

# Vegetarijanska i omnivorska prehrana: unos vodovodne vode, nusprodukata dezinfekcije vode te fitokemikalija koje im mogu promijeniti štetni učinak

---

Hublin, Marina

Professional thesis / Završni specijalistički

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:109:542580>

Rights / Prava: [Attribution-ShareAlike 4.0 International / Imenovanje-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-08**

REPOZITORIJ

PTFS

PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

dabar  
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK**

**Marina Hublin**

**VEGETARIJANSKA I OMNIVORSKA PREHRANA: UNOS VODOVODNE  
VODE, NUSPRODUKATA DEZINFEKCIJE VODE TE FITOKEMIKALIJA  
KOJE IM MOGU PROMIJENITI ŠTETNI UČINAK**

SPECIJALISTIČKI RAD

Osijek, srpanj, 2024.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku  
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek  
Zavod za primijenjenu kemiju i ekologiju  
Katedra za ekologiju i toksikologiju  
Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska

**Poslijediplomski specijalistički studij Nutricionizam**

**Znanstveno područje:** Biotehničke znanosti

**Znanstveno polje:** Nutricionizam

**Nastavni predmet:** Integrativna fiziologija i prehrambena biokemija

**Tema rada** je prihvaćena na II. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj godini 2022./2023. održanoj 28. studenog 2022.

**Mentor:** prof. dr. sc. *Tomislav Klačec*

**Vegetarijanska i omnivorska prehrana: unos vodovodne vode, nusprodukata dezinfekcije vode te fitokemikalija koje im mogu promijeniti štetni učinak**

*Marina Hublin, 0058039490/2021*

**Sažetak:** Dezinfekcija vode ključna je za zaštitu javnog zdravlja od infekcija koje se prenose vodom. Međutim, kao neželjena posljedica dezinfekcije vode nastaju nusprodukti dezinfekcije kojima je izložena većina stanovništva unosom vode za piće te udisanjem ili dermalnom apsorpcijom tijekom kupanja, tuširanja i plivanja u bazenima. Cilj ovog rada je odrediti unos nusprodukata dezinfekcije vode (trihalometana) te unos nutrijenata i fitokemikalija ispitanika omnivorskog (N = 9), lakto-ovovegetarijanskog (N = 9) i veganskog tipa prehrane (N = 12). Ispitanici su ispunili anketu s osnovnim demografskim i antropometrijskim podacima i trodnevni dnevnik prehrane. Prosječni dnevni unos trihalometana izračunat je na osnovi podataka monitoringa vode za ljudsku potrošnju za gradove Zagreb, Rijeku, Osijek i Split. Statističkom obradom utvrđeno je da između ispitivanih skupina nije bilo značajne razlike u unosu vodovodne vode i trihalometana, uz pretpostavku iste koncentracije trihalometana u konzumiranoj vodi. Ustanovljena je značajna razlika u unosu polifenola ( $p = 0,012$ ) između ispitanika veganskog i omnivorskog tipa prehrane, te veći unos polifenola i izotiocijanata kod ispitanika veganskog i lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane u usporedbi s omnivorima. Ujedno, adekvatan unos prehrambenih vlakana, značajno viši unos karotena, vitamina A, B1, B6, C, E i K i minerala Ca, Mg, Zn, Cu, kao i utjecaj fitokemikalija na metabolizam toksikanata, uključujući trihalometane, impliciraju prosječno jači zaštitni učinak prehrane temeljene na biljkama.

**Ključne riječi:** dezinfekcija, voda, trihalometani, fitokemikalije

**Rad sadrži:** 64 stranice  
12 slika  
7 tablica  
116 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu specijalističkog rada:**

- |   |               |
|---|---------------|
| 1. prof. dr. sc. <i>Mirna Habuda-Stanić</i>       | predsjednica  |
| 2. prof. dr. sc. <i>Tomislav Klačec</i>           | član-mentor   |
| 3. prof. dr. sc. <i>Ines Banjari</i>              | članica       |
| 4. prof. dr. sc. <i>Daliborka Koceva Komlenić</i> | zamjena člana |

**Datum obrane:** 12. srpnja 2024.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u** Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek

## BASIC DOCUMENTATION CARD

POSTGRADUATE SPECIALIST THESIS

University Josip Juraj Strossmayer in Osijek  
Faculty of Food Technology Osijek  
Department of Applied Chemistry and Ecology  
Subdepartment of Ecology and Toxicology  
Franje Kuhača 18, HR-31000 Osijek, Croatia

### Postgraduate specialist study of Nutrition science

**Scientific area:** Biotechnical sciences

**Scientific field:** Nutrition science

**Course title:** Integrative physiology and nutritional biochemistry

**Thesis subject** was approved by the Faculty of Food Technology Osijek Council at its session no. II held on November 28, 2022.

**Mentor:** *Tomislav Klačec*, PhD, prof.

### Vegetarian vs Omnivore Diets: Intakes of Municipal Drinking Water, Disinfection Byproducts, And Phytochemicals That Can Modulate Their Toxic Effects

*Marina Hublin*, 0058039490/2021

**Summary:** Water disinfection is crucial for protecting public health from waterborne infections. However, an unintended consequence of water disinfection is the formation of disinfection by-products (DBPs) to which most of the population is exposed through drinking water consumption, inhalation, or dermal absorption during bathing, showering, and swimming in pools. The aim of this study is to determine the intake of water disinfection by-products (trihalomethanes) and the intake of nutrients and phytochemicals among participants with omnivorous (N = 9), lacto-ovo-vegetarian (N = 9), and vegan (N = 12) diets. Participants completed a survey with basic demographic and anthropometric data and a three-day dietary diary. The average daily intake of trihalomethanes was calculated based on data obtained during monitoring of water for human consumption in the cities of Zagreb, Rijeka, Osijek, and Split. Statistical analysis found no significant difference in tap water and trihalomethane intake among the studied groups, assuming the same concentration of trihalomethanes in the consumed water. A significant difference in polyphenol intake ( $p = 0.012$ ) was established between participants on vegan and omnivorous diets, with higher intakes of polyphenols and isothiocyanates in vegans and lacto-ovo-vegetarians compared to omnivores. Additionally, an adequate intake of dietary fiber, significantly higher intakes of carotene, vitamins A, B1, B6, C, E, and K, and minerals Ca, Mg, Zn, Cu, as well as the impact of phytochemicals on the metabolism of toxicants, including trihalomethanes, imply an overall stronger protective effect of plant-based diets.

**Key words:** disinfection, water, trihalomethanes, phytochemicals

**Thesis contains:** 64 pages  
12 figures  
7 tables  
116 references

**Original in:** Croatian

### Defense committee:

- |  |              |
|--|--------------|
| 1. <i>Mirna Habuda-Stanić</i> , PhD, prof.       | chair person |
| 2. <i>Tomislav Klačec</i> , PhD, prof.           | supervisor   |
| 3. <i>Ines Banjari</i> , PhD, prof.              | member       |
| 4. <i>Daliborka Koceva Komlenić</i> , PhD, prof. | stand-in     |

**Defense date:** July 12, 2024.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

Zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Tomislavu Klapecu, na pomoći u pisanju rada i obitelji na podršci.

## Sadržaj

<b>1. UVOD .....</b>	<b>2</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO .....</b>	<b>3</b>
2.1. DEZINFEKCIJA VODE – VAŽNOST I POTREBA.....	4
2.1.1. Nusprodukti dezinfekcije vode.....	4
2.1.2. Trihalometani .....	6
2.1.3. Učinci izloženosti trihalometanima na zdravlje .....	6
2.1.4. Putevi izlaganja nusproduktima dezinfekcije .....	8
2.1.5. Metabolizam trihalometana .....	9
2.2. PREVENCIJA ŠTETNIH UČINAKA NUSPRODUKATA DEZINFEKCIJE PREHRANOM.....	11
2.2.1. Fitokemikalije .....	11
2.2.2. Mikrobiota.....	12
2.2.3. Bioraspoloživost i antikancerogeno djelovanje polifenola.....	13
2.2.4. Bioraspoloživost i antikancerogeno djelovanje izotiocijanata .....	15
2.2.5. Inhibicija metaboličkih enzima I. faze.....	16
2.2.6. Indukcija metaboličkih enzima II. faze.....	19
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO.....</b>	<b>20</b>
3.1. ZADATAK .....	21
3.2. ISPITANICI I METODE .....	21
3.2.1. Ispitanici .....	21
3.2.2. Metode.....	22
3.2.2.1. Upitnik i dnevnicu prehrane .....	22
3.2.2.2. Izračun dnevnog unosa energije i nutrijenata .....	22
3.2.2.3. Izračun dnevnog unosa vode.....	22
3.2.2.4. Izračun dnevnog unosa trihalometana.....	23
3.2.2.5. Izračun dnevnog unosa polifenola i izotiocijanata .....	23
3.2.2.6. Statistička obrada .....	23
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>25</b>
<b>5. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>53</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>56</b>

### Popis oznaka, kratica i simbola

AI	Primjereni unos (eng. <i>Adequate intake</i> )
AR	Prosječne potrebe (eng. <i>Average requirement</i> )
CYP	Citokrom P450 (eng. <i>Cytochrome P450</i> )
GSTT1	Glutation S-transferaza teta 1 (eng. <i>Glutathione S-transferase theta 1</i> )
MUFA	Mononezasićene masne kiseline (eng. <i>Monounsaturated fatty acids</i> )
PRI	Referentni unos populacije (eng. <i>Population reference intake</i> )
PUFA	Polinezasićene masne kiseline (eng. <i>Polyunsaturated fatty acids</i> )
RE	Ekvivalent retinola (eng. <i>Retinol equivalent</i> )
SFA	Zasićene masne kiseline (eng. <i>Saturated fatty acids</i> )

## **1. UVOD**



Dezinfekcija vode, prije svega kloriranje, jedno je od najvećih dostignuća javnog zdravstva, a još uvijek je i najekonomičnija i najčešće korištena metoda. Primjena dezinfekcije vode za ljudsku potrošnju nedvojbeno je nužna za postizanje mikrobiološke ispravnosti vode, međutim doziranje dezinficijensa (najčešće klora ili klornih preparata) u vodu, ovisno o njenom kemijskom sastavu, mogu nastati i nusproizvodi dezinfekcije kao rezultat reakcija između dezinficijensa i organske tvari, antropogenih kontaminanata te ostalih tvari prisutnih u vodi (Richardson i sur., 2007). Do sada je identificirano približno 600 spojeva nusprodukata dezinfekcije (Luo, 2020) s velikom kemijskom raznolikošću, dok su maksimalno dozvoljene koncentracije propisane za samo njih 18 od strane Agencije za zaštitu okoliša SAD-a, Europske unije i Svjetske zdravstvene organizacije (Andersson, 2021). Trihalometani su najzastupljeniji nusprodukti dezinfekcije u vodi tretiranoj sredstvima na bazi klora (Krasner i sur., 2006). Četiri trihalometana, triklorometan, dibromklorometan, dibromklorometan i bromoform, čine 14 % ukupnih organskih halogena u vodi za ljudsku potrošnju (Villanueva i sur., 2023).

Gotovo cjelokupno stanovništvo u razvijenim zemljama izloženo je nusproduktima dezinfekcije (Villanueva i sur., 2015). Izloženost nusproduktima dezinfekcije može biti oralna, dermalna ili inhalacijom, što može dovesti do raznih negativnih zdravstvenih učinaka, uključujući različite vrste karcinoma te štetne učinke na reproduktivno zdravlje (Dubey, 2020).

Većina karcinogena se u okolišu nalazi u obliku prokarcinogena te je za izazivanje kancerogenog učinka nužna metabolička aktivacija. Međutim, metabolički procesi također mogu uzrokovati inaktivaciju, detoksikaciju i povećanje topljivosti spojeva u vodi, što dovodi do detoksikacije i izlučivanja iz organizma (Tanaka i sur., 2023).

Brojne namirnice, posebice voće i povrće, sadrže značajne količine molekula koje imaju kemopreventivni potencijal protiv razvoja karcinoma (Yu i Kong, 2007). Takvi spojevi uključuju vitamine, elemente u tragovima i brojne molekule s antioksidativnim svojstvima. Fitokemikalije su sekundarni metaboliti biljaka, a prisutne su u voću, povrću i žitaricama. (Tanaka i sur., 2023).

Cilj ovog rada bio je odrediti unos nusprodukata dezinfekcije vode te unos nutrijenata i fitokemikalija ispitanika omnivorskog, lakto-ovovegetarijanskog i veganskog tipa prehrane. Očekivani rezultat je preliminarna procjena zdravstvenog rizika od izloženosti nusproduktima dezinfekcije vode usporedbom s unosom tvari koje im mogu smanjiti štetnost utjecajem na apsorpciju, metabolizam, raspodjelu i izlučivanje u organizmu.

## **2. TEORIJSKI DIO**

### 2.1. DEZINFEKCIJA VODE – VAŽNOST I POTREBA

Sve su veće potrebe za zdravstveno ispravnom vodom uzrokovane rastom stanovništva, klimatskim promjenama, onečišćenjem iz prirodnih i antropogenih izvora. Nedostupnost zdravstveno-ispravne vode utječe na pojavu zaraznih i nezaraznih bolesti povezanih s vodom. Pristup zdravstveno ispravnoj vodi za ljudsku potrošnju predstavlja veliki izazov diljem svijeta. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (eng. *World Health Organization*, WHO), bolesti koje se prenose vodom uzrokuju približno više od 3,4 milijuna smrti svake godine, što ih čini glavnim uzročnicima bolesti i smrti širom svijeta (Berman, 2009). Stoga je dezinfekcija vode za ljudsku potrošnju neophodan proces u javnim sustavima za distribuciju vode za ljudsku potrošnju čime se osigurava uklanjanje raznih kontaminanata, uključujući patogene mikroorganizme (protozoe, viruse, bakterije i crijevne parazite) koji uzrokuju hidrične bolesti (Neguez i Laky, 2023).

#### 2.1.1. Nusprodukti dezinfekcije vode

Dezinfekcija vode, prvenstveno kloriranje, jedno je od najvećih dostignuća u svijetu javnog zdravstva, a još uvijek je i najekonomičnija i najčešće korištena metoda. Primjena dezinfekcije vode za ljudsku potrošnju nedvojbeno je nužna za postizanje mikrobiološke ispravnosti vode, međutim istovremeno nastaju nusproizvodi dezinfekcije kao rezultat reakcija između dezinficijensa i organske tvari, antropogenih kontaminanata te bromida i jodida koji su prisutni u sirovoj vodi prije obrade (Richardson i sur., 2007). Od otkrića nusproizvoda dezinfekcije u pitkoj vodi 1970-ih godina, provedena su mnoga istraživanja kako bi se identificirali spojevi, razumio njihov nastanak te procijenio njihov štetan učinak na ljudsko zdravlje (Neguez i Laky, 2023). Do sada je identificirano približno 600 spojeva nusprodukata dezinfekcije (Luo, 2020) s velikom kemijskom raznolikošću, dok su maksimalno dozvoljene koncentracije propisane za samo 18 spojeva iz navedene skupine od strane Agencije za zaštitu okoliša SAD-a, Europske unije i Svjetske zdravstvene organizacije (Andersson, 2021). Najopsežnije istraženi spojevi koji uglavnom nastaju kao nusprodukti dezinfekcije sredstvima na bazi klora su haloacetonitrili (HAN), trihalometani (THM), halonitrometani (HNM), haloketoni (HKT), haloaldehidi (HAL), jodo-trihalometani (I-THM) i haloctene kiseline (HAA) (Murakami i sur., 2022).

U posljednje vrijeme sve se više koriste alternativni dezinficijensi kao što su kloramini, klorov dioksid ili ozon kako bi se smanjio nastanak THM-a u vodi za ljudsku potrošnju, a istovremeno osigurala zdravstvena ispravnost sukladna zakonskoj regulativi. No, korištenjem navedenih alternativnih dezinficijensa nastaju i drugi nusprodukti dezinfekcije kao što su klorit, klorat, bromat, nitrozamini, organski dušikovi nusprodukti dezinfekcije, jodirani nusprodukti dezinfekcije i haloaldehidi, koji također mogu uzrokovati zdravstvene probleme. Maksimalno dopuštene koncentracije u vodi za ljudsku potrošnju većine navedenih spojeva također nisu zakonski regulirane (Villanueva i sur., 2023).

Europska Unija je Direktivom 2020/2184 o kvaliteti vode za ljudsku potrošnju (Europski parlament i Vijeće Europske unije, 2020) regulirala maksimalno dopuštene koncentracije za ukupne trihalometane (suma koncentracija za kloroform, bromoform, dibromklormetan, bromdiklormetan), halooctene kiseline, klorite, klorate i bromate, ovisno o korištenom dezinfekcijskom sredstvu. Države članice Europske Unije prenijele su zahtjeve Direktive u svoja nacionalna zakonodavstva. U Republici Hrvatskoj maksimalno dopuštene koncentracije regulirane su Zakonom o vodi za ljudsku potrošnju, NN 30/23 (Hrvatski sabor, 2023) te Pravilnikom o parametrima sukladnosti, metodama analiza i monitorinzima vode namijenjene za ljudsku potrošnju, NN 64/23 i NN 88/23 (MZ RH, 2023).

Gotovo cjelokupno stanovništvo u razvijenim zemljama izloženo je nusproduktima dezinfekcije, udisanjem, dermalnom apsorpcijom, prilikom pijenja ili korištenja vode iz javne vodoopskrbe u svrhu tuširanja, pranja posuđa ili prilikom plivanja i kupanja u bazenima (Villanueva i sur., 2015).

Prema istraživanju Evlampidou i suradnika (2020) o procjeni izloženosti trihalometanima i pojavi karcinoma mokraćnog mjehura u 28 zemalja Europske unije u razdoblju od 2005. do 2018. rezultati ukazuju da su prosječne razine THM-a u vodi za ljudsku potrošnju bile ispod europskih regulatornih ograničenja, iako su maksimalne razine pokazale prekoračenje u devet zemalja. Prema istoj studiji, trenutna izloženost THM-ima može dovesti do značajnog broja slučajeva karcinoma mokraćnog mjehura koji bi se mogli izbjeći optimizacijom obrade vode, dezinfekcije i distribucije bez ugrožavanja mikrobiološke kvalitete vode za ljudsku potrošnju.

### 2.1.2. Trihalometani

Trihalometani su najzastupljeniji nusprodukti dezinfekcije u vodi tretiranoj sredstvima na bazi klora (Krasner i sur., 2006). Četiri trihalometana čine 14 % ukupnih organskih halogena (eng. *Total Organic Halogens*, TOX) u vodi za ljudsku potrošnju, a to su triklorometan (kloroform):  $\text{CHCl}_3$ , bromdiklorometan:  $\text{CHBrCl}_2$ , dibromklorometan:  $\text{CHBr}_2\text{Cl}$  i bromoform:  $\text{CHBr}_3$ . Budući da se ova četiri spoja obično pojavljuju zajedno, praksa je da se ukupni THM-i određuju kao skupina, pa su neke zemlje postavile svoje smjernice na osnovi promatranja ukupne koncentracije THM-a. Na temelju brojnih istraživanja učinaka trihalometana na ljudsko zdravlje svrstani su u skupinu kancerogenih i mutagenih spojeva, a unos jelom i pićem, transdermalno ili udisanjem može dovesti do niza zdravstvenih problema (Villanueva i sur., 2023). Budući da klorirani i bromirani trihalometani imaju toksična te potencijalno kancerogena svojstva, zakonski su definirane maksimalno dopuštene koncentracije (MDK) u vodi za ljudsku potrošnju i nužnost njihovog određivanja prilikom ocjene zdravstvene ispravnosti vode za ljudsku potrošnju (Villanueva i sur., 2023). Sukladno europskoj regulativi, u Republici Hrvatskoj MDK za ukupne trihalometane u vodi za ljudsku potrošnju, NN 64/23 i NN 88/23 (MZ RH, 2023) i u bazenskim vodama, NN 59/20 (MZ RH, 2020) iznosi  $100 \mu\text{g/L}$ .

### 2.1.3. Učinci izloženosti trihalometanima na zdravlje

Izloženost nusproduktima dezinfekcije oralno, dermalno ili inhalacijom može dovesti do raznih negativnih zdravstvenih učinaka uključujući pojavu različitih vrsta karcinoma te štetne učinke na reproduktivno zdravlje koji uključuju spontani pobačaj, mrtvorodenčad, kongenitalne malformacije i retardacije (Dubey, 2020). Potencijalni štetni učinci na zdravlje uzrokovani izlaganjem nusproduktima dezinfekcije odražavaju se na sljedeće načine navedene u nastavku.

(1) Citotoksičnost: oštećenje ili smrt stanice uzrokovano određenim kemikalijama ili stanicama medijatorima sa ili bez oštećenja DNA (Dubey, 2020). Stupanj citotoksičnosti nusprodukata dezinfekcije određen je njihovom halogenom skupinom. Prema tome je bromoform najcitotoksičniji THM, zatim kloroform, a potom bromdiklorometan (Neguez i Laky, 2023).

(2) Genotoksičnost: kombinacija genskih ili kromosomskih mutacija, odnosno mutagenost i oštećenje DNA (lomovi lanaca, adukti na DNA itd.). Kloroformu, najviše istraženom THM-u, nije dokazana mutagenost ili genotoksičnost (Neguez i Laky, 2023). Međutim, drugi THM-i uključujući bromirane THM-e, spojevi su koji dokazano uzrokuju oštećenje genomske DNA u

živim stanicama.

(3) Mutagenost: trajna promjena genetskog materijala organizama koji su izloženi mutagenima koji dovode do nasljednih oštećenja, a posljedice su zastoj u rastu, defekti u ponašanju, niska porođajna masa itd. Prema ispitivanjima, najjači mutagen među THM-ima je bromoform, pa redom prema slabijoj mutagenosti bromdiklormetan i dibromklormetan (Dubey, 2020).

(4) Kancerogenost: sposobnost ili tendencija bilo koje kemikalije da inducira tumore. Nekoliko studija na glodavcima pokazalo je da su sva četiri THM-a kancerogeni te da predstavljaju rizik za ljude i vodeni svijet (Dubey, 2020). Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma (eng. *International Agency for Research on Cancer*, IARC), uvrstila je kloroform zajedno s bromdiklormetanom u skupinu mogućih kancerogena za ljude i poznati su kao karcinogeni spojevi skupine 2B (Neguez i Laky, 2023). Nekoliko je studija na miševima i štakorima pokazalo da su kloroform i bromdiklormetan kancerogeni jer su na više organa inducirali tumore. Kod doza koje rezultiraju citotoksičnošću, kloroform je izazvao tumore bubrega kod mužjaka štakora i tumore jetre kod mužjaka i ženki miševa (Dubey, 2020). Bromdiklormetan izazvao je tumore bubrega i jetre kod miševa, te tumor bubrega i crijeva kod štakora. Dibromklormetan može imati negativan utjecaj na živčani sustav čovjeka, jetru i bubrege (Dubey, 2020). Osim toga, bromoform i dibromklormetan inducirali su tumore jetre i crijeva kod štakora i tumore jetre kod miševa, te su svrstani u skupinu 3 prema IARC-u, odnosno skupinu spojeva za koje su dokazi o karcinogenosti neadekvatni za ljude i neadekvatni ili nepotpuni za pokusne životinje (Neguez i Laky, 2023).

Nekoliko epidemioloških studija istraživalo je zdravstvene učinke dugotrajne izloženosti nusproduktima dezinfekcije i svi su identificirali povezanost s povećanim rizikom od karcinoma mokraćnog mjehura (Costet i sur., 2011; Villanueva i sur., 2006; Villanueva i sur., 2015). Dokazano je da kratkoročna izloženost nusproduktima dezinfekcije u bazenima za plivanje uzrokuje povećanu propusnost epitela pluća i kod odraslih (Font-Ribera i sur., 2010) i kod djece (Bernard i sur., 2003). Razvoj astme i druge respiratorne komplikacije povezane su s dugotrajnom izloženosti na bazenima (Levesque i sur., 2006; Villanueva i sur., 2015). Najveći učinak je primijećen među ljudima koji su dugoročno izloženi, kao što su radnici na bazenima i profesionalni plivači (Goodman i Hays, 2008; Thickett i sur., 2002) Osim toga, neke epidemiološke studije sugeriraju potencijalne štetne reproduktivne i razvojne učinke

(Villanueva i sur., 2015), ali ti nalazi nisu potvrđeni u velikoj europskoj studiji (Kogevinas i sur., 2016).

