

Pregledni prispevek/Review article

VLOGA HRANE V GLIKACIJI IN LIPOKSIDACIJI KONČNIH PRODUKTOV IN PRI NASTANKU VNETNIH MEDIATORJEV

THE ROLE OF FOOD IN GLYCATION AND LIPOXIDATION OF END PRODUCTS AND - AMPLIFIERS OF INFLAMMATION

Stig Bengmark,¹ Lidija Kompan²

¹ Institute of Hepatology, University College, London Medical School, 69-75 Chenies Mews, London WC1E 6HX, United Kingdom

² Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Centralna intenzivna terapija, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča *Kronične bolezni (KB) so danes glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti. Povezane so z življenjskim slogom, z uživanjem cenene predelane hrane, ki prizadene imunski odziv in sproži vnetni odgovor.*

Neencimska pot glikacije prehranskih izdelkov igra vlogo v nastanku KB, posebno sladkorne bolezni in metabolnega sindroma. Oksidativni stres s peroksidacijo lipidov in glikacijo beljakovin je povezan z aterosklerozo, s preprečevanjem in zdravljenjem raka, z endokrinimi, gastrointestinalnimi boleznimi (jetrna ciroza in steatoza, kakor tudi vnetne bolezni), s pljučnimi motnjami, z revmatoidnim artritidom in drugimi mišično-skeletnimi in kožnimi boleznimi.

Kaže, da imajo mlečni izdelki, kruh in meso daleč največji prehranski prispevek h končnim produktom pospešene glikacije (advanced glycation - AGE).

Zaključki *Torej je omejevanje teh vrst hrane in pa zmanjšani vnos kalorij ter previdno nadomeščanje vitaminov, antioksidantov, pre- in probiotikov učinkovit način za podaljšanje življenja.*

Pretirano vnetje pa opazujemo tudi pri bolnikih z akutnimi boleznimi, kot so okužbe, poškodbe, in po zapletenih kirurških in internističnih posegih, kot je npr. presaditev organov in tkiv. Zapleti in posledice pri tem so mnogo bolj pogoste pri starejših in osebah s KB. Mnogo je dokazov, da življenjski slog in vnetno stanje pred pojavom akutne bolezni vplivata tudi na njen izid.

Ključne besede *AGE; ALE; kronične bolezni; akutne bolezni; hrana*

Abstract

Background *Today chronic diseases (ChD) constitute the leading cause of morbidity and mortality. They are clearly associated with our lifestyle, and with consumption of cheap processed agricultural products, which affect the function of the immune system, and the inflammatory response.*

The non-enzymatic pathway for glycation of dietary products plays an important role in the pathogenesis of ChDs, particularly diabetes, and metabolic syndrome. Oxidative stress with lipid peroxidation, and protein glycation have been associated with atherosclerosis, cancer prevention and therapy, endocrine, gastrointestinal disorders (such as liver cirrhosis and steatosis as well as with inflammatory bowel disorders), pulmonary disorders, rheumatoid arthritis and other skeletomuscular, and skin diseases.

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Prof. dr. Lidija Kompan, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana, tel.: 01 / 522 52 91, e-mail: lidija.kompan@mf.uni-lj.si

By far the greatest of contributors of dietary advanced glycation end products (AGE) seem to be dairy products, bread and meat.

Conclusions

General caloric restriction, restriction in intake of processed agricultural foods, cautious vitamin, antioxidant, pre- and probiotics supplementation seemed to be effective ways to extend life span.

However, exaggerated inflammation is also observed in patients, who suffer acute diseases: infections, trauma and advanced surgical and medical treatments such as transplantations. Complications and sequelae to these events are significantly more common in elderly and particularly in those with ChDs. There is a lot of evidence that the lifestyle of the patients and degree of inflammation before trauma significantly affects outcome.

