Dijetoterapija reumatoidnog artritisa

Brčić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:835917

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Marija Brčić

Dijetoterapija reumatoidnog artritisa

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Biokemija prehrane Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za Kemiju prehrane pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Dubravke Vitali Čepo.

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Dubravki Vitali Čepo na pruženoj prilici, stručnom vodstvu, dragocjenim savjetima i uputama prilikom pisanja ovog diplomskog rada. Također hvala mojoj komentorici doc. dr. sc. Lovorki Vujić za sav trud i uloženo vrijeme.

Veliko hvala cijeloj mojoj obitelji, posebno roditeljima Slavici i Marku za svu ljubav, bezuvjetno strpljenje, svaku riječ ohrabrenja i što su mi bili velika potpora tijekom cijelog studija jer bez njih ovaj rad ne bi bio moguć.

Hvala i mojim prijateljima što su bili uz mene i ovo studiranje učinili ljepšim i dragocjenijim.

SADRŽAJ

1 Uvod ... 1

1.1 Patofiziologija i etiologija reumatoidnog artritisa ... 1

1.1.1 Opće značajke reumatoidnog artritisa ... 1

1.1.2 Genetski i okolišni čimbenici ... 3

1.2 Algoritam liječenja reumatoidnog artritisa ... 4

1.3 Prehrana i upala ... 7

2 Obrazloženje teme ... 8

3 Materijali i metode ... 9

4 Rezultati i rasprava ... 10

4.1.1 Nutritivni status i adekvatnost prehrane u reumatoidnom artritisu ... 10

4.1.2 Reumatoidna kaheksija ... 10

4.2 Unos nutrijenata kod pacijenata s reumatoidnim artritisom ... 11

4.2.1 Proteini ... 11

4.2.2 Lipidi ... 11

4.2.3 Riblje ulje kao izvor omega-3 PUFA ... 17

4.2.4 GLA i DGLA ... 18

4.2.5 Antioksidansi ... 19

4.2.6 Bakar, cink i RA ... 23

4.2.7 Željezo ... 25

4.2.8 Vitamin D ... 25

4.3 Ektrakti biljaka u terapiji reumatoidnog artritisa ... 27

4.3.1 Ekstrakt zelenog čaja ... 27

4.3.2 Đumbir ... 28

4.3.3 Harpagophytum procumbens (Devil's Claw, vražja kandža) ... 29

4.3.4 Curcuma longa ... 30

4.3.5 Borago officinalis ... 30

4.3.6 Tripterygium wilfordii 31
4.4 Prehrambeni pristupi u terapiji reumatoidnog artritisa 31
4.4.1 Isključujuća dijeta 31
4.4.2 Elementarna dijeta 32
4.4.3 Veganska i vegeterijanska dijeta 32
4.4.4 Mediteranska prehrana 33
5 Zaključci 35
6 Literatura 37
7 Sažetak / Summary 49
7.1 Sažetak 49
7.2 Summary 50
Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card

POPIS KRATICA

AHA	arahidonska kiselina
ALA	α-linolenska kiselina
anti-CCP	antitijela na ciklički citrulinski peptid
COX	ciklooksigenaza, razlikujemo dvije izoforme; COX-1 i COX-2
DGLA	dihomo-γ-linolenska kiselina
DHA	dokozaheksaenska kiselina
DMARD (engl. Disease-modifying antirheumatic drugs)	antireumatici koji modificiraju tijek bolesti
EPA	eikozapentaenska kiselina
GLA	γ-linolenska kiselina
HETE	hidroksieikozatetraenoična kiselina
HLA (engl. Human Leukocyte Antigens)	antigen ljudskih stanica, odnosno sustav glavnih antigena tkivne snošljivosti u ljudi
HLA DR (engl. Human Leukocyte Antigen – antigen D Related)	antigen ljudskih stanica klase II čiji gen je smješten na kromosomu 6
Ig	imunoglobulin, razlikujemo 5 razreda; IgG, IgA, IgE, IgD, IgM
IgM-RF	reumatoidni faktor usmjeren na konstantni dio imunoglobulina M
IL	interleukin, naziv za skupinu citokina koje luče leukociti (po čemu su i dobili naziv) i druge stanice
LA	linolna kiselina
LOX	Lipooksigenaza
LTB	leukotrien B
NSAID	nesteroidni protuupalni lijekovi
NF-κB	nuklearni faktor-κB
NO	dušikov oksid
OA	Osteoartritis
PADI4	peptidil arginin deiminaza 4, enzim koji citrulinira proteine

PGE, PGF	prostaglandin E, F itd.
PUFA	polinezasićene masne kiseline
RA	reumatoidni artritis
RF	reumatoidni faktor, autoantitijelo usmjereno na konstanti dio imunoglobulina G, takozvani Fc fragment
TNF-α (engl. Tumor necrosis factor - alfa, skr. TNF-α)	tumor nekrotizirajući faktor

1 UVOD

1.1 PATOFIZIOLOGIJA I ETIOLOGIJA REUMATOIDNOG ARTRITISA

1.1.1 Opće značajke reumatoidnog artritisa

Reumatoidni artritis je sistemska autoimuna bolest obilježena kroničnom upalom sinovijalne ovojnice, progresivnom slabošću, sistemskim komplikacijama i većom stopom smrtnosti (Firestein, 2003). Najčešći je oblik upalnog artritisa i glavni uzrok invalidnosti. Primarno pogađa male zglobove ruku i nogu, ali može zahvatiti i druge organe kao što su krvne žile, hrskavica, kosti, tetive i intersticijsko tkivo. Iako se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, najčešće se dijagnosticira između dvadesete i četrdeset pete godine starosti. Procjenjuje se da oko 1% svjetske populacije boluje od reumatoidnog artritisa, te češće pogađa žene nego muškarce u omjeru 3:1 (Watson i Preedy, 2013). Točan uzrok bolesti još uvijek je nepoznat, ali postoje određene spoznaje; otkriveni su geni koji imaju ulogu u razvoju RA, no za sam nastanak bolesti potreban je "okidač" koji će potaknuti njezin razvoj. Kao i kod drugih autoimunih bolesti, okidač može biti infekcija uzrokovana virusom ili bakterijom, ali i hormonalne promjene kod žena koje se javljaju tijekom trudnoće, dojenja ili prilikom upotrebe kontraceptiva (Mahan i Escott-Stump, 2008). Dijagnoza se uspostavlja na temelju karakterističnih simptoma i laboratorijskih nalaza, a može se postaviti ako bolesnik ostvaruje kumulativno 6 bodova prema kriterijima Američkog reumatološkog udruženja navedenima u Tablici 1 (Aletaha i sur., 2010).

Trajanje simptoma	0-1 bodova
< 6 tjedana	0
≥ 6 tjedana	1
Distribucija zglobova	**0-5 bodova**
1 veliki zglob	0
2 - 10 velikih zglobova	1
1 - 3 mala zgloba	2
4 - 10 malih zglobova	3
> 10 zglobova (najmanje jedan mali)	5
Reaktanti akutne faze	**0-1 bodova**
normalni CRP i normalna SE	0
povišen CRP ili ubrzana SE	1
Serologija	**0-3 bodova**
negativan RF i negativan CCP	0
slabo pozitivan RF ili slabo pozitivan CCP	2
jako pozitivan RF ili jako pozitivan CCP	3

Tablica 1. Novi klasifikacijski/dijagnostički kriteriji Američkog reumatološkog udruženja za reumatoidni artritis (preuzeto od Aletaha i sur., 2010)

RA je kronični sistemski poremećaj te dijeli mnoge patogene mehanizme s drugim oblicima artritisa, uključujući aktivaciju sinovija i otpuštanje proupalnih citokina u sinovijalnu tekućinu (Reines, 2004). Rayman i Callaghan (2006) opisuju RA kao sistemski autoimuni poremećaj koji se najprije očituje simetričnom upalom zglobova. Najčešće započinje u malim zglobovima ruku i nogu, a potom zahvaća i veće zglobove. Upaljena sinovijalna ovojnica zgloba raste, širi se zglobom i postaje snažno infiltrirana upalnim stanicama, uključujući limfocite T i B, makrofage i mastocite. Meko tkivo se također može upaliti što uzrokuje labavost ligamenata i tetiva. Rastu nove krvne žile koje urastaju u hrskavicu zbog čega dolazi do deformiteta i progresivne fizičke nesposobnosti. Kako je reumatoidni artiritis sistemska bolest, često je praćena umorom, gubitkom tjelesne mase, boli u mišićima, povišenom temperaturom i intenzivnim znojenjem.

Kod 70 do 90% pacijenata oboljelih od reumatoidnog artritisa, u serumu se nalazi reumatoidni faktor (Watson i Preedy, 2013) (često nazivani RF-pozitivni pacijenti, dok su oni kod kojih u serumu nije prisutan reumatoidni faktor, RF-negativni). RF je autoantitijelo (većinom razreda IgM-RF, ali i IgA-RF i IgG-RF) usmjereno na konstanti dio imunoglobulina G, takozvani Fc fragment. Pretpostavlja se da RF, formirajući imune komplekse, može doprinijeti razvoju upale (Williams 1992). Iako RF titar ne korelira sa aktivnosti bolesti, visoki titar ukazuje na snažnu aktivaciju B-stanica te su ti pacijenti skloniji agresivnijem obliku bolesti, sa ozbiljnijom upalom zglobova i većom nesposobnosti (Dorner i sur, 2004). S druge strane, RF-negativni pacijenti obično imaju blaži oblik bolesti (Rayman i Callaghan, 2006). RF nije definitivni biljeg reumatoidnog artritisa obzirom da može biti prisutan i kod osoba koje pate od nekih drugih kroničnih bolesti povezanih sa imunološkim sustavom. Ipak, pojava autoantitijela, uključujući i RF i anti-CCP može prethoditi simptomima RA, stoga mogu biti korisni kao prognostički biljezi za predviđanje razvoja bolesti kod zdravih pojedinaca te tako pomoći što ranijoj uspostavi dijagnoze i primjeni terapije (Hal Scofield 2004).

1.1.2 Genetski i okolišni čimbenici

Reumatoidni artritis nastaje kao rezultat složene interakcije genotipa i okolišnih čimbenika. Genomskim studijama utvrđena je važnost imunološkog sustava u razvoju RA te je potvrđena činjenica da imunološki regulacijski čimbenici podliježu razvoju bolesti (McInes i Schett, 2007). Geni koji zasigurno doprinose riziku nastanka reumatoidnog artritisa su geni koji kodiraju antigene ljudskih stanica, takozvane HLA molekule. Gen se nalazi na 6. kromosomu, a kodira molekule na staničnoj površini pomoću kojih T-stanice prepoznaju unutarstanične patogene (Devereux, 2002). Dakle, njihov je zadatak predstaviti procesirane peptide (antigene) T-staničnim receptorima na površini T-stanica (Howell i sur., 2002). Molekule koje predočuju antigene podijeljene su u dva glavna razreda, HLA razred I i II. Sklonost prema razvoju reumatoidnog artritisa povezuje se sa očuvanim aminokiselinskim slijedom na području 70-74 koji se naziva "zajednički epitop" kod HLA klase II, odnosno HLA DR4 ili DR1 (Howell i sur., 2002). Zajednički epitop čine aminokiseline slijedom: glutamin (Q), lizin ili arginin (K ili R), arginin (R), alanin (A) i alanin (A). Ove aminokiseline mogu preferirati vezanje i prezentaciju molekula koje uzrokuju reumatoidni odgovor. Saznanja iz nekih studija upućuju da su HLA geni korisniji u predviđanju tijeka bolesti (primjerice, hoće li se razviti ozbiljna erozivna bolest ili neće) nego riziku samog nastanka reumatoidnog artritisa (Symmons i Harrison 2000).

Za razvoj reumatoidnog artritisa važno je i međudjelovanje gena i okolišnih čimbenika koji imaju negativan utjecaj na dišni sustav kao što je pušenje (McInnes i Georg Schett, 2007).

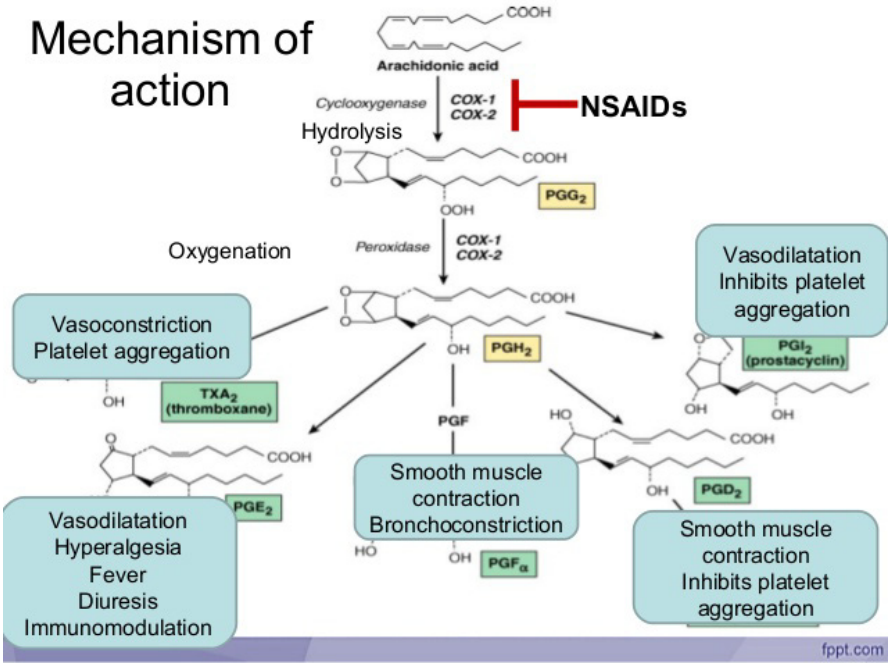
Infektivni agensi (Epstein-Barrin virus, citomegalovirus, vrste proteusa i E. coli) i njihovi produkti (heat-shock proteini) su dugo povezivani s reumatoidnim artiritisom. Iako sam mehanizam nije razjašnjen, pretpostavlja se da se radi o nekom obliku molekularne mimikrije (Kamphuis i sur., 2005; Auger i sur., 1997). Imuni kompleksi nastali tijekom infekcije mogu potaknuti stvaranje RF. Nadalje, postoje pokazatelji koji upućuju da je RA povezan sa paradontnom bolesti; Porphyromonas gingivalis eksprimira PADI4, enzim koji može potaknuti citrulinaciju proteina sisavaca (Wegner i sur., 2010).

Kao što je već spomenuto, antitijela kao što su RF ili anti-CCP mogu se pojaviti u cirkulaciji prije pojave samih simptoma i na taj način omogućiti raniju uspostavu dijagnoze i primjenu terapije.

1.2 ALGORITAM LIJEČENJA REUMATOIDNOG ARTRITISA

Trenutna strategija liječenja je započeti terapiju odmah nakon uspostave dijagnoze, a potom je prilagođavati ovisno o procjeni stanja bolesti u cilju postizanja kliničke remisije (Mahan i Escott-Stump, 2008). Glavni cilj farmakoloških mjera u RA je smanjenje boli i kontrola upale, čime se nastoje ublažiti i kontrolirati simptomi prije nego liječiti sam uzrok bolesti. Stoga je prva linija najčešće upotreba analgetika. Analgetike dijelimo na neopioidne kao što su paracetamol ili aspirin u nižim dozama (u višim dozama aspirin ima protuupalno djelovanje stoga se klasificira kao nesteroidni protuupalni lijek) i opioidne analgetike kao što su tramadol, morfin i dihidrokodein. Opioidni analgetici su puno snažniji, ali mogu uzrokovati značajne neželjene reakcije pa čak i ovisnost, stoga se njihova primjena ne preporuča (West, 2002). Pacijenti s reumatoidnim artiritisom često uzimaju salicilate, no njihova kronična upotreba može uzrokovati oštećenje mukoze želuca i gastrointestinalno krvarenje. Također se mogu javiti produženo vrijeme zgrušavanja te povećano izlučivanje vitamina C urinom. Gastrointestinalne simptome moguće je ublažiti uzimanjem doze lijeka zajedno s mlijekom, hranom ili lijekom iz skupine antacida.

