

13

Učinki laškega smilja na presnovo

Zala Jenko Pražnikar

*Fakulteta za vede o zdravju,
Univerza na Primorskem*

Ana Petelin

*Fakulteta za vede o zdravju,
Univerza na Primorskem*



© 2025 Zala Jenko Pražnikar in Ana Petelin

<https://doi.org/10.26493/978-961-293-525-2.13>

Uvod

Debelost je velik javnozdravstveni problem, pomembno vpliva na kakovost življenja, skrajšuje življenjsko dobo in zvišuje tveganje za obolevnost. Še posebej zaskrbljujoče je, da se je pandemija debelosti v zadnjem desetletju močno razmahnila in doživela nadaljnjo rast ter poslabšanje po pandemiji covida-19 (Gammone in D’Orazio 2021). Debelost, zlasti visceralna debelost, negativno vpliva na skoraj vse fiziološke funkcije telesa, kar vodi do povečanega tveganja za razvoj sladkorne bolezni tipa 2, dislipidemije, srčno-žilnih bolezni, različnih vrst raka, mišično-skeletnih obolenj, nealkoholne maščobne bolezni jeter in presnovnega sindroma (Khanna idr. 2022).

Zdravljenje debelosti ni enostavno, ključni so multidisciplinaren pristop in spremembe na različnih področjih življenja. A sprememba življenjskega sloga od posameznika zahteva disciplino, saj gre za dolgotrajen proces, in zato velika večina posameznikov z debelostjo obupa. Posledično raziskovalci iščemo različne alternativne strategije, ki bi proces izgube telesne mase pospešile, povečale motivacijo posameznikov z debelostjo in bile hkrati varne.

Farmacevtska industrija sicer razvija številna zdravila za zdravljenje debelosti, a le nekaj izmed njih je odobrila Agencija za hrano in zdravila (Food and Drug Administration), saj so preiskovanci z debelostjo

v številnih kliničnih raziskavah poročali o hudih stranskih učinkih. Odobrena zdravila za zdravljenje debelosti so orlistat, fentermin/topiramid, naltrekson/bupropion, liraglutid, semaglutamid idr.

A kljub določenim zdravilom so v zadnjem času vse bolj zaželeni naravni izvlečki z bioaktivnimi spojinami, ki imajo potencial za pospešitev izgube telesne mase. Zanimanje za živila in pijače z bioaktivni spojinami, ki bi lahko pripomogle k preprečevanju pridobivanja telesne mase oz. k izgubljanju slednje, je naraslo sorazmerno s porastom epidemije debelosti (Gregersen idr. 2009). Bioaktivne spojine v teh živilih lahko delujejo na različne biološke poti v telesu, predvsem na zaviranje apetita in hitrejšo doseganje sitosti ter na pospešeno presnovo v mirovanju na račun termogeneze in oksidacije maščob (Sunkara in Verghese 2014). S tega vidika je izredno zanimiv tudi laški smilj oz. čaj laškega smilja.

Učinki laškega smilja na presnovo v mirovanju

Učinke laškega smilja na presnovo v mirovanju smo preučevali le na UP tekom pilotne klinične raziskave (Kenig idr. 2021). Glavna ugotovitev omenjene raziskave je bila, da poparek laškega smilja spodbuja β -oksidacijo maščobnih kislin pri zdravih moških preiskovancih, kar je bilo dodatno potrjeno tudi v hepatocitih *in vitro* (Kenig idr. 2021). Dokazan akutni učinek poparka laškega smilja na povečano presnovo v mirovanju lahko pripišemo številnim bioaktivnim spojinam poparka laškega smilja, hidroksicimetnim kislinam in njihovim derivatom, derivatom arzanola in flavonoidom ter tudi njihovim sinergističnim učinkom.

