optičkih filtera. Kada se beta-karoten doda u suspenzije s eritrocitima, oni su zaštićeni. Beta karoten je hvatač slobodnih radikala, gasi singletni kisik i slobodne radikale bez oštećenja stanica i tkiva pretvorbom energije zračenja u toplinu. To se objašnjava činjenicom da beta karoten preusmjerava energiju zračenja izomerizacijom iz cis-karotenoida u trans-karotenoid. Čak ako su druge tvari bolji hvatači za singlet kisika, prednost beta-karotena je u tome što se može nalaziti u višim koncentracijama u plazmi. Iako je beta karoten vrlo nestabilan, tvar je popularan dodatak u kozmetici za sunčanje. Beta karoten se skladišti u nekoliko organa, uključujući i kožu, pa nakon primjene koža postaje narančaste nijanse. Ova hiperkarotenodermija je postignuta kada se uzima 30 mg dnevno više od 4 tjedna i reverzibilna je nakon prestanka uzimanja dodataka beta karotena. Osim toga, beta karoten se ponekad koristi kao „sekundarna“ zaštita od sunca, koji se može dodati kozmetici ili primarnim kremama za sunčanje. „Sekundarna” sredstva za zaštitu od sunca kao što je beta karoten imaju zaštitni faktor manji od 2. Budući da beta karoten ne pruža UV zaštitu ni apsorpcijom fotona ni UV refleksijom, potrebno je naglasiti važnost korištenje alternativnih metoda UV zaštite, poput tekstila i krema za sunčanje. Dugotrajna primjena beta karotenom se primjenjuje tek nakon vaganja rizika i koristi, a najvažnije je provjeriti navike pušenja pojedinca kojem se preporuča

suplementacija (Bayerl, 2008). Važno je napomenuti da je jedan od glavnih aspekata fotozaštite prehranom vremenski okvir, kao što je navedeno u svim dosad provedenim studijama, postoji vrijeme od 7 do 10 tjedana dok zaštita od formacije eritema postane značajna. Dok je zaštita lokalnom kremom za sunčanje praktički trenutna. U studijama koje su dokumentirale zaštitu od UV inducirano eritema, suplementacija karotenoidima je trajala više od 7 tjedana, a doza je bila ukupno više od 12 mg karotenoida. U studijama koje nisu pokazale zaštitne učinke, razdoblje liječenja bilo je samo 3-4 tjedna. Skromna zaštita od UVA zračenja kao i eritem izazvan UVB zračenjem također je primijećen u studiji u kojoj su rastuće doze beta karotena (30-90 mg dnevno) primjenjivane tijekom 24 tjedna. Zabrinutost oko sigurnosti beta karotena kada se primjenjuje u visokim dozama pokreće pitanje o prikladnim količinama doza za fotozaštitu. U već navedenim ispitivanjama dugotrajna primjena beta karotena u dozama 20-30 mg povećava rizik od raka pluća i želuca. Da bi se smanjila doza beta karotena, ispitivalo se može li se beta karoten djelomično zamijeniti drugim karotenoidima za zaštitu od sunca. Suplementacija tijekom 12 tjedana s 24 mg mješavine karotenoida (8 mg beta karotena, luteina i likopena) ublažava UV eritem kod ljudi. Pigmentacija je bila povećana, peroksidacija lipida smanjena te broj apoptotičkih keratinocita ("stanica opekline") bio je utvrđeno da je niži. (Stahl i Sies, 2012) Rezultati jedne studije podržali su zaštitni učinak dodatka beta karotena protiv opekline od sunca kod ljudi, sugerirajući potencijalnu korist u odnosu na rizik od raka kože. Međutim, u RCT (engl. *randomized controlled trial* – randomizirana kontrolirana studija) koje je istraživalo učinak dodatka antioksidansa koji sadrži beta karoten, žene su imale značajno povećan rizik od raka kože u usporedbi sa ženama u skupini koja je primala placebo (Druesne-Pecollo i sur., 2010). Kod poremećaja pigmentacije (npr. hipopigmentacijski vitiligo; hiperpigmentacija) beta karoten bi mogao biti dodatna opcija ako pacijenta ne smeta učinak žutila. Trenutno nema kontroliranih studija na temu učinka beta karotena na starenje kože (Bayerl, 2008).

4.2.2.2. Kardiovaskularne bolesti i rak

Opservacijske studije na ljudima pokazale su da su visok unos hrane koja sadrži beta karoten u prehrani, kao i više razine beta karotena u serumu, povezane sa smanjenim rizikom od određenih vrsta raka i KVB. Pretpostavlja se da bi ta povezanost mogla biti posljedica antioksidativnih svojstva molekule. Međutim, teško je odrediti jesu li te dobrobiti posljedica samog beta karotena ili drugih hranjivih tvari u hrani bogatoj beta karotenom, drugih prehrambenih navika ili neki drugi čimbenik načina života (Novotny i sur., 1995). Provedena opsežna, randomizirana studija, među naizgled zdravim, dobro uhranjenim muškarcima, nije

pokazala statistički značajnu korist ili štetu zbog 12 godina suplementacije beta karotenom u smislu malignih neoplazmi, kardiovaskularnih bolesti ili smrti. Zbog dugog trajanja ispitivanja, ta su saznanja posebno značajna, a veliki uzorak i uski intervali pouzdanosti isključuju čak i malu ukupnu korist ili štetu od beta karotena s visokim stupnjem sigurnosti. Međutim, za pojedinačne krajnje točke kao što su moždani udar, infarkt miokarda i određene vrste raka, intervali pouzdanosti su širi i ne isključuju mogućnost malog apsolutnog učinka (Hennekens i sur., 1996). Učinci suplementacije beta karotena na smrtnost i učestalost raka istraživani su u nekoliko RCT-ova u različitim populacijama. Rezultati nedavne meta analize ne podupiru nikakav zaštitni učinak suplementacije beta karotena na incidenciju raka pluća, gušterače, debelog crijeva, prostate, dojke i kože. Za melanom i rak prostate potrebne su dodatne studije kako bi se razjasnio učinak suplementacije beta karotena. S druge strane, kod raka pluća, gušterače ili kolorektalnog karcinoma nije opaženo nikakvo smanjenje rizika od raka s dodatkom beta karotena. Štoviše, ta meta analiza pružila je dokaze o značajnom porastu mortaliteta kod sudionika koji su uzimali suplemente beta-karotena. Suplementacija beta karotenom može povećati ne samo rizik od raka pluća, već i želuca, a takav povećani rizik utvrđen je kod pušača i radnika koji rade s azbestom koji su uzimali 20-30 mg beta karotena dnevno. Prema *in vitro* studijama, provedenim na različitim staničnim linijama, nekoliko mehanizama može biti uzrok povećanom riziku od raka pluća i želuca. Beta karoten može djelovati kao prooksidans kada se primjenjuje u visokim dozama, može povećati oksidativno oštećenje DNK (deoksiribonukleinska kiselina) i modificirati staničnu proliferaciju i apoptozu u stanicama izloženim kondenzatu duhanskog dima. Mehanizmi koji sudjeluju u interakciji između beta karotena i duhana u odnosu na rak zahtijevaju daljnja istraživanja, posebno u slučaju želuca i kolorektalnog karcinoma (Druesne-Pecollo i sur., 2010). Iako beta karoten ima ključnu ulogu u sprječavanju nedostatka vitamina A, opći nedostatak koristi od suplementacije beta karotenom i njegove potencijalne štete u povećanju rizika od raka pluća i želuca među visokorizičnim pojedincima govore protiv suplementacije samo beta karotenom za prevenciju kroničnih bolesti u općoj populaciji (Huang i sur., 2006).

4.2.3. DOZIRANOST

Beta karoten se nalazi u mnogim vrstama voća i povrća. Konzumiranje pet porcija voća i povrća dnevno osigurava 6-8 mg beta karotena. Mnogi svjetski zdravstveni autoriteti preporučuju unos beta karotena i drugih antioksidansa iz hrane umjesto dodataka prehrani. Redovito uzimanje dodataka beta karotena za opću upotrebu se ne preporučuje (<https://www.webmd.com>). Beta karoten se široko koristi u MVM dodacima prehrani u dozama od 0,4 mg do 4,5 mg dnevno. U

dozama do 6 mg/dan daje se kod nedostatka vitamina A u prehrani te do 300 mg/dan za smanjenje fotoosjetljivosti u osoba s EPP (eritropoetska protoporfirija) (<https://www.food.gov.uk/>). Nema UL (engl. *upper limit* – gornja granica podnošljivosti) postavljenog za beta karoten. Međutim, niske doze od 20 mg dnevno povezane su s povećanim rizikom od plućnih karcinoma i raka prostate kod pušača i radnika izloženih azbestu (Druesne-Pecollo i sur., 2010).

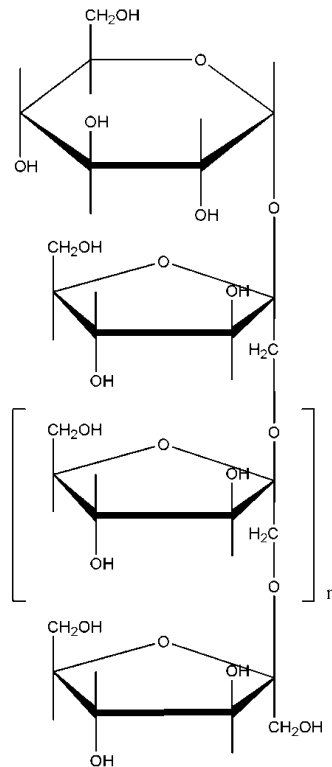
4.2.4. INTERAKCIJE

Interakcije između beta karotena i drugih karotenoida (kao što su likopen, lutein i antaksantin) nastaju tijekom apsorpcije i/ili metabolizma (<http://cot.food.gov.uk>). Niacin može povećati razinu dobrog kolesterola. Uzimanje beta karotena zajedno s vitaminom E, vitaminom C i selenom može smanjiti učinke niacina na razinu dobrog kolesterola. Nije poznato smanjuje li sam beta-karoten učinak niacina na razinu dobrog kolesterola (<https://www.webmd.com/>).

4.3. INULIN

4.3.1. OPĆENITO

Inulin je polisaharid prisutan u korijenju, gomolju i rizomu različitih biljaka (cikorija, češnjak, artičoka, šparoge, maslačak i dr.) sastavljen od molekularnih lanaca fruktana tipa $\beta(2\rightarrow1)$. Spada u skupinu prebiotika, odnosno prehrambenih vlakana (neprobavljivih tvari) koja potiču rast i aktivnost određenih broja bakterija u debelom crijevu, kao što su *bifidobacterium* i *lactobacillus* (Collado Yurrita i sur., 2014; Nicolucci i sur., 2017). Među uobičajenim povrćem i voćem koje sadrži inulin su luk, poriluk, češnjak, banana, pšenica, raž i ječam. Inulin se široko primjenjuje u prehrambenoj industriji i služi u mnoge svrhe. Koristi se kao niskokalorični zaslađivač i zamjena za masnoću u mliječnim proizvodima, za stvaranje gela, za povećanje viskoznosti, za poboljšanje organoleptičkih svojstava te kao neprobavljivo vlakno. Kako je mikrobiota u debelom crijevu sposobna razgraditi inulin, on se također koristi kao prebiotik i za pripremu gelova za ciljano oslobađanje lijeka u debelom crijevu (Mensink i sur., 2015). Fizikalno-kemijsko ponašanje inulina povezano je s dnevnim unosom i stupnjem polimerizacije. Stupanj polimerizacije različitih izvora inulina je različit, što je određeno poviješću prerade, uvjetima uzgoja, vremenom berbe i uvjetima skladištenja. Glavna razlika između sintetičkog inulina i biljnog inulina je polidisperznost (Zhang i sur., 2020).



Slika 3. Struktura inulina (preuzeto s https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-inulin-a-linear-fructosyl-polymer-linked-by-b-2-1-bonds-n3-65_fig1_283078312)

4.3.2. UČINKOVITOST

Inulin se primjenjuje kao sredstvo za mršavljenje te za sprječavanje konstipacije i razvoja dijabetesa. Također se koristi za smanjenje masnoće u krvi, uključujući kolesterol i trigliceride te za mnoga druga stanja unatoč nedostatku dobrih znanstvenih dokaza koji podržavaju većinu ovih primjena (<https://www.webmd.com>).

4.3.2.1. Konstipacija

Čini se da uzimanje inulina pomaže u ublažavanju konstipacije kod neke djece i odraslih. Povećava broj stolica do otprilike jedne tjedno, ali ne utječe na smanjenje nelagode (<https://www.webmd.com>). Konstipacija je crijevna disfunkcija karakterizirana različitim simptomima, među kojima su tvrdoća stolice, nepotpun osjećaj pražnjenja, bolovi u trbuhu, oticanje i distenzija. Prebiotici, poput inulina, mogu poboljšati rad crijeva pozitivno utječući na crijevnu mikrobiotu. Sastav i aktivnost crijevne mikrobiote povezan je s povoljnim učinkom na konzistenciju i pH fecesa te na učestalost stolice. Meta-analize kliničkih istraživanja pokazuju da primjena inulina ima značajan povoljan učinak na različite pokazatelje crijevne funkcije kod odraslih osoba s kroničnom konstipacijom. Poboljšava se učestalost stolice, tj. broj tjednih

stolica, smanjuje se konzistencija i tvrdoća stolice te je vrijeme prolaska kroz crijevo kraće, ali nema utjecaja na nelagodu, odnosno bolove u trbuhu i nadutost (Collado Yurrita i sur., 2004).

