



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

Simpozijum o naučnoistraživačkom radu na polju ishrane stanovništva

Grujica Žarković

1972

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/5619dba6-6c83-45ca-bfcd-09bad44a804f>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

POSEBNA IZDANJA
KNJIGA XVI
ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA
KNJIGA 3.

SIMPOZIJUM
O NAUČNOISTRAŽIVAČKOM RADU NA POLJU
ISHRANE STANOVNIŠTVA
19. i 20. oktobar 1970. godine



Redakcioni odbor:

Grujica Žarković, Miroslav Radovanović,
Ratko Buzina i Momir Janjić

Urednik

Grujica Žarković,
vanredni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO

1972

RATKO BUZINA

PROBLEMI I DOSTIGNUĆA ISTRAŽIVANJA ISHRANE U SVIJETU

Istraživački rad na području ishrane odvija se danas u sklopu čitavog niza naučnih disciplina što im je zajednički cilj ne samo bolje poznavanje fizioloških i biokemijskih procesa u vezi s opskrbom pojedinim prehrambenim tvarima, već se također značajan obim tih istraživanja odvija u pravcu povećanja produkcije, prerade i konzerviranja hrane, kao i u onim disciplinama koje su od značaja za neposredno rješavanje akutnih problema ishrane u svijetu. Stoga je danas nemoguće govoriti o prehrani kao jedinstvenoj nauci, i izraz udomaćen u anglosaksonskoj literaturi »Food and nutrition sciences« jasno ukazuje da nauka o ishrani predstavlja zapravo sintezu niza naučnih disciplina koje, s jedne strane, obuhvaćaju tako široka područja kao što su javnozdravstvena, poljoprivredna ili prehrambeno-tehnološka istraživanja, dok, sa druge strane, zadiru duboko u usko specijalizirana područja molekularne biokemije, elektronske mikroskopije, genetike i slično.

Prilikom nedavno održanog internacionalnog kongresa za prehranu u Pragu okupilo se oko 1600 aktivnih učesnika, koji su održali oko 900 referata iz četrdesetak naučnih područja koja smatramo da se bave problemom ishrane. Ta činjenica također ilustrira kompleksnost područja ishrane, a povećani interes za rješavanje te problematike rezultat je njene aktuelnosti u današnjem svijetu. I dok možda nije iznenađujuće da su predstavnici tzv. zemalja u razvoju na prvoj konferenciji o ulozi nauke i tehnologije u pomoći nerazvijenim zemljama, održanoj prije nekoliko godina u Ženevi, stavljali na prvo mjesto rješavanje problema ishrane, sve nam više podataka ukazuje da i visokorazvijene zemlje imaju niz problema u vezi za neadekvatnom ishranom. Suprotno mišljenju da su problemi deficitarne ishrane koncentrirani samo u svijetu u razvoju, kao veliko iznenađenje došao je izvještaj jedne komisije američke vlade u kojem se ukazuje da oko 20% stanovništva SAD-a koje ima prihode ispod tzv. »linije siromaštva« nema zagarantiranu ispravnu ishranu. Ako je to situacija u najbogatijoj zemlji na svijetu, onda je lakše razumjeti sve veći skepticizam koji se počeo javljati u vezi s inzistiranjem modernih ekonomista da povećanje bruto nacionalnog dohotka od 6 ili više posto godišnje jeste sve što treba poduzeti da zemlje u razvoju stanu na vlastite noge. Primjer Amerike a i primjer mnogih drugih zemalja ukazuje da povećanje bruto nacionalnog dohotka ne rješava automatski mnoge od socijalnih problema, uključujući i ishranu. Ovo

spominjem u prvom redu zbog toga što i u našoj zemlji, koja se nalazi na putu da stupi u društvo razvijenih, nalazimo i probleme karakteristične za nerazvijena područja, kao što nalazimo i pojave divergencije u raspodjeli, karakteristične za zemlje sa jakim porastom bruto nacionalnog produkta.

Već sama činjenica da su problemi prehrane, iako u različitom obliku i intenzitetu, prisutni gotovo u svim zemljama, bez razlike u pogledu na ekonomski razvoj, značajno je utjecala i na vidove naučnoistraživačkih aktivnosti koje bi se grubo mogle sažeti u slijedećih 6 tačaka:

1. Problemi kaloričkog deficita i osiguranje osnovne hrane (staple food) za sprečavanje gladovanja,
2. Rješavanje opskrbe proteinima zbog zabrinjavajućeg pada potrošnje »per capita« u zemljama sa naglim prirastom stanovništva,
3. Ekologija malnutricija i njihov utjecaj na zdravstveno stanje prvenstveno s obzirom na fizički i mentalni razvoj,
4. Evaluacija prehrambenog stanja i uhranjenosti naročito u populacijama karakteriziranim odsutnošću klasičnih prehrambenih deficitarnih bolesti,
5. Istraživanja specifičnih funkcija pojedinih prehrambenih tvari i njihove dnevne potrebe,
6. Uloga prehrambene tehnologije u osiguranju adekvatne ishrane stanovništva.

U toku mog današnjeg izlaganja naravno da je nemoguće dati prikaz naučnoistraživačkog rada koji bi na jedan ujednačen način obuhvatio sve ove navedene tačke. Djelomično iz razloga što ovo izlaganje ima svrhu da ukaže na one aspekte istraživanja koji bi bili od interesa pri programiranju naučnoistraživačkog rada u našoj zemlji, a djelomično zbog toga što neke od navedenih aktivnosti prelaze područje mog iskustva, ja ću se više zadržati na onoj problematici koja zadire prvenstveno u domenu javnozdravstvenih ispitivanja što su vezana uz odgovarajuća bazična istraživanja.

Prije nego prijeđem na detaljnija izlaganja o dostignućima istraživačkog rada na području ishrane, htio bih se ukratko osvrnuti na problem razvoja i stimuliranja naučnog istraživačkog rada. Živimo u doba koje karakterizira snažna industrijska ekspanzija koja predstavlja mjerilo razvijenosti jedne zemlje. Zemlje u razvoju ulažu ogromne napore i sredstva da bi se industrijalizirale i na taj način ubrzale privredni razvoj, sa svrhom da osiguraju bolje uslove života svom stanovništvu. Svjedoci smo također činjenice da je uspjeh industrijalizacije, počevši od izrade proizvoda pa do osvajanja tržišta, direktno proporcionalan veličini ulaganja u naučnoistraživačke aktivnosti. Samo takav pristup razvoju proizvodnje ima izgleda da postigne ono što se želi postići ulaganjima u industrijalizaciju, i jedan od najboljih primjera u tom pogledu predstavlja Japan. Ta zemlja, koja se još prije tridesetak godina mogla smatrati polurazvijenom, danas je jedna od prvih industrijskih zemalja u svijetu. Protivno mišljenju da je Japan od prvih industrijskih zemalja u svijetu. Protivno mišljenju da je Japan taj uspjeh postigao zahvaljujući većoj konkurentskoj sposobnosti zbog niskih proizvodnih troškova, prvenstveno zbog niskih nadnica, činjenica

je da Japan sve više osvaja tržište proizvodima koji su konkurentni ne samo zbog njihove cijene i kvalitete već predstavljaju i najnovija dostignuća industrijske tehnologije. Taj uspjeh treba pripisati činjenici da japanska ulaganja u naučnoistraživački rad ne zaostaju za onima najbogatijih industrijskih zemalja Zapada.

Međutim, dok se ulaganja u naučnoistraživački rad koji je direktno vezan za industrijsku proizvodnju smatraju dijelom bazične investicije, sasvim je druga situacija sa razvojem istraživačkog rada na nekim ostalim područjima u koja spada i područje ishrane. Ostavljajući po strani mišljenje kakav prioritet u planiranju ekonomskog razvoja treba dobiti zdravstvo (a također i školstvo), treba istaći da ima sve više podataka koji ukazuju da neadekvatna ishrana negativno utječe na zdravlje i radni potencijal čovjeka, odnosno stanovništva. Međutim, političari i ekonomisti u zemljama u razvoju tretiraju te probleme na sama drugoj osnovi. Ako se vratimo na naših 6 grupa problema, vidjet ćemo da su državne administracije zainteresirane gotovo isključivo za probleme iz tačke 1 koji se odnose na osiguranje osnovne hrane za sprečavanje kaloričke pothranjenosti, prvenstveno iz razloga političke stabilnosti, a zatim radi uštede deviza potrebnih za uvoz hrane. S tim u vezi daju se sredstva za istraživanja koja imaju za cilj da se postigne što veća proizvodnja uglavnom žitarica i riže kao bazične hrane. Na tom području naučnoistraživački rad postigao je odlične rezultate stvaranjem novih vrsti koje visokim urodom nadmašuju sve dosadašnje rezultate, tako da se danas sve više govori o tzv. zelenoj revoluciji koja bi u doglednom vremenu trebalo da riješi problem gladi u svijetu. Tako su, npr., Filipini prvi put nakon 1903. postali neovisni od uvoza riže, a Iran je postao čak i izvoznik pšenice. Produkcija riže na Cejlonu dosegla je 13% iznad prethodnih rekordnih žetvi, dok je produkcija pšenice u Pakistanu za 30% prešla prijašnje rekorde. Iako ima stručnjaka koji ne dijele taj prvobitni entuzijazam zbog niza poteškoća u primjeni modernih agrotehnoških mjera za povećanje produkcije hrane, činjenica ostaje da su ulaganja pojedinih zemalja koje su uočile važnost istraživanja dala izvanredne rezultate. No, time se i završava uglavnom i njihov interes u rješavanju problematike ishrane. Za rješavanje ostalih problema, osim onih obuhvaćenih tačkom 6 za koje je direktno zainteresirana prehrambena industrija iz komercijalnih pobuda, na žalost ima manje razumijevanja i još manje sredstava. Srećom, istraživanja u vezi s tačkom 2, koja predstavljaju jedan od najakutnijih problema u ishrani današnjice, dobila su naročito značajnu podršku internacionalnih organizacija, uključujući i podršku specijaliziranih agencija UN, koje preko niza naučnih ustanova različitih disciplina rade na pronalaženju izlaza iz sadašnje krize bilo rješavanjem problema proizvodnje bjelančevina ili uvođenjem u proizvodnjom nekonvencionalnih izvora proteina. U nacionalnim okvirima interes za iskorištavanje rezultata ovih istraživanja ima znatno niži prioritet, i samo u nekim zemljama prerastao je okvire fundamentalnih istraživanja i ušao u fazu tehnoloških eksperimentalnih projekata. Ostali problemi uglavnom su predmet bazičnih ispitivanja koja su razvitkom molekularne biokemije dobila nove dimenzije u proučavanju uloge pojedinih prehrambenih tvari u metaboličkim procesima organizma, na čemu bih se malo detaljnije zadržao. Ova istraživanja ne

samo da su pridonijela boljem razumijevanju funkcije pojedinih tvari na nivou stanice, već nam također omogućuju: 1) dobivanje elemenata potrebnih za izradu rane dijagnostike prehrambenih poremećenja, naročito onih na supkliničkom nivou, 2) interpretaciju tih promjena u vezi sa mogućim oštećenjem zdravlja, bez čega nije moguće ocijeniti veličinu i značaj prehrambenih neadekvatnosti, a što je neophodno ako se žele mobilizirati interes i sredstva za poduzimanje zaštitnih mjera i 3) dobivanje objektivnijih kriterija za definiranje dnevnih prehrambenih potreba na pojedinim tvarima.

Uprkos tome što ću se ovdje zadržati samo na novijim dostignućima koja se odnose na bjelančevine, masti i ugljikohidrate, te samo neke od vitamina i minerala, vrijeme mi ne dopušta da to izlaganje prijede karakter informacije. Već i takav prikaz koji obuhvata dvadesetak prehrambenih elemenata nužno je sveden na obično nabranje činjenica, bez mogućnosti iznošenja potrebnih kritičkih osvrti.

BJELANČEVINE

Nakon što je objašnjena osnovna funkcija bjelančevina, tj. da one unose u organizam aminokiseline potrebne za sintezu specifičnih proteina u tijelu, naučnoistraživački rad se naročito koncentrirao na ispitivanje potreba za pojedinim aminokiselinama, na njihovu resorpciju, transport, mehanizam ulaska u stanicu, te njihovo ugrađivanje u staničnu strukturu. Zasada naše poznavanje biokemijskog procesa apsorpcije nije kompletno, ali je među ostalim poznat detalj da aminokiseline pri ulasku u stanicu ne podliježu neposredno metaboličkim promjenama niti se odmah ugrađuju u staničnu strukturu, već služe za održavanje homeostaze i omogućuju intermitentnu opskrbu prema nastaloj potrebi. Poznato je također da ulazak aminokiselina u stanicu ovisi o njihovoj distribuciji između stanice i plazme, a zatim da pojedine aminokiseline međusobno konkuriraju za ulazak u stanicu. Interesantno je da se mješavine aminokiselina koje se daju per os slabije iskorištavaju nego intaktni proteini istog sastava. Jedno od najznačajnijih dostignuća na području istraživanja bjelančevina u posljednje vrijeme predstavlja objašnjenje sinteze proteina u ribozomima citoplazme, kao i otkriće genetskog »koda«, tj. prenosa genetske informacije u nukleotidnom nizu sadržanom u DNA, a zatim i otkriće strukture DNA kao dva polinukleotidna lanca međusobno isprepletena u dvostruki heliks.

Bolje poznavanje metabolizma pojedinih aminokiselina potaklo je ponovo intenzivnije ispitivanje minimalnih prehrambenih potreba za bjelančevinama. Poteškoća je, međutim, još uvijek u problematičnoj adekvatnosti postojećih kriterija. Koristeći se metodom određivanja neophodne količine dušika koju zbog dnevnih gubitaka treba namiriti iz proteina hrane, grupa eksperata SZO-FAO zaključila je da su dnevne čovjekove potrebe proteina: 0,59 gr na kg tjelesne težine za odraslog čovjeka, 0,88 gr na kg za djecu od jedne do tri godine, a 2,3 gr za dijete do tri mjeseca. Sve te vrijednosti odnose se na tzv. »reference« — protein za koji se pretpostavlja da bi se kompletno iskoristio. U praksi te vrijednosti treba korigirati s obzirom na kvalitetu proteina koji se stvarno iskorištava.

Uprkos izvjesnom opravdanom kriticizmu, izgleda da te preporuke predstavljaju najbolju aproksimaciju do koje se danas može doći. Iako navedena grupa eksperata ističe da niz faktora može utjecati na potrebe za proteinima, ništa nije spomenuto da li se te potrebe mijenjaju i kod odraslog čovjeka. Neki podaci ukazuju da bi potrebe za proteinima rasle u starosti zbog povećanog katabolizma.

Potrebe za proteinima ovise također o potrošnji totalnih kalorija. U slučaju adekvatne kalorične opskrbe proteini se uglavnom ne iskorištavaju kao izvor energije, međutim ako opskrba energijom iz drugih izvora ne zadovoljava, proteini će se razgraditi u svrhu dobivanja energije. U praksi se o toj činjenici nije uvijek vodilo računa prilikom planiranja dijetetskih preparata, a niti pri rješavanju problema proteinskog deficita. S tim u vezi interesantni su rezultati indijskih autora koji su sa povećavanjem ukupne količine kalorija prilikom liječenja kwashiorkora uspjeli dobiti iste rezultate sa 1,5 gr/kg proteina kao i u kontrolnoj grupi koja je dobivala 2,5 gr/kg proteina a u kojoj se nije vodilo dovoljno računa o totalnim kalorijama.

Potrebe za proteinima ovise prvenstveno o njihovoj kvaliteti. Zasad nema jedinstvenog kriterija kako da se eksperimentalno odredi kvaliteta proteina. Najčešće se ipak iskorištava određivanje biološke vrijednosti, kao i ispitivanje tzv. PER (Protein efficiency ratio). Prva metoda osniva se na mjerenju retencije apsorbiranog proteina i nedavno je modificirana kao tzv. NPU-metoda (Net protein utilization), koja označuje veličinu retencije proteina konzumiranog hranom. Metoda PER označuje prirast težine u odnosu na količinu unesenog proteina. Obje metode primjenjuju se na pokusnim životinjama i naravno ne moraju biti od istog značenja za čovjeka. Stoga se kvaliteta proteina za čovječju ishranu pokušava također ocijeniti promatranjem koncentracije aminokiseline u plazmi čovjekovoj.

Kod većine tzv. manje vrijednih proteina biljnog porijekla najčešće nedostaju tri aminokiseline: lizin, metionin i triptofan, a zatim rjeđe treonin, leucin i izo-leucin. Ta spoznaja stimulirala je niz istraživanja sa svrhom da se ispita mogućnost iskorištavanja sintetskih aminokiselina za korekciju prirodnih deficita i poboljšanje kvalitete proteina. U principu, mnoga od tih istraživanja dala su pozitivne rezultate, ali se pokazalo također da se dodavanjem jedne ili više aminokiselina ili davanjem mješavina mogu mijenati neke karakteristike proteina. Uočene su uglavnom tri vrste problema: a) pojava tzv. imbalansa koji može dovesti do zastoja u rastu, b) pojava antagonizma zbog poremećenog rasporeda pojedinih aminokiselina koji može dovesti do povećanja potrebe za jednom od aminokiselina koja bi inače bila prisutna u dovoljnoj količini i c) pojava toksiciteta koji se ne može korigirati naknadnom suplementacijom. Tako, npr., davanje metionina u većim količinama inhibira rast i snizuje potrošnju hrane, te dovodi do patoloških pojava koje se ne mogu ispraviti suplementacijom drugih aminokiselina.

U slučaju kontinuiranog deficita proteina dolazi do smanjenja sinteze proteina tkiva i krvi, u prvom redu plazma albumina. Sinteza gama-globulina nije toliko pogođena, i kod djece sa kwashiorkorom gama-globulini nisu naročito sniženi. Prilikom proteinskog deficita može doći također i do sniženja vrijednosti vitamina A u plazmi, vjerojatno kao posljedica deficita proteina potrebnog za transport vitamina A u krvi.