V dotični pilotni raziskavi smo dokazali, da že enkratno zaužitje poparka laškega smilja v primerjavi z zaužitjem vode enake količine in temperature vodi do značilno večje porabe energije v mirovanju (za 4 %) in značilno spodbujene β -oksidacije maščobnih kislin (za 12 %) v dveh urah po zaužitju. Omenjeni rezultat je v skladju s kliničnimi raziskavami, ki so preučevale antiobesogene učinke klorogenske kisline (Soga idr. 2013; Thom 2007; Park idr. 2017), pri čemer je treba razmejiti med kroničnim in akutnim učinkom. Za klorogensko kislino je bilo pokazano, da inhibira cAMP fosfodiesterazo, kar vodi do povečane količine cAMP in z adenozin fosfatom aktivirane protein-kinaze (AMPK), glavnega senzorja energijske presnove, kar posledično rezultira tudi v povečani β -oksidaciji maščobnih kislin (Bruckbauer in Zemel 2014). Ker je učinek poparka laškega smilja zaznan po dveh urah od samega zaužitja in ker je bila po 2,3 ure zaznana tudi najvišja koncentracija klorogenske kisline v krvnem obtoku (Monteiro idr. 2007), je predlagani mehanizem eden izmed zelo verjetnih.

Z namenom potrditve učinkov poparka laškega smilja na presnovo lipidov oz. β -oksidacijo maščobnih kislin smo v nadaljevanju izvedli tudi poskuse na hepatocitih HepG2 (Kenig idr. 2021). Ugotovili smo, da je 24-urno tretiranje celic s poparkom laškega smilja povečalo izražanje genov *CPT1* in *CPT2* ter znižalo izražanje gena *ACACA*; omenjeni geni oz. njihovi proteinski produkti sodelujejo pri presnovi maščob. Karnitin-palmitoil transferaze (CPT) imajo ključno vlogo pri prenosu aktiviranih maščobnih kislin v matriks mitohondrija, kjer v nadaljevanju poteka oksidacija maščobnih kislin, *ACACA* pa je pomemben protein, ki nadzira hitrost sinteze malonil-CoA, negativnega regulatorja β -oksidacije. Torej, poparek laškega smilja na eni strani vpliva na povečano oksidacijo maščobnih kislin preko proteinov CPT, na drugi strani pa na zmanjšano tvorbo proteina *ACACA*, kar posledično vodi do zmanjšanja količine malonil-CoA, kar v končni fazi spet spodbudi oksidacijo maščobnih kislin. Kljub različnim mehanizmom je viden ugoden učinek uživanja poparka laškega smilja na presnovo maščobnih kislin, predvsem na β -oksidacijo maščobnih kislin.

Učinek poparka laškega smilja na β -oksidacijo maščobnih kislin je bil dodatno potrjen tekom analize transkriptoma primarnih črevesnih celic (Kramberger idr. 2021). Izpostaviti velja, da je poparek laškega smilja vplival na povečano izražanje gena *LRPRC*, pri čemer so Shi Lei idr. (2016) pokazali, da protein *LRPRC* spodbuja privzem palmitata in njegovo oksidacijo v hepatocitih miši, torej pospešuje β -oksidacijo (Lei idr. 2016). Poleg tega je bilo povečano izražanje po tretiranju celic s poparkom laškega smilja zaznано tudi za gen *LIPA*, ki kodira lipazo A, encim, ki hidrolizira holesterolne estre in triacilglicerole v lizosomih. Torej, tudi v primarnih črevesnih celicah so se po tretmaju s poparkom laškega smilja začeli v večji meri izražati geni, ki so aktivirali procese, ki v splošnem spodbujajo presnovo maščob in tudi β -oksidacijo maščobnih kislin.

Na podlagi zapisanega lahko ugotovimo, da so učinki poparka laškega smilja z vidika pospešitve presnove, predvsem presnove maščob, zanimivi tako z vidika akutnosti kot z vidika dolgoročne uporabe, pri čemer je opazno tkivno specifično delovanje.

Učinki laškega smilja na antropometrične parametre in na krvni tlak

Kliničnih raziskav, ki bi preučevale učinke laškega smilja (izvlečka ali poparka celotne rastline) na antropometrične meritve in krvni tlak, je malo, je pa v nasprotju s tem več kliničnih raziskav, ki so preučevale njegove posamezne izolirane bioaktivne spojine. Do sedaj edina klinična raziskava,