4.3.2.2. Dijabetes

Kratkotrajna primjena oralnog inulina zajedno s lijekovima protiv dijabetesa može poboljšati kontrolu glikemije u nekih bolesnika s DMT2 (dijabetes melitus tip 2). Međutim, prednosti dugotrajne uporabe nisu jasne (<https://www.webmd.com>). DMT2 smatra se multifaktorijskom bolešću koju potiču i genetski i okolišni čimbenici, a karakterizira ju kronična hiperglikemija i IR (inzulinska rezistencija). Prehrana s malo vlakana, puno masti i šećera povezana je s pretilošću, što je najvažniji čimbenik rizika za DMT2. Tjelesna kontrola temeljena na dijetalnim intervencijama pomoći će u poboljšanju IR i poboljšanju učinkovitosti hipoglikemijskih lijekova u bolesnika s DMT2. Jedna od prehrambenih intervencija za metaboličke bolesti je suplementacija inulinskim ugljikohidratima, koji je vrsta fruktana koji se ne može probaviti i apsorbirati u tankom crijevu, a uključuje inulin, oligofruktozu i fruktooligosaharide. Uzimanje inulina može modulirati crijevnu mikrobiotu i potaknuti proliferaciju korisnih bifidobakterija i lactobacillus vrsta koje proizvode mliječnu kiselinu. Istraživanja su potvrdila vezu između sastava crijevne mikrobiote i metaboličkih bolesti kao što su dijabetes i pretilost (Rao i sur., 2019) Sustavni pregled nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja suplementacije inulina u bolesnika s DMT2 otkrio je poboljšanja u parametrima DMT2, uključujući niže razine HOMA-IR (engl. *homeostatic model assessment for insulin resistance* – procjena homeostatskog modela za inzulinsku rezistenciju), glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) i glukoze u plazmi natašte od ispitanika koji nisu primali suplementaciju inulina. Dodatno, kontrola inulina poboljšana je tijekom liječenja koje je trajalo ≥ 8 tjedana (Zhang i sur., 2020). Dvije meta-analize kliničkih istraživanja u bolesnika s normalnom težinom i pretilih bolesnika s DMT2 pokazuju da uzimanje inulina 8-10 grama oralno dnevno tijekom 6-12 tjedana smanjuje glikozilirani hemoglobin (HbA1c) za 0,65% i glukozu u plazmi natašte za 16mg/dL u usporedbi s kontrolom. Uzimanje inulina također je poboljšalo HOMA-IR, mjeru inzulinske rezistencije, u usporedbi s kontrolom. Istraživači nisu procijenili najučinkovitiju dozu inulina, međutim, većina studija koristila je 8,4-10 grama dnevno (Rao i sur., 2019; Zhang i sur., 2020). Druga klinička istraživanja u odraslih s DMT2 pokazuju da uzimanje specifičnog kombiniranog proizvoda, koji sadrži 50% inulina i 50% fruktooligosaharida, 8 grama oralno dva puta dnevno tijekom 6 tjedana ne smanjuje tjelesnu težinu i kalorijski unos te ne povećava sitost u usporedbi s placebom (Birkeland i sur., 2021).

4.3.2.3. Pretilost

Uzimanje inulina može povećati kratkotrajni gubitak težine, ali nije jasno pomaže li kod dugotrajnog mršavljenja ili održavanja tjelesne težine kod ljudi koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili su pretili (<https://www.webmd.com>). Rezultati RCT, provedene za procjenu ukupnih promjena mikrobiote crijeva nakon uzimanja proizvoda inulina 8 grama dnevno tijekom 16 tjedana u djece s prekomjernom tjelesnom težinom, pokazuju da konzumacija inulina smanjuje dobitak tjelesne težine, smanjuje masno tkivo cijelog tijela i selektivno mijenja crijevnu mikrobiotu u usporedbi s placebo (Nicolucci i sur., 2017).

4.3.3. DOZIRANOST

Dodatke inulina najčešće su koristili odrasli u dozama 10-40 grama dnevno, tijekom 4-8 tjedana (<https://www.webmd.com>). Prosječni dnevni unos inulina prehranom kod Europljana iznosi 3-11g dnevno, što je ispod vrijednosti koje su korištene u istraživanjima i preporučene za ostvarivanje dokazanih učinaka (Mensink i sur., 2015). Budući da je količina inulina u hrani relativno niska, dodatak prehrani se koristi za terapijske učinke. FDA potvrdila je da je inulin GRAS (engl. *generally recognized as safe* – općenito priznat kao siguran), a dnevni efektivni unos je 5 g, dok je preporučeni maksimalni dnevni unos 15-20g. (Zhang i sur., 2020). U prethodno navedenim istraživanjima doza inulina koja se koristila iznosila je 8 g dnevno tijekom 8 tjedana kod pretilih djece te 15 g dnevno tijekom 3 tjedna kod odraslih s kroničnom konstipacijom. U MVM dodacima prehrani inulin ističu kao dodatak koji je zaslužan za zdravu probavu djeteta, a prisutan je u dozama od 500 mg, što ne zadovoljava preporučeni unos za postizanje povoljnih učinaka. Kada se nalazi u probiotičkim formulacijama u dozama od 40mg, ne može se tvrditi da će se postići dodatni pozitivni učinci na ljudsko zdravlje.

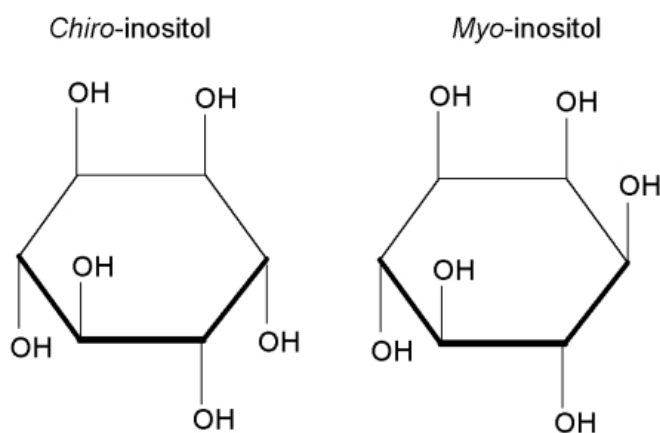
4.3.4. INTERAKCIJE

Uzimanje inulina s drugim dodacima s hipoglikemijskim potencijalom može povećati rizik od hipoglikemije. Inulin poboljšava kontrolu glikemije u nekih bolesnika i može sniziti razinu glukoze u krvi (Rao i sur., 2019). Inulin može povećati apsorpciju kalcija i magnezija, iako taj učinak vjerojatno nije klinički značajan. Naime, istraživanja na životinjama pokazuju da uzimanje inulina s kalcijem umjereno povećava apsorpciju kalcija i magnezija (Coudray i sur., 2005). Čini se da inulin također povećava razine izoflavona u plazmi kod pacijenata koji su uzimali dodatke izoflavona soje. Moguće je da inulin povećava rast bakterija koje proizvode enzim glukozidazu, što rezultira lakšom apsorpcijom izoflavona (Piazza i sur., 2007).

4.4. INOZITOL

4.4.1. OPĆENITO

Inozitol je šećerni alkohol kojeg nalazimo u žitaricama, kukuruzu, mesu, citrusima i mahunarkama, a glavni organ u kojem se sintetizira je jetra (D'Anna i sur., 2013). Inozitol je prije bio smatran dijelom kompleksa vitamina B. Međutim, sada je poznato da se inozitol proizvodi u ljudskom tijelu, stoga se ne smatra esencijalnim vitaminom B nego pseudovitaminom. Ipak, pitanje je može li ta biosinteza zadovoljiti količine potrebne za njegove učinke. Inozitol se može naći u devet različitih stereoizomernih oblika, ali mio-inozitol i D-kiroinozitol su dva glavna stereoizomera prisutna u organizmu. Mio-inozitol je prekursor inozitol trifosfata, drugog glasnika koji regulira mnoge hormone kao što su TSH (tiroidni stimulirajući hormon), FSH (folikulostimulirajući hormon) i inzulin. D-kiroinozitol sintetizira inzulin ovisna epimeraza koja pretvara mio-inozitol u D-kiroinozitol (Bizzarri i sur., 2014).



Slika 4. Struktura inozitola (preuzeto s <https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-chiro-inositol-and-myo-inositol-The-myo-inositol-is-epimerized-at-fig1-7632668>)

4.4.2. UČINKOVITOST

Inozitol može uravnotežiti određene kemikalije u tijelu kako bi pomogao kod mentalnih stanja kao što su panični poremećaj, depresija i opsesivno-kompulzivni poremećaj. Upotrebljava se za liječenje metaboličkog sindroma, PCOS (engl. *polycystic ovary syndrome* - sindrom policističnih jajnika) te za smanjenje rizika od prijevremenog poroda. Također se koristi kao sredstvo protiv nesanice, u liječenju bipolarnog poremećaja, PTSP-a (postraumatski stresni poremećaj) i mnogih drugih stanja no bez čvrstih znanstvenih dokaza koji bi poduprli većinu ovih primjena (<https://www.webmd.com>).

4.4.2.1. Metabolički sindrom

Inozitol djeluje na skupinu simptoma koji povećavaju rizik od dijabetesa, bolesti srca i moždanog udara (metabolički sindrom). Uzimanje inozitola, s ili bez alfa-lipoične kiseline, može poboljšati otpornost na inzulin, kolesterol, trigliceride i krvni tlak kod ljudi s metaboličkim sindromom (<https://www.webmd.com>). Postmenopausalni status ima tendenciju povećanja rizika od prekomjerne tjelesne težine ili pretilosti što često uzrokuje pojavu MS-a (metabolički sindrom). MS se može definirati kao prisutnost najmanje tri od sljedećih kliničkih kriterija: opseg struka >88 cm u žena, HDL <1,3 mmol/L, krvni tlak \geq 130/85 mmHg, glukoza u plazmi natašte \geq 6,1 mmol/L ili trigliceridi >1,8 mmol/L. Žene u postmenopauzi često su pogođene MS-om i pokazuju najveću učestalost raka dojke u ženskoj populaciji. Hormonalne i metaboličke abnormalnosti mogu izravno ili neizravno pridonijeti okruženju za rast tumora pa je tako uočeno da inzulinska rezistencija uvelike doprinosi rastu stanica i karcinogenezi dojke. Inozitol je polialkohol koji poboljšava osjetljivost na inzulin budući da djeluje kao drugi glasnik koji može postići učinak sličan inzulinu na metaboličke enzime. Put fosfatidilinozitol 3-kinaze posreduje u učincima različitih izvanstaničnih signala u nizu staničnih procesa uključujući stanični rast, proliferaciju i preživljavanje. Promjena sudionika ovog puta kroz mutaciju njegovih kodirajućih gena povećava status aktivacije signalizacije i stoga može dovesti do stanične transformacije. Česta disregulacija puta PI3K/Akt kod raka dojke i posredovanje ovog puta u različitim procesima koji su karakteristično uključeni u tumorigenezu privukli su interes znanstvenika za ovaj put u karcinomu dojke. Kontrola metaboličkog sindroma može se smatrati prvim korakom naprijed u primarnoj prevenciji karcinoma dojke. Ipak, potrebne su daljnje studije s većim uzorkom kako bi se procijenila valjanost novih strategija za kemoprevenciju i terapiju raka dojke koja se temelji na ciljanju inzulinskih signalnih putova. Inozitol u kombinaciji s alfa lipoičnom kiselinom može se koristiti kao dodatak prehrani kod pacijenata otpornih na inzulin kako bi se povećala njihova osjetljivost na inzulin. Kliničko istraživanje na odraslim osobama u postmenopauzi s metaboličkim sindromom i rizikom od raka dojke pokazuje da uzimanje kombinacije inozitola i alfa lipoične kiseline dnevno tijekom 6 mjeseci, u kombinaciji s niskokaloričnom dijetom, smanjuje IR i poboljšava lipidni profil u odnosu na placebo skupinu. Nije u potpunosti jasno jesu li ovi učinci posljedica inozitola, alfa lipoične kiseline ili njihove kombinacije (Capasso i sur., 2013).

4.4.2.2. Gestacijski dijabetes melitus

Čini se da uzimanje inozitola s folnom kiselinom tijekom trudnoće smanjuje rizik od prijevremenog poroda kod onih koji imaju veće šanse za razvoj dijabetesa tijekom trudnoće (<https://www.webmd.com>). GDM (gestacijski dijabetes melitus) definiran je kao nepodnošljivost ugljikohidrata koja počinje ili se prvi put prepozna tijekom trudnoće. Povezan je s povećanim rizikom za fetus, uključujući makrosomiju i porođajne ozljede ramena, kao i za novorođenče, kao što su neonatalna hipoglikemija, sindrom respiratornog distresa i pretilost u djetinjstvu. Rizici za majku uključuju porođaj carskim rezom, hipertenzivne poremećaje i povećan rizik od razvoja dijabetesa tipa 2 kasnije u životu. Među strategijama za smanjenje pojave GDM-a u visokorizičnim trudnoćama je inozitol, kao izomer d-kiro-inozitola ili izomer mio-inozitola. U studiji provedenoj kod žena u prvom tromjesečju s rizikom od nastanka GDM-a, zbog obiteljske povijesti dijabetesa tipa 2, pokazano je da davanje 2 g mio-inozitola u kombinaciji s 200 µg folne kiseline dva puta dnevno smanjuje inzulinsku rezistenciju u usporedbi s placebo skupinom koja je dobivala samo 200 µg folne kiseline dva puta dnevno. Pokazano je da upotreba mio-inozitola smanjuje učestalost pojave GDM-a u ovoj rizičnoj skupini te smanjuje prosječnu porođajnu težinu i učestalosti fetalne makrosomije (D'Anna i sur., 2013).