Nivo ostalih vitamina nije uglavnom poremećen. Poremećena je, međutim, aktivnost niza jetrenih enzima, ali ne svih. Funkcija enzima koji utječu na aktivnost aminokiselina u jetri dapače je povećana vjerojatno kao kompenzacija u svrhu održavanja života.

Bolje poznavanje biokemijskih procesa aminokiselina doprinijelo je razjašnjenju nekih metaboličkih poremećenja nasljednog karaktera, kao što su fenolektonurija, homocistinurija i alkaptonurija, kao i nekih drugih aminoacidurija, što je, sa druge strane, omogućilo da se dijetetskim mjerama može utjecati na te bolesti.

UGLJIKOHIDRATI

Ugljikohidrati predstavljaju prehrambene tvari koje daju najviše energije koja se može proizvesti na jedinici površine obradive zemlje, pa ih prema tome možemo smatrati najznačajnijim za održavanje ljudskog života. Oni, u stvari, i predstavljaju osnovnu hranu u gotovo svim dijelovima svijeta. Većina namirnica iz prirodnih izvora koje sadrže ugljikohidrate također je važan izvor nekih vitamina i minerala, a mogu sadržavati i značajne količine proteina.

Od niza istraživačkih aktivnosti koje se odnose na područje ugljikohidrata spomenuo bih ovdje samo dvije. Prvo je problematika ugljikohidrata u vezi sa redukcijom dijetama u svrhu kontrole gojaznosti, a druga je u vezi sa sve većom upotrebom rafiniranih ugljikohidrata, naročito šećera, u ishrani.

U nekim radovima koji su dobili širok publicitet u javnosti izneseni su podaci koji upućuju da gojaznost ne predstavlja rezultat ekscesivne potrošnje kalorija, već je rezultat uzimanja velikih količina ugljikohidrata. Keckwik i Pawan proučavajući gojaznost zaključili su na temelju rezultata svojih istraživanja da gojazne osobe na redukcionalnoj dijeti, standardiziranoj s obzirom na sveukupne kalorije, gube više na težini ako su glavni izvori kalorija masti, nego ako su to ugljikohidrati. To bi značilo da u redukciji tjelesne težine nisu presudne totalne kalorije, već njihov izvor. Novija istraživanja ukazala su, međutim, da je pitanje redukcije težine tijela prvenstveno pitanje kaloričkog deficita. Činjenica je da redukcionalna dijeta koja pretežno sadrži masti utiče na brži gubitak tjelesne težine prvih nekoliko dana nakon prelaska na redukcionalnu dijetu, ali konačni efekt ovisi o akumuliranom kaloričkom deficitu. S tim u vezi postavljeno je i pitanje da li su ugljikohidrati uopće potrebni u ljudskoj ishrani. Istaknut je primjer Eskima, koji praktički ne uzimaju ugljikohidrate u hrani. Istraživanja su, međutim, pokazala da dijeta Eskima, s obzirom na način pripreme i konzerviranja hrane, sadrži veće količine glikogena nego što se to pretpostavljalo, a zatim je u nizu ispitivanja potvrđeno već klasično iskustvo da su ugljikohidrati potrebni za održavanje niza bioloških funkcija. Jedna od tih funkcija predstavlja antiketogeni efekt ugljikohidrata koji se osniva na prisustvu oksal-octene kiseline, koja nastaje u procesu dekarboksilacije pirogroždane kiseline i omogućuje oksidativnu razgradnju acetyl-CoA u Krebsovu ciklusu. Ugljikohidrati utječu i na konzerviranje vode i elektrolita makar bili prisutni u hrani u količinama od samo 100 gr na dan. Tzv. »protein sparing action« ugljikohidrata od velike je važnosti za maksimalno iskori-

štavanje proteina iz hrane, naročito ako su ovi prisutni u malim količinama. To nije samo slučaj u prehrani mnogih siromašnih područja, već je to važno i prilikom planiranja obroka u situacijama elementarnih nepogoda, specijalnih vojnih zadataka i u najnovije vrijeme prilikom planiranja prehrane astronauta. Ispitivanja Krehla i suradnika ukazuju da kod osoba na normalnoj kaloričkoj ishrani ali sa sniženim ugljikohidratima dolazi također do povišenja lipida, naročito holesterola u krvi, a zatim i do povišenja uree u krvi.

Sve veća potrošnja rafiniranih ugljikohidrata u modernoj ishrani također je predmet intenzivnih istraživanja naročito nakon što je Yudkin još 1956. skrenuo pažnju da je zamjena kompleksnih ugljikohidrata za visokorafinirane šećere povezana sa sve većom učestalosti koronarnih bolesti. Rezultati kasnijih istraživanja ukazali su da povećane količine šećera u dijeti povisuju naročito trigliceride u krvi, dok ta reakcija gotovo potpuno izostaje ako se ista količina kalorija daje u obliku kompleksnih ugljikohidrata. I količina nezasićenih masnih kiselina u plazmi koja izgleda da je povezana sa intracelularnim deponiranjem lipida u tkivima također se snizuje na ugljikohidratnoj dijeti. Taj efekt je značajniji i dugotrajniji ako se umjesto glukoze ili dekstroze ugljikohidrati uzimaju u obliku škroba.

MASTI

Važnost masti u prehrani počiva na njihovoj visokoj kaloričnoj vrijednosti, karakteristici da hrani daju ukus, zatim što se njima unose u organizam esencijalne masne kiseline i, najzad, što su one nosioci vitamina topljivih u masti. Količine masti koje bi organizam trebao primiti hranom još uvijek su predmet diskusije, naročito otkako su noviji podaci ukazali da nivo potrošnje masnoće u hrani utječe na sintezu nekih krvnih lipida povezanih sa razvojem degenerativnih bolesti.

Na području metabolizma masti rasvijetljeni su mnogi problemi biosinteze i oksidacije masnih kiselina i ostalih lipida, kao i mehanizmi tih procesa. Resorbirane masne kiseline aktiviraju se u mitohondrijima jetre kao thioesteri CoA i u toj aktivnoj formi ulaze u sintezu različitih kompleksnih lipida ili se pak oksidiraju u svrhu dobivanja energije. Preko procesa beta-oksidacije derivati acyl-CoA oksidiraju se do acetyl-CoA, koji se dalje oksidira na CO₂ i H₂O uz stvaranje značajnih količina ATP-a u Krebsovom ciklusu, ili se acetyl-CoA kondenzira do acetoacetata. Acetoacetat je, među ostalim, i početna tačka u biosintezi holesterola.

Odlaganje masti u adipoznom tkivu je djelomično pod kontrolom masti i ugljikohidrata iz hrane, dok je otpuštanje masti iz adipoznog tkiva (kao kompleks masnih kiselina i albumina) kontrolirano djelomično hormonima, a djelomično ugljikohidratima. Tako je mobilizacija masti iz adipoznog tkiva inhibirana velikim količinama ugljikohidrata u hrani, vjerojatno kao rezultat esterifikacije masnih kiselina sa alfa-glicerol-fosfatom i s tim u vezi sniženom oksidacijom masnih kiselina. Taj kontrolni mehanizam poremećen je prilikom velikih količina masti u hrani i u slučaju dijabetesa.

U novije vrijeme osvijetljen je također i mehanizam biosinteze masnih kiselina. Prvi korak u tom procesu predstavlja karboksilacija acetyl-CoA do malonil-CoA. Tu reakciju katalizira biotin u formi koenzima.

Serijskom kondenzacijom tih osnovnih jedinki koje su vezane uz proteinske prenosioce nastaju masne kiseline sa duljim lancem. Iz eksperimenata sa homogenatima jetre može se zaključiti da nutarnje membrane mitohondrija sintetiziraju acil-CoA kraćih lanaca, dok ih vanjske membrane produljuju.

Istraživanje funkcije esencijalnih masnih kiselina pokazalo je da bi one bile povezane sa održavanjem normalne respiratorne funkcije mitohondrija, a zatim da sudjeluju u sintezi prostaglandina koji sa svoje strane vjerojatno sudjeluju i prilikom prenosa podražaja u završecima živaca.

Posebno područje istraživanja predstavlja problem intravenoznog hranjenja emulzijama masti. S obzirom da ni intravenozna ni parenteralna alimentacija ne može biti kompletna ako se infuziji ne dodaju masti, nastojalo se riješiti problem emulgatora koji bi omogućio dodavanje masti u svrhu opskrbe potrebnim kalorijama. Kako emulgirane masti nemaju efekta na osmotski tlak, one se mogu dodavati infuziji u količini od 15—20% a da se još uvijek ne stvori opasnost tromboflebitisa.

Povećane količine masti u hrani, naročito onih masti koje sadrže veće količine zasićenih masnih kiselina sa C₁₂ do C₁₆ atoma, mogu dovesti do povećane biosinteze holesterola, koji predstavlja jedan od rizičnih faktora u razvoju koronarnih srčanih bolesti. Isto tako, povećane količine masnoća mogu utjecati na koagulabilitet krvi neovisno od koncentracije holesterola u krvi.

VITAMIN A (RETINOL)

Nakon što je objašnjena uloga vitamina A kao prostetične grupe fotosenzitivnih pigmenata oka, novija istraživanja bavila su se detaljnijim proučavanjem biokemijskih reakcija oksidacije retinola na retinal, kao i stereokemijskim promjenama do kojih dolazi u postraničnom lancu molekule vitamina A u toku procesa vida. Novija saznanja o utjecaju svjetlosne energije na razgradnju rodopsina, pri čemu se stvara razlika u energetske potencijalu koji podražuje nervus optikus, omogućila su izradu metode za mjerenje veličine ovog procesa. S time u vezi konstruiran je instrument — elektroretinograf, pomoću kojega možemo odrediti vitamin A-status kod čovjeka i životinje.

Novija istraživanja bila su također dobrim dijelom posvećena problemima apsorpcije, transporta i deponiranja vitamina A. Čovjek, kao što je poznato, može apsorbirati preformirani vitamin A, kao i provitamin karotin, i zatim pretvoriti karotine koji posjeduju provitaminske karakteristike u vitamin A. Iako se smatra da je stijenka tankog crijeva najvažniji organ za konverziju karotina u vitamin A, tu sposobnost posjeduju i neka druga tkiva. Tako npr. prilikom perfuzije izolirane jetre štakora sa ¹⁴C-beta-karotinom stvara se markirani retinol-ester.

Niz faktora utječe na apsorpciju karotina u crijevu. Tu spada u prvom redu količina masti u hrani, zatim prisutnost žučnih soli, kao i opskrba bjelančevinama koje u slučaju deficita snižuju apsorpciju vitamina A i njegovih estera. Proces apsorpcije i transporta vitamina A počinje obično hidrolizom esterificiranog vitamina A iz hrane, koji iz lumena crijeva zajedno sa prisutnim retinolom ulazi u stanice mukoze cri-

jeva u kojima se reesterificira najčešće sa palmitinskom kiselinom. Nakon toga on putuje kao retinol-palmitat u hilomikronima limfe do jetre, gdje se deponira. Deponirani retinol-ester hidrolizira se pomoću jetrenih enzima i kao retinol putuje putem krvi u tkiva. Mobilizacija retinola iz jetre nastavlja se i onda kada u hrani nema vitamina sve dok se ne iscrpu depoi. Kao i većina lipidnih supstanci, vitamin A i provitamini A transportiraju se u tkivnim tekućinama u formi lipoproteina.

Istraživalačka aktivnost bila je također usmjerena i na proučavanje ostalih funkcija A-vitamina osim onih povezanih sa procesom vida. Ispitivana je naročito uloga vitamina A u procesu keratinizacije, kornifikacije i stvaranja mukusa. Izgleda da je vitamin A neophodan za stvaranje stanica koje secerniraju mukus i sintetiziraju glikoproteine. U slučaju deficita vitamina A stvaranje tih stanica je reducirano, a pojačan je proces keratinizacije. Sve to ukazuje da bi vitamin A bio odgovoran za sintezu mukoproteina, i to za sintezu mukopolisaharidnog dijela mukoproteinske molekule. Biokemijski detalji ovog procesa nisu još posve razjašnjeni, iako neki autori smatraju da vitamin A omogućuje inkorporaciju sulfata u mukopolisaharide. Dalje, izgleda da vitamin A djeluje na lipidne membrane stanica i njihovih organela na taj način što bi regulirao permeabilitet tih membrana. Posljedica toga bila bi regulacija propuštanja lizozomnih enzima, a to bi omogućilo stanici da regulira svoju okolinu (hormonalno djelovanje vitamina A?).

Utjecaj vitamina A na održavanje specifičnog epitela smatra se da je u vezi sa njegovim utjecajem na aktivnost sintetaze koja kontrolira diferencijaciju stanica. Prilikom pomanjkanja vitamina A diferencijacija epitelnih stanica ne ide dalje od skvamozne forme.

Interesantni su i rezultati istraživanja odnosa vitamina A i nekih drugih metabolita. Tako npr. izgleda da je odnos vitamina A i vitamina E od važnosti za regulaciju stabilnosti bioloških membrana, a zatim da deficit vitamina stimulira sintezu ubikinona (koenzima Q) i skvalena, a reducira sintezu holesterola. Isto tako iskorištavanje iz jetrenih depoa vitamina A direktno je proporcionalno opskrbi proteinima, naročito ako je ta opskrba na granici deficita.

Većina kliničke problematike u vezi sa vitaminom A odnosi se na proučavanje njegovog deficita. Deficit vitamina A je uz deficit proteina najčešća malnutricija u zemljama u razvoju, a u nekim azijskim zemljama deficit vitamina A je najčešći uzrok sljepoće u dječjoj dobi. Osim očnih simptoma, Bitôtovih pjega, kseroftalmije i keratomalacije, ostali simptomi, kao što su folikularna hiperkeratoza i zastoj u rastu, nisu specifični znaci pomanjkanja vitamina A. Izgleda da pomanjkanje vitamina A snizuje uzimanje hrane kod pokusnih životinja i tek sekundarno dovodi do zastoja u rastu. Deficit vitamina A čini se da također povišuje cerebrospinalni tlak i usporava mielinizaciju.

VITAMIN D

Iako je od otkrića vitamina D prošlo već oko 50 godina, još uvijek se malo zna o načinu na koji on vrši svoju metaboličku funkciju. U prvom redu, čini se da je 25-hidroholekalciferol metabolički aktivna forma vitamina D, koji je najvjerojatnije lokaliziran u membrani nukleusa

stanice. Izgleda da on prvenstveno stimulira inkorporaciju ^3H -orotične kiseline u nuklearnu DNA u stanici crijeva. Slijedeći korak bio bi transkripcija DNA u »messenger« RNA za sintezu proteinske komponente koja omogućuje transport kalcija kroz crijevnu membranu.

Kalcij se resorbira iz crijeva protiv elektrokemijskog gradijenta u procesu koji ovisi o prisustvu energije i koji je stimuliran od strane vitamina D. Rezultati novijih istraživanja ukazuju da apsorpcija kalcija i stvaranje proteina koji veže kalcij nisu direktno povezani, što bi značilo da proteinska komponenta služi u prvom redu za transport kalcija, dok bi utjecaj vitamina D na resorpciju kalcija bio posljedica prisustva jednog drugog mehanizma.

Funkcija vitamina D u kostima, prvenstveno u sintezi matrixa, nije posve objašnjena.

Jedno od interesantnih područja istraživanja vitamina D predstavlja problem povećane potrošnje vitamina D, naročito kod djece koja uzimaju veće količine vitaminiziranih preparata dječje ishrane. Rezultati epidemioloških ispitivanja govore u prilog mišljenju da bi blage forme dječje hiperkalcemije mogle biti posljedica visokih doza vitamina D (oko 4000 int. jed. dnevno), ali i davanja većih količina kalcija uz vitamin D. S druge strane, uloga vitamina D u slučajevima težih formi infantilnog hiperkalcemičnog sindroma koji je popraćen stenozom aorte i mentalnom retardacijom nije objašnjena.

Značajna pažnja posvećena je ispitivanju uloge vitamina D u razvoju senilne osteoporoze. Ova bolest, koja se javlja tokom procesa starenja, smatrala se donedavno posljedicom poremećaja hormonalnih faktora, dok sada se sve više tumači posljedicom poremećenog balansa kalcija. Sama resorpcija kosti kod osteoporoze izgleda da je rezultat funkcije masnih stanica (tkivnih basofila) koje luče heparin.

Uloga vitamina D na nivou metabolizma stanice izgleda da je povezana sa promjenama koje dovode do izlučivanja nekih organskih kiselina, uglavnom piruvata i alfa-ketoglutarata, metabolita u procesu dobivanja energije u Krebsovom ciklusu.

VITAMIN E

Iako deficit vitamina E izaziva niz poremećenja kod pokusnih životinja, uključujući i oštećenje procesa reprodukcije i pojavu muskularne distrofije, slični simptomi nisu bili zapaženi kod čovjeka. Pokazalo se, međutim, da kod čovjeka sclerema neonatorum reagira na davanje tokoferol-acetata i da se tom terapijom mortalitet od te bolesti može reducirati na jednu sedminu. Dalje, Majaj i suradnici opisali su da makrocitarna anemija kod djece koja boluju od kwashiorkora dobro reagira na davanje tokoferol-fosfata i tokoferol-acetata, pri čemu dolazi do sniženja izlučivanja kreatina, naglog povećanja retikulocita, a zatim do povišenja hematokrita, hemoglobina i broja eritrocita.

S obzirom da su potrebe za tokoferolom relativno male, oko 5 mg dnevno, pitanje je da li do njegovog deficita može uopće i doći na običnoj miješanoj hrani. Prema Horwittu, međutim, izgleda da se potrebe za tokoferolom povećavaju ako se istovremeno povisuju i količine nezasićenih masnih kiselina u hrani, tako da bi na dijete sa većom količinom

višestruko nezasićenih masnih kiselina bilo potrebno oko 30 mg tokoferola dnevno. Ova pretpostavka nije, međutim, zasada potvrđena eksperimentalnim podacima.