NSAID su lijekovi koji se često propisuju u stanju reumatoidnog artritisa jer suprimiraju klasična obilježja upale (otekline, toplinu, eriteme, slabost i gubitak funkcije) pa pomažu kod bolnih, ukočenih i nateknutih zglobova. Iako smanjuju ove simptome, oni ne preveniraju progresiju bolesti (Wakley i sur., 2001). NSAID uključuju aspirin, ibuprofen i naproksen, a njihova protuupalna aktivnost uglavnom je posljedica inhibicije biosinteze prostaglandina (Katzung i sur., 2011). Prostaglandini većinom djeluju proupalno, stoga se suprimiranjem njihova nastanka smanjuje upala (Slika 1.). Različiti lijekovi iz ove skupine imaju i dodatne moguće mehanizme djelovanja, poput smanjenog stvaranja IL1, slobodnih radikala i inhibicije kemotaksije. Otkrićem dvaju izoformnih oblika ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2) stvorena je koncepcija prema kojoj konstitutivno aktivni oblik COX-1 naginje homeostatskim funkcijama (sudjeluje u sintezi protektivnih prostaglandina koji djeluju protektivno na sluznicu želuca, perfuziju bubrega i smanjuju agregaciju trombocita) (Wakley i sur., 2001), dok upalom inducirani oblik COX-2 naginje poticanju upalnog odgovora. Na njoj se temeljio razvoj visokoselektivnih inhibitora COX-2 za koje se, u odnosu na lijekove koji neselektivno inhibraju oba oblika, pretpostavlja bolji sigurnosni profil uz podjednaku djelotvornost (Katzung i sur, 2011).



Slika 1. Mehanizam djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova

(preuzeto s www.slideshare.net.com)

Unatoč postojanju selektivnih COX-2 inhibitora, i dalje postoji rizik od gastrointestinalnih nuspojava (Wakley i sur., 2001) te su ti lijekovi kontraindicirani kod osoba koje imaju gastritis, ulceracije ili krvarenja (Wakley i sur., 2001). Dakle, NSAID se smatraju učinkovitima kod reumatskih bolesti, no njihovo dugotrajno korištenje može izazvati gastrointestinalne probleme kao što su ulkusi, iritacije, osjećaj žarenja, bol u želucu, grčevi, krvarenje pa čak i zatajenje bubrega.

DMARD su lijekovi koji imaju jedinstvenu sposobnost usporiti ili spriječiti štetu koju artritis može prouzročiti na zglobovima i unutarnjim organima. U ovu skupinu ubrajaju se metotreksat, sulfasalazin, hidroksiklorokin, penicilamin te luflunomid. Zbog svoje učinkovitosti najčešće se primjenjuju kod novo-dijagnosticiranih pacijenata, a učinci mogu postati vidljivi nakon 6 tjedana do 6 mjeseci (Katzung i sur., 2011). Ovisno o pojedinom lijeku, moguće su različite nuspojave kao što su mijelosupresija, oštećenje makule ili jetre. Dodatni neželjeni učinak je antagonizam folne kiseline; terapija metotreksatom uzrokuje značajan porast serumske koncentracije homocisteina, što je potrebno nadomjestiti upotrebom dodataka prehrani. Za mnoge pacijente odgovarajuća prehrana je dovoljna za izbjegavanje deficita folata, međutim suplementacija folnom kiselinom se preporuča kako bi se neutralizirala toksičnost ovih lijekova, te kao zaštita od gastrointestinalnih smetnji.

Druga skupina lijekova su modifikatori biološkog odgovora čiji se mehanizam djelovanja sastoji u sprječavanju reakcije TNF-α i IL1, čime se posljedično smanjuje upala i štite zglobovi. U ovu skupinu ubrajaju se adalimumab, anakinra, etanercept te infliksimab. Primjenjuju se parenteralno, a pacijente koji su na ovoj terapiji potrebno je pratiti kako bi se spriječile kronične infekcije. Iako su učinkoviti, njihova primjena je ograničena iz financijskih razloga (godišnji troškovi liječenja u prosjeku iznose od 13000 do 30000 američkih dolara). Terapija glukokortikoidima temelji se na sprječavanju otpuštanja arahidonske kiseline (prekursora u sintezi prostaglandina) iz stanične membrane. Vezanjem za receptor prisutan u citoplazmi nastaje kompleks koji potom ulazi u jezgru gdje kao transkripcijski faktor utječe na ekspresiju gena za fosfolipazu. Fosfolipaza je enzim koji cijepa fosfolipide iz stanične membrane, čime se oslobađa arahidonska kiselina.

Kortikosteroidi (prednizon, metilprednizolon i hidrokortizon) suprimiraju imunološki sustav i smanjuju upalu zbog čega su najpoželjnija terapija za većinu reumatskih stanja te se koriste kod 60-70% bolesnika s reumatoidnim artritisom (Katzung i sur, 2011). Moguće neželjene reakcije su hipertenzija, hiperglikemija, debljanje i osteoporoza. Niske doze kontroliraju većinu upalnih značajki kod ranog reumatoidnog artritisa. Izbor lijeka ovisi o pacijentovom odgovoru na liječenje, pojavi i jačini neželjenih reakcija. Neželjenu reakciju može uzrokovati bilo koji lijek, a ona može utjecati na unos hrane, probavu, apsorpciju te nutritivni status. Ukoliko se farmakološkim i nefarmakološkim mjerama ne može dovoljno kontrolirati bol ili održati prihvatljive mjere funkcioniranja, u obzir dolaze i kirurške mjere koje obuhvaćaju sinovektomiju, zamjenu zgloba te rekonstrukciju hrskavice.

Kod novodijagnosticiranih pacijenata fizikalna terapija obično je dio početne terapije, ali ona može biti i sastavni dio terapije kada je bolest u napretku ili kada je onemogućeno obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Kako bi se zadržala funkcionalnost zgloba, preporuča se štednja energije s ograničenim kretnjama te vježbe snage. Iako u početku pacijenti mogu negodovati, rezultati istraživanja pokazuju kako pojedinci mogu sudjelovati u kondicijskim treninzima bez značajnog umaranja ili simptoma, pa čak s povećanjem pokretljivosti zglobova, mišićnom snagom te boljim općim stanjem.

1.3 PREHRANA I UPALA

Upala je prirodna imunološka reakcija na bolest ili ozljedu, a obilježena je boli (dolor), vrućicom (calor), crvenilom (rubor) i oteknućem (tumor) što je prvi opisao još Aurelius Celsus. Upala najčešće započinje ozljedom ili mikroorganizmom kao što je bakterija ili virus. Često se povezuje s infektivnom bolesti koja može trajati nekoliko dana, tjedana ili čak mjeseci, ali urođena i stečena imunost vraćaju organizam u homeostazu. Značajnu ulogu imunološki sustav ima i u pojavi i tijeku kroničnih bolesti. Tijekom molekularno-bioloških istraživanja adipocita uočena je ekspresija upalnih čimbenika u adipocitima što je potaknulo zaključak o povezanosti pretilosti s pojavom kronične upale (Hotamisligil i sur., 1993). Tijekom desetljeća istraživanja razjasnilo se kako se upala kod pretilosti razlikuje od klasične upale u smislu da je slabijeg intenziteta, sistemska i kronična. Obzirom na ova obilježja i činjenicu da je povezana sa metabolizmom, nazvana je „metaupalom“ (Hotamisligil, 2006). Metaupala može zahvatiti i druge organe kao što su pluća, srce, bubrezi, crijeva, mozak i potaknuti njihovu kroničnu upalu. Za razliku od klasičnog oblika upale, ovdje se ne može klasificirati antigene kao mikrobne ili strane nego su oni više povezani sa stilom života i okolišnim čimbenicima. Stoga se smatraju rizičnim čimbenicima (Medzhitov, 2008) čije porijeklo može biti hrana, kronična izloženost stresu, pušenje te zagađenje zraka (Egger i Dixon, 2009). Mnoga laboratorijska istraživanja upućuju na povezanost nutritivnog unosa i načina prehrane sa stupnjem aktivnosti bolesti. Nekoliko je pretpostavljenih mehanizama kojima se objašnjava utjecaj prehrane na upalu i autoimunost iako ti mehanizmi nisu specifično potvrđeni kod reumatoidnog artritisa.

2 OBRAZLOŽENJE TEME

Reumatoidni artritis je kronično upalno stanje karakterizirano bolnim i otečenim zglobovima, jutarnjom ukočenošću i njihovom oštećenom funkcijom. Može se očitovati blagom kliničkom slikom u kojoj su zahvaćeni tek pojedini zglobovi ali vrlo je čest i teži oblik bolesti s jakim deformitetima te ozbiljnim posljedicama. Uzimajući u obzir veliki broj oboljelih te činjenicu da će taj broj još više rasti kako populacija stari, sva istraživanja kojima bi se smanjila progresija artritisa su poželjna. Iako su reumatolozi ranije bili skeptični prema važnosti prehrane u etiologiji i terapiji reumatoidnog artritisa, pristupi se mijenjaju i sve je više indicija o važnosti prehrane odnosno pojedinih nutrijenata u tijeku bolesti (Martin, 1998). Usprkos postojanju učinkovitih farmakoloških mjera, pacijenti oboljeli od reumatoidnog artritisa često se raspituju o mogućnostima ublažavanja simptoma promjenom prehrambenih navika ili uzimanjem dodataka prehrani. Naime velik broj pacijenata ima perzistentni oblik bolesti na koji lijekovi u današnjoj primjeni ne ostvaruju adekvatan učinak. Postoji velik broj dostupnih literaturnih izvora koji donose informacije o utjecaju prehrane na tijek i simptome bolesti, objašnjavajući učinak primjene ili izbjegavanja određenih vrsta namirnica. Velik je izazov, iz mnoštva informacija, izdvojiti one koje su znanstveno utemeljene te na njima graditi relevantne i konkretne smjernice za dijetoterapiju pacijenata sa reumatoidnim artritisom. Osnovni cilj ovog rada je dati pregled najnovijih znanstvenih spoznaja o učinku pojedinih obrazaca prehrane i/ili konzumacije određenih namirnica ili komponenata hrane na ishod bolesti, bilo u vidu pogoršanja kako bi se one uklonile iz prehrane ili poboljšanja bolesti i olakšanja simptoma kako bi se pacijentima omogućio što kvalitetniji život. Također je cilj ovog rada dati kritički osvrt na učinkovitost dodataka prehrani koji se preporučuju u terapiji reumatoidnog artritisa s posebnim naglaskom na razinu dokaza i optimalne terapijske algoritme.

3 MATERIJALI I METODE

Ovaj rad predstavlja cjelovit literaturni pregled do danas objavljenih znanstvenih i stručnih radova koji se bave dijetoterapijom reumatoidnog artritsa. U pisanju rada korišteni su udžbenici iz područja biokemije, imunologije, patofiziologije i nutricionizma. Pretraživanje literature obavljeno je i elektroničkim putem te su pretražene baze podataka PubMed i Scopus, a pretraživane su kategorije originalnih znanstvenih radova, preglednih članaka i meta-analiza. Pretraživanje je vršeno za period 1990-danas i to prema pojmovima: *rheumatoid arthritis AND nutrition; nutrition AND inflammation*; *rheumatoid arthritis AND dietary supplements*, *corticosteroids AND nutritive status; NSAID AND nutritive status; omega-3 fatty acids AND rheumatoid arthritis*. Nakon sustavnog pregleda literature izdvojena su najvažnija saznanja koja su kritički prikazana i komentirana u ovom radu.

4 REZULTATI I RASPRAVA

4.1.1 Nutritivni status i adekvatnost prehrane u reumatoidnom artritisu

Brojnim studijama je pokazan neadekvatan nutritivni status i unos namirnica kod oboljelih od RA (Morgan i sur., 1997), a istraživanja pokazuju kako je promjena tjelesne mase važan pokazatelj ozbiljnosti bolesti (Munro i Capell, 1997). Gubitak tjelesne mase nije samo odraz smanjenog unosa hrane nego i povećanog bazalnog metabolizma u stanju upale (Munro i Capell, 1997). Karakteristična progresija malnutricije objašnjava se intenzivnim katabolizmom proteina koji je potaknut upalnim citokinima i atrofijom (Fukunda i sur., 2005; Morgan i sur., 1997).

4.1.2 Reumatoidna kaheksija

Sniženi indeks tjelesne mase kod pacijenata s reumatoidnim artritisom često je povezan s pojavom „reumatoidne kaheksije“. Reumatoidnu kaheksiju karakterizira povećani katabolizam, povećana potrošnja energije i u stanju mirovanja, gubitak mišićne mase i anoreksija što se povezuje sa stvaranjem proupalnih citokina IL1, TNF-α (Roubenoff i sur., 1994) te IL6 (Munro i Capell, 1997). IL1 može uzrokovati smanjeni apetit dok IL6 sudjeluje u stvaranju proteina akutne faze (Munro i Capell, 1997). TNF-α može uzrokovati izrazitu razgradnju proteina; veće serumske koncentracije su pronađene kod reumatoidnih pacijenata s kaheksijom koji imaju aktivniju bolest u odnosu na pacijente u stanju remisije (Munro i Capell, 1997). Povećano stvaranje TNF-α također se povezuje sa povećanjem vrijednosti bazalnog metabolizma. Stoga se zaključuje da ovi citokini imaju ključnu ulogu u malnutriciji pogodovanoj upalom, u gubitku apetita i razgradnji zgloba. Biokemijski pokazatelji nutritivnog statusa - serumski albumin, transferin, retinol vezujući protein, tiroksin vezujući prealbumin, cink i folna kiselina su također sniženi kod pacijenata s reumatoidnim artritisom (Rayman i Callaghan, 2006; Helliwell i sur., 1984). Bitno je napomenuti da neki pacijenti s reumatoidnim artritisom mogu imati i prekomjernu tjelesnu masu, vjerojatno zbog smanjene fizičke aktivnosti. Simptomatske manifestacije reumatoidnog artritisa mogu utjecati na nutritivni status pacijenta na nekoliko načina. Ukoliko su zahvaćeni mali i veliki zglobovi onemogućeno je obavljanje svakodnevnih aktivnosti uključujući kupovinu, pripremanje i konzumiranje hrane. U slučaju zahvaćenosti temporomandibularnog zgloba, otežana je mogućnost žvakanja i gutanja, što zahtijeva promjenu u konzistenciji hrane. Osim na zglobovima, reumatoidni artritis može se očitovati povećanjem bazalnog metabolizma, Sjogrenovim sindromom ili promjenama u mukozi GI trakta (Mahan i Escott-Stump, 2008).

Pojačani metabolizam uzrokovan upalom vodi do povećanih nutritivnih potreba te je često udružen sa smanjenim nutritivnim unosom.

4.2 UNOS NUTRIJENATA KOD PACIJENATA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM

4.2.1 Proteini

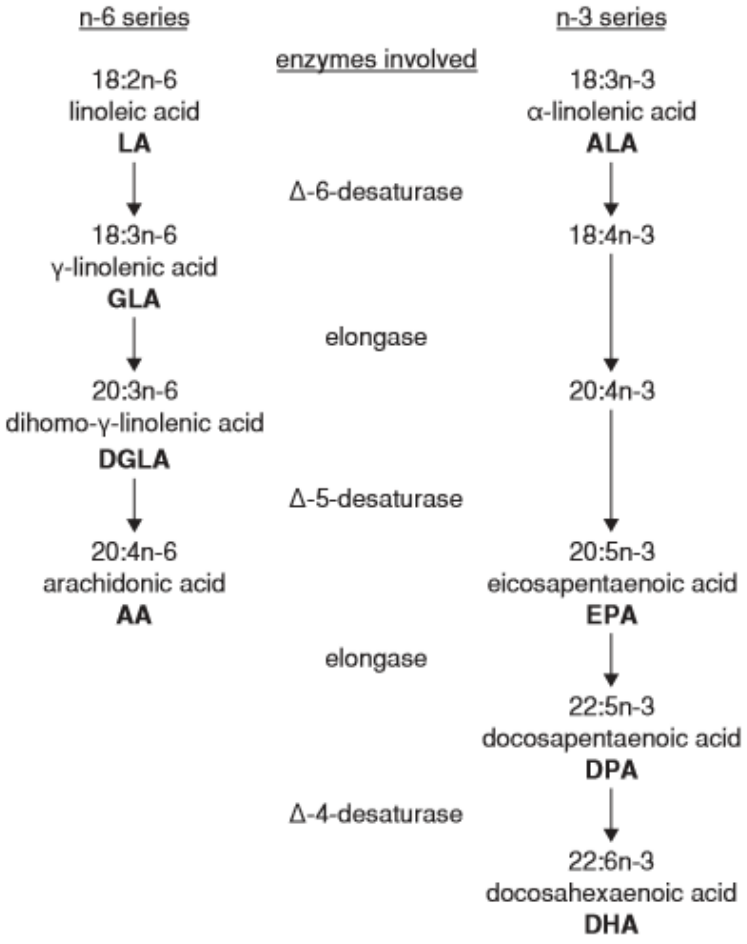
Pacijenti normalnog indeksa tjelesne mase zahtijevaju unos proteina u količinama koje odgovaraju preporučenom dnevnom unosu (Mahan i Escott-Stump, 2008). Kao što je već spomenuto, pacijenti s reumatoidnim artritisom ubrzano razgrađuju proteine, što je u korelaciji sa izmijenjenim serumskim razinama hormona rasta, glukagona i sintezom TNF-α (Rall i sur., 1996b). Kako bi se spriječio utjecaj pojačanog katabolizma na gubitak mišićne mase (čime bi se dodatno negativno utjecalo na pokretljivost i snagu bolesnika), bolesnicima se preporučuju treninzi snage. Rall i suradnici (1996a) zaključuju kako treninzi snage kod pacijenata koji primaju metotreksat doprinose normalizaciji metabolizma proteina. Preporučeni unos proteina za pacijente s reumatoidnim artritisom je 1,5 – 2 g/kg/dan.

