

Jasna Čerkez Habek

UDK: 612.67(497.5-35Bjelovarsko-bilogorska županija)
Pregledni članak
Rukopis prihvaćen za tisak: 22. 5. 2013.

“ANTI-AGING” MEDICINA: SUVREMENE SPOZNAJE I IMPLEMENTACIJA U SVAKODNEVNI ŽIVOT U CILJU OČUVANJA ZDRAVLJA

*“Čovjek stari onako kako je živio !”
kineska poslovice*

Sažetak

Napretkom dijagnostike i terapije suvremene medicine povećava se životni vijek stanovništva pa tako Republika Hrvatska pripada državama s vrlo starim stanovništvom. Udio stanovništva iznad 65 godina prema podacima Državnog zavoda za statistiku iznosi 17,7 %, čime se naša zemlja “dobro” uklopila u prosjek Europske unije, gdje je 17,5 % stanovništva starije od 65 godina. Starenjem raste učestalost pobola od kardiovaskularnih i malignih bolesti, a na iste se može utjecati promjenom stila života. U radu su prikazane najnovije spoznaje “anti-aging” medicine, znanstveno potkrijepljeni dokazi o njenom djelovanju na očuvanje zdravlja i mogućnosti njene primjene u našim okvirima s poveznicom u zbivanjima u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji.

Ključne riječi: životni vijek; kardiovaskularne bolesti; maligne bolesti; “anti-aging” medicina; očuvanje zdravlja; Bjelovarsko-bilogorska županija

Uvod

Bjelovarsko-bilogorska županija smještena je na sjeverozapadu Hrvatske, prostire se na 2.640 km² i u gospodarskom smislu je najjača poljoprivredna županija. Po broju stanovnika je dvanaesta županija prema popisu stanovništva iz 2011. godine. U Županiji živi 119.764 stanovnika, što čini 2,7 % stanovništva Republike Hrvatske, dok je taj postatak u 2001. godine iznosio 3 %. Gustoća naseljenosti prema popisu stanovništva iz 2001. iznosila je 50 stanovnika / km², a sada iznosi 45 stanovnika / km². Prateći popise stanovništva od 1953. do 2011. godine bilježi se trend starenja stanovništva u cijeloj Republici Hrvatskoj, tako je 1953. godine bilo svega 7 % starijih osoba od 65 godina, a prema zadnjem popisu taj udio narastao je na 17,7 %. Isto se prati i u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji, gdje je prosječna starost stanovnika 42 godine, s koeficijentom starenja 24,8 % i indeksom starenja od čak 114,9 %. [1] Koeficijent starosti je postotni udio osoba starih 60 i više godina u ukup-

nom stanovništvu, dok indeks starenja je postotni udio osoba starih 60 i više godina prema stanovništvu mlađem od 20 godina. U Europskoj uniji također se prati trend porasta starijeg stanovništva. Demografska analiza u koju je uključeno 27 članica Europske unije pokazala je da je trend starenja različit od članice do članice. Prosječna dob stanovnika Europske unije iznosila je 41,2 godine u 2011. godini; najmlađe stanovništvo ima Irska (34,5 godina), a među najstarijima stanovnicima Europske unije su Nijemci (44,6 godina). Turska se ponosi prosječnom dobi stanovništva od 29,3 godine. Njemačka, Italija i Grčka su zemlje s najvišim postotkom osoba starijih od 65 godina u ukupoj populaciji; na razini cijele Europske unije ukupno je 17,5 % osoba starijih od 65 godina. Naša zemlja sa spomenutih 17,7 % je vrlo blizu prosjeku EU, ali taj podatak nas ne veseli, jer je potrebno naglasiti da veliki broj članica EU ima znatno niži prosjek od navedenog. [2] Iz ovih podataka neminovno se postavlja pitanje što nas očekuje u budućnosti? Postoje projekcije da će 2060. godine prosječni građanin Europske unije imati 47,2 godine i da će tada na osobe starije od 65 godina otpadati skoro 30 % stanovništva. Drugim riječima, godine 2060. na svake dvije radno sposobne osobe dolazit će jedna starija osoba. Nesumnjivo je starenje veliki javnozdravstveni, socioekonemski i zdravstveni problem.

Fiziologija starenja

Starenje je prirodan i ireverzibilan fiziološki proces, koji u pojedinim ljudi napreduje različitom brzinom i neminovno dovodi do postupnog i progresivnog gubitka kako funkcije tako i morfologije organa i organskih sustava. Kronične bolesti pratitelj su starosti i smanjuju kvalitetu života, česta je potreba za liječničkom pomoći, hospitalizacijama i skupim metodama liječenja. Od kroničnih bolesti najčešće su kardiovaskularna i maligna oboljenja, a upravo se na te dvije velike skupine bolesti može djelovati preventivno. Ako je istinita gore navedena kineska poslovica, onda i našim ponašanjem možemo značajno (iako ne potpuno) utjecati na način kako ćemo dočekati i proživjeti starost. Ovdje neće biti govora o stilu života koji se podrazumijeva ako želimo ostati vitalni i spriječiti da biološka starost prati kronološku. Regulacija tjelesne težine, redovita fizička aktivnost, nepušenje, pažljiv odabir i priprema namirnica, unos više manjih obroka, adekvatna rehidracija su imperativ koji se podrazumijeva, čine temelj brige svakog čovjeka o svom zdravlju, no postavlja se pitanje možemo li učiniti i više od toga !?

Incidencija kolorektalnoga karcinoma u Bjerovarsko-bilogorskoj županiji

Bjelovarsko-bilogorska županija kao i cijela Republika Hrvatska prati povećanu incidenciju karcinoma kolona, koji je sada kod muškaraca na trećem mjestu po incidenciji, a kod žena na drugom mjestu odmah iza karcinoma dojke. Kolon, rektum, rektosigma i anus zajedno u incidenciji sudjeluju u 16 % u muškaraca i 13 % u žena na

nivou cijele Republike Hrvatske. [3] U Bjelovarsko-bilogorskoj županiji je incidencija svih karcinoma značajno manja nego u cijeloj zemlji: tako incidencija karcinoma kod muškarca iznosi 494,8, što čini županiju treću po redu po najmanjoj incidenciji u Hrvatskoj (prosjeck incidencije za cijelu zemlju iznosi 525,5). Slično je i kod incidencije svih karcinoma kod žena koja iznosi 362,7 i time svrstava županiju na visoko drugo mjesto odmah iza Krapinsko-zagorske županije po najmanjoj incidenciji. Nažalost, stanje je bitno drugačije ako se prati incidencija karcinoma kolona prema dobno standardiziranim stopama incidencije raka debelog crijeva u Republici Hrvatskoj 2009. - 2010. godine i prema županijama, za muškarce Bjelovarsko-bilogorska županija zauzima visoko treće mjesto, dok su žene na desetom mjestu. Uz incidenciju raste i mortalitet od karcinoma kolona u proteklih deset godina, tako je u cijeloj zemlji broj umrlih u 2000. godini iznosio 1.506 osoba, a 2011. godine taj broj narastao je na čak 2.009 osoba. Broj umrlih osoba u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji od navedenog broja iznosi 2,9 %. Svega u oko 5 % slučajeva karcinom kolona je nasljedna bolest, a kod preostalih će karcinom nastati kao posljedica neadekvatnog stila života i prehrane: fekalni mutageni, veća količina crvenog mesa u prehrani, povišena koncentracija žučnih kiselina u kolonu uz povišenja pH stolice.... Isto tako je dokazano da osobe, koje svakodnevno jedu crveno meso, imaju pojačanu kolonizaciju crijevnih bakterija koje razgrađuju L-karnitin iz mesa u metabolit trimetilamine-N-oksida koji potiču pojačano odlaganje kolesterola u stijenku krvnih žila, što povećava rizik i od kardiovaskularnih bolesti. [4] Tragičan je porast incidencije karcinoma kolona, koji se promjenom stila života i prehrane može u visokom postotku prevenirati.

Najnovije spoznaje "anti-aging" medicine i njihova implementacija u svakodnevni život