Rezultati nekih ispitivanja ukazuju da bi se funkcija vitamina E u organizmu mogla protumačiti njegovom ulogom biološkog antioksidansa. Zasada nedostaju eksperimentalne činjenice koje bi išle u prilog toj tvrdnji, a isto tako ne može se sa sigurnošću reći da li je utjecaj vitamina E na stabilitet bioloških membrana također u vezi sa njegovom karakteristikom antioksidansa.

Pomanjkanje vitamina E dovodi do hemolize eritrocita in vitro i taj se fenomen iskorištava za određivanje vitamina E u plazmi.

VITAMIN K

Molekularna akcija vitamina K još uvijek predstavlja neriješen problem. Podaci iz eksperimenata sa mikroorganizmima koji su ukazivali da bi vitamin K sudjelovao u transportu elektrona nisu bili potvrđeni u pokusima sa višim vrstama životinja. Isto tako, nije se dosada uspjela dokazati prisutnost vitamina K u molekuli protrombina.

U posljednje vrijeme mnogo je proučavana uloga vitamina K u sintezi proteina. Kao pogodan model za ovo istraživanje poslužila je sinteza protrombina i tri ostala proteina koja su uključena u šemu koagulacije krvi. Mogućnost da bi vitamin K bio uključen u kontrolu sinteze proteina na nivou gena proučavana je od niza autora i rezultati su ukazali da bi akcija vitamina K došla do izražaja u fazi »transkripcije«. Prema modelu Clinea i Bockaa, vitamin K sudjelovao bi pri stvaranju alosterične kombinacije nascentnog peptida s regulatornim proteinima radi njihovog lakšeg oslobađanja iz ribosoma a u svrhu sinteze proenzima u procesu koagulacije.

TIJAMIN

Nakon što je razjašnjena enzimatska uloga tijamina u oksidativnoj dekarboksilaciji pirogroždane kiseline, pokazalo se da tijamin pirofosfat sudjeluje također u oksidativnoj dekarboksilaciji alfa-keto-glutarne kiseline. Tijamin pirofosfat sudjeluje također kao koenzim u reakciji transketolaze, enzimu koji katalizira oksidativno stvaranje pentoze (tzv. pentoza shunt), a zatim pod utjecajem tog istog enzima dolazi do kondenzacije ketol-fragmenta sa ribosa-5-fosfatom i stvaranja sedmerovaljanog šećera, sedo-heptolaze — 7-fosfata. Mjerenje nastale sedo-heptolaze-7-fosfata ili mjerenje efekta stimulacije aktivnosti transketolaze nakon dodavanja tijaminpirofosfata »in vitro« može se iskorištavati kao specifični indeks sadržaja tijamina u organizmu.

Posljednjih godina interes istraživača bio je upravljen također i na proučavanje uloge crijevne flore na sintezu tijamina, kao i na mogućnost iskorištavanja tog sintetiziranog tijamina u organizmu. Taj problem još uvijek nije posve rasvijetljen, ali prevladava mišljenje da su eksperimentalne životinje na dijeti bez tijamina održale svoj tijaminski status kao rezultat koprofagije. Nema uvjerljivih dokaza da bi se tijamin sintetiziran od crijevne flore resorbirao kod viših životinja i kod čovjeka.

Noviji podaci ukazuju također da deficit tijamina nije rijetkost u razvijenim zemljama. Prvenstveno su pogođeni alkoholičari. S tim u vezi ima sve više dokaza da neke kliničke manifestacije koje su se pripisivale toksičnom djelovanju alkohola predstavljaju zapravo simptome deficita tijamina. Poznato je da je Wernickeova bolest, koja je često karakterizirana očnim simptomima (nystagmus, diplopija i ponekad oftalmoplegija), a koja se smatra tipičnom avitaminozom B₁, često popraćena mentalnim simptomima koji se poklapaju sa kliničkom slikom Korsakoffove psihoze. Mnogi autori smatraju Korsakoffovu psihozu psihičkom komponentom Wernickeove bolesti, i stoga se danas govori o Wernicke-Korsakoff-sindromu. Ta bolest reagira u ranoj fazi na tijamin i onda ako se nastavi sa trošenjem alkohola.

RIBOFLAVIN

Uprkos činjenici da deficit riboflavina i dalje predstavlja jednu od najčešćih avitaminoza, značaj njegovog deficita za biološke funkcije u organizmu nije još dovoljno istražen.

Glavni dijagnostički kriterij predstavljaju još uvijek promjene na usnama, a tek u novije vrijeme pokušala se u dijagnostičke svrhe iskoristavati i njegova funkcija koenzima u nekim biokemijskim reakcijama u organizmu. Na osnovu spoznaje da aktivnost enzima glutation reduktaze u eritrocitima ovisi o prisutnosti nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfata (NADP), koji sadrži flavin-adenin-dinukleotid (FAD), pokazalo se da se dodavanjem FAD-a ovom enzimatskom sistemu »in vitro« može izračunati koeficijent aktivacije, koji izgleda da predstavlja pogodan indeks sadržaja riboflavina u stanicama.

Zapažanja na pacijentima koji su na sintetskoj dijeti bez riboflavina ukazala su da se kod ariboflavinoze javlja normokromna i normocitna anemija koja ne reagira na davanje kombinacije željeza i dekstrana, ali reagira promptno na davanje riboflavina. To zapažanje potaklo je interes za ispitivanje uloge riboflavina u eritropoezi. Značenje dosadašnjih rezultata dobivenih uglavnom u eksperimentima na životinjama nije, međutim, još dovoljno objašnjeno.

Dnevna potreba za riboflavinom također je bila predmet istraživanja, pa neki autori smatraju da bi nju trebalo izražavati u odnosu na količinu kalorija u hrani. U stvari, preporuka da bi na svakih 1000 kalorija trebalo osigurati 0,6 mg riboflavina ne mijenja mnogo postojeće norme. Ispitivanja utjecaja genetskih faktora na potrebu za riboflavinom nisu dala jasne rezultate.

Pokušaji da se ispita uticaj deficita riboflavina za vrijeme graviditeta na embrionalni razvoj ukazali su da kod eksperimentalnih životinja deficit riboflavina u hrani koji snizuje »flavin-adenin-dinukleotid« ispod »kritičnog« nivoa utiče na razvoj malformacija. Ti su rezultati postignuti kod eksperimentalnih životinja sa ekstremnom redukcijom riboflavina u dijeti.

NIJACIN

Hipoteza da se prilikom pripreme kukuruza u alkalnom mediju oslobađa tzv. vezana forma nijacina i tim putem sprečava pelagra u populacijama koje na taj način priređuju hranu bila je još uvijek predmet

pažnje mnogih eminentnih istraživača. Pokušaj da se izolira ta vezana forma nijacina doveo je do otkrića dviju vrsti spojeva. Jedna izgleda da su peptidi molekularne težine 12—13,000 koji su nazvani nijacinogeni. Druge vrsti su kompleksi ugljikohidrata molekularne težine od 2,370, sa oko 2% aminokiselina, za koje se ne zna da li predstavljaju samo onečišćenje. Taj spoj nazvan je nijacitinom.

Otkrićem vezane forme nijacina promijenio se nešto i stav prema izražavanju dnevnih potreba u nijacinu, tako da bi se mjesto potreba za nijacinom govorilo o nijacin-ekvivalentu. Međutim, tablice sadržaja nijacina u pojedinim živežnim namirnicama zasada još ne vode računa o vezanom nijacinu. Još uvijek nije riješen problem iskoristljivosti vezanog nijacina kao rezultata pripreme hrane.

U međuvremenu, dok se ispitivala uloga vezanog nijacina u razvoju pelagre, objavljeni su podaci da se pelagra javlja u populacijama koje troše velike količine sorguma (jowar). Prema rezultatima tih ispitivanja izgleda da razvoj pelagre nije posljedica slabijeg iskorištavanja nikotinske kiseline ili pak deficita triptofana, nego visokog sadržaja aminokiseline leucina. U kasnijim radovima ti su autori pokazali da davanje velikih količina leucina inkubiranog zajedno sa nijacinom snizuje na polovicu sposobnost eritrocita da sintetiziraju nikotinamid nukleotide. Uloga sorguma u razvoju pelagre kod čovjeka nije posve objašnjena, ali se davanjem sorguma može izazvati bolest pasa tzv. »black tongue«, koja se smatra analognom ljudskoj pelagri.

Konverzija triptofana u nijacin također je bila predmet istraživanja, i rezultati su potvrdili značaj triptofana kao izvora nijacina. Potvrđeno je također da je kod normalne ishrane potrebno oko 60 mg triptofana za sintezu 1 mg nijacina; međutim, u graviditetu 1 mg nijacina može se sintetizirati i iz manje količine triptofana (oko 18 mg). Ako se kao kriterij za mjerenje nijacinskog ekvivalenta uzme povišenje piridin-nukleotida u krvi, onda izgleda da jedna doza od 5 mg triptofana dovodi do istih promjena kao i 1 mg nijacina.

Interes za ispitivanje farmakoloških svojstava nijacina porastao je naročito nakon što je zapaženo da velike količine nijacina (4—5 gr) snizuju holesterol, beta-lipoproteine i trigliceride kod čovjeka. Isto tako pokazalo se da davanje nijacina može reducirati količinu lipida u ksantomima. Značaj ovih rezultata u prevenciji koronarnih bolesti teško je zasada ocijeniti.

PIRIDOKSIN

Istraživanja biokemijske funkcije piridoksina pokazala su da je piridoksin, najčešće u formi piridoksal-fosfata, povezan sa aktivnošću niza enzimatskih sistema, prvenstveno onih koji sudjeluju u sintezi i katabolizmu aminokiselina. Tako, među ostalim, piridoksal-fosfat sudjeluje u sintezi neesencijalnih i transaminaciji keto-analoga esencijalnih aminokiselina, zatim dekarboksilaciji nekih aminokiselina i interkonverziji glicina u serin u toku sinteze 1—C elemenata potrebnih za sintezu metilnih grupa.

Važnost vitamina B₆ u metabolizmu glicina i serina naglašena je naročito kada je utvrđeno da u slučaju njegovog deficita dolazi do redukcije stvaranja glicina iz glioksalata ili glikolata sa posljedičnim povišenjem oksalata u urinu. Na tim rezultatima temelji se pretpostavka

da bi relativno niska opskrba vitaminom B₆ kod djece u nekim deficitarnim područjima mogla biti faktor od značaja za razvoj oksalatnih kamenaca.

Piridoksin igra također važnu ulogu u metabolizmu aminokiselina koje sadrže sumpor. Metabolizam metionina i cistina je naročito osjetljiv na prisustvo piridoksina i od svih aminokiselina čini se da metionin najviše povećava potrebe za piridoksinom.

Konverzija triptofana u nijacin također ovisi o prisustvu enzima koji sadrže piridoksin. Deficit piridoksina reducira aktivnost kinureninaze, što dovodi do nagomilavanja kinurenina i hidroksi-kinurenina i njihovu konverziju do ksanturenske kiseline, koja se pojavljuje u urinu. Na taj način prisustvo ksanturenske kiseline u urinu može se iskorištavati kao kriterij opskrbe piridoksinom.

Piridoksal-fosfat kao sastavni dio cistation-sintetaze sudjeluje u metabolizmu homocistina. U slučaju homocistinurije, koja predstavlja posljedicu genetskog defekta metabolizma homocistina, snižena je aktivnost cistation-sintetaze u jetri. Snižena je također i koncentracija cistationa u mozgu, što bi možda moglo biti od značaja za pojavu mentalne retardacije u slučaju homocistinurije.

Među ostalim metaboličkim procesima koji su pogođeni deficitom vitamina B₆ spada i sinteza antitijela, kao i općenito sinteza proteina.

Osim što je piridoksin povezan sa metabolizmom aminokiselina, on također sudjeluje u metabolizmu ugljikohidrata i masti. Tako je, npr., piridoksal-fosfat sastavni dio enzima glikogen-fosforilaze, a zatim postojeći podaci ukazuju da piridoksal-fosfat stimulira ugrađivanje ¹⁴C-acetil CoA u arahidonatu.

Klinički simptomi deficita vitamina B₆ nisu posve rasvijetljeni. Izgleda da bi deficit piridoksina bio povezan sa poremećajima u centralnom nervnom sistemu uz pojavu konvulzija, kao i sa razvojem mikroci tarne anemije. Prilikom ispitivanja eksperimentalnog B₆ deficita, međutim, nisu se nakon 21 dana uspjele utvrditi promjene na elektroencefalogramu.

S obzirom da mnogi enzimi sadrže vitamin B₆, pokušalo se mjerenjem aktivnosti nekih od tih enzima »in vitro« izraditi test za određivanje opskrbe vitaminom B₆ u organizmu. Zasada izgleda da glutamična oksalacetična transaminaza (GOT) i glutamična piruvična transaminaza (GPT) predstavljaju enzime dovoljno osjetljive na promjene u opskrbi piridoksinom.

FOLNA KISELINA

Folna kiselina, odnosno njena fiziološki aktivna forma 5, 6, 7, 8-tetrahidrofolna kiselina (THF) sastavni je dio nekih koenzima koji kataliziraju prijenos jednočlanih C-grupa u sintezi DNA, RNA, metionina i serina. Najčešće reakcije koje opskrbljuju te C-grupe su konverzija serina u glicin i histidina na glutaminsku kiselinu. Za sintezu DNA neophodno je prisustvo metilirane THF.

U procesu konverzije histidina na glutaminsku kiselinu stvara se jedan intermedijarni produkt — formimino-glutaminska kiselina (FIGLU), koja u daljnjem toku procesa gubi formimino skupinu što se veže na THF i pri tom nastaje glutaminska kiselina. Izlučivanje FIGLU

u urinu iskorištava se kao jedan od kriterija za ispitivanje deficita folne kiseline.

Folna kiselina povezana je također sa metabolizmom željeza. Pokazalo se da je aktivitet enzima formimino-transferaze znatno reduciran u slučaju deficita željeza uz popratno povećanje izlučivanja FIGLU u urinu. Opaženo je također da osobe koje boluju od anemije zbog deficita željeza imaju abnormalno izlučivanje FIGLU u mokraći. S tim u vezi Menon je pokazao da neke feriprivne anemije bolje reagiraju na davanje željeza + folna kiselina, nego na samo željezo. Taj odnos je i dalje predmet istraživanja.

Prehrambeni deficit folne kiseline izgleda da je rijedak. Može nastati kao posljedica davanja antagonista folne kiseline, jakog deficita vitamina C, prilikom prisustva visokih koncentracija metionina i u slučaju aplikacije crijevnih germicida. Deficit nastaje češće sekundarno kao posljedica nekih primarnih poremećaja, kao npr. malapsorpcionog sindroma, sprue i dijareja ostale etiologije. Mehanizam tih deficita nije objašnjen. Ili se radi o defektu enzima koji otcjepljuje glutaminsku kiselinu od poliglutamata uz koje je vezan folacin u hrani, ili je pak posrijedi poremećaj u enterohepatičnoj cirkulaciji folacina sa posljedičnom neefikasnom resorpcijom folata.

Deficit folne kiseline je češći za vrijeme graviditeta. Smatra se da oko 3—5% trudnica u industrijski razvijenim zemljama pokazuju znakove deficita folne kiseline. Kao prvi znak deficita javlja se snižena aktivnost folata u serumu, zatim dolazi do povećanja broja hipersegmentiranih neutrofila i konačno do megaloblastične anemije. Izgleda, međutim, da je deficit folne kiseline u graviditetu povezan i sa pojavom malformacija, poremećenim rastom i smrtnosti fetusa, kao i sa pojavom ranog abortusa i krvarenjima. Normalan razvoj fetusa i njegova sigurna i efikasna implantacija u endometriju ovise o normalnoj diobi i metabolizmu stanica, a taj proces ovisi i o prisustvu folne kiseline.

Osim u graviditetu, posljedice pomanjkanja folne kiseline mogu biti problem kod alkoholičara i cirotičara.

VITAMIN B₁₂ (*Cyanocobalamin*)

Nakon što je objašnjena uloga vitamina B₁₂ kao »extrinsic«-faktora u održavanju normalne eritropoeze, većina istraživanja bila je koncentrirana na izučavanje njegovog metabolizma i dnevnih potreba za njim. Pokazalo se da se one kreću u veličini od oko 1—3 (po Herbertu — čak 0,1) mikrograma i da se ta količina može resorbirati iz 4—5 mikrograma B₁₂ iz hrane. U praksi rijetke su dijete koje ne bi sadržavale toliko vitamina B₁₂. Primarni deficit u vitaminu B₁₂ opisan je dosada samo kod striktnih vegetarijanaca (tzv. vegans) koji u apstiniranju od namirnica animalnog porijekla idu tako daleko da ne uzimaju ni mlijeko. Problem vitamina B₁₂ više je problem sekundarnog deficita uslijed primarnih bolesti gastrointestinalnog trakta, uključivši i postoperativna stanja.

Resorpcija vitamina B₁₂ ovisi o prisustvu Castleovog »intrinsic«-faktora koji predstavlja zapravo glukoprotein, čiji je zadatak da veže vitamin B₁₂ iz hrane i da ga »prenese« do mukoznih stanica ileuma, gdje se u prisustvu kalcija i lužnatog pH apsorbira.

U organizmu je vitamin B₁₂ aktivan u formi svog koenzima — deoksiadenosil B₁₂. Prva hematološka reakcija na deficit u vitaminu B₁₂ jeste pojava makrocitoze koja se javlja prije nego se razvije anemija, dok biokemijski dolazi do povišenja ekskrecije metilmalonilne kiseline u urinu i sniženja B₁₂-aktiviteta u plazmi. U slučaju defekta konverzije vitamina B₁₂ u njegov koenzim dolazi do abnormalno niskog sadržaja metionina u mozgu i serumu i do povišenja ekskrecije homocistina, kao i metilmalonične kiseline u urinu. Uloga vitamina B₁₂ kao faktora rasta nije dovoljno rasvijetljena, a isto tako nije objašnjen ni značaj eksperimentalnih podataka koji ukazuju da bi taj vitamin bio povezan sa procesom sazrijevanja ljudskih spermatozoa.