Studija provedena 2011. godine objedinila je podatke iz postojećih europskih kontrolnih studija o odnosu između izloženosti THM-u i riziku od pojave karcinoma mokraćnog mjehura, uključujući i studiju iz Španjolske (Costet i sur., 2011). Utvrđen je značajno povećan rizik od pojave karcinoma mokraćnog mjehura kod muškaraca koji su bili izloženi razinama THM-a iznad 25 µg/L tijekom cijelog životnog vijeka. Usporedbom učinaka i izloženosti nisu ustanovljene značajne razlike između europskih i sjevernoameričkih studija (Costet i sur., 2011).

Prema nekim epidemiološkim studijama (Dubey, 2020), bromirani nusprodukti dezinfekcije pokazuju veću kancerogenost od njihovih kloriranih analoga, a nusprodukti s jodom pokazuju se toksičnijim od bromiranih analoga. Određene koncentracije bromoforma u vodi povezuju se s pojavom karcinoma rektuma.

### **2.1.4. Putevi izlaganja nusproduktima dezinfekcije**

Postoji više puteva izloženosti organizma nusproduktima dezinfekcije. Većina studija o karcinogenosti nusprodukata dezinfekcije bavile su se oralnim unosom vode za ljudsku potrošnju. Međutim, neke epidemiološke studije o putevima izlaganja (Richardson i sur., 2007) ukazale su na činjenicu da je veliki dio pojavnosti karcinoma mokraćnog mjehura bio povezan s tuširanjem, kupanjem i plivanjem tj. putem izloženosti kožom odnosno inhalacijom, a ne kao posljedica samo oralne izloženosti. Ashley i suradnici (2005) su ustanovili da tri aktivnosti korištenja vode u kućanstvima znatno doprinose povećanoj izloženosti nusproduktima dezinfekcije praćenih prema koncentracijama THM-a u krvi, a to su tuširanje, kupanje i ručno pranje posuđa. Način izlaganja nusproduktima dezinfekcije može biti odlučujući faktor koji utječe na raspoložive koncentracije u krvi i drugim tkivima. Villanueva i suradnici (2007) su ispitali učinak puta izloženosti THM-ima iz klorirane vode za ljudsku potrošnju te potvrdili dva puta veći rizik pojavnosti karcinoma mokraćnog mjehura kod muškaraca koji su se tuširali ili kupali vodom tretiranom klorom bez obzira kakvu vodu su unosili oralno. U istoj studiji otkriveno je da ljudi koji se bave plivanjem cijeli život imaju za 1,6 puta povećan rizik od pojave karcinoma mokraćnog mjehura, što dodatno pridonosi tezi o važnoj ulozi izloženosti inhalacijom i kroz kožu. Istraživanja koja su ispitala izloženost populacije otkrile su više razine THM-a u krvi kod osoba izloženih kloriranoj vodi dermalnim putem, odnosno inhalacijom

putem tuširanja nego preko oralne izloženosti (Backer i sur., 2000). Farmakokinetička studija otkrila je da je kod osoba dermalno izloženih bromdiklormetanu, njegova koncentracija 25 do 130 puta viša u krvi u odnosu na oralnu izloženost (Leavens i sur., 2007). Ove studije dovele su do zaključka da oralna izloženost THM-ima rezultira njihovom inaktivacijom i eliminacijom prilikom prvog prolaska kroz jetru prije ulaska u sistemska cirkulaciju. Nasuprot tome, dermalna i inhalacijska izloženost rezultira izravnim ulaskom THM-a u krvotok, zaobilazeći jetru i distribuira se u visokim koncentracijama u okolna tkiva i organe (Richardson i sur., 2007).

### 2.1.5. Metabolizam trihalometana

Većina karcinogena iz okoliša se u okolišu nalazi u obliku prokarcinogena, što zahtijeva metaboličku aktivaciju kako bi izrazili svoj kancerogeni učinak. Međutim, metabolički procesi također mogu uzrokovati inaktivaciju, detoksikaciju i povećanje topljivosti spojeva u vodi, što dovodi do detoksikacije i izlučivanja iz organizma. Aktivacijom karcinogeni kroz razne metaboličke procese obično stvaraju elektrofilne reaktivne intermedijere sa sposobnošću vezanja na DNA, formiraju adukte na DNA i doprinose mutacijama, što u osnovi pokreće onkogenezu (Tanaka i sur., 2023).

Bioaktivacija karcinogena u reaktivne elektrofile koji su sposobni kovalentno se vezati za DNA posredovana je prvenstveno enzimima koji metaboliziraju ksenobiotike, uglavnom citokromima P450, također poznatih kao CYP. Međutim, i drugi enzimski sustavi uključeni su u aktivaciju pojedinih karcinogena. CYP se definiraju kao enzimi koji djeluju kao glavni oksidativni katalizatori koji metaboliziraju ksenobiotike i endogene spojeve i aktiviraju karcinogene. Glavni ljudski CYP enzimi uključeni u aktivaciju karcinogena su 1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2A13, 2E1 i 3A4 (Tanaka i sur., 2023).

Metabolizam ksenobiotika u organizmu ovisi o načinu izloženosti te vrsti tvari. Metabolizam određenih THM-a odvija se uz pomoć enzima kao što su GSTT1 (glutation S-transferaza teta-1) i CYP2E1 (citokrom P450 2E1), prevodeći ih u reaktivne međuprodukte koji čine osnovu toksične aktivnosti (Faustino-Rocha i sur., 2016). CYP2E1, primarni enzim uključen u metabolizam ksenobiotika, posreduje u oksidaciji triklorometana (TCM) i bromdiklormetana (BDCM) i vjerojatno mnogih drugih spojeva u smjesi nusprodukata dezinfekcije. GSTT1 metabolizira bromirane THM-e (bromdiklormetan, dibromklormetan i bromoform) u mutagene konjugacijom s glutationom (Yang i sur., 2016). GST zeta-1 (GSTZ1) također posreduje u oksidaciji dikloro- i  $\alpha$ -halogenih kiselina koje su kancerogene za životinje. GSTZ1



je tijekom dugog evolucijskog razdoblja igrala ključnu ulogu u katabolizmu fenilalanina i tirozina. Osim toga, GSTZ1 transformira nekoliko ksenobiotskih  $\alpha$ -halokiselinskih supstrata. Halooctene kiseline, diklorooctena, bromklorooctena i dibromooctena se transformiraju u glioksilnu i 2,2-dikloropropanoičnu kiselinu koja se metabolizira u pirogroždanu kiselinu. Geni koji kodiraju za ove enzime su polimorfni u ljudskoj populaciji, inaktivacija GSTT1 rezultira nedostatkom enzimske aktivnosti te s nekoliko jednonukleotidnih polimorfizama (SNP) u GSTZ1 i CYPE1 rezultira modificiranom enzimskom aktivnošću. Više ovakvih funkcionalnih polimorfizama može utjecati na povećani rizik od pojave karcinoma mokraćnog mjehura (Cantor i sur., 2010). Smatra se da kod male izloženosti trihalometanima citokrom P450 ima ulogu detoksikacije jer je krajnji produkt ovog oksidativnog metabolizma  $\text{CO}_2$  (Ross i sur., 2004).

Uobičajena polimorfna varijantna GSTT1 je nulti oblik alela koji je povezan s nedostatkom enzimske aktivnosti. Oko 20 % bijelaca su homozigoti ove varijante gena. Metabolički enzim I. faze CYP2E1 između ostalog oksidira i velik broj halogeniranih alkana i mnoge od njih aktivira u kancerogene spojeve. Međutim, iako su razine CYP2E1 djelomično određene genetskim čimbenicima, enzim je visoko inducibilan alkoholom i drugim čimbenicima, a njegova sinteza može biti inhibirana sastojcima hrane (Cantor i sur., 2010).

DeMarini (2020) predlaže dva moguća puta metabolizma THM-a koji rezultiraju supstitucijom baza GC  $\rightarrow$  AT induciranom THM-ima, identificiranim na soju salmonele RSJ100. Autor smatra da GSTT1-1 ima sposobnost poticanja mutagenosti THM-a koji sadrže brom, ali ne i kloroform. Prema njemu, razlika u mutacijskim mehanizmima između bromiranih THM-a i kloroforma vjerojatno postoji zbog početnog metabolizma u kojem se brom uklanja putem nukleofilnog istiskivanja ili reduktivnom dehalogenacijom (Richardson i sur., 2007). Podaci studija na ljudima i životinjama pokazuju da se kloroform uglavnom metabolizira u fosgen, osim pri visokim koncentracijama (Richardson i sur., 2007). Određene studije (Richardson i sur., 2007) su pokazale da se bromirani THM-i mogu aktivirati transformacijom uz pomoć GST-a u mutagene intermedijere. Isto tako, kloroform je pokazao niski afinitet za navedeni put, što ukazuje da različite skupine THM-a nemaju isti način djelovanja. Istraživanja biotransformacije i genotoksičnosti bromdiklormetana *in vitro* pokazala su da GSTT1-1 katalizira kovalentno vezanje bromdiklormetana na DNA stvarajući adukte gvanina. Ispitivanja na štakorima su pokazala da se stvara veća koncentracija adukata na DNA bromdiklormetanom na ciljanim tkivima u usporedbi s jetrom zbog većeg protoka kroz GSTT1-1 put (Richardson i sur., 2007).

---

## 2.2. PREVENCIJA ŠTETNIH UČINAKA NUSPRODUKATA DEZINFEKCIJE

### PREHRANOM

Smjernice za pravilnu prehranu preporučaju visok unos namirnica biljnog podrijetla, najmanje 400 g voća i povrća dnevno (WHO, 2019). Brojne namirnice, posebice voće i povrće, sadrže značajne količine molekula koje imaju kemopreventivni potencijal protiv razvoja karcinoma (Yu i Kong, 2007). Takvi spojevi uključuju vitamine, elemente u tragovima i brojne molekule s antioksidativnim svojstvima. Bioaktivni spojevi koji su pokazali zamjetan potencijal u prevenciji karcinoma uključuju karotenoide, glukozinolate i produkte (npr. sulforafan iz brokule), stilbenoide (npr. resveratrol iz grožđa), kurkuminoide (npr. kurkumin iz praha kurkume), flavonoidne polifenole poput izoflavona (npr. genistein iz soje), katehina (npr. epigalokatehin-3-galat iz zelenog čaja), flavanona (npr. naringenin iz grejpfruta), flavonola (npr. kvercetin iz luka) itd. (Yu i Kong, 2007). Niz epidemioloških i eksperimentalnih studija pokazalo je i da vitamini C i E, beta-karoten i selenij u tragovima mogu doprinijeti smanjenju rizika od pojave karcinoma. Dosljedna su i opažanja tijekom posljednjih nekoliko desetljeća da se rizik karcinoma može smanjiti prehranom bogatom povrćem, voćem, mahunarkama, cjelovitim žitaricama i zelenim čajem, što je i poticaj za daljnja istraživanja fitokemikalija koje štite od oštećenja DNA (Abdullaa i sur., 2000).

#### 2.2.1. Fitokemikalije

Fitokemikalije se definiraju kao nehranjivi sekundarni metaboliti biljaka, a prisutne su u voću, povrću i žitaricama. Zabilježeno je da smanjuju rizik od različitih bolesti, uključujući i maligne bolesti (Tanaka i sur., 2023). Najviše proučavane fitokemikalije su terpenoidi, alkaloidi, izotiocijanati i polifenoli. Djelovanje fitokemikalija očituje se različitim mehanizmima, kao što su antioksidativni učinak, poticanje detoksikacije, vezanje/razrjeđivanje karcinogena u probavnom traktu, epigenetske promjene i/ili modulacija staničnih i signalnih puteva. Određene fitokemikalije djeluju snažno antioksidativno i hvataju slobodne radikale, sprječavaju oštećenje DNA i posljedično inhibiraju inicijaciju karcinogeneze. Fitokemikalije mogu potaknuti detoksikaciju i pojačati izlučivanje egzogenih/endogenih karcinogena inhibicijom enzima I. faze koji bioaktiviraju karcinogene ili induciraju enzime II. faze. Poznato je da kronična proupalna signalizacija uzrokovana kontinuiranom neravnotežom u redoks homeostazi proizvodi pro-onkogene ili anti-apoptotičke čimbenike. Fitokemikalije su snažni modulatori takvih proupalnih/upalnih signalnih putova, koje aktiviraju glavni transkripcijski

faktori (npr. NF- $\kappa$ B ili STAT-3) i ciklooksigenaza-2 (COX-2). Osim toga, fitokemikalije inhibiraju proliferaciju i induciraju apoptozu preneoplastičnih i neoplastičnih stanica tijekom onkogeneze. Epigenetske modifikacije u fetalnoj dobi povezane s izloženošću okolišu mogu utjecati na rizik bolesti kasnije u životu. Međutim, fitokemikalije mogu preokrenuti epigenetske promjene koje se događaju tijekom karcinogeneze. Bioaktivni spojevi iz hrane koji moduliraju epigenetske markere smanjuju upalne odgovore potiskivanjem aktivacije NF- $\kappa$ B. Stoga biološki aktivna hrana može inicirati zaštitu od epigenetske modifikacije tijekom života. Nekoliko eksperimentalnih studija je pokazalo da fitokemikalije moduliraju stvaranje karcinogena ili štite stanice od izloženosti karcinogenima. Reprezentativne fitokemikalije koje u pretkliničkim i/ili kliničkim studijama imaju dokazane preventivne učinke na onkogenezu su kurkumin, epigalokatehin-3-galat (EGCG), ginsenzoid Rg3, beta-karoten, likopen, sulforafan i resveratrol (Tanaka i sur., 2023).

### 2.2.2. Mikrobiota

Ljudsko crijevo je biopretvarač hranjivih tvari, fitokemikalija i lijekova koji prolaze kroz probavni sustav. Fitokemikalije će najvjerojatnije stupiti u interakciju s crijevnom mikrobiotom prije apsorpcije u gastrointestinalnom traktu (Dey, 2019). U crijevima se fitokemikalije razgrađuju pomoću raznih mikroba i potom se biotransformirani metaboliti apsorbiraju i raspodjeljuju u različitim tkivima. Mikrobiota može utjecati na bioaktivnost lijekova i fitokemikalija pomoću crijevne anaerobne fermentacije na način da rezultirajući biotransformirani metaboliti mogu posjedovati promijenjene farmakološke ili toksikološke potencijale koji mogu biti korisni ili štetni za domaćina.

Fitokemikalije sa slabom apsorpcijom podliježu biotransformaciji posredovanoj mikrobiotom (npr. cijepanje prstena, demetilacija, dihidroksilacija, deglikozilacija) koja stvara metabolite s poboljšanom bioraspoloživosti, bioaktivnosti koji često koreliraju sa smanjenjem rizika pojave bolesti (Dey, 2019). Crijevna mikrobiota opremljena je s nekoliko enzima koji su specijalizirani za razgradnju i biotransformaciju fitokemikalija. Na primjer, bakterijski enzimi  $\alpha$ ,L-ramnozidaza i  $\beta$ ,D-glukozidaza kataliziraju deglikozilaciju antocijana, dok *Bacillus subtilis* (soj 168) sadrži kvercetin 2,3-dioksigenazu (Dey, 2019).

Fitokemikalije mogu izravno modulirati metaboličke i fiziološke faktore domaćina ili zauzvrat biti korisni kroz prebiotičke učinke na komezalne mikrobne populacije (Dey, 2019). Učinci fitokemikalija na metabolizam domaćina putem mikrobioloških djelovanja mogli bi biti

višedimenzionalni, tj. ovisni o koncentraciji mikrobioma, raznolikosti, metaboličkoj učinkovitosti i dostupnosti supstrata. Primjerice, količina metabolita dobivenih uz pomoć mikrobiote trebala bi biti u korelaciji s količinom supstrata (npr. više dijetalnih vlakana trebalo bi generirati više kratkolančanih masnih kiselina). Međutim, čak i s istom količinom supstrata, mikrobnim metaboličkim ishodima mogu se razlikovati zbog utjecaja fitokemikalija na promjenu u bakterijskoj fermentacijskoj/metaboličkoj učinkovitosti (Dey, 2019).

Ekvol je izoflavanoid pronađen u biljkama, posebice u soji. Sadržaj crijevne mikrobiote ima veliki utjecaj na sposobnost i/ili nesposobnost čovjeka da metabolizira ekvol. Inokulacijom sterilnih miševa s ljudskom mikrobiotom koja ima sposobnost stvaranja ekvola rezultirala je stvaranjem tog metabolita kod miševa, dok je inokulacija mikrobiotom koja nema sposobnost stvaranja ekvola nije dovela do stvaranja ovog metabolita kod miševa (Bowey i sur., 2003). Također, ekvol se ne pronalazi u plazmi dojenčadi koji se hrane formulama na bazi soje, što sugerira da bakterije koje su odgovorne za njegovu proizvodnju još nisu prisutne u prvim mjesecima života (Chen i sur., 2018).

### 2.2.3. Bioraspoloživost i antikancerogeno djelovanje polifenola

Polifenoli su sekundarni biljni metaboliti koji prvenstveno biljci služe u obrani od patogena i UV zračenja (Manach i Scalbert, 2004). U prirodi postoji više od 8000 polifenolnih spojeva od kojih su flavanoidi najbrojnija skupina. Upravo zbog široke rasprostranjenosti su značajno prisutni u ljudskoj prehrani. Njihovo najvažnije svojstvo je to što djeluju na slobodne radikale, štiteći tako stanice od raznih oksidacijskih oštećenja. Osim antioksidacijskog djelovanja, polifenoli imaju značajnu ulogu u borbi protiv kardiovaskularnih bolesti, karcinoma te neurodegenerativnih bolesti.

Sudbina polifenola u tijelu nakon konzumacije je kompleksna. Neki polifenoli se apsorbiraju iz tankog crijeva te se pojavljuju u krvožilnom sustavu kao glukuronidni, sulfatni ili metilni konjugati. Ostali polifenoli se ne apsorbiraju u proksimalnom dijelu gastrointestinalnog trakta i prelaze u debelo crijevo, gdje se apsorpcija može dogoditi na sličan način. Pored toga, mikrobiota debelog crijeva može dovesti do razgradnje, stvarajući pritom fenolne molekule manje mase i aromatske kiseline koje mogu ući u portalnu venu, cirkulirajući cijelim tijelom (Borges i sur., 2013).

Unatoč širokoj rasprostranjenosti i visokom unosu polifenola, njihova koncentracija u krvi je značajno niža zbog izlaganja brojnim metaboličkim procesima. U želucu se oligomerni

flavonoidi cijepaju na monomerne jedinice, dio jednostavnijih se apsorbira, a ostali, skoro nepromijenjeni, prolaze u tanko crijevo. U tankom se crijevu mnoge, ali ne sve, komponente metaboliziraju i apsorbiraju, nastavljajući put do jetre gdje se dalje metaboliziraju (Chun i sur., 2012).

Apsorpcija polifenola u tankom crijevu ovisi o strukturnim značajkama i metaboličkim promjenama (molekulska masa, glikolizacija, esterifikacija). Zbog tih ograničenja velik dio polifenola se ne apsorbira u tankom crijevu. Samo pet posto polifenola iz hrane apsorbira se u tankom crijevu, a ostatak prolazi u debelo crijevo gdje se cijepa i fermentira pod utjecajem mikrobiote (Chun i sur., 2012; Del Rio i sur., 2013). U debelo crijevo dolaze svi polifenoli, uključujući i one koji su već apsorbirani i metabolizirani drugim putevima. Ondje se putem metaboličke aktivnosti mikrobiote razgrađuju i metaboliziraju u manje i jednostavnije molekule, koje se dalje apsorbiraju. Ekskrecija polifenola uglavnom se odvija putem bubrega i manjim dijelom putem žuči (Pérez-Jiménez i sur., 2013). Koncentracije izlučenih flavonoida u urinu najčešće su u rasponu od <0,01 % za antocijanine do 43 % za neke izoflavone (Del Rio i sur., 2013).

Inhibicija proliferacije, poticanje diferencijacije te izazivanje apoptoze tumorskih stanica smatraju se najznačajnijim pristupima u prevenciji razvoja tumora. Mnoga istraživanja na različitim tumorskim staničnim linijama i životinjskim modelima te epidemiološka istraživanja pokazala su mogućnost primjene polifenolnih spojeva kao protutumorskih čimbenika. Flavonoidi mogu utjecati na inicijaciju, razvoj i progresiju tumora modulacijom stanične proliferacije, diferencijacije, apoptoze, angiogeneze i metastaze te je moguća njihova primjena u kemoprevenciji tumora (Kamenjašević i sur., 2017).

Polifenolne/flavonoidne sastavnice sprječavaju razvoj novotvorina kao blokirajući spojevi u aktivaciji karcinogeneze: moduliraju ekspresiju i inhibiraju citokrome P450, prekidanjem metabolizma aktivacije prokarcinogena, djeluju selektivno na stanice tumora, aktiviranjem zaštitnog učinka protiv ksenobiotika, te stimuliraju popravak DNA (Oršolić i Bašić, 2007). Flavonoidi mogu spriječiti inicijaciju tumora promjenom metabolizma kancerogena posredstvom enzima faze I biokemijskih reakcija (npr. citokrom P450) i/ili povećanjem konjugacije i detoksikacije aktiviranih metabolita posredstvom enzima faze II biokemijskih reakcija (npr. glutation S-transferaza, glukoronoziltransferaza, sulfotransferaza). Flavonoidi mogu spriječiti inicijaciju tumora i neutralizacijom reaktivnih vrsta nastalih kao posljedice

oksidativnog stresa. Također, flavonoidi mogu spriječiti proliferaciju stanica, odnosno promociju tumora inaktivacijom ili inhibicijom prooksidativnih enzima (npr. ksantin oksidaza, ciklooksigenaza, lipoksigenaza), inhibicijom ornitin dekarboksilaze, pri čemu je smanjena sinteza poliamina, inhibicijom protein kinaza koje reguliraju staničnu proliferaciju, diferencijaciju i transformaciju (npr. tirozinske proteinske kinaze, proteinske kinaze C, proteinske kinaze ovisne o cAMP-u, proteinske kinaze ovisne o ciklinu, mitogenom aktivirane proteinske kinaze) te inhibicijom enzima koji su uključeni u sintezu DNA (npr. topoizomeraza II). Nadalje, flavonoidi mogu spriječiti progresiju i zloćudnu preobrazbu tumora pokretanjem apoptoze tumorskih stanica, pokretanjem mitohondrijskog puta apoptoze posredstvom faktora izazivanja apoptoze (eng. *Apoptosis Inducing Factor*, AIF), citokroma C i kaspaza, inhibicijom NF- $\kappa$ B, MAPK kinaza, povećanom ekspresijom Bax i p21 faktora te smanjene ekspresije Bcl-2 i p53. Pored navedenog, flavonoidi svoj protutumorski učinak mogu postići regulacijom ekspresije proteina toplinskog stresa (eng. *Heat Shock Proteins*, HSP), inhibicijom faktora rasta vaskularnog endotela (eng. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF), smanjenjem razina metaloproteinaza matriksa (eng. *Matrix Metalloproteinases*, MMP) te nekim drugim mehanizmima (Oršolić i Bašić, 2007).

Mnogi testirani polifenoli, kao kvercetin, katehini, izoflavoni, lignani i flavanoni, pokazali su zaštitni učinak u nekim modelima (Hollman i sur., 2011).

### 2.2.4. Bioraspoloživost i antikancerogeno djelovanje izotiocijanata

Izotiocijanati su aktivni biljni fitokemijski spojevi dobiveni iz neaktivnih prekursora, glukozinolata, koji su jedinstveno prisutni u kruciferanom povrću, kao što su kupus, kelj, prokulice i brokula (Kennelley i sur., 2023). Kruciferno povrće bogato je vitaminima i mineralima, uključujući folnu kiselinu, vitamin A, željezo, kalcij i cink. Različite vrste kruciferanog povrća sadrže različite koncentracije glukozinolata. Glukozinolati imaju sumporne skupine koje kruciferanom povrću daju karakterističan opori okus i miris. Metabolizam glukozinolata počinje oštećenjem biljke, žvakanjem ili sjeckanjem, što aktivira enzime biljnog podrijetla, mirozinaze, koji prevode neaktivne glukozinolate u izotiocijanate, tiocijanate, nitrile, goitrin i epitionitrile. Mirozinaze također može u određenoj količini proizvesti crijevna mikrobiota, koja pomaže u metabolizmu glukozinolata u debelom crijevu. Vjeruje se da su izotiocijanati važni induktori II. faze detoksikacije enzima i mogu igrati ulogu u kemoprevenciji. Njihov ukupni metabolizam i bioraspoloživost ovisi o više čimbenika, uključujući način konzumacije, kiselost želuca, crijevnu

mikrobiotu i genetski sklop (Kennelley i sur., 2023). Jednom proizvedeni, izotiocijanati prolaze kroz niz metaboličkih reakcija, uključujući konjugaciju s glutationom pomoću glutation S-transferaze (GST). GST su enzimi II. faze i sudjeluju u detoksikaciji, neutralizaciji endogenih i egzogenih spojeva i pomažu smanjiti oksidativni stres. Kod ljudi postoje dvije super-obitelji GST-a, mikrosomalni i citosolni. Citosolni GST-i su kodirani s najmanje 16 gena. GST-i, posebno citoplazmatski enzimi GSTM1 i GSTP1, igraju važnu ulogu u metabolizmu izotiocijanata (Kennelley i sur., 2023).