4.4.2.3. Sindrom policističnih jajnika

Čini se da uzimanje inozitola snižava razine triglicerida, snižava krvni tlak i poboljšava šećer u krvi, ovulaciju i stopu trudnoće kod osoba s PCOS-om (<https://www.webmd.com>). PCOS je metabolički i hormonalni poremećaj koji ima široke zdravstvene implikacije: metaboličke (pretilost, DMT2, KVB), reproduktivne (neplodnost, pobačaj, trudnoća i neonatalne komplikacije) i psihološke (anksioznost, depresija i stres). Meta-analize kliničkih istraživanja pokazuju da uzimanje inozitola umjereno smanjuje glukozu u krvi natašte, inzulin natašte, ukupni kolesterol, trigliceride i razine testosterona u usporedbi s kontrolnom skupinom (Arentz i sur., 2017). Inzulinska rezistencija i posljedična hiperinzulinemija pridonose razvoju hiperandrogenizma, tipičnog markera PCOS-a. Prethodna istraživanja pokazala su da uzimanje inozitola poboljšava osjetljivost na inzulin, stoga postoji interes za korištenje inozitola kod pacijentica s PCOS-om. Poboljšana osjetljivost na inzulin odgovorna je za poboljšanje drugih simptoma povezan s PCOS-om, uključujući hipertenziju, hiperlipidemiju, hiperglikemiju, pretilost i povećane serumske koncentracije testosterona (Bizzarri i sur., 2014). Istraživači smatraju da inozitol potiče ovulaciju kod ovih pacijentica poboljšavajući osjetljivost na inzulin te da proizvodi drugi glasnik inozitol trifosfat koji je uključen u regulaciju određenih hormona kao što su hormon koji stimulira štitnjaču i hormon koji stimulira folikule (Crawford i sur.,

2015). U jednom od istraživanja pretila žena sa PCOS-om suplementirane su d-kiro-inozitolom u dozi od 1200 mg tijekom 6-8 tjedana. Rezultati su potvrdili da d-kiro-inozitol pojačava djelovanje inzulina kod pacijentica sa PCOS-om, čime se poboljšava ovulacijska funkcija i smanjuju serumske koncentracije androgena, krvni tlak i koncentracije triglicerida u plazmi (Nestler i sur., 1999). Meta-analize malih kliničkih studija pokazuju da uzimanje mio-inozitola 2-4 grama dnevno, s ili bez folne kiseline, tijekom 12-24 tjedana ne poboljšava inzulin natašte, HOMA-IR, razinu androgena, BMI (engl. *body mass index* - indeks tjelesne mase) ili omjer struka i bokova u usporedbi s metforminom od 1,5 do 2,5 grama dnevno, iako se čini da ima manji rizik od nuspojava (Zhang i sur., 2022). Te su analize ograničene zbog male veličine, metodoloških problema i visoke heterogenosti uključenih studija. Istraživanja su također procijenila učinke inozitola na druge relevantne kliničke ishode PCOS-a. Nekoliko malih kliničkih studija pokazuju da uzimanje kombinacije mio-inozitola i D-kiro-inozitola, samih ili u kombinaciji s metforminom, regulira menstrualni ciklus u usporedbi sa samim metforminom, ali ne toliko kao uzimanje kombiniranog hormonskog kontraceptiva. Također, pokazuje da je uzimanje metformina s mio-inozitolom od 550 mg i D-kiro-inozitolom od 150 mg dva puta dnevno povezano s poboljšanim parametrima lipida i postprandijalne razine inzulina nakon 6 mjeseci u usporedbi sa samim metforminom te s poboljšanjem akni, ali ne i hirsutizma, nakon 6 mjeseci, u usporedbi s metforminom (Bahadur i sur., 2021). Nije jasno je li se poboljšanje od početne vrijednosti razlikovalo među skupinama. Valjanost ovih rezultata također je ograničena nezaslijepljenom prirodom studije.

4.4.2.4. Neplodnost

Postoji interes za korištenje inozitola za neplodnost. Neka su istraživanja procijenila učinke inozitola na ovulaciju i ishode trudnoće. U bolesnica sa PCOS-om klinička istraživanja pokazuju da uzimanje mio-inozitola, D-kiro-inozitola ili kombinacije ova dva oblika poboljšava ovulaciju i stopu trudnoće. Uzimanje kombinacije inozitola 2 grama, folne kiseline 200 mcg i N-acetil cisteina 600 mg dva puta dnevno tijekom 12 mjeseci poboljšava stope ovulacije u pacijentica s PCOS-om s oligomenorejom (Sacchinelli i sur., 2014). Oralni inozitol, često u kombinaciji s folnom kiselinom, poboljšava stope ovulacije i trudnoće u nekih pacijentica s PCOS-om (Arentz i sur., 2017).

4.4.3. DOZIRANOST

Preporučene dnevne doze prema RDA nisu utvrđene. Smatra se da ljudski organizam putem hrane (voća i povrća) dnevno unosi oko 1g inozitola. Iako potrebe za inozitolom kod ljudi nisu

određene, velike koncentracije inozitola nađene su u mlijeku dojilja, stoga se inozitol preporučuje u svim kombinacijama nutrijenata za djecu (Medić-Šarić i sur., ured., 2000). Inozitol se obično koristi u dozama od 1-4 grama dnevno, često u kombinaciji s folnom kiselinom u dozi 200-400 mcg dnevno (<https://www.webmd.com>). U MVM dodacima prehrani nalazi se u dozama 500µg-1mg, što je podozirano za ostvarivanje bilo kakvog značajnog učinka.

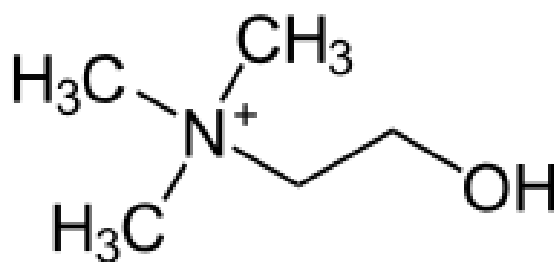
4.4.4. INTERAKCIJE

Teoretski, uzimanje inozitola s antidijabetičkim lijekovima može povećati rizik od hipoglikemije jer klinička istraživanja pokazuju da inozitol snižava razinu glukoze u krvi i razinu glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) u bolesnika s dijabetesom (<https://www.webmd.com>).

4.5. KOLIN

4.5.1. OPĆENITO

Kolin je kvaternarni amin prisutan u svim tkivima sisavaca. Hrana s visokim sadržajem kolina uključuje mliječne proizvode, jetru, jaja, mahunarke, orašaste plodove, govedinu, lisnato povrće, ulja sjemenki i klice žitarica. Kolin je bitna komponenta staničnih membrana i potreban je za sintezu fosfolipida, prekursor je neurotransmitera acetilkolina i služi kao donor metilne skupine. Unatoč endogenim putevima za sintezu kolina, ljudi na dijeti s niskim udjelom kolina će razviti nedostatak kolina. Prije se smatralo da je kolin neesencijalan, međutim, sada je poznato da zdravi ljudi ne mogu sintetizirati dovoljno kolina *de novo* kako bi spriječili nedostatak (Guerrero i sur., 2012). Zbog toga je FDA 1998. dodao kolin na svoj popis esencijalnih hranjivih tvari i postavio preporučene unose za pojedince svih dobnih skupina (Webb, 2006). Vrlo često se kolin nalazi kao dodatak u pripravcima B kompleksa, što ima smisla jer je isprva bio svrstan u vitamin B kompleksa, a danas se naziva supstancijom sličnom vitaminima (Pašić i sur., ured., 2007). Tradicionalno, kolin se koristio kao dodatak prehrani za dojenčad pa je dio sastava različitih formulacija mliječnih hrana za dojenčad. Kolin je također lako dostupan u prehrani, obično kao i fosfatidilkolin i lecitin. Kolin je široko rasprostranjen u biološkom materijalu, kao slobodni kolin, a dolazi i u sastavu pojedinih fosfolipida - lecitina i njihovih metaboličkih produkata (Medić-Šarić i sur., ured., 2000). Kao komponenta staničnih membrana i prekursor acetilkolina uključen je u razvoj mozga, neurotransmisiju i signalizaciju (Guerrero i sur., 2012; Wozniak i sur., 2015).



Slika 5. Struktura kolina (preuzeto s <https://bs.wikipedia.org/wiki/Datoteka:Cholin.svg>)

4.5.2. UČINKOVITOST

Kolin se koristi u mnogim kemijskim reakcijama u tijelu. Važan je za živčani sustav i za razvoj normalnog funkcioniranja mozga. Kolin također može pomoći u smanjenju otekline i upala povezanih s astmom. U praksi se preporučuje za poboljšavanje pamćenja, mentalne funkcije, sprječavanje određenih urođenih mana i mnoge druge svrhe, no bez čvrstih znanstvenih dokaza koji bi poduprli mnoge od ovih primjena (<https://www.webmd.com>).

4.5.2.1. Protuupalno djelovanje

Kolin selektivno aktivira alfa7 nikotinske acetilkolinske receptore koji se nalaze u središnjem i perifernom živčanom sustavu. Ti se receptori također nalaze na imunološkim stanicama, a aktivacija dovodi do smanjenja stvaranja upalnih citokina uključujući TNF (engl. *tumor necrosis factor*- faktor nekroze tumora) (Sidhu i sur., 2013). Međutim, klinička istraživanja u odraslih s metaboličkim sindromom pokazuju da uzimanje oralnog kolina od 400 mg dnevno tijekom 4 tjedna smanjuje razinu interleukina-6 u plazmi za približno 20%, ali ne smanjuje razine TNF-alfa u usporedbi s osnovnom vrijednošću. Konzumiranje 3 cijela jaja dnevno, što sadrži otprilike 400 mg kolina, dalo je slične rezultate (DiBella i sur., 2020).

4.5.2.2. Učinci na jetrene poremećaje

Postoji značajno histološko i biokemijsko preklapanje između NAFLD (engl. *non-alcoholic fatty liver disease* - nealkoholna masna bolest jetre) i steatohepatitisa povezanog s nedostatkom kolina. Spektar NAFLD uključuje NASH (engl. *non-alcoholic steatohepatitis* - nealkoholni steatohepatitis), koji je upalni proces s popratnom hepatocelularnom nekrozom i naknadnom fibrozom. NASH može napredovati do ciroze i zatajenja jetre i povezan je s povećanim rizikom od razvoja hepatocelularnog karcinoma. Ljudi na dugotrajnoj parenteralnoj prehrani u kojoj nema adekvatnog unosa kolina, pokazat će poništenje jetrene steatoze i smanjenje serumskih aminotransferaza s korištenjem suplemenata kolina. Iako je očekivano povećanje steatoze sa smanjenim unosom kolina, relativni nedostatak steatoze sugerirao je da drugi čimbenici koji

pridonose taloženju masti nadmašuju nedostatak kolina. Progresija do fibroze je brža u stanju s nedostatkom kolina, no nedostatak kolina u prehrani vjerojatno igra ulogu samo u uznapređovalim stadijima bolesti jetre praćene oslabljenom sposobnošću sinteze kolina, jer pacijenti s cirozom imaju smanjenu sposobnost sinteze kolina. Postoji i različita osjetljivost na nedostatak kolina koja se temelji na statusu menopauze, spolu i dobi. Žene u predmenopauzi imaju manju vjerojatnost da će razviti steatozu jetre ili porast aspartat aminotransferaze ili alanin aminotransferaze od muškaraca ili žena u postmenopauzi. Zaključno, smanjeni unos kolina povezan je s pogoršanjem fibroze u podskupini bolesnika s NASH-om. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdilo je li prijavljeni nizak unos kolina povezan s niskim koncentracijama kolina u plazmi i jesu li niske koncentracije kolina povezane s početkom ili progresijom NAFLD-a ili NASH-a (Guerrero i sur., 2012).

4.5.2.3. Neurološki učinci

Kolin je potreban za sintezu fosfolipida i uključen je u razvoj mozga, neurotransmisiju i signalizaciju (Guerrero i sur., 2012). Postoje neki preliminarni dokazi koji sugeriraju da majčino uzimanje kolina može smanjiti biomarkere za shizofreniju u dojenčeta, odnosno suplementacija kolinom može pomoći u prevenciji shizofrenije kod dojenčeta (Ross i sur., 2013). Također postoji interes za korištenje kolina za poboljšanje kognitivnog razvoja kod pacijenata s FASD-om (engl. *fetal alcohol spectrum disorders* – fetalni poremećaj spektra alkohola). U pacijenata s FASD-om, vjeruje se da kolin doprinosi rastu dendrita, poboljšanom pamćenju, proizvodnji acetilkolina u neuronima i stvaranju fosfolipida koji su potrebni za rast i mijelinizaciju neurona (Wozniak i sur., 2015).