VITAMIN C

Iako je vitamin C prisutan, a izgleda i neophodan za funkciju svih stanica i supstaničnih struktura, kao npr. ribosoma i mitohondrija, njegova biokemijska funkcija nije još dovoljno razjašnjena. Napredak je učinjen na području uloge vitamina C u sintezi kolagena. Kolagen, koji od svih proteina sadrži najviše hidrokisprolina, ne ugrađuje hidrokisprolin iz hrane direktno, već iskorištava prolin koji se ugrađuje u protein uz pomoć funkcije ribosoma. U daljnjoj fazi, uz sudjelovanje vitamina C i kisika, ugrađuje se hidrokisilna grupa na 4 C-atom prolina i na taj način sintetizira normalni kolagen. Smatra se da bi se na analogan način stvarao i hidrokisilizin, kao i hidrokisriptofan.

U vezi s razvojem kliničkih simptoma skorbuta, prvenstveno kapilarnih krvarenja, novija istraživanja ukazala su da deficit vitamina C ne utječe na fibrinolitičku aktivnost već na mehanizam koagulacije, konkretno na produženje protrombinskog vremena. Izgleda, međutim, da su hemoragične manifestacije kod skorbuta uzrokovane i povećanim fragilitetom kapilara, kao i poremećenjem koagulabiliteta krvi. Eksperimentalni podaci ukazuju da deficit vitamina C u hrani dovodi do redukcije tzv. labilnog faktora (faktor V) koagulacije, a i do masnih promjena u jetri, što bi govorilo za smanjenu sintezu tog faktora u jetri.

Interes za mogućnost iskorištavanja vitamina C za kontrolu hiperkolesterolemije bio je potaknut radovima Zaitseva i Myasnikova. Međutim, većina ostalih autora nije bila u stanju potvrditi originalne rezultate ove dvojice istraživača. Ipak, nedavno objavljeni rezultati Shaffera ukazuju da bi mogla postojati veza između razvoja ateroskleroze i vitamina C s obzirom na njegovu ulogu u održavanju normalne funkcije kolagena. Oštećena osnovna supstanca krvnih žila bila bi faktor u patogenezi hemoragija intime, tromboze i kasnije kalcifikacije.

Interesantni su također podaci koji ukazuju na povezanost vitamina C sa metabolizmom nekih drugih prehrambenih tvari. Tako npr. vitamin C izgleda da omogućuje bolju resorpciju željeza iz hrane, da ima protektivni efekt na neke od vitamina B-kompleksa, a zatim da igra ulogu u konverziji folne u foliničnu kiselinu.

Odnos vitamina C i rezistencije prema nekim bolestima već je niz godina predmet diskusije zbog često kontraverznih rezultata eksperimentalnih ispitivanja. Dok uglavnom prevladava mišljenje da davanje većih količina vitamina C nema nikakve protektivne vrijednosti kod zdravih ljudi koji ne pokazuju deficit vitamina C, neki japanski autori misle da bi

davanje vitamina C, koje dovodi do povišenja bazalnog metabolizma i povišenja temperature tijela, pojačavalo obrambenu sposobnost organizma. Ispitivanja sa toksinom difterije na zamorcima ukazuju da se gubitak vitamina C iz žljezdanog tkiva može reducirati davanjem većih količina vitamina prije aplikacije toksina.

Povezanost vitamina C sa funkcijom pojedinih enzima također nije objašnjena. Osobe na niskoj opskrbi vitaminom C ne mogu normalno iskorištavati aminokiselinu tirozin i izlučuju zbog toga veće količine jednog intermedijarnog metaboliteta p-hidroksifenil piruvata.

KOENZIM Q (*Ubiquinon*)

Koenzim Q otkriven je pri proučavanju elektron-transportnog sistema u mitohondrijima. Ekstrahiran je iz neosapunjene frakcije jetre štakora deficitarnog u odnosu na vitamin A i nazvan je ubikinonom. Kasnije su izolirani brojni homolozi iz različitih organizama i tkiva.

Metabolička uloga koenzima Q vjerojatno je povezana sa oksidacijom sukcinata i redukcijom nikotinamid-adenin-dinukleotida. Dalje, izgleda da je koenzim Q uključen u transport elektrona i da čini sastavni dio aldehid-oksidade u jetri.

S obzirom da članovi grupe koenzima Q pokazuju sličnu strukturu sa tokoferolima, istraživao je efekt suplementacije ubikinona u dijete deficitarnog u tokoferolu. Zapaženo je da davanje nekih ubikinona odgađa razvoj encefalomalacije i muskularne distrofije kod pilića deficitarnog u pogledu na vitamin E u dijete, ali da je davanje vitamina E bilo mnogo efikasnije u liječenju tih simptoma.

Neki od ubikinona pokazuju antioksidativna svojstva. Međutim, kako ni funkcije vitamina E niti ubikinona na nivou stanice nisu razjašnjene, to nije moguće ni preciznije studirati razlike u njihovoj aktivnosti.

MINERALI

Oko 17 minerala potrebno je organizmu, bilo u »makro« ili »mikro« količinama, za održavanje normalnih metaboličkih funkcija. Prostor, međutim, ne dopušta da se u okviru ovog referata detaljnije pozabavimo svakim od ovih elemenata, iako su istraživanja na tom području bila vrlo intenzivna. Spomenuo bih ipak neke od minerala čiji prehrambeni deficit dovodi do promjena koje još uvijek predstavljaju aktuelne zdravstvene probleme.

KALCIJ

U centru pažnje još je uvijek proučavanje dnevnih prehrambenih potreba za kalcijem. Njih je teško utvrditi sa sigurnošću zbog nedostatka pogodnih kriterija. Odsustvo kliničkih deficitarnih simptoma u populacijama na niskoj opskrbi kalcijem, rigidna kontrola nivoa kalcija u plazmi od strane paratireoideje po potrebi i na račun dijela kalcija u kostima, varijabilnost u apsorpciji kalcija iz hrane i niz drugih faktora kompliciraju postavljanje jednog modela na kojem bi se mogle proučavati te potrebe.

Napredak je učinjen u proučavanju apsorpcije kalcija koja se od-
vija dijelom protiv koncentracijskog gradijenta uz pomoć vitamina D, a
dijelom i jednostavnom difuzijom. Novija ispitivanja pokazala su tako-
đer da je značaj fitata i oksalata za resorpciju kalcija u praksi od mno-
go manjeg značaja nego što se mislilo nakon što su objavljeni rezultati
kratkotrajnih eksperimenata sa tim supstancama.

Također je mnogo ispitivana i adaptacija organizma na niske ko-
ličine kalcija u hrani, ali biološki značaj takve adaptacije sa minimalnim
količinama kalcija, sa kojima se još može postići balans kalcija, nije
objašnjen.

Mnogo je pažnje posvećeno promatranju uloge kalcija u razvoju
osteoporoze i drugih bolesti kostiju, kao i mogućnosti tretiranja tih po-
java povećanjem kalcija u dijeti. Iako su neka ispitivanja pokazala, npr.,
da veće količine kalcija utječu na veću retenciju kalcija u organizmu,
ta pojačana retencija nije bila popraćena povećanjem gustoće kosti.

Interes istraživača bio je također usmjeren na proučavanje i de-
poniranje radioaktivnog stroncija u slučajevima različite opskrbe kalci-
ja u hrani. Izgleda da je sa porastom odnosa $^{90}\text{Sr}/\text{Ca}$, naročito prilikom
niske opskrbe kalcija u hrani, veličina deponiranja pojačana. Interes za
ta istraživanja porastao je naročito radi praktičnog sprečavanja proble-
ma taloženja stroncija u slučaju pojačanog radioaktivnog zračenja.

ZELJEZO

Uvođenjem tehnike radioaktivnog markiranja znatno su se proši-
rile mogućnosti finijih istraživanja metabolizma željeza, među ostalim,
i na području ispitivanja iskorištavanja željeza iz hrane. U nizu ekspe-
rimenata provedenih u toku posljednjih godina pokušalo se uzgojiti na-
mirnice koje su rasle na tlu koje je sadržavalo markirane željezne soli.
Na taj način uspjelo se unijeti markirano željezo u prirodne proizvode
koji su poslužili za daljnje ispitivanje probave i resorpcije željeza. Ta
ispitivanja potvrdila su da je apsorpcija povećana kod osoba sa defici-
tom željeza, a zatim da apsorpcija varira prema sastavu hrane. Procenat
željeza koje se resorbira iz mesa, jetre i obogaćenog kruha veći je, npr.,
od onoga iz jaja i zelenog povrća. Također i veličina resorpcije željeza
iz jedne te iste namirnice može varirati prema prisustvu ostalih namir-
nica. Na primjer, resorpcija željeza iz kruha reducirana je u prisustvu
jaja, dok je povećana ako se istovremeno daje sok od narandže. Poka-
zalo se također da važan izvor željeza može biti i pitka voda, vino i pivo,
a također i željezno posuđe ako se upotrebljava za pripremu hrane.

Iako se veći dio željeza resorbira u gornjem dijelu tankog crijeva
gdje je aciditet crijevnog sadržaja veći, efekt solne kiseline na resorp-
ciju željeza nije posve objašnjen. Rezultati eksperimentalnih ispitivanja
su dosta kontradiktorni. Izgleda da normalna sekrecija želučanog soka
omogućuje »chelating« željeza sa askorbinskom kiselinom, nekim šećeri-
ma i aminokiselinama u toku probave. Ti »chelati« ostaju u topljivom
stanju u alkalnom miljeu tankog crijeva i na taj način olakšavaju re-
sorpciju željeza. Pokazalo se, također, da davanje askorbinske kiseline
per os pospješuje resorpciju iz većine namirnica. Za resorpciju željeza
važan je također odnos željeza, kalcija, fosfora i fitata u hrani. Iako fi-

tati mogu negativno utjecati na resorpciju željeza, njihova uloga dolazi do izražaja prvenstveno ako istovremeno postoji i deficit kalcija, dok sami nemaju naročitog, direktnog utjecaja na resorpciju željeza.

Problem regulacije apsorpcije željeza također je preispitan u novije vrijeme. Na temelju dobivenih rezultata moglo se zaključiti da kontrola apsorpcije preko tzv. »mukoza bloka« nije jedini način ulaza željeza u organizam. Podaci ukazuju da naročito u situaciji kada nastaje povećana potreba za željezom postoji mogućnost da željezo u fero-obliku difundira direktno preko mukoze stanica crijeva u plazmu bez posredovanja apoferitin-feritin sistema.

Sekundarni efekt deficita željeza može se manifestirati sniženjem koncentracije enzima koji sadrže željezo ili ovise o prisustvu takvih enzima. Isto tako, deficit željeza može dovesti do sekundarnog deficita i poremećenja metabolizma folne kiseline, kao posljedica snižene aktivnosti enzima formimino-transferaze u jetri, koja ovisi o prisustvu željeza.

FLUOR

Važnost fluora u metabolizmu ispitivana je naročito u vezi sa njegovom ulogom u sprečavanju zubnog karijesa. Međutim, mnogo je pažnje posvećeno također i proučavanju uloge fluora u metabolizmu kostiju. Epidemiološka ispitivanja pokazala su relativno visoku učestalost osteoporoze čak i kod mladih osoba, naročito muškaraca, na područjima sa niskim fluorom u vodi, a zatim se na osnovu nekih kliničkih zapažanja moglo zaključiti da je većina pacijenata sa postmenopauzalnom (senilnom) osteoporozom i Pagetovom bolesti prešla iz negativnog u pozitivni balans kalcija za vrijeme terapije sa fluorom. U nekim od tih slučajeva uspjelo se rentgenološki dokazati povećanje gustoće kostiju nakon terapije. Rezultati izučavanja mehanizma akcije fluora ukazali su, među ostalim, da pri povećanju sadržaja fluora kristali hidroksiapatita u kostima postaju veći i bolje formirani, kao i to da se sadržaj fluora u vanjskom sloju cakline zuba povećava i do deset puta.

JOD

Jod je još uvijek predmet pažnje mnogih istraživanja naročito zbog njegovog odnosa prema razvoju gušavosti. Iako je uloga deficita joda u razvoju endemske gušavosti izgleda prihvaćena od većine autora, mnogi biokemijski detalji tog odnosa još uvijek nisu objašnjeni. Uvođenjem tehnike markiranja joda i imunobioloških ispitivanja načinjen je velik korak u promatranju pojedinih faza sinteze hormona tireoideje. U pogledu mehanizma kojim tireoideja akumulira jod misli se da bi aktivni mehanizam za prijenos joda u tireodeji počivao na vezanju joda u kompleks sa sulfihidrilnom grupom i stvaranjem sulfenil jodida. Na osnovu te sugestije moglo bi se naći objašnjenje za antitiroidnu akciju tiouracila i tioureje, jer obje te supstance intenzivno reaguju sa sulfenil jodidom, stvarajući bisulfide, i na taj način inaktiviraju prijenosni mehanizam.

CINK

Iako je već preko 30 godina bilo poznato da cink predstavlja esencijalni metabolit za neke pokusne životinje, njegov deficit kod čovjeka opisan je tek nedavno. Na temelju epidemioloških istraživanja izvršenih u Egiptu i Iranu izgleda da deficit cinka uzrokuje patuljasti rast, hipogonadizam i hepatosplenomegaliju, koja se popravlja davanjem cinka. Time je otvoreno novo područje u istraživanju metaboličke uloge ovog minerala, a naročito njegove uloge u procesu rasta.

PREOBILNA ISHRANA KAO BOLEST

Uz deficitarnu ishranu problemi preobilne ishrane sve se više nameću svojom aktuelnošću kao javnozdravstveni problemi pojedinih populacija. Treba odmah napomenuti da isto kao što ni prehrambeni deficiti nisu isključivo problem ekonomski slabije razvijenih zemalja, tako ni bolesti zbog preobilne ishrane nisu nužno ograničene na visokorazvijene zemlje. Problemi su u biti isti, a njihov je relativni značaj u nacionalnoj patologiji, uglavnom, odraz društvene i ekonomske razvijenosti. Ostaje još da se utvrdi u kojoj mjeri bi razlike u genetskoj konstituciji mogle biti odgovorne za razlike u prevalenciji i incidenciji posljedica djelovanja ekoloških faktora, uključujući i ishranu.

Među problemima vezanim za preobilnu ishranu naročita je pažnja posvećena proučavanju gojaznosti, aterosklerozi i dijabetesu. U stvari, sva ta tri problema su metabolički toliko povezana da ih je teško tretirati odvojeno. Detaljniji prikaz tih odnosa prelazi okvire ovog referata i može se naći u odgovarajućoj literaturi.

GOJAZNOST

U pomanjkanju boljih kriterija za definiciju gojaznosti smatramo gojaznom svaku osobu sa tjelesnom težinom za 20% većom od standardne težine. Prema tome kriteriju 20—30% osoba iznad 30 godina u mnogim razvijenim zemljama trebalo bi označiti gojaznim.

Osim što gojaznost, među ostalim, direktno opterećuje kardiovaskularni aparat (hipertrofija i dilatacija lijevog srca) kao i endokrini sistem, predmet istraživanja bili su naročito odnosi gojaznosti prema razvoju hipertoniје, hiperholesterolemije i dijabetesa.

U toku longitudinalnih studija pokazalo se da gojazne osobe poslije 45 godine života razvijaju hipertoniju dva i pol puta češće nego osobe normalne tjelesne težine, a zatim da u odraslim populacijama jednu petinu do jedne trećine hipertoničara čine osobe sa povišenom težinom tijela. Nedavno objavljeni rezultati istraživanja koja su vršena u periodu od 20 godina (Chicago) ukazuju da su osobe koje su već kao mladići bile iznad standardne težine i nastavile se debljati u toku kasnijih 20 godina pokazale 4—5 puta veću incidenciju hipertoničkih bolesti u poređenju sa mršavim osobama. U toku jedne druge studije tokom perioda od 12 godina (Framingham) osobe sa tjelesnom težinom iznad 20% od standardne razvile su 8 puta češće hipertoniju od osoba koje su bile

10% ispod standardne težine na početku studije. Pokazalo se također da je debljanje koje je nastupilo poslije 25 godina života bilo značajnije povezano sa razvojem hipertenzije nego ako je tjelesna težina bila već ranije povećana. I najzad, upoređivanjem populacija koje žive u različitim geografskim prilikama moglo se zaključiti da je porast krvnog tlaka sa dobi veći u populacijama sa povećanom prosječnom težinom tijela. Većina ispitivanja, naročito onih longitudinalnog karaktera, potvrdila je da gojazne osobe češće obolijevaju od dijabetesa, kao i od cerebro i kardiovaskularnih bolesti.

DIJABETES

Iako mnogi autori smatraju dijabetes hereditarnom bolešću, povećana incidencija koja se danas zapaža u većini razvijenih zemalja izgleda da je povezana sa obilnijom ishranom, sniženom fizičkom aktivnošću i posljedičnom gojaznosti. Putevi kojima gojaznost i sniženje fizičke aktivnosti utječu na razvoj dijabetesa polako se osvjetljavaju, i izgleda da bi promjene u distribuciji glukoze između pojedinih tkiva u tijelu bile jedan od značajnih faktora.

S obzirom na povezanost obilne ishrane sa razvojem dijabetesa, nastojala se proučiti uloga pojedinih prehrambenih faktora. Pokazalo se u prvom redu da nakon visoke potrošnje masnoća GTT-krivulja postaje blago dijabetična, a da se nakon redukcije masti u dijeti snizuje potreba za insulinom kod dijabetičara. Osim masti, i potrošnja rafiniranih ugljikohidrata, prvenstveno šećera, značajna je također za razvoj bolesti.

Prehrambeni faktori utječu također i na razvoj komplikacija kod dijabetesa, u prvom redu ateroskleroze i s tim u vezi infarkta miokarda kao rezultat povišenja holesterola i triglicerida zbog visoke potrošnje masti i šećera. Međutim, čini se da bi prehrana mogla biti povezana i sa pojavom nekih vaskularnih komplikacija kod dijabetesa, i to u prvom redu sa promjenama u bazalnoj membrani kapilara, a zatim sa deponiranjem nekih glikoproteina u lumenu manjih arterija.