Dokazi ukazuju na potencijalnu ulogu izotiocijanata, posebno sulforafana (SFN), u kemoprevenciji karcinoma mokraćnog mjehura (Kennelley i sur., 2023). Utvrđeno je da su muškarci koji su redovito konzumirali kruciferno povrće imali manji relativni rizik za pojavu karcinoma mokraćnog mjehura od muškaraca koji nisu konzumirali povrće iz te skupine ( $p = 0,0082$ ). Ova studija izjednačena je sa smanjenjem rizika od 51 % za one koji su konzumirali više od pet porcija krucifernog povrća tjedno u usporedbi s onima koji su konzumirali jednu porciju ili manje (Kennelley i sur., 2023).

Kennelley i suradnici (2023) također su analizirali unos izotiocijanata i njihove učinke na rizik od pojave karcinoma mokraćnog mjehura. Otkriveno je da je povećani unos izotiocijanata povezan s 29 % smanjenim rizikom od pojave karcinoma mokraćnog mjehura bivših i sadašnjih pušača i starijih osoba. Povećan unos povrća iz skupine krstašica također može poboljšati rezultate preživljavanja pacijenata s karcinomom mjehura. Ukazuju i da sirovo povrće iz skupine krstašica predstavlja najveći doprinos smanjenju, najvjerojatnije zbog većeg prinosa izotiocijanata.

SFN i drugi izotiocijanati izlučuju se pretežno u mokraću, dodatno podupirući potencijalnu ulogu SFN-a u prevenciji karcinogeneze mokraćnog mjehura. Munday i suradnici (2008) su primijetili da, ubrzo nakon ingestije ekstrakta izdanaka brokule kod štakora, razine izotiocijanata u mokraći su bile 2-3 puta veće u urinu nego u plazmi. Slično tome, konzumacija klica brokule kod ljudi dovela je do 50 puta veće koncentracije izotiocijanata u urinu nego u plazmi osam sati nakon ingestije. Ove studije pokazuju da se izotiocijanati koncentriraju u urin i na taj način dolaze u kontakt s epitelom mokraćnog mjehura, primarnim mjestom inicijacije karcinoma mokraćnog mjehura (Kennelley i sur., 2023).

### 2.2.5. Inhibicija metaboličkih enzima I. faze

Većina karcinogena iz okoliša najčešće je u okolišu prisutna u obliku prokarcinogena te pojava

njihova negativna učinka na zdravlje ljudi zahtijeva metaboličku aktivaciju (Tanaka i sur., 2023). Međutim, metabolički procesi također mogu uzrokovati inaktivaciju i povećanje topljivosti spojeva u vodi, što dovodi do detoksikacije i izlučivanja iz tijela. Aktivacija karcinogena raznim metaboličkim procesima obično dovodi do nastanka elektrofilnih reaktivnih intermedijera sa sposobnošću vezanja za DNA, formiranja adukata na DNA koji mogu rezultirati mutacijama, što su događaji koji pokreću onkogenezu.

Bioaktivacija karcinogena u reaktivne elektrofile koji su sposobni kovalentno se vezati za DNA posredovana je prvenstveno enzimima koji metaboliziraju ksenobiotike, uglavnom citokromima P450. Međutim, i drugi enzimski sustavi uključeni su u aktivaciju karcinogena. CYP se definiraju kao enzimi koji djeluju kao glavni oksidativni katalizatori, koji metaboliziraju ksenobiotike i endogene spojeve i aktiviraju karcinogene neovisno ili ovisno o enzimima II. faze. Glavni ljudski CYP enzimi uključeni u aktivaciju kemijskih kancerogena su 1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2A13, 2E1 i 3A4 (Tanaka i sur., 2023).

Metabolički enzimi I. faze također uključuju i druge enzime kao što su flavin monooksigenaze, amin oksidaze, dehidrogenaze i ksantin oksidaze. Enzimi I. faze kataliziraju reakcije karakterizirane oksidativnim metabolizmom koji rezultira stvaranjem ili polarnijih ili elektrofilnih produkata (Yu i Kong, 2007).

Spojevi iz hrane mogu inducirati ili potisnuti gene za enzime I. faze aktivacijom ili inhibicijom AhR-a i drugih transkripcijskih faktora (Yu i Kong, 2007). Primjerice, indoli i flavonoidi mogu aktivirati ekspresiju gena za enzime I. faze bilo izravnom interakcijom s AhR-om ili povećanjem afiniteta vezanja AhR-a za ksenobiotike. Vezanjem s ligandom, citosolni AhR se premješta u jezgru i dimerizira sa svojim nuklearnim proteinskim partnerom, Arnt-om (nuklearni translokator Ah receptora), a zatim se ovaj kompleks veže za promotorsku regiju gena i aktivira transkripciju. Mnogi bioaktivni spojevi kao što su indol-3-karbinol, dibenzoil metani, kurkumin i karotenoidi navodno su sposobni kompetitivno vezati se za AhR i inducirati gen ovisan o AhR-u. Neki od ovih spojeva, npr. indoli, mogu se biotransformirati u snažnije AhR agoniste i AhR-ovisne induktore gena. Flavonoidi, uključujući flavone, flavanole, flavanone i izoflavone, predstavljaju najveću skupinu prehrambenih AhR liganada. Neki flavonoidi, kao npr. diosmin, flavon i apigenin identificirani su kao agonisti AhR-a. Međutim, većina prehrambenih flavonoida djeluju kao antagonisti AhR-a, smanjenjem afiniteta vezanja AhR-a na DNA, odnosno ometanjem vezanja liganada na AhR. Neki flavonoidi, iako su oni sami slabi agonisti



AhR-a, mogu antagonizirati aktivaciju AhR-a izazvanu pojedinim karcinogenima, natjecanjem za vezno mjesto i/ili inhibiranjem vezanja AhR kompleksa za DNA (Yu i Kong, 2007).

Puno prehrambenih spojeva su supstrati CYP-ovisne oksidaze. Oni ili njihovi metaboliti mogu inhibirati enzime I. faze natječući se sa specifičnim supstratom za vezno mjesto, mijenjanjem strukture/konformacije enzima ili utjecajem na funkciju CYP-ova. Opsežno su istraživani modulacijski učinci flavonoida na aktivnost ovih enzima. Neki flavonoidi su snažni inhibitori određenih CYP-ova, kao što su CYP1A1, 1A2, 1B1 i 3A4. Nasuprot tome, određene metaboličke aktivnosti CYP 3A4 i 1A2 mogu stimulirati neki flavonoidi ili njihovi metaboliti. Općenito, flavonoidi koji posjeduju hidroksilne skupine inhibiraju aktivnost CYP-ovisnih oksidaza, dok oni kojima nedostaju hidroksilne skupine mogu stimulirati enzimsku aktivnost (Yu i Kong, 2007).

Učinci modulatora CYP-ova kod ljudi su složeni i teško predvidivi, osobito u slučaju CYP-ova koji metaboliziraju karcinogene. Potrebna je pažljiva procjena njihove aktivnosti. Do danas je većina informacija o ljudskim modulatorima CYP-ova dobivena *in vitro* modelima, koji su od velike pomoći u objašnjavanju mehanizma njihove aktivnosti, ali ne mogu predvidjeti ili oponašati kompleksne stanične interakcije koje se događaju *in vivo* (Baer-Dubowska i sur., 2013).

Ekspresija CYP enzima također može značajno varirati i zbog poliformizama u genima. Budući da ova pojava može utjecati i na metabolizam karcinogena i na odgovor na modulatore, konačni učinak će se razlikovati među pojedincima (Baer-Dubowska i sur., 2013).

Genistein i ekvol, izoflavoni u sojinim proizvodima, inhibiraju metabolizam p-nitrofenola (supstrat CYP2E1) u mikrosomima jetrenih stanica kod miševa prethodno tretiranih acetonom (Helsby i sur., 1998). Hidroksilna skupina na C5 atomu i dvostruka veza između C2 i C3, kao i hidroksilne skupine u B prstenu flavonoida, vjerojatno su važni za inhibiciju hidroksilacije arilnih spojeva (Helsby i sur., 1998).

Teaflavini, katehini u crnom čaju, utjecali su na smanjenje koncentracije CYP2E1 u crijevnim mikrosomima štakora nakon oralnog unosa tijekom četiri tjedna (Catterall i sur., 2003). Pokazalo se da teaflavini antagoniziraju karcinogenost nitrozamina kod miševa (Shukla i Taneja, 2002) i da imaju antimutageno djelovanje (Apostolides i sur., 1997).

Silibin (također poznat kao silibinin) je glavna komponenta silimarina, ekstrakta čička. Silibin je uspio inhibirati hidroksilaciju p-nitrofenola uz CYP2E1 u mikrosomima ljudske jetre (Zuber i sur., 2002). Pokazao je inhibiciju aktivnosti enzima ovisnu o dozi s  $IC_{50}$  vrijednostima u

mikromolarnom području. Međutim, koncentracije pojedinačnih flavonolignana u plazmi nakon unosa hranom ne prelaze 0,5  $\mu\text{M}$  (Zuber i sur., 2002), tako da inhibicija CYP2E1 flavonolignanima hranom nije vjerojatna (Moon i sur., 2006).

### 2.2.6. Indukcija metaboličkih enzima II. faze

Metaboličke reakcije faze II konjugiraju ksenobiotike s malim endogenim molekulama topivim u vodi, kao što su glutation, sulfat, glukuronska kiselina ili acetat. Enzimi II. faze, koji stvaraju konjugate, sastoje se od mnogih enzima, uključujući glutation S-transferaze, sulfotransferaze (SULT), UDP-glukuronoziltransferaze (UGT), metiltransferaze (MT) i N-acetiltransferaze (NAT) (Yu i Kong, 2007). Općenito, ali ne uvijek, reakcije II. faze neutraliziraju reaktivne elektrofile i olakšavaju njihovu eliminaciju izlučivanjem posredovanog transporterima. Dakle, ovi enzimi mogu detoksificirati karcinogene i štite od karcinogeneze, stoga se smatra da je indukcija enzima II. faze jedna od glavnih strategija za prevenciju karcinoma uzrokovanih kemikalijama. Obrnuto proporcionalna veza između aktivnosti enzima II. faze i karcinogeneze je dobro utvrđena na stanicama i životinjskim modelima, kao i u epidemiološkim studijama (Yu i Kong, 2007).

Brojne tvari iz hrane, uključujući polifenole i izotiocijanate, identificirani su kao induktori enzima II. faze. Iako strukturno različite, ove kemikalije dijele zajednička svojstva elektrofilnosti i kapacitet za modificiranje sulfhidrilne skupine (Yu i Kong, 2007).

Polimorfizmi gena za NAT i GST mogu utjecati na sposobnost ovih enzima da detoksificiraju određene karcinogene koji mogu pridonijeti pojavi karcinoma mokraćnog mjehura (Kennelley i sur., 2023).

Niz flavonoida, uključujući fisetin, galangin, kvercetin, kemferol i genistein, predstavljaju snažne nekompetitivne inhibitore sulfotransferaze 1A1 (Moon i sur., 2006). Ovo može predstavljati važan mehanizam za kemoprevenciju karcinogeneze inducirane sulfacijom.

Dugoročna konzumacija ekstrakata zelenog čaja povećava citosolnu aktivnost GST-a kod ženki štakora (Maliakal i sur., 2001). S druge strane, kvercetin se pokazao učinkovitim u inhibiciji GST-a iz humane placente (GSTP1-1), ovisno o trajanju i koncentraciji izloženosti *in vitro*. Aktivnost GSTP1-1 potpuno je inhibirana nakon inkubacije od 1 h sa 100  $\mu\text{M}$  ili 2 h inkubacije sa 25  $\mu\text{M}$  kvercetina. Mehanizam inaktivacije može uključivati kovalentnu modifikaciju cisteina u GSTP1-1 kvercetin kinonom (van Zanden i sur., 2003; Moon i sur., 2006).

### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

### 3.1. ZADATAK

Zadatak ovog specijalističkog rada je odrediti unos nusprodukata dezinfekcije vode te unos nutrijenata i fitokemikalija ispitanika omnivorskog, lakto-ovovegetarijanskog i veganskog tipa prehrane. Također, na osnovi rezultata istraživanja procijenit će se zdravstveni rizik od izloženosti nusproduktima dezinfekcije vode usporedbom s unosom tvari koje im mogu smanjiti štetnost utjecajem na apsorpciju, metabolizam, raspodjelu, izlučivanje i učinke u organizmu.

### 3.2. ISPITANICI I METODE

Pronalazak ispitanika te prikupljanje podataka i uzoraka provedeni su u razdoblju od listopada 2020. do veljače 2021. godine. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Zavoda za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije 14. ožujka 2020. godine (Klasa 035-01/20-01/14, Ur. broj 381-20-4).

#### 3.2.1. Ispitanici

Svi ispitanici, ukupno njih 30, su s područja Republike Hrvatske te nastanjuju sljedeće gradove: Osijek (15 ispitanika), Zagreb (5 ispitanika), Koprivnica (1 ispitanik), Rijeka (2 ispitanika), Samobor (1 ispitanik), Varaždin (1 ispitanik), Split (5 ispitanika). Ukupno je obrađeno 30 ispitanika, 9 ispitanika veganskog tipa prehrane, 12 ispitanika omnivorskog tipa prehrane te 9 ispitanika lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane.

**Tablica 1** Srednje vrijednosti osnovnih pokazatelja ispitanika

Tip prehrane	Spol	Dob [god.]		BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
		± SD		
Veganski (N = 9)	F (N = 6)	36,3 ± 15,3	36,8 ± 13,5	23,8 ± 3,3
	M (N = 3)	37,7 ± 11,7		
Omnivorski (N = 12)	F (N = 9)	29,1 ± 7,7	34,1 ± 11,7	23,6 ± 5,5
	M (N = 3)	49,2 ± 11,7		
Lakto-ovovegetarijanski (N = 9)	F (N = 7)	36,9 ± 8,8	37,3 ± 10,1	23,9 ± 6,6
	M (N = 2)	39,0 ± 18,4		

Obrađivani su ispitanici oba spola, ukupno 22 žene i 8 muškaraca. Prema podacima iz **Tablice 1** vidljivo je da nema značajne razlike između prosječnih vrijednosti za dob i indeks tjelesne mase (BMI) između obrađenih ispitanika bez obzira na spol.

#### 3.2.2. Metode

##### 3.2.2.1. Upitnik i dnevnicu prehrane

Ispitanici su dobili detaljne upute za vođenje dnevnika prehrane: dva dnevnika koja su se odnosila na radni dan i jedan koji se odnosio na dan vikenda, a ispunjavali su ga putem online obrasca alata Google Forms. Izgled obrazaca je prethodno objavljen (Stanković, 2023). Osnovni antropometrijski i sociodemografski podaci o ispitanicima su istovremeno prikupljeni, kao i dodatne informacije vezane uz prehrambene navike, korištenje dodatka prehrani, pušenje i tjelesnu aktivnost.

##### 3.2.2.2. Izračun dnevnog unosa energije i nutrijenata

Za izračun dnevnog unosa nutrijenata korištena je aplikacija Nutri Pro 2001 pogonjena pomoću programa Microsoft Access. Namirnice i jela navedena u dnevnicima prehrane su unijeti te su izračunati dnevni unosi makronutrijenata (ukupnih bjelančevina, ukupnih masti, zasićenih masti, jednostruko i višestruko nezasićenih masti, ukupnih ugljikohidrata, vlakana, alkohola) i određenih mikronutrijenata (Na, K, Ca, Mg, P, Fe, Zn, Cu, Se, vitamin A (ekvivalenti retinola), karoteni, vitamini B1, B2, B3, B6, B9, B12, C, D, E i K). Ako masa ili volumen namirnice ili jela nisu bile precizirane u dnevnicima, korišteni su standardizirani kvantitativni modeli namirnica i obroka za hrvatsku kuhinju (Senta i sur., 2004), srednje veličine porcija određene tijekom razvoja Upitnika učestalosti namirnica na Prehrambeno-tehnološkom fakultetu Osijek ili standardne odvage pojedinih namirnica dostupne u američkim FoodData Central tablicama sastava hrane (USDA, 2023). Sastav pojedinih jela rekonstruiran je uz pomoć internetskih izvora, poput Coolinarike. Sastavi nutrijenata za namirnice i jela koji su nedostajali u bazi, uneseni su prema podacima iz američkih ili norveških tablica sastava hrane (USDA, 2023; NFSA, 2023) ili, u manjem broju slučajeva, temeljem informacija o sastavu nutrijenata proizvođača namirnice.

##### 3.2.2.3. Izračun dnevnog unosa vode

Dnevni unos vode računat je na način da je za svakog ispitanika iz dnevnika prehrane računat

unos vodovodne vode korištene direktno u obliku vode za ljudsku potrošnju, te one koja je korištena za pripremu jela i napitaka (čajeva, kave, razrijeđenih sokova). Pritom se nije uzimala u obzir voda iz drugih izvora (gotovih konzumnih napitaka, gotovih jela, voda iz ambalaže). Temeljem zbroja volumena unesene vode tijekom tri dana izračunata je srednja vrijednost kako bi se dobio prosječni dnevni unos vode.

#### **3.2.2.4. Izračun dnevnog unosa trihalometana**

Ispitivanja kvalitete i sigurnosti vodovodne vode provode županijski zavodi za javno zdravstvo, prema planu monitoringa sukladno važećim propisima i Zakonu o vodi za ljudsku potrošnju, NN 30/23 (Hrvatski sabor, 2023). Ovo istraživanje koristilo je podatke monitoringa vode za ljudsku potrošnju u 2020. godini na području gradova Zagreba, Osijeka i Splita, koji je uključivao 97, 26, odnosno 13 analiza koncentracije ukupnih trihalometana, na temelju kojih je izračunata srednja vrijednost i pripadajuće standardno odstupanje. Na području Grada Rijeke i obližnjih naselja voda se dezinficira klornim preparatima, natrijevim hipokloritom i klorovim dioksidom. Grad Rijeka je unutar zone opskrbe VIK Rijeka gdje se dezinfekcija obavlja klorovim dioksidom te se posljedično ne rade ispitivanja na ukupne trihalometane, već se provode ispitivanja na klorite i klorate. U okolnim naseljima i drugim zonama opskrbe koje gravitiraju Gradu Rijeci provodi se dezinfekcija natrijevim hipokloritom i za ta naselja postoje podatci za koncentraciju trihalometana u vodi. Uzimajući u obzir broj stanovnika koji se opskrbljuju iz pojedine zone opskrbe i 11 rezultata ispitivanja, izračunata je prosječna vrijednost koncentracije trihalometana za riječko područje.

#### **3.2.2.5. Izračun dnevnog unosa polifenola i izotiocijanata**

Izračun dnevnog unosa polifenola i ITC-a iz dnevnika prehrane svakog pojedinog ispitanika uključivao je određivanje unosa svih namirnica biljnog podrijetla (kao samostalnih stavki ili kao komponenti složenog jela) za izračun polifenola te namirnica i jela koja se sastoje od biljaka iz porodice krstašica za izračun ITC-a. Dnevni unos navedenih namirnica određen je aplikacijom Nutri Pro 2001. Prosječni dnevni unos polifenola i izotiocijanata ispitanika prema unosu namirnica izračunat je korištenjem literaturnih podataka o koncentracijama ovih tvari: Phenol Explorer baze za polifenole (Phenol-Explorer, 2015) te članka Tang i suradnika (2013) za izotiocijanate.

#### **3.2.2.6. Statistička obrada**

Statistička obrada podataka provedena je pomoću softverskih programa MS Office Excel

### 3. Eksperimentalni dio

---

(Microsoft) i Statistica (TIBCO Software). Izračunate su srednje vrijednosti, standardne devijacije te rasponi varijabli. Razlike između parova podgrupa su ispitane Mann-Whitneyevim U testom. Spearmanov test korišten je za izračun korelacije numeričkih vrijednosti. Statistički značajnim razlikama ili korelacijama smatrane su one kojima je p-vrijednost bila manja od 0,05.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**



#### 4. Rezultati i rasprava

Tablično je prikazan pojedinačni dnevni unos vode za ljudsku potrošnju iz vodoopskrbnog sustava za svakog pojedinog ispitanika te prosječni dnevni unos vode za grupu ispitanika s obzirom na tip prehrane, veganski, omnivorski, lakto-ovovegetarijanski (**Tablica 2**).

**Tablica 2** Dnevni unos vode za ljudsku potrošnju ispitanika, prosječni dnevni unos vode te prosječni dnevni unos trihalometana prema tipu prehrane

Tip prehrane	Ispitanici	Dnevni i prosječni dnevni unos vode [ml] ± SD	Prosječni dnevni unos trihalometana [µg] ± SD	
Veganski (N = 9)	PNx02	800 ± 190	1561,0 ± 680,7	29,1 ± 12,7
	PNx15	1207 ± 9		
	PNx31	1210 ± 483		
	PNx49	2197 ± 118		
	PNx55	3047 ± 42		
	PNx58	1535 ± 223		
	PNx72	1573 ± 94		
	PNx89	1067 ± 94		
	PNx103	1413 ± 74		
Lakto- ovovegetarijanski (N = 9)	PNy62	760 ± 70	1282,4 ± 659,7	23,9 ± 12,3
	PNy66	1903 ± 87		
	PNy67	1357 ± 40		
	PNy84	567 ± 69		
	PNy95	2587 ± 398		
	PNy104	1644 ± 444		
	PNy109	1091 ± 207		
	PNy120	783 ± 391		
	PNy121	850 ± 38		
Omnivorski (N = 12)	PNz90	3086 ± 416	1530,8 ± 814,0	28,6 ± 15,2
	PNz91	1117 ± 47		
	PNz92	961 ± 245		
	PNz93	1412 ± 253		
	PNz94	1433 ± 274		
	PNz96	2651 ± 138		
	PNz124	1109 ± 411		
	PNz131	1076 ± 186		
	PNz132	650 ± 107		
	PNz133	887 ± 131		
	PNz134	2457 ± 213		

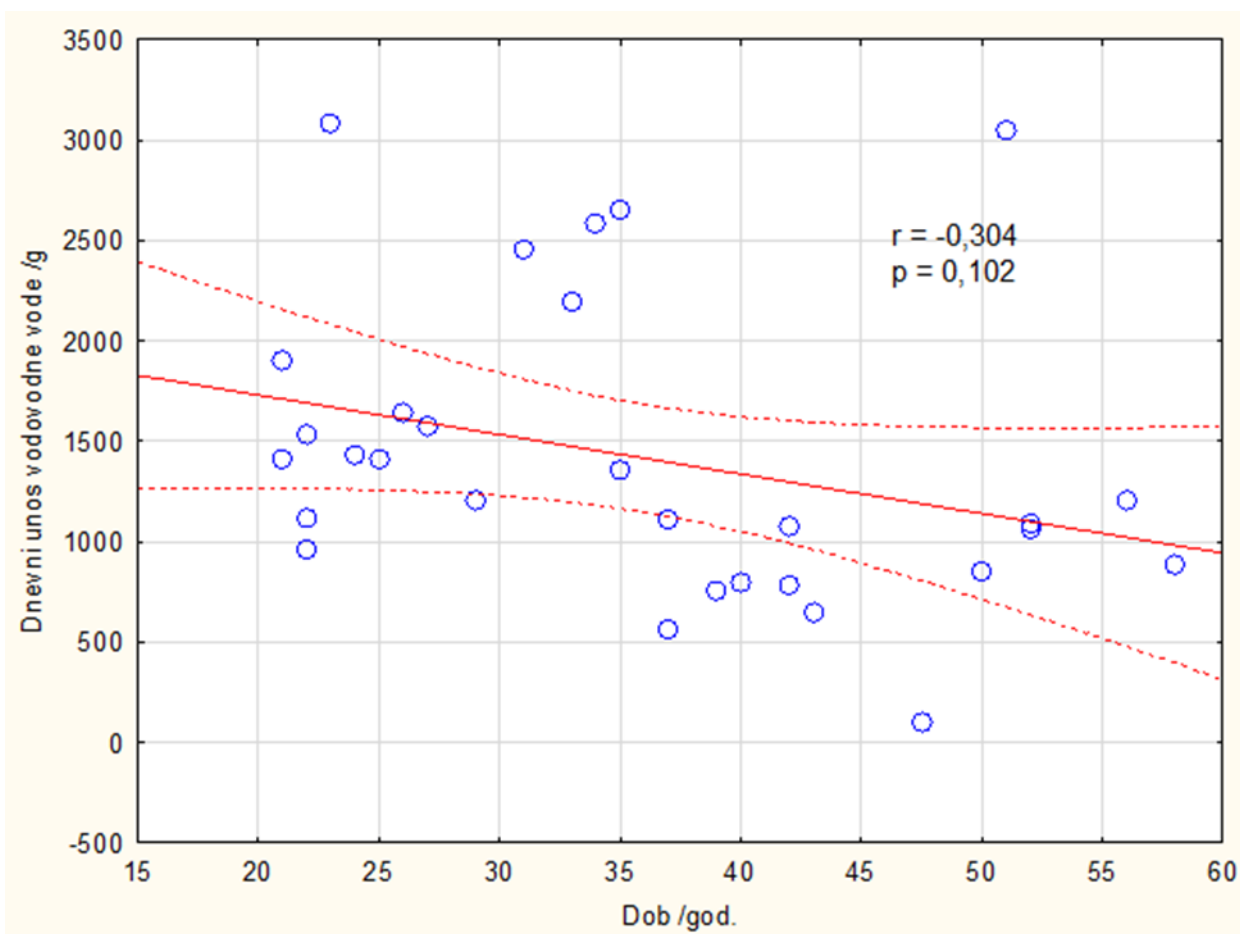
Ista tablica daje i prikaz prosječnog dnevnog unosa trihalometana za grupe ispitanika prema tipu prehrane.