Key words

AGE; ALE; chronic diseases; acute diseases; nutrition

Epidemija kroničnih bolezni

Kronične bolezni (KB) so danes vodilni vzrok obolevnosti in smrtnosti v razvitem svetu. Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da 46 % prebivalstva zbolijo zaradi KB, 59 % pa jih zaradi njih umre, kar je 35 milijonov na leto.¹ V zadnjem času je največ KB v tretjem svetu. Kaže, da zahodni svet izvažja KB skupaj z življenjskim slogom in presežkom cenenih kmetijskih proizvodov. KB je bistveno več od začetka industrijske revolucije, ko so se spremenile življenjske navade. V prehrani je manj rastlinskih vlaknin, manj antioksidantov iz rastlin in omega-3 nenasičenih maščob, povečala pa se je poraba nasičenih in transmaščobnih kislin ter hrane z visokim glikemičnim indeksom. Značilnost take hrane je, da vpliva na prirojeno imunost in vnetni odgovor. Zato večina kroničnih bolnikov trpi zaradi akutnega in kroničnega vnetnega odgovora ter metabolnega sindroma.²

Povečana glikacija in lipooksidacija

Pred skoraj 100 leti je Malliard opisal neencimske poti glikacije beljakovin in domneval, da bi tako spremenjene beljakovine lahko igrale vlogo pri nastanku KB, še posebej sladkorne bolezni.³ Vendar so šele v zadnjih dveh desetletjih, posebej v zadnjih petih letih, začeli to domnevo tudi intenzivneje raziskovati. K temu je prispevalo odkritje gliciranega hemoglobina HbA_{1c}⁴ in njegove vloge pri sladkorni bolezni in različnih drugih boleznih, povezanih s staranjem, ter odkritje različnih receptorjev, od katerih so najbolj preučevali receptorje za produkte pospešene glikozacije (RAGE).⁵ Pub Med vsebuje več kot 5000 referenc o biologiji glikacijskih produktov in dodatno še nad 13500 o HbA_{1c}.

RAGE – čarobna paličica

Pri nastanku in vzdrževanju metabolnega sindroma ter v patogenezi KB igra pomembno vlogo kronično šibko vnetje.⁶ Poleg tega je različnim KB skupen pomembno povečan oksidativni stres (OS) in z OS sprožena ekspresija genov.⁶ Večina podpira tezo, da glavno vlogo v nastanku teh sprememb igrajo končni produkti RAGE in različnih drugih receptorjev za pospešeno gli-

kacijo (advanced glycation – AGE) ter lipooksidacijo (advanced lypoxidation – ALE). RAGE, član imunoglobulinske skupine molekul na celični površini, je znan po tem, da spremeni dolgo trajajočo celično dejavnost v trajno medcelično disfunkcijo – bolezen.⁷ Kaže, da RAGE deluje kot čarobna paličica, ki pretvarja prozvetne signale v dolgotrajne in pogosto trajne.⁸

Dosmrtno kopičenje AGE in ALE

Industrijska predelava, kot so gretje, obsevanje, ionizacija, katere cilj je bil napraviti hrano varnejšo ter bolj okusno in barvito, pomembno prispeva k nastanku in nalaganju AGE/ALE. Dokazali so pomembno povezavo med zaužitimi, cirkulirajočimi AGE in sprožitvijo različnih označevalcev vnetja.^{9,10} V eksperimentalnih študijah so tudi dokazali, da omejitev AGE v prehrani varuje pred imunodepresijo pri različnih KB, posebej srčno-žilnih boleznih in zapletih sladkorne bolezni.¹¹ Tudi ljudje s sladkorno boleznijo ter z žilnimi in ledvičnimi boleznimi se na zmanjšani vnos AGE odzovejo z znatnim zmanjšanjem vnetnega odziva.^{9,10}