Unazad dvadesetak godina raste zanimanje liječnika, farmaceuta i znanstvenika za otkrivanje supstanci koje pozitivno utječu na naš organizam sa svrhom uspoređivanja procesa starenja i degenerativnih promjena te su njihova saznanja pretočena u novo poglavlje medicine pod nazivom "Anti-aging medicine". Otkrivene su brojne supstance koje imaju povoljan utjecaj na zdravlje, ali i osjećaj zadovoljstva u našem tijelu. Ovdje je pregled najispitivanijih molekula, gdje se izvorno nalaze, kako djeluju, mogu li prevenirati bolesti ili je liječiti. Većina spomenutih molekula imaju antioksidativno, antiinflamatorno i antikancerogeno djelovanje. Antioksidansi su kemijske supstancije, koje prisutne u malim količinama, sprječavaju ili usporavaju oksidaciju produkata, inače lako podložnih oksidaciji. Procesom oksidacije, ne samo u organizmu, nego i u prirodi dolazi do stvaranja slobodnih radikala, visokoreaktivnih spojeva, ali izrazito nestabilnih molekula koje se nastoje osloboditi „viška“ energije tako da prilikom sudaranja s drugim molekulama u organizmu njima „predaju višak energije“. Vezivanjem slobodnih radikala na lipide, ugljikohidrate i bjelancevi-

ne te na DNA i RNA nastanu nove lančane reakcije te oštećenja stanice. Nakupljane slobodnih radikala dovodi do ubrzanog starenja, narušavanja zdravlja, ubrzanog razvoja ateroskleroze, malignih oboljenja i razvoja niza degenerativnih promjena. Termin „epigenetika“ označava modifikaciju genske ekspresije uzrokovanu nasljednim, ali reverzibilnim promjenama u metilaciji DNA i kromatina. Epigenetske alteracije su prepoznate kao obećavajuće polazište u prevenciji kancerogeneze, jer opisane promjene nastaju u najranijoj karcinogenezi i predstavljaju potencijalno inicijalni događaj u razvoj malignoma. Proteklih godina uveden je i termin nutrie-pigenetika, a istražuje utjecaj komponenata prehrane na epigenome. U članku su sumirane potencijalne prirodne kemopreventivne tvari koje mogu suzbiti karcinom-ovisne epigenetske alteracije utječući na aktivaciju ili ekspresiju DNA metiltransferaze i enzima koji modificiraju histone. [5] Za sada poznate kemopreventivne tvari su: mikronutrijenti (folati, retinska kiselina, selen), butirati, polifenoli iz zelenog čaja, kave, jabuke, maline, isoflavoni, kurkumin, resferatrol, dihidrokumarin, likopen, garcinol, indol-3-karbinol (I3C), sulforafan, feniletil izocijanat (PEITC), fenilheksil isotiocijanat (PHI) i mnogi drugi. Također, članak prikazuje i prirodne tvari za koje se vjeruje da mogu utjecati na usporenje procesa razvoja ateroskleroze te bolesti koje su uz aterosklerozu usko povezane. Interes za kardiovaskularne i maligne bolesti je očekivano velik, jer su to skupine bolesti s najvećim morbiditetom i mortalitetom u razvijenim zemljama.

Vitamin C ili askorbinska kiselina je vitamin topljiv u vodi, najispitivaniji je vitamin do sada i prvi je sintetiziran. Po kemijskoj je građi ketolakton, u organizmu oksidira do dehidroaskorbinske kiseline, bijeli je prah, bez mirisa, kiselog okusa i osjetljiv je na svjetlost. U našem organizmu ne postoji mogućnost sinteze askorbinske kiseline. Nužan je adekvatan unos, a nalazi se u svježem i zelenom voću i povrću, posebice u crvenoj paprici, brokuli, kupusu, šipku, limunu, naranči, višnji i crnom ribizlu. Nužan je kao koenzim u mnogim reakcijama. Njegov dehidro-oblik odgovoran je za veliki oksidacijsko-redukcijski potencijal (najači među vitamina topljivim u vodi) te za stanično disanje. Ima specifičnu ulogu u mobiliziranju imunološkog sustava. Postoje dokazi da smanjuje oksidaciju LDL kolesterola i time možda može prevenirati razvoj ateroskleroze i incidenciju kardiovaskularnih događaja. [6] Može li smanjena oksidacija LDL kolesterola polučiti i klinički učinak? – ostaje za razmatranje. Za sada su poznati obeshrabrujući rezultati metaanalize na 188.209 pacijenata koja je proučavala učinak vitamina E, beta-karotena i vitamina C na kardiovaskularni sustav. Nije dokazan njihov učinak na incidenciju velikih kardiovaskularnih događaja, infarkta miokarda, srčanog udara ili smrtnosti. [7] Neophodan je vitamin C u sintezi kolagena, prirodan je antihistaminik te omogućuje lakše zarastanje rana i ublažavanje alergijskih reakcija. Jedini je antistresni čimbenik prirodnog podrijetla. Pripisuje mu se preventivno i terapijsko antitumorsko i antimutageno djelovanje. [8] Brojne studije govore o njegovom potencijalnom benefitu, primjerice ako se uvede

uz terapiju karcinoma pankreasa [9], karcinoma prostate [10], karcinoma kolona [11] i drugih sijela. Studije daju konkretan odgovor o mehanizmu djelovanja, a ostaje vidjeti za koje lokalizacije karcinoma i u sklopu koje terapije se mogu očekivati najbolji rezultati. Vitamin C ima trojaku funkciju: služi kao lijek, kao suplement i kao aditiv s jednako dobrim učinkom. Kao suplement javlja se u više oblika: kao čista kristalna askorbinska kiselina, esterificirani oblik, retardni oblik ili u obliku sirupa. Najveći broj istraživača smatra da za osobe prosječne tjelesne težine i aktivnosti ne treba više od 200 mg vitamina C dnevno, međutim sigurno se može davati i do 600 mg/dnevno, a ako se ordiniraju i više doze čak do 2000 mg/dnevno, nije bilo zabilježeno neželjenih pojava. [12]

Vitamin E predstavljaju u mastima topivi tokoferoli, poznato je ukupno 8 oblika, alfa tokoferol je nazastupljeniji i čini 90 % tokoferola pohranjenog u masnom tkivu, mišićima i jetri. Alfa-tokoferol je zelenkastožuto viskozno ulje. Tokoferolima bogate namirnice su: ulja suncokreta, pšeničnih klica, palmino, maslinovo i sojino ulje, žumanjak, sjemenke, bademi i orasi. Resorbira se oko 30 % u tankom crijevu i u sastavu hilomikrona ulazi u krvotok. U jetri se ugradi u VLDL česticu i tako se proširi po cijelom organizmu. Najvažnije su mu zadaće sprječavanje oksidacije višestruko nezasićenih masnih kiselina u staničnim membranama te sprječavanje oksidacije LDL kolesterola. Čuvanjem lipidne strukture membrane odgađa stanično starenje. Vitamin E se godinama smatrao netoksičnim, tako je preporučena dnevna doza do 400 mg/dnevno, a neke studije su navodile doze od 1.000 mg/dnevno pa sve do 3200 mg/dnevno bez dokaza o negativnim pojavama za zdravlje. [12] Međutim, dvije velike studije objavljenje 2005. i 2007. godine izvještavaju o povećanom mortalitetu uz visoke doze tokoferola. U drugoj studiji radi se o meta-analizi učinka antioksidanata na mortalitet. Praćen je učinak vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-karotena i seleno na mortalitet, metaanaliza je provedena u 385 publikacija i obuhvaćala je ukupno 232.606 pacijenata. Rezultat ukazuje na povećani mortalitet nakon uzimanja beta-karotena, vitamina E i A, dok uzimanje vitamina C i seleno nije bilo povezano s povećanom smrtnošću. [13] Zbog sprječavanja oksidacije LDL kolesterola te preveniranja stvaranja tromba, prvotne studije su pokazale smanjenje incidencije koronarne bolesti uz uzimanje viših doza suplemenata tokoferolom. Zahvaljujući tim obećavajućim opservacijama, provedene su nove, randomizirane studije, jedna od najvećih pod nazivom HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) u koju je uključeno 10.100 pacijenata, koji su bili visokorizični za razvoj kardiovaskularnog događanja (infarkta miokarda i/ili cerebrovaskularnog inzulata). Pacijenti su uzimali prosječno 265 mg vitamina E dnevno, ali nije zabilježena redukcija kardiovaskularnih događaja u odnosu na one pacijente koji su uzimali placebo. [14] Postoje dokazi o povoljnom učinku alfa-tokoferola kod pacijenata sa zatajivanjem miokarda. [15] Nikako se ne trebaju zanemariti rezultati dobiveni u studiji *The Women's Health Study* u kojoj je randomizirano 39.876 žena iznad 45 godina, a primale su 600 IU

vitamina E: placebo. Medijan praćenja je bio 10,2 godine. Zabilježena je značajna redukcija venskog tromboembolizma, posebice u žena kod kojih je dokazana trombofilija. [16] Brojni su dokazi učinka tokoferola na maligne stanice, dokazano je da zbog selektivnosti djelovanja na maligne stanice mogu uništiti HER2/*nove* pozitivne i HER2/*nove* negativne stanice karcinoma dojke, zbog čega se smatra da može biti efikasan, a netoksičan u liječenju karcinoma dojke uz terapiju HER2/*novim* protutijelima. [17] Učinkovit je i u liječenju karcinoma prostate. Njegov učinak na maligne stanice prostate ide preko proteina na koji se veže u plazmi (*eng. tocopherol transfer protein, TTP*) koji čini maligne stanice osjetljive na antiproliferativni učinak vitamina E, čija aktivnost ovisi o mogućnosti proteina da poveća intracelularnu koncentraciju vitamina. Iz navedenog je očito da koncentracija i aktivnost proteina ima značajnu ulogu na individualni učinak tokoferola na maligne stanice prostate. [18] Nažalost, nije zabilježena redukcija incidencije karcinoma pluća kod muškaraca, pušača koji su uzimali suplemente tokoferola u vremenu 5-8 godina. [19] Ukoliko se alfa-tokoferol uvede kao potporna terapija u liječenju glaukoma u dozi od 300 do 600 mg dnevno, pruža zaštitu retine od glaukomatoznog oštećenja i statistički značajno smanjuje indeks otpora na stražnjoj cilijarnoj arteriji i indeks pulzativnosti u oftalmičkoj arteriji nakon 6 do 12 mjeseci terapije. [20] U tijeku su studije koje će dati odgovor ima li tokoferol mjesta u liječenju Alzheimerove bolesti. [21]

Karotenoidi su organski pigmenti topivi u mastima, nalaze se u kromoplastima i kloroplastima kojima je bogato narančasto, žuto, crveno i zeleno voće i povrće, a po kemijskom sastavu su tetraaterpenoidi. Danas poznajemo oko 600 karotenoida, a u voću i povrću ih ima oko pedesetak. U našem tijelu pohranjuju se u masnom tkivu, jetri i mišićima. Otporni su na zagrijavanje. Karotenoidi imaju višestruke fiziološke funkcije. Vežu slobodne radikale, potječu imunološki sustav, sprječavaju oštećenje staničnih struktura. Najpoznatiji karotenoidi sa snažnim antioksidativnim učinkom su beta karoten i likopen.