Statističkom obradom podataka za unos vode podrijetlom iz slavine utvrđeno je da unatoč nešto višoj srednjoj vrijednosti u podgrupi vegana, razlike među grupama različitih tipova prehrane nisu dosegle statističku značajnost ( $p > 0,05$ ), iako bi bilo za očekivati veći unos vode kod omnivorskog tipa prehrane jer druge dvije skupine unose više povrća i voća pa već na taj način unose i tekućinu.

Za svakog pojedinog ispitanika utvrđene su srednje vrijednosti unesene vode za ljudsku potrošnju izravno za piće ili upotrijebljenoj za pripremu sokova, čajeva i u pripremi jela. Ukupan dnevni unos tekućine varira između ispitanih pojedinaca, ali isto tako varira i podrijetlo unijete tekućine u organizam. PNY109 primjer je ispitanika sa 100%-tnim unosom vode za ljudsku potrošnju podrijetlom iz slavine nasuprot ispitanicima koji konzumiraju kupovne sokove ili druge tekuće proizvode kojima podmiruju dnevnu potrebu za vodom. Primjer je ispitanik PNY120 sa 45%-tnim unosom vode u svrhu pića i pripreme jela podrijetlom iz kupovnih tekućih proizvoda. Najveći udio u unosu tekućine čini voda kod sve tri ispitivane skupine. U skupini veganskog tipa prehrane taj je postotak najveći, dok skupine omnivorskog i lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane unose više tekućine u obliku drugih kupovnih tekućih proizvoda u odnosu na veganski tip, kao što su biljna mlijeka i voćni sokovi zastupljeni kod lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane te mliječni proizvodi životinjskog podrijetla i voćni sokovi zastupljeni kod omnivorskog tipa prehrane.

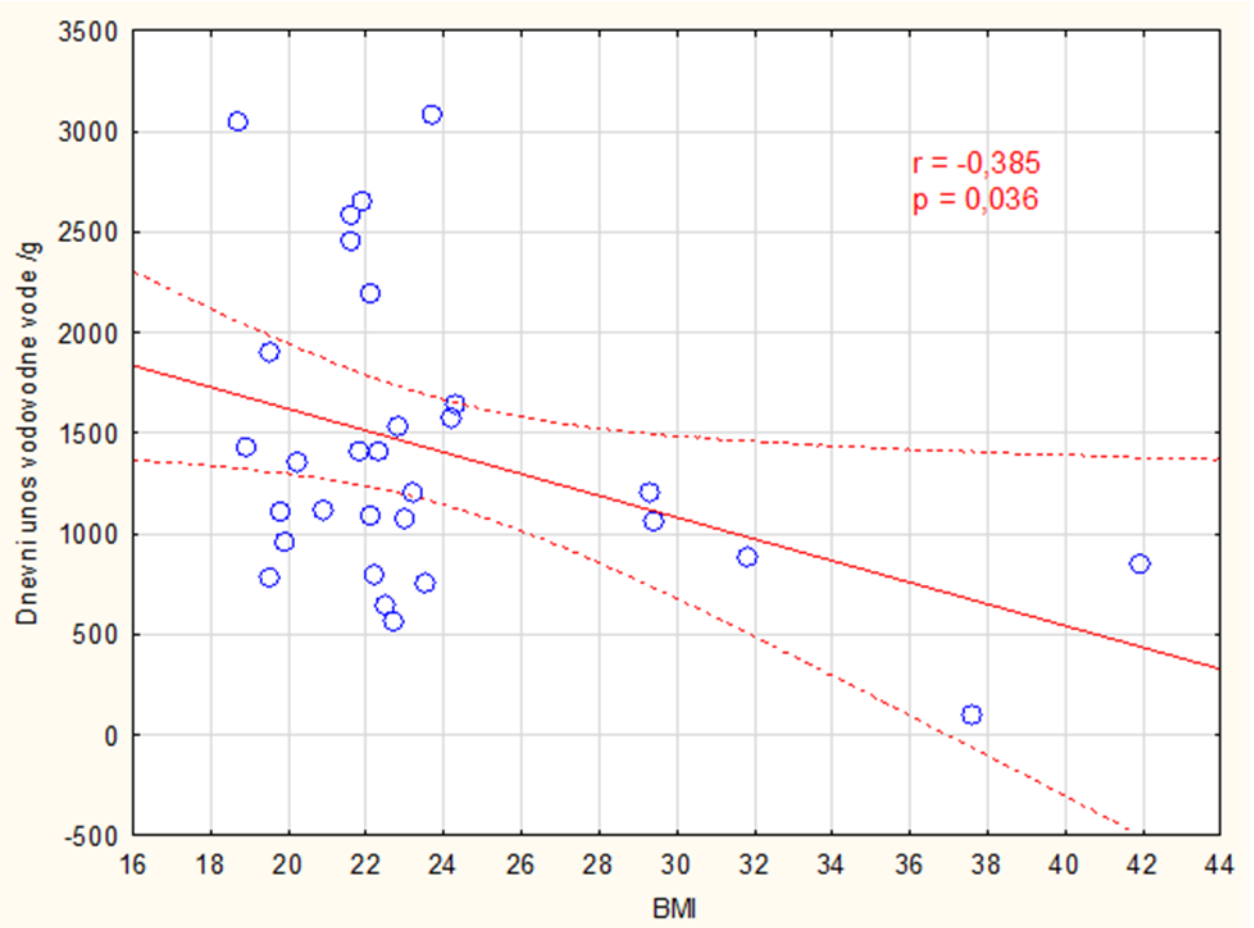
Jedut i suradnici (2023) proveli su ispitivanje na skupinama vegetarijanaca (uključujući lakto-ovovegetarijanski i veganski tip prehrane) i omnivora. Ispitivanja su provedena u Poljskoj na uzorku od 22 vegetarijanca i 22 omnivora. Sudionici su pitani o učestalosti i količini unosa tekućine. Prema rezultatima istraživanja, potrošnja vode i voćnih sokova bila je usporediva u obje skupine ( $p > 0,05$ ). Vegetarijanci su konzumirali više sokova od voća i povrća nego omnivori. U studiji Nebl i suradnika (2019) na grupama rekreativnih trkača raspodijeljenih u tri grupe po 28 sudionika prema tipu prehrane (vegani, lakto-ovovegetarijanci i omnivori), rezultati za unos tekućine su bili usporedivi, odnosno nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u unosu tekućine.

Stavljanjem u korelaciju dnevnog unosa vodovodne vode i dobi ispitanika nije utvrđena statistički značajna veza (**Slika 1**). Ipak, postoji trend negativne povezanosti, tj. ispitanici na gornjem kraju raspona dobi ispitanika (21 do 58 godina; **Tablica 2**) su unosili manje vode.



**Slika 1** Korelacija između dnevnog unosa vode i dobi ispitanika

S druge strane, povezanost dnevnog unosa vodovodne vode i BMI vrijednosti ispitanika je statistički značajna uz umjereno snažnu negativnu korelaciju (**Slika 2**). Može se zaključiti da ispitanici s nižom tjelesnom masom unose više vode od ispitanika s višom tjelesnom masom. Paz-Graniel i suradnici (2021) proveli su istraživanje povezanosti unosa vode za ljudsku potrošnju i promjene tjelesne mase kod skupine starije mediteranske populacije s prekomjernom tjelesnom masom u rasponu od 55 do 75 godina. Prema rezultatima ispitivanja, sudionici koji su unosili više vode imali su veći gubitak tjelesne mase. Sudionici s najvišim unosima vode imali su i manju učestalost konzumacije ostalih napitaka (sokova, alkoholnih pića i drugih napitaka). Prema rezultatima ispitivanjima Sui i suradnika (2016) na reprezentativnom uzorku australske populacije, ukupna konzumacija vode bila je ispod preporučene, osobito kod osoba starije životne dobi. Isto istraživanje nije utvrdilo povezanost između unosa vode i BMI-a za odrasle, djecu i adolescente.



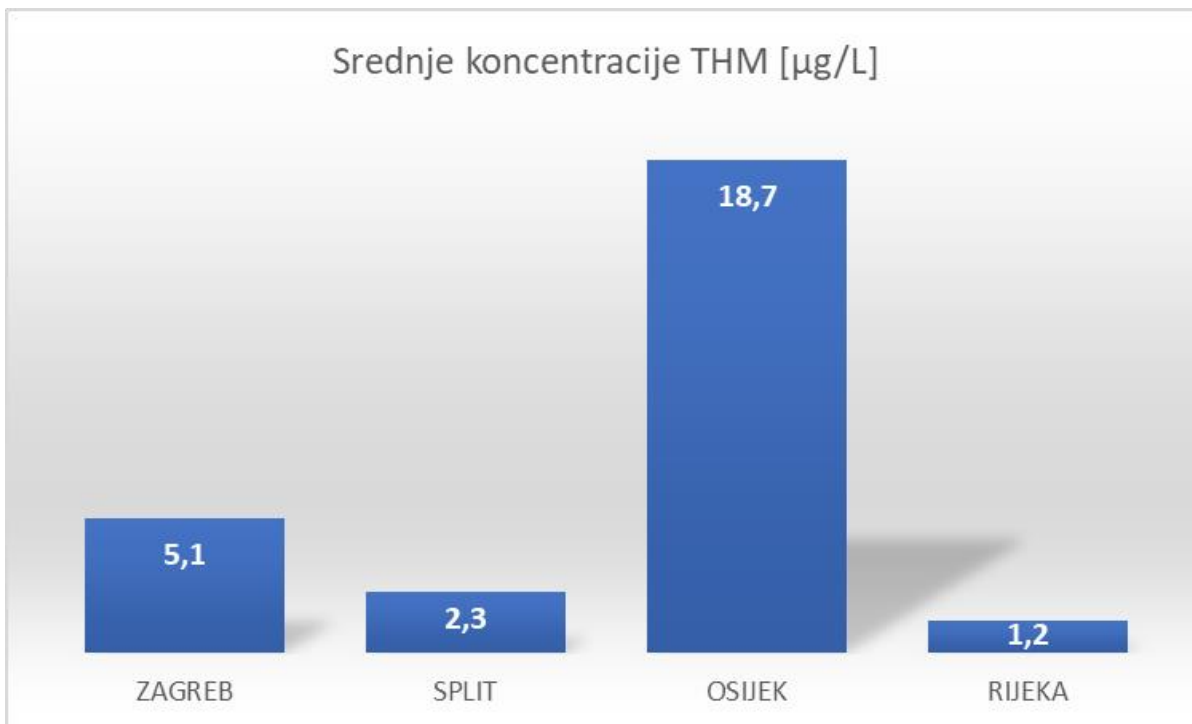
**Slika 2** Korelacija između dnevnog unosa vodovodne vode i BMI vrijednosti ispitanika

U **Tablici 2** dan je prikaz prosječnog dnevnog unosa trihalometana izračunat na temelju prosječne koncentracije trihalometana u vodi iz javne vodoopskrbe (HZJZ i HV, 2020) i prosječnog dnevnog unosa vode putem vode za piće te vode iz slavine utrošene za pripremu hrane, čajeva i drugih napitaka. Temeljem statističke obrade dobivenih podataka, nema značajne razlike u unosu trihalometana između podskupina različitih tipova prehrane.

Prema istraživanju Villanueva i suradnika (2023) rađenoj na populaciji iz svih dijelova svijeta, prosječna vrijednost trihalometana u Republici Hrvatskoj iznosi  $10,2 \pm 5,9 \mu\text{g/L}$ . Navedeni podatci se odnose na 2015. godinu, a pokrivaju 85 % stanovništva Republike Hrvatske koji su priključeni na sustav javne vodoopskrbe. Prosječne vrijednosti u drugim državama prema istom istraživanju su: Francuska  $11,7 \mu\text{g/L}$ , Španjolska  $28,8 \mu\text{g/L}$ , Rumunjska  $91,8 \mu\text{g/L}$ , Austrija  $1,1 \mu\text{g/L}$ , Irska  $47,3 \mu\text{g/L}$  i Australija  $71,7 \mu\text{g/L}$ .

Najčešće korišteno dezinfekcijsko sredstvo u Republici Hrvatskoj je natrijev hipoklorit, zatim elementarni klor te klorni dioksid (HZJZ, 2022). Upotrebljava se također kombinacija elementarnog klora i natrijeva hipoklorita te kombinacija klornog dioksida i natrijevog

hipoklorita, kao i Izosan-G. Prema Izvještaju o zdravstvenoj ispravnosti vode za ljudsku potrošnju (HZJZ, 2022), tijekom 2021. godine u Republici Hrvatskoj, od 667 provedenih ispitivanja, jedan uzorak je bio neispravan zbog visoke koncentracija ukupnih trihalometana u vodi.



**Slika 3** Prikaz srednjih vrijednosti koncentracija trihalometana u vodi za ljudsku potrošnju u četiri hrvatska grada

Prema Direktivi 2020/2184 o kvaliteti vode za ljudsku potrošnju (Europski parlament i Vijeće Europske unije, 2020) MDK za ukupne trihalometane iznosi  $100 \mu\text{g/L}$ . Republika Hrvatska preuzela je zahtjev Direktive preko Zakona o vodi za ljudsku potrošnju, NN 30/23 (Hrvatski sabor, 2023) i Pravilnika o parametrima sukladnosti, metodama analiza i monitorinzima vode namijenjene za ljudsku potrošnju, NN 64/23 i NN 88/23 (MZ RH, 2023). Unutar Europske Unije neke države su preuzele MDK vrijednost sukladno Direktivi (npr. Španjolska, Francuska, Rumunjska, Grčka, Švedska, Slovenija i dr.), a neke su usvojile niže vrijednosti u odnosu na zahtjeve Direktive, npr. Italija ( $30 \mu\text{g/L}$ ), Nizozemska ( $25 \mu\text{g/L}$ ), Mađarska ( $50 \mu\text{g/L}$ ), Austrija ( $30 \mu\text{g/L}$ ), Švicarska ( $50 \mu\text{g/L}$ ) i dr. Ostale države svijeta svaka zasebno propisuje MDK, npr. SAD ( $80 \mu\text{g/L}$ ), Meksiko ( $200 \mu\text{g/L}$ ), Australija ( $200 \mu\text{g/L}$ ) i dr. Postoje države koje nemaju reguliranu MDK, npr. Pakistan, Bangladeš, Libanon, Kenija, Etiopija i dr. (Villanueva i sur., 2023)

**Tablica 3** Prosječni dnevni unos polifenola i izotiocijanata prema tipu prehrane

Tip prehrane	Polifenoli [mg] ± SD	Izotiocijanati [μmol] ± SD
<b>Veganski (N = 9)</b>	2620,5 ± 1018,3	10,0 ± 11,1
<b>Omnivorski (N = 12)</b>	1454,0 ± 646,5	5,0 ± 8,2
<b>Lakto-ovovegetarijanski (N = 9)</b>	2443,1 ± 1871,0	8,0 ± 7,7

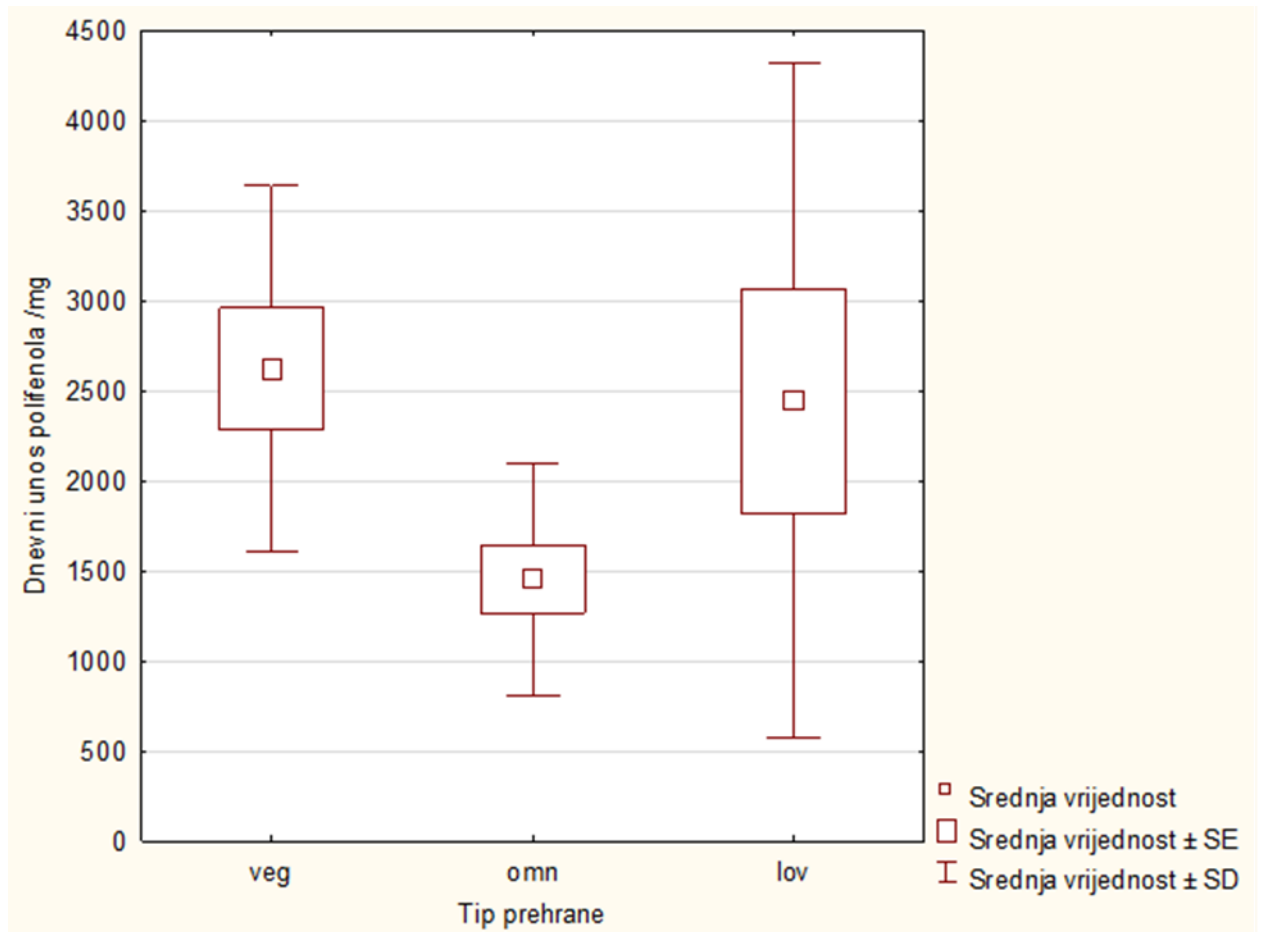
Budući da pojedine tvari iz hrane, prvenstveno fitokemikalije poput polifenola (sva biljna hrana), izotiocijanata (kupusnjače) i sl., mogu mijenjati učinak karcinogena poput trihalometana antioksidativnim učinkom, inhibicijom i/ili indukcijom biotransformacijskih enzima te na druge načine (Klapec, 2023), određen je dnevni unos ovih sastojaka u tri podskupine ispitanika prema tipu prehrane (**Tablica 3**).

Ustanovljena je značajna razlika u unosu polifenola između ispitanika omnivorskog i ispitanika veganskog tipa prehrane ( $p = 0,012$ ). Između ostalih grupa ispitanika, lakto-ovovegetarijanskog i omnivorskog ( $p = 0,241$ ) te veganskog i lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane ( $p = 0,480$ ) nije bilo značajne razlike, što se može vidjeti i na **Slici 4**. Vidljivo je da je najmanji unos polifenola imala skupina omnivorskog tipa prehrane, što je bilo i za očekivati budući da su polifenoli sastavni dio namirnica biljnog podrijetla. Prehrambeni polifenoli koji uključuju fenolne kiseline, flavonoide, katehine, tanine, lignane, stilbene i antocijanidine, nalaze se u žitaricama, mahunarkama, voću, povrću, začinima, čokoladama, te pićima poput voćnih sokova, čaja, kave i vina (Rudrapal i sur., 2022).

Prema studiji Burkholder-Cooley i suradnika (2016) na skupini od 77441 ispitanika ustanovljeno je da su glavni izvori unosa polifenola bili kava, voće i voćni sokovi. Ispitivanje koje je uključivalo sudionike koji konzumiraju kavu rezultiralo je najvećim unosom polifenola kod omnivora, s tim da je 65,3 % od ukupnog unosa polifenola (fenolne kiseline) potjecalo iz kave. Ispitivanje koje nije uključivalo ispitanike koji konzumiraju kavu rezultiralo je najvećim unosom polifenola kod vegetarijanaca, podskupine pesko-vegetarijanci, a zatim kod vegana. Najveći unos polifenola kod te skupine bio je iz voća, voćnih sokova, povrća te soje. Studija Elorinne i suradnika (2016) provedena u Finskoj na grupi adolescenata veganskog (22 ispitanika) i ne-vegetarijanskog tipa prehrane (19 ispitanika) biokemijskom analizom krvi ispitanika studije utvrdila je značajnu razliku ( $p < 0,001$ ) u koncentracijama polifenola.

Serumske koncentracije izoflavona genisteina i daidzeina bile su znatno više kod vegana.