4.5.3. DOZIRANOST

Preporuča se da odrasle žene konzumiraju 425 mg dnevno, a odrasli muškarci 550 mg dnevno kako bi održali odgovarajuću prehranu. U trudnoći treba unositi 450 mg dnevno, a tijekom dojenja 550 mg dnevno. Preporučene količine za djecu ovise o dobi (<https://www.webmd.com>). Unosi kolina za djecu, odrasle i trudnice često su daleko ispod odgovarajućih razina unosa (Wozniak i sur., 2013). Tipična prehrana osigurava 200-600 mg dnevno (Virtanen i sur., 2020). Dok se kolin u dodacima prehrani najčešće koristi u dozama 1-3 grama dnevno do 4 mjeseca. U istraživanju na ljudima, konzumacija kolina iz fosfolipida žumanjka jajeta rezultirala je razinama u plazmi 4 puta višima od onih korištenjem suplemenata kolin bitartrata (Smolders i sur., 2019). Uzimanje nadopune kolina nije realno opravdano, a i neki njegovi oblici mogu pogubno djelovati na crijevne bakterije i tako narušiti proizvodnju nekih drugih važnih vitamina

(Pašić i sur., ured. 2007). U MVM dodacima prehrani kolin se nalazi u dozama 0,5mg-31 mg. Kao samostalni dodatak prehrani se rijetko nalazi na hrvatskom tržištu te pretraživanjem *online* dostupnih asortimana ljekarni nije pronađen niti jedan takav dodatak prehrani. Uglavnom se nalazi kao dodatak u MVM dodacima prehrani, prenatalnim pripravcima te pripravcima vitamina B-kompleksa.

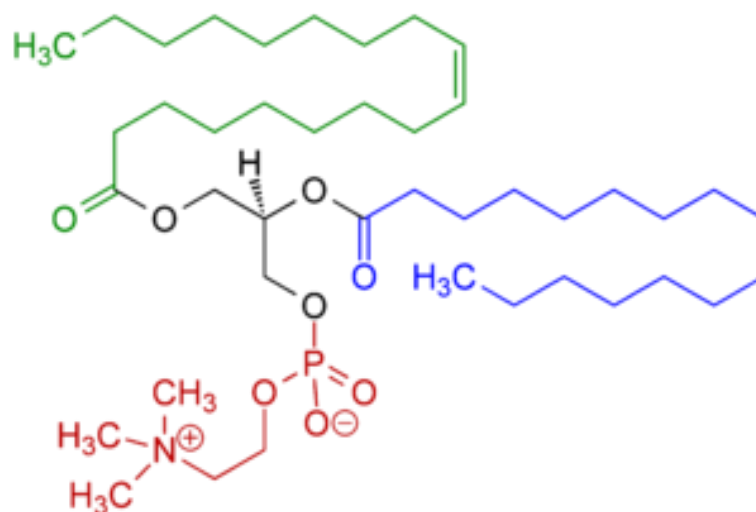
4.5.4. INTERAKCIJE

Postoji manje značajna inetrakcija kolina s atropinom pa je potrebno biti oprezan kod istodobne primjene. Uzimanje kolina s atropinom može smanjiti učinke atropina (<https://www.webmd.com>).

4.6. LECITIN

4.6.1. OPĆENITO

Lecitin je fosfolipidna smjesa sastavljena od fosfatidil estera, uglavnom fosfatidilkolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina i fosfatidilinozitola te različite količine drugih tvari kao što su trigliceridi, masne kiseline i ugljikohidrati. Točan sastav ovisi o izvoru, a nalazi se u žumanjku, soji, ribi i iznutricama. Na primjer, lecitin iz jaja sadrži 69% fosfatidilkolina i 24% fosfatidiletanolamina, dok sojin lecitin sadrži 24% fosfatidilkolina, 22% fosfatidiletanolamina i 19% fosfatidilinozita (Maltby i sur., 1994). Proizvodi se i u ljudskome tijelu i sastavni je dio žuči, tekućini koja pomaže u razgradnji masti iz pojedene hrane. Njegova je specifična funkcija omogućavanje topljivosti kolesterola. Kao spoj koji spada u skupinu fosfolipida, nužan je i za stvaranje staničnih membrana (Pašić i sur., ured., 2007).



Slika 6. Struktura lecitina (preuzeto s <https://en.wikipedia.org/wiki/Lecithin>)

4.6.2. UČINKOVITOST

O potencijalnom povoljnom djelovanju lecitina na zdravlje provedeno je nekoliko istraživanja. Neki smatraju da lecitin snižava razinu kolesterola i tako smanjuje rizik od ateroskleroze, ishemije srca i stvaranja krvnih ugrušaka, ali nema dovoljno dokaza koji bi potvrdili takav učinak. U sličnim istraživanjima ustanovljeno je da lecitin poboljšava mentalne funkcije i pamćenje u starijih osoba te da povoljno djeluje na osobe koje boluju od Alzheimerove bolesti, *misatenije gravis* i Friedrichove ataksije (Pašić i sur., ured., 2007). Postoji interes za korištenje lecitina u brojne druge svrhe, ali nema dovoljno pouzdanih informacija koje bi potvrdili njegovu učinkovitost (<https://www.webmd.com>).

4.6.2.1. Alzheimerova bolest

Uzimanje lecitina oralno može povećati serumski kolin, koji je preteča acetilkolina (Little i sur., 1985). Jedan od najdosljednije prijavljenih nedostataka mozga kod Alzheimerove bolesti je u kolinergičkom sustavu. Stoga su mnogi režimi liječenja usmjereni na pojačavanje kolinergičkog prijenosa. Pokazalo se da prekursori acetilkolina (lecitin i kolin) agonisti kolinergičkih receptora (npr. arekolin i betanekol) nemaju značajan utjecaj na tijek Alzheimerove bolesti. Sam lecitin mogao bi utjecati na kolinergički prijenos zasićenjem metaboličkog enzima i tako poticati sintezu acetilkolina u mozgu. Dosadašnja istraživanja otkrila su malo dokaza o bilo kakvom učinku lecitina na tijek Alzheimerove bolesti, ali postoje teorijski dokazi da bi lecitin mogao spriječiti štetu od takrina, lijeka koji se koristio u liječenju Alzheimerove bolesti, opterećivanjem mozga kolinom. Inhibitori kolinesteraze uzrokuju smrt stanica poticanjem razgradnje membrana koje sadrže fosfatidilkolina kako bi se dobio kolin (Maltby i sur., 1994). Terapijska učinkovitost lecitina ostaje nepoznata. Klinička ispitivanja uglavnom imaju razočaravajuće rezultate. Međutim, teško ih protumačiti s obzirom na metodološke nedostatke većine studija, kao što su neadekvatne veličine uzorka, nedostatak kontrola, niske doze nečistog lecitina, često bez placeba, bez provjere usklađenosti, ispitivanja provedena tijekom vrlo kratkog vremena razdoblja bez praćenja i slično (Little i sur., 1985).

4.6.3. DOZIRANOST

Lecitin se najčešće koristi u dozama 20-30g dnevno (<https://www.webmd.com>). U jednom od spomenutih istraživanja, korišten je u dozama od 10,8g dnevno (Maltby i sur., 1994), dok su u drugom istraživanju ispitanici uzimali 20-25g lecitina dnevno (Little i sur., 1985). U MVM dodacima prehrani na hrvatskom tržištu nalazi se u dozama 2,5-60mg, dok je kao samostalni

dodatak prehrani prisutan u dozama od 1200-1360mg što je nekoliko puta manje od doza korištenih u istraživanjima.

4.6.4. INTERAKCIJE

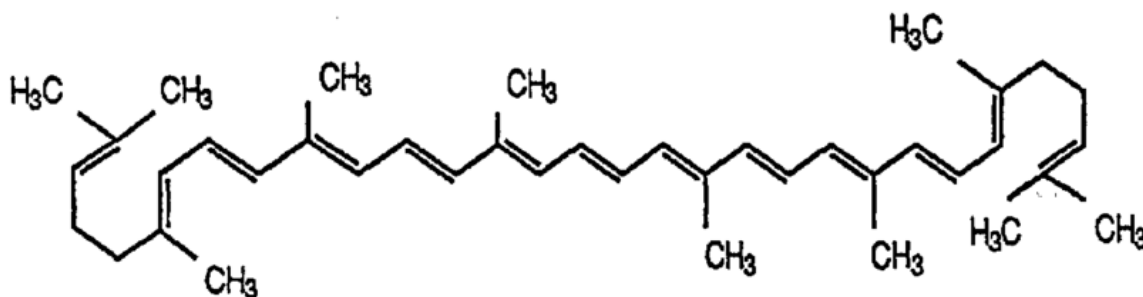
Trenutačno ne postoje dostupne informacije o interakcijama lecitina

(<https://www.webmd.com>).

4.7. LIKOPEN

4.7.1. OPĆENITO

Likopen je karotenoid topiv u mastima sličan beta karotenu, ali bez aktivnosti provitamina A, odnosno nije prekursor vitamina A. Nalazi se u rajčici, guavi, ružičastom grejpu, crvenoj naranči, marelici, šipku i lubenici. Likopen čini oko polovicu karotenoida u ljudskom serumu, koncentrirajući se u frakcijama lipoproteina niske gustoće i vrlo niske gustoće. Također se koncentrira u nadbubrežnoj žlijezdi, testisima, prostati, plućima i koži. Likopen iz biljaka prvenstveno je u all-trans konfiguraciji koja se slabo apsorbira, ali njezin visok stupanj nezasićenosti omogućuje pojavu cis-trans izomerizacije kao odgovor na svjetlost, toplinsku energiju i kemijske reakcije. U ljudskoj plazmi likopen je prisutan kao izomerna smjesa, 50% kao cis-izomeri (Agarwal i Rao, 2000).



Slika 7. Struktura likopena (preuzeto s https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-lycopene-molecular-formula-and-molecular-weight-5369_fig1_322068055)

4.7.2. UČINKOVITOST

Blagotvorni učinci visokog unosa rajčice i proizvoda od rajčice na rizik od određenih kroničnih bolesti prikazani su u mnogim epidemiološkim studijama, uz sugestiju da je likopen (glavni karotenoid u rajčici) mikronutrijent s važnim zdravstvenim prednostima (Wang, 2012). Likopen je snažan antioksidans koji može pomoći u zaštiti stanica od oštećenja, koristi se za

visoki krvni tlak, visoki kolesterol, rak i mnoga druga stanja, ali ne postoje dobri znanstveni dokazi koji bi poduprli većinu ovih upotreba (<https://www.webmd.com>).

4.7.2.1. Rak prostate

Rani nalazi sugeriraju da uzimanje likopena može smanjiti rizik od razvoja raka prostate te smanjiti rizik od povratka raka prostate. Neke opservacijske studije otkrile su tek malu povezanost smanjenog rizika od raka prostate zbog povećanog unosa likopena u prehrani. Rezultati studije podupiru hipotezu da je konzumacija kuhanih rajčica i, u manjoj mjeri, sirovih rajčica obrnuto proporcionalna riziku razvoja raka prostate. Ta se povezanost pripisuje likopenu, koji je visoko koncentriran u rajčicama i oslobađa se nakon kuhanja. Međutim, likopen nije direktno mjeren u istraživanju (Tzonou i sur., 1999). U većini drugih studija nije pronađena značajna povezanost između uzimanja likopena i smanjenog rizika raka prostate. U toj studiji primarno asimptomatskog raka prostate u lokalnom stadiju, preddijagnostička koncentracija likopena u serumu nije bila povezana s rizikom od totalnog karcinoma niskog ili visokog stupnja. Također nije bilo povezanosti likopena u serumu s rizikom od raka prostate unutar slojeva definiranih prema dobi, rasi, BMI-u ili obiteljskoj povijesti raka prostate. Sveukupni nedostatak povezanosti između koncentracije likopena u serumu i rizika od raka prostate utvrđen u toj studiji u skladu je s prethodnim studijama (Kristal i sur., 2011).

4.7.2.2. Antiagregacijski učinci

Ekstrakti rajčice mogu utjecati na aktivnost trombocita *in vitro* i *ex vivo*. Bioaktivne komponente rajčice inhibiraju agregaciju trombocita kao odgovor na niz agonista *in vitro* i smanjuju ekspresiju trombocita antigena ovisnih o aktivaciji. Provedena studija je pokazala da je konzumacija antitrombocitnih komponenti dobivenih iz rajčice, u obliku napitka koji je pogodan za upotrebu kao dodatak prehrani ili funkcionalna hrana, dovela do značajnog smanjenja *ex vivo* agregacije trombocita nakon 3 sata. Promatrani akutni učinci bili su šireg raspona od onih aspirina, jedinog lijeka koji je široko proučavan kao potencijalni profilaktik, jer je ciljano više od jednog puta agregacije trombocita. Osobe s visokim koncentracijama nekih poznatih markera kardiovaskularnih bolesti pokazale su veću osjetljivost na suplementaciju, a ukupni raspon izmjerenih odgovora činio se prikladnim za režim primarne prevencije. Konzumacija takvih ekstrakata kao dodataka prehrani mogla bi koristiti javnom zdravlju pomažući u održavanju trombocita u inaktiviranom stanju i smanjujući rizik od trombotičkih događaja posredovanih aktivacijom trombocita (O'Kennedy i sur., 2006). U još jednoj studiji uspoređivani su likopen i aspirin s obzirom na njihove antitrombocitne aktivnosti protiv

agregacijskih agonista ADP-a (adenozin difosfat) i kolagena. Dokazano je da likopen može ometati neke korake aktivacije i agregacije trombocita te se stoga može smatrati potencijalnom metom za modificiranje trombotičkih i proupalnih događaja povezanih s aktivacijom trombocita. No, istraživanja mehanizma antitrombocitne aktivnosti likopena i njegovih *in vitro* i *in vivo* učinaka na trombocite pacijenata s hiperlipidemijom i hipertenzijom zahtijevaju dodatna istraživanja (Sawardekar i sur., 2016).