KORONARNE SRČANE BOLESTI

Intenzivna klinička i epidemiološka ispitivanja u toku posljednjih dvadesetak godina ukazala su da je razvoj srčanih bolesti povezan sa promjenama tzv. rizičnih faktora, od kojih hipertenzija, hiperholesterolemija (sa hipertrigliceridemijom), smanjena fizička aktivnost i gojaznost imaju poseban značaj. Isto tako pokazalo se da je učestalost koronarnih srčanih bolesti mnogo češća kod bolesnika oboljelih od dijabetesa. Pokušaji da se kvantificira relativna važnost pojedinog od navedenih rizičnih faktora pokazali su da gojaznost, ukoliko nije popraćena komplikacijama kao što su često popratna hipertenzija i hiperholesterolemija, povisuje rizičnost razvoja od koronarnih bolesti za 1—1,5 put, hipertenzija za 4—5 puta, a hiperholesterolemija za 4—6 puta. Kombinacija hipertenzije sa hiperholesterolemijom povisuje rizičnost za 7—8 puta. Iako ove brojke treba uzeti sa rezervom, jer one ovise i o veličini interpolacije utjecaja ostalih faktora kao što su fizička aktivnost, pu-

šenje i ostali faktori, one ipak daju neki uvid u red veličine značajnosti navedenih varijabli.

Prehrana je faktor u razvoju gojaznosti, a također i u regulaciji nivoa krvnih lipida, naročito holesterola. Hiperholesterolemija javlja se često u populacijama koje troše više od 35—40% totalnih kalorija od masti, naročito triglicerida zasićenih masnih kiselina. Obratno, sniženjem masti u hrani i zamjenom zasićenih za višestruko nezasićene masne kiseline snižuje se nivo holesterola u krvi. Isto tako, i nivo triglicerida u krvi podliježe promjenama količina i kvalitete masti i ugljikohidrata u hrani. Rafinirani ugljikohidrati, prvenstveno čisti šećer, od naročitog su značaja za povišenje triglicerida u krvi, pa se — prema nekim autorima — smatraju faktorom u razvoju koronarnih bolesti.

Osim utjecaja na krvne lipide, masnoće u hrani utječu također i na koagulabilitet krvi i proces fibrinolize »in vitro«, što bi također moglo biti od značaja za razvoj tromboembolizma »in vivo«. U vezi sa gore iznešenim činjenicama smatra se da bi se redukcijom krvnih lipida moglo postići smanjenje incidencije koronarnih bolesti u ugroženim populacijama. U toku je nekoliko programa u različitim zemljama u kojima se dijetetskim i medikamentoznim mjerama pokušava postići sniženje holesterola da bi se mogla istražiti veličina sniženja incidencije koronarnih bolesti prema odgovarajućim kontrolnim populacijama.

ZUBNI KARIJES

U epidemiologiji zubnog karijesa posljednjih godina dominiralo je još uvijek istraživanje odnosa fluora i karijesa. Uprkos mnogim kontraverznim mišljenjima koja su popratila uvođenje fluoridacije, rezultati praćenja utjecaja fluoridacije pitke vode u raznim zemljama ukazuju na statistički značajno sniženje incidencije karijesa među stanovništvom, naročito među omladinom koja je fluoriranjem pitke vode bila već od rođenja opskrbljena optimalnim količinama fluora. Pokazalo se također da potrošnja fluorirane vode i u toku kraćeg vremena, npr. za vrijeme boravka u školi, utječe na redukciju karijesa, iako manje značajno nego kad se fluorirana voda troši permanentno. Dalje, na temelju laboratorijskih i epidemioloških ispitivanja može se zaključiti da fluor u količinama koje su optimalne za sprečavanje karijesa nije škodljiv i ne dovodi do promjena na zubnoj caklini koje se inače javljaju kao posljedica uzimanja velikih količina fluora.

Odnos karijesa i flore usne šupljine također je bio predmet mnogih istraživanja, i smatra se da bi bakterijelna flora mogla također biti faktor u razvoju karijesa kod čovjeka. Ustanovljeno je da su neki od streptokoka naročito kariogeni, pa se pretpostavlja da bi se njihovo suzbijanje pomoću antibiotika moglo iskoristiti u svrhu sprečavanja karijesa. Istraživanja odnosa sastava hrane i razvoja kariogenih mikroorganizama su u toku.

Mnogo je pažnje posvećeno i ispitivanju utjecaja ugljikohidrata na razvoj karijesa. Ta ispitivanja, koja obuhvaćaju također i epidemiološke studije o nekim primitivnim populacijama sa vrlo niskom prevalencijom karijesa, ukazuju da bi odsustvo mono- i disaharida u hrani uz veću izloženost ultravioletnim zrakama moglo biti faktor u sprečavanju karijesa. S druge strane, međutim, ne može se zanemariti utjecaj

genetskih faktora. Eksperimentalni podaci ukazuju također da bi škrob bio manje kariogen od mono- i disaharida. Tako se npr., među ostalim, pokazalo da pacijenti koji ne podnose fruktozu u hrani i zbog toga ne uzimaju ni mono- ni disaharide imaju manje karijesa nego njihove obitelji ili okolina.

Interesantno je da dodavanje 1% kalcijumortofosfata cerealijama snizuje pojavu karijesa kod djece. Mehanizam tog djelovanja nije objašnjen, ali je zapaženo da je efekt to veći što su čestice dodanog fosfata finije.

ADITIVI I PESTICIDI

Sve veća upotreba aditiva, kao i sve češća pojava rezidua pesticida u živežnim namirnicama također su utjecali na razvoj naučnoistraživačkog rada sa svrhom da se ispita toksicitet tih supstanci, kao i njihov utjecaj na biokemijske i fiziološke funkcije u organizmu.

Dok je bilo relativno lakše utvrditi vrste i količine pojedinih supstanci koje izazivaju akutna trovanja, problem su i nadalje ispitivanja kumulativnog djelovanja malih količina koje organizam prima u toku duljeg vremena, često tokom dekada. To se naročito odnosi na ispitivanje djelovanja antibiotika, estrogenih hormona, izvjesnih elemenata u tragovima, kao i nekih potencijalno karcinogenih boja. Pokazalo se da se neke od tih supstanci ne kumuliraju samo u kvantitativnom smislu, već u isto vrijeme pokazuju izrazite dinamične kumulativne karakteristike. To proučavanje komplicirano je još više zbog kompleksnih odnosa između biološke aktivnosti jedne supstance i kronične apsorpcije malih količina, sa intervalima u kojima one ulaze u organizam, njihovom afinitetom za deponiranje u masnom tkivu, a zatim topljivosti u vodi, o čemu ovisi i njihova eliminacija iz organizma.

Osim toksičkog efekta, male količine aditiva mogu imati karcinogeno djelovanje, a mogu utjecati i na mutaciju gena. Novija istraživanja ukazala su da niz supstanci koje su nekad bile smatrane neškodljivima pokazuju karcinogena i mutaciona svojstva ako se apliciraju u toku niza godina. Na žalost, zasada nedostaju informacije za niz supstanci koje se iskorištavaju u prehrambenoj tehnologiji. Naročito je komplicirano istraživanje njihove karcinogenosti, što je i razumljivo s obzirom da razvoj tumora ovisi o čitavom nizu faktora. U nekim slučajevima, ako se radi o osobama koje su naročito osjetljive, čak i minimalne količine mogu ispoljavati karcinogena svojstva.

Mehanizam kojim bi pojedine supstance utjecale na razvoj tumora i pojavu mutacije nije dovoljno objašnjen, ali se smatra da je djelomično povezan sa procesom mitoze stanice. Te dvije akcije izgleda da ne idu paralelno. Tako, npr., formaldehid značajno utječe na mutaciju, ali dosada nije ustanovljeno da bi imao karcinogena svojstva.

Mutacione karakteristike pojedinih supstanci ispitivane su naročito u vezi sa sve većom pojavom abnormalnosti prilikom poroda. Među takove supstance smatra se da spadaju fenoli, teški metali, arsen, gotovo svi alkoholi, neki produkti koji nastaju pri dekompenzaciji bjelancevina, antibiotici, purini, peroksidi, laktoni i drugi.

Osim direktnog toksičnog djelovanja, neke supstance pokazuju i sekundarne efekte, kao npr. utječu na dekompoziciju vitamina i proteina, interferiraju sa funkcijom pojedinih prehrambenih tvari (SO₂), trans-

formiraju prehrambene tvari u toksične produkte (dušik, trikloridi), snizuju apsorpciju itd. Svi ti navedeni problemi daleko su još od svog rješenja.

U pogledu pesticida treba istaći da je njihova primjena omogućila značajno povećanje produkcije hrane, kao i sprečavanje njenog propadanja, te prema tome predstavlja sigurno veliki tehnološki uspjeh našeg vremena. Međutim, sve veća upotreba tih toksičnih supstanci dovela je istovremeno do sve većih problema kontaminacije zraka, pitke vode i hrane i, konačno, do pojave rezidua tih supstanci u tkivima organizma. Postojeći podaci ukazuju da je mortalitet zbog direktnog toksičnog efekta pesticida zasada vrlo nizak (0,65 na 1 milijun stanovnika u USA), ali je daleko veći broj trovanja, od kojih, smatra se, samo oko 10% evidentira se preko zdravstvene službe.

Ostaje zasada otvoreno pitanje da se istraži da li pesticidi osim toksičnosti mogu imati sekundarni efekt na razvoj nekih bolesti. S tim u vezi smatra se da bi se moglo doći do korisnih podataka putem epidemioloških ispitivanja osoba koje su profesionalno izložene djelovanju pesticida. Kronično djelovanje rezidua pesticida također je intenzivno proučavano, naročito u okviru molekularnobiokemijskih i citogenetskih istraživanja. Među ostalim, pokazalo se da pesticidi interferiraju sa metabolizmom pojedinih lijekova, ali da također mogu utjecati i na ostale pesticide u organizmu. Tako npr. DDT utječe na otpuštanje dieldrina deponiranog u tkivima.

Ispitivanja specifičnog djelovanja pojedinih pesticida pokazala su da prehrambeni stres koji nastaje kao posljedica interakcije pesticida utječe na metabolizam esencijalnih masnih kiselina, odnosno da može precipitirati njihov deficit. Rezultati dobiveni ispitivanjem radnika izloženih djelovanju pesticida u toku duljeg vremena pokazali su da kronična izloženost može dovesti do tubularnih oštećenja bubrega i do aminoacidurije.

Neurotoksični efekt pesticida poznat je već više od 30 godina. Rezultat je ataksija i slabost u ekstremitetima. Mehanizam tog procesa nije posve objašnjen iako se znalo da neki metaboliti pesticida pokazuju demielinizirajuće svojstvo.

Dalje, izgleda da najmanje tri pesticida: captan, phaltan i difolatin imaju mutaciono i teratogeno djelovanje u životinjskom eksperimentu. Izraženo je također i mišljenje da bi pesticidi imali i hematotoksično djelovanje, ali zasada nema dovoljno podataka koliko bi oni utjecali na stanja kao što su aplastična anemija, trombocitopenija, leukopenija, eritroidna hipoplazija i hematlitička anemija.

Osim djelovanja na čovjeka, upotreba pesticida može utjecati i na čovjekovu okolinu. U nastojanju da se brani od izvjesnih štetočina, čovjek je upotrebom pesticida počeo mijenjati ekološke uvjete utoliko što se akumulacijom izvjesnih pesticida u hrani povećala također toksičnost u hrani faune u njegovoj okolini.

ISPITIVANJE STANJA UHRANJENOSTI

Uporedo sa novim dostignućima naučnoistraživalačkog rada koja su unijela više svjetla u proučavanje odnosa između neadekvatne prehrane i promjena u nekim biokemijskim i fiziološkim procesima,

za održavanje normalne funkcije organizma, javlja se interes da se ispituju veličina i značaj takvih poremećenja u populacijama.

Samo na temelju takvih informacija moguće je pristupiti programu sanacije koji, u principu, predstavlja društvenu akciju i iziskuje društvena ulaganja.

Uvid u veličinu i specifičnost prehrambenih poremećenja možemo dobiti ocjenjivanjem stanja uhranjenosti uglavnom na osnovu kliničkih, biokemijskih, antropometrijskih i dijetarnih ispitivanja. U modernom, industrijski razvijenom društvu, karakteriziranom niskim morbiditetom ili čak odsustvom klasičnih kliničkih malnutricija, ocjenjivanje stanja uhranjenosti predstavlja poseban problem. Stoga su se istraživanja na tom području bavila, s jedne strane, ispitivanjem specifičnosti pojedinih kliničkih simptoma i antropometrijskih karakteristika, a, s druge strane, proučavana je mogućnost što većeg iskorištavanja biokemijskih testova za otkrivanje ranih tzv. supkliničkih deficita koji još ne dovode do izrazitih deficitarnih bolesti, ali zbog oštećenja pojedinih biokemijskih funkcija oštećuju zdravlje. U tom pravcu željela se ispitati mogućnost da se postojeće biokemijske metode za određivanje sadržaja pojedinih prehrambenih tvari u tkivnim tekućinama, kompletiraju sa testovima pomoću kojih bi se ispitivala specifična funkcija pojedinih prehrambenih tvari u organizmu i na taj način dobio se bolji uvid u adekvatnost njihove opskrbe. Napredak je načinjen naročito na području ispitivanja nekih vitamina B-kompleksa, jer je uspjelo izraditi metode pomoću kojih se može mjeriti funkcija nekih enzima u kojima dotični vitamini igraju ulogu kofermenata. Tako, npr., spoznaja da enzim transketolaza, koji sadrži kao koferment tijamin pirofosfat, omogućuje konverziju heksoze na pentozu i kasnije na sedoheptozu — omogućila je da se izradi »in vitro« model u kojemu se ta konverzija vrši uz pomoć transketolaze iz eritrocita. Veličina enzimatske reakcije ovisi o prisustvu tijamina i smatra se ako je reakcija ispod 80% od standardne vrijednosti, da se takva osoba nalazi u stanju tijaminskog deficita. Sličan test izrađen je i za praćenje adekvatnosti opskrbe riboflavinom. Pokazalo se da funkcija enzima glutathion-reduktaze koji reducira glutathion ovisi o prisustvu nikotinamid-dinukleotidfosfata, koji sadrži flavin adenin dinukleotid (FAD), a koji u stvari predstavlja enzimatsku formu riboflavina. Mjerenje aktivnosti glutathion-reduktaze u prisustvu oksidirane forme glutathiona u hemolizatu eritrocita daje nam uvid u sadržaj FAD-a, odnosno riboflavina u eritrocitima. Slični testovi izrađeni su i za mjerenje aktivnosti enzima koji sadrže kao koferment piridoksin. Najčešće se iskorištava mjerenje aktivnosti glutamične oksalacetične transaminaze (GOT).

Funkcionalni biokemijski testovi za praćenje adekvatnosti opskrbe drugim vitaminima nisu do sada dali zadovoljavajuće rezultate, ali se na tom području radi vrlo intenzivno jer se smatra da bi nam ti testovi mogli ukazati na kojem nivou neadekvatne opskrbe dolazi do metaboličkih poremećaja, te da bi se takav deficit mogao korigirati prije nego što se pojave definitivna klinička oštećenja.

ZNAČAJ PREHRAMBENIH DEFICITA

Ocjenjivanje značaja prehrambenih deficita daljnji je prerekvizit za planiranje sanacionih mjera. I u modernom društvu, uprkos rijetkim klasičnim malnutricijama, klinički znaci, kao i antropometrijski i biokemijski pokazatelji neadekvatne ishrane prisutni su u mnogim populacionim grupama, pa se u vezi s tim nameće vrlo važno pitanje kakav je značaj takvih pokazatelja za opće zdravstveno stanje populacije. Postalo je već uobičajeno da se neadekvatna prehrana povezuje sa poremećenjem rasta i razvoja djece, sniženjem otpornosti prema infekciji, kao i sa negativnim utjecajem na fizičku i psihičku kondiciju. Međutim, većina od tih tvrdnja osniva se na rezultatima dobivenim u eksperimentima na životinjama, i tek se u novije vrijeme pokušalo doći do objektivnijih podataka ispitivanjem pojedinih populacija.

U pogledu utjecaja prehrane na rast i razvoj rezultati epidemioloških ispitivanja ukazali su da malnutricija »per se« kao i u sklopu djelovanja ostalih ekoloških faktora ima značajan utjecaj na ispoljavanje genetskog potencijala koji regulira fizički razvoj. Vrlo malo ima, međutim, podataka koji osvjetljavaju odnos prehrane i kapaciteta za fizički rad, naročito u odsutnosti kliničkih promjena i izrazitih kaloričnih deficita. Jedno od takvih ispitivanja odnosa uhranjenosti i fizičke kondicije izvršeno je u našoj zemlji kod radnika u industriji.

U ispitivanju u kojem je kao kriterij uhranjenosti poslužila relativna težina tijela (odstupanje od tzv. standardne težine), a fizička kondicija testirana tehnikom bicikl-ergometrije po Astrandu, dobijeni su rezultati koji su pokazali da su pothranjeni radnici koji inače nisu pokazivali kliničkih znakova prehrambenih deficita bili u lošijoj fizičkoj kondiciji u upoređenju sa normalno uhranjenim radnicima. Ostaje još otvoreno pitanje da li neki specifični deficiti na supkliničkom nivou također utiču na smanjenje fizičke kondicije.

Mnogo intenzivnija istraživanja vršena su na području odnosa malnutricije i mentalnog razvoja. Tvrdnja da kod djece na područjima sa visokom prevalencijom malnutricija može doći do tolikog zastoja u razvoju intelektualnih funkcija da se ona kasnije teško uklapaju u društveno-ekonomski razvoj zemlje stimulirala je niz eksperimentalnih i epidemioloških istraživanja sa ciljem da se unese više svjetla u te odnose.