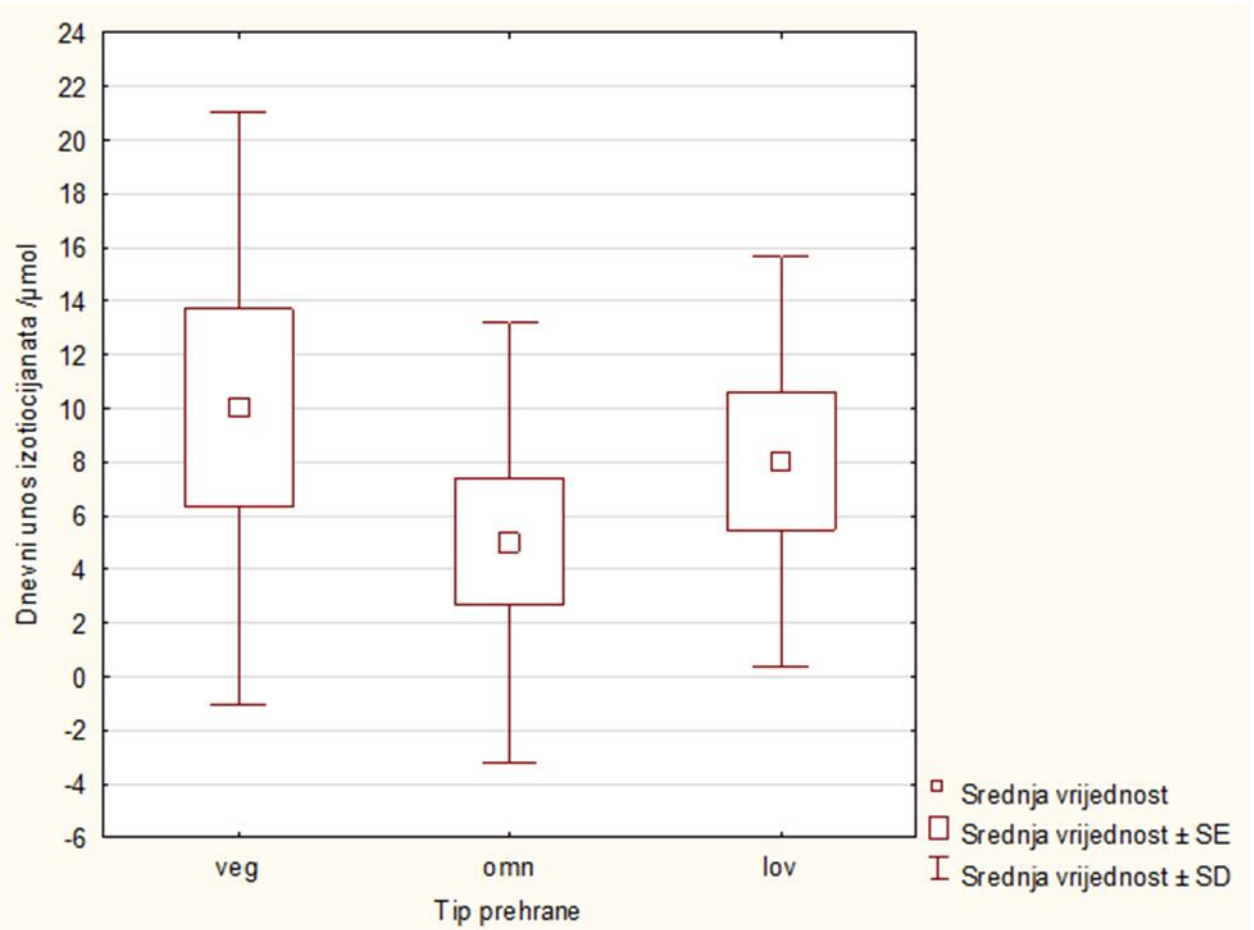
Ovim istraživanjem nije utvrđena statistički značajna veza između dnevnog unosa polifenola i dobi ispitanika ( $r = -0,018$ ;  $p = 0,925$ ), kao ni između dnevnog unosa polifenola i BMI vrijednosti ( $r = -0,089$ ;  $p = 0,639$ ).



**Slika 4** Dnevni unos polifenola ispitanika prema tipu prehrane

Ispitanici veganskog tipa prehrane unosili su najviše, dok su omnivori unosili najmanje količine izotiocijanata (**Tablica 3**), ali statistička obrada nije pokazala značajno niže vrijednosti kod omnivora ( $p = 0,374$ ). Raum i suradnici (1996), u studiji provedenoj na ispitanicima veganskog i omnivorskog tipa prehrane, utvrdili su statistički značajnu razliku u unosu krstašica ( $p < 0,01$ ), uz veći unos kod veganske skupine ispitanika. Vegani stoga očito unose značajno veće količine izotiocijanata od omnivora.

Dob ( $r = 0,035$ ;  $p = 0,854$ ) i BMI ( $r = 0,124$ ;  $p = 0,514$ ) ispitanika, slično korelaciji s polifenolima, također nisu bili značajno povezani s unosom ITC-a.

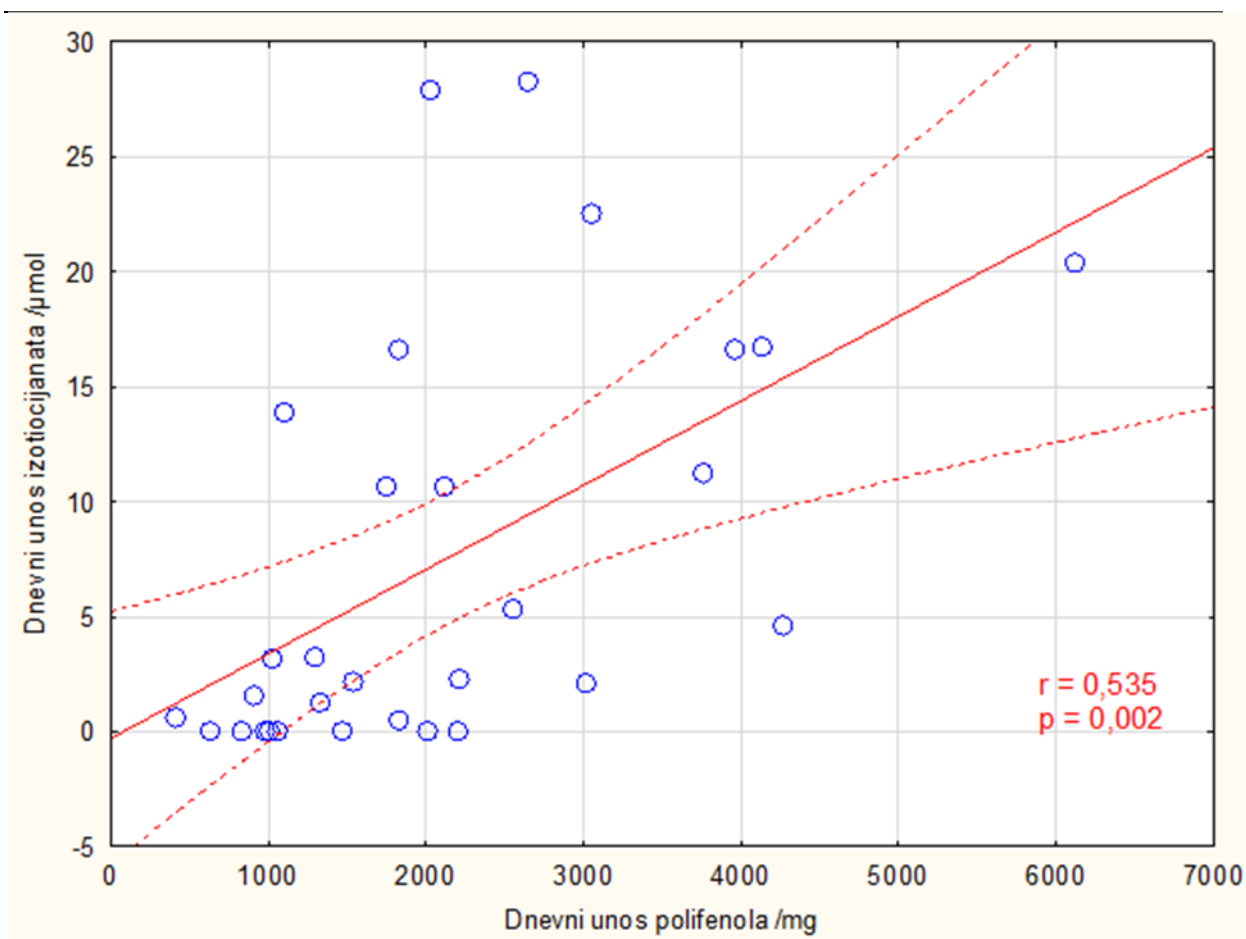


**Slika 5** Dnevni unos izotiocijanata ispitanika prema tipu prehrane

Veći unos polifenola i izotiocijanata kod ispitanika veganskog i lakto-ovovegetarijanskog naspram ispitanika omnivorskog tipa prehrane te njihov utjecaj na metabolizam toksikanata, uključujući trihalometane, impliciraju prosječno jači zaštitni učinak prehrane temeljene na biljkama (Abdulla i sur., 2000).

Statistički značajna korelacija dnevnog unosa polifenola i izotiocijanata (**Slika 6**) govori u prilog činjenici da se polifenoli i izotiocijanati često unose u organizam putem istih namirnica (Favela-González i sur., 2020).





**Slika 6** Korelacija između dnevnog unosa polifenola i izotiocijanata ispitanika

**Tablica 4** Prosječni dnevni unos energije, osnovnih makronutrijenata, vlakana i alkohola ispitanika prema tipu prehrane

Tip prehrane	Energija [kcal] ± SD	Proteini [g / kg t.j. m.] ± SD	Masti [mg] ± SD	Ugljikohidrati [g] ± SD	Vlakna [g] ± SD	Alkohol [g] ± SD
<b>Veganski (N = 9)</b>	1925 ± 445	0,9 ± 0,3	67,3 ± 29,5	273,6 ± 73,8	42,6 ± 20,5	3,0 ± 7,4
<b>Omnivorski (N = 12)</b>	1889 ± 485	1,0 ± 0,3	82,7 ± 25,8	218,8 ± 72,5	18,5 ± 9,5	3,4 ± 4,6
<b>Lakto-ovovegetarijanski (N = 9)</b>	2177 ± 584	1,1 ± 0,4	96,7 ± 27,9	258,9 ± 77,9	34,9 ± 13,3	5,7 ± 8,8

Sastojci hrane (makronutrijenti: ugljikohidrati, masti, bjelančevine) potiču diobu stanica izravno ili promjenom hormonskog okruženja te tako mogu utjecati na rizik pojave karcinoma (Klapec, 2023).

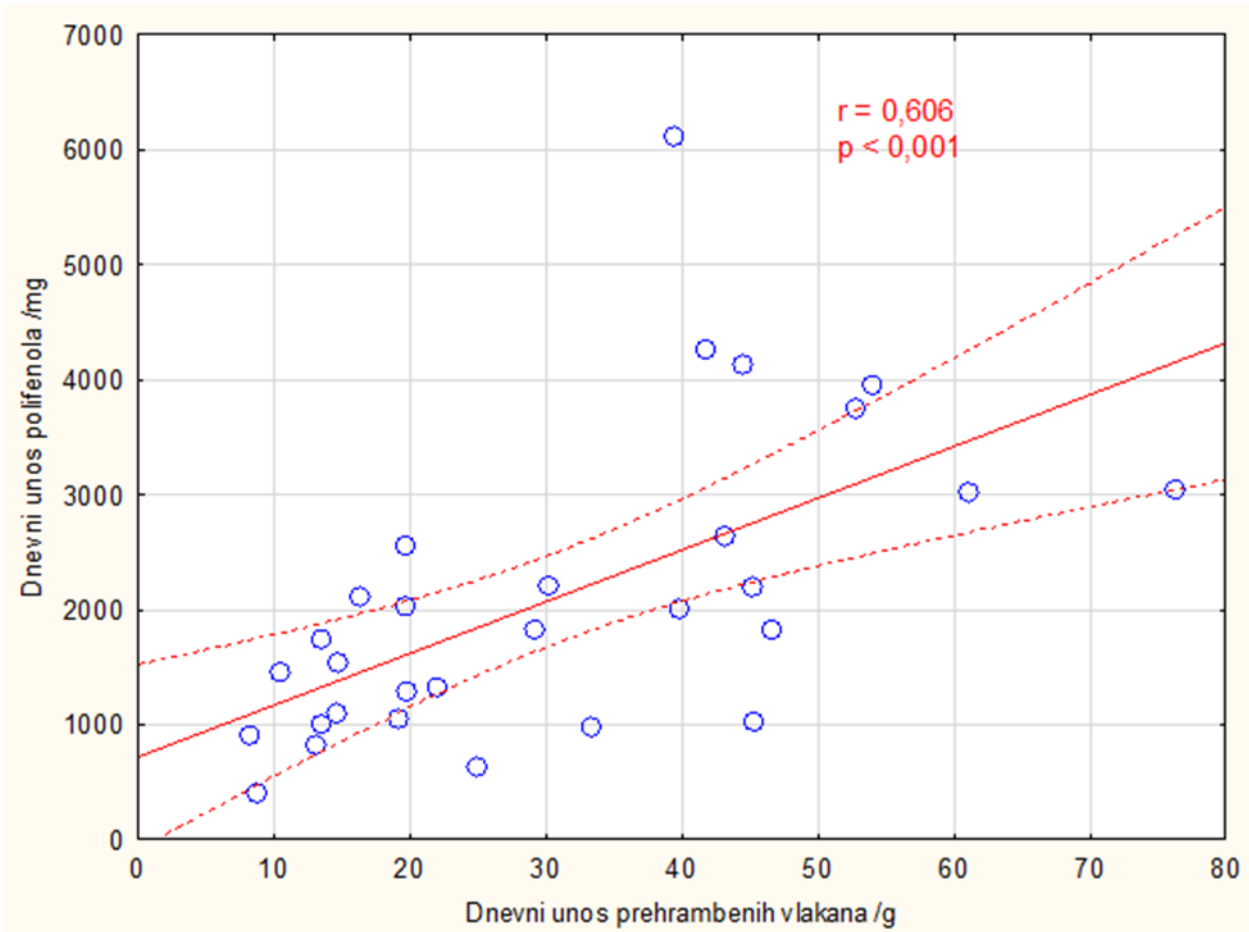
Statističkom usporedbom energetske unosa ispitivanih skupina prema tipu prehrane utvrđeno je da nema značajne razlike (**Tablica 4**). Najveći energetske unos ima skupina

ispitanika lakto-ovovegetarijanskoga tipa prehrane. Energetski unos za sve tri grupe ispitanika u skladu je s prosječnom potrebom (AR, average requirement), prema EFSA-i (EFSA, 2013), odnosno unosom koji zadovoljava dnevne potrebe polovice ljudi u tipičnoj zdravoj populaciji. Dnevni unos polifenola i dnevni unos energije u kcal su statistički značajno i pozitivno korelirani ( $r = 0,501$ ;  $p = 0,005$ ). Veći unos hrane i energije u ovoj skupini ispitanika očito podrazumijeva i veći unos izvora polifenola, što ne mora nužno značiti veći unos voća i povrća, obzirom na doprinos kave unosu polifenola i do 40 % (Zamora-Ros i sur., 2015).

Najveći prosječni unos proteina prisutan je, kako je i očekivano, kod ispitanika unutar omnivorskog tipa prehrane ( $70,3 \pm 19,3$  g/dan), zatim slijedi lakto-ovovegetarijanski tip prehrane ( $68,4 \pm 17,3$  g/dan), a najmanji unos proteina prisutan je kod ispitanika veganskog tipa prehrane ( $62,8 \pm 28,5$  g/dan). Obzirom na odstupanje od srednje vrijednosti, nije utvrđena značajna razlika između podskupina. AR vrijednost iznosi 0,66 g/kg, a PRI vrijednost (eng. *population reference intake*; referentni unos populacije, tj. unos koji će zadovoljiti potrebe gotovo svih ljudi u tipičnoj zdravoj populaciji) iznosi 0,83 g/kg (EFSA, 2012). Usporedbom srednjeg dnevnog unosa proteina izraženog po jedinici tjelesne mase podskupina ispitanika i referentnih vrijednosti može se vidjeti da su sve dobivene srednje vrijednosti više i od AR i od PRI vrijednosti (**Tablica 4**). Među veganima i lakto-ovovegetarijancima je 22 % ispitanika imalo AR vrijednost manju od 0,66 g/kg, dok je to bio slučaj za samo 8 % omnivora. Nedostatak bjelančevina u prehrani će ograničiti sintezu biotransformacijskih enzima, dok će nedostatan unos aminokiselina sa sumporom reducirati razine glutaciona (Klapec, 2023). Nekoliko studija (Jedut i sur., 2023; Nebl i sur., 2019; Storz i sur., 2023) na temu usporedbe dijetetskog unosa između omnivora i vegetarijanaca, također nije utvrdilo statistički značajnu razliku u unosu proteina. Dnevni unos polifenola nije bio značajno povezan s dnevnim unosom proteina ( $r = 0,160$ ;  $p = 0,397$ ), što bi se moglo objasniti činjenicom da namirnice koje su bogati izvori bjelančevina su ujedno siromašni izvori polifenola, poput namirnica životinjskog podrijetla. Ispitanici veganskog tipa prehrane i ispitanici lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane imali su viši prosječni unos ugljikohidrata u odnosu na ispitanike omnivorskog tipa prehrane (**Tablica 4**). Razlike su bile na granici statističke značajnosti ( $p$  vrijednosti od 0,060 i 0,070), dok se veganska i lakto-ovovegetarijanska podskupina nisu značajno razlikovale ( $p = 0,659$ ). Ukupno viši unos ugljikohidrata kod skupina veganskog tipa prehrane, a i kod skupine lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane je očekivan jer je kod tih skupina veći unos namirnica biljnog podrijetla, prvenstveno voća, povrća, žitarica i mahunarki. Ovo potvrđuje i statistički značajna

korelacija dnevnih unosa polifenola i ugljikohidrata ( $r = 0,440$ ;  $p = 0,015$ ). Pojedina istraživanja (Jedut i sur., 2023; Storz i sur., 2023) nisu ustanovila značajnu razliku u unosu ugljikohidrata omnivora i vegetarijanaca. Nebl i suradnici (2019) su, pak, u ispitivanju provedenom na grupama rekreativaca omnivorskog, lakto-ovovegetarijanskog i omnivorskog tipa prehrane utvrdili razliku u unosu ugljikohidrata po kilogramu tjelesne mase koja se približila statističkoj značajnosti ( $p = 0,095$ ), dok je analizom razlika u unosu ukupne energije dobivene od ugljikohidrata zabilježena statistička značajnost ( $p = 0,004$ ).

Ustanovljena je značajna statistička razlika u unosu prehrambenih vlakana između veganskih i omnivorskih ispitanika ( $p = 0,006$ ), te između lakto-ovovegetarijanskih i omnivorskih ispitanika tipa prehrane ( $p = 0,009$ ) (**Tablica 4**). Unos vlakana vegana i lakto-ovovegetarijanaca se nije statistički razlikovao ( $p = 0,427$ ). Rezultati su očekivani jer se prehrana veganskog i lakto-ovovegetarijanskog tipa većinom oslanja na namirnice biljnog podrijetla koje su bogate vlaknima, dok namirnice životinjskog podrijetla ne sadrže vlakna. Primjereni unos, AI (adequate intake; prosječna razina hranjivih tvari, temeljena na opažanjima ili eksperimentima, za koju se pretpostavlja da je primjerena potrebama stanovništva) je 25 g/dan (EFSA, 2010a). Prema rezultatima ispitivanja vidljivo je da su ispitanici veganskog i lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane prosječno unosili više od AI vrijednosti, za razliku od omnivorskih ispitanika. Dvostruko niži unos vlakana omnivora može se nepovoljno odraziti na apsorpciju halometana, ali i na populaciju crijevne mikrobiote te tako ograničiti njen potencijal metabolizma ovih spojeva (Kieffer i sur., 2016; Sera et al., 2005). Nebl i suradnici (2019) su utvrdili značajne razlike u unosu vlakana između vegana i omnivora ( $p < 0,001$ ), kao i u ovom preliminarnom ispitivanju, ali isto tako i između vegana i lakto-ovovegetarijanaca ( $p < 0,001$ ). Slični rezultati su utvrđeni i u drugim istraživanjima (Jedut, 2023; Storz i sur., 2023). Očekivano, dnevni unosi polifenola i vlakana bili su snažno pozitivno korelirani uz statističku značajnost (**Slika 7**).



**Slika 7** Korelacija između dnevnog unosa polifenola i prehrambenih vlakana ispitanika

Može se uočiti nešto veći prosječni unos alkohola kod grupe ispitanika lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane u odnosu na ispitanike veganskog i omnivorskog tipa prehrane (**Tablica 4**), iako razlike nisu bile statistički značajne. S druge strane, Jedut i suradnici (2023) su ustanovili da je konzumacija alkohola bila značajno veća među vegetarijancima, dok Storz i suradnici (2023), slično rezultatima ovog ispitivanja, nisu utvrdili značajne razlike ( $p = 0,981$ ) između grupa ispitanika omnivorskog, lakto-ovovegetarijanskog i veganskog tipa prehrane. Visok unos alkohola može poticati sintezu citokroma P450 aktivacijom transkripcijskog faktora AhR, pri čemu se i neki prokarcinogeni iz hrane mogu brže bioaktivirati u karcinogene (Klapec, 2023).

Statističkom obradom rezultata za unos ukupnih masti ispitivanih podskupina prema tipu prehrane (**Tablica 4**) utvrđeno je da je razlika između najvećeg (lakto-ovovegetarijanci) i najmanjeg srednjeg unosa (vegani) bio na samoj granici statističke značajnosti ( $p = 0,064$ ). Dvije novije studije (Jedut i sur., 2023; Storz i sur., 2023) također nisu utvrdile značajne razlike u unosu ukupnih masti između ispitanika vegetarijanskog i omnivorskog tipa prehrane,

odnosno između ispitanika veganskog, lakto-ovovegetarijanskog i omnivorskog tipa prehrane. Zanimljivo je da je utvrđena statistički značajna, umjereno pozitivna korelacija ( $r = 0,418$ ;  $p = 0,022$ ) između dnevnih unosa polifenola i ukupnih masti. Očito se biljni izvori polifenola mahom konzumiraju u složenim jelima koja uključuju masnoće, poput salata, variva i sl.

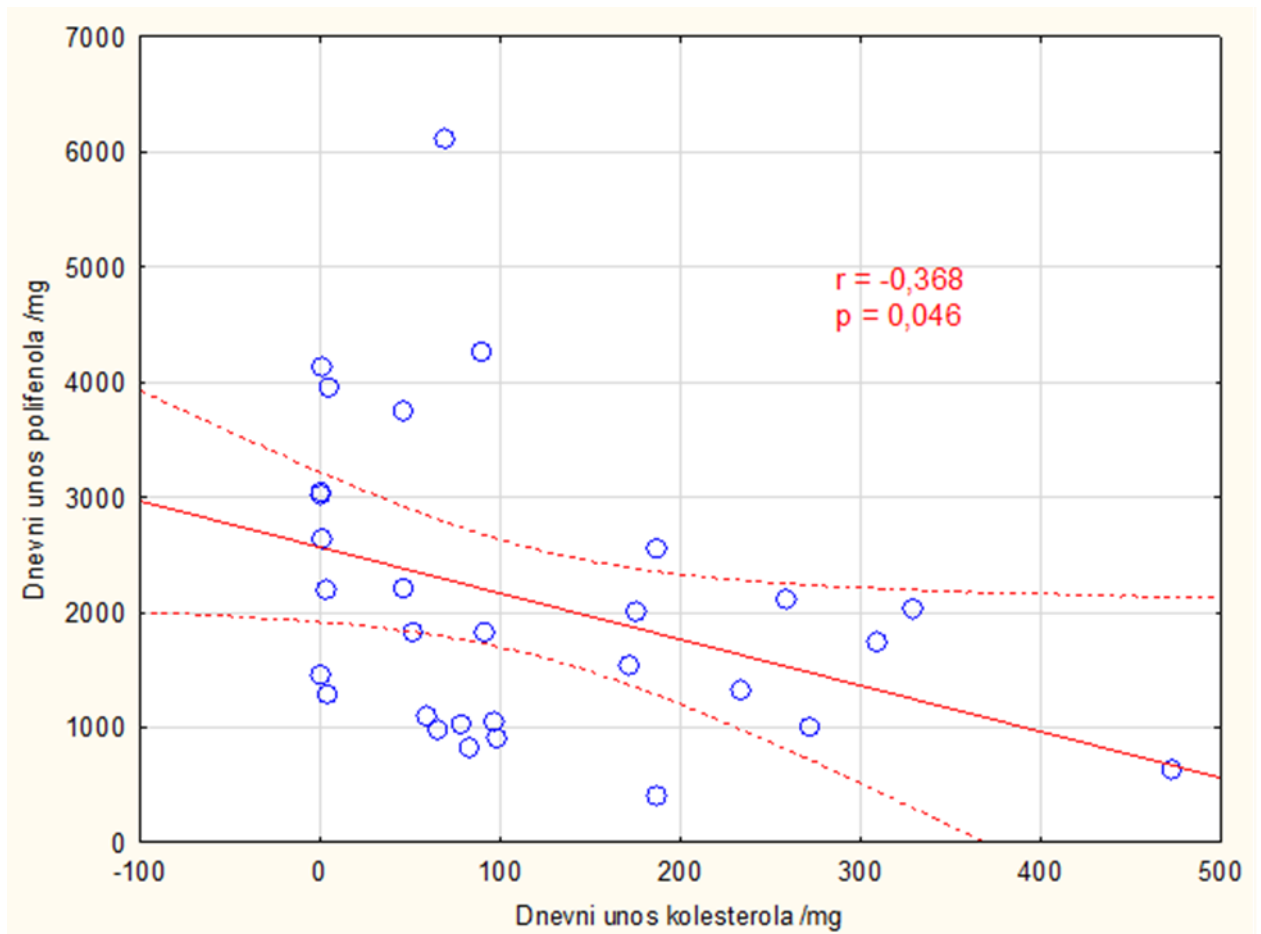
**Tablica 5** Prosječni dnevni unos zasićenih, mononezasićenih i polinezasićenih masnih kiselina te kolesterola prema tipu prehrane ispitanika

Tip prehrane	Zasićene masne kiseline [g] ± SD	Mononezasićene masne kiseline [g] ± SD	Polinezasićene masne kiseline [g] ± SD	Kolesterol [mg] ± SD
Veganski (N = 9)	13,5 ± 8,2	23,6 ± 15,6	25,5 ± 9,4	7,2 ± 16,6
Omnivorski (N = 12)	27,4 ± 10,0	32,1 ± 14,5	19,4 ± 7,1	197,3 ± 86,5
Lakto-ovovegetarijanski (N = 9)	27,9 ± 10,1	35,2 ± 15,5	27,2 ± 7,1	116,4 ± 134,9

Značajna razlika u unosu zasićenih masnih kiselina (SFA) utvrđena je samo između ispitanika veganskog i omnivorskog tipa prehrane ( $p = 0,004$ ), kao i između ispitanika veganskog i lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane ( $p = 0,006$ ) (**Tablica 5**). Rezultati su očekivani jer omnivori i lakto-ovovegetarijanci unose masne kiseline iz šireg spektra namirnica i biljnog i životinjskog podrijetla za razliku od vegana. Analogno, nije ustanovljena statistički značajna povezanost dnevnih unosa polifenola i SFA ( $r = 0,224$ ;  $p = 0,234$ ). Unos mononezasićenih (MUFA) i polinezasićenih (PUFA) masnih kiselina nije se značajno razlikovao između grupa ispitanika, iako je srednji unos MUFA bio niži kod vegana, dok je srednji unos PUFA bio niži kod omnivora u odnosu na ostale dvije podskupine (**Tablica 5**). Veći unos PUFA ispitanika lakto-ovovegetarijanskog u odnosu na ispitanike omnivorskog tipa prehrane se približio statističkoj značajnosti ( $p = 0,070$ ). Unatoč nižem dnevnom unosu MUFA kod vegana, unos ovih masnih kiselina je ipak bio značajno koreliran s unosom polifenola ( $r = 0,443$ ;  $p = 0,014$ ), a slično je utvrđeno i za vezu PUFA s polifenolima, iako korelacija nije dosegla statističku značajnost ( $r = 0,342$ ;  $p = 0,064$ ). Povezanost je sukladna gore navedenom pojašnjenju o korištenju masnoća u pripremi izvora polifenola. Storz i suradnici (2023) su ustanovili statistički značajnu razliku između veganskog, lakto-ovovegetarijanskog i omnivorskog tipa prehrane u unosu SFA ( $p < 0,001$ ), ali nisu utvrdili značajne razlike u unosu MUFA i PUFA, u skladu s rezultatima ovog preliminarnog istraživanja.