4.2.2 Lipidi

Lipidi ostvaruju značajne uloge u ljudskom organizmu. Izvor su i glavni skladišni oblik energije, sastavnice su staničnih membrana te su uključeni u staničnu signalizaciju, bilo kao steroidni hormoni ili kao glasničke molekule (Čvorišćec i Čepelak, 2009). Obzirom na sve veću učestalost pretilosti i povećan kardiovaskularni rizik kojima pogoduje veći unos masti, jedna od važnih smjernica zdravog načina prehrane bila je smanjenje unosa masti. Ipak, dijeta sa smanjenim unosom masti dovodi do sniženih serumskih vrijednosti vitamina topljivih u mastima kao što su vitamini A i E koji mogu djelovati kao antioksidansi u lipidnoj peroksidaciji, stoga ovakav način prehrane može biti kontraproduktivan u reumatoidnom artritisu i pogodovati pogoršanju (Adam i sur., 1995). Danas se smatra da pravilan pristup u dijetoterapiji RA nije smanjenje unosa masti i masnih namrinica prehranom u odnosu na smjernice za zdravu populaciju (20-35% dnevnog kalorijskog unosa; < 10% od zasićenih masti) već promjena sastava masti u smislu smanjenog unosa omega-6 a povećanog unosa omega-3 masnih kiselina što će biti detaljnije opisano u sljedećim odlomcima.

4.2.2.1 PUFA

Kasnih dvadestih godina prošlog stoljeća otkrivena je esencijalnost nekih masnih kiselina (MacLean i sur., 2004). Obzirom da stanice sisavaca ne mogu sintetizirati nezasićene dvostruke veze na atomima ugljika na položajima ω-3 i ω-6, ALA (ω-3) i LA (ω-6), poznate su kao esencijalne masne kiseline. Sve druge masne kiseline nazivamo neesencijalnima jer se mogu sintetizirati, procesima elongacije i desaturacije, iz kraćih prekursora (Slika 2.) (MacLean i sur., 2004). Masne kiseline se često opisuju pomoću broja ugljikovih atoma u lancu, broja prisutnih dvostrukih veza i njihovog smještaja u lancu počevši od metilnog kraja. Stoga se α-linolenska masna kiselina naziva i 18:3n-3 {ili 18:3(ω-3)}, a linolna 18:2n-6 {ili 18:2(ω-6)}.

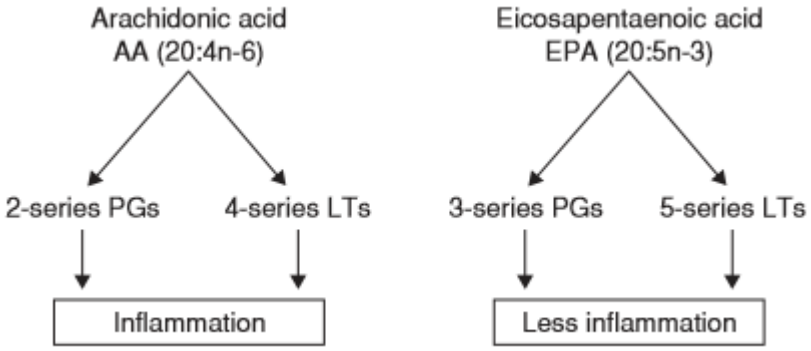


Slika 2. Desaturacija i elongacija esencijalnih masnih kiselina

(preuzeto od Rayman i Callaghan, 2006)

ALA je dakle osnovna omega-3 masna kiselina, a LA omega-6 masna kiselina. Slično tome, oleinska, iako neesencijalna, osnovna je omega-9 masna kiselina. ALA i LA poznate su

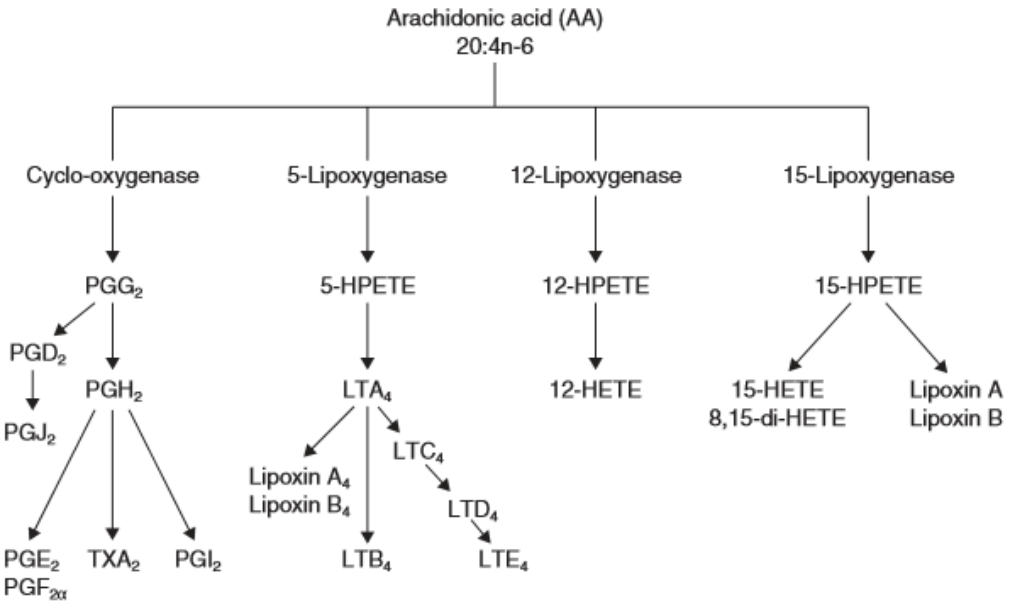
višestruko nezasićene masne kiseline. S obzirom da imaju 18 ugljikovih atoma u lancu, nazivaju se srednjedugolančanima, a mogu se prevesti u duže masne kiseline s 20 ili 22 ugljikova atoma, koje su poznate kao dugolančane polinezasićene masne kiseline, a uključuju eikozapentaensku (EPA20:5n-3), dokozaheksaensku (DHA, 22:6n-3), dihomo-ɣ-linolensku (DGLA, 20:3n-6) i arahidonsku kiselinu (AHA, 20:4n-6). Omega-3 masne kiseline imaju imunomodulatorni učinak jer djeluju na sintezu citokina i regulaciju upalnog odgovora. Razumijevanje mehanizama kojima omega-3 masne kiseline mijenjaju tijek upalne reakcije te mehanizama njihove interakcije s omega-6 masnim kiselinama ključno je u razumijevanju njihove uloge u reumatoidnom artritisu.



Slika 3. AHA i EPA, prekursori eikozanoida
(preuzeto od Rayman i Callaghan, 2006)

4.2.2.1.1 Eikozanoidi

Eikozanoidi (grč., eikosi = 20) su hormonima slične molekule nastale iz masnih kiselina s 20 ugljikovih atoma u lancu enzimskim djelovanjem ciklooksigenaza ili lipooksigenaza (5-, 12-, 15-LOX). Svoje učinke ostvaruju lokalno, bilo u stanicama koje su ih sintetizirale ili na stanice u blizini (MacLean, 2004). U eikozanoide ubrajaju se prostaglandini, leukotrieni i tromboksani. AHA (20:4n-6) prekursor je eikozanoida koji obuhvaćaju prostaglandine serije 2 i leukotriene serije 4, dok EPA (20:5n-3) pridonosi sintezi prostaglandina serije 3 i leukotriena serije 5 (Slika 3.). Iako je razina sinteze eikozanoida iz endogene arahidonske kiseline niska, unosom mesa i mesnih proizvoda kao bogatih izvora arahidonske kiseline povećava se njezin udio u staničnim membranama, iz kojih nakon otpuštanja postaje prekursor za sintezu prostaglandina 2, leukotriena 4, HETE i lipoksina (Slika 4.) (Adam i sur., 2003; Adam 1995).



Slika 4. Sinteza eikozanoida iz arahidonske kiseline, nastajanje PG, LT, HETE i lipoksina (preuzeto od: Adam 1995; Calder i Field, 2002)

4.2.2.1.2 Upalna svojstva eikozanoida i artritis

AHA i EPA metaboliziraju se do eikozanoida koji se uvelike razlikuju prema upalnom potencijalu. Produkti metabolizma arahidonske kiseline, prostaglandini serije 2 i leukotrieni serije 4 {primjerice prostaglandin E2 (PGE2) i leukotrien B4 (LTB4)} djeluju proupalno. Egzogena AHA povezana je sa povećanom sintezom eikozanoida, što korelira sa stupnjem ozbiljnosti bolesti. Nasuprot tome, prostaglandini nastali iz eikozapentaenske kiseline ublažavaju proupalne učinke te su povezani sa protuupalnim djelovanjem (MacLean i sur., 2004).

Snažna upalna reakcija sa povećanim stvaranjem prostaglandina prisutna je i u reumatoidnom artritisu (Curtis i sur., 2004a). Infiltrirani leukociti i sinoviciti prisutni u reumatoidnom artritisu važan su izvor eikozanoida, posebice pod utjecajem TNF-α i drugih proupalnih citokina (Calder i Zurier, 2001). U sinovijumu pacijenata s aktivnom bolesti pronađeni su PGE2, LTB4, 5-HETE, faktor aktivacije iz trombocita (drugi upalni medijator porijeklom iz fosfolipida), kao i povećana ekspresija COX-1 i COX-2 (Calder i Zurier, 2001). Eikozanoidi nastali iz arahidonske kiseline povezuju se sa brojnim neželjenim učincima (Calder i Zurier, 2001).

Učinci PGE2:

•proupalno djelovanje

•povećana vaskularna permeabilnost

•povećana vazodilatacija

•povećan protok krvi

•povišena lokalna temperatura

•intenziviranje boli

•indukcija sinteze metaloproteinaza matriksa

•indukcija resorpcije kosti

Učinci LTB4:

• povećana vaskularna permeabilnost

•poboljšanje lokalnog protoka krvi

•kemotaktičko privlačenje leukocita

•poticanje otpuštanja lizosomalnih enzima

•poticanje stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva

•poticanje stvaranja proupalnih citokina (TNF-a, IL-1 i IL-6)

Učinak5-HETE:

• agonist LTB4 receptora

Učinci faktora aktivacije trombocita:

•potiče stvaranje TNF-a i povećava vaskularnu permeabilnost

4.2.2.1.3 Uloga PUFA u artritisu

Određene polinezasićene masne kiseline, pretežito EPA i ALA od omega-3 te GLA i DGLA od omega-6 masnih kiselina, suprimirajuće djeluju na stvaranje upalnih medijatora i razgradnih enzima u zglobu kao što su kolagenaze, agrekanaze i metaloproteinaze matriksa (James i sur., 2003). Poznato je da su PUFA važne signalne molekule i mnogi od njihovih bioloških učinaka posredovani su utjecajem na gensku ekspresiju (Simopoulos, 1999). Ublažavanje simptoma reumatoidnog artritisa terapijom polinezasićenim masnim kiselinama

posredovano je različitim mehanizmima: stvaranjem eikozanoida slabijeg proupalnog učinka u odnosu na one sintetizirane iz AHA, kompetitivna inhibicija enzima koji metaboliziraju AHA do proupalnih eikozanoida, stvaranje protuupalnih prostaglandina (PGE1 iz DGLA), smanjena sinteza upalnih citokina, inhibicija proliferacije limfocita, inhibicija sinteze enzima koji razgrađuju hrskavicu i utišavanje NF-κB (TNF-α stimulira NF-κB koji potiče transkripciju gena) (Arita i sur., 2005; Cleland i sur., 2004; Curtis i sur., 2004b; MacLean i sur., 2004; James i sur., 2003; Calder i Zurier 2001; Caughey i sur., 1996).

4.2.2.1.4 Trenutni unos PUFA

U većini zemalja zapadne kulture, unos omega-6 PUFA, LA, porastao je tijekom zadnjih desetljeća. Promjene u procesima obrade namirnica i uzgojnim metodama također su doprinijele ovom povećanju. Oni koji konzumiraju velike količine mesa, pržene, „brze“ hrane i namirnica prženih na omega-6 bogatim uljima, unose veće količine omega-6 PUFA što rezultira većim omega-6:omega-3 omjerom. Omega-3 masne kiseline unose se u puno nižim količinama. Masti i ulja osiguravaju oko 87% ukupne ALA, prvenstveno iz sojinog ili repičinog ulja korištenog za pripremu hrane. Obzirom da su riblje ulje i jaja najbogatiji izvori EPA i DHA, njihova konzumacija kod svejeda varira ovisno o unosu ribe i jaja, s prosječnim dnevnim unosom između 100 i 150 mg (Davis i Kris-Etherton, 2003). Vegani i vegeterijanci zasigurno više unose omega-6 PUFA nego svejedi, što rezultira povećanim omjerom n-6 i n-3 kod vegana (14–20:1) u usporedbi sa svejedima (< 10:1) (Davis i Kris-Etherton, 2003). Preporučeni unos dugolančanih PUFA za opću populaciju nastao s ciljem smanjenja kardiovaskularnog rizika iznosi oko 500 mg EPA + DHA/dnevno (raspon 200–1430) (Rayman i Callaghan, 2006; Kris-Etherton i sur., 2000). Prema dostupnim podacima čini se da u većini zapadnih zemalja (uz iznimku onih s tradicijom konzumacije ribe u velikim količinama) prosječan unos EPA + DHA je poprilično ispod ciljne vrijednosti, a pogotovo 3 g/dnevno koji se povezuju sa protuupalnim učincima. Rezultati do sada provedenih epidemioloških istraživanja ukazuju na mogućnost da se povećan unos omega-3 PUFA hranom može povezati sa sniženom prevalencijom reumatoidnog artritisa. Iako Japanci imaju veću prevalenciju HLA DR alela koji doprinose sklonosti za razvoj RA u usporedbi s većinom drugih populacija, oni imaju manju učestalost bolesti. Manja učestalost unatoč mogućoj genetskoj predispoziciji pripisuje se povoljnom učinku većeg unosa omega-3 masnih kiselina iz ribe (James i sur. 2003).

Recentniji dokazi učinkovitosti konzumacije ribe na prevenciju reumatoidnog artritisa dolaze iz kontroliranih studija; utvrđeno je da žene s reumatoidnim artritisom konzumiraju manje ribe nego kontrolna skupina. Veća upotreba omega-3 masnih kiselina (> 1.6 g/d) je povezana sa 60% manjim rizikom RA (James i sur., 2003).