Beta-karoten je prekursor (inaktivna forma) vitamina A. Enzim beta-karoten 15-15' monoksigenaza konvertira ga u dvije molekule vitamina A. Apsorbira se 9-22% unesenog karotena u duodenumu i početnom dijelu tankog crijeva, lipofilne je građe. Nalazi se u obojenom voću i povrću u svim nijansama od žute do tamno zelene boje (mrkva, dinja, kruška, jabuka, špinat...). Epidemiološke studije navode da osobe koje konzumiraju različito voće i povrće bogato karotenoidima imaju povišenu koncentraciju beta karotena u plazmi i reduciran rizik od karcinoma pluća. Međutim, ukoliko se strastvenom pušaču dodaju suplementi s visokom dozom beta-karotena, za očekivati je bržu proliferaciju malignih stanica induciranih pušenjem. [12] Navedeno se objašnjava da raspadni produkti beta-karotena inhibiraju sintezu vitamina A. Poznata je velika meta analiza 22 respektabilne, randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije o učinku terapije suplementima antioksidansa (posebice se odnose na vitamin E, C i/ili beta-karoten) na razvoj ateroskleroze. U studije je

uključeno 134.590 pacijenata. Većina studija ne nalazi da upotreba suplemenata antioksidansa može smanjiti kardiovaskularni rizik i ne može se definitivno zaključiti da upotreba suplementa navedenih vitamina može prevenirati aterosklerotske događaje. [22] Za sada nema preporuka o dnevnom unosu za beta-karotena, ali kod osoba koje konzumiraju raznovrsnu hranu bogatu obojenim voćem i povrćem ne može se govoriti o njegovom deficitu. Do sada imamo odgovor o bioaktivnosti beta karotena, ali slijede studije koje će dati odgovor o njegovoj biodostupnosti i tako omogućiti sigurnu i korisnu suplementacije beta karotena osobama koje će od toga imati najveću korist. [23]

Likopen, koji se nalazi u crvenoj boji rajčice, ima četiri puta veći antioksidacijski učinak od beta-karotena. Njegova maksimalna apsorpcija se postiže ako se konzumira s masnom komponentom kao u gustim juhama (posebice začinjene maslinovim uljem) i kečapu, ali ne i u soku od rajčice ili u svježoj rajčici! Ima snažno anti-tumorsko djelovanje prvenstveno u prevenciji karcinoma prostate. [24, 25] Također rajčica se koristi u prevenciji karcinoma cerviksa i prekanceroza cerviksa. [26] Prema novim spoznajama može se reducirati incidencija karcinoma kolona, posebice ako se kao hipoteza uzme da je isti posljedica stila života, nasljeđa i balansa između prooksidantnih i antioksidantnih spojeva. [27] Jača imunološki sustav i podiže obrambenu staničnu aktivnost, koristi se kod pacijenta s diabetes-mellitusom i osteoporozom. Godinama se proučava utjecaj likopena na incidenciju kardiovaskularnih bolesti, neke studije ga povezuju s nižom incidencijom istih, ali nije dokazano da ima učinak na smanjenje incidencije od moždanog udara [28], druge studije navode da ima obećavajući potencijal koji tek treba dokazati upravo zahvaljujući njegovom antiinflamatornom i antioksidativnom djelovanju [29], dok postoje i studije koje nisu potvrdile utjecaj likopena na endotel krvnih žila. [30] Likopen je najobećavajući antioksidans, ali su nam i ovdje potrebni još mnogi odgovori.

Isoflavoni spadaju u skupinu flavonoida, biološki čine mješavinu aktivnih spojeva i poznati su po svom fitoestrogenskom učinku. Najznačajniji njihov izvor je crvena djetelina, sojino brašno i šljivino stablo. Među poznatije isoflavone spadaju: daidzain, genistan, prunetin, orbol i santal. Njihova kemijska struktura je vrlo slična 17-ketosteroidima (estrogenu i androgenu) stoga su i nazvani fitoestrogenima. Godinama alternativna medicina smanjuje neželjene učinke perimenopauze pojačanom konzumacijom soje. Danas se zna da oni svoje djelovanje postižu vežući se za estrogenske receptore. Postoje dva tipa estrogenskih receptora, alfa i beta, a fitoestrogeni imaju veći afinitet prema beta-receptorima. [31] Vežući se za estrogenske receptore polučuju estrogenu sličan učinak, iako se za receptor vežu do tisuću puta slabije nego humani estrogen. Mogu utjecati i na regulaciju endogene sinteze estrogena vežući se ili inaktivirajući određene enzime. Također mijenjaju dostupnost spolnih hormona utječući na sintezu proteina na koji se vežu spolni hormoni. [32] Brojna su istraživanja učinka isoflavona na zdravlje žena. Rezultati su kontroverzni, od toga

da mogu prevenirati razvoj karcinoma dojki kod žena [33], do studija na miševima gdje je upotreba sojinih fitoestrogena genistaina, daidzaina i glicitaita uzrokovala rast primarnog tumora dojke i metastaza. [34] Incidencija karcinoma dojki je viša u zapadnim zemljama u odnosu na istočni dio svijeta, a također je i različita incidencija karcinoma dojke u promatranim zapadnim zemljama, za navedenu razliku mogu biti odgovorni fitosteroli. [35] Usporavaju razvoj osteoporoze u postmenopauzalnih žena, jer bez estrogena osteoklasti su osjetljiviji parathormon i tako se kalcij brže oslobodja iz kostiju. [36, 37] U muškaraca fitoestrogeni nemaju utjecaj na kvalitetu sperme, ali se čini da imaju povoljan učinak u prevenciji karcinoma prostate. [38]

Astaksantin je također karotenoid, ubraja se u skupinu ksantofila. Izvorno se nalazi u mikroalgama, lososu, kvascu, pastri, rakovima, škampima, ljuskavcima i školjkama i ima karakterističnu crvenkastu boju. Ne pretvara se nakon apsorpcije u vitamin A, a kako mu je limitirana apsorpcija, nema poznatog toksičnog djelovanja njegovog prirodnog oblika. Koristi se kao suplement i kao boja nekim namirnicama. Razlog njegove suplementacije je njegovo povoljno djelovanje na imunološki, kardiovaskularni sustav, na upalne i neurodegenerativne bolesti. Njegov antioksidativni učinak je jedinstven, može neutralizirati slobodne radikale primajući ili predajući elektrone, ali time se ne mijenja njegova struktura i ne postaje prooksidant u navedenom procesu. Navedeno mu omogućava linearna polarna-nepolarna-polarna struktura. Klinička primjena astaksantina je pokazala različite, pozitivne učinke s visokim sigurnosnim profilom. Dvostruko slijepa, randomizirana studija dokazala je njegovom primjenom sniženje oksidativnog stresa kod pretilih osoba i pušača. Blokirao je oksidativno oštećenje DNA, snizio CRP i druge upalne markere, snizio je koncentraciju triglicerida uz povišenje koncentracije HDL kolesterola. [39] U eksperimentalnom modelu dokazan je bolji protok u mikrocirkulaciji. Upravo zbog navedenih karakteristika do sada je provedeno više analiza o učinku astaksantina na kardiovaskularni sustav. Za sada se nije pokazalo da ima neželjenih posljedica uz značajno sniženje oksidativnog stresa, upalnog odgovora i poboljšanje reoloških svojstava krvi. [40] I rezultati drugih studija, koje pokušavaju dati odgovor na točan mehanizam djelovanja, pozicioniraju astaksantin kao mogući adekvatni terapijski lijek za kardiovaskularni oksidativni stres i upalu. [41] Očekuju se rezultati novih, randomiziranih studija o njegovom učinku na neželjene kardiovaskularne događaje. Istraživanja učinka astaksantina idu i mnogo šire, od istraživanja njegovog mogućeg antitumorskog djelovanja do učinka na gastrointestinalni sustav, učinak na fibrozna tkiva i mnoga druga područja.