#### 4. Rezultati i rasprava

Ustanovljena je statistički značajna razlika u unosu kolesterola između podskupina ispitanika (**Tablica 5**), pri čemu su vegani unosili znatno manje od omnivora i lakto-ovovegetarijanaca ( $p < 0,001$ ), a omnivori značajno više od lakto-ovovegetarijanaca ( $p = 0,017$ ). Slično su utvrdili i drugi autori (Jedut i sur., 2023; Storz i sur., 2023). Ovako jasan utjecaj udjela biljne hrane očit je i u slučaju korelacije dnevnih unosa polifenola i kolesterola, uz statistički značajnu negativnu vezu ove dvije varijable (**Slika 8**).



**Slika 8** Korelacija između dnevnog unosa polifenola i dnevnog unosa kolesterola ispitanika

#### 4. Rezultati i rasprava

**Tablica 6** Prosječni dnevni unos minerala prema tipu prehrane ispitanika

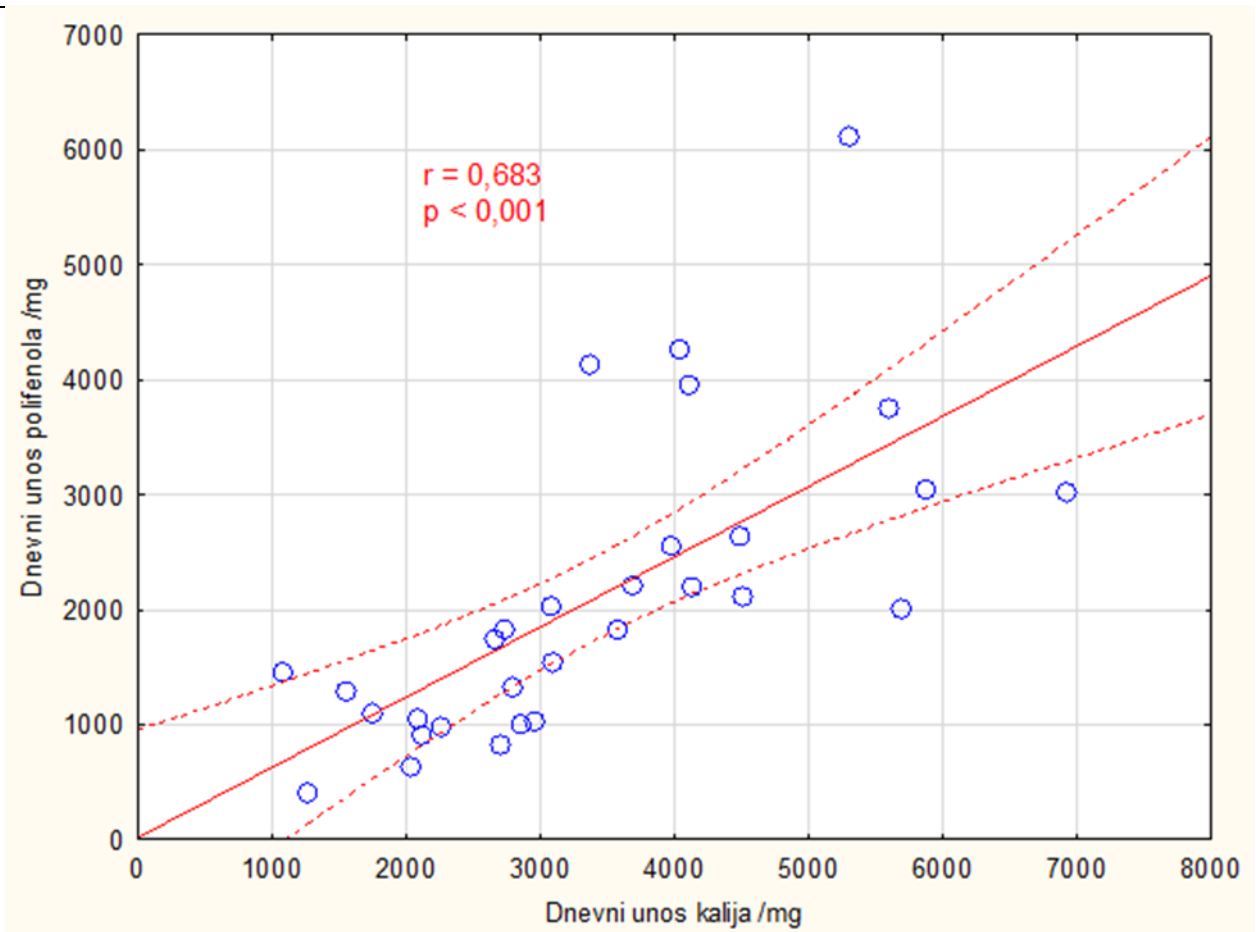
Tip prehrane	Natrij [mg] ± SD	Kalij [mg] ± SD	Kalcij [mg] ± SD	Magnezij [mg] ± SD	Fosfor [mg] ± SD	Željezo [mg] ± SD	Cink [mg] ± SD	Bakar [mg] ± SD	Selenij [μg] ± SD
<b>Veganski (N = 9)</b>	3055,2 ± 1057,8	3806,2 ± 1890,6	814,4 ± 380,5	426,3 ± 187,7	1313,3 ± 642,6	18,5 ± 8,3	7,9 ± 4,0	2,1 ± 1,2	85,5 ± 42,4
<b>Omnivorski (N = 12)</b>	4146,9 ± 2823,2	3082,4 ± 1168,1	778,9 ± 196,9	214,4 ± 70,1	1196,3 ± 290,3	11,2 ± 5,9	3,8 ± 1,4	0,8 ± 0,3	106,4 ± 35,1
<b>Lakto- ovovegetarijanski (N = 9)</b>	3268,5 ± 1429,1	3447,4 ± 1389,5	955,7 ± 223,4	316,0 ± 162,6	1384,6 ± 442,0	26,1 ± 27,8	6,6 ± 3,5	1,9 ± 1,1	86,5 ± 40,6

Nedostatak minerala (Ca, Cu, Fe, Mg, Zn, Mo, Se i dr.) i vitamina (C, E, B-kompleks) dovodi do slabljenja biotransformacijske funkcije zbog toga što su kofaktori/koenzimi metaboličkih enzima (Klapec, 2023). Prema Yangu i suradnicima (1992) nedostaci vitamina uglavnom doprinose smanjenju metaboličke funkcije i sniženju koncentracije P450 ovisne metaboličke aktivnosti. Međutim, u određenim slučajevima, kao što je nedostatak tiamina i blagi nedostatak riboflavina, uočene su povećane brzine metabolizma ksenobiotika. Deficit minerala (Cd, Ca, Mg, Cu, Fe, Se, Zn) utječe na smanjenje aktivnosti metaboličkih enzima. Prema rezultatima ovog ispitivanja, udio ispitanika čiji je unos pojedinih minerala bio ispod AI vrijednosti bio je: Fe 13 %, Zn 63 % i Se 30 %. Kronično niži unos navedenih vitamina i minerala mogao bi imati nepovoljan utjecaj na aktivnost metaboličkih enzima.

Najveći unos natrija imaju ispitanici omnivorskog tipa prehrane, iako razlike u odnosu na druge dvije podskupine nisu značajne (**Tablica 6**). Siguran i primjeren dnevni unos natrija u skladu s referentnim vrijednostima postavljenim za odraslu populaciju iznosi 2,0 g, što odgovara unosu kuhinjske soli (NaCl) od 5 g (EFSA, 2019). Stoga se može vidjeti da su srednji unosi svih triju podskupina poprilično iznad primjerene vrijednosti. Dnevni unosi polifenola i natrija nisu značajno korelirani ( $r = 0,038$ ;  $p = 0,844$ ), što ne iznenađuje budući da su namirnice obično bogatije kalijem, dok se natrij obično veže uz prerađenu hranu (WHO, 2023).

AI vrijednost kalija za odraslu populaciju iznosi 3500 mg/dan (EFSA, 2016a). Prema rezultatima ovog ispitivanja (**Tablica 6**), prosječni dnevni unos svih podskupina se kreće oko ove vrijednosti i nema statističke razlike među njima. Niti druge usporedive studije (Jedut i sur., 2023; Storz i sur., 2023) nisu utvrdile statistički značajne razlike u unosu kalija između ispitivanih grupa različitih tipova prehrane. Ipak, iz odstupanja od srednje vrijednosti je jasno da dobar dio ispitanika unosi znatno manje količine kalija. Ovaj mineral je snažno pozitivno povezan s unosom polifenola (**Slika 9**) zbog poklapanja glavnih izvora ovih tvari u hrani. Glavni izvori kalija su namirnice biljnog podrijetla, uključujući grah i grašak, orašaste plodove, povrće poput špinata, kupusa i peršina te voće poput banana, papaje i datulja (WHO, 2023).





**Slika 9** Korelacija između dnevnog unosa polifenola i dnevnog unosa kalija ispitanika

AR vrijednost za kalcij iznosi 860 mg/dan za odrasle, dok PRI vrijednost iznosi 1000 mg/dan (EFSA, 2015a). Najviši unos kalcija ima skupina ispitanika lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane (**Tablica 6**), a najmanji unos ima skupina ispitanika omnivorskog tipa prehrane. Slično drugim istraživanjima (Jedut i sur., 2023; Storz i sur., 2023), nema značajne razlike u unosu. Sve tri skupine ispitanika imaju manji srednji unos kalcija od PRI vrijednosti, a veganska i omnivorska skupina ispitanika imaju i nešto niži unos od AR vrijednosti. Korelacija dnevnih unosa polifenola i kalcija je statistički značajna ( $r = 0,477$ ;  $p = 0,008$ ) (**Slika 9**), što ukazuje na unos u organizam putem sličnih namirnica. Glavni izvori kalcija su mlijeko i mliječni proizvodi, zeleno lisnato povrće, sušeno voće, alge, orašasti plodovi, sardine, losos, tofu, voda (Weaver, 2020).

AI vrijednost za magnezij za odraslu populaciju iznosi 300 mg/dan (EFSA, 2015a). Najviši srednji unos magnezija u ovom ispitivanju imaju vegani, dok je srednji unos omnivora bio ispod AI vrijednosti (**Tablica 6**). Srednji unos vegana je bio statistički značajno veći od unosa omnivora ( $p = 0,025$ ), a razlika između lakto-ovovegetarijanaca i omnivora se približila statističkoj

značajnosti ( $p = 0,060$ ). Magnezij se najviše unosi putem cjelovitih žitarica, mahunarki, orašastih plodova, špinata, rajčice, datulja, grožđica, suhих šljiva, tamne čokolade, vode (Volpe, 2013), što objašnjava i snažnu korelaciju dnevnog unosa s unosom polifenola ( $r = 0,765$ ;  $p < 0,0001$ ). To može značiti da se polifenoli i magnezij unose putem sličnih namirnica. Ukupna razlika za sve tri ispitivane podgrupe bila je na granici značajnosti ( $p = 0,053$ ) u sličnoj studiji (Storz i sur., 2023). Najviši srednji unos, jedini iznad AI vrijednosti, imala je skupina ispitanika veganskog tipa prehrane.

Prema rezultatima ispitivanja, sve tri skupine ispitanika imale su sličan i adekvatni unos fosfora (**Tablica 6**), tj. veći nego AI vrijednost od 550 mg/dan (EFSA, 2015f). Utvrđena je statistički značajna veza između dnevnog unosa polifenola i fosfora ( $r = 0,473$ ;  $p = 0,008$ ).

Ustanovljena je statistički značajna razlika između srednjih vrijednosti unosa željeza između veganske i omnivorske podskupine (**Tablica 6**), a razlika između lakto-ovovegetarijanaca i omnivora je bila na granici značajnosti ( $p = 0,051$ ). AR vrijednost je 7 mg/dan (EFSA, 2015d), te se može vidjeti da je unos željeza kod sve tri skupine poprilično iznad AR vrijednosti. Međutim, postoji razlika u apsorpciji željeza zato što biljna hrana, pored činjenice da sadrži samo nehemsko željezo, sadrži i hitinsku kiselinu i polifenole koji dodatno inhibiraju apsorpciju (Petry i sur., 2010). Stoga se nehemsko željezo puno teže apsorbira od željeza iz hrane životinjskog podrijetla. Dnevni unosi polifenola i željeza su ujedno pozitivno korelirani ( $r = 0,511$ ;  $p = 0,004$ ), što potvrđuje važnost biljne hrane za unos ovog elementa u prehrani ispitanika.

Vegani i lakto-ovovegetarijanci su imali i viši unos cinka u odnosu na omnivore (**Tablica 6**), pri čemu je razlika između omnivora i vegana bila visoko statistički značajna ( $p = 0,009$ ), dok je razlika između lakto-ovovegetarijanaca i omnivora bila na granici značajnosti ( $p = 0,051$ ). Slično elementima spomenutim gore, biljni izvori cinka (mahunarke, orašasti plodovi, sjemenke, cjelovite žitarice, tofu, tempeh) (Sangeetha, 2022), razlog su i vrlo dobre korelacije dnevnih unosa ovog elementa i polifenola ( $r = 0,570$ ;  $p = 0,001$ ). AR vrijednost cinka za odraslu populaciju prilagođena je četirima razinama unosa fitata (300, 600, 900, 1200 mg/dan) te iznosi od 6,2 do 10,2 mg/dan (EFSA, 2014d). Rezultati ove studije sugeriraju da bi jedino podskupina veganskog tipa prehrane imala dovoljan unos cinka, što je upitno jer vegani biljnom prehranom unose znatno više fitata od ostalih podskupina (Craig, 2009). Cink je esencijalan element, kofaktor pedesetak enzima, među kojima su i oni važni u metabolizmu toksikanata. Mada nije kofaktor citokroma P450, nedostatak cinka može dovesti do smanjene

funkcije ovih enzima i slabijeg metabolizma lijekova koji se tako razgrađuju, poput pentobarbitala ili aminopirina (Pellei i sur., 2021; Yang i sur., 1992).

EFSA-ina AI vrijednost za bakar za odraslu populaciju je 1,3 mg/dan (EFSA, 2015c) te su samo srednje vrijednosti unosa vegana i lakto-ovovegetarijanaca bile adekvatne i značajno više (uz p vrijednosti od 0,003 i 0,014) od srednje vrijednosti omnivora (**Tablica 6**). Vrlo niski unos bakra pojedinih ispitanika, prvenstveno omnivora, koji je i do četiri puta niži od primjerenog, AI unosa, mogao bi se nepovoljno odraziti na metabolizam toksikanata, u smislu njihove sporije i/ili manje učinkovite neutralizacije (Yang i sur., 1992). Usporedivo s unosom željeza i cinka, za bakar je također utvrđena pozitivna veza dnevnog unosa s dnevnim unosom polifenola ( $r = 0,594$ ;  $p = 0,001$ ).

Statističkom obradom rezultata utvrđeno je da nema značajne razlike između ispitivanih podskupina u dnevnom unosu selenija, iako su omnivori imali nešto veći srednji unos (**Tablica 6**). Srednje vrijednosti su bile zadovoljavajuće tj. iznad AI vrijednosti (70  $\mu\text{g}/\text{dan}$ ) (EFSA, 2014c), iako je znatan udio (30 %) ispitanika imao niže vrijednosti. Voće i povrće te drugi bogati izvori polifenola nisu i dobar izvor selenija (Kieliszek i Blazejak, 2016) te nije utvrđena značajna korelacija dnevnih unosa ove dvije varijable ( $r = -0,140$ ;  $p = 0,460$ ).

Storz i suradnici (2023) nisu ustanovili statistički značajne razlike u unosu fosfora, željeza i cinka između ispitivanih skupina veganskog, lakto-ovovegetarijanskog i omnivorskog tipa prehrane. Nasuprot tomu, u studiji Jedut i suradnika (2023), zabilježena je statistički značajna razlika u unosu fosfora ( $p = 0,032$ ), uz veći unos kod omnivorske skupine ispitanika, i bakra ( $p = 0,008$ ), uz veći unos kod vegetarijanske skupine ispitanika. Nije bilo značajne razlika u unosu željeza i cinka.

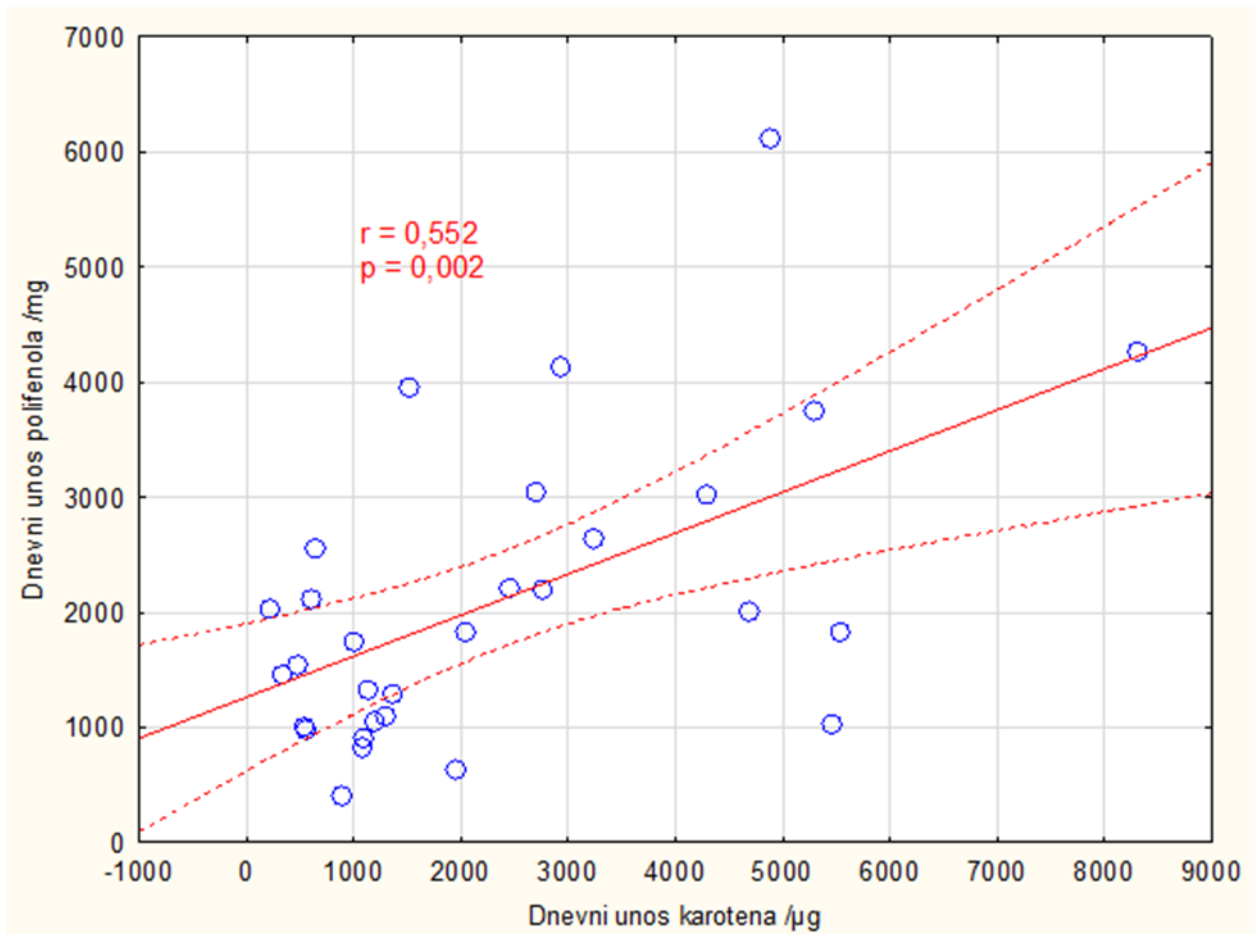
#### 4. Rezultati i rasprava

**Tablica 7** Prosječni dnevni unos vitamina prema tipu prehrane ispitanika

Tip prehrane	Vit A [ $\mu\text{g RE}$ ] $\pm$ SD	Karoteni [ $\mu\text{g}$ ] $\pm$ SD	Vit B1 [ $\text{mg MJ}^{-1}$ ] $\pm$ SD	Vit B2 [ $\text{mg}$ ] $\pm$ SD	Vit B3 [ $\text{mg MJ}^{-1}$ ] $\pm$ SD	Vit B6 [ $\text{mg}$ ] $\pm$ SD	Vit B9 [ $\mu\text{g}$ ] $\pm$ SD	Vit B12 [ $\mu\text{g}$ ] $\pm$ SD	Vit C [ $\text{mg}$ ] $\pm$ SD	Vit D [ $\mu\text{g}$ ] $\pm$ SD	Vit E [ $\text{mg}$ ] $\pm$ SD	Vit K [ $\mu\text{g}$ ] $\pm$ SD
<b>Veganski (N = 9)</b>	574,8 $\pm$ 303,1	2351,8 $\pm$ 1173,3	0,2 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,7	1,6 $\pm$ 0,6	1,3 $\pm$ 0,6	213,9 $\pm$ 95,4	0,6 $\pm$ 0,6	145,4 $\pm$ 69,0	1,0 $\pm$ 1,1	9,6 $\pm$ 7,2	196,7 $\pm$ 151,6
<b>Omnivorski (N = 12)</b>	359,3 $\pm$ 199,5	1076,7 $\pm$ 1174,1	0,1 $\pm$ 0,0	0,9 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0,3	107,9 $\pm$ 54,1	2,6 $\pm$ 2,0	73,2 $\pm$ 41,9	0,7 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 1,6	90,7 $\pm$ 15,5
<b>Lakto- ovovegetarijanski (N = 9)</b>	929,0 $\pm$ 476,4	4038,8 $\pm$ 2427,2	0,1 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,5	1,2 $\pm$ 0,5	153,0 $\pm$ 69,2	1,1 $\pm$ 0,5	107,6 $\pm$ 59,4	1,1 $\pm$ 1,0	7,9 $\pm$ 5,5	219,9 $\pm$ 381,3

#### 4. Rezultati i rasprava

Veganski i lakto-ovovegetarijanski ispitanici su imali statistički značajno više ( $p$  vrijednosti od 0,0004 i 0,014) srednje dnevne unose karotena od omnivora (**Tablica 7**). Lakto-ovovegetarijanci su imali veću srednju vrijednost u odnosu na vegane, ali zbog odstupanja srednjih vrijednosti razlike nisu statistički značajne ( $p = 0,251$ ). Korelacija dnevnih unosa karotena i polifenola je, očekivano, snažna i značajna (**Slika 10**) zbog poklapanja prehrambenih izvora.