4.2.3 Riblje ulje kao izvor omega-3 PUFA

Morske alge i fitoplanktoni sintetiziraju dugolančane omega-3 masne kiseline koje se na taj način uvode hranidbeni lanac (Farrell, 1998). Masne ribe, kao što su skuša, haringa, tuna i losos najbogatiji su izvor EPA i DHA te najviše doprinose njihovom unosu. Ribe hladnih voda bogatije su omega-3 masnim kiselinama nego one iz toplih voda. Slatkovodne ribe, kao i one iz uzgoja siromašnije su EPA i DHA u odnosu na morsku ribu (Farrell, 1998). Općenito, riblja ulja porijeklom su iz mesa ribe i sadrže oko 180 mg EPA i 120 mg DHA u 1 g kapsule (u omjeru 3:2), dok se ulje jetre bakalara (često korišteni suplement) dobiva iz riblje jetre i sadrži primjetno manje količine EPA i DHA, ali sadrži također i vitamine A i D (Kris-Etherton i sur., 2000). EPA-bogate kapsule ribljeg ulja koje sadrže veći omjer EPA i DHA (4:1) također su dostupne ali znatno više cijenom. Vitamin E se dodaje u preparate u svrhu smanjenja rizika lipidne peroksidacije ovih visoko polinezasićenih ulja. Dostupne su i kapsule sa višim sadržajem EPA i DHA u jednom dozirnom obliku čime je smanjena potreba višestrukog uzimanja kapsula na dnevnoj bazi. Obično je u 1 g kapsule, sadržano oko 310 mg EPA i 210 mg DHA. Nekoliko kliničkih studija na pacijentima sa reumatoidnim artritisom i zdravim osobama pokazalo je da uzimanje suplemenata omega-3 PUFA (u dozama > 2.4 g/d EPA + DHA) rezultira smanjenim stvaranjem brojnih citokina (IL1, IL6, TNF), inhibicijom ekspresije adhezijskih molekula na površni endotelnih stanica i inhibicijom sinteze IL-1β i TNF-α u monocitima. U dvostruko slijepoj studiji koja je proučavala mogućnost prestanka uzimanja NSAID-a, Kremer i sur (1995) izvijestili su kako neki pacijenti nakon uzimanja 130 mg ribljeg ulja/kg tjelesne mase/dnevno, mogli prestati uzimati NSAID bez pogoršanja simptoma (Adam, 1995). Doze ribljeg ulja koje su se koristile bile su većinom od 1 do 7 g (EPA + DHA)/dnevno, prosječno 3.3 g/dnevno (Calder i Zurier, 2001). Značajni učinci suplementacije odnose se uglavnom na broj mekih zglobova, trajanje jutarnje ukočenosti i potrebu uzimanja NSAID-a. U studiji Berberta i suradnika (2005) uspoređen je učinak ribljeg ulja (3 g/dnevno EPA + DHA) zasebno ili u kombinaciji s maslinovim uljem (9.6 ml). Kao placebo služilo je sojino ulje. Značajniji učinak uočen je kod onih pacijenata koji su uzimali kombinaciju ribljeg i maslinovog ulja te se učinak javio ranije u odnosu na skupinu koja je uzimala samo riblje ulje. Veća učinkovitost ribljeg ulja uz istovremenu primjenu maslinovog

može biti posljedica povećane ugradnje omega-3 masnih kiselina u stanične membrane uzrokovanih maslinovim uljem (Rayman i Callaghan, 2006). Učinkovitost maslinovog ulja bit će opisana kasnije u poglavlju o mediteranskoj prehrani.

Čini se da je učinkovitost suplementacije ALA značajno manja u odnosu na dugolanačane omega-3. Iako ALA unesena hranom (ulje lanenih sjemenki) smanjuje *ex vivo* stvaranje TNF-α i IL-1β u monocitima zdravih osoba, primjena 13.7 g ALA dnevno kroz četiri tjedna ostvarila je samo 30% one učinkovitosti koja se postigla primjenom 2.7 g dnevno EPA s DHA (Calder i Zurier., 2001; Caughey i sur., 1996) što upućuje na važnost suplementacije dugolančanim omega-3 masnim kiselinama.

Na temelju ovih studija može se zaključiti koristan učinak povećanog unosa omega-3 masnih kiselina na simptome reumatoidnog artritisa, a taj učinak može biti pojačan istovremenim uzimanjem maslinovog ulja i uz smanjen unos omega-6 masnih kiselina (uz iznimku GLA) (Sundrarjun i sur., 2004).

4.2.4 GLA i DGLA

GLA, DGLA uz omega-3 PUFA mogu smanjiti stvaranje proupalnih eikozanoida ukoliko je njihov unos dovoljno velik u odnosu na arahidonsku i linolnu kiselinu.

DGLA (20:3n-6), nastala iz hranom unesene GLA (18:3n-6), kompetitivni je supstrat COX stvarajući PGE1 (Calder i Zurier, 2001). Iako PGE1 može potaknuti neke znakove upale, u principu ima inhibitorno djelovanje: smanjuje kemotaksiju, marginaciju i adherenciju leukocita (Belch i Hill, 2000). Osim tih, ima brojne protuupalne učinke uključujući inhibiciju stvaranja IL1 i IL6 u makrofazima kao i inhibiciju mijeloperoksidaze i stvaranje superoksida u neutrofilima (Calder i Zurier, 2001). Inhibitorno djeluje i na sintezu leukotriena (Belch i Hill, 2000). Navedenim se mogu objasniti povoljni učinci primjećeni kod suplementacije zdravih ispitanika s GLA: primjenom 2.4 g/dnevno GLA iz ribe bogate GLA smanjeno je stvaranje proupalnih citokina u monocitima, smanjena aktivnost limfocita i kemotaksija neutrofila (Calder i Zurier, 2001).

Prehrana bogata GLA (18:3n-6) podiže razinu svog derivata, DGLA (20:3n-6), i njenu ugradnju u stanične membrane što se povezuje s pozitivnim učincima (Belch i Hill, 2000). Uobičajenom prehranom dostupna je samo mala količina GLA, uglavnom zbog spore i nedovoljne konverzije iz linolne kiseline koja služi kao preteča (Slika 2.). Ipak, neka ulja uključujući ulje sjemenki boražine (koje će kasnije biti detaljnije opisano) bogati su izvori

DGLA (Adam, 1995; Leventhal i sur., 1993). Ovakvi koncentrirani izvori potrebni su za postizanje potrebnih količina DGLA. U studiji provedenoj na zdravim pojednicima, Calder i Zurier (2001) zaključili su da je za postizanje mjerljivih učinaka na imunitet potrebno unijeti između 1 i 2.4 g GLA/dnevno. Iako su do danas provedene brojne studije učinkovitosti GLA kod pacijenata s reumatoidnim artritisom velik dio njih, prema sadašnjim kriterijima, ne udovoljava standardima kvalitete: korištene su preniske doze ispitivane tvari, vrijeme ispitivanja nije bilo dovoljno dugo ili je korišten neadekvatan placebo (Belch i Hill, 2000). Od pet adekvatno provedenih studija u kojima je korišteno između 0.36 i 2.8 g/dnevno GLA, kroz period od 12 do 52 tjedna, sve su izvijestile o kliničkom poboljšanju: kraćem trajanju jutarnje ukočenosti, smanjenom broju natečenih i bolnih zglobova i smanjenoj upotrebi nesteroidnih protuupalnih lijekova (Calder i Zurier, 2001).

Zurier i sur. (1996) uspoređivali su primjenu 2.8 g/dnevno GLA s placebom (suncokretovo ulje) tijekom 6 mjeseci kod 56 pacijanata oboljelih od reumatoidnog artritisa. Nakon završenih 6 mjeseci ispitivanja, kroz idućih 6 mjeseci, obje skupine primale su GLA. Tijekom prvih 6 mjeseci uočeno je statističko smanjenje simptoma bolesti u skupini koja je uzimala GLA u odnosu na placebo skupinu, a nakon drugih 6 mjeseci ispitivanja poboljšanje je primjećeno u obje skupine. Stoga se može zaključiti da unos GLA može dovesti do poboljšanja simptoma reumatoidnog artirtisa, iako se svi istraživači slažu da je potrebno provesti detaljnija istraživanja (Darlington i Stone, 2001; Belch i Hill, 2000; Adam, 1995).

4.2.5 Antioksidansi

Prema definiciji, oksidacijski stres predstavlja pomak ravnoteže u staničnim oksidacijsko-redukcijskim reakcijama prema oksidaciji, odnosno prekomjernom stvaranju slobodnih radikala koje antioksidacijski sustav ne može ukloniti (Čvorišćec i Čepelak, 2009). Reaktivni kisikovi (ROS) i dušikovi spojevi (RNS) stvaraju se u upaljenom tkivu, unutar zglobova, hipoksičnim reperfuzijskim mehanizmima (McAlindon i sur., 1996a; Adam 1995). Zbog sposobnosti hvatanja ili smanjenja nastajanja spojeva kao što su superoksid, vodikov peroksid ili peroksinitrit, antioksidativni sustav u tijelu ima ključnu ulogu u ublažavanju upale. Mnogobrojne su podjele spojeva s antioksidativnom aktivnošću, a prema mjestu djelovanja razlikujemo stanične (enzimi: superoksid-dismutaza, katalaza i glutation-peroksidaza) izvanstanične i membranske (α-tokoferol, β-karoten koenzim Q) (Čvorišćec i Čepelak, 2009).

4.2.5.1 Vitamini A, C, E i β-karoten

Većina studija koja je proučavala učinak antioksidanasa na reumatoidni artritis koristila je antioksidanse iz hrane, kao što su β-karoten i vitamini C i E.

4.2.5.1.1 Opis i funkcija vitamina A, C i E i β-karotena

Vitamin A je naziv koji se koristi za retinol, retinal i retinoičnu kiselinu, a odnosi se na prosječan unos vitamina A i provitamina A, karotenoida, koji se pregradnjama u organizmu prevode u retinol. Postoji oko 50 vrsta karotenoida (α-, β- i γ- karotenoidi i kriptoksantin) koji su potencijalni izvori vitamina A (Rayman i Callaghan, 2006; Bender i Bender, 1997). Dok je primjena vitamina A kao antioksidansa ograničena zbog toksičnosti visokih doza β-karoten je snažniji antioksidans sa povoljnijim toksikološkim profilom te je od svih karotenoida najviše proučavan kod reumatskih bolesti.

Vitamin C ima dvije glavne uloge važne u artritisu: djeluje kao antioksidans te je neophodan za sintezu kolagena. Najvažniji je u vodi topljivi antioksidans unutar i izvan stanice, sa sposobnošću hvatanja superoksidnih, hidroksilnih, tiolnih i peroksilnih radikala. Kao kofaktor lizil- i prolil-hidroksilaza sudjeluje u hidroksilaciji specifičnih ostataka prokolagena koji stabiliziraju kolagensko vlakno (Darlington i Stone, 2001). Askorbat reagira s α-tokoferoksilnim radikalom pri čemu se sam oksidira u dehidroaskorbinsku kiselinu te na taj način "čuva" vitamin E u membranama stanica (Čvorišćec i Čepelak, 2009). Status vitamina C često je snižen kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom.

Vitamin E ima osam formi α-, β-, γ- i δ-tokoferoli i tokotrienoli, od kojih je biološki najaktivniji α-tokoferol. Vitamin E je najvažniji lipofilni antioksidans koji štiti stanične membrane hvatajući peroksilne radikale i prekidajući tako lančanu reakciju lipidne peroksidacije. Vitamin E također sprječava otpuštanje arahidonske kiseline iz fosfolipida te posljedično stvaranje eikozanoida čime ostvaruje blagi protuupalni učinak (Adam, 1995).

4.2.5.1.2 Istraživanja uloge vitamina A, C, E i β-karotena u RA

Brojne studije pokazale su da niska razina antioksidansa u organizmu predstavlja čimbenik rizika za razvoj reumatoidnog artritisa. U kontrolnoj studiji u Finskoj u kojoj je sudjelovalo 1419 ispitanika istraživana je povezanost antioksidativnog statusa i pojavnosti reumatoidnog artritisa (Heliövaara i sur., 1994). Tijekom 20-godišnjeg praćenja, 14 prvotno zdravih ljudi obolilo je od reumatoidnog artritisa. U uzorcima seruma određene su koncentracije α-tokoferola, β-karotena i selena. Povećan rizik za razvoj reumatoidnog artritisa povezan je s niskim razinama svakog od navedenih nutrijenata, pri čemu je najveća učestalost primjećena kod ispitanika s najnižim koncentracijama. U prospektivnoj studiji, Comstock i sur. (1997)

istraživali su 21 od ukupno 50 pacijenata koji su razvili reumatoidni artritis u skupini od 20305 zdravih pojedinaca. U pohranjenim uzorcima pacijenata i kontrola određivaβ se -karoten, retinol i α-tokoferol. Kod pojedinaca koji su obolili od reumatoidnog artritisa utvrđene su snižene vrijednosti serumskih koncentracija svih nutrijenata na početku studije u odnosu na kontrolu. Obje ove studije ukazuju na povezanost niskog statusa antioksidanasa i većeg rizika reumatoidnog artritisa.

Knekt i sur. (2000) također su proveli prospektivnu studiju razine -tokoferola i rizika reumatoidnog artritisa kod 18709 ispitanika. Uočen je znatno manji rizik nastanka reumatoidnog artritisa kod onih koji su imali bolji status α-tokoferola. Paredes i sur. (2002) proučavali su status vitamina A, E, lipida i biljega upale kod 30 pacijenata s reumatoidnim artritisom i 30 kontrola. Kod pacijenata su uočene veće razine upalnih biljega i snižene plazmatske koncentracije vitamina A u odnosu na kontrolnu skupinu. Zaključeno je da kronična upala utječe na razinu antioksidanasa kod pacijenata s RA.

Suplementacija vitaminom E proučavana je u nekoliko kliničkih studija koje su ukazale na različitost između RA i OA. U navedenim studijama nije pronađena značajna korelacija statusa vitamina E i poboljšanja simptoma OA, ali je kod pacijenata sRA uočena značajna obrnuto proporcionalna povezanost između plazmatskih koncentracija vitamina E i boli (Scherak i Kolarz, 1991). Do sličnih zaključaka došli su i Edmonds i suradnici (1997) provodeći randomiziranu, placebom kontroliranu, dvostruko slijepu studiju na 42 pacijenta s RA koji su dnevno uzimali 1200 mg α-tokoferola ili placeba umjesto lijekova (NSAID, analgetici i DMARD) kroz 12 tjedana. Intenzitet boli bio je znatno manji kod skupine koja je uzimala vitamin E, iako se u kliničkim značajkama upale ili oksidativnih promjena nije vidio utjecaj. Druga randomizirana, dvostruko slijepa studija u kojoj je sudjelovalo 85 hospitaliziranih pacijenata s kroničnim artritisom, koja je uspoređivala suplementaciju vitaminom E (3 × 400 mg/d) s terapijom Na-diklofenakom pokazala je pozitivan učinak na druge parametre bolesti, kao i u boli (Wittenborg i sur., 1998). Nakon 3 tjedna primjene, kod obje grupe uočeno je poboljšanje svih kliničkih parametara: jutarnje ukočenosti, snage zahvata i boli) zbog čega je zaključeno da suplementacija visokim dozama α-tokoferola može biti jednako učinkovita kao i terapija diklofenakom (Wittenborg i sur., 1998).

4.2.5.1.3 Zaključci i preporuke o važnosti antioksidansa u RA

Pregledom svih pronađenih studija važnosti obrazaca prehrane i unosa dodataka prehrani kod artritisa, čini se da vitamin E nije učinkovit u terapiji OA, ali može ostvarivati analgetsko djelovanje kod pacijenata s RA (Edmonds i sur., 1997). Edmonds i sur (1997) pretpostavili su

da analgetski učinak nastaje zbog interakcije -tokoferola i dušikova oksida. Prema ovim nalazima uočava se potreba održavanja adekvatne koncentracije vitamina E u organizmu. Alternativno, reumatoidnim pacijentima moguće je preporučiti kraće razdoblje suplementacije (do 12 tjedana) vitaminom E (iako je razina od 1200 mg/dnevno, korištena u gore navedenim studijama, vrlo visoka), kako bi se vidjelo je li nastupilo smanjenje boli, ili ako bi se moglo postići smanjenje doze NSAID-a (Abate i sur., 2000).

Dovoljan unos vitamina C je neophodan kako bi osigurao regeneraciju vitamina E u staničnim membranama, a obzirom da je vitamin C topljiv u vodi vrlo rijetko se postižu adekvatne koncentracije u organizmu jer se sav evenutalni višak izluči urinom. Prema podacima dobivenim u istraživanju u Ujedinjenom Kraljevstvu, njegova je koncentracija kod starijih osoba, posebno onih koji su smješteni u ustanovama, ispod preporučene (45% ispitanika) (Bates i sur., 1999). Ukoliko se preporuča suplementacija vitaminom C, potrebno je naglasiti da se apsorpcija mijenja s unosom: unosom do 180 mg/dnevno, 70% se apsorbira, ali kad se postigne unos od 1 g/dnevno, apsorpcija se smanjuje na 15% (Rayman i Callaghan, 2006). Prema Benderu (2002), kod zdravih pojedinaca, unos od 100 mg/d zadovoljava tkivne potrebe, ali to nije slučaj kod pojedinaca u stanju oksidativnog stresa koji zahtijevaju veće količine (Bender, 2002). Ipak, čak i u tom slučaju, dnevna suplementacija veća od 500 mg nije od koristi jer u višim dozama vitamin C može djelovati prooksidativno (Fisher i Naughton 2004).

Trenutno nema dovoljno čvrstih dokaza za preporuke o potrebi za povećanjem unosaβ -karotena kod pacijenata sa RA, ali imajući u vidu rezultate observacijskih studija da je povišeni rizik za RA povezan s niskom razinom β-karotena, bilo bi dobro osigurati kvalitetan unos karotenoidima-bogatog povrća.