Končni proizvodi AGE so skupek različnih in vedno nanovo odkritih spojin. Prehodno nastajajo tudi spojine, imenovane Amaduri, ki kasneje z Maillardovo reakcijo ciklizirajo, dehidrirajo, oksidirajo in polimerizirajo. Nastajajo kemične spojine, imenovane Maillardove ali AGE/ALE. Reaktivni karbonili hitro spremenijo reaktivne stranske verige beljakovin. Visoke znotraj- in zunajcelične koncentracije reaktivnih ogljikovih hidratov, kot je glukoza, še bolj pa fruktoza, so pomembni sprožilci glikacije. Povišane vrednosti AGE v organih, kot so srce, jetra, ledvice, so opazovali pri živalih z dislipidemijo zaradi diete z 32–42 % maščobami.¹² Pregrete maščobe v mleku prispevajo substrata za nastanek ALE v tkivih. Pri bolnikih s KB so našli v tkivih in krvi različne AGE/ALE. Ne glede na izvor vsi povečajo vnetje in okužbe,¹³ zmanjšajo antioksidantni potencial,¹⁴ oslabijo imunski sistem,¹⁵ poškodujejo mehanizme za obnovitev dezoksiribonukleinske kisline,¹⁶ toksini pa se kopičijo v tkivih in pospešijo razvoj KB.

Posebne tarče so dolgo živeče molekule in tkiva. Zato se spremembe AGE/ALE na tkivih najprej pojavijo na kolagenu, živčnem mielinu in v leči. Nastajajo in ko-

pičijo se netopne disfunkcionalne spojine. Prepletanje gliciranega kolagena vodi v zmanjšano prožnost tkiv, bogatih s kolagenom, kar pojasnjuje starostno in od KB odvisno okorelost sklepov in skeletnih mišic, očesnih leč pa tudi žil.¹⁷ AGE/ALE močno vplivajo na endotelne celice in pericite: spodbujajo rast, medsebojno delujejo z receptorji RAGE na površini celic in aktivirajo NF- κ B pot, inducirajo rast žilnega endotela ter zavirajo nastanek prostaciklina ter inhibitorja plazminogenskega aktivatorja -1.

Posebej je zanimivo, da ta proces ni občutljiv samo na oksidante, ampak v veliki meri tudi na hormone, posebej na rasti in spolne. 17 β -estradiol pomembno poviša RAGE mRNA in raven te beljakovine v humanih endotelnih celicah drobnega žilja,¹⁸ zato se diabetična vaskulopatija in retinopatija pogosto pokažeta med nosečnostjo. Zato tudi kravje mleko, ki ni bogato le z AGE/ALE, ampak tudi z estrogeni, vključno z 17 β -estradiolom, povezujejo z nastankom različnih alergij¹⁹ in KB, kot so srčno-žilne bolezni,²⁰ sladkorna bolezen.^{21,22} Parkinsonova bolezen²³ ter različni raki, kot je rak dojk,^{24,25} prostate,^{26,27} testisov²⁶ in do določene mere jajčnikov.^{28,29} Sekundarni hiperparatiroidizem zaradi pomanjkanja vitamina D prav tako igra pomembno vlogo, še posebej v višjih legah, kjer je pozimi incidenca KB večja, saj sproži izločanje interleukina 6.³⁰

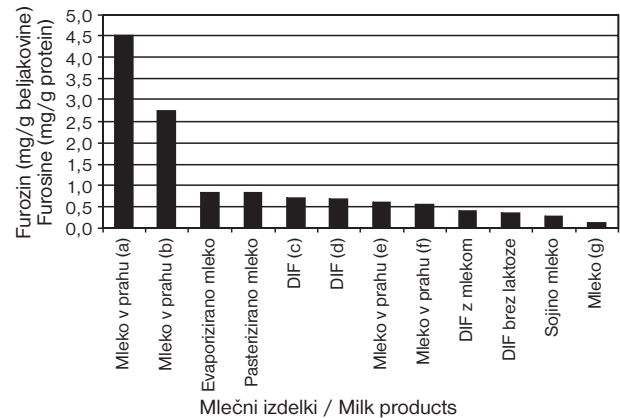
Porast AGE/ALE zaradi hrane

Kaže, da sta najpomembnejša povzročitelja porasta AGE/ALE mleko in meso. To pa ne zato, ker jih vsebuje veliko, ampak tudi zato, ker sta osrednji sestavini sodobne hrane. Tudi rastline prispevajo h kopičenju AGE/ALE, posebej sadje, ki vsebuje velike količine fruktoze.