Resveratrol je prirodni fenol, firoaleksin, koje mogu proizvesti neke biljke u cilju zaštite od gljivične ili bakterijske infekcije. Nalazi se u kožici bobice grožđa, u minimalnim količinama u crvenom vinu, u korijenu japanske biljke *Polygonum cuspidatum* te u crnoj čokoladi. Proizvodi se kemijskom sintezom ili biotehnološkim procesima. U eksperimentalnim modelima i studijama na životinjama pokazao je

značajan antioksidacijski, antiinflamatorni i antiproliferacijski učinak, uz regulaciju glikemije, ali bez dokaza o učinkovitosti na kardiovaskularni sustav. Naravno, brojne studije učinjene su s ciljem dokazivanja učinkovitosti resveratrola na čovjeku. Poznati "francuski paradoks", odnosno činjenica da umjerena konzumacija crvenog vina smanjuje kardiovaskularni rizik [42] pripisuje se upravo resveratrolu. [43] Mogući su višestruki mehanizmi djelovanja: protekcija endotela od lipidnog oštećenja, vazodilatacija zbog modulacije sinteze NO, inhibicija agregacije trombocita i proliferacije glatkih mišićnih stanica. [44] Kako u vinu ima i melatonina, eksperimentalna studija je pokazala da melatonin i resveratrol djeluju preko novootkrivenog puta (*engl. survivor activating factor enhancement*) (SAFE), koji je odgovoran za aktivaciju TNF. [45] Dugotrajna suplementacija resveratrola kod pacijenta sa šećernom bolesti tipa 2, hipertenzijom i koronarnom bolešću, pokazuje smanjenje ekspresije proinflammatoryh citokina uz smanjenje upalom vezane mikro RNA, što može biti korisna imunomodulacija kod navedene skupine pacijenta. [46] Smatra se da resveratrol ima pozitivan učinak kod liječenja karcinoma usne šupljine [47], kolona [48], jednjaka [49] i brojnih drugih sijela. Za sada nisu poznate moguće nuspojave kod dugotrajnog uzimanja resveratrola. Kako je resveratrol, kao i drugi polifenoli, snažan inhibitor topozimeraze, ne preporuča se njegovo uzimanje tijekom trudnoće. [50]

Sulforafan spada u skupinu izotijacijanata, ekstrakt je brokule, koju mnogi nutricionisti ističu kao jedno od najzdravijih povrća. Osim u brokuli ima ga i u kupusu, kelju, cvjetači, kolorabi, radiču i drugom povrću. Poznat je kao snažan, neizravni antioksidans, koji se ne veže izravno za slobodni radikal, već ga inaktivira u drugoj fazi nakon vezanja s enzimom. Za sada se provode studije koje bi dokazale na čovjeku njegovu korisnost kod malignih bolesti, dobiveni su rezultati o njegovom pozitivnom djelovanju kod karcinoma dojke [51], pankreasa [52] i pluća. [53] Na eksperimentalnim modelima je pokazan povoljan učinak sulforafana na usporenje razvoja dijabetičke kardiomiopatije [54] te da može suprimirati upalu i proliferaciju glatkih mišićnih stanica arterija čime bi se možda mogla smanjiti incidencija restenoza [55] nakon intervencija na koronarnim arterijama. Učinak na usporenje ateroskleroze dokazan je u *in vitro* modelima, smatra se da je za taj učinak odgovorna aktivacija transkripcije faktora pod imenom Nrf2 [56], a dalji dokazi o učinku na humani organizam se očekuju.

Indol 3-karbinol nastaje razgradnjom glukozinolata koje unosimo jedući povrće kao što je brokula, kupus, karfiol, grašak, bob, kelj i klice. Zanimanje znanstvenika potaknuta su nakon eksperimentalnih istraživanja gdje je primijećena antikancerogena, antioksidativna i antiaterogena aktivnost. Studije, koje će dati odgovor o njegovoj efikasnosti kod ljudi, su u tijeku.

Alicin je sastojak dobiven iz češnjaka, ima tiosulfinatnu funkcionalnu grupu, može biti nestabilan, razgrađiv je na temperaturi 16-23 °C. Na životnjskim modelima i *in vitro* studijama pokazao je značajan antioksidacijski učinak. Danas je objaš-

njen i njegov mehanizam djelovanja. Prilikom razgradnje alicina dolazi do stvaranja 2-propensulfenične kiseline koje su sposobne vezati slobodne radikale. [57] Propensulfenična kiselina nastane kad se češnjak razreže ili stisne, ali se razgrađuje dalje već nakon jedne sekunde. Suprotno uvriježenom mišljenju neke studije nisu dokazale da konzumacija bilo sirovog češnjaka ili alicina u obliku suplementa snižava koncentraciju kolesterola u krvi. [58] Druge studije navode njegov pozitivan učinak na kardiovaskularni sustav upravo zbog sniženja kolesterola, krvnog tlaka, antiagregacijskog učinka i smanjene sinteze tromboksana. [59] Postoje dokazi o njegovom učinkovitom antimikrobnom djelovanju: reducira stvaranje α -toksina bakterije *Staphylococcus aureus* [60] te ima antimikrobni učinak na mnoge gram pozitivne i gram negativne bakterije. Zahvaljujući svojoj tiolskoj skupini ometa funkciju raznih enzima od dehidrogenaza, reduktaza i polimeraza koje su esencijalne za metabolizam bakterija. [61] Također ima i dokazano antifungalno djelovanje. [62, 63]

Omega-3 masne kiseline su posebna skupina polinezasićenih masnih kiselina, esencijalni su nutrijenti, nužno ih je stoga unijeti hranom u organizam jer ih je nemoguće samostalno sintetizirati. Unosimo ih u obliku ribljeg ulja, u uljima mekušaca, algi i nekim biljnim uljima. Nedvojben je njihov pozitivan učinak na ljudsko zdravlje, od smanjenja razine triglicerida u krvi, sniženja krvnog tlaka i imaju antiagregacijska svojstva. Njihov pozitivan učinak dokazan je na preko 30.000 pacijenata godišnje, svima je izmjerena koncentracija omega 3 masnih kiselina u krvi i pacijenti s višom koncentracijom imaju smanjenu ukupnu smrtnost, a posebice kod koronarne bolesti. [64] U dozi od 1.000 mg koristi se u prevenciji aritmija nakon infarkta miokarda. U visokim dozama, kada se uzimaju preko 3 grama dnevno, opisane su i nuspojave: pojačana sklonost krvarenju, povećana incidencija hemoragičnog inzultata, lošija regulacija glikemije kod dijabetičara i u toj dozi može povisiti koncentraciju LDL kolesterola. [65]

Selen je mikronutrijent koji funkcionira kao nusčimbenik u mnogim enzimatskim reakcijama. Najpoznatija je njegova uloga u redukciji antioksidacijskih enzima, najvažniji među njima je glutathion peroksidaza koji katalizira neutralizaciju reaktivnih oksida kao što su hidrogen peroksid i hidroperoksid. Iz same njegove funkcije proizlazi objašnjenje njegove protektivne uloge u smanjenju kancerogeneze. Aktivira programiranu smrt stanice (apoptozu), sudjeluje u građi stanica "čistača tijela" (*natural killer cells*), inhibira sintezu prostaglandina što je uzrokom njegova protuupalnog učinka. Stimulator je hormona štitnjače, a odgovoran je i za pokretljivost spermatozoida. Pojačava željene učinke vitamina E. Preporučuje se u prevenciji karcinoma prostate, posebice kod osoba s opterećenom obiteljskom anamnezom [66], šećerne bolesti [67], a nema sigurnih dokaza o njegovoj učinkovitosti kod prevencije kardiovaskularne bolesti [68]. Selen konzumiramo u kvascu, cjelovitom zrnu žitarica, gljivama, jajima i morskim plodovima. Od suplementacije se preporuča povremeno uzimanje 50 - 200 mikrograma dnevno, a kod osoba iznad 50 godina kao

kontinuirani nadomjestak. Doza preko 400 mikrograma dnevno se spominje kao toksična i kancerogena. Bolest nastala previsokom koncentracijom selena nazivamo selenoza, počinje s neugodnim zadahom po češnjaku u ustima, padanjem kose, ljuštenjem noktiju, slabošću, povećanom iritabilnošću pa sve do neuroloških oštećenja, razvoja ciroze jetre, plućnog edema i smrti. [69] Prije uzimanja suplementa selena potrebna je konzultacija s liječnikom i strogo pridržavanje uputa o doziranju.

Koenzim Q10 je *ubiquinon*, topiv u mastima i vitaminu, nalik je supstanci koju nalazimo u većini eukariotskih stanica, najviše u mitohondrijima, ali i u drugim organelima. [70] Sudjeluje u lancu prenošenja elektrona (*eng. electron transport chain, ETC*) gdje ima jedinstvenu ulogu.

Elektrone koji potiču od NADH-a i sukcinata prenosi preko ETC-a do kisika i pritom nastane voda. Prilikom prenosa elektrona dolazi i do prijenosa iona vodika preko membrane što rezultira sintezom adenzin tri-fosfata, ATP-a, glavnog izvora energije. Ljudsko tijelo 95 % energije dobiva iz ATP-a. Koenzim Q 10 ima ključnu ulogu u ETC-u pošto niti jedna druga molekula ne može izvršiti tu funkciju, a sinteza energija se odvija u svim stanicama našeg tijela. Logično je da najveću koncentraciju koenzima Q10 imaju upravo organi koji troše puno energije: srce, jetra, bubreg i mozak. Dolazi u tri moguća redoks oblika: potpuno oksidiran (*ubiquinon*), djelomično oksidiran (*semi-ubiquinon*) i potpuno reduciran (*ubiquinol*). Njegov antioksidacijski učinak proizlazi iz same njegove funkcije, u tijeku transporta elektrona neprekidno mijenja svoj redoks potencijal. Prihvaćajući elektrone postane reduciran, a otpuštajući ih prelazi u oksidirani oblik. Inhibira lipidnu peroksidaciju i time prevenira stvaranje visokorektivnih lipid peroksid radikala čime sprječava oksidaciju i lipida i proteina, posebice proteina u mitohondrijskoj DNA. Istovremena inhibicija inicijacije i propagacije oksidacije lipida i proteina do sada nije zabilježena kod drugih poznatih antioksidanata. Zbog sposobnosti smanjenja oksidacije LDL kolesterola vjeruje se da ima i učinak na usporenje razvoja ateroskleroze. Regenerira druge antioksidanse, primjerice vitamin E.