Jedan od predmeta tih ispitivanja bilo je promatranje odnosa opsega glave i kvocijenta inteligencije. Prema nekim autorima, postoji korelacija između subnormalnog opsega glave i testa inteligencije, i ta korelacija prestaje biti značajna kada rast kranijuma dosegne normalne vrijednosti. Najkritičniji period u kojemu bi malnutricija utjecala na razvoj kranijuma i s tim u vezi na razvoj inteligencije bio bi u toku prvih 6 mjeseci nakon poroda.

Intenzivna ispitivanja odnosa malnutricije i metalne kondicije vršena su naročito kod djece koja su oboljevala od proteinskog deficita, uključujući i kwashiorkora. U poređenju sa kontrolnim grupama takva djeca imala su značajno niže vrijednosti testova inteligencije, prvenstveno u području percepcije i apstrakcije, dok su memorija i verbalne sposobnosti bile manje pogođene. Ipak, teško je dati definitivnu interpretaciju rezultata takvih ispitivanja. Još je uvijek otvoreno pita-

nje da li je sniženi test mentalne kondicije kronično pothranjenog djeteta rezultat smanjenog rasta ili možda oštećenja mozga zbog malnutricije, ili on zapravo reflektira materijalnu i kulturnu zaostalost sredine u kojoj se najčešće javljaju tako teški slučajevi malnutricije. Isto tako ima autora koji sumnjaju u korelaciju između kvocijenta inteligencije i opsega glave i smatraju da smanjenje opsega glave u periodu zastoja rasta ne mora uvijek značiti i inhibiciju u rastu mozga.

Popratna eksperimentalna istraživanja na pokusnim životinjama ukazuju da restrikcija opskrbe proteinima u toku trudnoće otežava djeljenje stanica mozga, a do slične situacije može doći i prilikom jake pothranjenosti u neonatalnom periodu. U takvim situacijama dolazi i do redukcije deoksi-ribonukleinske i ribonukleinske kiseline u mozgu.

Ovi eksperimentalni rezultati potvrđeni su i patološko-anatomskim nalazima na mozgu djece umrle od kwashiorkora.

Ova ispitivanja odnosa prehrane i mentalnog razvoja predstavljaju neobično važno područje. I dok je danas još teško reći da li malnutricija dovodi do ireparabilnih oštećenja mentalnih funkcija, većina autora se slaže da malnutricija snižuje sposobnost za učenje. U vezi s time, kao i u vezi sa činjenicom da bi malnutricija bila faktor u redukciji radne sposobnosti pokušalo se značaj malnutricije izraziti ekonomskim pokazateljima. Zasada nema još izrađenih modela koji bi nam poslužili za izračunavanje ekonomičnosti ulaganja u zdravlje, ali su istraživanja na tom području vrlo važna jer sve više idemo u susret vremenu kada se angažiranje društvenih sredstava neće moći postići samo na osnovu humanitarnih i etičkih principa.

ZAKLJUČAK

Već niz godina dostignuća na području istraživanja prehrane daju nam više nego dovoljno elemenata za izradu programa sanacije i prevencije postojećih prehrambenih poremećaja. Ta se dostignuća, na žalost, u mnogim zemljama svijeta rjeđe ili vrlo malo primjenjuju, a gotovo iznimno iskorištavaju se kao elementi za izradu dugoročnije javnozdravstvene i socijalne politike. Uza sve naglašavanje važnosti naučnoistraživačkog rada u modernom društvu, diskrepancija koja postoji između nagomilavanja tehničkog znanja i njegove primjene možda nije nigdje tako velika kao na području javnozdravstvenih i socijalnih problema. Ne ulazeći ovdje u razloge takvog stanja, želio bih da se na kraju ovog referata ponovno osvrnem na primjer Japana, zemlje koja je u poslijeratnom periodu obnove impresionirala svijet svojim tehnološkim i ekonomskim razvojem. Ta ista zemlja, koja u toku prvih godina poslijeratne obnove nije imala dovoljno hrane da pokrije osnovne kaloričke potrebe pučanstva i u kojoj su beri-beri, avitaminoze A i B₂, kao i anemije bile značajan problem nacionalne patologije, bila je među prvima koje su se koristile dostignućima naučnoistraživačkog rada pri donošenju nacionalnih programa unapređenja ishrane u zemlji. Planiranje ishrane i produkcije hrane, razvoj novih tehnoloških procesa uključujući obogaćivanje vitaminima, fluoridacija pitke vode, posebna briga za unapređenje prehrane predškolske djece kao i školske djece, zatim uvođenje javnozdravstvenih i edukativnih mjera — sve to odvijalo se sistematski uz pomoć naučnoistraživačkih institucija kao dio nacionalne eko-

nomske i zdravstvene politike. Rezultati nisu izostali. Ishrana u Japanu se poboljšala u kvantitativnom, a naročito u kvalitativnom smislu, tako da potrošnja animalnih proteina, masti, a zatim vitamina i minerala, naročito putem povećane potrošnje mlijeka, jaja, masti i ulja, dosegla američku i zapadnoevropsku potrošnju. U isto vrijeme pala je potrošnja cerealia. Ove promjene u ishrani odrazile su se, u prvom redu, na sniženje prehrambenih deficitarnih bolesti, a zatim su imale značajan utjecaj na poboljšanje rasta i razvoja djece i omladine.

U vezi sa stimulacijom pravilne ishrane generacija u razvojnom periodu japansko Ministarstvo zdravlja postavilo je čak i norme porasta u razvoju koje bi djeca morala postići u prosjeku. U stvari, norme postavljene za 1970. postignute su već 1965. godine. Danas su japanska djeca najviša u Aziji, očekivana duljina života porasla je kod muškaraca na 68,9 godina, a kod žena na 74,2 godine, dok je dječja smrtnost pala na 15 od 1000 živo rođene djece.

Ovo je postignuto u periodu manjem od 30 godina u zemlji sa oko 100 milijuna stanovnika. Nema sumnje da su rezultati naučnoistraživačkog rada omogućili sprovođenje jedne tako uspješne politike i na taj način naučni rad je i sam postao dio te politike. U suprotnom slučaju možemo konstatirati da gomilanje naučnih podataka bez mogućnosti praktične aplikacije teško opravdava društvena ulaganja i destimulira istraživački rad.

RATKO BUZINA

CURRENT TRENDS IN NUTRITIONAL RESEARCH

SUMMARY

The importance of nutritional research in the planning and development of ameliorative measures to improve nutrition conditions of the populations has been recognized for quite a while now but its implementation at the national level has not met with an adequate eagerness on the part of health and economic planners. Yet, a few countries which were ready to apply the results of research into practice on a national scale like Japan, have achieved spectacular results in improving nutritional conditions in a relatively short period of time.

The present global food and nutrition problems are reviewed under 6 points:

1. Problems of calorie deficiency and production of staple food for the eradication of hunger.
2. The need for increasing the production and supply of proteins in view of the alarming decrease of the »per capita« consumption of protein in countries with high population growth.
3. Ecology of malnutrition and its impact on health, notably on physical and mental development.
4. Evaluation of nutritional status with particular emphasis on populations characterized by the absence of gross clinical malnutrition.



5. Metabolic role of essential nutrients and their daily requirements, and
6. The role of food technology in improving the dietary and nutrition conditions of populations.

More specifically, the current knowledge is reviewed relating to the research in the field of proteins, carbohydrates, fats, vitamins, and minerals. Some information is also presented regarding the role of diet in the development of obesity, cardiovascular disease, diabetes and caries. Further, information is given on the research into food contaminants and the problem of food additives and pesticides is reviewed.

An outline is given of the current biochemical research and its relation to the development of the more specific biochemical methods for the assessment of nutritional status. Further particular emphasis is given to the need for more research about the relation between inadequate nutrition and physical growth and mental development as well as between malnutrition and working capacity. This particularly in view of obtaining a definition of nutritional problems in the economic terms, i.e. in the form contemporary society finds preferable when discussing the priorities for economic investments.

REFERENCE

1. Mašek, J.: Nutrition Reviews 28, 59, 1970.
2. Wharton, C. L.: Foreign Affairs 47, 464, 1969.

Bjelančevine

3. Rogers Q. R. and Harper, A. E.: J. Nutrition 87, 267, 1965.
4. Salmon, W. D.: I. Nutrition 82, 76, 1964.
5. Ahrens, R. A., Wilson, J. E. and Womack, M.: J. Nutrition 88, 219, 1966.
6. Nasset, E. S.: Fed. Proc. 24, 953, 1965.
7. Alvarado, F.: Science 151, 1010, 1966.
8. Christensen, H. N.: Fed. Proc. 22, 1110, 1963.
9. Wool, I. G.: Fed. Proc. 24, 1060, 1965.
10. Holmes, E. G.: World Review Nutr. Dietet. 5, 237, 1965.
11. Wannemacher, R. W. and McCoy, J. R.: J. Nutrition 88, 66, 1966.
12. Fisher, H., Brush, M. K., Griminger, P. and Sostman, E. R.: Am. J. Clin. Nutr. 20, 927, 1967.
13. DaCosta, F. and Moorhouse, J. A.: Am. J. Clin. Nutr. 22, 1618, 1969.
14. Harper, A. E., Becker, R. V. and Stucki: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121, 695, 1966.
15. Sanahuja, M. E. Rio, and Lede, M. N.: J. Nutr. 86, 424, 1965.
16. Graham, G., Placko, R. P. Acevedo, G., Morales, E. and Cordano, A.: Am. J. Clin. Bztr, 22m k459, 1969.
17. Niki, K.: Shikoku Acta Med. 24, 233, 1968.
18. Hegsted, D. M.: Am. J. Clin. Nutr. 21, 688, 1968.
19. Levine, R. A., Harding, R. S., Isaac, G. J., Bongiovanni, E. T. and Miller, C. L.: Am. J. Clin. Nutr. 20, 404, 1967.
20. Sukhatme, P. V.: Proc. Nutr. Soc. India, 8, 1, 1969.
21. Hegsted, D. M. and Chang, Y. O.: J. Nutrition 87, 19, 1965.
22. Clark, H. E., Fugate, K. and Allen, P. E.: Am. J. Clin. Nutr. 20, 233, 1967.



23. Whitehead, R. G. and Dean, R. F. A.: *Am. J. Clin. Nutr.* 14, 320, 1965.
24. Tuttle, S. G., Basset, S. H., Griffith, W. H., Mulcare, D. B. and Swendseid M. E.: *Am. J. Clin. Nutr.* 16, 229, 1965.
25. Broquist, H. P. and Trupin, J. S.: *Ann. Rev. Biochem.* 35, 231, 1966.

Ugljikohidrati

26. Briggs, G. M.: *Nutrition Reviews* 23, 95, 1965.
27. Pilkington, T. R. E., Gainsborough, H., Rosenoer, V. M. and Carey, M.: *Lancet* 1, 856, 1960.
28. Kewick, A. and Pawan, L. S.: *Metabolism* 6, 447, 1957.
29. Bloom, W. L. and Azar, G. J.: *Arch. Int. Med.* 112, 333, 1963.
30. Yudkin, J.: *Lancet* 2, 4, 1964.
31. Antar, M. A., Ohlson, M. A. and Hodges, R. E.: *Am. J. Clin. Nutr.* 14, 169, 1964.
32. Cohen, A. M.: *Am. Heart J.* 65, 291, 1963.
33. Kuo, P. T. and Basset, D. R.: *Ann. Int. Med.* 62, 1199, 1965.
34. Winnitz, M., Graff, J., and Seedman, D. A.: *Arch. Biochem. Biophys.* 108, 576, 1964.
35. Grande, F.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 176, 1967.
36. Rutstein, D. D., Castelli, W. P. and Nickerson, R. J.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 98, 1967.
37. Cohen, A. M., Teitelbaum, A., Balogh, A. and Groen J. J.: *Am. J. Clin. Nutr.* 19, 59, 1966.
38. Anderson, J. T.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 168, 1967.
39. Cuatrecasas, P., Lockwood, D. M. and Caldwell, J. R.: *Lancet* 1, 14, 1965.
40. Caputto, R., Barra, H. S. and Cumar, F. A.: *Ann. Rev. Biochem.* 36, 211, 1967.
41. Mansford, K. R. L.: *Proceed. Nutr. Soc.* 26, 27, 1967.
42. Lopez, A., Hodges, R. E. and Krehl, W.: *Am. J. Clin. Nutr.* 18, 149, 1966.
43. Krehl, W. A., Lopez, A., Good, E. and Hodges, R.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 139, 1967.
44. Eisenstein, A. B.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 282, 1967.
45. Irwin, M. I. and Station, A. J.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 701, 1969.
46. Staub, H. W. and Thiessen, R.: *J. Nutrition* 95, 633, 1968.
47. Bayless, Th. M. and Huang, S. S.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 250, 1969.

Masti

48. Senior J. R.: *J. Lipid Res.* 5, 495, 1964.
49. Isselbacher, K. J.: *Fed. Proc.* 24, 16, 1965.
50. Shapiro, B.: *Ann. Rev. Biochem.* 36, 247, 1967.
51. Dobbins, W. O.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 257, 1969.
52. Borgström, B.: *Proc. Nutr. Soc.* 26, 34, 1967.
53. Zakin, D.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 200, 1969.
54. Verdy, M. and Gattereau, A.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 997, 1967.
55. Kuo, P. T., Feng, L., Cohen, N. N., Fitts, W. T. and Miller, L. D.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 116, 1967.
56. Rifkind, B. M., Lawson, D. M. and Gele, M.: *Lancet* 2, 1379, 1966.
57. Macdonald, J.: *Am. J. Clin. Nutr.* 21, 1366, 1968.
58. Beckett, A. G. and Lewis, J. G.: *Lancet* 1, 14, 1960.
59. Bergström, B.: *Science* 157, 382, 1967.
60. Bieri, J. G., Mason, K. E. and Prival, E. L.: *J. Nutr.* 97, 163, 1969.
61. Kurien, V. A. and Oliver, M. F.: *Lancet* 2, 122, 1966.
62. Rutstein, D., Castelli, W. P. and Nickerson R.: *Lancet*, 1, 1003, 1969.

63. Mattson, F. H. and Volpenheim, R. A.: *J. Biol. Chem.* 237, 53, 1962.
64. Galton, D. J. and Bray, J.: *J. Clin. Endocrinol.* 27, 1573, 1967.
65. Björntorp, P.: *Acta Med. Scandinav.* 179, 229, 1966.
66. Wretling, K. A.: *Acta Chir. Scandinav. Suppl.* 278, 1, 1961.
67. Bronemark, P. I. and Lindström, J.: *Circulation Res.* 15, 124, 1964.
68. Rose, A., Pelick, N., Angeloni, F. M. and Miller, M. E.: *Am. J. Clin. Nutr.* 16, 4, 1965.
69. Geyer, R. P.: *Physiol. Rev.* 40, 150, 1960.

Vitamin A

70. Wald, G.: *Vitamins and Hormones* 18, 417, 1960.
71. Roels, O. A.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 903, 1969.
72. Ames, S. R.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 934, 1969.
73. Levi, A. S., Geller, S., Root, D. M. and Wolf, G.: *Biochem. J.* 109, 69, 1968.
74. Kanai, M., Raz, A. and Goodman, D. S.: *J. Clin. Invest.* 47, 2025, 1968.
75. Bieri, J. G.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1086, 1969.
76. Pasternak, C. A. and Thomas, D. B.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 986, 1969.
77. Rogers, W. E.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1003, 1969.
78. Johnson, B. C., Kennedy, M. and Chiba, N.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1048, 1969.
79. Lucy, J. A.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1003, 1969.
80. De Luca, L. and Wolf, G.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1059, 1969.
81. Goodman, D. S.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 963, 1969.
82. Hayes, K. C.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1081, 1969.
83. De Luca, L. and Wolf, G.: *Arch. Biochem. Biophys.* 123, 1, 1968.
84. Zachman, R. D.: *Life Sci.* 6, 2207, 1967.
85. Dagadan, J. M.: *Brit. Med. J.* 21, 453, 1967.
86. Roels, O. A., Anderson, R., Lui, N. S. T., Shah, D. O. and Trout, M. E.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1020, 1969.
87. Krause, R. F., Beamer, K. C. and Lawrence, C.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 27, 1969.
88. Mitchell, G. V., Seward, C. R. and Spivey Fox, M. R.: *Nutr.* 97, 81, 1969.
89. Petwardhan, V. N.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1106, 1969.
90. Carr, R. and Gowas, P.: *J.A.M.A.* 198, 55, 1966.
91. Arroyave, G.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1119, 1969.
92. Ayyangar, M. C. R.: *Indian. J. Dermatol. Venerol.* 33, 13, 1967.
93. Eaton, H. D.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1070, 1969.
94. Clausen, J.: *European J. Biochem.* 7, 575, 1969.
95. McLaran, D. S.: *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 60, 436, 1966.
96. Shrank, A. B.: *Brit. Med. J.* 1, 29, 1966.
97. Genest, A., Sarwono, D. and Gyorgy, P.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 1275, 1967.
98. Bhat, K. S. and Belavady, B.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 386, 1967.
99. Bergen, S. S. and Roels, O. A.: *Am. J. Clin. Nutr.* 16, 265, 1965.

Vitamin D

100. Fraser, D. R. and Kodicek, E.: *Brit. J. Nutr.* 23, 135, 1969.
101. De Luca, H. F.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 412, 1969.
102. Olson, E. B. and De Luca, H. F.: *Science* 165, 405, 1969.
103. Harmeyer, J. and De Luca, H. F.: *Arch. Biochem. Biophys.* 133, 247, 1969.
104. Ebel, J. G., Taylor, A. N. and Wasserman, R. H.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 431, 1969.
105. Karl, M. M.: *J.A.M.A.* 203, 591, 1968.