4.7.3. DOZIRANOST

Koncentracije likopena često su veće u prerađenim verzijama hrane zbog gubitka vode. Na primjer, svježe rajčice sadrže od 0,88 mg do 7,74 mg na 100 grama, dok kečap sadrži od 9,9 mg do 13,44 mg na 100 grama. Dnevni unos likopena hranom varira od oko 1 mg/dan do 10,5 mg/dan (Story i sur., 2010). Porcija od 130 grama svježe rajčice sadrži 4-10 mg likopena. Kečap sadrži 3,3 mg po žlici. Likopen kao dodatak prehrani su najčešće koristili odrasli u dozama od 15-45 mg dnevno do 6 mjeseci (<https://www.webmd.com>). Vrlo je malo dostupno pouzdanih informacija o učinkovitosti likopena te o dozama u kojima se koristi. U MVM dodacima prehrani na hrvatskom tržištu prisutan je u dozama 0,3mg-1mg, a kao samostalan dodatak prehrani može se pronaći u dozama od 10mg.

4.7.4. INTERAKCIJE

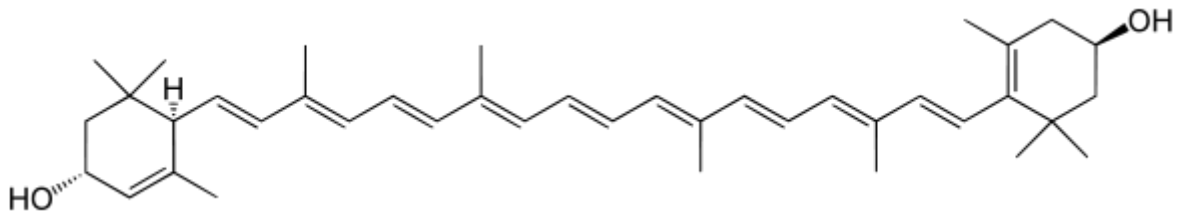
Interakcije između likopena i drugih karotenoida (kao što su beta karoten, lutein i antaksantin) nastaju tijekom apsorpcije i/ili metabolizma (<http://cot.food.gov.uk>). Lutein može smanjiti apsorpciju likopena iz hrane. Postoje neki dokazi da uzimanje jedne oralne doze luteina od 24 mg smanjuje apsorpciju likopena iz dodataka prehrani i iz prehrane, vjerojatno zbog natjecanja za transport hilomikrona. Međutim, uzimanje luteina od 12 mg oralno dnevno tijekom 3 tjedana ne utječe na razinu likopena u plazmi (Story i sur., 2010). Neki dokazi upućuju na to da uzimanje dodataka beta karotena od 20-60 mg dnevno povećava apsorpciju likopena iz suplemenata i iz prehrane (Johnson i sur., 1997). Međutim, neke druge studije su pokazale da dodaci beta karotena nemaju učinak na razine likopena u serumu (Ribaya-Mercado i sur., 1995). Dodaci kalcija mogu smanjiti apsorpciju likopena iz hrane. Jedna mala klinička studija pokazuje da uzimanje specifičnog dodatka kalcijevog karbonata zajedno s dodatkom prehrani koji sadrži likopen smanjuje bioraspodivnost likopena. Mehanizam tog učinka nije poznat, ali istraživači smatraju da bi kalcij mogao inhibirati unos likopena u gastrointestinalni trakt (Borel i sur., 2016). Likopen može usporiti zgrušavanje krvi. Uzimanje likopena zajedno s lijekovima

koji također usporavaju zgrušavanje krvi može povećati rizik od modrica i krvarenja (<https://www.webmd.com>).

4.8. LUTEIN

4.8.1. OPĆENITO

Lutein je ksantofilni karotenoid biljnog podrijetla koji se nalazi u zelenom i žutom povrću, kao i u žutom cvijeću, poput nevena. Ksantofilni karotenoidi, poput luteina, ne mogu se proizvesti *in vivo*, nego je potrebno unositi ih hranom. Apсорbirane karotenoide preuzimaju hilomikroni u epitelnim stanicama tankog crijeva, otpuštaju u limfu, a zatim krvlju prenose u periferna tkiva do jetre. Tamo se karotenoidi naknadno ugrađuju u lipoproteine sintetizirane u jetri, a zatim otpuštaju natrag u krv i transportiraju u različita tkiva. U plazmi su karotenoidi prisutni u svakoj frakciji lipoproteina, ali njihova distribucija nije ravnomjerna. Napolarni karoteni i likopeni su raspoređeni u VLDL (engl. *very low density lipoprotein* – lipoproteini vrlo niske gustoće) i LDL, dok su polarni karotenoidi, lutein i zeaksantin, raspodijeljeni u HDL. S obzirom na ta svojstva, visoke razine HDL-a povezane su s visokim razinama luteina u krvi (Machida i sur., 2020). Najveći iznos luteina pronađen je u žumanjku (54% luteina) i u kukuruzu (60% luteina). Lutein je također glavni karotenoid u kiviju, crvenom grožđu, tikvicama i bundevi. Zelena paprika sadrži više luteina, dok su narančasta, žuta i crvena paprika povrće s niskim količinama luteina. U zelenom lisnatom povrću pronađena je veća količina luteina (špinat, stabljike i listovi celera, prokulice, mladi luk, brokula, zelena salata) (Sommerburg i sur., 1998). Matriks hrane, količina i vrsta obrade hrane važni su čimbenici koji utječu na bioraspoloživost luteina. Količina masti koja se konzumira s izvorom luteina također je jedan od faktora koji utječe na bioraspoloživost jer veća masnoća povećava bioraspoloživost luteinskih estera. Smanjene koncentracije luteina u plazmi zabilježene su kada se konzumirao alkohol (Molldrem i sur., 2004).



Slika 8. Struktura luteina (preuzeto s https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Luteine_-_Lutein.svg)

4.8.2. UČINKOVITOST

4.8.2.1. Okularni učinci

Mnogi ljudi lutein smatraju "vitaminom za oči". Lutein je jedan od dva glavna karotenoida koji se nalaze u ljudskom oku (makula i retina). Epidemiološki dokazi povezuju visok unos luteina hranom sa smanjenim rizikom od razvoja AMD (engl. *age-related macular degeneration* – starosna makularna degeneracija) i ARC (engl. *age-related cataract* – starosna katarakta) (Wu i sur., 2015). Smatra se da karotenoidi djeluju kao antioksidansi štiteći tkiva oka od slobodnih radikala te kao filtar plavog svjetla za zaštitu tkiva od fototoksičnih oštećenja (Sommerburg i sur., 1998).

4.8.2.1.1. Starosna makularna degeneracija

Uzimanje dodataka luteina do 36 mjeseci može poboljšati neke simptome AMD-a. Više koristi može se vidjeti ako se uzima najmanje 3 mjeseca u dozama iznad 5 mg i kada se kombinira s drugim karotenoidnim vitaminima. No čini se da lutein ne sprječava pogoršavanje AMD s vremenom (<https://www.webmd.com>). AMD jedna je od očnih bolesti uzrokovanih starenjem koja dovodi do oštećenja makule i središnjeg dijela mrežnice te simptoma kao što su zamračenje, iskrivljenje, defekti središta vidnog polja i gubitak vida. Visoke koncentracije ksantofilnih karotenoida, poput luteina i zeaksantina i njihovih metabolita, prisutne su u području makule (žute pjege) u središnjem dijelu mrežnice. Oni štite mrežnicu oka od fotokemijskih oštećenja uzrokovanih vidljivim svjetlom, kao što je plavo svjetlo, te smanjuju rizik od oštećenja. Karotenoidi u makuli MPOD (engl. *macular pigment ocular density* – optička gustoća pigmenta makule) se smanjuju s godinama, što ukazuje na to da je važno povećati količinu karotenoida u makularnoj regiji kako bi se očuvalo zdravlje oka. Primjena luteina povećava serumsku razinu, a kasnije i njegovo nakupljanje u makularnom području mrežnice. U provedenoj studiji potvrđeni su učinci kontinuirane primjene 12 mg luteina tijekom 16 tjedana u vidu značajnog poboljšavanja MPOD, inhibiranja starosne makularne degeneracije te poboljšavanja kontrastne osjetljivosti i osjetljivosti na odsjaj. Kontrastna osjetljivost ukazuje na sposobnost razlikovanja uzoraka koji nemaju jasne konture i imaju male razlike u sjenčanju, dok osjetljivost na odsjaj ukazuje na smanjenje vidne funkcije uzrokovane odblijeskom svjetla (Machida i sur., 2020). Kada se koristi sam ili u kombinaciji s drugim karotenoidima, lutein poboljšava neke aspekte vida kod bolesnika s AMD-om, ali ne usporava napredovanje AMD-a. Epidemiološko istraživanje pokazalo je da ljudi koji u prehrani unose veće količine luteina i zeaksantina imaju smanjen rizik od razvoja AMD-a (Wu i sur., 2015). Neka su istraživanja procijenila mogu li dodaci luteina smanjiti simptome i progresiju postojećeg AMD-a. Kliničko

istraživanje, uključujući skupne analize, u odraslih s AMD-om pokazuje da uzimanje dodataka luteina 10-20 mg dnevno do 36 mjeseci skromno poboljšava neke aspekte vida, kao što je optička gustoća makularnog pigmenta, sposobnost prilagodbe očiju različiti svjetlosni uvjeti (oporavak odsjaja), sposobnost da se vide detalji bliskih objekata (oštrina vida na blizinu) i sposobnost da se vidi ispod uvjeta niskog kontrasta (osjetljivost kontrasta) (García-Layana i sur., 2013; Feng i sur., 2019). Meta-analize tih i drugih studija pokazuju da uzimanje luteina ili srodnog ksantofilnog karotenoida (zeaksantina ili mezo-zeaksantina) poboljšava optičku gustoću makule u usporedbi s placebom u bolesnika s ili bez AMD-a. Trajanje liječenja od najmanje 3 mjeseca u dozama većim od 5 mg te kombinirano liječenje sa sva tri karotenoida su povezani s većim poboljšanjem optičke gustoće makule (Wilson i sur., 2021).

4.8.2.1.2. Katarakta

Katarakta je zamućenje leće unutar oka koje ometa prolaz svjetlosti, a ARC je vodeći uzrok sljepoće i oštećenja vida diljem svijeta. Oksidativna oštećenja izazvana plavim svjetlom uključena su u mehanizam nastanka ARC, a ksantofilni karotenoidi lutein i zeaksantin imaju važnu ulogu u njegovoj prevenciji. Koncentrirani su u leći gdje mogu ublažiti fotokemijska oštećenja filtriranjem visokoenergetske svjetlosti kratke valne duljine te služe kao zaštita leće od oksidativnog oštećenja uklanjanjem reaktivnih kisikovih vrsta. Rezultati jedne meta-analize pokazali su da povećan unos luteina u prehrani smanjuje izgleda za razvoj katarakte, no nije jasno je li dodatak luteina koristan za one koji već imaju kataraktu. Neka populacijska istraživanja otkrila su da su više razine luteina u krvi i veći unos luteina u prehrani povezani s 25% manjim izgledima za razvoj katarakte povezane sa starenjem (Liu i sur., 2014). Populacijsko istraživanje također je otkrilo da ljudi koji konzumiraju veće količine luteina (6,9-11,7 mg dnevno) kao dio njihove prehrane imaju smanjen rizik od razvoja teške katarakte koja zahtijeva kirurško uklanjanje (Hankinson i sur., 1992). Klinička istraživanja pokazuju da uzimanje luteina od 10 mg i zeaksantina od 2 mg dnevno oralno u prosjeku 4,7 godina smanjuje rizik od potrebe za operacijom katarakte za 32% kod pacijenata s niskim unosom luteina i zeaksantina (Chew i sur., 2013).

4.8.2.2. Dermatološki učinci

Postoji potencijalna učinkovitost uzimanja dodataka luteina za sprječavanje oštećenja UV zračenjem. Čini se da prehrana bogata luteinom smanjuje oticanje tkiva izazvano UV zračenjem u životinjskim modelima (Lee i sur., 2004). Lutein može zaštititi od oštećenja UV zračenjem zbog svog antioksidativnog djelovanja (Juturu i sur., 2016).