Izvor koenzima Q10 su: životinjska jetra, sardine, orašasti plodovi (posebice pistacija), sjemenke sezama, suncokreta, biljna ulja te povrće (špinat, krumpir, brokula, kupus, luk...). Kuhanjem se može uništiti. Adekvatnom prehranom čovjek unosi dnevno oko 3-5 mg koenzima, što nije nužno i dovoljna količina. Međutim, glavni izvor koenzima Q10 je njegova biosinteza, za koju je potrebno najmanje 12 gena, a mutacija na bilo kojem od njih će uzrokovati njegov manjak. Važno je naglasiti da koenzim i kolesterol dijele isti put biosinteze. Stoga pacijentima koji su na terapiji statinom se može smanjiti koncentracija koenzima Q 10 i za 40 %. [71] Sličan učinak ima i terapija beta blokatorom. [72]

Za odraslog čovjeka, većina studija navodi da je optimalna nadoknada prehrani unošenje koenzima Q10 30-200 mg dnevno. [73] Korisnost primjene koenzima Q 10 kao suplementa se pokazala prvenstveno kod pacijenta koji su imali zatajivanje

srca. Snižena koncentracije Q10 u plazmi pokazala se kao nezavisni prediktor mortaliteta kod pacijenta sa zatajenjem miokarda. [74] U tijeku su studije koje će dati odgovor da li je neophodno pacijentima sa sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom snižavati kolesterol statinima i do kojih vrijednosti te hoće li pacijenti imati korist od suplementacije koenzima Q10. Metaanaliza provedena o učinku koenzima na hipertenziju pokazuje da bi koenzim Q10 mogao biti učinkovit, a bez zabilježene štetnosti, u sniženju i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. [75] Pacijenti, koji su doživjeli izvanbolnički arest i liječeni su srednjom hipotermijom uz dodatak koenzima Q10 odmah nakon reanimacije, pokazali su bolje preživljenje i neurološki ishod. [76] Postoje male studije koje ukazuju da dodatak koenzima Q10 može smanjiti migrenske napade. [77] U tijeku su i studije o mogućnostima liječenja i poboljšavanja općeg stanja oboljelih od maligne bolesti. [78, 79, 80] Upotrebljava se kao suplement kod sportaša za povećanje učinka tijekom treninga i kao pomoć pri sniženju tjelesne težine, posebice uz aerobne vježbe.

Katehin se ubraja u veliku i raznoliku skupinu bioflavonoida, prirodni je polifenol. U svom sastavu ima dva benzenska prstena i može doći u obliku četiri izomera, najčešće se pojavljuje kao izomer (+)-katehin. Nalazi se kao udio polifenolske skupine u zelenom čaju i vinu. Osim toga ima ga u kakau, breskvi i octu. Polifenoli u zelenom čaju čine značajan udio 5-27 %, vežu se uz antioksidativni učinak, antiangiogenetski i antiproliferacijski učinak. Navedeno objašnjava učinak na prevenciju malignoma, prvenstveno gastrointestinalnog sustava (blokira sintezu kancerogenih tvari kao nitrozamini), pluća, većine karcinoma dojki te drugih estrogenovisnih tumora. Na površini gotovo svih malignih stanica nalazi se karcinom - specifični površinski protein (tNOX), a ne nalazi se na površini zdravih stanica. Aktivnost receptora proporcionalna je rastu tumora, uspješno ga blokira katehin i kapsaicin, što sprječava diobu malignih stanica. [81] Osim navedene studije, brojni su radovi koji svakodnevno pronalaze mehanizame djelovanja katehina kod malignoma različitih sijela. Dokazan je i povoljan učinak na gubitak tjelesne težine kod pretilih osoba kad se uz redukcijsku dijetu i adekvatnu fizičku aktivnost uvede kao suplement, posebice nakon 8 tjedana terapije. [82] Isti pozitivan učinak na gubitak tjelesne težine uz visoki sigurnosni profil dokazan je i u pretiloj gerijatrijskoj populaciji. [83] Čak i u visokorizičnoj populaciji za kardiovaskularni incident, kao što su to pretili bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2, dodatak katehina u prehrani dovodi do bolje regulacije glikemije, smanjenje upalnih parametara i redukciju oksidativnog stresa, što daje nadu da bi ova terapija mogla biti učinkovita u prevenciji neželjenih kardiovaskularnih događaja kod visokorizičnih osoba. [84] Izomer (+)-katehina je inhibitor histidin dekarboksilaze, time onemogućava konverziju histidina u histamine, stoga je koristan u smanjenju oštećenja tkiva nastala nakon histaminovisnog lokalnog imunološkog odgovora. [85] Selektivni je inhibitor i mono-amin oksidaze tipa B, čime se objašnjava povoljan učinak kod pacijenta s Parkinsonovom i Alzheimerovom bolešću, ali

postoje i dokazi o njegovoj učinkovitoj inhibiciji i L-DOPA metilaciona uz smanjenje oksidativne neurodegeneracije hipokampusa. [86]

Kapsaicin je aktivna komponenta u chili paprici, nestabilne je strukture, hidrofoban je, bez boje i mirisa. Kapsaicin je poznat već na samom početku 19. stoljeća, a kasnije su izolirane slične supstance koje se nazivaju kapsaicinoidima (kapsaicin, dihidrokapsaicin, nordihidrokapsaicin, homodihidrokapsaicin, homokapsaicin, nonivamide). Već od davnina prepoznat je kao analgetik. Dobro je poznata njegova lokalna primjena u obliku masti kod pacijenata s neuralgijama, posebice nakon herpes zoster infekcije ili kod liječenja periferne neuropatske boli. [87] Zahvaljući novijim istraživanjima otkriven je njegov mehanizam djelovanja. On je agonist kanala pod nazivom: trenutni receptorski potencijalni kanali valinoid tipa 1 (TRPV1) koji se nalaze na centralnim i perifernim nociceptornim završecima, što dovodi do blokiranja njihove funkcije. [88] Analgetski učinak je dokazan posljednjih godina u tri velike studije, jedna od njih je QUEPP studija na 1.044 pacijenta, koji su liječeni kutanim flasterom u kojem se nalazio kapsaicin u dozi od 8 %. Pokazao se kao siguran i učinkovit analgetik. Slijede studije koje će obuhvatiti i kontrolnu skupinu, što nije bilo učinjeno u ovoj studiji. [89] Primjena kapsaicina u obliku krema je uspješna u liječenju psorijaze, smanjuje ljuskanje i upalu kože [90], te u liječenju bolova izazvanih reumatoidnim artritismom i fibromijalgijom. [91] Osim njegovog nedvojnog analgetskog učinka, veliki je interes znanstvenika i za njegovo onkoprotektivno djelovanje. Kapsaicin je snažan supresor rasta stanica karcinoma prostate, dokazano *in vitro* i *in vivo* studijama. Njegova antiproliferacijska aktivnost je u korelaciji s indukcijom oksidativnog stresa, indukciji apoptoze, te inducira nakupljanje ceramida. [92] U tijeku su istraživanja na životinjskim modelima o učinku kapsaicina na tumorske stanice raka pluća.

Kurkumin je sušen i u prah sameljen korijen biljke *Curcuma longa*, koja raste u Indiji i sjevernoj Aziji. Prah je žute boje, lipofilan je, kemijske strukture polifenola, gotovo netopiv u vodi, želučanom soku i otporan je na zagrijavanje. Brojne studije pokazuju učinak kurkumina na zdravlje čovjeka. Godinama se kurkuma koristi u snižavanju glikemije kod pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti, a najnovija *in vitro* studija navodi da kurkuma najbolje stimulira pohranu glukoze u adipocite s najvećim učinkom pri koncentraciji glukoze od 50 µg/ml, a učinak pohrane glukoze se povećava uz dodatak inzulina u terapiji. [93] Planirane su studije na učinak pohrane glukoze u hepatocite i poprečnoprugastu miškulaturu čime će se dobiti uvid u mogućnost smanjenja inzulinske rezistencije (koja je uzrok bolesti) ovim polifenolom. Nedvojbena je i inhibicija migracije glatkih miškularnih stanica i inhibicija neointimalne proliferacije nakon oštećenja krvne žile preko utjecaja na tumorskoga nekroza-čimbenika (*engl. tumor necrosis factor, TNF*) i čimbenika rasta koji ima inhibirajući učinak na trombocite potičući čimbenik rasta (*eng. platelet-derived growth factor, PDGF*). Navedeni učinak je vidljiv posebice kod demetoksikurkumina (DMK) te su