**Slika 10** Korelacija između dnevnog unosa polifenola i dnevnog unosa karotena ispitanika

Karotenoidi su u mastima topivi prirodni pigmenti koji se sintetiziraju u biljkama i gljivama, no prisutni su u manjim koncentracijama i u ostalim fotosintetskim organizmima kao što su bakterije i alge. Najčešći karotenoidi izolirani iz ljudskog seruma su likopen, beta-karoten, alfa-karoten, lutein, zeaksantin i beta-kriptoksantin. Povećana konzumacija karotenoida mogla bi biti učinkovita metoda za smanjenje rizika od razvoja karcinoma (Rowles III i sur., 2020). Jedna od najvažnijih uloga karotenoida u životinjskom, pa tako i ljudskom organizmu, je ta što su oni prekursori u sintezi vitamina A. U ljudskoj prehrani, vitamin A može se naći u dva oblika: u

obliku djelatnog vitamina A, retinola, i u obliku provitaminskih karotenoida. Retinol uglavnom dolazi iz životinjskih proizvoda i suplemenata obogaćenih vitaminima, dok karotenoidi dolaze isključivo iz biljaka.

Prosječna potreba za vitaminom A, tj. EFSA-ina AR vrijednost iznosi 490 µg RE/dan, dok je referentni populacijski (PRI) unos 650 µg RE/dan (EFSA, 2015g). Prema rezultatima ovog istraživanja (**Tablica 7**), najviši srednji dnevni unos ekvivalenata retinola ima skupina ispitanika lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane, pri čemu je ta vrijednost iznad referentne vrijednosti. Veganska podskupina je imala srednji dnevni unos veći od omnivorske, unatoč činjenici da djelatnog vitamina A nema u namirnicama biljnog podrijetla, tj. sve ekvivalente retinola su priskrbili karotenoidima iz biljne hrane. Štoviše, razlika je bila na granici statističke značajnosti ( $p = 0,070$ ), dok je lakto-ovovegetarijanska podskupina ima značajno veći srednji unos ( $p = 0,002$ ). Nije bilo značajne razlike između ispitanika veganskog i lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane ( $p = 0,158$ ) i pored gotovo dvostruko manje srednje vrijednosti potonje podskupine (**Tablica 7**). Čini se da, u slučaju vitamina A, lakto-ovovegetarijanci profitiraju kombiniranjem životinjskih izvora djelatnog vitamina A i biljnih izvora provitamina. Treba napomenuti i da je velika većina vegana koja je sudjelovala u istraživanju svjesna nedovoljne opskrbe pojedinim vitaminima i mineralima uslijed prehrane isključivo biljnom hranom, te se izjasnila da redovito koristi dodatke prehrani. Najčešće korišteni su suplementi vitamina B12, vitamina D te multivitaminski/mineralski preparati. Obzirom da većina ekvivalenata retinola (RE) u prehrani ispitanika potječe iz biljnih izvora, ne čudi da je, slično karotenoidima, dnevni unos vitamina A u RE, značajno povezan s dnevnim unosom polifenola ( $r = 0,505$ ;  $p = 0,004$ ).

AR vrijednost vitamina B1 je 0,072 mg/MJ energetskeg unosa, dok je PRI vrijednost 0,1 mg/MJ (EFSA, 2016b). Prosječni dnevni unos svih podskupina ukazuje na unos dovoljnih količina vitamina B1 (**Tablica 7**). Najveći unos su imali ispitanici veganskog, a najmanji ispitanici omnivorskog tipa prehrane i razlika je jedino između ove dvije podskupine bila na granici značajnosti ( $p = 0,060$ ).

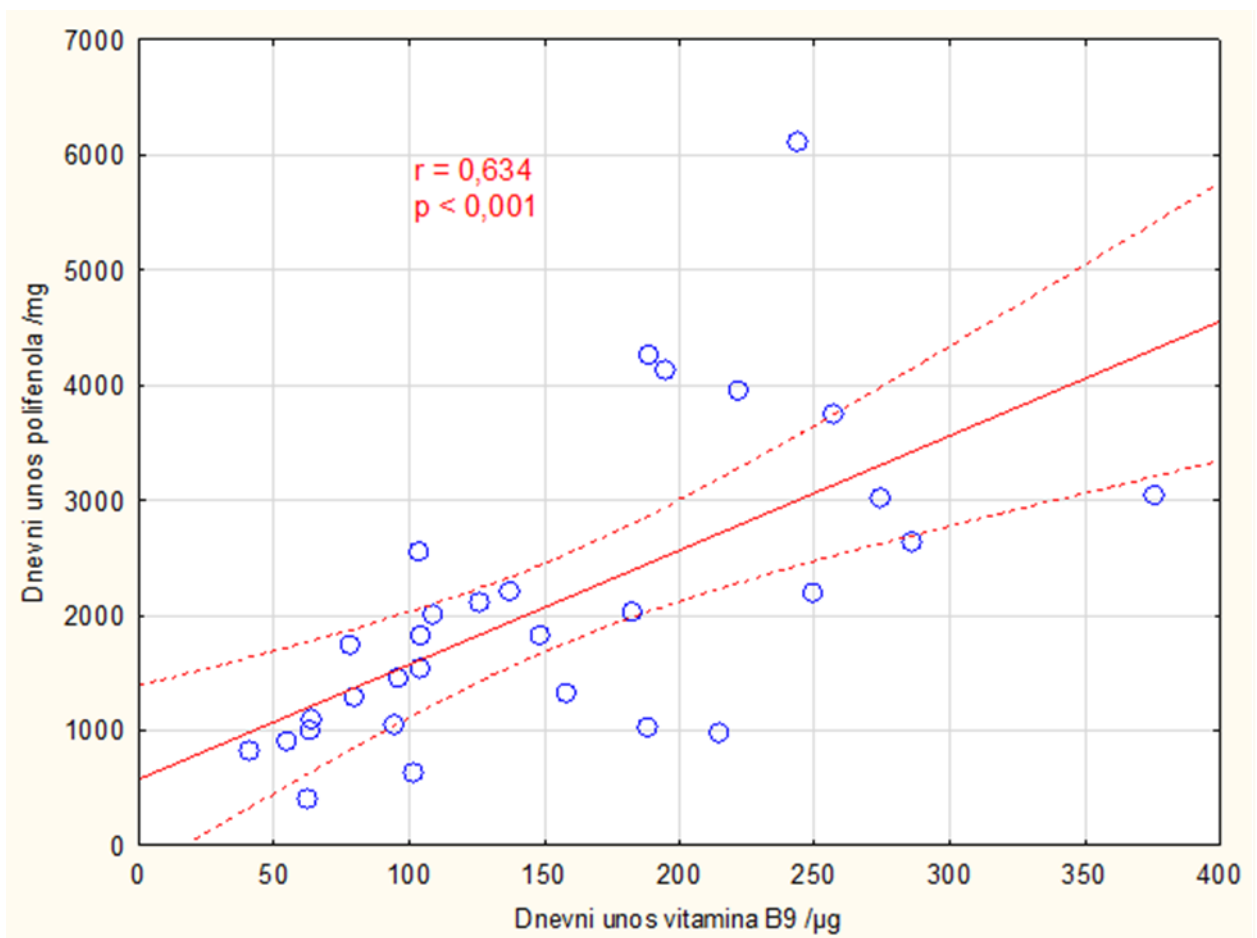
Sve podskupine su imale vrlo sličan srednji dnevni unos vitamina B2 (**Tablica 7**), niži od prosječne potrebe za ovim vitaminom. Prosječna potreba, tj. AR vrijednost za vitamin B2 je 1,3 mg/dan, a PRI vrijednost 1,6 mg/dan (EFSA, 2017a).

Najviši dnevni unos vitamina B3 imali su omnivori (**Tablica 7**), iako su sve tri podskupine dnevno unosile više od AR vrijednosti od 1,3 mg ekvivalenata niacina po MJ energetskeg unosa (EFSA, 2014b), te nije bilo statističke razlike među njima. PRI vrijednost iznosi 1,6 mg NE/MJ.

#### 4. Rezultati i rasprava

Prosječni dnevni unos vitamina B6 jednak AR vrijednosti (1,3 mg/dan) imala je jedino veganska podskupina, dok su lakto-ovovegetarijanci i omnivori unosili manje (**Tablica 7**). PRI vrijednost iznosi 1,6 mg/dan (EFSA, 2016c) te je očito da znatan udio ispitanika ima suboptimalnu opskrbu. Nisu ustanovljene statistički značajne razlike u dnevnom unosu vitamina B6 među podskupinama.

AR vrijednost za vitamin B9 iznosi 250 µg ekvivalenata folata iz hrane (DFE) po danu, dok je PRI vrijednost 330 µg DFE/dan (EFSA, 2014a). Sudeći po srednjim dnevnim unosima ispitanika (**Tablica 7**), nijedna podskupina nije unijela dovoljne količine ovog vitamina. Najveći unos imala je grupa ispitanika veganskog tipa prehrane i srednji unos je bio statistički značajno veći od unosa omnivora. Glavni izvori folata su namirnice biljnog podrijetla, zeleno lisnato povrće, sokovi citrusnog voća, mahunarke, šparoge i dr. (OSU, 2023). Važnost biljne prehrane za unos folata očigledna je i iz činjenice da su dnevni unosi polifenola i vitamina B9 snažno korelirani (**Slika 11**).

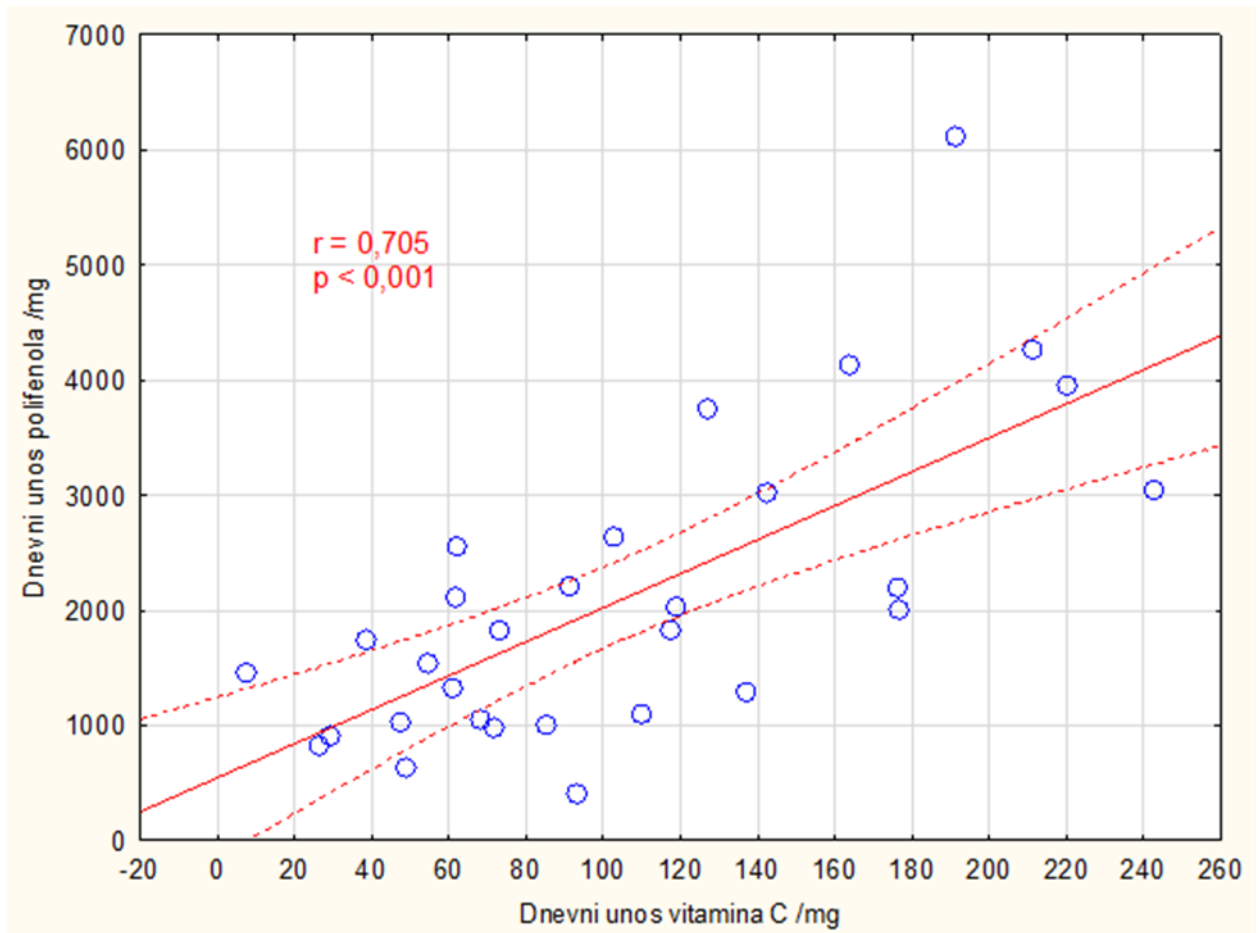


**Slika 11** Korelacija između dnevnog unosa polifenola i dnevnog unosa vitamina B9 ispitanika

Primjereni unos, tj. AI vrijednost za vitamin B12 za odraslu populaciju iznosi 4 µg/dan (EFSA, 2014b). Očekivano, najviši dnevni unos imala je podgrupa omnivorskog tipa prehrane, potom lakto-ovovegetarijanci, a ne iznenađuje ni najniži unos kod vegana (**Tablica 7**). Razlike u odnosu na omnivore su bile statistički značajne, iako treba naglasiti da niti jedna skupina nije dosegla AI unos. Vitamina B12 u veganskoj prehrani ima samo u obogaćenim namirnicama poput sojinog mlijeka, mada su svi ispitanici naveli da redovito uzimaju i suplemente ovog vitamina. Stoga bi njihov kombinirani unos mogao biti i veći od ispitanika ostalih tipova prehrane koji ne koriste dodatke prehrani.

Veganska i lakto-ovovegetarijanska podskupine su unosile i prosječno više vitamina C (**Tablica 7**), što bi se ponovno moglo pripisati manjkavoj konzumaciji voća i povrća omnivorske podskupine. Jedina statistički značajna razlika odnosila se na viši srednji unos kod vegana u odnosu na omnivore ( $p = 0,017$ ). Prosječna potreba (AR) za vitaminom C iznosi 80 mg/dan, a PRI vrijednost 95 mg/dan (EFSA, 2013) te bi se, na temelju prosjeka, moglo zaključiti da sve podskupine unose dovoljno. Utvrđena korelacija (**Slika 12**) dnevnih unosa polifenola i vitamina C upućuje na glavninu unosa ovih komponenti konzumacijom svježeg voća i povrća od strane ispitanika.





**Slika 12** Korelacija između dnevnog unosa polifenola i dnevnog unosa vitamina C ispitanika

AI vrijednost za vitamin D za odraslu populaciju iznosi 15  $\mu\text{g}/\text{dan}$  (EFSA, 2016d) te su srednji unosi podskupina poprilično niži od ove vrijednosti (**Tablica 7**). Najmanji unos imali su ispitanici omnivorskog tipa prehrane, ali nema statistički značajne razlike između ispitivanih podskupina. EFSA je napomenula da se AI vrijednost odnosi na situaciju minimalne endogene sinteze vitamina D u koži pod utjecajem UV zračenja te da bi stvarne prehrambene potrebe za ovim vitaminom u okolnostima dovoljne endogene sinteze mogle biti manje ili ih uopće nema. Vitamina E su najviše unosili vegani, a daleko najmanji srednji unos su imali omnivori (**Tablica 7**), pri čemu su i vegani ( $p = 0,030$ ) i lakto-ovovegetarijanci ( $p = 0,008$ ) imali statistički značajno višu prosječnu konzumaciju. Srednji dnevni unos veganske podskupine se približio AI vrijednosti za vitamin E od 11 mg/dan (EFSA, 2015h). Rezultati su očekivani jer su glavni izvori vitamina E u prehrani biljna ulja, orašasti plodovi, cjelovite žitarice i zeleno lisnato povrće (OSU, 2015).

Još jedan vitamin kojem su izvori primarno biljni je vitamina K (OSU, 2022), pa su ga, sukladno

tome, vegani i lakto-ovovegetarijanci unosili prosječno više od omnivora (**Tablica 7**). Zbog velikog odstupanja srednjih dnevnih unosa u podskupini lakto-ovovegetarijanaca, samo se razlika između vegana i omnivora približila statističkoj značajnosti ( $p = 0,070$ ). Primjereni, AI unos za odrasle je  $70 \mu\text{g}/\text{dan}$  (EFSA, 2017b) te sve srednje vrijednosti upućuju na dovoljan unos, iako u svim podskupinama ima ispitanika sa znatno nižim dnevnim unosima.

Ispitivanjem korelacije dnevnih unosa polifenola s dnevnim unosima vitamina A (RE), vitamina B skupine i vitamina D, E i K, utvrđeno je za vitamine B1, B6, E i vitamin K postojanje statistički značajne, snažne pozitivne korelacije ( $r > 0,6$ ). Dnevni unos ekvivalenata vitamina A, vitamina B2, B3 i vitamina E bio je umjereno pozitivno koreliran ( $r$  između 0,3 i 0,6) s dnevnim unosom polifenola, dok u slučaju vitamina B12 statistički značajna korelacija nije utvrđena. Štoviše, bila je negativnog predznaka ( $r = -0,196$ ;  $p = 0,300$ ).

Jedut i suradnici (2023) su također usporedili unos nutrijenata između podskupina vegetarijanskog i omnivorskog tipa prehrane, a u nastavku su opisane dobivene vrijednosti. Ustanovili su statistički značajnu razliku ( $p = 0,015$ ) u unosu ekvivalenata vitamina A, uz veći unos kod ispitanika vegetarijanskog tipa prehrane, što je usporedivo s ovim preliminarnim ispitivanjem. Omnivori su imali znatno veći unos vitamin B2 i B12 ( $p < 0,01$ ), ali nije bilo značajne razlike u unosu vitamina E, B1, B6, B9 i C, što se razlikuje u odnosu na rezultate ovog istraživanja. Storz i suradnici (2023) su uspoređivali nutritivni status podgrupa ispitanika veganskog, lakto-ovovegetarijanskog i omnivorskog tipa prehrane. Statistička značajnost utvrđena je za unos vitamina A, D, B3 i B12, pri čemu su omnivori unosili najviše. S druge strane, vegani su imali najveći unos vitamina C, E i B9, dok za unose vitamina B1 i B2 nije utvrđena statistički značajna razlika između podskupina.

Prema rezultatima ispitivanja za sve tri ispitivane podskupine nema značajne razlike u unosu vodovodne vode, niti u unosu trihalometana vodom. Različiti prehrambeni modeli rezultiraju različitim unosima pojedinih nutrijenta. Podskupine veganskog i lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane temelje svoju prehranu na namirnicama biljnog podrijetla. Pri tome unose više polifenola i izotiocijanata u odnosu na omnivore. Ove tvari imaju sposobnost mijenjanja učinka karcinogena poput trihalometana antioksidativnim učinkom, inhibicijom i/ili indukcijom biotransformacijskih enzima. Isto tako kod veganskog i lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane prisutan je adekvatan unos prehrambenih vlakana u odnosu na omnivore, što može umanjiti apsorpciju toksikanata, ali ima i pozitivan učinak na mikrobiotu koja isto ima veliku ulogu u metabolizmu toksikanata. Manji unos proteina kod veganskog tipa u odnosu na

#### 4. Rezultati i rasprava

---

omnivorski tip prehrane može ograničiti sintezu biotransformacijskih enzima, a nedostatan unos aminokiselina sa sumporom reducirati razine glutationa. Unos vitamina i minerala veganske i lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane je potpuniji u odnosu na omnivorski tip prehrane. Nedostatak pojedinih minerala (Ca, Mg, Zn, Cu) i vitamina (E, B2, B6, B9, B12) u omnivorskom tipu prehrane dovodi do slabljenja biotransformacijske funkcije zbog toga što su kofaktori/koenzimi metaboličkih enzima. Nedostaci vitamina uglavnom doprinose smanjenju metaboličke funkcije i sniženju koncentracije P450 ovisne metaboličke aktivnosti, što bi moglo imati negativan utjecaj na detoksikaciju trihalometana.

## **5. ZAKLJUČCI**

Na osnovi rezultata istraživanja provedenih u ovom radu mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Razlike u unosu vode podrijetlom iz slavine među grupama različitih tipova prehrane nisu dosegle statističku značajnost ( $p > 0,05$ ). Kod sve tri ispitivane skupine najveći udio u dnevnom unosu tekućine čini voda. Ovaj postotak je najveći u skupini veganskog tipa prehrane, dok skupine omnivorskog i lakto-ovovegetarijanskog tipa prehrane unose više tekućine u obliku kupovnih tekućih proizvoda u odnosu na veganski tip.
- Postoji statistički značajna povezanost između dnevnog unosa vodovodne vode i BMI vrijednosti ispitanika. Ispitanici s nižom tjelesnom masom unose više vode. Nije utvrđena statistički značajna veza u unosu vode i dobi ispitanika, iako ispitanici mlađe i starije dobi unose manje vode od prosjeka.
- Nije utvrđena značajna razlika u unosu trihalometana između podskupina različitih tipova prehrane, uz pretpostavku da je sadržaj trihalometana u konzumiranoj vodi isti.
- Postoji statistički značajna razlika u unosu polifenola između ispitanika omnivorskog i ispitanika veganskog tipa prehrane ( $p = 0,012$ ). Najmanji unos polifenola ima skupina omnivorskog tipa prehrane, što je bilo i za očekivati budući da su polifenoli sastavni dio namirnica biljnog podrijetla. Veći unos polifenola i izotiocijanata kod ispitanika veganskog i lakto-ovovegetarijanskog naspram ispitanika omnivorskog tipa prehrane te njihov utjecaj na metabolizam toksikanata, uključujući trihalometane, impliciraju prosječno jači zaštitni učinak prehrane temeljene na biljkama na zdravlje pojedinca.
- Energetski unos za sve tri grupe ispitanika u skladu je s prosječnom potrebom prema EFSA-i te nije utvrđena značajna razlika između ispitanika prema tipu prehrane.
- Najveći prosječni unos proteina prisutan je kod omnivora, a najmanji kod vegana. Među veganima i lakto-ovovegetarijancima 22 % ispitanika imalo je unos ispod AR vrijednosti, dok je to bio slučaj za samo 8 % omnivora. Nedostatak bjelančevina u prehrani ograničava sintezu biotransformacijskih enzima, dok nedostatan unos aminokiselina sa sumporom reducira razine glutaciona.
- Prosječni unos prehrambenih vlakana je značajno veći kod vegana ( $p = 0,006$ ) i lakto-ovovegetarijanaca ( $p = 0,009$ ). Niski unos vlakana kod omnivora može se nepovoljno

---

odraziti na apsorpciju halometana, ali i na populaciju crijevne mikrobiote te tako ograničiti njen potencijal metabolizma trihalometana.