106. Mc Credie, D. A. and McIntyre, I. P.: Austral. Paediat. 4, 47, 1968.
107. Paterson, C. R. and Fourmann, P.: Biochem. J. 109, 101, 1968.
108. Mallick, N. P. and Berlyne, G. M.: Lancet 2, 1316, 1968.
109. De Luca, H. F.: Vitamins and Hormons 25, 315, 1967.
110. De Luca, H. F.: Am. J. Clin. Nutr. 22, 412, 1969.
Roberts, P. and Hibberd, K. A.: Am. J. Clin. Nutr. 22, 396, 1969.
111. Hunt, R. D., Garcia, F. G. and Hegsted, D. M.: Am. J. Clin. Nutr. 22, 58, 1969.
112. Bell, N. H. and Bryan, P.: Am. J. Clin. Nutr. 22, 425, 1969.
113. Norman, A. W.: Am. J. Physiol. 211, 829, 1966.
114. Schachter, D. and Rosen, S. M.: Am. J. Physiol. 196, 357, 1959.
115. Fraser, D., Kidd, B. S., Kooh, S. W. and Paunier, L.: Ped. Clin. N. Am. 13, 503, 1966.
116. Nordio, S. and Antexner, I.: Med. Exp. 18, 223, 1968.

Vitamin E

117. Green, J. and Bunyan, J.: Nutr. Abstr. & Reviews, 39, 12, 1969.
118. Losowsky, M. S. and Leonard, P. J.: Gut, 8, 539, 1967.
119. Bunyan, J., Green, J., Murrell, E. A., Diplock, A. T. and Cawthorne, H. A.: Brit. J. Nutr. 22, 97, 1968.
120. Hashim, S. A. and Asfour, R.H.: Am. J. Clin. Nutr. 21, 7, 1968.
121. Panos, Th. C., Stinnet, V., Zapata, G., Elmians, J., Marasigan, B. V. and Beard, A.: Am. J. Clin. Nutr. 21, 15, 1968.
122. Roels, A.: Nutr. Reviews 25, 33, 1967.
123. Leonard, P. J. and Losowski, M. S.: Am. J. Clin. Nutr. 20, 795, 1967.
124. Binder, H. J. and Spiro, H. M.: Am. J. Clin. Nutr. 20, 594, 1967.
125. Hertings, D. C.: Am. J. Clin. Nutr. 19, 210, 1966.
126. Gerloczy, F. and Bencze, B.: Acta Paediat. Hung. 2, 4, 1961.
127. Majaj, A. S., Dinning, J. S., Azzam, S. A. and Darby, W. J.: Am. J. Clin. Nutr. 12, 374, 1963.
128. Horwitt, M. K.: Am. J. Clin. Nutr. 8, 451, 1960.
129. Bieri, J. G., Teets, L., Belavady, B. and Andrews, E. L.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 117, 131, 1964.
130. Christensen, F., Dam, H. and Gortner, R. A.: Acta Physiol. Scand. 36, 82, 1956.
131. Dinning, J. S., Day, D. L. and Tifch, C. D.: Nutr. Reviews 21, 289, 1963.

Vitamin K

132. Beyer, R. E. and Kennison, E. D.: Arch. Biochem. Biophys. 84, 63, 1959.
133. Paolucci, A. M., Rao, P. B. R. and Johnson, B. C.: J. Nutr. 81, 17, 1963.
134. Wosilait, W. D.: Biochem. Pharmacol. 15, 204, 1966.
135. Jacob, F. and Mond, J.: J. Molec. Biol. 3, 318, 1961.
136. Olson, R. E.: Science 145, 926, 1964.
137. Olson, R. E.: Adv. Enzyme Reg. 4, 181, 1966.
138. Johnson, B. C., Hill, R. B., Alden, R. and Ranhotra, G. S.: Life Sci. 5, 385, 1966.
139. Suttie, J. W.: Arch. Biochem. Biophys. 118, 166, 1967.
140. Clince, A. L. and Bock, R. M.: Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 31, 321, 1966.

Tijamin

141. Brin, M.: Methods in Enzymology 9, 506, 1966.
142. Chong, Y. H. and Ho, G. S.: Am. J. Clin. Nutr. 23, 261, 1970.
143. Bamji, M. S.: Am. J. Clin. Nutr. 23, 52, 1970.

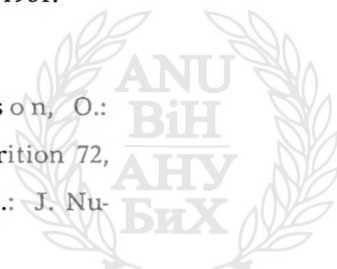
144. Reuter, H., Gassman, B. and Erhardt, V.: *Int. J. Vit. Res.* 36, 157, 1967.
145. Kraut, M., Wildeman, L. and Bohm, M.: *Int. J. Vit. Res.* 36.
146. Sauberlich, H. E., Herman, Y. F. and Stevens, C. O.: *Am. J. Clin. Nutr.* 23, 671, 1970.
147. Brin, M., Dibble, M., Peel, A., McCullen, E., Bourquin, A. and Chen, N.: *Am. J. Clin. Nutr.* 17, 240, 1965.
148. Tomasuho, P. A., Kater, R. M. H. and Iber, F. L.: *Am. J. Clin Nutr.* 21, 1341, 1968.
149. Gubler, C. J.: *Int. J. Vit. Res.* 38, 287, 1968.
150. Marbach, E. P. and Weil, M. H.: *Clin. Chem.* 13, 314, 1967.
151. Akbarian, M. and Dreyfus, P.: *J.A.M.A.*: 203, 23, 1968.
152. Baker, H.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 543, 1967.
153. Baker, H., Frank, O., Fennelly, J. and Leevy, C.: *Am. J. Clin. Nutr.* 14, 197, 1964.
154. Balaghi, M. and Pearson, W. N.: *J. Nutr.* 89, 127, 1966.
155. Sauberlich, H. E.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 528, 1967.
156. Mc Candless, D. W. and Schenker, S.: *Nutr. Reviews* 27, 213, 1969.
157. Cole, M. A., Turner, A., Frank, O., Baker, H. and Leevy, C. M.: *Am. J. Clin. Nutr.* 18, 303, 1966.
158. Hockadey, T. D. R., Hockadey, J. M. and Rushworth, G.: *J. Neur. Neurosurg. Psychiat.* 29, 119, 1966.
159. Morgan, T. B. and Yudkin, J.: *Vitamins and Hormones* 20, 39, 1962.
160. Yudkin, J.: *J. Nutrition* 81, 183, 1963.
161. Victor, M. and Adams, R. D.: *Am. J. Clin. Nutr.* 9, 379, 1961.

Riboflavin

162. Windmiller, H. G., Anderson, A. A. and Mickelson, O.: *Am. J. Clin. Nutr.* 15, 73, 1964.
163. Tucker, R. G., Mickelson, O. and Keys, A.: *J. Nutrition* 72, 251, 1960.
164. Gershoff, S. N., Andrus, S. B. and Hegsted, D. M.: *J. Nutrition* 68, 75, 1959.
165. Hara, H.: *J. Vitaminol.* 6, 24, 1960.
166. Bro-Rasmussen, F.: *Nutr. Abstr. & Reviews* 28, 1, 1958.
167. Bamji, M. S.: *Clin. Chem. Acta* 26, 263, 1969.
168. Horwitt, M. K.: *Am. J. Clin. Nutr.* 18, 458, 1966.
169. Glatzle, D., Körner, W. F., Christeller, S. and Wiss, O.: *Int. J. Vit. Res.* 40, 166, 1970.
170. Beal, V. A. and Van Buskirk, J. J.: *Am. J. Clin. Nutr.* 8, 841, 1960.
171. Foy, H. and Kondi, A.: *Vitamins & Hormones* 26, 653, 1968.
172. Gellene, G. R. and Levy, C. M.: *Federation Proc.* 25, 246, 1966.
173. Cavill, I. A. J. and Jacobs, A.: *Clin. Chem. Acta* 16, 343, 1967.
174. Clarke, H. C.: *Int. J. Vit. Res.*: 39, 238, 1969.
175. Kalter, H.: *Pediatrics* 23, 222, 1959.

Niacin

176. Kodicek, E., Brande, R., Kon, S. K. and Mitchell, K. G.: *Brit. J. Nutr.* 13, 363, 1959.
177. Bressani, R., Gomez-Breues, R. and Scrimshaw, N. S.: *Food. Technol.* 15, 450, 1961.
178. Clegg, M.: *Brit. J. Nutr.* 17, 325, 1963.
179. Gopalan, C.: *Lancet* 1, 197, 1969.
180. Truswell, A. S., Hansen, J. D. L. and Wannenburg, P.: *Am. J. Clin. Nutr.* 21, 1314, 1968.
181. Srikantia, S. G., Narasinga Rao, B. S., Raghuramul, U. N. and Gopalan, C.: *Am. J. Clin. Nutr.* 21, 1306, 1968.



182. Barret-Connor, E.: Am. J. Medic. 42, 859, 1967.
183. Chaykin, S.: Ann. Rev. Biochem. 36, 149, 1967.
184. Christianson, D. D., Wall, J. S., Dimler, R. J. and Booth, A. N.: J. Agric. Food Chem. 16, 100, 1968.
185. Braham, J. E., Villarreal, A. and Bressani, R.: J. Nutrition 76, 183, 1962.
186. Miller, O. N., Hamilton, J. G. and Goldsmith, G. A.: Am. J. Clin. Nutr. 8, 480, 1960.
187. Schawver, J. R., Scarborough, J. S. and Tarnowski, S. M.: Am J. Psychiat. 117, 741, 1961.
188. Carlson, L. H. and Oro, L.: Atherosclerosis Res. 5, 463, 1965.
189. Fontenot, R., Redetzki, H. and Deupree, R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 119, 1053, 1965.
190. Belavady, B. and Gopalan, C.: Lancet 2, 1220, 1965.
191. Goldsmith, G. A., Miller, O. N. and Unglaub, W. G.: J. Nutrition 73, 172, 1961.
192. De Lange, J. and Joubert, C. P.: Am. J. Clin. Nutr. 15, 169, 1964.
193. Vivian, J.: J. Nutrition 82, 395, 1964.
194. Wertz, A. E., Lojkin, M. E., Bauchard, B. S. and Derby, M. B.: J. Nutrition 64, 339, 1958.

Piridoksin

195. Fasella, P.: Ann. Rev. Biochem. 36, 185, 1967.
196. Linkswiler, H.: Am. J. Clin. Nutr. 20, 547, 1967.
197. Holtz, P. and Palm., D.: Pharmacol. Rev. 16, 113, 1964.
198. Gershoff, S. N. and Faragalla, F. F.: J. Biol. Chem. 234, 239, 1959.
199. Thompson, J. S. and Richardson, K. E.: Arch. Biochem. Biophys. 117, 599, 1966.
200. Wergedal, J. E. and Harper, H. E.: J. Biol. Chem.: 239, 1956, 1964.
201. Finkelstein, J. and Mudd, S. H.: J. Biol. Chem. 242, 873, 1967.
202. Werman, R., Davidoff, R. A. and Aprison, M. H.: Life Sci. 5, 1431, 1966.
203. Frimpter, G. W., Greenberg, A. J., Hilgartner, M. and Fuchs, F.: Am. J. Dis. Child. 113, 115, 1967.
204. Montjar, M., Axelrod, A. E. and Trakatellis, A. C.: J. Nutrition 85, 45, 1965.
205. Harris, J. W. and Horrigan, D. L.: Vitamins and Hormones 22, 721, 1964.
206. Krebs, E. G. and Fischer, E. H.: Fed. Proc. 25, 1511, 1966.
207. Huber, A. M. and Gershoff, S. N.: J. Nutrition 87, 407, 1966.
208. Vaughan, D. A. and Winders, R. L.: Metabolism 15, 676, 1966.
209. Stoffel, W.: Hoppe Seyler's Z. f. Physiol. Chem. 333, 71, 1963.
210. Goswami, A. and Coniglio, J. C.: Proceedings of the Seventh International Congress on Nutrition, Hamburg, p. 253, 1966.
211. Sauberlich, H. E.: Vitamins and Hormones 22, 807, 1964.
212. Hughes, P. A. M. and Raine, D. N.: Clin. Chim. Acta 14, 399, 1966.
213. Altman, K. and Greengard, O.: J. Clin. Invest. 45, 1527, 1966.
214. Ogasawara, N., Hagino, Y. and Kotake, Y.: J. Biochem. 52, 162, 1962.
215. Chodney, M. C. and Beaton, G. H.: Canad. J. Physiol. Pharmacol. 43, 591, 1965.
216. Frimpter, G. W., Andelman, R. J. and George, W. F.: Am. J. Clin. Nutr. 22, 794, 1969.
217. Raica, N. and Sauberlich, H.: Am. J. Clin. Nutr. 15, 67, 1964.
218. Jacobs, A., Cavill, A. J. and Hughes, J. N. P.: Am. J. Clin. Nutr. 21, 502, 1968.
219. Mc Laren, D. S. and Abu Feisal, N. H.: Am. J. Clin. Nutr. 23, 246, 1970.

Folna kiselina

220. Herbert, V., Larrabee, A. R. and Buchanan, J. M.: *J. Clin. Invest.* 41, 1134, 1962.
221. Lohby, A. L. and Cooperman, J. M.: *Advances in Metabolic Disorders* 1, 263, 1964.
222. Briggs, G. M.: *Am. J. Clin. Nutr.* 7, 390, 1959.
223. Herbert, V.: *Tr. Assn. Am. Phys.* 75, 307, 1962.
224. Zalusky, R. and Herbert, V.: *New Engl. J. Med.* 265, 1033, 1961.
225. Velez, H., Restrepo, A., Vitale, J. J. and Hellerstein, E. E.: *Am. J. Clin. Nutrition* 19, 27, 1966.
226. Baker, H., Frank, O. and Sobotka, H.: *J. A. M. A.* 187, 119, 1964.
227. Baker, H., Kumar, S. and Swaminathan, S. P.: *Lancet* 1, 685, 1965.
228. Sullivan, L. W. and Herbert, V.: *J. Clin. Invest.* 43, 2048, 1964.
229. Chanarin, I., Rothman, D. and Berry, V.: *Brit. Med. J.* 1, 480, 1965.
230. Matoth, Y., Zamir, R., Barshanik, S. and Grassowicz, N.: *Pediatrics* 33, 694, 1964.
231. Alperin, J. B., Haggard, M. E. and McGanity, W. J.: *Am. J. Clin Nutr.* 22, 1354, 1960.
232. Girdwood, R. H.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 234, 1969.
233. Kitay, D. Z., Hogan, W. J., Eberle, B. and Mynt, T.: *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 104, 1163, 1969.
234. Herbert, V.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 562, 1967.
235. Strachan, R. W. and Henderson, J. G.: *Quart. J. Med.* 36, 189, 1967.
236. Varadi, S. and Elwis, A.: *Brit. Med. J.* 3, 112, 1967.
237. Stokstad, E. L. R. and Kock, J.: *Physiol. Review* 47, 83, 1967.

Vitamin B₁₂

238. Darby, W. J.: *Am. J. Clin. Nutr.* 6, 513, 1958.
239. Darby, W. J.: *Am. J. Med.* 25, 726, 1958.
240. Heyssel, R. M., Bozian, R. C., Darby, W. J. and Bell, M. C.: *Am. J. Clin. Nutr.* 18, 176, 1966.
241. Heinrich, H. C.: *Seminars in Hematology* 1, 199, 1964.
242. Sullivan, W. and Herbert, V.: *New Engl. J. Med.* 272, 340, 1965.
243. Mudd, S. H., Levy, H. L. and Abeles, R. H.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 35, 121, 1969.
244. Spray, G. H., Williams, D. L., Newman, G. E. and O'Brien, J. R. P.: *Brit. J. Nutr.* 23, 343, 1969.
245. Herbert, V.: *Gastroenterology* 54, 110, 1968.
246. Ellis, F. R. and Montegriffo, V. M. E.: *Am. J. Clin. Nutr.* 23, 249, 1970.
247. Herbert, V.: *Am. J. Clin. Nutr.* 21, 743, 1968.
248. Watson, A. A.: *Lancet* 2, 644, 1962.

Coenzim Q (Ubikinon)

249. Lowe, J. S., Morton, R. A. and Harrison, R. G.: *Nature* 172, 716, 1953.
250. Links, J.: *Biochem. Biophys. Acta* 38, 193, 1960.
251. Wiss, O. and Gloor, V.: *Vitamins and Hormones* 18, 485, 1960.
252. Joski, V. C. and Ramasarma, T.: *Biochem. Biophys. Acta* 115, 294, 1966.
253. Rajagoplan, K. V., Fridovich, I. and Handler, P.: *J. Biol. Chem.* 237, 922, 1962.
254. Storey, B. T.: *Arch. Biochem. Biophys.* 114, 431, 1966.

255. Sondergaard, E., Scott, M. L. and Dam, H.: *J. Nutrition* 78, 15, 1962.
256. Dinning, J. S., Fitch, C. D., Shunk, C. H. and Folkers: *J. Am. Chem. Soc.* 84, 2007, 1962.
257. Fitch, C. D.: *Arch. Biochem. Biophys.* 112, 488, 1965.
258. Fitch, C. D. and Folkers: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 26, 128, 1967.
259. Bieri, J.: *Nutrition Reviews* 21, 129, 1963.
260. Roels, A. O.: *Nutrition Reviews* 25, 97, 1967.
261. Majaj, A. S. and Folkers, K.: *Int. J. Vit. Res.* 38, 182, 1968.