ki je preučevala učinke poparka laškega smilja na antropometrične parametre in krvni tlak, je raziskava Saše Kenig idr. (2022), v kateri so udeleženci v štiritedenski intervenciji poleg svojih običajnih prehranjevalnih navad uživali še 2 dcl poparka čaja iz laškega smilja. Rezultati klinične raziskave so pokazali, da se preiskovancem po končani intervenciji zmanjšajo telesna masa, indeks telesne mase (ITM), odstotek maščobne mase v telesu ter stopnja visceralne debelosti (Kenig idr. 2022). Vse te učinke lahko pripišemo dejstvu, da poparek laškega smilja spodbuja β -oksidacijo maščobnih kislin, kar je bilo pokazano tudi v akutni pilotni raziskavi pri zdravih moških preiskovancih in dodatno potrjeno tudi v hepatocitih *in vitro* (Kenig idr. 2021) ter razloženo v predhodnem poglavju. Rezultati so tudi v skladu z učinki posameznih bioaktivnih spojin, ki so zastopane v laškem smilju. Ena takih je klorogenska kislina. V raziskavi, kjer so posamezniki s prekomerno telesno maso in debelostjo uživali kavo, obogateno s klorogensko kislino, so v primerjavi s posamezniki, ki so uživali instant kavo, izgubili več telesne mase in maščob v telesu (Thom 2007). Podobno so pokazali tudi Wakatabe idr. (2019) v svoji raziskavi, kjer so se preiskovancem s prekomerno telesno maso, ki so tri mesece uživali kavo iz zelenih kavnih zrn, obogateno s klorogensko kislino, statistično značilno zmanjšali telesna masa, obseg pasu in stopnja visceralne maščobe v primerjavi s kontrolno skupino (Watanabe idr. 2019). V raziskavi Raquel Revuelta-Iniesta in Emada Al-Dujailija (2014) pa se je posameznikom, ki so dva tedna uživali črno kavo, obogateno s klorogensko kislino, poleg ITM in abdominalne maščobe izboljšal tudi sistolični krvni tlak v primerjavi s posamezniki, ki so uživali samo črno kavo (Revuelta-Iniesta in Al-Dujaili 2014).

Poleg klorogenske kisline naj omenimo še ostale bioaktivne spojine, ki so med bolj zastopanimi v laškem smilju, te so kvercetin, miricetin, naringenin in kemferol. Osemtedenska intervencija z uživanjem 150 mg kvercetina je učinkovala na zmanjšanje obsega pasu, ne pa na ITM pri zdravih moških z različnimi genotipi ApoE (Pfeuffer idr. 2013). Nadalje je raziskava na db/db miših s pomanjkanjem leptinskih receptorjev, ki so jih 14 tednov hranili z miricetinom (400 mg/kg), pokazala, da se je miškam po intervenciji zmanjšala telesna masa (Hu idr. 2018). Podobne učinke na izgubo telesne mase je imelo tudi 40-dnevno dodajanje kemferola (0,5 mg/kg/dan) miškam z debelostjo (Romero-Juárez idr. 2023).

Učinki laškega smilja na presnovo glukoze oz. na glukostazo

Številne raziskave so dokazale inhibitoren učinek fenolnih spojin na α -amilazo, na encim prebavnega sistema (Shodehinde idr. 2015) in s tem povezano upočasnitev presnove ogljikovih hidratov ter zmanjšano absorpcijo monosaharidov. Zdravstveni učinki fenolnih spojin v povezavi z inhibicijo α -amilaze v črevesnem traktu so torej povezani z zmanjšanjem absorpcije glukoze (in tudi drugih monosaharidov), izboljšanjem razmerja med glukozo in inzulinom itd. Inhibitorni učinek na α -amilazo lahko pripišemo tudi izvlečkom laškega smilja, saj so de la Garza idr. (2013) dokazali, da je metanolni izvleček laškega smilja znižal vrednosti glukoze v krvi na tešče po obroku ter izboljšal hiperinzulinemijo na živalskem modelu na inzulin odpornih podgan (de la Garza idr. 2013). Raziskovalci so nedvomno potrdili antidiabetične učinke metanolnega izvlečka *in vivo*. Poleg tega je metanolni izvleček laškega smilja inhibiral aktivnost encimov α -amilaze in α -glukozidaze *in vitro*, znižal pa je tudi presnovo maltoze in zavrl privzem metilglukozida preko receptorja SGLT1 v celicah Caco-2. Podobno so potrdili tudi Sandra Gonçalves idr. (2017) za metanolni izvleček *H. italicum* ter Catarina Guerreiro Pereira idr. (2017) za vodne izvlečke (poparke in prevretke) cvetov *H. italicum* subsp. *picardii* (Gonçalves idr. 2017; Guerreiro Pereira idr. 2017). V obeh primerih so raziskovalci zaznali inhibitorno delovanje izvlečkov laškega smilja na α -glukozidazo.