Imajući u vidu upalno stanje koje leži u podlozi reumatoidnog artrtisa i povećane potrebe za ovim nutrijentima, prehrambeni unos svih antioksidativnih hranjivih tvari trebao bi zadovoljiti barem preporučene dnevne količine.

4.2.5.2 Selen

Selen je kofaktor glutation-peroksidaze, enzima koji katalizira razgradnju peroksida stvorenih tijekom oksidacijskog metabolizma te na taj način štiti organizam od nakupljanja lipidnih peroksida i slobodnih radikala koji oštećuju stanične membrane. Dnevna potreba za selenom kod zdravih ljudi iznosi oko 55µg za žene i oko 70µg za muškarce, a sadržaj u hrani ovisi o

količini proteina i sadržaju selena u tlu (Čvorišćec i Čepelak, 2009). Selen ima i druge biološke uloge nevezane uz antioksidativno djelovanje; može inducirati tkivne inhibitore metaloproteinaza matriksa i time smanjiti razgradno djelovanje metaloproteinaza matriksa (Yoon i sur., 2001). Nadalje, može inhibirati neovaskularizaciju, koja je ključna u razvoju reumatoidnog sinovitisa (Rayman i Callaghan, 2006).

4.2.5.2.1 Istraživanja sa selenom

Dok je u nekim studijama uočeno da je bolji status selena povezan sa smanjenim rizikom razvoja RA, u drugima nije. Niske koncentracije selena u serumu ili plazmi izmjerene su kod pacijenata s reumatoidnim artritisom diljem svijeta (u usporedbi s kontrolama) (Tarp, 1994). Pretpostavka da smanjena koncentracija selena nastaje kao odgovor na upalno stanje potkrijepljena je brojnim studijama koje su pronašle povezanost između koncentracije selena i kliničkih i biokemijskih pokazatelja upale (Maehira i sur., 2002; Tarp, 1995). U studiji Aasetha i suradnika (1998) primjenom 600 μg selena u periodu od 8 mjeseci postignuta su značajna poboljšanja kliničkih simptoma RA. Peretz i sur. (1992) proučavali su 15 žena koje pate od RA preko 5 godina. Kao dodatak klasičnoj terapiji, uzimale su 200 μg selena dnevno ili istu količinu placeba kroz 90 dana. Primijećeno je znatno smanjenje boli, upaljenih zglobova i odgođena reakcija preosjetljivosti na koži, što upućuje na poboljšanu staničnu imunost. Zanimljivo je da druga, dvostruko slijepa placebom kontrolirana studija istih autora (Peretz i sur., 2001) nije potvrdila klinički značajne učinke selena pretpostavljene u ranijoj studiji iz 1992. 55 reumatoidnih pacijenata također je primalo 200 μg/d selena ili placebo kroz period od 90 dana. Značajno poboljšanje prema kliničkim parametrima primijećeno je u obje skupine. Dakle, unatoč pretpostavkama o blagotvornom djelovanju u stanjima upale, nije sa sigurnošću pokazan značajan klinički utjecaj primjene selena u reumatoidnom artritisu (Peretz i sur, 2001).

4.2.6 Bakar, cink i RA

Cink se u tijelo unosi hranom i vodom. Normalnom se prehranom na dan unosi 10 do 15 mg cinka (Čvorišćec i Čepelak, 2009). Potreban je za rast, keratinizaciju kože, sintezu proteina i razgradnju vezivnog tkiva i antioksidativno djelovanje superoksid dismutaze (Frausto da Silva i Williams, 2001). Bakar je esencijalan element u tragu potreban za rast i normalan metabolizam. Utječe na funkciju mitohondrija te eritropoezu. Zajedno sa cinkom ključan je dio metaloenzima važnih u izgradnji izvanstaničnog matriksa. Sintetska i degradacijska uloga cinka i bakra su ključne u održavanju vezivnog tkiva. U kontekstu artritisa, deficit bakra može

utjecati na nepravilno stvaranje kolagena (Frausto da Silva i Williams, 2001), a deficit bakra ili cinka u hrani značajno će smanjiti koncentraciju superoksid dismutaze što može potaknuti oksidativno oštećenje (Fang i sur., 2002; Adam, 1995).

4.2.6.1 Istraživanja s bakrom i cinkom

Niska serumska razina cinka kod reumatoidnih pacijenata jest očigledna (Peretz i sur. 1993; Naveh i sur., 1997), ali ne zna se da li je to posljedica upale i bolesti ili smanjenog unosa putem hrane (Honkanen i sur., 1991b; Peretz i sur., 1993). Kod upalnih reumatskih bolesti dolazi do redistribucije elementa unutar različitih dijelova tijela (Shenkin, 1995), stoga smanjena koncentracija cinka u plazmi može biti odraz redistribucije elementa u akutnom odgovoru. Obrnuto, razine bakra tijekom akutnog odgovora rastu te se u stanju upale normalno mogu naći povišene vrijednosti (Shenkin, 1995). Smanjena aktivnost superoksid dismutaze primijećena je u istraživanju provedenom u Koreji u kojem je 97 pacijenata sa RA uspoređivano s 97 osoba iz kontrolne skupine (Bae i sur., 2003). Ovakvi podaci upućuju na moguću korist povećanja aktivnosti ovog enzima. U istraživanjima koja su proučavala učinkovitost suplementacije bakrom i cinkom kod pacijenata sa RA nije dokazana njihova djelotvornost. Peretz i sur. (1993) proveli su istraživanje u kojem je sudjelovalo 18 pacijenata sa RA i 9 zdravih osoba. Tijekom 2 mjeseca pacijenti su primali placebo ili cink u dozi od 45 mg/dnevno. Kliničke i biološke procjene provedene su na početku, nakon 30 i nakon 60 dana suplementacije. U istraživanju je zaključeno kako suplementacija cinkom nema pozitivne učinke na parametre upalnog statusa i aktivnost bolesti (Peretz i sur., 1993). U drugoj studiji u kojoj se istraživala malapsorpcija cinka, autori navode malapsorpciju cinka kao uzrok deficita kod RA pacijenata (Naveh i sur., 1997). Time se može objasniti zašto u studiji Peretza i sur. (1993) nije uočeno poboljšanje nakon suplementacije cinkom.

Iako rezutlati meta-analize upućuju da su u reumatoidnom artritisu općenito prisutne povećane koncentracije bakra i smanjene koncenrtacije cinka (Xin, 2015), nema relevantnih podataka o koristi suplemenatcije. S obzirom na važnost u sintezi i razgradnji vezivnog tkiva kao i ulozi u superoksid dismutazi, preporuča se unos u količinama koje odgovaraju preporučenim dnevnim količinama za zdravu populaciju.

4.2.7 Željezo

Primarna uloga željeza je prijenos kisika i njegova pohrana u mišićima. Također je važan stimulator stanične proliferacije i nastanka imunoglobulina (Adam, 1995). Željezo može imati i prooksidativne i antioksidativne učinke (Rayman i Callaghan, 2006). Anemija se javlja kod 33% do 60% pacijenata sa RA (Wilson i sur., 2004). Iako više čimbenika može potaknuti njezin razvoj u RA (Fitzsimons i Sturrock, 2002), u oko 60% slučajeva radi se o anemiji zbog kronične bolesti (Fitzsimons i Sturrock, 2002; Punnonen i sur., 2000). Stoga se često uočava niska razina željeza u plazmi unatoč stvarnom statusu željeza u organizmu (Adam, 1995). Mehanizam anemije kronične bolesti u reumatoidnom artritisu nije u potpunosti razjašnjen, ali se povezuje sa povećanom sintezom upalnih citokina, posebno IL1 i TNF-α. Pad plazmatske koncentracije željeza korelira sa stupnjem upalnog procesa (Halliwell i Gutteridge, 1999). Važno je razlučiti one pacijente kod kojih terapija željezom može ostvariti pozitivne učinke od onih kod kojih se radi o anemiji kronične bolesti, gdje uzimanje željeza ne dovodi do oporavka. Dok je dovoljan unos željeza hranom neophodan, visoke razine mogu doprinijeti stvaranju reaktivnih kisikovih i dušikovih spojeva (uključujući hidroksilne radikale tijekom Fentonove reakcije), lipidnoj peroksidaciji i oksidativnom stresu (Fisher i Naughton, 2004). Stoga suplementacija željezom može djelovati štetno, pogoršavajući upalu zbog čega se ne treba primjenjivati ukoliko laboratorijski nalazi ne potvrđuju da se radi o njegovom stvarnom deficitu, stoga se preporuča praćenje statusa željeza redovitim liječničkim kontrolama.

4.2.8 Vitamin D

Normalan metabolizam kosti ovisi o prisutnosti vitamina D unesenog hranom (vitamin D2 iz hrane biljnog ili vitamin D3 iz hrane životinjskog porijekla) ili sintetiziranog u tijelu djelovanjem sunčeva svjetla (UVB) na kožu (vitamin D3). Vitamin D se hidroksilacijskim reakcijama u jetri i bubrezima prevodi u aktivni hormon, kalcitriol (1,25-dihidroksivitamin D). Niska koncentracija vitamina D negativno utječe na metabolizam kalcija i stvaranje kosti (McAlindon i Felson, 1997). Osim što utječe na mineralizaciju kostiju, djeluje i kao imunosupresiv što je važno u stanjima pretjerane aktivnosti T-stanica kao što je reumatoidni artritis (DeLuca i Cantorna, 2001). Iako mehanizam nije razjašnjen, uzrokuje promjene u citokinskoj ekspresiji (DeLuca i Cantorna, 2001). Dugotrajna terapija glukokoritkoidima također može potaknuti razvoj osteoporoze u čijoj prevenciji važnu ulogu ima vitamin D.

4.2.8.1 Istraživanja uloge vitamina D u RA

Dosadašnjim istraživanjima uočena je činjenica da je aktivnost bolesti povezana s razinom vitamina D: koncentracija 1,25-dihidroksivitamina D u serumu bila je niža kod pacijenata s aktivnijom bolesti u odnosu na manje aktivnu (Zittermann, 2003). Povezanost vitamina D s rizikom od pojave RA proučavana je u jednoj prospektivnoj studiji u kojoj je sudjelovalo 29368 žena u dobi između 55 i 59 godina (Merlino i sur., 2004). Ukupni status vitamina D bio je obrnuto proporcionalan riziku pojave RA kod starijih žena. Suplementacija 1,25-dihidroksivitaminom D na animalnom modelu, znatno je smanjila rizik reumatoidnog artritisa (DeLuca i Cantorna, 2001). Ipak, kliničke studije učinkovitosti suplementacije vitaminom D na pojavnost i tijek bolesti ne daju jasne rezultate. U studijama u kojima je dokazana učinkovitost suplementacije primjenjivane su visoke doze: 250 μg/d vitamina D ili 50 μg/d 25-hidroksivitamina D, ili 2 μg/d 1,25-dihidroksivitamina D (kalcitriol) (Zittermann, 2003). Status vitamina D razlikuje se kod različitih populacijskih skupina (Zittermann, 2003), a ovisi o unosu, dobi, životnom stilu i zdravstvenom stanju pojedinca. U studiji provedenoj u Velikoj Britaniji zaključeno je kako 97-99% ljudi starijih od 65 godina ne postiže ciljanu plazmatsku koncentraciju vitamina D od 25 nmol/l (Bates i sur., 1999). Kod pacijenata sa RA čest je nizak unos vitamina D i kalcija (Martin, 1998; Morgan i sur., 1997). Epidemiološke studije pokazuju da preko 60% pacijenata s RA ima serumske koncentracije 25-hidroksivitamina D ispod 50 nmol/l, a 16% pacijenata ima koncentracije koje upućuju na deficit (< 12.5 nmol/l) (Zittermann, 2003). Čini se da povećani unos vitamina D tijekom terapije RA lijekovima iz skupine DMARD-a pridonosi boljoj kliničkoj slici, ali to je još potrebno potvrditi daljnjim istraživanjima (Lourdudoss i sur, 2017). Neki autori smatraju da bi dnevni unos vitamina D kod pacijenata s RA trebao biti i 100 μg/dnevno (Zittermann i sur., 2003), obzirom da je nizom kliničkih studija suplementacija oralnim dozama vitamina D ili 25-hidroksivitamina D od 50 μg/d neučinkovita u poboljšanju simptoma reumatoidnog artritisa (Zittermann, 2003). Iako nema dovoljno čvrstih dokaza o učinkovitosti vitamina D na aktivnost bolesti, uzimajući u obzir njegova imunosupresivna svojstva, važnost u metabolizmu kalcija, stvaranju kosti, sintezi proteoglikana i modulaciji citokinske ekspresije, reumatoidnim pacijentima, koji imaju povećani rizik od razvoja osteoporoze, bi se trebao preporučiti veći unos vitamina D (Tedeschi i Costenbader, 2016).

4.3 EKTRAKTI BILJAKA U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA

Sve veća popularnost alternativnih terapija uočena je kod pacijenata oboljelih od kroničnih bolesti. Neki pripravci mogu imati pozitivne učinke, no treba biti oprezan zbog moguće toksičnosti (Little i Parsons, 2001; Tao i sur., 2001).

4.3.1 Ekstrakt zelenog čaja

Zeleni čaj ekstrakt je biljke *Camellia sinensis*. Za razliku od crnog čaja, nije fermentiran. Sadrži skupinu polifenola poznatih kao katehini, koji imaju antioksidativno i protuupalno djelovanje; inhibiraju sintezu TNF-α i metaloproteinaza matriksa ograničavajući tako angiogenezu (Adcocks i sur., 2002). Nakon oralne primjene polifenola iz zelenog čaja kod miša je primjećeno znatno smanjenje artritisa i smanjena ekspresija upalnih medijatora kao što su COX-2, IFN-γ i TNF-α u zglobovima (Haqqi i sur., 1999). Mikromolarne koncentracije katehina (0.2–20 μmol/L) pokazale su učinkovitost u inhibiciji razgradnje proteoglikana i kolagena tipa II na kulturi humane hrskavice (Adcocks i sur., 2002).

Pretpostavlja se da je mehanizam kondroprotektivnog učinka drugačiji od protuupalnog učinka koji se ostvaruje inhibicijom sinteze citokina. Autori pretpostavljaju da se radi o anti-proteolitičkom djelovanju (Adcocks i sur., 2002). To je potvrđeno u drugoj studiji gdje su esteri galne kiseline iz zelenog čaja i pri nižoj koncentraciji (0.002–2 μmol/L) učinkovito inhibirali agrekanaze koje razgrađuju agrekan u hrskavici, glavni konstituent zglobne hrskavice (Vankemmelbeke i sur., 2003).



Slika 5. Ekstrakt zelenog čaja

(preuzeto s www.legionathletics.com)

Konzumacijom zelenog čaja u plazmi postižu se koncentracije katehina oko 0.1–5 μmol/L s vremenom poluživota od nekoliko sati, stoga se protektivni učinak na integritet hrskavice

može ostvariti ukoliko se takva koncentracija može postići u zglobu (Vankemmelbeke i sur., 2003). Dakle, može se zaključiti da postoji mogućnost povoljnog učinka konzumacije zelenog čaja u prevenciji progresije razgradnje hrskavice, ali su potrebne detaljnije kliničke studije. U međuvremenu, obzirom da se zeleni čaj već stoljećima koristi bez negativnih posljedica, njegova konzumacija se preporuča.

4.3.2 Đumbir

Đumbir (*Zingiberaceae*) je trajna gomoljasta biljka iz porodice ljiljana. Po svojim protuupalnim svojstvima poznat je preko 2000 godina, te se koristi kod reumatizma, mučnina i bolesti putovanja (Altman i Marcussen, 2001).