u tijeku studije na koji način se ova spoznaja može iskoristiti u sprječavanju restenoza nakon balonske dilatacije arterije. [94] Znanstvenici su dokazali da selektivno slabljenje spomenutog PDGF je dovoljno za prevenciju neointimalne proliferacije nakon vaskularnog oštećenja, jer isti ima snažan kemotaktičan učinak i potentni je mitogen glatkih mišićnih stanica krvne žile. [95] Slijede brojna istraživanja učinka kurkumina, od dokaza da kurkumin štiti neurone od ishemije [96], o hepatoprotektivnom učinku i usporenju razvoja etanolom inducirane ciroze jetre [97], pa do brojnih studija koje govore o kurkuminu kao snažnom, prirodnom obećavajućem sastojku za kemoprevenciju mnogih karcinoma. Kurkumin mnogostruko mijenja molekularne puteve uključene u kancerogenezu i ostvaruje kemoprotektivni učinak: pospješuje apoptozu, inhibira znakove preživljenja, deionizira reaktivni oksidativni *species* i reducira upalni odgovor. [98] Poznat je mehanizam djelovanja kurkumina na malignu stanicu. Tumorski supresor naziva protein kinaza 1 povezana sa smrću stanice (*engl. death-associated protein kinase 1; DAPK1*) ima značajnu ulogu u antikarcinogenom djelovanju kurkumina. Dokazano je da kurkumin povećava ekspresiju DAPK1 enzima što dovodi do složenog mehanizma koji završava arestom i apoptozom maligne stanice. [99] S obzirom da se slabo resorbira, njegov antiniflamatorni, antioksidacijski i antitumorski učinak je prepoznat u liječenju upalnih bolesti crijeva s ciljem prevencije kolorektalnog karcinoma. Prepoznat je kao siguran i efikasan doatak terapiji održavanja remisije kod pacijenta s ulceroznim kolitisom, zajedno uz terapiju sulfasalazinom ili mezasalazinom. Naravno, očekuju se nove kontrolirane, randomizirane i rigorozne studije koje će dati konačni odgovor o mjestu kurkumina u održavanju remisije kod pacijenata s upalnom bolesti crijeva. [100] Upale u kolorektalnoj karcinogenezi potiču upotrebu antiinflamatornih tvari u kemoprevenciji kolorektalnog karcinoma. Upotreba omega-3 višestrukonezasićenih masnih kiselina, primjerice eikosapentenoične kiseline, kurkumina i resveratrola se u prekliničkim istraživanjima pokazala korisna u kemoprevenciji karcinoma kolona. Završena je 2. faza kliničkog ispitivanja, a rezultati faze 3 se upravo očekuju. Čini se da upotreba navedenih supstanci dovodi do smanjenja broja i veličine adenomatoznih polipa kod pacijenata s familijarnom adenomatoznom polipozom. [101]

Zaključak

Proteklih 20 godina izrazito je velik broj istraživanja u *in vitro* i *in vivo* modelima, na životinjama i ljudima, koja proučavaju učinak i mehanizam djelovanja ovdje navedenih spojeva, ali i mnogih drugih. Spoznaje prikupljene istraživanjima približavaju nas odgovorima koje su to tvari koje mogu polučiti najbolju zaštitu našeg organizma od degenerativnih promjena koje prate starenje, promjena koje dovode do progresije ateroskleroze ili promjena koje zdravu stanicu pretvaraju u malignu. S obzirom da se radi o čitavom nizu različitih i složenih procesa za koji je potreban

veliki broj različitih enzimatskih sustava koji se mogu u nekim segmentima i preklapati, jasno je da su navedena istraživanja izrazito složena i da nema jedinstvene tvari koja bi mogla istovremeno ostvariti sve željene učinke na zdravlje čovjeka. Posebice otežava dobro poznata rečenica Marka Twaina da je dobro zdravlje puno više od pukog odsustva bolesti, od navedenih tvari se očekuje i dobar osjećaj u vlastitom tijelu koje funkcionira bez poteškoća uz obilje pozitivne energije. Jasno je da istraživanja idu dalje, da nam trebaju točni odgovori kada, kome i zašto i u kojoj dozi možemo propisati pojedini suplement, i s kojim konačnim ciljem i koje suplemente i kako možemo bez straha kombinirati. A do tada bez opasnosti možemo preporučiti: konzumaciju voća i povrća uzgojenog na tlu gdje živimo, najbolje prema ekološkim smjernicama, jesti povrće u svim mogućim bojama i oblicima, dakle raznoliko, uz cjelovite žitarice i ribu, a značajno manje konzumirati crveno i bijelo meso nego do sada, jesti manje porcije uz održavanje idealne tjelesne težine i svakodnevno kretanje. Izbjegavati treba prženje te koristiti hladna prešana ulja. Voda je najbolje piće, a konzumacija alkohola (najbolje vina) umjerena. Teško da će budućnost iznjedrili takav suplement, koji će moći poništiti sve negativne učinke što ih za sobom povlači pušenje. Zdravlje i dobar osjećaj se ne podrazumijevaju sami po sebi, moramo se sami potruditi da ih steknemo i zadržimo.

Literatura

1. www.dzs.hr
2. *Population structure and ageing*. European commission, Eurostat, 2012.
3. *Registar za rak*. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2011.
4. Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine* 2013; [Epub ahead of print].
5. Gerhauser, C. Cancer chemoprevention and nutriepigenetics: state of the art and future challenges. *Top Curr Chem* 2013; 329:73-132.
6. Boushehri, S. N., Yusof, R. M., Taib, M., Mirzaei, K., Yazdekhashti, N., Akbarzadeh, S. Effect of vitamin supplementation on serum oxidized low-density lipoprotein levels in male subjects with cardiovascular disease risk factors. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15:958-64.
7. Ye, Y., Li, J., Yuan, Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8.
8. Ullah, M. F., Bhat, S. H., Hussain, E., Abu-Duhier, F., Ahmad, A., Hadi, S. M. Ascorbic acid in cancer chemoprevention: translational perspectives and efficacy. *Curr Drug Targets* 2012; 13:1757-71.
9. Welsh, J. L., Wagner, B. A., van't Erve, T. J., Zehr, P. S., Berg, D. J., Halfdanarson, T. R., Yee, N. S., Bodeker, K. L., Du, J., Drisko, J., Levine, M., Buettner, G.

- R., Cullen, J. J. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71:765-75.
10. Tomasetti, M., Nocchi, L., Neuzil, J., Goodwin, J., Nguyen, M., Dong, L., Manzel-la, N., Staffolani, S., Milanese, C., Garrone, B., Alleva, R., Borghi, B., Santarelli, L., Guerrieri, R. Alpha-tocopheryl succinate inhibits autophagic survival of prostate cancer cells induced by vitamin K3 and ascorbate to trigger cell death. *PLoS One* 2012; 7.
 11. Kim, J. E., Kang, J. S., Lee, W. J. Cancer Cell Line, HCT-8 Via the Modulation of Calcium Influx in Endoplasmic Reticulum and the Dissociation of Bad from 14-3-3 β . *Immune Netw* 2012; 12:189-95.
 12. Diplock, A. L., Charleux, J. L., Crozier-Willi, G., Kok, F. J., Rice-Evans, C., Roberfroid, M., Stah, W., Ribes, J. V. Functional food science and defence against reactive oxidative species. *Brit J Nutr* 1998; 80:77-112.
 13. Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L. L., Simonetti, R. G., Gluud, C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297:842-57.
 14. *A large, randomized trial of the ACE inhibitor, ramipril, and Vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events.* HOPE STUDY. Fda briefing document, 2000.
 15. Lonn, E., Bosch, J., Yusuf, S., Sheridan, P., Pogue, J., Arnold, J. M., Ross, C., Arnold, A. Effects of Long-term Vitamin E Supplementation on Cardiovascular Events and Cancer: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 293:1338-47.
 16. Glynn, R., Ridker, P., Goldhaber, S. Z., Zee, R. Y. L., Buring, J. E. Effects of Random Allocation to Vitamin E Supplementation on the Occurrence of Venous Thromboembolism: Report From the Women's Health Study. *Circulation* 2007; 116:1497-1503.
 17. Thobias, H., Bradley-Dunlop, D. J., Hurley, L. H., Von-Hoff, D., Gately, S. The vitamin E analog, alpha-tocopheryloxyacetic acid enhances the anti-tumor activity of trastuzumab against HER2/neu-expressing breast cancer. *BMC Cancer* 2011; 11:471.
 18. Moreley, S., Thakur, Y., Danielpour, D., Parker, R., Arai, H., Atkinson, J., Sloan, A. B., Klein, E., Manor, D. The tocopherol transfer protein sensitizes prostate cancer cells to vitamin E. *J Biol Chem* 2010; 285:35578-89.
 19. The 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; 330:1029-1035.
 20. Engin, K. N., Engin, G., Kucuksahin, H., Oncu, M., Engin, G., Guvener, B. Clinical evaluation of the neuroprotective effect of alpha-tocopherol against glaucomatous damage. *European Journal of Ophthalmology* 2007; 17:528-33.
 21. Ricciarelli, R., Argellati, F., Pronzato, M., Domenicotti, C. Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Molec Asp Medic* 2007; 28:591-606.