Zahodnjaki še vedno uživajo veliko mleka, čeprav v zadnjih 50 letih manj. Poraba mleka pa narašča v drugih delih sveta, posebej v Aziji. V tem času se je tudi štirikrat povečala poraba sira. Celotna proizvodnja mlečnega prahu, ki pa žal vsebuje mnogo več AGE/ALE kot navadno mleko, je dramatično porastla.³¹ Vsebnost sladkorjev, temperatura in trajanje izpostavljenosti visokim temperaturam in trajanje skladiščenja so dejavniki, ki prispevajo k nastanku AGE/ALE. Že tako visoke vrednosti Mailardovega produkta furozina v svežih mlečnih izdelkih narastejo štiri- do devetkrat, če mlečni prah skladiščimo daljši čas pri sobni temperaturi v primerjavi s skladiščenjem pri 4 °C. To pa je danes standard za otroško hrano in pogosto tudi za pripravke za klinično prehrano (Sl. 1).³² Tudi v kruhu so provnetne molekule, kot je gluten, posebej v kruhu iz rži in ječmena. Krušna skorja pa tudi prepečenec in hrustljavi riževi kosmiči so bogati z AGE/ALE.³³ Vsebnost AGE/ALE v govedini, piščancih in tunini je približno enaka, čeprav niha glede na način priprave.³⁴

O zelenjavi obstaja samo nekaj študij. Priprava pri višjih temperaturah (> 77 °C) poviša raven AGE in vezavno sposobnost IgE.³⁵

Sveža kavina zrna in neobdelani tobačni listi imajo izjemno visoko koncentracijo antioksidantov, a postanejo potem, ko jih pražijo pri visoki temperaturi,



Sl. 1. Vsebnost furozina v različnih mlečnih proizvodih. a) Mlečni prah, shranjen 2 leti pri sobni temperaturi; b) mlečni prah, shranjen 1 leto pri sobni temperaturi; c) dietetična otroška formula s sirotko in kazeinom. d) dietetična otroška formula s hidrolizirano sirotko; e) mlečni prah, shranjen pri temperaturi 4 °C; f) sveži mlečni prah; g) polno kravje mleko. DIF – dietetic infant formula – dietetska otroška hrana. Prirejeno po Baptista JAB, Carvalho RCB.³²

Figure 1. Furosine content in various milk-based products. a) Milk powder kept for 2 years in room temperature. b) Milk powder kept for one year at room temperature. c) Dietetic Infant formula with whey plus casein. d) Dietetic Infant formula with hydrolyzed whey. e) Milk powder kept for one year at 4 °C. f) Fresh milk powder. g) Raw (whole) bovine milk. DIF – dietetic infant formula. After Baptista JAB, Carvalho RCB.³²

bogat vir AGE/ALE. To je v nasprotju z različnimi čaji, posebno zelenim in mate čajem, ki ohranijo svojo bogato vsebnost antioksidantov. Tako zavirajo nitracijo beljakovin in glikacijsko reakcijo.³⁶ Poročajo, da uživanje napitkov, bogatih z AGE, kot je kava (več kot 200 ml/dan), poviša raven C-reaktivnega proteina za 30 % dejavnika tumorske nekroze α za 28 % in interleukina 6 za 50 %. Alkohol je citotoksičen, predvsem zaradi njegovega glavnega metabolita acetaldehida, glavnega vira za AGE/ALE.³⁷ Pivo je med procesom vretja podvrženo glikaciji, ki omogoča njegovo penjenje.³⁸

Dietni ukrepi za znižanje AGE/ALE

Kaže, da veganska dieta prispeva k nižjemu sistoličnemu in diastoličnemu krvnemu tlaku, zniža raven celotnega holesterola v krvi, raven LDL (low density lipoproteins – lipoproteini majhne gostote) holesterola, trigliceridov, zniža krvni sladkor, zmanjša probleme s povečano telesno maso, manj je kroničnih bolezni, še posebej sladkorne. Zanimivo pa je, da je AGE/ALE pri zdravih dolgoletnih vegetarijancih višji kot pri zdravih vsejedih.³⁹ Ena od razlag za ta pojav je povečan vnos fruktoze, druga pa večja poraba različnih mlečnih izdelkov, še posebej sira in mlečnega prahu, za nadomeščanje izpada mesa in rib v prehrani.