4.8.3. DOZIRANOST

Za smanjenje rizika nastanka bolesti oba oka kao što su AMD i ARC preporuča se uzimati 6-15mg luteina dnevno (Borovac i sur., ured., 2008). U jednoj šalici kuhanog kelja nalazi se 44 mg luteina, 26 mg u šalici kuhanog špinata i 3 mg u šalici brokule (<https://www.webmd.com>). Ukoliko se prehrana ne temelji na namirnicama bogatima luteinom, na tržištu se lako mogu naći dodaci prehrani koji sadrže tu količinu luteina. U formulacijama dodataka prehrani, koji se reklamiraju da doprinose održavanju normalnog vida, lutein se nalazi u dozama 7-10mg i najčešće dolazi u kombinaciji s zeaksantinom, vitaminom C, vitaminom E, cinkom te omega-3 masnim kiselinama. Međutim, kao dodatak u MVM dodacima prehrani, u kojima je naglašeno da uz sve potrebne vitamine i minerale sadržavaju i lutein, prisutan je u dozama 0,3g-1mg te je značajno poddoziran za ostvarivanje dokazanih učinaka.

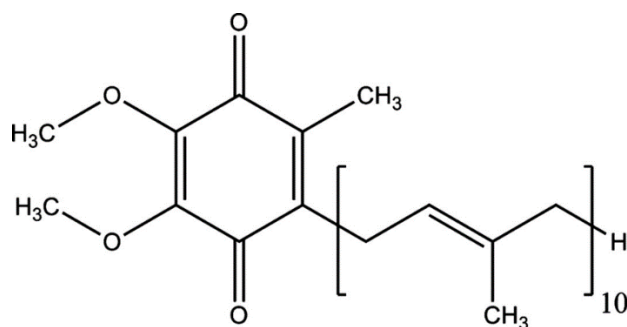
4.8.4. INTERAKCIJE

Teoretski, uzimanje luteina s beta karotenom može promijeniti apsorpciju oba karotenoida. Istodobna primjena može smanjiti ili povećati bioraspoloživost luteina i može smanjiti ili povećati bioraspoloživost beta karotena. Smanjenje serumskih razina luteina/zeaksantina kod onih sudionika koji su primali oba karotenoida može biti rezultat očite systemske kompetitivne apsorpcije karotenoida (Chew i sur., 2013).

4.9. KOENZIM Q10

4.9.1. OPĆENITO

Koenzim Q10 važna je tvar slična vitaminu potrebna za pravilan rad mnogih organa i kemijskih reakcija u tijelu. Nalazi se u cijelom tijelu, ali posebno u srcu, jetri, bubrezima i gušterači (<https://www.webmd.com>). Endogena je tvar u našem organizmu, a pripada skupini kvinona. Kada je otkriven, znanstvenici su ga prozvali ubikinonom jer je u prirodi ubikvitaran, to jest, nalazi se posvuda. Nalazi se u svim živim bićima, a koncentriran je i u mnogim vrstama hrane, primjerice u orašastim plodovima i ulju (Borovac i sur., ured., 2008). Ubikinon ima važnu funkciju u metabolizmu budući da je sastavni dio elektronskoga prijenosnog lanca u mitohondrijima. Zajedno s osam drugih kemijskih spojeva iz tog lanca nalazi se u unutarnjoj membrani mitohondrija gdje svaki kemijski spoj prelazi iz reduciranog u oksidirano stanje, ili obratno, čime se proizvodi energija (Pašić i sur., ured., 2007). Postoje dva fiziološka oblika koenzima Q10: oksidirani oblik (ubikinon) i reducirani oblik (ubikinol) (Claessens i sur., 2016).



Slika 9. Struktura koenzima Q10 (preuzeto s

https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-coenzyme-Q10_fig2_305697822)

4.9.2. UČINKOVITOST

Koenzim Q10 se najčešće koristi za stanja koja utječu na srce kao što su zatajenje srca i nakupljanje tekućine u tijelu (kongestivno zatajenje srca), bol u prsima (angina) i visoki krvni tlak. Također se koristi za prevenciju migrenske glavobolje, Parkinsonove bolesti i mnogih drugih stanja (<https://www.webmd.com>).

4.9.2.1. Nedostatak koenzima Q10

Osobe s određenim bolestima, kao što su zatajenje srca, visoki krvni tlak, bolesti desni, Parkinsonova bolest, infekcije krvi, određene bolesti mišića i HIV infekcija, mogu imati niže razine koenzima Q10 (<https://www.webmd.com>). Koenzim Q10 se sintetizira u ljudskom tijelu putem sličnom putu kolesterola, a na sustavne koncentracije mogu utjecati prehrana, bolest i lijekovi koji inhibiraju put mevalonata kao što su statini (Claessens i sur., 2016). Nedostatak CoQ10 povezan je s pet glavnih kliničkih fenotipova: encefalomiopatija, teška infantilna multisistemska bolest, nefropatija, cerebelarna ataksija i izolirana miopatija. Simptomi uključuju slabost, umor i napadaje. Primarni nedostatak CoQ10 nastaje zbog nedostataka u biosintezi CoQ10, dok su sekundarni oblici uzrokovani drugim uzrocima. Oralno uzimanje koenzima Q10 poboljšava simptomatski nedostatak. U odraslih se nedostatak može liječiti koenzimom Q10 oralno, 150-2400 mg dnevno u najviše tri podijeljene doze. Kod djece, korišteno je 30 mg/kg ili 60-250 mg dnevno u najviše tri podijeljene doze (Emmanuele i sur., 2012).

4.9.2.2. Kongestivno zatajenje srca

Oralni koenzim Q10 može biti koristan za pacijente sa CHF (engl. *congestive heart failure* – kongestivno zatajenje srca) poboljšavajući neke, ali ne sve, mjere ozbiljnosti bolesti kada se daje u kombinaciji s konvencionalnom terapijom. Populacijsko istraživanje pokazalo je da je

zatajenje srca povezano s niskom razinom koenzima Q10 i da ta razina može biti pokazatelj mortaliteta (Molyneux i sur., 2008). Meta-analiza kliničkih istraživanja pokazuje da uzimanje koenzima Q10 30-300 mg ili 2 mg/kg, oralno dnevno u dvije ili tri podijeljene doze do 2 godine, uz konvencionalnu terapiju, poboljšava kapacitet tjelovježbe, smanjuje hospitalizacije i smanjuje smrtnost za 31% u usporedbi s placebo. Druga klinička istraživanja pokazuju da uzimanje oralnog koenzima Q10 poboljšava kvalitetu života i smanjuje simptome zatajenja srca kao što je dispneja, periferni edem, povećana jetra i nesаница u bolesnika s blagim do teškim CHF (Watson i sur., 1999; Berman i sur., 2004; Mortensen i sur., 2014). Međutim, nisu svi dokazi pozitivni. Neka istraživanja pokazuju da koenzim Q10 ne poboljšava objektivne mjere CHF-a, uključujući ejskcijsku frakciju, minutni volumen srca ili NYHA klasifikaciju (Khatta i sur., 2000; Lei i Liu, 2017).

4.9.2.3. Fibromialgija

Fibromialgija (FM) je čest sindrom kronične boli popraćen mnoštvom različitih fizičkih i psihopatoloških simptoma kao što su umor, ukočenost mišića, poremećaji spavanja, jutarnji umor, kognitivne smetnje, kao i depresija i anksioznost. Čini se da oralni koenzim Q10 poboljšava i fizičke i psihičke simptome ovog stanja. Klinička istraživanja u žena s fibromialgijom pokazuju da uzimanje koenzima Q10 300-400 mg oralno dnevno tijekom 40 dana do 3 mjeseca ublažava bolove za 24% do 56%, umor za 22% do 47%, poremećaje spavanja za 33%, jutarnji umor za 56%, i osjetljivost za 44% u usporedbi s placebo. Pacijenti također doživljavaju poboljšanje psiholoških simptoma, uključujući depresiju i anksioznost (Alcocer-Gomez i sur., 2017).

4.9.2.4. Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda

Oralni ili intravenski koenzim Q10 može pomoći u smanjenju hipoksičnog oštećenja tijekom ugradnje srčane prenosnice ili vaskularne operacije. Klinička istraživanja pokazuju da uzimanje koenzima Q10, 150-300 mg oralno dnevno u do 3 podijeljene doze tijekom 1-2 tjedna prije ugradnje srčane prenosnice ili vaskularne operacije, ili 5 mg/kg intravenski dva sata prije operacije, smanjuje hipoksična oštećenja tijekom operacije (Chen i sur., 1994).

4.9.2.5. Migrena

Migrena je epizodni poremećaj čije je središte jaka glavobolja općenito povezana s mučninom i/ili osjetljivošću na svjetlost i zvuk. Niske razine mikronutrijenata poput riboflavina, magnezija i koenzima u plazmi i mozgu zabilježene su kod pacijenata s migrenom. Meta-analiza malih

randomiziranih kontroliranih ispitivanja na odraslima pokazuju da uzimanje koenzima Q10 samog ili s drugim dodacima smanjuje napade migrene za 1,5 puta mjesečno i smanjuje trajanje migrene za oko 12 minuta u usporedbi s kontrolom (Sazali i sur., 2021).

4.9.2.6. Mišićna distrofija

Čini se da oralni koenzim Q10 poboljšava fizičku sposobnost kod pacijenata s mišićnom distrofijom. Dvije male kliničke studije pokazuju da uzimanje koenzima Q10 oralno u dozi od 100 mg dnevno tijekom 3 mjeseca poboljšava fizičku sposobnost kod nekih pacijenata s mišićnom distrofijom u usporedbi s placebo (Folkers i Simonsen, 1995).

4.9.3. DOZIRANOST

Uobičajene doze koenzima Q10 kreću se od 60-1000 mg dnevno do 12 tjedana, ali i visoke doze do 2400 mg korištene su do 5 godina. Kako bi se nuspojave svele na najmanju moguću mjeru, doze iznad 100 mg dnevno treba podijeliti tijekom dana. U MVM dodacima prehrani koenzim Q10 nalazi se kao dodatak u dozama 3-30mg što vrlo vjerojatno nije dovoljno za ostvarivanje navedenih učinaka. No, kao samostalni dodatak prehrani može se pronaći u dozama od 100mg pa se može koristiti za neke od navedenih učinaka.

4.9.4. INTERAKCIJE

U kliničkim istraživanjima, suplementacija koenzimom Q10 povećala je razinu beta karotena, što može povećati rizik od štetnih učinaka (Singh i sur., 1998). Koenzim Q10 kemijski je sličan vitaminu K2 (menakinon) i može imati učinke slične vitaminu K, uključujući antagonizam varfarina. Istodobna primjena koenzima Q10 i vitamina K može uzrokovati dodatne učinke i povećati rizik od zgrušavanja u osoba koje uzimaju antikoagulanse (Heck i sur., 2000). Budući da crvena riža iz kvasca sadržava monakolin K (lovastatin) koji je inhibitor HMG-CoA reductaze, ona može smanjiti sintezu mevalonske kiseline, prekursora koenzima Q10. To bi posljedično moglo smanjiti razinu endogenog koenzima Q10 (Yang i sur., 2005). U kliničkim istraživanjima, kombinacija omega-3 masnih kiselina s koenzimom Q10 smanjila je razinu koenzima Q10 u plazmi, što može smanjiti učinke koenzima Q10 (Mori i sur., 2009). Koenzim Q10 je antioksidans, a postoji zabrinutost da bi antioksidansi mogli smanjiti učinkovitost nekih lijekova koji se koriste u terapiji karcinoma. Čini se da koenzim Q10 snižava krvni tlak pa uzimanje koenzima Q10 zajedno s lijekovima za visoki krvni tlak može uzrokovati prenizak krvni tlak. Varfarin se koristi za usporavanje zgrušavanja krvi, dok koenzim Q10 može povećati

zgrušavanje krvi. Pomažući zgrušavanju krvi, koenzim Q10 može smanjiti učinkovitost varfarina i povećati rizik od opasnih ugrušaka (<https://www.webmd.com/>).