22. Katsiki, N., Manes, C. Is there a role for supplemented antioxidants in the prevention of atherosclerosis? *Clin Nutr* 2009; 28:3-9.
23. Diplock, A. L., Charleux, J. L., Crozier-Willi, G., Kok, F. J., Rice-Evans, C., Roberfroid, M., Stah, W., Ribes, J. V. Functional food science and defence against reactive oxidative species. *Brit J Nutr* 1998; 80:77-112.
24. Giovannucci, E., Rimm, E. B., Liu, Y., Stampfer, M. J., Willet, W. C. A Prospective Study of Tomato Products, Lycopene and Prostate Cancer Risk. *J Natl Cancer* 2002; 94:391-398.
25. Sporn, M. B., Liby, K. T. Is Lycopene an Effective Agent for Preventing Prostate Cancer? *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; [Epub ahead of print].
26. Tong, S. Y., Lee, J. M., Song, E. S., Lee, K. B., Kim, M. K., Lee, J. K., Son, S. K., Lee, J. P., Kim, J. H., Kwon, Y. I. Functional polymorphism in manganese superoxide dismutase and antioxidant status: their interactions on the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 115:272-6.
27. Slattery, M. L., Lundgreen, A., Welbourn, B., Wolff, R. K., Corcoran, C. Oxidative balance and colon and rectal cancer: interaction of lifestyle factors and genes. *Mutat Res* 2012; 734:30-40.
28. Jacques, P. F., Lyass, A., Massaro, J. M., Vasani, R. S., D'Agostino, S. R. B. Relationship of lycopene intake and consumption of tomato products to incident CVD. *Br J Nutr* 2013; [Epub ahead of print].
29. Böhm, V. Lycopene and heart health. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56:296-303.
30. Stangl, V., Kuhn, C., Hentschel, S., Jochmann, N., Jacob, C., Böhm, V., Fröhlich, K., Müller, L., Gericke, C., Lorenz, M. Lack of effects of tomato products on endothelial function in human subjects: results of a randomised, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr* 2011; 105:263-7.
31. Turner, J. V., Agatonovic-Kustrin, S., Glass, B. D. Molecular aspects of phytoestrogen selective binding at estrogen receptors. *J Pharm Sci* 2007; 96:1879-1885.
32. Johnston, I. *Phytochem Functional Foods*. CRC Press Inc, 2003.
33. Lowcock, E. C., Cotterchio, M., Boucher, B. A. Consumption of flaxseed, a rich source of lignans, is associated with reduced breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2013; 24:813-6.
34. de la Parra, C., Otero-Franqui, E., Martinez-Montemayor, M., Dharmawardhane, S. The soy isoflavone equol may increase cancer malignancy via up-regulation of eukaryotic protein synthesis initiation factor eIF4G. *J Biol Chem* 2012; 287:41640-50.
35. Dagdemir, A., Durif, J., Ngollo, M., Bignon, Y. J., Bernard-Gallon, D. Breast cancer: mechanisms involved in action of phytoestrogens and epigenetic changes. *In Vivo* 2013; 27:1-9.
36. Vitale, D. C., Piazza, C., Melilli, B., Drago, F., Salomone, S. Isoflavones: estrogenic activity, biological effect and bioavailability. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 2012; [Epub ahead of print].

37. Yamaguchi, M. Nutritional factors and bone homeostasis: synergistic effect with zinc and genistein in osteogenesis. *Mol Cell Biochem* 2012; 366:201-21.
38. Yuan-Jing, F., Nan-Shan, H., Lian, X. Genistein synergizes with RNA interference inhibiting survivin for inducing DU-145 of prostate cancer cells to apoptosis. *Cancer Lett* 2009; 284:189-97.
39. Kidd, P. Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential. *Altern Med Rev* 2011; 16:355-64.
40. Fassett, R. G., Coombes, J. S. Astaxanthin, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease. *Future Cardiol* 2009; 5:333-42.
41. Pashkow, F. J., Watumull, D. G., Campbell, C. L. Astaxanthin: a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2008; 101:58-68.
42. Ferrières, J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart* 2004; 90:107-11.
43. Kopp, P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the 'French paradox'? *Eur J Endocrinol* 2008; 138:619-20.
44. Mohar, D. S., Malik, S. The Sirtuin System: The Holy Grail of Resveratrol? *J Clin Exp Cardiol* 2012; 3:216.
45. Lamot, K. T., Somers, S., Lacerda, L., Opie, L. H., Lecour, S. Is red wine a SAFE sip away from cardioprotection? Mechanisms involved in resveratrol and melatonin induced cardioprotection. *J Pineal Res* 2011; 50:374-80.
46. Tomé-Carneiro, J., Larrosa, M., Yáñez-Gascón, M. J., Dávalos, A., Gil-Zamorano, J., González, M., García-Almagro, F. J., Ruiz Ros, J. A., Tomás-Barberán, F. A., Espín, J. C., García-Conesa, M. T. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Res* 2013; [Epub ahead of print].
47. Tang, Q., Li, G., Wei, X., Zhang, J., Chiu, J. F., Hasenmayer, D., Zhang, D., Zhang, H. Resveratrol-induced apoptosis is enhanced by inhibition of autophagy in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 2013; [Epub ahead of print].
48. Fouad, M., Agha, A., Merzabani, M. A., Shouman, S. Resveratrol inhibits proliferation, angiogenesis and induces apoptosis in colon cancer cells: Calorie restriction is the force to the cytotoxicity. *Hum Exp Toxicol* 2013; [Epub ahead of print].
49. Tang, Q., Li, G., Wei, X., Zhang, J., Chiu, J. F., Hasenmayer, D., Zhang, D., Zhang, H. Resveratrol-induced apoptosis is enhanced by inhibition of autophagy in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 2013; [Epub ahead of print].
50. Paolini, M., Sapone, A., Valgimigli, L. Avoidance of bioflavonoid supplements during pregnancy: a pathway to infant leukemia? *Mutat Res* 2003; 27:99-101.
51. Pawlik, A., Wiczak, A., Kaczyńska, A., Antosiewicz, J., Herman-Antosiewicz, A. Sulforaphane inhibits growth of phenotypically different breast cancer cells. *Eur J Nutr* 2013; [Epub ahead of print].

52. Thakkar, A., Sutaria, D., Grandhi, B. K., Wang, J., Prabhu, S. The molecular mechanism of action of aspirin, curcumin and sulforaphane combinations in the chemoprevention of pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2013; 29:1671-7.
53. Kalpana Deepa Priya, D., Gayathri, R., Gunassekaran, G. R., Murugan, S., Sakt-hisekaran, D. Apoptotic role of natural isothiocyanate from broccoli (*Brassica oleracea italica*) in experimental chemical lung carcinogenesis. *Pharm Biol* 2013; [Epub ahead of print].
54. Bai, Y., Cui, W., Xin, Y., Miao, X., Barati, M. T., Zhang, C., Chen, Q., Tan, Y., Cui, T., Zheng, Y., Cai, L. Prevention by sulforaphane of diabetic cardiomyopathy is associated with up-regulation of Nrf2 expression and transcription activation. *J Mol Cell Cardiol* 2013; 57:82-95.
55. Kwon, J. S., Joung, H., Kim, Y. S., Shim, Y. S., Ahn, Y., Jeong, M. H., Kee, H. J. Sulforaphane inhibits restenosis by suppressing inflammation and the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2012; 225:41-9.
56. Evans, P. C. The influence of sulforaphane on vascular health and its relevance to nutritional approaches to prevent cardiovascular disease. *EPMA J* 2011; 2:9-14.
57. Vipraja, V., Ingold, K. U., Pratt, D. A. Garlic: Source of the Ultimate Antioxidants – Sulfenic Acids. *Angewandte Chemie* 2009; 121:163-6.
58. Gardner, C. D., Lawson, L. D., Block, E. Effect of raw garlic vs commercial garlic supplements on plasma lipid concentrations in adults with moderate hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2007; 167:346-53.
59. Butt, M. S., Sultan, M. T., Butt, M. S., Iqbal, J. Garlic: nature's protection against physiological threats. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009; 49:538-51.
60. Leng, B. F., Qiu, J. Z., Dai, X. H., Dong, J., Wang, J. F., Luo, M. J., Li, H. E., Niu, X. D., Zhang, Y., Ai, Y. X., Deng, X. M. Allicin reduces the production of α -toxin by *Staphylococcus aureus*. *Molecules* 2011; 16:7958-68.
61. Ankri, S., Mirelman, D. Antimicrobial properties of allicin from garlic. *Microbes Infect* 1999; 2:125-9.
62. Kim, Y. S., Kim, K. S., Han, I., Kim, M. H., Jung, M. H., Park, H. K. Quantitative and qualitative analysis of the antifungal activity of allicin alone and in combination with antifungal drugs. *PLoS One* 2012; 7:e38242.
63. Borjihan, H., Ogita, A., Fujita, K., Hirasawa, E., Tanaka, T. The vacuole-targeting fungicidal activity of amphotericin B against the pathogenic fungus *Candida albicans* and its enhancement by allicin. *J Antibiot (Tokyo)* 2009; 62:691-7.
64. Mozaffarian, D., Lemaitre, R. N., King, I. B., Song, X., Huang, H., Sacks, F. M., Rimm, E. B., Wang, M., Siscovick, D. S. Plasma Phospholipid Long-Chain ω -3 Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality in Older Adults: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2013; 158:515-25.
65. Lewis, Christine J. Letter Regarding Dietary Supplement Health Claim for Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease and Letter Regarding Dietary Supplement He-