Slika 6. Đumbir

(preuzeto s http://www.centarzdravlja.hr)

Đumbiru svojstvena aroma i okus rezultat su mješavine gingerola, zingerona i shoagola, a uz to, izvor je i β-karotena, kapsaicina, kurkumina i salicilata (Altman i Marcussen, 2001). Tri su glavna mehanizma kojima se objašnjava pozitivan učinak đumbira na artritis:

1. Smanjuje upalu inhibicijom ciklooksigenaze i lipooksigenaze te sintezu leukotriena (Altman i Marcussen, 2001)
2. Smanjuje stvaranje TNF-α inhibicijom genske ekspresije (pokazano na humanim sinovicitima i kondrocitima) (Altman i Marcussen, 2001)
3. Analgetsko djelovanje komponenti 6-gingerola i 6-shogaola (Thorn Research 2003)

Učinak ekstrakta đumbira na simptome reumatske bolesti istraživan je u dvjema kliničkim studijama (Srivastava i Mustafa, 1992) gdje je u obje studije zamijećeno smanjenje boli i

oticanje zglobova. Na žalost, zbog relativno niske kvalitete provedenih studija, na temelju dobivenih rezultata nije moguće donijeti sigurne zaključke o njegovoj učinkovitosti. U recentnijoj studiji Wigler i sur. (2003) proučavali su učinak 1000 mg/dnevno ekstrakta đumbira kod 29 pacijenata s osteoartritisom tijekom 6 mjeseci. Tijekom prva tri mjeseca, ekstrakt đumbira nije pokazao učinak značajan učinak u odnosu na placebo, ali nakon 6 mjeseci, ekstrakt đumbira pokazao se djelotvornim u smanjenju boli i funkcionalnosti u odnosu na placebo skupinu. Čini se da đumbir može povoljno djelovati na smanjenje boli u koljenu kod osteoartritisa, ali za reumatoidni artritis nisu dokazani takvi učinci (Altman i Marcussen, 2001). Gastrointestinalni učinci, kao što su loš okus ili dispepsija, bili su češći kod pacijenata koji su uzimali đumbir (Altman i Marcussen, 2001). Slični učinci primijećeni su i u drugoj studiji (Bliddal i sur., 2000), no oni nisu smatrani ozbiljnim neželjenim učincima. Đumbir se nalazi na „GRAS“ listi FDA, stoga bi ekstrakti đumbira trebali imati dobar sigurnosni profil. Iako nema poznatih interakcija s lijekovima, savjetuje se oprez osobama koje su na antikoagulantnoj terapiji zbog njegova učinka na trombocite (Thorne Research 2003). Uobičajen unos iznosi 1–4 g/dnevno u odvojenim dozama (Thorne Research 2003). Drugi izvori predlažu maksimalnu dozu od 2 g/dnevno đumbira u prahu ili 400 mg/dnevno suhog ekstrakta u tri odovojene doze (Rayman i Callaghan, 2006). Obzirom da trenutno još uvijek nema dovoljno podataka i da su potrebna daljnja istraživanja, potrošači bi trebali biti oprezni obzirom da nema validiranih preporuka optimalne doze ili oblika.

4.3.3 *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw, vražja kandža)

H. procumbens, poznata pod nazivom vražja kandža pripada u porodicu Pedaliaceae (Setty i Sigal, 2005). Harpagoside se smatra protuupalnom komponentom (Huang i sur., 2006). Pretpostavlja se da ekstrakt korijena ima inhibitorni potencijal na NO, upalne cytokine (IL-6, IL-1β, i TNF-α), i PGE_2, te prevenira metabolizam arahidonske kiseline inhibicijom COX-2 te time smanjuje upalu (Gyurkovska i sur., 2010; Fiebich i sur., 2001; Loew i sur., 2001). U randomiziranim kontroliranim istraživanjima primjećena je učinkovitost vražje kandže u remisiji osteoartritisa (McGregor i sur, 2005). Nasuprot tome, u studiji u kojoj su sudjelovali pacijenti s RA nije primijećena remisija niti objektivno poboljšanje tijekom 12 tjedana svakodnevnog uzimanja 410mg tekućeg ekstrakta *H. procumbens*'s (Grahame i Robinson, 1981). Neželjeni učinci najviše se odnose na gastrointestinalne simptome zbog čega je primjena kontraindicirana kod bolesnika koji pate od gastričnih ili duodenalnih ulkusa, žučnog kamenca ili dijabetesa (Setty i sur, 2005).

4.3.4 *Curcuma longa*

Curcuma longa, poznata pod nazivom kurkuma, indijska je autohtona biljka (Nishiyama i sur, 2005). Najvažniji metabolit je kurkumin kojem se pripisuju protuupalna svojstva ove biljke (Jurenka, 2009). Provedene su mnoge kliničke studije u kojima je proučavano protuupalno djelovanje kurkumina. Rezultati tih studija upućuju da kurkumin može biti učinkovit u suzbijanju upale u reumatoidnom artritisu i smanjenju simptoma kod aktivnog oblika bolesti, prvenstveno oticanju zglobova i jutarnje ukočenosti (Ghasemian i sur, 2016). Provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija koja je proučavala učinkovitost dvije doze kurkumina u usporedbi s placebom (Amalraj i sur, 2017). 12 pacijenata u svakoj skupini primalo je placebo, 250 mg ili 500 mg kurkumina dvaputa dnevno kroz 90 dana. Učinak na terapiju praćen je određivanjem koncentracije CRP-a, sedimentacije eritrocita i reumatoidnog faktora. Primijećeno je statistički značajno poboljšanje svih parametara kod primjene obje doze kurkumina u odnosu na početak istraživanja i u usporedbi sa placebom. Rezultati ovog istraživanja upućuju da kurkumin djeluje analgetski i protuupalno već pri dozi od 250 mg koja se uzima dvaput dnevno. Obje doze bile su dobre podnošljivosti te nisu primijećeni neželjeni učinci. Povoljni učinci kurkumina uočeni su i kod drugih upalnih stanja kao što su dispepsija, gastrični ulkusi, sindrom iritabilnog kolona ulcerozni kolitis i psorijaza (Hanai i sur, 2006; Holt i sur, 2005; Heng i sur 2000).

4.3.5 *Borago officinalis*

Borago officinalis, poznata još pod nazivom boražina, pripada porodici Boraginaceae i raste u području Europe i sjeverne Afrike (Miceli i sur, 2014). Ova biljka bogat je izvor GLA, čiji povoljni učinci su opisani u poglavlju o lipidima. Udio GLA u ovoj biljci od 25% objašnjava njezino protuupalno djelovanje u reumatoidnom artritisu. Ipak, kontraidniciran je u trudnoći jer postoji rizik od pobačaja (Kast, 2001). Antireumatoidni potencijal ulja sjemenki boražine proučavan je u dvije randomizirane studije: u prvoj se uspoređivao učinak primjene 1.4 g/dnevno ulja sjemenki boražine sa placebom. Nakon 6 mjeseci primjene poboljšanje je primijećeno kod 36.8% ispitanika u terapijskoj skupini. U drugoj studiji tijekom 6 mjeseci pacijenti su uzimali dozu od 2.8 g/dnevno te je na kraju ispi tivanja poboljšanje primijećeno kod 64% ispitanika iz terapijske skupine u usporedbi sa 21% iz kontrolne (Soeken i sur, 2003). Na temelju ovoga može se pretpostaviti da ulje boražine može imati povoljan učinak kod reumatoidnog artritisa, ali nema podataka o preporučenim dozama.

4.3.6 Tripterygium wilfordii

Tripterygium wilfordii Hook F (TwHF), biljka je široko korištena u kineskoj tradicionalnoj medicini u terapiji mnogih bolesti. Ova biljka ostvaruje svoje učinke putem inhibicije mitogenom posredovane proliferacije limfocita i stvaranje proupalnih citokina te sintezu PGE2 preko COX-2 puta (Lipsky i Tao, 1997). Klinički učinak pokazan je kod doza većih od 360 mg dnevno (Tao i sur., 2002; Tao i sur., 2001). Povoljan učinak pokazan je i kod reumatoidnog artritisa ali nema dovoljno podataka o korisnosti i sigurnosti primjene iz kliničkih studija. Meta-analizom 22 studije primjećena je bolja učinkovitost suplementacije *Tripterygium wilfordii* u odnosu na terapiju sulfasalazinom, metotreksatom i leflunomidom (Wang i sur, 2016). Na temelju ovih rezultata, autori su pretpostavili da je *Tripterygium wilfordii* jedan od najboljih terapijskih pristupa. Gledajući učinkovitost, ova biljka čini se obećavajućom, ipak trenutno se ne mogu donijeti konkretni zaključci obzirom na nedovoljan broj kliničkih studija.

4.4 PREHRAMBENI PRISTUPI U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA

4.4.1 Isključujuća dijeta

Većina studija koje proučavaju učinkovitost izbacivanja pojedinih namirnica iz prehrane u dijetoterapiji različitih oboljenja temelje se na slučajnim zaključcima pojedinaca nakon što su izbjegavali određenu namirnicu, stoga se ne mogu donijeti čvrsti zaključci o takvim načinima prehrane. Poprilično je teško provesti dvostruke, kontrolirane studije izolacije namirnica. Najekstremniji oblik isključujuće dijete je post (u trajanju od 4 dana, maksimalno 7). Poznato je da post smanjuje mitogenom i antigenom posredovanu proliferaciju limfocita i suprimira stvaranje IL-2 i upalu (Danao-Camara i Shintani, 1999; Haugen i sur., 1999). Nakon sedmodnevnog posta kod reumatoidnih pacijenata primjećena je smanjena aktivnost CD4+ limfocita i njihov broj što ukazuje na imunosupresiju (Haugen i sur., 1999). U drugom istraživanju, 15 pacijenata koji su postili 7 do 10 dana osjetili su manju ukočenost i bol u zglobovima zbog čega su mogli smanjiti unos NSAID (Sköldstam i Magnusson, 1991). Tjedan dana nakon povratka normalnom/uobičajenom načinu prehrane, pozitivni učinci posta su nestali. Jasno je da je post rizičan oblik strategije, posebno u onoj skupini pacijenata koji već imaju rizik malnutricije, stoga se ovakav pristup ne može preporučiti.

4.4.2 Elementarna dijeta

Elementarna dijeta koristi se kako bi se postigla remisija kod aktivne Chronove bolesti koja je, kao i reumatoidni artritis, upalno stanje. Stoga se pretpostavilo da može biti učinkovita i kod reumatoidnog artritisa. Nutrijenti su svedeni na najjednostavnije oblike: aminokiseline, glukozu, srednje lančane trigliceride, vitamine, minerale i elemente u tragovima (Rayman i Callaghan, 2006). Holst-Jensen i sur. (1998) su proveli slijepu randomiziranu studiju na 30 pacijenata s reumatoidnim artritisom koji su bili podvrgnuti ili elementarnoj dijeti ili normalnoj prehrani kroz četiri tjedna. Pacijenti su praćeni kroz 6 mjeseci. Promatrani parametri su bili jutarnja ukočenost, intenzitet boli i pacijentova sveukupna procjena stanja. Dok je ispitivana skupina pokazala znatno smanjenje boli i indeksa tjelesne mase, jasna remisija postignuta je samo kod jednog pacijenta, stoga se ne može donijeti zaključak o povoljnom učinku elementarne dijete kod reumatoidnog artritisa.

4.4.3 Veganska i vegeterijanska dijeta

Vegeterijanska i veganska prehrana su načini prehrane s kojima su ljudi relativno dobro upoznati. Može ih se klasificirati na slijedeći način (Thomas, 2001):

- Veganska dijeta: ne konzumira se meso, perad, ribe, školjkaše, jaja ni mliječni proizvodi

- Laktovegeterijanska: ne konzumira se meso, perad, ribe, školjkaši, jaja, ali se konzumiraju mliječni proizvodi

Studije učinkovitosti pridržavanja veganskoj i laktovegeterijanskoj prehrani pokazale su ograničeni uspjeh kod pacijenata s RA. Statistički i klinički značajno poboljšanje primijećeno je kada je nakon posta (u trajanju 4 do 7 dana) uslijedila vegeterijanska prehrana u trajanju od tri ili više mjeseci (Muller i sur., 2001). Pregledom provedenih studija, Kjeldsen-Kragh (1999) zaključio je: „Post nakon kojeg se primjenjuje vegeterijanska prehrana ostvaruje najbolji utjecaj na aktivnost bolesti kod nekih pacijenata s reumatoidnim artritisom.“ Ipak, nakon prestanka pridržavanja vegeterijanskoj dijeti simptomi bolesti su se pogoršali. Hafstrom i sur. (2001) istraživali su na 66 pacijenata s RA učinkovitost bezglutenske veganske dijete (38 pacijenata) u usporedbi sa uravnoteženoom prehranom (28 pacijenata) tijekom jedne godine. Nakon devet mjeseci, 9 od 22 pacijenta (41%) u bezglutenskoj veganskoj skupini i 1 od 25 u kontrolnoj skupini (4%) zadovoljilo je kriterije poboljšanja. Razina IgG antitijela usmjerenih na glijadin i β-laktoglobulin snizila se samo kod pacijenata u veganskoj skupini. Obzirom na

značajnost dobivenih rezultata i činjenicu da veganska prehrana može dovesti do deficita mikronutrijenata, pacijentima s RA ne preporuča se ovakav oblik prehrane bez stručnog nadzora. Kjelsden-Kragh (1999) zaključuje: „Pod uvjetom da se mogu spriječiti štetni učinci na nutritivni status, dijetoterapija može biti vrijedan dodatak uobičajenoj terapiji reumatoidnog artritisa.“

4.4.4 Mediteranska prehrana

Mediteranska prehrana, koju karakterizira veliki unos ribe, voća, povrća te smanjeni unos zasićenih masti povezuje se sa povoljnim učincima na zdravlje uključujući i stanja kao što je reumatoidni artritis i s njime često povezan kardiovaskularni rizik (McKellar i sur, 2007). Obzirom na zastupljenost antioksidansa, omega-3 masnih kiselina i maslinovog ulja pretpostavlja se da mediteranska prehrana može ostvariti pozitivne učinke kod pacijenata s reumatoidnim artritisom. Pacijenti s RA (n = 56) bili su podvrgnuti mediteranskoj dijeti ili klasičnoj zapadnjačkoj prehrani (kontrolna skupina) kroz 12 tjedana (Sköldstam i sur., 2003). Pacijentima u ispitivanoj skupini savjetovala se konzumacija velikih količina voća, povrća, žitarica, ribe (posebno one ribe bogate omega-3 masnim kiselinama), orašastih plodova i sjemenki (s visokim udjelom ALA). Meso (svinjetina, govedina, janjetina ili ovčetina), i mesne prerađevine (sušeno meso, kobasice) bili su zamijenjeni ribom ili vegeterijanskim jelima, a za pripremu jela, pečenje i začinjanje salata preporučeno je maslinovo i repičino ulje. Margarin se bazirao na repičinom ulju. Za alkohol nisu bile dane preporuke, ali je savjetovana konzumacija zelenog ili crnog čaja. Klinička ispitivanja su se izvodila na početku, u trećem, šestom i dvanaestom tjednu istraživanja, a određivale su se koncentracije antioksidansa u plazmi i MDA, biljega okidacijskog/oksidativnog stresa u urinu (Hagfors i sur., 2003). U drugoj polovici 12-og tjednog istraživanja, primijećeno je smanjenje upale, bolja fizička funkcionalnost i vitalnost kod pacijenata na mediteranskoj dijeti u usporedbi s onima iz kontrolne skupine. Iako je zabilježen veći unos antioksidansima bogate hrane, nije primijećena razlika u koncentraciji MDA u urinu i plazmatskim vrijednostima antioksidanasa. Ipak, plazmatske razine vitamina C, retinola i urata su bile obrnuto proporcionalne ozbiljnosti kliničke slike RA (Hagfors i sur., 2003). Ovi rezultati ukazuju da mediteranska dijeta može poboljšati fizičku funkcionalnost i smanjiti upalu u RA. Ipak, potrebno je provesti dodatne studije kako bi se potvrdila ova saznanja. Učinak mediteranskog načina prehrane pripisuje se visokom sadržaju omega-3 masnih kiselina, većem omjeru omega-3 i omega-6 (čiji je koncept djelovanja opisan ranije) i zastupljenosti maslinovog ulja (Hagfors i sur., 2005). Maslinovo

ulje sadrži oleurepein, hidroksitirosol i oleokantal, za koje je dokazana snažna farmakološka aktivnost *in vitro* i *in vivo*, ali za dobivanje više informacija potrebne su daljnje studije (Parkinson i Cicerale, 2016). Oleokantal, komponenta ekstra djevičanskog maslinovog ulja, inhibicijom COX ostvaruje protuupalno djelovanje, a pripisuju mu se antitumorska svojsta (Cusimano i sur, 2017). Koncentracija u ulju varira ovisno o sorti masline i vremenu prešanja (Rayman i Callaghan, 2006). Uzimanje 50 g (4 jušne žlice) dnevno takvog ulja ekvivalentno je oko 10% doze ibuprofena koja se preporuča odraslima za smanjenje boli. Iako je to mala doza, može ostvarivati dodatne učinke ako se konzumira na dnevnoj bazi zajedno s ostalim pogodnostima mediteranske dijete. Zbog mogućnosti supresije aktivnosti bolesti i povoljnih učinaka na cjelokupno zdravstveno stanje, mediteranski način prehrane smatra se najprikladnijim pristupom kod pacijenata sa RA.