- Niži unos minerala (Ca, Mg, Zn, Cu) kod omnivorske skupine ispitanika mogao bi dovesti do slabljenja biotransformacijske funkcije zbog toga što su kofaktori metaboličkih enzima. Vrlo niski unos bakra pojedinih ispitanika, prvenstveno omnivora, koji je i do četiri puta niži od primjerenog, Al unosa, mogao bi se nepovoljno odraziti na metabolizam toksikanata, u smislu njihove sporije i/ili manje učinkovite neutralizacije.
- Veganski i lakto-ovovegetarijanski ispitanici imaju statistički značajno više srednje dnevne unose karotena, vitamina A, B1, B6, B9, C, E i K. Omnivori unose više vitamina B12, iako je prosječni unos ispod AI vrijednosti. Nedostatan unos nekih vitamina (E, B2, B6, B9, B12) utvrđen prvenstveno kod omnivora mogao bi dovesti do slabljenja biotransformacijske funkcije.
- Dnevni unos polifenola pozitivno je koreliran s dnevnim unosom ugljikohidrata, prehrambenih vlakana, minerala (K, Ca, Mg, Fe, Zn, Cu) te vitamina (karoteni, B9, C), dok je negativna korelacija utvrđena između dnevnog unosa polifenola i dnevnih unosa kolesterola i selenija. Pozitivna korelacija ukazuje da se određeni nutrijenti i polifenoli unose uglavnom putem istih namirnica biljnog podrijetla.
- Prehrana temeljena na namirnicama biljnog podrijetla bogata je fitokemikalijama koje ograničavaju apsorpciju i potiču razgradnju toksikanata te je potpunija u unosu nutrijenata, što bi moglo rezultirati boljom zaštitom od toksikanata, uključujući trihalometane.

## **6. LITERATURA**

- Abdullaa M, Gruber P: Role of diet modification in cancer prevention. *BioFactors* 12:45–51, 2000.
- Andersson A: *Uncharted Waters: Non-target analysis of disinfection by-products in drinking water*. Linköping University Electronic Press, 2021. <http://www.diva-portal.org/smash/get/> [14.03.2024].
- Apostolides Z, Balentine DA, Harbowy ME, Hara Y, Weisburger JH, Inhibition of PhIP mutagenicity by catechins, and by the aflavins and gallate esters. *Mutation Research* 389:167–172, 1997.
- Ashley DL, Blount BC, Singer PC, Depaz E, Wilkes C, Gordon S, Lyu C, Masters J: Changes in Blood Trihalomethane Concentrations Resulting From Differences in Water Quality and Water Use Activities. *Archives of Environmental & Occupational Health*. 60:7-15, 2005.
- Backer LC, Ashley DL, Bonin MA, Cardinali F L, Kieszak SM, Wooten JV: Household exposures to drinking water disinfection by-products: whole blood trihalomethane levels. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 10:321–326, 2000.
- Baer-Dubowska W, Szaefer H: Modulation of carcinogen-metabolizing cytochromes P450 by phytochemicals in humans. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 9:927-941, 2013.
- Berman J: *Waterborne Disease is World's Leading Killer*. VOA News, 2009. <https://www.voanews.com/a/a-13-2005-03-17-voa34-67381152/274768> [09.11.2023].
- Bernard A, Carbonnelle S, Michel O, Higuete S, de Burbure C, Buchet J-P, Hermans C, Dumont, X, Doyle I: Lung hyperpermeability and asthma prevalence in schoolchildren: unexpected associations with the attendance at indoor chlorinated swimming pools. *Occupational and Environmental Medicine* 60:385-394, 2003.
- Borges G, Lean MEJ, Roberts SA, Crozier A: Bioavailability of dietary (poly)phenols: a study with ileostomists to discriminate between absorption in small and large intestine. *Food & Function* 4:754, 2013.
- Bowey E, Adlercreutz H, Rowland I: Metabolism of isoflavones and lignans by the gut microflora: a study in germ-free and human flora associated rats. *Food and Chemical Toxicology* 41:631–636, 2003.
- Burkholder-Coolley N, Rajaram S, Haddad E, Fraser GE, Jaceldo-Siegl K: Comparison of polyphenol intakes according to distinct dietary patterns and food sources in the Adventist Health Study-2 cohort. *British Journal of Nutrition* 115:2162-9, 2016.
- Cantor KP, Villanueva CM, Silverman DT, Figueroa JD, Real FX, Garcia-Closas M, Malats N, Chanock S, Yeager M, Tardon A, Garcia-Closas R, Serra C, Carrato A, Castaño-Vinyals G, Samanic C, Rothman N, Kogevinas M: Polymorphisms in GSTT1, GSTZ1, and CYP2E1, Disinfection By-products and Risk of Bladder Cancer in Spain. *Environmental Health Perspectives* 118:1545-1550, 2010.
- Catterall F, McArdle NJ, Mitchell L, Papayanni A, Clifford MN, Ioannides C: Hepatic and intestinal cytochrome P450 and conjugase activities in rats treated with black tea theaflavins and the aflavins. *Food and Chemical Toxicology* 41:1141–1147, 2003.
- Chun OK, Lee SG, Wang Y, Vance T, Song WO: Estimated Flavonoid Intake of the Elderly in the



- United States and Around the World. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics* 31:190–205, 2012.
- Chen L, Cao H, Xiao J: Polyphenols: absorption, bioavailability, and metabolomics. U *Polyphenols: Properties, Recovery and Applications*, str. 45–67, 2018.
- Costet N, Villanueva CM, Jaakkola JJK, Kogevinas M, Cantor KP, King WD, Lynch CF, Nieuwenhuijsen, MJ, Cordier S: Water disinfection by-products and bladder cancer: is there a European specificity? A pooled and meta-analysis of European case-control studies. *Occupational and Environmental Medicine* 68:379-385, 2011.
- Craig WJ: Health effects of vegan diets. *American Journal of Clinical Nutrition* 89:1627S–33S, 2009.
- Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges G, Crozier A: Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling* 18:1818-1892, 2013.
- DeMarini DM: A Review on the 40th Anniversary of the First Regulation of Drinking Water Disinfection By-products. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 61:588-601, 2020.
- Dey P: Gut microbiota in phytopharmacology: A comprehensive overview of concepts, reciprocal interactions, biotransformations and mode of actions. *Pharmacological Research* 147:104367, 2019.
- Dubey S, Gusain D, Sharma YC, Bux F: The occurrence of various types of disinfectant by-products (trihalomethanes, haloacetic acids, haloacetonitrile) in drinking water. U *Disinfection By-products in Drinking Water*, str. 371-391, 2020.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for energy. *EFSA Journal* 11:e3005, 2013.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium. *EFSA Journal* 13:e4101, 2015.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal* 8:e1462, 2010.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12). *EFSA Journal* 13:e4150, 2015b.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for copper. *EFSA Journal* 13:e4253, 2015c.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate. *EFSA Journal* 12:e3893, 2014a.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron. *EFSA Journal* 13:e4254, 2015d.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. *EFSA Journal* 13:e4186, 2015e.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for niacin. *EFSA Journal* 12:e3759, 2014b.

- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for phosphorus. *EFSA Journal* 13:e4185, 2015f.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for potassium. *EFSA Journal* 14:e4592, 2016a.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. *EFSA Journal* 10:e2557, 2012.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for riboflavin. *EFSA Journal* 15:e4919, 2017a.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. *EFSA Journal* 12:e3846, 2014c.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for sodium. *EFSA Journal* 17:e5778, 2019.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for thiamin. *EFSA Journal* 14:e4653, 2016b.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin A. *EFSA Journal* 13:e4028, 2015g.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin B6. *EFSA Journal* 14:e4485, 2016c.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. *EFSA Journal* 11:e3418, 2013.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D. *EFSA Journal* 14:e4547, 2016d.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin E as  $\alpha$ -tocopherol. *EFSA Journal* 13:e4149, 2015h.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin K. *EFSA Journal* 15:e4780, 2017b.
- EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc. *EFSA Journal* 12:e3844, 2014d.
- Elorinne AL, Alfthan G, Erlund I, Kivimäki H, Paju A, Salminen I, Turpeinen U, Voutilainen S, Laakso J: Food and Nutrient Intake and Nutritional Status of Finnish Vegans and NonVegetarians. *PLoS One* 11:e0148235, 2016.
- Europski parlament i Vijeće Europske unije: *Direktiva (EU) 2020/2184 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2020. o kvaliteti vode namijenjene za ljudsku potrošnju*. OJ L 435/1, 2020.
- Evlampidou I, Font-Ribera L, Rojas-Rueda D, Gracia-Lavedan E, Costet N, Pearce N, Vineis P, Jaakkola JJK, Delloye F, Makris KC, Stephanou EG, Kargaki S, Kozisek F, Sigsgaard T, Hansen B, Nahkur SR, Galey C, Zwiener C, Vargha M, Righi E, Aggazzotti G, Kalnina G, Grazuleviciene R, Polanska K, Gubkova D, Bitenc K, Goslan EH, Kogevinas M, Villanueva CM: Trihalomethanes in Drinking Water and Bladder Cancer Burden in the European Union. *Environmental Health Perspectives* 128:17001, 2020.
- Faustino-Rocha AI, Rodrigues D, Gil da Costa R, Diniz C, Aragao S, Talhada D, Botelho M, Colac

- A, Pires MJ, Peixoto F, Oliveira PA: Trihalomethanes in Liver Pathology: Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in the Mouse. *Environmental Toxicology* 31:1009-1016, 2016.
- Favela-González KM, Hernández-Almanza AY, De la Fuente-Salcido NM: The value of bioactive compounds of cruciferous vegetables (Brassica) as antimicrobials and antioxidants: A review. *Journal of Food Bbiochemistry* 3:e13414, 2020.
- Font-Ribera L, Villanueva CM, Nieuwenhuijsen MJ, Zock JP, Kogevinas M, Henderson J,: Swimming Pool Attendance, Asthma, Allergies, and Lung Function in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183:582-588, 2010.
- Goodman M, Hays S: Asthma and swimming: a meta-analysis. *Journal of Asthma* 45:639–649, 2008.
- Helsby NA, Chipman JK, Gescher A, Kerr D: Inhibition of mouse and human CYP 1A- and 2E1-dependent substrate metabolism by the isoflavonoids genistein and equol. *Food and Chemical Toxicology* 36:375–382, 1998.
- Hollman PCH, Cassidy A, Comte B, Heinonen M, Richelle M, Richling E, i sur: The Biological Relevance of Direct Antioxidant Effects of Polyphenols for Cardiovascular Health in Humans Is Not Established. *Journal of Nutrition* 141:989–1009, 2011.
- Hrvatski sabor: *Zakon o vodi za ljudsku potrošnju*. Narodne novine 30/23, 2023.
- HZJZ, Hrvatski zavod za javno zdravstvo: *Izveštaj o zdravstvenoj ispravnosti vode za ljudsku potrošnju u Republici Hrvatskoj za 2021. godinu*. HZJZ, 2022.
- HZJZ i HV, Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Hrvatske vode: *Analiza vode za ljudsku potrošnju*. HZJZ, 2020. <https://hzjz.voda.hr> [20.11.2023].
- Jedut P, Glibowski P, Skrzypek M: Comparison of the Health Status of Vegetarians and Omnivores Based on Biochemical Blood Tests, Body Composition Analysis and Quality of Nutrition. *Nutrients* 15:3038, 2023.
- Kamenjašević M, Oršolić N, Matković A, Matković BR: Učinkovitost polifenolne prehrane na zdravlje i funkcionalnu sposobnost sportaša i rekreativaca. *Hrvatski športskomedicinski vjesnik* 32:5-21, 2017.
- Kennelley GE, Amaye-Obu T, Foster BA, Tang L, Paragh G, Huss WJ: Mechanistic review of sulforaphane as a chemoprotective agent in bladder cancer. *American Journal of Clinical and Experimental Urology* 11:103-120, 2023.
- Kieliszek M, Blazejak S: Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Molecules* 21:609, 2016.
- Kieffer DA, Martin RJ, Adam SH: Impact of Dietary Fibers on Nutrient Management and Detoxification Organs: Gut, Liver, and Kidneys. *American Society for Nutrition* 7:1111–1121, 2016.
- Klapec T: *Toksikologija hrane*. Prehrambeno-tehnološki fakultet, Osijek, 2023.
- Kogevinas M, Bustamante M, Gràcia-Lavedan E, Ballester F, Cordier S, Costet N, Espinosa A, Grazuleviciene R, Danileviciute A, Ibarluzea J, Karadanelli M, Krasner S, Patelarou E, Stephanou E, Tardón A, Toledano MB, Wright J, Villanueva CM, Nieuwenhuijsen M. Drinking water disinfection byproducts, genetic polymorphisms, and birth outcomes in

- a European mother-child cohort study. *Epidemiology* 27:903-911, 2016.
- Krasner SW, Weinberg HS, Richardson SD, Pastor SJ, Chinn R, Scilimenti MJ, Onstad GD: Occurrence of a New Generation of Disinfection Byproducts. *Environmental Science & Technology* 23:7175–7185, 2006.
- Leavens TL, Blount BC, DeMarini DM, Madden MC, Valentine JL, Case MW, Silva LK, Warren S H, Hanley NM, Pegram RA: Disposition of bromodichloromethane in humans following oral and dermal exposure. *Toxicological Sciences* 99:432–445, 2007.
- Levesque B, Duchesne J-F, Gingras S, Lavoie R, Prud'Homme D, Bernard E, Boulet L-P, Ernst P: The determinants of prevalence of health complaints among young competitive swimmers. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 80:32–39, 2006.
- Luo Y, Feng L, Liu Y, Zhang L: Disinfection by-products formation and acute toxicity variation of hospital wastewater under different disinfection processes. *Separation and Purification Technology* 238:116405, 2020.
- Maliakal PP, Coville PF, Wanwimolruk S: Tea consumption modulates hepatic drug metabolizing enzymes in Wistar rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 53:569–577, 2001.
- Manach C, Scalbert A: Polyphenols: food sources and bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition* 79:727-747, 2004.
- Moon YJ, Wang X, Morris ME: Dietary flavonoids: Effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicology in Vitro* 20:187–210, 2006.
- Munday R, Mhawech-Fauceglia P, Munday CM, Paonessa JD, Tang L, Munday JS, Lister C, Wilson P, Fahey JW, Davis W, Zhang Y: Inhibition of Urinary Bladder Carcinogenesis by Broccoli Sprouts. *Cancer Research* 68:1593-1600, 2008.
- Murakami JN, Zhang X, Ye J, MacDonald AM, Pérez J, Kinniburgh DW, Kimura SY: Formation potential and analysis of 32 regulated and unregulated disinfection by-products: Two new simplified methods. *Journal of Environmental Sciences* 117:209–221, 2022.
- MZ RH, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske: *Pravilnik o parametrima sukladnosti, metodama analiza i monitorinzima vode namijenjene za ljudsku potrošnju*. NN 64/23, 2023; 88/23, 2023.
- MZ RH, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske: *Pravilnik o sanitarno-tehničkim i higijenskim uvjetima bazenskih kupališta te o zdravstvenoj ispravnosti bazenskih voda*. NN 59/20, 2020.
- Nebi J, Schuchardt JP, Wasserfurth P, Haufe S, Eigendorf J, Tegtbur U, Hahn A: Characterization, dietary habits and nutritional intake of omnivorous, lacto-ovo vegetarian and vegan runners – a pilot study. *BMC Nutrition* 5:51, 2019.
- NFSA, Norwegian Food Safety Authority: *Matvaretabellen*. NFSA, 2023. <https://www.matvaretabellen.no/en/> [15.12.2023].
- Neguez S, Laky D: Byproduct Formation of Chlorination and Chlorine Dioxide Oxidation in Drinking Water Treatment Their Formation Mechanisms and Health Effects. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering* 67:367–385, 2023.
- Oršolić N, Bašić I: Suppression of tumor growth by watersoluble derivative of propolis (WSDP)

- and related polyphenolic compounds. *Periodicum Biologorum* 109:181–187, 2007.
- OSU, Oregon State University, Linus Pauling Institute: *Folate*. OSU, 2023. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/folate#sources> [09.05.2024].
- OSU, Oregon State University, Linus Pauling Institute: *Vitamin E*. OSU, 2015. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-E#sources> [09.05.2024].
- OSU, Oregon State University, Linus Pauling Institute: *Vitamin K*. OSU, 2022. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-K#food-sources> [09.05.2024].
- Paz-Graniel I, Becerra-Tomas N, Babio N, Serra-Majem L, Vioque J, Dolores Zomeno M, Corella D, Xavier Pinto X, Bueno-Cavanillas A, Tur JA, Daimiel L, Zulet MA, Palau-Galindo A, Torres-Collado L, Schroder H, Gimenez-Alba IM, Nissenshon M, Galera A, Riquelme-Gallego B, Bouzas C, Mico V, Martínez JA, Canudas S, Castaner O, Vazquez-Ruiz Z, Salas-Salvado J: Baseline drinking water consumption and changes in body weight and waist circumference at 2-years of follow-up in a senior Mediterranean population. *Clinical Nutrition* 40:3982–3991, 2021.
- Pellei M, Del Bello F, Porchia M, Santini C: Zinc coordination complexes as anticancer agents. *Coordination Chemistry Reviews* 445:214088, 2021.
- Pérez-Jiménez J, Díaz-Rubio ME, Saura-Calixto F: Non-extractable polyphenols, a major dietary antioxidant: occurrence, metabolic fate and health effects. *Nutrition Research Reviews* 26:118–129, 2013.
- Petry N, Egli I, Zeder C, Walczyk T, Hurrell R: Polyphenols and phytic acid contribute to the low iron bioavailability from common beans in young women. *Journal of Nutrition* 140:1977–1982, 2010.
- Phenol-Explorer: *Database on polyphenol content in foods. Version 3.6*. INRA, 2015. [online] <http://phenol-explorer.eu/> [09.11.2023].
- Rauma AL, Rautio A, Pasanen M, Pelkonen O, Törrönen R, Mykkänen H: Coumarin 7-hydroxylation in long-term adherents of a strict uncooked vegan diet. *European Journal of Clinical Pharmacology* 50:133–137, 1996.
- Richardson SD, Plewa MJ, Wagner ED, Schoeny R, DeMarini DM: Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water. *Mutation Research* 636:178–242, 2007.
- Ross MK, Pegram RA: *In vitro* biotransformation and genotoxicity of the drinking water disinfection byproduct bromodichloromethane: DNA binding mediated by glutathione transferase theta. *Toxicology and Applied Pharmacology* 195:166–181, 2004.
- Rowles III JL, Erdman Jr JW: Carotenoids and their role in cancer prevention. *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1865:15861, 2020.
- Rudrapal M, Khaimar SJ, Khan J, Dukhyil AB, Ansari MA, Alomary MN, Alshabrm FM, Palai S, Deb PK, Devi R: Dietary Polyphenols and Their Role in Oxidative Stress-Induced Human Diseases: Insights into Protective Effects, Antioxidant Potentials and Mechanisms of Action. *Frontiers in Pharmacology* 13:806470, 2022.
- Sangeetha VJ, Dutta S, Mosses JA, Anandharamakrishnan: Zinc nutrition and human health: Overview and implications. *eFood* 3:e17, 2022.
- Senta A, Pucarín-Cvetković J, Doko Jelinić J: *Kvantitativni modeli namirnica i obroka*.

- Medicinska naklada, Zagreb, 2004.
- Sera N, Morita K, Nagasoe M, Tokieda H, Kitaura T, Tokiwa H: Binding effect of polychlorinated compounds and environmental carcinogens on rice bran fiber. *Journal of Nutritional Biochemistry* 16:50–58, 2005.
- Shukla Y, Taneja P: Anticarcinogenic effect of black tea on pulmonary tumors in Swiss albino mice. *Cancer Letters* 176:137–141, 2002.
- Stanković D: *Veza prehrambenih navika i 8-hidroksideoksigvanozina u urinu*. Diplomski rad. Prehrambeno-tehnološki fakultet, Osijek, 2023.
- Storz MA, Müller A, Niederreiter L, Zimmermann-Klemd AM, Suarez-Alvarez M, Kowarschik S, Strittmatter M, Schlachter E, Pasluosta C, Huber R, Hannibal L: A cross-sectional study of nutritional status in healthy, young, physically-active German omnivores, vegetarians and vegans reveals adequate vitamin B12 status in supplemented vegans. *Annals of Medicine* 55:2269969, 2023.
- Sui Z, Zheng M, Zhang M, Rangan A: Water and Beverage Consumption: Analysis of the Australian 2011–2012 National Nutrition and Physical Activity Survey. *Nutrients* 8:678, 2016.
- Tanaka T, Aoki R, Terasaki M: Potential Chemopreventive Effects of Dietary Combination of Phytochemicals against Cancer Development. *Pharmaceuticals* 16:1591, 2023.
- Tang L, Paonessa JD, Zhang Y, Ambrosone CB, McCann SE: Total isothiocyanate yield from raw cruciferous vegetables commonly consumed in the United States. *Journal of Functional Foods* 5:1996-2001, 2013.
- Thickett KM, McCoach JS, Gerber JM, Sadhra S, Burge PS. Occupational asthma caused by chloramines in indoor swimming-pool air. *European Respiratory Journal* 19:827–832, 2002.
- USDA, United States Department of Agriculture: *FoodData Central*. USDA, 2023. <https://fdc.nal.usda.gov/> [08.11.2023].
- van Zanden JJ, Ben Hamman O, van Iersel ML, Boeren S, Cnubben NH, Lo Bello M, Vervoort J, van Bladeren PJ, Rietjens IM: Inhibition of human glutathione S-transferase P1-1 by the flavonoid quercetin. *Chemico-Biological Interactions* 145:139–148, 2003.
- Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, Castan˜o-Vinyals G, Malats N, Silverman D, Tardon A, Garcia-Closas R, Serra C, Carrato A, Rothman N, Real FX, Dosemeci M, Kogevinas M: Assessment of lifetime exposure to trihalomethanes through different routes. *Occupational and Environmental Medicine* 63:273–277, 2006.
- Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, Malats N, Silverman D, Tardon A, Garcia-Closas R, Serra C, Carrato A, Castano-Vinyals G, Marcos R, Rothman N, Real FX, Dosemeci M, Kogevinas M: Bladder cancer and exposure to water disinfection by-products through ingestion, bathing, showering and swimming in pools. *American Journal Epidemiology* 165:148–156, 2007.
- Villanueva CM, Cordier S, Font-Ribera L, Salas LA, Levallois P: Overview of disinfection by-products and associated health effects. *Current Environmental Health Reports* 2:107–115, 2015.
- Villanueva CM, Evlampidou I, Fathelrahman I, Donat-Vargas C, Valentin A, Tugulea A-M, Echigo

- 
- S, Jovanovic D, Lebedev A T, Lemus-Pérez M, Rodriguez-Susa M, Luzati A, De Cassia dos Santos Nery Pablo L, Pastén P, Quinones M, Regli S, Weisman R, Dong S, Ha M, Phattarapattamawong S, Manasfi T, Musah S-I E, Eng A, Jan K, Rush C S, Reckhow D, Krasner W S, Vineis P, Richardson DS, Kogevinas M: Global assessment of chemical quality of drinking water: The case of trihalomethanes. *Water Research* 230:119568, 2023.
- Volpe SL: Magnesium in Disease Prevention and Overall Health. *Advances in Nutrition* 4:378S-383S, 2013.
- Weaver CM: Calcium. U *Present Knowledge in Nutrition*, str. 321-334, Elsevier, 2020.
- WHO, World Health Organization. *Healthy Diet*. WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, 2019.  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325828/EMROPUB\\_2019\\_en\\_23536.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325828/EMROPUB_2019_en_23536.pdf) [13.01.2024].
- WHO, World Health Organization. *Increasing potassium intake to reduce blood pressure and risk of cardiovascular diseases in adults*. WHO, 2023.  
<https://www.who.int/tools/elena/interventions/potassium-cvd-adults> [08.05.2024].
- Yang P, Zeng O, Cao W-C, Wang Y-X, Huang Z, Li J, Liu C, Lu W-O: Interactions between CYP2E1, GSTZ1 and GSTT1 polymorphisms and exposure to drinking water trihalomethanes and their association with semen quality. *Environmental Research* 147:445-52, 2016.
- Yang X, Hubbard EJA, Carlson M: A Protein Kinase Substrate Identified by the Two-Hybrid System. *Science* 257:680-682, 1992.
- Yu S, Kong A-N: Targeting Carcinogen Metabolism by Dietary Cancer Preventive Compounds. *Current Cancer Drug Targets* 7:416-424, 2007.
- Zamora-Ros R, Knaze V, Rothwell JA, ...: Dietary polyphenol intake in Europe: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *European Journal of Nutrition* 55:1359-1375, 2016.
- Zuber R, Modriansky M, Dvorak Z, Rohovsky P, Ulrichova J, Simanek V, Anzenbacher P: Effect of silybin and its congeners on human liver microsomal cytochrome P450 activities. *Phytotherapy Research* 16:632-638, 2002.