5. ZAKLJUČCI

- Beta glukan se može uzimati kao samostalni dodatak prehrani, ali također i kao dio onih MVM dodataka prehrani u kojima je prisutan u dovoljnoj dozi za postizanje dokazanih učinaka.
- Beta karoten je u MVM dodacima prehrani poddoziran pa ga je bolje koristiti kao samostalni dodatak prehrani, no redovito uzimanje beta karotena u općoj populaciji se ne preporučuje.
- Inulin u dozama prisutnim u MVM dodacima prehrani ne zadovoljava preporučeni unos za postizanje povoljnih učinaka pa ga je bolje koristiti samostalno kao dodatak prehrani.
- Inozitol se u MVM dodacima prehrani nalazi u dozama koje nisu dovoljne za ostvarivanje bilo kakvog značajnog učinka.
- Kolin se kao samostalni dodatak prehrani rijetko nalazi na hrvatskom tržištu, a u MVM dodacima prehrani je prisutan u vrlo niskim dozama. Uzimanje dodataka kolina nije realno opravdano jer se njegova dnevna preporučena količina može osigurati kroz prehranu.
- Lecitin je u MVM dodacima prehrani i kao samostalni dodatak prehrani prisutan u dozama koje su nekoliko puta manje od doza korištenih u istraživanjima pa njegova primjena kroz dodatke prehrani nije opravdana za postizanje dokazanih učinaka.
- Likopen je kao samostalni dodatak prehrani prisutan u većim dozama nego kao dio MVM dodataka prehrani, ali vrlo je malo dostupnih pouzdanih informacija o učinkovitosti likopena te o dozama u kojima se koristi.
- Lutein kao dodatak u MVM dodacima prehrani je značajno poddoziran za ostvarivanje dokazanih učinaka pa se preporuča koristiti ga samostalno ili u formulacijama gdje je kombiniran s drugim nutrijentima, a nalazi se u dovoljnim dozama.
- Koenzim Q10 u MVM dodacima prehrani nalazi se kao dodatak u dozama koje vrlo vjerojatno nisu dovoljne za ostvarivanje dokazanih učinaka. No, kao samostalni dodatak prehrani može se pronaći u većim dozama pa se može koristiti za neke od navedenih učinaka. Koenzim Q10 stupa u interakcije s beta karotenom, vitaminom K, monakolinom iz crvene riže te omega-3 masnim kiselinama pa treba biti oprezan prilikom istodobne primjene navedenih nutrijenata.
- Većina interakcija neesencijalnih nutrijenata s ostalim sastavnicama MVM dodataka prehrani nisu klinički značajne. Najčešće su one između beta karotena i drugih karotenoida (lutein i likopen) te prethodno navedene interakcije koenzima Q10.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SMIBOLA

ADP – adenzin difosfat

AMD – starosna makularna degeneracija (engl. *age-related macular degeneration*)

ARC – starosna katarakta (engl. *age-related cataract*)

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

CHF – kongestivno zatajenje srca (engl. *congestive heart failure*)

DMT2 – dijabetes melitus tip 2

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EPP – eritropoetska protoporfirija

FASD – fetalni poremećaj spektra alkohola (engl. *fetal alcohol spectrum disorders*)

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

FM – fibromialgija

FSH – folikulostimulirajući hormon

GDM – gestacijski dijabetes melitus

GRAS – općenito priznat kao siguran (engl. *generally recognized as safe*)

HDL – lipoproteini velike gustoće (engl. *high-density lipoprotein*)

HOMA-IR – procjena homeostatskog modela za inzulinsku rezistenciju (engl. *homeostatic model assessment for insulin resistance*)

IR – inzulinska rezistencija

KVB – kardiovaskularne bolesti

LDL – lipoproteini male gustoće (engl. *low-density lipoprotein*)

MPOD – optička gustoća pigmenta makule (engl. *macular pigment ocular density*)

MS – metabolički sindrom

MVM – multivitaminsko-mineralni

NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*)

NASH – nealkoholni steatohepatitis (engl. *non-alcoholic steatohepatitis*)

NK stanice – stanice prirodne ubojice (engl. *natural killer cells*)

PCOS – sindrom policističnih jajnika (engl. *polycystic ovary syndrome*)

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

RAE – ekvivalent aktivnosti retinola (engl. *retinol activity equivalents*)

RCT – randomizirana kontrolirana studija (engl. *randomized controlled trial*)

RDA – preporučeni dnevni unos (engl. *recommended dietary allowance*)

TNF – faktor nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*)

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

UL – gornja granica podnošljivosti (engl. *upper limit*)

USDA – Ministarstvo poljoprivrede Sjedinjenih Američkih Država (engl. *United States Department of Agriculture*)

UV – ultraljubičasto (engl. *ultraviolet*)

VLDL – lipoproteini vrlo niske gustoće (engl. *very low density lipoprotein*)

7. LITERATURA

Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ*, 2000, 163(6), 739-744

Alcocer-Gómez E, Culic O, Navarro-Pando JM, Sánchez-Alcázar JA, Bullón P. Effect of Coenzyme Q10 on Psychopathological Symptoms in Fibromyalgia Patients. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(2), 188-189

Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*, 1994, 330(15), 1029-1035

Arentz S, Smith CA, Abbott J, Bensoussan A. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1), 500

Bahadur A, Arora H, Ravi AK, Naithani M, Bahurupi Y, Chaturvedi J, Ajmani M, Mundhra R. Comparison of Clinical, Metabolic and Hormonal Effects of Metformin Versus Combined Therapy of Metformin With Myoinositol Plus D-Chiro-Inositol in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial. *Cureus*, 2021, 13(6)

Bayerl Ch. Beta-carotene in dermatology: Does it help? *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2008, 17(4), 160-162, 164-166

Berman M, Erman A, Ben-Gal T, Dvir D, Georghiou GP, Stamler A, Vered Y, Vidne BA, Aravot D. Coenzyme Q10 in patients with end-stage heart failure awaiting cardiac transplantation: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Cardiol*, 2004, 27(5), 295-299

Birute A, Cross TL, Allen JM, Kistler BM, de Loo H, Evenepoel P, Fahey GC Jr, Bauer L, Swanson KS, Wilund KR. Effect of Dietary Inulin Supplementation on the Gut Microbiota Composition and Derived Metabolites of Individuals Undergoing Hemodialysis: A Pilot Study. *J Ren Nutr*, 2021, 31(5), 512-522

Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(13), 1896-1903

Borel P, Desmarchelier C, Dumont U, Halimi C, Lairon D, Page D, Sébédio JL, Buisson C, Buffière C, Rémond D. Dietary calcium impairs tomato lycopene bioavailability in healthy humans. *Br J Nutr*, 2016, 116(12), 2091-2096

Borovac I. Reader's digest guide to vitamins, minerals and supplements. Prijevod: Ana Vujaklija. Maribor, Mozaik knjiga-grupa mladinska knjiga, 2008, str. 10-37, 116-119, 132-135

Capasso I, Esposito E, Maurea N, Montella M, Crispo A, De Laurentiis M, D'Aiuto M, Frasci G, Botti G, Grimaldi M, Cavalcanti E, Esposito G, Fucito A, Brillante G, D'Aiuto G, Ciliberto G. Combination of inositol and alpha lipoic acid in metabolic syndrome-affected women: a randomized placebo-controlled trial. *Trials*, 2013, 14, 273

Chan GC, Chan WK, Sze DM. The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol*, 2009, 2, 25

Chen YF, Lin YT, Wu SC. Effectiveness of coenzyme Q10 on myocardial preservation during hypothermic cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994, 107(1), 242-247

Chew EY, SanGiovanni JP, Ferris FL, Wong WT, Agron E, Clemons TE, Sperduto R, Danis R, Chandra SR, Blodi BA, Domalpally A, Elman MJ, Antoszyk AN, Ruby AJ, Orth D, Bressler SB, Fish GE, Hubbard GB, Klein ML, Friberg TR, Rosenfeld PJ, Toth CA, Bernstein P. Lutein/zeaxanthin for the treatment of age-related cataract: AREDS2 randomized trial report no. 4. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(7), 843-850

Claessens AJ, Yeung CK, Risler LJ, Phillips BR, Himmelfarb J, Shen DD. Rapid and sensitive analysis of reduced and oxidized coenzyme Q10 in human plasma by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and application to studies in healthy human subjects. *Ann Clin Biochem*, 2016, 53(2), 265-73

Collado Yurrita L, San Mauro Martín I, Ciudad-Cabañas MJ, Calle-Purón ME, Hernández Cabria M. Effectiveness of inulin intake on indicators of chronic constipation; a meta-analysis of controlled randomized clinical trials. *Nutr Hosp*, 2014, 30(2), 244-252

Comerford KB. Recent developments in multivitamin/mineral research. *Adv Nutr*, 2013, 4(6), 644-656

Coudray C, Rambeau M, Feillet-Coudray C, et al. Dietary inulin intake and age can significantly affect intestinal absorption of calcium and magnesium in rats: a stable isotope approach. *Nutr J*, 2005, 4, 29

Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, Brown J. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015

D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, Caruso C, Cannata ML, Interdonato ML, Corrado F, Di Benedetto A. myo-Inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2013, 36(4), 854-857

DiBella M, Thomas MS, Alyousef H, et al. Choline Intake as Supplement or as a Component of Eggs Increases Plasma Choline and Reduces Interleukin-6 without Modifying Plasma Cholesterol in Participants with Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 2020, 12(10), 3120

Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, Hercberg S. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*, 2010, 127(1), 172-184

El Khoury D, Cuda C, Luhovyy BL, Anderson GH. Beta glucan: health benefits in obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab*, 2012, 85, 1362

Emmanuele V, López LC, Berardo A, Naini A, Tadesse S, Wen B, D'Agostino E, Solomon M, DiMauro S, Quinzii C, Hirano M. Heterogeneity of coenzyme Q10 deficiency: patient study and literature review. *Arch Neurol*, 2012, 69(8), 978-983

Feng L, Nie K, Jiang H, Fan W. Effects of lutein supplementation in age-related macular degeneration. *PLoS One*, 2019, 14(12)

Folkers K, Simonsen R. Two successful double-blind trials with coenzyme Q10 (vitamin Q10) on muscular dystrophies and neurogenic atrophies. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1271(1), 281-286

García-Layana A, Recalde S, Alamán AS, Robredo PF. Effects of lutein and docosahexaenoic Acid supplementation on macular pigment optical density in a randomized controlled trial. *Nutrients*, 2013, 5(2), 543-551

Guerrerio AL, Colvin RM, Schwartz AK, Molleston JP, Murray KF, Diehl A, Mohan P, Schwimmer JB, Lavine JE, Torbenson MS, Scheimann AO. Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95(4), 892-900

Hankinson SE, Stampfer MJ, Seddon JM, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Nutrient intake and cataract extraction in women: a prospective study. *BMJ*, 1992, 305(6849), 335-339

Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm*, 2000, 57(13), 1221-1230

Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med*,. 1996, 334(18), 1145-1149

Huang HY, Caballero B, Chang S, Alberg A, Semba R, Schneyer C, Wilson RF, Cheng TY, Prokopowicz G, Barnes GJ 2nd, Vassy J, Bass EB. Multivitamin/mineral supplements and prevention of chronic disease. *Evid Rep Technol Assess*, 2006, 139, 1-117

Johnson EJ, Qin J, Krinsky NI, Russell RM. Ingestion by men of a combined dose of beta-carotene and lycopene does not affect the absorption of beta-carotene but improves that of lycopene. *J Nutr*, 1997, 127, 1833-1837

Juturu V, Bowman JP, Deshpande J. Overall skin tone and skin-lightening-improving effects with oral supplementation of lutein and zeaxanthin isomers: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2016, 9, 325-332

Keogh GF, Cooper GJ, Mulvey TB, McArdle BH, Coles GD, Monro JA, Poppitt SD. Randomized controlled crossover study of the effect of a highly beta-glucan-enriched barley on cardiovascular disease risk factors in mildly hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78(4), 711-718

Khatta M, Alexander BS, Krichten CM, Fisher ML, Freudenberger R, Robinson SW, Gottlieb SS. The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 2000, 132(8), 636-640

Kristal AR, Till C, Platz EA, Song X, King IB, Neuhaus ML, Ambrosone CB, Thompson IM. Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(4), 638-646

Lattimer JM, Haub MD. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*, 2010, 2(12), 1266-1289

Lee EH, Faulhaber D, Hanson KM, Ding W, Peters S, Kodali S, Granstein RD. Dietary lutein reduces ultraviolet radiation-induced inflammation and immunosuppression. *J Invest Dermatol*, 2004, 122(2), 510-517

- Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1), 196
- Little A, Levy R, Chuaqui-Kidd P, Hand D. A double-blind, placebo controlled trial of high-dose lecithin in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985, 48(8), 736-742
- Liu XH, Yu RB, Liu R, Hao ZX, Han CC, Zhu ZH, Ma L. Association between lutein and zeaxanthin status and the risk of cataract: a meta-analysis. *Nutrients*, 2014, 6(1), 452-465
- Machida N, Kosehira M, Kitaichi N. Clinical Effects of Dietary Supplementation of Lutein with High Bio-Accessibility on Macular Pigment Optical Density and Contrast Sensitivity: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Parallel-Group Comparison Trial. *Nutrients*, 2020, 12(10), 2966
- Maltby N, Broe GA, Creasey H, Jorm AF, Christensen H, Brooks WS. Efficacy of tacrine and lecithin in mild to moderate Alzheimer's disease: double blind trial. *BMJ*, 1994, 308(6933), 879-883
- McFarlin BK, Carpenter KC, Davidson T, McFarlin MA. Baker's yeast beta glucan supplementation increases salivary IgA and decreases cold/flu symptomatic days after intense exercise. *J Diet Suppl*, 2013, 10(3), 171-183
- Medić-Šarić M, Buhač I, Bradamante V. Vitamini i minerali: istine i predrasude. Zagreb, F.Hoffmann-La Roche, 2000
- Mensink MA, Frijlink HW, van der Voort Maarschalk K, Hinrichs WL. Inulin, a flexible oligosaccharide I: Review of its physicochemical characteristics. *Carbohydr Polym*, 2015, 130, 405-419
- Molldrem KL, Li J, Simon PW, Tanumihardjo SA. Lutein and beta-carotene from lutein-containing yellow carrots are bioavailable in humans. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80(1), 131-136
- Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, Pilbrow AP, Frampton CM, Lever M, Richards AM. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(18), 1435-1441
- Mori TA, Burke V, Puddey I, Irish A, Cowpland CA, Beilin L, Dogra G, Watts GF. The effects of [omega]3 fatty acids and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Hypertens*, 2009, 27(9), 1863-1872

Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, Alehagen U, Steurer G, Littarru GP; Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(6), 641-649

Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 1999, 340(17), 1314-1320

Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. *Gastroenterology*, 2017, 153(3), 711-722