5 ZAKLJUČCI

Omega-3 masne kiseline blagotovorno djeluju na simptome reumatoidnog artritisa, ipak njihova primjena ne može zamijeniti klasičnu farmakološku terapiju. Konzumacija prosječno 3 g EPA i DHA dnevno značajno ublažava neke simptome RA. Učinkovitost omega-3 masnih kiselina može se pojačati istovremenom konzumacijom maslinovog ulja i smanjenim unosom omega-6 masnih kiselina.

Vitamin E ostvaruje analgetski učinak, stoga se treba održavati njegov adekvatan status.
Vitamin D ima višestruku ulogu u artritisu. Unatoč mogućnosti endogene sinteze status je često kompromitiran uglavnom zbog neadekvatnog izlaganja sunčevoj svjetlosti, nedovoljnog unosa hranom. Imajući u vidu veći rizik osteoporoze kod pacijenata sa RA preporuča se određivanje statusa vitamina D i suplemetacija po potrebi. Preporuča se unos od minimalno 25 μg/dnevno, a postoje indicije da veće doze (50 μg/dnevno) mogu pružiti poboljšanje simptoma kod reumatoidnog artritisa.

Obzirom da su ključni čimbenici u djelovanju SOD te na njihovu ulogu u sintezi i razgradnji vezivnog tkiva, potrebno je osigurati unos bakra i cinka u adekvatnim količinama pri čemu se ne bi smjelo višestruko prijeći vrijednosti preporučenih dnevnih količina jer mogu imati neželjene posljedice.

Anemija se često javlja kod pacijenata s reumatoidnim artritisom, ali suplementacija željezom opravdana je samo ukoliko laboratorijski nalazi ukazuju da se zaista radi o anemiji zbog nedostatka Fe, a ne o anemiji kronične bolesti. U suprotnom, nepotrebna suplementacija željezom može pogoršati simptome RA.

Pacijenti s RA mogu osjetiti olakšanje simptoma tijekom posta, ali nakon ponovnog uvođenja uobičajenog načina prehrane simptomi se vraćaju te postoji veliki rizik od pojave malnutricije, stoga se takav pristup ne preporuča.

Elementarna dijeta nije prikladna opcija u reumatoidnom artritisu.

Primjena veganske ili laktovegeterijanske prehrane nakon posta može ostvariti duže olakšanje simptoma kod nekih pacijenata sa RA.

Obzirom na visoku zastupljenost voća, povrća, maslinovog ulja i ribe koji su bogati izvori vitamina, minerala, antioksidanasa, omega-3 masnih kiselina i drugih nutrijenata, mediteranska prehrana predstavlja najbolji način prehrane za pacijente s RA.

Biljni pripravci mogli bi imati povoljan učinak na simptome RA, ali potrebna su daljnja istraživanja prije donošenja određenijih zaključaka. Prema dosad poznatim podacima povoljno na simptome djeluju zeleni čaj, kurkuma i ulje boražine, a najveći potencijal ima biljka *Tripterygium wilfordii*. Učinkovitost ovisi o dozi i trajanju suplementacije.

6 LITERATURA

Aaseth J, Haugen M, Forre O. Rheumatoid arthritis and metal compounds – perspectives on the role of oxygen radical detoxification. *Analyst*, 1998, 123, 3–6.

Abate A, Yang G, Dennery P, Oberle S, Schroder H. Synergistic inhibition of cyclooxygenase-2 expression by vitamin E and aspirin. *Free Radic Biol Med,* 2000, 29, 1135–1142.

Adam O. Review – Anti-inflammatory diet in rheumatic diseases. *Eur J Clin Nutr,* 1995, 49, 703–717.

Adam O, Beringer C, Kless T, Lemmen C, Adam A, Wiseman M, Adam P, Klimmek R, Forth W. Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 2003, 23, 27–36.

Adcocks C, Collin P, Buttle D. Catechins from green tea (*Camellia sinensis*) inhibit bovine and human cartilage proteoglycan and type II collagen degradation in vitro. *J Nutr*, 2002, 132, 341–346.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum,* 2010, 62, 2569-2581.

Altman RD, Marcussen KC. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2001, 44 (11), 2531–2538.

Amalraj A, Varma K, Jacob J, Divya C, Kunnumakkara AB, Stohs SJ, Gopi S. A Novel Highly Bioavailable Curcumin Formulation Improves Symptoms and Diagnostic Indicators in Rheumatoid Arthritis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Dose, Three-Arm, and Parallel-Group Study. *J Med Food*, 2017, 0, 0.

Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S, Yang R, Petasis NA, Serhan CN. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega -3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med*, 2005, 7, 201(5), 713–722.

Auger I, Roudier J. A function for the QKRAA amino acid motif: mediating binding of DnaJ to DnaK: implications for the association of rheumatoid arthritis with HLA-DR4. *J Clin Invest,* 1997, 99, 1818-1822.

Bae S-C, Kim S-J, Sung M-K. Inadequate antioxidant nutrient intake and altered plasma antioxidant status of rheumatoid arthritis patients. *J Am Coll Nutr*, 2003, 22(4), 311–315.

Bates CJ, Prentice A, Cole TJ, van der Pols JC, Doyle W, Finch S, Smithers G, Clarke PC. Micronutrients: highlights and research challenges from the 1994–95 National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *Br J Nutr*, 1999, 82, 7–15.

Belch JJ, Hill A. Evening primrose oil and borage oil in rheumatologic conditions. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71 (1 Suppl), 352S–356S.

Bender DA, Bender AE. Nutrition: a Reference Handbook. Oxford, Oxford University Press, 1997, str. 228, 257, 272, 372, 432, 436.

Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*, 2005, 21, 131–136.

Bliddal H, Rosetzsky A, Schlichting P, Weidner MS, Andersen LA, Ibfelt HH, Christensen K, Jensen ON, Barslev J. A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil,* 2000, 8(1), 9–12.

Calder PC, Field CJ. Fatty acids and the immune system. U: Nutrition and the Immune System. Calder PC, Field CJ, Gill HS, urednici, Wallingford, CABI, 2002, str. 57–92.

Calder PC, Zurier RB. Polyunsaturated fatty acids and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2001, 4, 115–121.

Cardiovascular risk associated with use of NSAIDs controversey, 2014., https://www.www.slideshare.net, pristupljeno 5. 3. 2017.

Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect of human tumor necrosis factor a and interleukin 1b production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr*, 1996, 63, 116–122.

Cleland LG, James MJ, Proudman SM. Food inflammation and the anti -inflammatory aspects of food. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2004, 13(Suppl), S26.

Comstock GW, Burke AE, Hoffman SC, Helzlsouer KJ, Bendich A, Masi AT, Norkus EP, Malamet RT, Gershwin. Serum concentrations of alpha tocopherol, beta carotene and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 1997, 56(5), 323–325.

Curtis CL, Harwood JL, Cent CM, Caterson B. Biological basis for the beneficial neutrachemical supplementation in arthritis. *Drug Discov Today,* 2004a, 9, 165–172.

Curtis CL, Rees SG, Cramp J, Flannery CR, Hughes CE, Little CB, Williams R, Wilson C, Dent CM, Harwood JL, Caterson B. Effects of n-3 fatty acids on cartilage metabolism. *Proc Nutr Soc*, 2002b, 61(3), 381–389.

Curtis C, Rees S, Evans R, Dent CM, Caterson B, Harwood JL. The effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on cartilage metabolism in patients with osteoarthritis: the results of a pilot clinical trial. Proceedings of the third European Federation for the Science and Technology of Lipids. Edinburgh, 5–8 September, 2004b, p. 216.

Cusimano A, Balasus D, Azzolina A, Augello G, Emma MR, Di Sano C, Gramignoli R, Strom SC, McCubrey JA, Montalto G, Cervello M.Oleocanthal exerts antitumor effects on human liver and colon cancer cells through ROS generation. *Int J Oncol*, 2017, 51(2), 533-544.

Čepelak I. Slobodni radikali i antioksidansi. U: Štrausova medicinska biokemija. Čvorišćec D, Čepelak I, Zagreb, Medicinska naklada, 2009, str.638-648.

Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija. Zagreb, Medicinska naklada, 2009, str. 124.

Danao-Camara TC, Shintani TT. The dietary treatment of inflammatory arthritis: case reports and review of the literature. *Hawaii Med J*, 1999, 58(5), 126–31.

Darlington LG, Stone TW. Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *Br J Nutr*, 2001, 85(3), 251–269.

Davis BC, Kris-Etherton PM. Achieving optimal essential fatty acid status in vegetarians: current knowledge and practical implications. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78(3 suppl), 640S–646S.

DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*, 2001, 15, 2579–85.

Devereux G. The immune system: an overview. U Nutrition and Immune Function. Calder PC, Field CJ, HS Gill HS, urednici, Wallingford, Cabi Publishing, 2002.

Dorner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol,* 2004, 16(3), 246–53.

Duncan K. Medical Nutrition Therapy for Rheumatic Disease. U: Krause's Food & Nutrition Therapy. Mahan L K, Escott-Stump S, urednici, St louis, Saunders Elsevier, 2008, str. 1042-1065.

Edmonds SE, Winyard PG, Guo R, Kidd B, Merry P, Langrish-Smith A, Hansen C, Ramm S, Blake DR. Durative analgesic activity of repeated oral doses of Vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. Results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Ann Rheum Dis*, 1997, 56, 649–55.

Egger G, Dixon J. Should obesity be the main game? Or do we need an environmental makeover to combat the inflammatory and chronic disease epidemics? *Obes Rev*, 2009, 10 (2), 237–249.

Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 2002, 18, 872–879.

Farrell DJ. Enrichment of hen eggs with n-3 long-chain fatty acids and evaluation of enriched eggs in humans. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68, 538–544.

Fiebich B. L., Fiebich B. L., Heinrich M., Hiller K. O., Kammerer N. Inhibition of TNF-*α* synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by *Harpagophytum* extract SteiHap 69. *Phytomedicine,* 2001, 8(1), 28–30.

Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 2003, 423: 356-61.

Fisher AEO, Naughton DP. Iron supplements: the quick fix with long -term consequences. *Nutr J*, 2004, 3, 2.

Fitzsimons EJ, Sturrock RD. The chronic anaemia of rheumatoid arthritis: iron banking or blocking? *Lancet*, 2002, 360, 1713–14.

Frausto da Silva JJR, Williams RJP. The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life. Oxford, Oxford University Press, 2001, str. 426–428.

Fukunda W, Yamazaki T, Akaogi T, Hayashi H, Kusakabe T, Tsubouchi Y, Kawahito Y, Inoue M, Yoshikawa T. Malnutrition and disease progression in patients with rheumatoid arthritis, *Mod Rheumatol*, 2005, 15(2), 104-107.

Furst DE, Ulrich RW, Varkey-Altamirano C. Nesteroidni protuupalni lijekovi, antireumaticii koji modificiraju bolest, neopioidni analgetici i lijekovi za liječenje uloga. U: Temeljna i klinička farmakologija. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 621-642.

Ghasemian M, Owlia S, Owlia MB. Review of Anti-Inflammatory Herbal Medicines. *Adv Pharmacol Sci*, 2016, 9130979.

Grahame R, Robinson BV. Devils's claw (*Harpagophytum procumbens*): pharmacological and clinical studies. *Ann Rheum Dis*, 1981, 40 (6, article 632).

Gyurkovska V, Alipieva K, Maciuk A, Dimitrova P, Haas C, Bley T, Georgiev M. Anti-inflammatory activity of Devil's claw *in vitro* systems and their active constituents. *Food Chem*, 2011, 125(1):171–178.

Hafstrom I, Ringertz B, Spangberg A, Von Zweigbergk L, Brannemark S, Nylander I, Ronnelid J, Laasonen L, Klareskog L. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food allergens. *Rheumatology*, 2001, 40(10), 1175–1179.

Hagfors L, Leanderson P, Skoldstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J*, 2003, 2, 5.

Hagfors L, Nilsson I, Skoldstam L, Johansson G. Fat intake and composition of fatty acids in serum phospholipids in a randomized, controlled, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr Metab,* 2005, 2, 26.

Hal Scofield R. Autoantibodies as predictors of disease. *Lancet*, 2004, 363, 1544–1546.

Halliwell B, Gutteridge J. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford, Oxford University Press, 1999, str. 53–55.

Hanai H, Iida T, Takeuchi K. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4 (12), 1502–1506.

Haqqi T, Anthony D, Gupta S, Ahmad N, Lee M, Kumar G, Mukhtar H. Prevention of collagen-induced arthritis in mice by a polyphenolic fraction from green tea. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96, 4524–29.

Haugen M, Fraser D, Forre O. Diet therapy for the patient with rheumatoid arthritis? *Rheumatology*, 1999, 38(11), 1039–1044.

Heliövaara M, Knekt P, Aho K, Aaran R-K, Alfthan G, Aromaa A. Serum antioxidants and risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1994, 53, 51–53.

Helliwell M, Coombes EJ, Moody BJ, Batstone GF, Robertson JC. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1984, 43(3), 386–390.

Heng MCY, Song MK, Harker J, Heng MK. Drug-induced suppression of phosphorylase kinase activity correlates with resolution of psoriasis as assessed by clinical, histological and immunohistochemical parameters. *Br J Dermatol*, 2000, 143 (5), 937–949.

Holst-Jensen SE, Pfeiffer-Jensen M, Monsrud M, Tarp U, Buus A, Hessov I, Thorling E, Stengaard-Pedersen K. Treatment of rheumatoid arthritis with a peptide diet: a randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*, 1998, 27(5), 329–336.

Holt PR, Katz S, Kirshoff R. Curcumin therapy in inflammatory bowel disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*, 2005, 50 (11), 2191–2193.

Honkanen V, Konttinen YT, Sorsa T, Hukkanen M, Kemppinen P, Santavirta S, Saari H, Westermarck T. Serum zinc, copper and selenium in rheumatoid arthritis. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*, 1991b, 5, 261–263.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factoralpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993, 259, 87–91.

Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disease. *Nature*, 2006, 444, 860–867.

Howell WM, Calder PC, Grimble RF. Gene polymorphisms, inflammatory diseases and cancer. *Proc Nutr Soc*, 2002, 61(4), 447–56.

James MJ, Proudmann SM, Cleland LG. Dietary n-3 fats as adjunctive therapy in a prototypic inflammatory disease: issues and obstacles for use in rheumatoid arthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2003,68, 399–405.

Jurenka J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev,* 2009, 14 (2), 141–153.

Kamphuis S, Kuis W, de Jager W. Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 2005, 366, 50-56.

Kast RE. Borage oil reduction of rheumatoid arthritis activity may be mediated by increased cAMP that suppresses tumor necrosis factor-alpha. *Int Immunopharmacol*, 2001, 1(12), 2197–2199.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 313.

Kelly, GS. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: Part 1. *Altern Med Rev,* 2010, 15, 245.

Kjeldsen-Kragh J. Rheumatoid arthritis treated with vegetarian diets. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70(suppl), 594S–600S.

Knekt P, Heliövaara M, Aho K, Alfthan G, Marniemi J, Aromaa A. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology*, 2000, 1(4), 402–405.

Kremer J, Lawrence D, Petrillo G, Litts L, Mullaly P, Rynes R, Stocker R, Parhami N, Greenstein N, Fuchs B, Mathur A, Robinson D, Sperling R, Bigaouette J. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum,* 1995, 38(8), 1107–1114.

Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Kishell V, Hargrove RL, Zhao G, Etherton TD. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71, 179–188.

Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with gamma linolenic acid. *Ann Intern Med*, 1993, 119(9), 867–873.

Lipsky PE, Tao XL. A potential new treatment for rheumatoid arthritis: tunder god vine. *Semin Arthritis Rheum*, 1997, 26, 713.

Little C, Parsons T. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. Cohrane Databbase Sysr Rev, 2001, (1) CD002928.

Loew D, Möllerfeld J, Schrödter A, Puttkammer S, Kaszkin M. Investigations on the pharmacokinetic properties of *Harpagophytum* extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis in vitro and ex vivo. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69(5), 356–364.

Lourdudoss C, Wolk A,Nise L, Alfredsson L,van Vollenhoven R. Are dietary vitamin D, omega-3 fatty acids and folate associated with treatment results in patients with early rheumatoid arthritis? Data from a Swedish population-based prospective study. *BMJ Open*, 2017, 7, 6.

MacLean CH, Mojica WA, Morton SC, Pencharz J, Hasenfeld Garland R, Tu W, Newberry SJ, Jungvig LK, Grossman J, Khanna P, Rhodes S, Shekelle P. Effects of omega-3 fatty acids on lipids and glycemic control in Type II diabetes and the metabolic syndrome and on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 2004, 89, 1-4.