Dokazi na podlagi živalskih študij kažejo, da je že samo omejitev vnosa hrane, bogate z AGE/ALE, učinkovit način za podaljšanje življenjske dobe in preprečevanje KB.⁴⁰ Vendar je objavljenih samo nekaj študij na primatih, nobene pa ni na ljudeh. Poročajo o pomembni prednosti dolgotrajnega (2 do 12 let) omejevanja kalorij (RK) v primerjavi z zahodno dieto: krvni tlak je bil $102 \pm 10/61 \pm 7$ vs. $131 \pm 11/83 \pm 6$ mm Hg, CRP $0,3 \pm 0,3$ vs. $1,9 \pm 2,8$ mg/l, TNF- α $0,8 \pm 0,5$ vs. $1,5 \pm 1,0$ pg/ml, TGF- β $29,4 \pm 6,9$ ng/ml vs. $35,4 \pm 7,1$ ng/ml.³⁹ Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom na dieti z zmanjšanim vnosom kalorij so po 54 dnevih zaznali pomembno zmanjšanje bolezenske dejavnosti, a tudi manjše vrednosti pentozidina v urinu.⁴¹ Glutathion v hrani zavrta oksidativni stres, zmanjša glikacijo in prepreči zaplete sladkorne bolezni.⁴² Poudarjajo pomen dodajanja vitaminov A, C, E in posebej B₆, B₁₂ in folne kisline (Sl. 2).⁴³ Vitamin D bi bilo verjetno potrebno dodajati pri velikih nadmorskih višinah.²⁵ Več tisoč vrst rastlinskih kemoprotektorjev, kot so polifenoli in drugi, lahko upočasni proces staranja in prepreči degenerativne spremembe organov, med njimi izotiocianati v križnicah, antocianini in hidroksicinnamične kisline v češnjah, epigalokatehin-3-galat v zelenem čaju, klorogena in kofeinska kislina v kavinih zrnih in tudi v tobačnih listih, kapsaicin v feferonih, evginol v česnu, galna kislina v rabarbari, hisperitin in naringenin v limonah, kampferol v zelju, miricetin v jagodičevju, procianidinski dimeri v rdečem vinu in arašidih, različni kurkumenoidni rumeni pigmenti v karijevih pripravkih in daidzein ter genistein v soji.^{44, 45} Vse te spojine igrajo različne vloge, ki se, kot kaže, lepo dopolnjujejo. Nekatere, morda celo večina

od njih, lahko zavirajo drugo fazo glikacije, torej pretvorbo produktov amadori v AGE. Veliko eksperimentalnih študij dokazuje zdravstvene koristi teh antioksidantov in lovilcev AGE/ALE,⁴⁶ čeprav še ni na voljo dovolj kliničnih raziskav.

Tavrin najdemo v visokih koncentracijah v krvnih celicah, mrežnici in živčevju. Največ ga je v nevtrofilcih, kjer najbrž zavira vnetni odziv. Najdemo ga v morskih sadežih in perutnini, a tudi sicer v mesu, medtem ko ga v rastlinah, razen v nekaterih algah, ni.⁴⁷ Vse močne antioksidante in lovilce AGE/ALE je potrebno razgraditi, če želimo, da jih telo izkoristi. To je skoraj v celoti odvisno od mikrobnih encimov, ki jih priskrbi flora v debelem črevesu. Ta pa je pri 75 % vsejedov in tretjini vegetarijancev v ZDA resno prizadeta.⁴⁸ Laktobacili (LAB) so tudi sami po sebi močni lovilci radikalov in učinkoviti inhibitorji vnetja. LAB najbrž izločajo beljakovine AGE/ALE in peptide iz hrane pred resorpcijo, dokazali pa so tudi, da izločajo gluten in karcinogene.^{49, 50}