Novotny JA, Dueker SR, Zech LA, Clifford AJ. Compartmental analysis of the dynamics of beta-carotene metabolism in an adult volunteer, *J Lipid Res*, 1995, 36(8), 1825-1838

O'Kennedy N, Crosbie L, Whelan S, Luther V, Horgan G, Broom JI, Webb DJ, Duttaroy AK. Effects of tomato extract on platelet function: a double-blinded crossover study in healthy humans. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(3), 561-569

Pašić M. *Vitamins & Minerals*. Prijevod: Dolores Jovanović. Rijeka, Dušević & Kršovnik, 2007, str. 77-81

Piazza C, Privitera MG, Melilli B, et al. Influence of inulin on plasma isoflavone concentrations in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(3), 775-780

Queenan KM, Stewart ML, Smith KN, Thomas W, Fulcher RG, Slavin JL. Concentrated oat beta-glucan, a fermentable fiber, lowers serum cholesterol in hypercholesterolemic adults in a randomized controlled trial. *Nutr J*, 2007, 6, 6

Rao M, Gao C, Xu L, Jiang L, Zhu J, Chen G, Law BYK, Xu Y. Effect of Inulin-Type Carbohydrates on Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*, 2019

Ribaya-Mercado JD, Ordovas JM, Russell RM. Effect of beta-carotene supplementation on the concentrations and distribution of carotenoids, vitamin E, vitamin A, and cholesterol in plasma lipoprotein and non-lipoprotein fractions in healthy older women. *J Am Coll Nutr*, 1995, 14(6), 614-620

Ross RG, Hunter SK, McCarthy L, Beuler J, Hutchison AK, Wagner BD, Leonard S, Stevens KE, Freedman R. Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(3), 290-298

Sacchinelli A, Venturella R, Lico D, Di Cello A, Lucia A, Rania E, Cirillo R, Zullo F. The Efficacy of Inositol and N-Acetyl Cysteine Administration (Ovaric HP) in Improving the Ovarian Function in Infertile Women with PCOS with or without Insulin Resistance, *Obstet Gynecol Int*, 2014

Sawardekar SB, Patel TC, Uchil D. Comparative evaluation of antiplatelet effect of lycopene with aspirin and the effect of their combination on platelet aggregation: An in vitro study. *Indian J Pharmacol*, 2016, 48(1), 26-31

Sazali S, Badrin S, Norhayati MN, Idris NS. Coenzyme Q10 supplementation for prophylaxis in adult patients with migraine-a meta-analysis. *BMJ Open*, 2021, 11(1)

Sidhu N, Davies S, Nadarajah A, Rivera J, Whittington R, Mercier RJ, Virag L, Wang S, Flood P. Oral choline supplementation for postoperative pain. *Br J Anaesth*, 2013, 111(2), 249-55

Singh RB, Wander GS, Rastogi A, Shukla PK, Mittal A, Sharma JP, Mehrotra SK, Kapoor R, Chopra RK. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1998, 12(4), 347-353

Smolders L, de Wit NJW, Balvers MGJ, Obeid R, Vissers MMM, Esser D. Natural Choline from Egg Yolk Phospholipids Is More Efficiently Absorbed Compared with Choline Bitartrate; Outcomes of A Randomized Trial in Healthy Adults. *Nutrients*, 2019, 11(11), 2758

Sommerburg O, Keunen JE, Bird AC, van Kuijk FJ. Fruits and vegetables that are sources for lutein and zeaxanthin: the macular pigment in human eyes. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82(8), 907-910

Souyoul SA, Saussy KP, Lupo MP. Nutraceuticals: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2018, 8(1), 5-16

Stahl W, Sies H. β -Carotene and other carotenoids in protection from sunlight. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2012, 96 (5), 1179-1184

Story EN, Kopec RE, Schwartz SJ, Harris GK. An update on the health effects of tomato lycopene. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2010, 1, 189-210

Talati R, Baker WL, Pabilonia MS, White CM, Coleman CI. The effects of barley-derived soluble fiber on serum lipids. *Ann Fam Med*, 2009, 7(2), 157-163

Theuwissen E, Mensink RP. Simultaneous intake of beta-glucan and plant stanol esters affects lipid metabolism in slightly hypercholesterolemic subjects. *J Nutr*, 2007, 137(3), 583-588

Vetvicka V, Vannucci L, Sima P, Richter J. Beta Glucan: Supplement or Drug? From Laboratory to Clinical Trials. *Molecules*. 201, 24(7), 1251

Wang XD. Lycopene metabolism and its biological significance. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(5), 1214-1222

Watson PS, Scalia GM, Galbraith A, Burstow DJ, Bett N, Aroney CN. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(6), 1549-1552

Webb GP: *Dietary Supplements and Functional Foods*. Blackwell publishing, United Kingdom, 2006.

Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, Wolever TM. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(6), 1413-1421

Wilson LM, Tharmarajah S, Jia Y, Semba RD, Schaumberg DA, Robinson KA. The Effect of Lutein/Zeaxanthin Intake on Human Macular Pigment Optical Density: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*, 2021, 12(6), 2244-2254

Wozniak JR, Fuglestad AJ, Eckerle JK, Fink BA, Hoecker HL, Boys CJ, Radke JP, Kroupina MG, Miller NC, Brearley AM, Zeisel SH, Georgieff MK. Choline supplementation in children with fetal alcohol spectrum disorders: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(5), 1113-1125

Wu J, Cho E, Willett WC, Sastry SM, Schaumberg DA. Intakes of Lutein, Zeaxanthin, and Other Carotenoids and Age-Related Macular Degeneration During 2 Decades of Prospective Follow-up. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(12), 1415-1424

Yang HT, Lin SH, Huang SY, Chou HJ. Acute administration of red yeast rice (*Monascus purpureus*) depletes tissue coenzyme Q(10) levels in ICR mice. *Br J Nutr*, 2005, 93(1), 131-135

Yun CH, Estrada A, Van Kessel A, Gajadhar A, Redmond M, Laarveld B. Immunomodulatory effects of oat beta-glucan administered intragastrically or parenterally on mice infected with *Eimeria vermiformis*. *Microbiol Immunol*. 1998, 42(6), 457-65

Zhang W, Tang Y, Huang J, Yang Y, Yang Q, Hu H. Efficacy of inulin supplementation in improving insulin control, HbA1c and HOMA-IR in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Biochem Nutr*, 2020, 66(3), 176-183

Zhang JQ, Xing C, He B. Short period-administration of myo-inositol and metformin on hormonal and glycolipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(6), 1792-1802

Internetske stranice:

Beta glucans: Overview, Uses, Side Effects, Precautions, Interactions, Dosing and Reviews, <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1041/beta-glucans>, pristupljeno 01.04.2023.

Beta carotene: Overview, Uses, Side Effects, Precautions, Interactions, Dosing and Reviews, <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-999/beta-carotene>, pristupljeno 15.04.2023.

Choline: Overview, Uses, Side Effects, Precautions, Interactions, Dosing and Reviews, <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-436/choline>, pristupljeno 22.04.2023.

Coenzyme Q10: Overview, Uses, Side Effects, Precautions, Interactions, Dosing and Reviews, <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-938/coenzyme-q10>, pristupljeno 27.05.2023.

Food Standards Agency. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Expert Group on Vitamins and Minerals, <http://cot.food.gov.uk/sites/default/files/vitmin2003.pdf>, pristupljeno 15.04.2023.

Inositol: Overview, Uses, Side Effects, Precautions, Interactions, Dosing and Reviews, <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-299/inositol>, pristupljeno 22.04.2023.

Inulin: Overview, Uses, Side Effects, Precautions, Interactions, Dosing and Reviews, <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1048/inulin>, pristupljeno 06.05.2023.

Lecithin: Overview, Uses, Side Effects, Precautions, Interactions, Dosing and Reviews, <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-966/lecithin>, pristupljeno 22.04.2023.

Lutein: Overview, Uses, Side Effects, Precautions, Interactions, Dosing and Reviews, <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-754/lutein>, pristupljeno 13.05.2023.

Lycopene: Overview, Uses, Side Effects, Precautions, Interactions, Dosing and Reviews, <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-554/lycopene>, pristupljeno 20.05.2023.

8. SAŽETAK / SUMMARY

Multivitaminsko-mineralni (MVM) dodaci prehrani često su korišteni dodaci prehrani, te kontinuirano izlaze nove varijante na tržištu. Proizvođači se često trude istaknuti svoj proizvod među mnogima tako da uz osnovne vitamine i minerale dodaju i neesencijalne sastojke za koje postoje dokazi da pridonose očuvanju zdravlja. No, zbog kompleksnosti formulacija MVM dodataka prehrani, posebno zbog velikog broja sastavnica različitih fizikalno-kemijskih svojstava, inkorporiranje dodatnih komponenti u dozama koje ostvaruju učinak predstavlja izazov koji često ima i visoke troškove. S obzirom na velik broj različitih MVM dodataka prehrani na tržištu, svaki s drugačijim sastavom i koncentracijama, uzimajući u obzir moguće interakcije neesencijalnih komponenti s ostalim sastojcima i lijekovima koje osoba koristi, pružanje savjeta u ljekarničkoj praksi postaje posebno kompleksno. Stoga se ovaj rad usmjerava na analizu najčešće prisutnih neesencijalnih komponenti u MVM dodacima prehrani trenutno dostupnih na hrvatskom tržištu. Cilj je pružiti znanstveno utemeljene dokaze o njihovoj učinkovitosti, dozama potrebnim za postizanje željenih efekata te mogućim interakcijama s drugim dodacima prehrani i lijekovima. U tu svrhu, rad je fokusiran na proučavanje beta glukana, beta karotena, inulina, inozitola, kolina, lecitina, likopena, luteina i koenzima Q.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za kemiju prehrane
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Neesencijalni nutrijenti u multivitaminsko-mineralnim dodacima prehrani na hrvatskom tržištu - sustavni pregled učinkovitosti, doziranosti i interakcija temeljen na dokazima

Ivana Vranešić

SAŽETAK

Multivitaminsko-mineralni (MVM) dodaci prehrani često su korišteni dodaci prehrani, te kontinuirano izlaze nove varijante na tržištu. Proizvođači se često trude istaknuti svoj proizvod među mnogima tako da uz osnovne vitamine i minerale dodaju i neesencijalne sastojke za koje postoje dokazi da pridonose očuvanju zdravlja. No, zbog kompleksnosti formulacija MVM dodataka prehrani, posebno zbog velikog broja sastavnica različitih fizikalno-kemijskih svojstava, inkorporiranje dodatnih komponenti u dozama koje ostvaruju učinak predstavlja izazov koji često ima i visoke troškove. S obzirom na velik broj različitih MVM dodataka prehrani na tržištu, svaki s drugačijim sastavom i koncentracijama, uzimajući u obzir moguće interakcije neesencijalnih komponenti s ostalim sastojcima i lijekovima koje osoba koristi, pružanje savjeta u ljekarničkoj praksi postaje posebno kompleksno. Stoga se ovaj rad usmjerava na analizu najčešće prisutnih neesencijalnih komponenti u MVM dodacima prehrani trenutno dostupnih na hrvatskom tržištu. Cilj je pružiti znanstveno utemeljene dokaze o njihovoj učinkovitosti, dozama potrebnim za postizanje željenih efekata te mogućim interakcijama s drugim dodacima prehrani i lijekovima. U tu svrhu, rad je fokusiran na proučavanje beta glukana, beta karotena, inulina, inozitola, kolina, lecitina, likopena, luteina i koenzima Q.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 52 stranice, 0 grafičkih prikaza, 1 tablicu i 97 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: MVM dodaci prehrani, beta glukan, beta karoten, inulin, inozitol, kolin, lecitin, likopen, lutein, koenzim Q10

Mentor: **Dr. sc. Kristina Radić**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Kristina Radić**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Andrea Brajković, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: kolovoz 2023.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Food Chemistry
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Non-essential nutrients in multivitamin-mineral food supplements on the Croatian market - an evidence-based systematic review of efficacy, dosage and interaction

Ivana Vranešić

SUMMARY

Multivitamin-mineral (MVM) food supplements are widely used food supplements, and new variants are continuously appearing on the market. Manufacturers often try to differentiate their product by adding non-essential ingredients in addition to basic vitamins and minerals, which are proven to contribute to health. However, due to the complexity of the formulations of MVM food supplements, especially due to the large number of components with different physico-chemical properties, incorporating additional components in effective doses is a challenge that often has high costs. Given the large number of different MVM food supplements on the market, each with a different composition and concentrations, considering possible interactions of non-essential components with other ingredients and drugs that a person uses, providing advice in pharmacy practice becomes particularly complex. Therefore, this thesis focuses on the analysis of the most frequently non-essential components in MVM nutritional supplements currently present on the Croatian market. The goal is to provide scientifically based evidence on their effectiveness, the doses needed to achieve the desired effects, and possible interactions with other nutritional supplements and medications. For this purpose, the thesis is focused on the study of beta glucan, beta carotene, inulin, inositol, choline, lecithin, lycopene, lutein, and coenzyme Q.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 52 pages, 0 figures, 1 table and 97 references. Original is in Croatian language.

Keywords: MVM supplements, beta glucans, beta carotene, inulin, inositol, choline, lecithin, lycopene, lutein, coenzyme Q10

Mentor: **Kristina Radić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Kristina Radić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Dubravka Vitali Čepo, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Andrea Brajković, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2023.