- alth Claim for Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease*. U. S. Food and Drug Administration via Internet Archive, 2000.
66. Nicastro, H. L., Dunn, B. K. Selenium and Prostate Cancer Prevention: Insights from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Nutrients* 2013; 5: 1122-48.
 67. Bartlett, H. E., Eperjesi, F. Nutritional supplementation for type 2 diabetes: a systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2008; 28:503-23.
 68. Rees, K., Hartley, L., Day, C., Flowers, N., Clarke, A., Stranges, S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1.
 69. *Public Health Statement: Health Effects (PDF)*. Retrieved: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2009.
 70. Dutton, P. L., Ohnishi, T., Darrouzet, E., Leonard, M. A., Sharp, R. E., Cibney, B. R., Daldal, F., Moser, C. C. Coenzyme Q oxidation reduction reactions in mitochondrial electron transport. U: Kagan, V. E., Quinn, P. J. *Coenzyme Q: Molecular mechanisms in health and disease*. Boca Raton: CRC Press, 2000., 65-82.
 71. Ghirlanda, G., Oradei, A., Manto, A., Lippa, S., Uccioli, L., Caputo, S., Greco, A. V., Littarru, G. P. Evidence of plasma CoQ₁₀-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1993; 33:226-9.
 72. Kishi, T., Watanabe, T., Folkers, K. Bioenergetics in clinical medicine XV. Inhibition of coenzyme Q₁₀-enzymes by clinically used adrenergic blockers of beta-receptors. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977; 17:157-64.
 73. Weber, C. Dietary intake and absorption of coenzyme Q. U: Kagan, V. E. & Quinn, P. J. (Hrsg.): *Coenzyme Q: Molecular mechanisms in health and disease*. Boca Raton: CRC Press, 2000., 209-215.
 74. Molyneux, S. L., Florkowski, C. M., George, P. M. Coenzyme Q₁₀: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1435-41.
 75. Rosenfeldt, F. L., Haas, S. J., Krum, H., Hadj, A., Leong, J. Y., Watts, G. F. Coenzyme Q₁₀ in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens* 2007; 21:297-306.
 76. Damian, M. S., Ellenberg, D., Gildemeister, R., Lauermann, J., Simonis, G., Sauter, W., Georgi, C. Coenzyme Q₁₀ Combined With Mild Hypothermia After Cardiac Arrest: A Preliminary Study. *Circulation* 2004; 110:3011-6.
 77. Sándor, P. S., Di Clemente, L., Coppola, G., Saenger, U., Fumal, A., Magis, D., Seidel, L., Agosti, R. M. Efficacy of coenzyme Q₁₀ in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64:713-5.
 78. Greenlee, H., Shaw, J., Lau, Y. K., Naini, A., Maurer, M. Lack of effect of coenzyme q10 on doxorubicin cytotoxicity in breast cancer cell cultures. *Integr Cancer Ther* 2012; 11:243-50.

79. Cobanoglu, U., Demir, H., Cebi, A., Sayir, F., Alp, H. H., Akan, Z., Gur, T., Bakan, E. Lipid peroxidation, DNA damage and coenzyme Q10 in lung cancer patients-
-markers for risk assessment? *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12:1399-403.
80. Yen, H. C., Li, S. H., Majima, H. J., Huang, Y. H., Chen, C. P., Liu, C. C., Tu, Y. C., Chen, C. W. Up-regulation of antioxidant enzymes and coenzyme Q(10) in a human oral cancer cell line with acquired bleomycin resistance. *Free Radic Res* 2011; 45:707-16.
81. Morré, D. M., Morré, D. J. Catechin-vanilloid synergies with potential clinical applications in cancer. *Rejuvenation Res* 2006; 9:45-55.
82. Mangine, G. T., Gonzalez, A. M., Wells, A. J., McCormack, W. P., Fragala, M. S., Stout, J. R., Hoffman, J. R. The effect of a dietary supplement (N-oleyl-phosphatidyl-ethanolamine and epigallocatechin gallate) on dietary compliance and body fat loss in adults who are overweight: a double-blind, randomized control trial. *Lipids Health Dis* 2012; 11:127.
83. Hurt, R. T., Wilson, T. Geriatric obesity: evaluating the evidence for the use of flavonoids to promote weight loss. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2012; 31:269-89.
84. Kar, P., Laight, D., Rooprai, H. K., Shaw, K. M., Cummings, M. Effects of grape seed extract in Type 2 diabetic subjects at high cardiovascular risk: a double blind randomized placebo controlled trial examining metabolic markers, vascular tone, inflammation, oxidative stress and insulin sensitivity. *Diabet Med* 2009; 26:526-31.
85. Reimann, H. J., Lorenz, W., Fischer, M., Frölich, R., Meyer, H. J., Schmal, A. Histamine and acute haemorrhagic lesions in rat gastric mucosa: Prevention of stress ulcer formation by (+)-catechin, an inhibitor of specific histidine decarboxylase in vitro. *Agents and Actions* 1977; 7: 69.
86. Kang, K. S., Yamabe, N., Wen, Y., Fukui, M., Zhu, B. T. Beneficial effects of natural phenolics on levodopa methylation and oxidative neurodegeneration. *Brain Res* 2013; 25:1497:1-14.
87. Hempenstall, K., Nurmikko, T. J., Johnson, R. W., A'Hern R. P., Rice, A. Analgesic Therapy in Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review. *PLoS Med* 2005; 7: e164.
88. Haanpää, M., Treede, R. D. Capsaicin for neuropathic pain: linking traditional medicine and molecular biology. *Eur Neurol* 2012; 68:264-75.
89. Maihofner, C., Heskamp, M. L. Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain. First results of the QUEPP study. *Curr Med Res Opin* 2013; [Epub ahead of print].
90. Arnold, W. P., van de Kerkhof, P. C. Topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 438-42.

91. Fraenkel, L., Bogardus, S. T., Concato, J., Wittink, D. R. Treatment Options in Knee Osteoarthritis: The Patient's Perspective. *Arch Intern Med* 2004; 164:1299-1304.
92. Díaz-Laviada, I. Effect of capsaicin on prostate cancer cells. *Future Oncol* 2010; 10:1545-50.
93. Kalekar, S. A., Munshi, R. P., Bhalerao, S. S., Thatte, U. M. Insulin sensitizing effect of 3 Indian medicinal plants: An in vitro study. *Indian J Pharmacol* 2013; 45:30-3.
94. Sheu, M. J., Lin, H. Y., Yang, Y. H., Chou, C. J., Chien, Y. C., Wu, T. S., Wu, C. H. Demethoxycurcumin, a major active curcuminoid from *Curcuma longa*, suppresses balloon injury induced vascular smooth muscle cell migration and neointima formation: An in vitro and in vivo study. *Mol Nutr Food Res* 2013; [Epub ahead of print].
95. Caglayan, E., Vantler, M., Leppänen, O., Gerhardt, F., Mustafov, L., Ten Freyhaus, H., Kappert, K., Odenthal, M., Zimmermann, W. H., Tallquist, M. D., Rosenkranz, S. Disruption of platelet-derived growth factor-dependent phosphatidylinositol 3-kinase and phospholipase C γ 1 activity abolishes vascular smooth muscle cell proliferation and migration and attenuates neointima formation in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2011; 21:2527-38.
96. Wu, J., Li, Q., Wang, X., Yu, S., Li, L., Wu, X., Chen, Y., Zhao, J., Zhao, Y. Neuroprotection by curcumin in ischemic brain injury involves the akt/nrf2 pathway. *PLoS One* 2013; 8:e59843.
97. Salama, S. M., Abdulla, M. A., Alrashdi, A. S., Ismail, S., Alkiyumi, S. S., Golbapour, S. Hepatoprotective effect of ethanolic extract of *Curcuma longa* on thioacetamide induced liver cirrhosis in rats. *BMC Complement Altern Med* 2013; 5:13-56.
98. Park, W., Amin, A. R., Chen, Z. G., Shin, D. M. New perspectives of curcumin in cancer prevention. *Cancer Prev Res* 2013; [Epub ahead of print].
99. Wu, B., Yao, H., Wang, S., Xu, R. DAPK1 modulates a curcumin-induced G2/M arrest and apoptosis by regulating STAT3, NF- κ B, and caspase-3 activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 291:517-520.ž
100. Kumar, S., Ahuja, V., Sankar, M. J., Kumar, A., Moss, A. C. Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 17:10-14.
101. Hull, M. A. Nutritional agents with anti-inflammatory properties in chemoprevention of colorectal neoplasia. *Recent Results Cancer Res* 2013; 191:143-56.

“Anti-Aging” Medicine: The Newest Knowledge and its Implementation in the Everyday Life with the Aim of Maintaining Health

Summary

By the progress in diagnostics and therapy in up-to-date medicine, the length of life becomes prolonged; hence, the Republic of Croatia belongs to countries with very old population. According to the data from the Croatian Bureau of Statistics, the share of the population over 65 years of age in Croatia is 17.7 %, whereby our country “fits well” into the average of the European Union, where 17.5 % of the population belongs to this age group. By aging, the frequency of developing cardiovascular and malign diseases grows; however, a change in the life style may prevent this from happening. The paper presents the newest knowledge in the “anti-aging” medicine, the scientifically substantiated proof of its impact on maintaining health, and the possibilities for its implementation locally, adapted to the situation in the Bjelovar-Bilogora Country.

Keywords: length of life; cardiovascular diseases; malign diseases; “anti-aging” medicine; maintaining health; the Bjelovar-Bilogora County.

Prof. dr. sc. Jasna Čerkez Habek, dr. med., znanstveni savjetni,
Klinika za unutrašnje bolesti Kliničke bolnice “Sveti Duh”,
Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb
jasna.habek@gmail.com