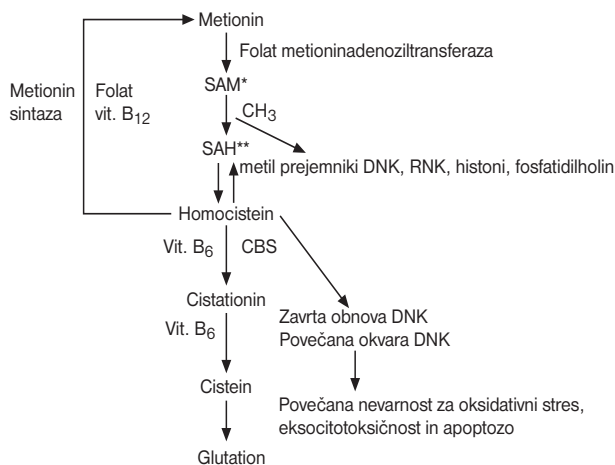
Usmeritve v prihodnosti

Večina študij doslej se je usmerjala na bolezni venčnih arterij, sladkorno bolezen tipa 2 in kronične ledvične bolezni. Vendar je vse več dokazov, da je »nezdrav« način življenja povezan tudi z drugimi KB. Večini KB je namreč skupno bolj ali manj stalno vnetje, povezano z metaboličnim sindromom in odlaganjem AGE/ALE v tkiva. Domnevajo, da bi bilo pri vseh KB, pa tudi pri prirojenih motnjah, kot je Downov sindrom,⁵¹ cistična fibroza⁵² in celo shizofrenija⁵³ ter depresija,⁵⁴ smiselno omejiti vnos AGE/ALE. Študije v ZDA so pokazale 83-odstotno zmanjšanje koronarnih dogodkov⁵⁵ in 91 % manj sladkorne bolezni pri ženskah⁵⁶ ter za 71 % manj raka debelega črevesa pri moških,⁵⁷ ki so upoštevali »pravila zdravega načina življenja«.

Pretirano vnetje opazujemo tudi pri bolnikih z zapleti akutnih bolezni, kot so okužbe, poškodbe, veliki kirurški posegi. Zapleti in njihove posledice so bolj pogosti pri starejših, posebej tistih s KB. Dokazali so, da življenjski slog in vnetni proces, prav tako pa tudi metabolični sindrom pred poškodbo, vplivajo na izid zdravljenja.⁵⁶ Vse več je dokazov o povezavi metaboličnega sindroma s povečanim odlaganjem AGE in kronično obolevnostjo. Vendar so raziskave na tem področju še v povojih.

Literatura

1. World Health Organization. Process for a global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: WHO; 2003.
2. Bengmark S. Acute and »chronic« phase response – a mother of disease. Clin Nutr 2004; 23: 1256–66.
3. Maillard LC. Action des acides amine sur des sucres: formation des melanoides per voie methodique. CR Acad Sci 1912; 154: 66–8.
4. Rahbar S. The discovery of glycated haemoglobin. A major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. Ann NY Acad Sci 2005; 1043: 9–19.
5. Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS, Herold K, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. Glycobiology 2005; 15: 16R–28R.



* SAM – S-adenosylmethionine

**SAH – S-adenosylhomocysteine

Sl. 2. Homocistein, folna kislina in vitamina B6 in B12 – vpliv na metabolizem in možni mehanizmi, kako porast homocisteina prispeva k povečanemu tveganju za kronične bolezni. Prirejeno po Mattssonu MP.⁴³

Figure 2. Involvement of homocysteine, folic acid and vitamin B6 and B12 – influences metabolism and possible mechanisms whereby elevated homocysteine contributes to increased risks of chronic diseases. After Mattsson MP.⁴³