Vitamin C

262. Udenfriend, S.: *Science* 152, 1335, 1966.
263. Stone, N. and Meister, A.: *Nature*, 194, 555, 1962.
264. King, C. G.: *Nutr. Reviews* 26, 33, 1968.
265. Zaitsev, V. F., Myasnikov A. and Sheikman, M. B.: *Fed. Proc.* 24, T 971, 1965.
266. Terroine, T.: *Nutritio & Dieta* 4, 148, 1962.
267. Goswami, M. N. D. and Knox, W. E.: *J. Chron. Dis.* 16, 363, 1963.
268. Shaffer, C. F.: *Am. J. Clin. Nutr.* 23, 27, 1970.
269. Kitabchi, A. E.: *Nature*, 215, 1385, 1967.
270. Nakamura, M., Kawagoe, T., Oginio, Y., Nishiyama, K., Ichikawa, H. and Suguhara, K.: *Tohoku J. Exp. Med.* 92, 207, 1967.
271. Gavery, B., Denis, H. L. and Conrad, M. E.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1423, 1969.
272. Conrad, M. E. and Schade, S. G.: *Gastroenterology* 55, 35, 1968.
273. Hodges, R. E., Baker, E. M., Hood, J., Sauberlich, H. and March, S. C.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 535, 1969.
274. Apte, S. V. and Venkatachalam, P. S.: *Ind. J. Med. Res.* 53, 1084, 1965.
275. Ravič-Ščerbo, M. I. and Lucjuk, N. B.: *Vop. Pitan.* 26, № 4, 16, 1967.
276. Born, G. V. R. and Wright, H. P.: *Lancet*, 1, 477, 1967.
277. McCurdy, P. R. and Dern, R.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 367, 1967.
278. Wilson, P. A., McNicol, G. P. and Douglas, A. S.: *Lancet* 1, 975, 1967.
279. Dawson, E. B. and McGanity, W. J.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 368, 1967.
280. Griffith, W. H.: *Am. J. Clin. Nutr.* 20, 591, 1967.

Kalcij

281. Copp, D. H.: *Endocrinology* 70, 638, 1962.
282. Dowdle, L. B., Schachter, D. and Schwenker, H.: *Am. J. Physiol.* 198, 269, 1960.
283. Harrison, H. E. and Harrison, H. C.: *Am. J. Physiol.* 199, 265, 1960.
284. Malm, O.: *Calcium Requirement and Adaptation in Adult Men.* Oslo University Press, Oslo, 1958.
285. Walker, A. R. P., Richardson, B. D. and Christ, H. H.: *Am. Clin. Nutr.* 23, 244, 1970.
286. Benson, J. D., Emery, R. S. and Thomas, J. W.: *Nutrition* 97, 53, 1969.
287. Cohn, S. H., Dombrowski, C. S., Hauser, W. and Atkins, H. L.: *Am. J. Clin. Nutr.* 21, 1246, 1968.
288. Young, M. M. and Nordin, B. E. C.: *Lancet* 2, 118, 1967.
289. Robinson, C. J., Martin, T. J., Matthews, E. W. and MacIntyre, I.: *J. Endocrin.* 39, 71, 1967.

290. Care, H. D., Duncan, T. and Webster, D.: J. Endocrinol. 37, 155, 1967.
 291. Newton-John, H. F. and Morgan, D. B.: Lancet 1, 232, 1968.
 292. Hegsted, D. M.: Nutr. Reviews 26, 65, 1968.
 293. Kodicek, E.: Proceed. Nutr. Soc. 26, 67, 1967.
 294. Walker, A. R. P.: Am. J. Clin. Nutr. 16, 327, 1965.
 295. Phang, J. M., Berman, M., Finerman, G. A., Neer, R. M., Rosengerg, L. E. and Hahn, T. J.: J. Clin. Invest. 48, 67, 1969.

Željezo

296. Dowdle, E. B., Schachter, D. and Schenker, H.: Am. J. Physiol. 198, 609, 1960.
 297. Smith, P. and Williams, R.: Lancet 1, 824, 1968.
 298. Schade, S. G., Cohen, R. J. and Conrad, M. E.: New Engl. J. Med. 279, 672, 1968.
 299. Jacobs, A. and Greenman, J. A.: Brit. Med. J. 1, 673, 1969.
 300. Elwood, P. C., Newton, D., Eakins, J. D. and Brown, D. A.: Am. J. Clin. Nutr. 21, 1162, 1968.
 301. Callender, S. T. and Warner, G. T.: Am. J. Clin. Nutr. 21, 1170, 1968.
 302. Layrisse, M., Cook, J. D., Martinez, C., Roche, M., Kuhn, J. N., Walker, R. B. and Finch, C. A.: Blood, J. Hematol. 33, 430, 1969.
 303. Kuhn, I. N., Layrisse, M., Roche, M., Martinez, C. and Walker, R. B.: Am. J. Clin. Nutr. 21, 1184, 1968.
 304. Murraray, J. M. and Stein, N.: Lancet 1, 614, 1968.
 305. Callender, S. T. and Warner, G. T.: Am. J. Clin. Nutr. 21, 1170, 1968.
 306. Layrisse, M., Martinez-Torres, C. and Roche, M.: Am. J. Clin. Nutr. 21, 1175, 1968.
 307. Beal, V.: Am. J. Public Health 60, 666, 1970.
 308. Morgan, O. S., Weir, D. G., Gatenby, P. B. B. and Scott, J. M.: Lancet 1, 861, 1969.
 309. Murraray, M. J. and Stein, N.: Brit. J. Haematol, 15, 401, 1968.
 310. Hegsted, D. M.: Am. J. Public Health 60, 453, 1970.
 311. White, H.: Am. J. Public Health 60, 659, 1970.
 312. Louderback, A. L. and Shanbrom, E.: J. A. M. A. 206, 362, 1968.
 313. Cowan, J. W., Esfahani, J. P., Sadjji, M. and Azzam, S. A.: J. Nutrition 90, 423, 1966.

Fluor

314. Purves, M. J.: Lancet 2, 118, 1926.
 315. Bernstein, D. S.: J. Clin. Invest. 42, 916, 1963.
 316. Rich, C., Ensinnck, J. and Ivanovich, P.: J. Clin. Invest. 43, 545, 1964.
 317. Cohen, P. and Gardner, F. H.: New England J. Med. 271, 1129, 1964.
 318. Rose, G. A.: Proc. Roy. Soc. Med. 58, 436, 1965.
 319. Cron, P., McCann, H. G. and Bernstein, D. S.: J. Bone Joint Surg. 48-A, 892, 1966.
 320. Brudevold, F., Gardner D. E. and Smith, F. A.: J. Dent, Res. 35, 420, 1956.
 321. Schlesinger, E. R.: Am. J. Public Health 55, 1123, 1965.
 322. Armstrong, W. D.: J. Dent. Res. 46, 60, 1967.
 323. Singer, L., Armstrong, W. D. and Lavender, D. R.: J. Dent. Res. 46, 455, 1967.
 324. Bernstein, D. S., Sadowsky, N., Hegsted, D. M., Guri, C. and Stare, F. J.: J. A. M. A. 198, 499, 1966.

Jod

325. Follis, R. H.: *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 13, 137, 1964.
326. Jirousek, L. and Reisenaur, D. I. R.: *Endokrinologie* 41, 343, 1961.
327. London, W. T., Koutras, D. A., Pressman, A. and Vought, R. L.: *J. Clin. Endocrinol.* 25, 1091, 1965.
328. Cunningham, L. W.: *Biochemistry* 3, 1629, 1964.
329. Vought, L. R. and London, W. T.: *J. Clin. Endocrinol.* 27, 913, 1967.
330. Delange, F., Thilly, C. and Ermans, A. M.: *J. Clin. Endocrinol.* 28, 114, 1968.
331. Cown, J. W., Saghir, A. R. and Sadji, J. P.: *Austral. J. Biol. Sci.* 20, 638, 1967.
332. Galton, V. and Ingbor, S. H.: *Endocrinology* 77, 169, 1965.

Cink

333. Millar, M. J., Elcoate, P. V., Fischer, M. L. and Mawson, C. A.: *Canad. J. Biochem. Physiol.* 38, 1457, 1960.
334. Hoekstra, W. G.: *J. Nutrition* 75, 211, 1961.
335. Strain, W. H.: *J. Lab. Clin. Invest.* 68, 244, 1966.
336. Likuski, H. J. A. and Forbers, R. M.: *J. Nutrition* 85, 230, 1965.
337. Oberleas, D., Muhrer, M. E. and O'Dell, B. L.: *J. Nutrition* 90, 56, 1966.
338. Vohra, P. and Kratzer, F. H.: *J. Nutrition* 86, 169, 1965.
339. Becker, W. M. and Hoekstra, W. G.: *J. Nutrition* 90, 301, 1966.
340. Vohra, P. and Kratzer, F. H.: *J. Nutrition* 82, 249, 1964.
341. Hsu, J. M.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 119, 177, 1965.
342. Theuer, R. C. and Hoekstra, W. G.: *J. Nutrition* 89, 448, 1966.
343. Klevay, L. M.: *Am. J. Clin. Nutr.* 23, 284, 1970.
344. Oberleas, D. and Prasad, K. S.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1304, 1969.
345. Rheinhold, J. G. and Kfoury, G. A.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1250, 1969.
346. Mills, C. F., Quartermass, J., Williams, R. B. and Dalgarno, A. C.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1240, 1969.

Gojaznost

347. Chiang, B. N., Perlman, L. V. and Epstein, F. H.: *Circulation* 39, 403, 1969.
348. Kanel, W. B., Dawber, T. R. and McNamara, P. M.: *Am. J. Publ. Health* 55, 1355, 1965.
349. Anderson, J. W., Herman, R. H. and Newcomer, K. L.: *Am. J. Clin. Nutr.* 22, 1589, 1969.
350. Gordon, E. S.: *Am. J. Clin. Nutr.* 21, 1480, 1968.
351. Hutton, J. H.: *Am. J. Clin. Nutr.* 23, 243, 1970.
352. Bloom, W.: *Am. J. Clin. Nutr.* 21, 1475, 1968.
353. Sims, E. A. H. and Horton, E. S.: *Am. J. Clin. Nutr.* 21, 1455, 1968.
354. Bierman, E. L., Bagdade, J. D. and Porte, D.: *Am. J. Clin. Nutr.* 21, 1434, 1968.
355. Buzina, R. i Mohaček, I.: II jug. kongres o ishrani, 1968.
356. Stamler, J.: *Medical Times*, February 1965.

Dijabetes

357. Yudkin, J.: *Lancet* 2, 4, 1964.
358. Cohen, A. M.: *Am. Heart J.* 65, 291, 1963.
359. Cohen, A. M., Teitelbaum, A., Balogh, A. and Groen, J. D.: *Am. J. Clin. Nutr.* 19, 59, 1966.

360. Reinheimer, W., Bliffen, G., McCoy, J., Wallace, D. and Albrink, M. J.: Am. J. Clin. Nutr. 20, 986, 1967.
 361. Pell, S. and D'Alonzo, A.: J. A. M. A. 202, 10, 1967.
 362. Editorial, Article. J. A. M. A. 202, 56, 1967.
 363. Hunter, S. and McKay, E.: Lancet 1, 1017, 1967.
 364. Hodges, R. E.: Nutr. Reviews 24, 257, 1966.
 365. Beaser, S. B.: J. A. M. A. 199, 171, 1967.
 366. Kuo, P. T. and Basset, D. R.: Ann. Int. Med. 62, 1199, 1965.

Koronarne bolesti

367. Albrink, M. J. and Man, E. B.: Arch. Int. Med. 103, 4, 1959.
 368. Hegsted, D. M., McGandy, R. B. Myers, M. L. and Stare F. J.: Am. J. Clin. Nutr. 17, 281, 1965.
 368. Keys, A. and Anderson, J. T.: »Symposium on Atherosclerosis« Publication 338, N.R.C. 1955.
 369. Meade, T. W.: Trans. Soc. Occup. Med. 18, 127, 1968.
 370. Morris, J. N. and Gardner, M. J.: Am. J. Med. 46, 647, 1969.
 371. Crawford, M. D., Gardner, M. J. and Morris, J. N.: Lancet 1, 827, 1968.
 372. Kahn, H. A. and Dawber, T. R.: J. Chron. Dis. 19, 611, 1966.
 373. Oliver, M. F., Kurien, V. A. and Greenwood, F. W.: Lancet 1, 710, 1968.
 374. Leren, P.: Acta Med. Scand. Suppl. 466, 1967.
 375. Stare, F. J.: Am. J. Clin. Nutr. 20, 149, 1967.
 376. Bastenie, P. A., Vanhoelst, L. and Neve, P.: Lancet 2, 1221, 1967.
 377. Frank, C. W.: Circulation 34, 1022, 1966.
 378. Epstein, F. H.: J. Chron. Dis. 18, 735, 1965.
 379. Council on Foods and Nutrition: J. A. M. A. 194, 247, 1965.
 380. Leading Article: Lancet 2, 625, 1966.
 381. Turpeinen, O. et al.: Am. J. Clin. Nutr. 21, 255, 1968.
 382. Keys, A. et al.: Acta Med. Scand. Suppl. № 460, 1967.
 383. Keys, A. et al.: Am. Heart. Ass. Mon. 29, 1970.
 384. Buzina, R. and Keys, A.: Circulation 14, 854, 1956.
 385. Ševčenko, V. I.: Vop. Pitan. 25, № 2, 42, 1966.



Zubni karijes

386. Orland F. J. et al.: J. Dent. Res. 33, 147, 1954.
 387. Fitzgerald, R. J., Jordan, H. J. and Stanley, H. R.: J. Dent. Res 39, 923, 1960.
 388. Berman, K. S. and Gibbons, R. J.: Arch. Oral Biol. 11, 533, 1966.
 389. Gibbons, R. J.: Berman, K. S., Knoettner, P. and Kapsimalis, B.: Arch. Oral Biol. 11, 549, 1966.
 390. Dunning, J. M. and Shaw, J. H.: Nutrition and Caries Prevention, G. Blix, Editor. Swedish Nutrition Foundation Stockholm, 1965.
 391. Larson, R. H. and Simms, M. E.: Science 149, 982, 1965.
 392. Glass, R. L. and Hayden, J.: J. Dent. Child. 33, 22, 1966.
 393. Froesch, E. R. et al.: Am. J. Med. 34, 151, 1963.
 394. Cornblath, M. et al.: New Engl. J. Med. 269, 1271, 1963.
 395. Krasse, B.: Arch. Oral. Biol. 10, 215, 1965.
 396. Shaw, J. H., Krumins, I. and Gibbons, J. R.: Arch. Oral Biol. 12, 755, 1967.
 397. Hartles, R. L.: Am. J. Clin. Nutr. 20, 152, 1967.
 398. Nizel, A. E., Salazar, V. R. and Harris, R.: Arch. Oral. Biol. 12, 695, 1967.

Aditivi i pesticidi

399. Barnes, J. M.: In Scientific Aspects of Pest Control. National Academy of Sciences, National Research Council. Publ. № 1402, 435, 1966.
400. Cann, H. M., Iskrant, A. P. and Neyman, D. S.: Amer. J. Publ. Health 50, 1914, 1960.
401. Davies, J. E., Welke, J. O. and Radomski, J. L.: J. Occup. med. 7, 612, 1965.
402. Hartwell, W. V. and Hayes, G. R.: Arch. Env. Health 11, 564, 1965.
403. Hayes, J. R.: Proc. Roy. Soc. B. 167, 101, 1967.
404. Hoogendam, L., Versteeg, P. J. and de Vlieger, M.: Arch. Env. Health 4, 86, 1962.
405. Laws, E. R., Curley, A. and Birod, F. J.: Arch. Env. Health 15, 766, 1967.
406. Quinby, G. E., Hayes, J. R., Armstrong, J. F. and Durham, W. F.: J. A. M. A. 191, 175, 1965.
407. Vandekar, M.: Bull. WHO 33, 107, 1965.
408. West, I. and Milby, T. H.: Res. Review 11, 141, 1965.
409. Anderson, R. J.: Amer. J. Publ. Health. Part. II Suppl. 55, 1965.
410. Fahmy, O. O. and Fahmy, M. J.: Proc. Roy. Soc. Med. 57, 646, 1964.
411. Fahmy, O. G., Fahmy, M. J. and de Vrye, C. E.: Biochem. Pharmacol. 15, 299, 1966.
412. Tinsley, I. J.: J. Ag. & Food Chem. 14, 563, 1966.
413. Lowry, R. R. and Tinsley, I. J.: J. Nutr. 88, 26, 1966.
414. Aldridge, W. N. and Barnes, J. M.: Biochem. Pharmacol. 15, 541, 1966.
415. Davies, J. E., Mann, J. B. and Tocci, P. M.: In Biological Effects of Pesticides in Mammalian Systems. Ann. New-York Acad. Sci. 160, 323, 1969.
416. Verrett, M. J., Mutchler, M. K., Scott, W. F., Reynaldo, E. and McLaughlin, J.: Ibid. p. 334.
417. Legator, M. S., Kelly, F. J., Green, S. and Oswald, E. J.: Ibid. p. 344.

Ispitivanje stanja uhranjenosti

418. Pearson, W. N.: Am. J. Clin. Nutr. 11, 462, 1962.
419. Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defence: Manual for Nutrition Surveys, 2nd edit. Washington D. C. 1963.
420. World Health Organization: Expert Committee on Medical Assessment of Nutrition status, Techn. Pep. Series 255, Geneva 1963.
421. McLaren, D. S., Kamel, W. W. and Ayyoub, N.: Am. J. Clin. Nutr. 17, 152, 1965.
422. Buzina, R.: Int. J. Vit. Res. Suppl. 11, 62, 1968.
423. Plough, I. C. and Bridgforth, E. B.: Public Health Report U. S. 75, 699, 1960.
424. Krehl, W. A.: Med. Clin. N. Am. 48, 1129, 1964.
425. Rutishauser, I. H. E.: Brit. J. Nutr. 23, 1, 1969.
426. Nakagawa, I. and Masana, Y.: J. Nutr. 93, 135, 1967.
427. Howells, G. R., Wharton, B. A. and McCance, R. A.: Lancet 1, 1082, 1967.

Značaj prehrambenih deficita

428. Buzina, R. and Horvat, V.: Proc. 8th Int. Congress on Nutrition, Prague 1969, p. 212.
429. Cabak, V. and Najdanović, R.: Arch. Dis. Child. 40, 532, 1965.
430. Scrimshaw, N. S.: Am. J. Clin. Nutr. 20, 493, 1967.
431. Champakan, S., Srikantia, S. G. and Gopalan, C.: Am. J. Clin. Nutr. 21, 844, 1968.