Maehira F, Luyo G, Miyagi I, Oshiro M, Yamane N, Kuba M, Nakazato Y. Alterations of serum selenium concentrations in the acute phase of pathological conditions. *Clinica Chim Acta*, 2002, 316, 137–46.

Mahan LM, Escott-Stump S. Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy. Philadelphia, WB Saunders Company, 2008.

Martin RH. The role of nutrition and diet in rheumatoid arthritis. *Proc Nutr Soc*, 1998, 57, 231–234.

McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, Rush D, Levy D, Felson DT. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*, 1996, 39(4), 648–656.

McAlindon T, Felson DT. Nutrition: risk factors for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 1997, 56, 397–402.

McGregor G., Fiebich B., Wartenberg A., Brien S., Lewith G., Wegener T. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*): an anti-inflammatory herb with therapeutic potential. *Phytochem Rev*, 2005, 4(1), 47–53.

McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7, 429-442.

McKellar G, Morrison E, McEntegart A, Hampson R, Tierney A, Mackle G, Scoular J, Scott JA, Capell HA. A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(9): 1239–1243.

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

Merlino LA, Curtis J, Mikulus TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*, 2004, 50, 72–77.

Miceli A, Aleo A, Corona O, Sardina MT, Mammina C, Settanni L. Antibacterial activity of *Borago officinalis* and *Brassica juncea* aqueous extracts evaluated invitro and in situ using different food model systems. *Food Control*, 2014, 40, 157–164.

Morgan S, Anderson A, Hood S, Matthews P, Lee J, Alarcün. Nutrient intake patterns, body mass index and vitamin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*, 1997, 10, 9–17.

Muller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol*, 2001, 30(1), 1–10.

Munro R, Capell H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis*, 1997, 56, 326–29.

Naveh Y, Schapira D, Ravel Y, Geller E, Scharf Y. Zinc metabolism in rheumatoid arthritis: plasma and urinary zinc and relationship to disease activity. *J Rheumatol*, 1997, 24, 643–666.

Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M, Sashida Y, Takahashi K, Kawada T, Nakagawa K, Kitahara M. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem*, 2005, 53 (4), 959–963.

Paredes S, Girona J, Hurt-Camejo E, Vallve JC, Olive S, Heras M, Benito P, Masana. Antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis: association with inflammatory markers. *J Rheumatol*, 2002, 29, 2271–2277.

Parkinson L, Cicerale S. The Health Benefiting Mechanisms of Virgin Olive Oil Phenolic Compounds. *Molecules*, 2016, 16, 21.

Peretz A, Neve J, Duchateau J, Famaey JP. Adjuvant treatment of recent onset rheumatoid arthritis by selenium supplementation: preliminary observations. *Br J Rheumatol*, 1992, 31, 281–286.

Punnonen K, Kaipiainen-Seppanen O, Riittinen L, Tuomisto T, Hongisto T, Penttila L. Evaluation of iron status in anemic patients with rheumatoid arthritis using an automated immunoturbidimetric assay for transferrin receptor. *Clin Chem Lab Med*, 2000, 38(12), 1297–1300.

Rall LC, Rosen CJ, Dolnikowski G, Hartman WJ, Lundgren N, Abad LW, Dinarello CA, Roubenoff R. Protein metabolism in rheumatoid arthritis and aging: effects of muscle strength training and tumor necrosis facctor cc. *Arthritis Rheum*, 1996a, 39(7), 1115-1124.

Rall LC, Roubenoff R, Cannon JG, Abad LW, Dinarello CA, Meydani SN. Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation. *Mad Sci Sports Exerc*, 1996b 28(11), 1356-1365.

Rayman M, Callaghan A. Nutrition and Arthritis. Oxford, Blackwell publishing, 2006.

Reines BP, Is rheumatoid arthritis premature osteoarthritis with fetal-like healing? *Autoimmun Rev*, 2004, 3(4), 305–311.

Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B, Dinarello CA, Rosenberg IH. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest*, 1994, 93(6), 2379–86.

Scherak O, Kolarz MD. Vitamin E and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1991, 34(9), 1205–1206.

Shenkin A. Trace elements and inflammatory response: implications for nutritional support. *Nutrition*, 1995, 11, 100–105.

Setty AR, Sigal LH. Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: mechanisms of action, efficacy, and side effects. *Semin Arthritis Rheum*, 2005, 34(6), 773–784.

Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70(3 Suppl), 560-569.

Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62, 208–214.

Sköldstam L, Magnusson KE. Fasting, intestinal permeability and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1991, 17, 363–371.

Soeken KL, Miller SA, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*, 2003, 42(5), 652–659.

Srivastava KC, Mustafa T. Ginger (Zingiber officinale) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Med Hypotheses*, 1992, 39(4), 342–48.

Sundrarjun T, Komindr S, Archararit N, Dahlan W, Puchaiwatananon O, Angthararak S, Udomsuppayakul U, Chuncharunee S. Effects of n-3 fatty acids on serum interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and soluble tumour necrosis factor receptor p55 in active rheumatoid arthritis. *J Int Med Res,* 2004, 32(5), 443–454.

Symmons D, Harrison B. Early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register with a review of the literature. I. Risk factors for the development of inflammatory polyarthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology,* 2000, 39(8), 835–843.

Tao X, Younger J, Fan FZ, Wang B, Lipsky PE. Benefit of an extract of Tripterygium Wilfordii hook F in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 2002, 46, 1735-1743.

Tao X, Cush JJ, Garret M, Lipsky PE. A phase I study of ethyl acetate extract of the chinese antirheumatic herb Tripterygium wilfordii hook F in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2001, 28 (10), 2160-2167.

Tarp U. Selenium and the selenium-dependent glutathione peroxidase in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull*, 1994, 41, 264–274.

Tarp U. Selenium in rheumatoid arthritis. A review. *Analyst*, 1995, 120, 877–881.

Tedeschi SK, Costenbader KH. Is There a Role for Diet in the Therapy of Rheumatoid Arthritis? *Curr Rheumatol Rep*, 2016, 18(5), 23.

Thomas B. Manual of Dietetic Practice. Oxford, Blackwell Science, 2001.

Thorne Research Monograph: Zingiber officinale (Ginger). *Altern Med Rev*, 2003, 8(3), 331–335.

Tko treba izbjegavati đumbir?, 2015., http://www.centarzdravlja.hr, pristupljeno 12. 9. 2017.

Vankemmelbeke M, Jones G, Fowles C, Ilic M, Handley C, Day A, Knight G, Mort J, Buttle D. Selective inhibition of ADAMTS-1, -4 and -5 by catechin gallate esters. *Eur J Biochem*, 2003, 270, 2394–2403.

Wakley G, Chambers R, Dieppe P. Musculoskeletal Matters in Primary Care. Oxford, Radcliffe Publishing, 2001.

Wang HL, Jiang Q, Feng XH, Zhang HD, Ge L, Luo CG, Gong X, Li B. *Tripterygium wilfordii* Hook F versus conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs as monotherapy for rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 13, 16-215

Watson RR, Preedy RV, urednici. Bioactive food as interventions for arthritis and related inflammatory diseases. San Diego, Elsevier, 2013, str. 604.

West SG (ed) *Rheumatology Secrets*, 2nd edition, Philadelphia, Hanley and Belfus, 2002.

What Is Green Tea Extract?, 2017., https://www.legionathletics.com, pristupljeno 10. 9. 2017.

Wigler L, Grotto I, Caspi D, Yaron M. The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic gonarthritis. *Osteoarthr Cartil*, 2003, 11, 783–89.

Williams RC. Rheumatoid factors: historical perspective, origins and possible role in disease. *J Rheumatol Suppl*, 1992, 32, 42–45.

Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anaemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med*, 2004, 116 (suppl 7A), 50S–57S.

Wittenborg A, Petersen G, Lorkowski G, Brabant T. Effectiveness of vitamin E in comparison with diclofenac sodium in treatment of patients with chronic polyarthritis (Article in German) *Z Rheumatol*, 1998, 57(4), 215–221.

Xin L, Yang X, Cai G, Fan D, Xia Q, Liu L, Hu Y, Ding N, Xu S, Wang L, Li X, Zou Y, Pan F. Serum Levels of Copper and Zinc in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*, 2015, 168 (1), 1-10.

Yoon SO, Kim MM, Chung AS. Inhibitory effect of selenite on invasion of HT1080 tumor cells. *J Biol Chem*, 2001, 276, 20085–20092.

Zittermann A. Vitamin D in preventative medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*, 2003, 89 (5), 552–572.

7 SAŽETAK / SUMMARY

7.1 SAŽETAK

Reumatoidni artritis (RA) je kronična sistemska autoimuna bolest koja se najčešće očituje simetričnim poliartritisom. Obzirom da ne postoji lijek za RA, glavni terapijski cilj jest smanjenje boli i kontrola upale, čime se nastoje ublažiti simptomi. Najčešće korišteni lijekovi su NSAID, DMARD, salicilati i kortikosteroidi koji imaju svoje neželjene reakcije te mogu utjecati na nutritivni status pacijenta. Mnoga istraživanja upućuju na povezanost nutritivnog unosa i načina prehrane i stupnja aktivnosti bolesti, a i sami pacijenti često se raspituju o mogućnostima ublažavanja simptoma promjenom prehrambenih navika ili uzimanjem dodataka prehrani. Cilj ovog rada bio je dati pregled najnovijih znanstvenih spoznaja o učinku pojedinih obrazaca prehrane i/ili konzumacije određenih namirnica na ishod bolesti uz kritički osvrt na razinu dokaza i primjenjivost u kliničkoj praksi. Pri tome je najvažnije naglasiti da je za pacijente s RA izuzetno važan adekvatan unos proteina, a što se tiče lipida, potrebno je povećati unos omega-3 a smanjiti unos omega-6 masnih kiselina (s izuzetkom GLA i DGLA). Od popularnih pristupa prehrani koji se često predlažu pacijentima (isključujuća, elementarna, vegetarijanska, mediteranska dijeta), najpogodnija za prehranu pacijenata s RA je mediteranska dijeta. U okviru rada također je pretražena literatura koja opisuje učinkovitost različitih dodataka prehrani na RA uz osvrt na preporučene režime doziranja i trajanja suplementacije. Osim održavanja adekvatnog vitaminsko-mineralnog statusa, dodatnu korist pruža suplemenatacija vitaminom E i vitaminom D. Od ostalih dodataka prehrani najčešće se koriste antioksidansi i visokovrijedni izvori određenih masnih kiselina kao što su zeleni čaj, đumbir, vražja kandža, kurkuma, ulje boražine te *Tripterygium wilfordii*.

7.2 SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease most commonly manifested by symmetric polyarthritis. Given that there is no cure for RA, the main therapeutic goal is to reduce pain and control the inflammation. The most commonly used drugs are NSAIDs, DMARDs, salicylates and corticosteroids that can exert different adverse reactions and affect the nutritional status of the patient. Many studies point out the possible relationship between nutritional intake and/or eating habits and the degree of the activity of disease. Therefore patients often inquire about the possibilities of alleviating the symptoms by changing dietary habits or by taking dietary supplements. The aim of this work was to give an overview of the latest scientific findings on the effect of certain dietary patterns and/or consumption of certain foods on the outcome of the disease. The special emphasis has been set on reviewing the level of evidence and estimating the applicability in clinical practice. The most important nutritional guidelines for patients with RA are to insure adequate protein intake and to increase the omega-3 and reduce omega-6 fatty acid intake (with the exception of GLA and DGLA). Among popular dietary approaches that are often suggested to patients (excluding-, elementary-, vegetarian-, mediterranean diet), the most suitable diet for RA patients is Mediterranean diet. Another goal of this work was to review the current level of evidence on the efficacy of various dietary supplements used by RA patients and to recommend dose regimens and the duration of supplementation. In this regard, in addition to maintaining adequate vitamin-mineral status, supplementation with vitamin E and vitamin D might provide additional benefits. Among other dietary supplements antioxidants and high-value sources of certain fatty acids, such as green tea, ginger, cranberry, turmeric, boron oil and *Tripterygium wilfordii* are most commonly used.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Medicinska biokemija
Zavod za kemiju prehrane
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

DIJETOTERAPIJA REUMATOIDNOG ARTRTISA

Marija Brčić

SAŽETAK

Reumatoidni artritis (RA) je kronična sistemska autoimuna bolest koja se najčešće očituje simetričnim poliartritisom. Obzirom da ne postoji lijek za RA, glavni terapijski cilj jest smanjenje boli i kontrola upale, čime se nastoje ublažiti simptomi. Najčešće korišteni lijekovi su NSAID, DMARD, salicilati i kortikosteroidi koji imaju svoje neželjene reakcije te mogu utjecati na nutritivni status pacijenta. Mnoga istraživanja upućuju na povezanost nutritivnog unosa i načina prehrane i stupnja aktivnosti bolesti, a i sami pacijenti često se raspituju o mogućnostima ublažavanja simptoma promjenom prehrambenih navika ili uzimanjem dodataka prehrani. Cilj ovog rada bio je dati pregled najnovijih znanstvenih spoznaja o učinku pojedinih obrazaca prehrane i/ili konzumacije određenih namirnica na ishod bolesti uz kritički osvrt na razinu dokaza i primjenjivost u kliničkoj praksi. Pri tome je najvažnije naglasiti da je za pacijente s RA izuzetno važan adekvatan unos proteina, a što se tiče lipida, potrebno je povećati unos omega-3 a smanjiti unos omega-6 masnih kiselina (s izuzetkom GLA i DGLA). Od popularnih pristupa prehrani koji se često predlažu pacijentima (isključujuća, elementarna, vegetarijanska, mediteranska dijeta), najpogodnija za prehranu pacijenata s RA je mediteranska dijeta. U okviru rada također je pretražena literatura koja opisuje učinkovitost različitih dodataka prehrani na RA uz osvrt na preporučene režime doziranja i trajanja suplementacije. Osim održavanja adekvatnog vitaminsko-mineralnog statusa, dodatnu korist pruža suplemenatacija vitaminom E i vitaminom D. Od ostalih dodataka prehrani najčešće se koriste antioksidansi i visokovrijedni izvori određenih masnih kiselina kao što su zeleni čaj, đumbir, vražja kandža, kurkuma, ulje boražine te *Tripterygium wilfordii*.

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

Rad sadrži: 50 stranica, 6 grafičkih prikaza, 1 tablicu i 140 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Dijetoterapija, reumatoidni artritis, prehrana, omega-3 masne kiseline

Mentor: **Prof. dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Prof. dr. sc. Dubravka Vitali Čepo,** *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Doc. dr. sc. Lovorka Vujić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Doc. dr. sc. Marija Grdić Rajković, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2017.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Medical Biochemistry
Department of Food Chemistry
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

DIET THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Marija Brčić

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease most commonly manifested by symmetric polyarthritis. Given that there is no cure for RA, the main therapeutic goal is to reduce pain and control the inflammation. The most commonly used drugs are NSAIDs, DMARDs, salicylates and corticosteroids that can exert different adverse reactions and affect the nutritional status of the patient. Many studies point out the possible relationship between nutritional intake and/or eating habits and the degree of the activity of disease. Therefore patients often inquire about the possibilities of alleviating the symptoms by changing dietary habits or by taking dietary supplements. The aim of this work was to give an overview of the latest scientific findings on the effect of certain dietary patterns and/or consumption of certain foods on the outcome of the disease. The special emphasis has been set on reviewing the level of evidence and estimating the applicability in clinical practice. The most important nutritional guidelines for patients with RA are to insure adequate protein intake and to increase the omega-3 and reduce omega-6 fatty acid intake (with the exception of GLA and DGLA). Among popular dietary approaches that are often suggested to patients (excluding-, elementary-, vegetarian-, mediterranean diet), the most suitable diet for RA patients is Mediterranean diet. Another goal of this work was to review the current level of evidence on the efficacy of various dietary supplements used by RA patients and to recommend dose regimens and the duration of supplementation. In this regard, in addition to maintaining adequate vitamin-mineral status, supplementation with vitamin E and vitamin D might provide additional benefits. Among other dietary supplements antioxidants and high-value sources of certain fatty acids, such as green tea, ginger, cranberry, turmeric, boron oil and *Tripterygium wilfordii* are most commonly used.

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

Thesis includes: 50 pages, 6 figures, 1 table and 140 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Diet therapy, rheumatoid arthritis, nutrition, omega-3 fatty acids

Mentor: **Dubravka Vitali Čepo**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Dubravka Vitali Čepo**, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lovorka Vujić, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Marija Grdić Rajković, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2017.