6. Das UN. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition? *Current Hypertension Reports* 2004; 6: 66–73.
7. Bierhaus A, Humpert PM, Stern DM, Arnold B, Nawroth PP. Advanced glycation end product receptor-mediated cellular dysfunction. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1043: 676–80.
8. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stem DM. The multiligand receptor RAGE is a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001; 108: 949–55.
9. Vlassara H, Cai J, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glyco-toxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15596–601.
10. Peppas M, Uribarri J, Cai W, Lu M, Vlassara H. Glycoxidation and inflammation in renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 690–5.
11. Lin RY, Choudhury W, Cai W, Lu M, Fallon JT. Dietary glyco-toxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2003; 168: 213–20.
12. Li SY, Sigmin VK, McCort A, Ren J. High fat diet enhances visceral advanced glycation end products, nuclear O-Glc-Nac modification, p38 mitogen-activated protein kinase activation and apoptosis. *Diab Obes Metab* 2005; 7: 448–54.
13. Loske C, Neumann A, Cunningham AM, Nichol R, Schinzel P, Riederer G, et al. Cytotoxicity of advanced glycation end products is mediated by oxidative stress. *J Neural Transm* 1998; 105: 1005–15.
14. Morena M, Cristol JP, Senécal L, Leray-Moragues H, Krieter D, Canaud B. Oxidative stress in hemodialysis patients: is NADPH oxidase complex the culprit? *Kidney Int* 2002; 80 Suppl:109–14.
15. Descamps-Latscha B, Jungers BP, Witko-Sarsat V. Immune system dysregulation in uremia: the role of oxidative stress. *Blood Purif* 2002; 20: 481–4.
16. Zevin D, Malachi T, Gafer U, Friedman J, Levi J. Impaired DNA repair in patients with end-stage renal disease and its improvement with hemodialysis. *Miner Electrol Metab* 1991; 17: 303–6.
17. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertension* 2003; 21: 3–12.
18. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H, Yamamoto H. Advanced glycation end products inhibit prostacyclin production and induce plasminogen activator inhibitor-1 in human microvascular endothelial cells. *Diabetologia* 1998; 41: 1435–41.
19. Rautava S, Isolauri E. Cow's milk allergy in infants with atopic eczema is associated with aberrant production of interleukin-4 during oral cow's milk challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 529–35.
20. Moss M, Freed DL. Survival trends, coronary event rates, and the MONICA project. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 354: 862–5.
21. Dahl-Jorgensen K, Joner G, Hanssen KF. Relationship between cows' milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care* 1991; 14: 1081–3.
22. Virtanen SM, Hypponen E, Laara E, Vähäsalo P, Kulmala P, Savola K. Cow's milk consumption, disease-associated auto-antibodies and type 1 diabetes mellitus: a follow-up study in siblings of diabetic children. *Childhood diabetes in Finland Study Group. Diabet Med* 1998; 15: 730–8.
23. Park M, Ross GW, Petrovitch H, White LR, Masaki KH. Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 1047–51.
24. Outwater JL, Nicholson A, Barnard N. Dairy products and breast cancer: the IGF-I, estrogen, and bGH hypothesis. *Med Hypotheses* 1997; 48: 453–61.
25. Hjartaker A, Laake P, Lund E. Childhood and adult milk consumption and risk of premenopausal breast cancer in a cohort of 48,844 women – the Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer* 2001; 93: 888–93.
26. Ganmaa D, Li XM, Wang J, Qin LQ, Wang PY, Sato A. Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices. *Int J Cancer* 2002; 98: 262–7.
27. Ganmaa D, Li XM, Qin LQ, Wang PY, Takeda M, Sato A. The experience of Japan as a clue to the etiology of testicular and prostatic cancers. *Med Hypotheses* 2003; 60: 724–30.
28. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Milk and lactose intakes and ovarian cancer risk in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1353–7.
29. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Arslan A, Lawrence Beeson W. Dairy products and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 364–72.
30. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005; 94: 483–92.
31. Vlassara H, Palace MR. Diabetes and advanced glycation end products. *J Int Med* 2002; 251: 87–101.
32. Baptista JAB, Carvalho RCB. Indirect determination of Amadori compounds in milk-based products by HPLC/ELSD/UV as an index of protein deterioration. *Food Research International* 2004; 37: 739–47.
33. Braly J, Hoggan R. *Dangerous grains*. New York: Avery-Penguin Putnam Inc.; 2002.
34. Jagerstad M, Skog K. Genotoxicity of heat-processed foods. *Mutat Res* 2005; 574: 156–72.
35. Chung SY, Butts CL, Maleki SJ, Champagne ET. Linking peanut allergenicity to the processes of maturation, curing, and roasting. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 4273–7.
36. Bixby M, Spieler L, Menini T, Gugliucci A. Ilex paraguariensis extracts are potent inhibitors of nitrosative stress: a comparative study with green tea and wines using a protein nitration model and mammalian cell cytotoxicity. *Life Sci* 2005; 77: 345–58.
37. Kalousova M, Zima T, Popov P, Spacek P, Braun M, Soukupová J, et al. Advanced glycation end-products in patients with chronic alcohol misuse. *Alcohol* 2004; 39: 316–20.
38. Perrocheau L, Rogniaux H, Boivin P, Marion D. Probing heat-stable water-soluble proteins from barley to malt and beer. *Proteomics* 2005; 5: 2849–58.
39. Sebekova K, Krajcovicova-Kudlackova M, Schinzel R, Faist V, Klvanová J, Heidland A. Plasma levels of advanced glycation end products in healthy, long-term vegetarians and subjects on a western mixed diet. *Eur J Nutr* 2001; 40: 275–81.
40. Meyer TE, Kovács SJ, Ehsani AA, Klein S, Holloszy JO, Fontana L. Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 398–402.
41. Iwashige K, Kouda K, Kouda M, Horiuchi K, Takahashi M, Nagano A, et al. Calorie restricted diet and urinary pentosidine in patients with rheumatoid arthritis. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2004; 23: 19–24.
42. Osawa T, Kato Y. Protective role of antioxidative food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1043: 440–51.
43. Mattsson MP. Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology* 2003; 60: 690–5.
44. Bengmark S. Curcumin: an atoxic antioxidant and natural NF- κ B, COX-2, LOX and iNOS inhibitor – a shield against acute and chronic diseases. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 45–51.
45. McCarty MF. Nutraceutical resources for diabetes prevention – an update. *Medical Hypotheses* 2005; 64: 151–8.
46. McCarty MF. Potential utility of natural polyphenols for reversing fat-induced insulin resistance. *Medical Hypotheses* 2005; 64: 628–35.
47. McCarty MF. The reported clinical utility of taurine of ischemic disorders may reflect a down-regulation of neutrophil activation and adhesion. *Medical Hypotheses* 1999; 53: 290–99.
48. Finegold SM, Sutter VL, Mathisen GE. Normal indigenous intestinal flora. In: Hentges DJ, ed. *Human intestinal microflora in health and disease*. London: Academic Press; 1983. p. 3–31.
49. Di Cagno R, de Angelis M, Alfonsi G, De Vincenzi M, Silano M, Vincentini O, et al. Pasta made from durum wheat semolina fermented with selected lactobacilli as a tool for a potential decrease of the gluten intolerance. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 4393–402.
50. Tavan E, Cayuela C, Antoine JM, Cassand P. Antimutagenic activities of various lactic acid bacteria against food mutagens: heterocyclic amines. *J Dairy Res* 2002; 69: 335–41.
51. Odetti P, Angelini G, Dapino D, Zaccheo D, Dagna-Bricarelli F. Early glycoxidation damage in brains from Down's syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 243: 849–51.
52. Foell D, Seeliger S, Vogl T, Koch HG, Maschek H, Harms E, et al. Expression of S100A12 (EN-RAGE) in cystic fibrosis. *Thorax* 2003; 58: 613–7.

53. Altamura AC, Boin F, Maes M. HPA axis and cytokines dysregulation in schizophrenia: potential implications for the antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 10: 1–4.
54. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24–31.
55. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790–7.
56. Bengmark S. Bioecological control of inflammation and infection in critical illness. *Anesthesiology Clinics of North America* 2006; 24: 299–323.
57. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 579–88.

Prispelo 2007-11-15, sprejeto 2008-02-26