Na podlagi navedenih raziskav lahko ugotovimo, da imajo metanolni in vodni izvlečki (poparki in prevretki) laškega smilja spodbudno antidiabetično delovanje, in bi uživanje poparkov laškega smilja lahko priporočili tako posameznikom s sladkorno boleznijo kot tistim s prekomerno telesno maso, z debelostjo ali presnovnim sindromom. Kljub zelo spodbudnim rezultatom raziskav *in vitro* ter *in vivo* pa značilno pomembnega učinka poparka laškega smilja na serumske vrednosti glukoze pri posameznikih s prekomerno telesno maso ni bilo zaznati v klinični raziskavi (Kenig idr. 2022). Bistveno večji učinek na serumske koncentracije glukoze je imel peščen smilj (Kenig idr. 2022). Izpostaviti velja, da rezultati raziskav *in vitro* ter *in vivo* niso vedno ponovljivi tekom klinične raziskave, saj imamo v realnem sistemu bistveno več dejavnikov, ki lahko vplivajo na končni rezultat, in te dejavnike tudi bistveno težje nadziramo. Poleg tega so lahko rezultati različni, če preučujemo poparek laškega smilja na osebah s sladkorno boleznijo ali asimptomatskih osebah z ravnimi serumske glukoze znotraj referenčnih vrednosti.

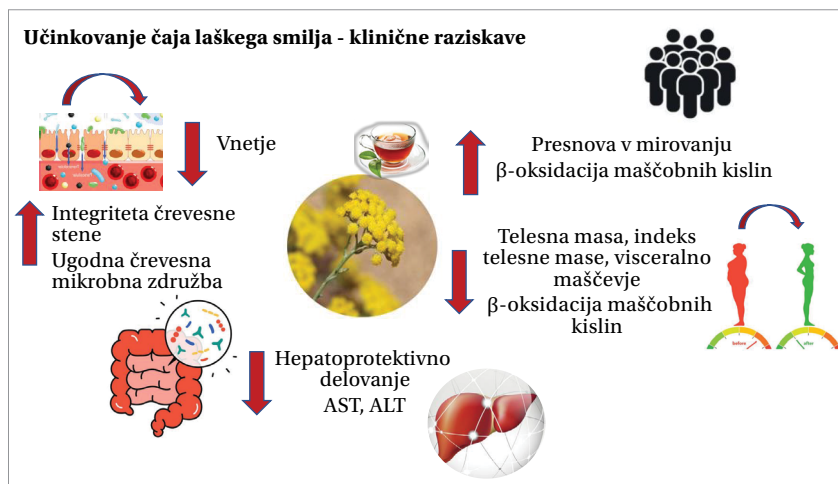
Učinki laškega smilja na lipidni profil

Podobno kot na α -amilazo številne fenolne spojine inhibitorno delujejo tudi na lipaze, encime, ki razgrajujejo triacilglicerole, in na tak način vplivajo na zakasnelo/zmanjšano absorpcijo maščob ter posledično na ugodnejši lipidni profil v serumu (de la Garza idr. 2011). Izvedenih je bilo veliko raziskav *in vitro*, kjer so raziskovalci za številne fenolne spojine dokazali inhibitorno delovanje na lipaze. Omeniti velja tudi klorogensko ter kavno kislino, zelo zastopani bioaktivni spojini v metanolnih in vodnih izvlečkih laškega smilja (Raghavendra idr. 2007).

Kot je bilo že predhodno povedano, je analiza transkriptoma primarnih črevesnih celic po tretmaju s poparkom laškega smilja pokazala na spremenjeno izražanje številnih genov, ki imajo pomembno vlogo pri presnovi lipidov (Kramberger idr. 2022). Izpostavljeno je bilo povečano izražanje gena *LRPRC*, ki nosi zapis za protein LRPRC, ki spodbuja privzem palmitata in njegovo oksidacijo v hepatocitih miši. Predhodno je bilo omenjeno tudi povečano izražanje gena *LIPA* po tretmaju s poparkom laškega smilja. Gen kodira lipazo A, encim, ki hidrolizira holesterolne estre in triacilglicerole v lizosomih. Povečana izraženost je bila zaznana tudi za gen *ABCA12*, ki kodira transporter ATP-vezavne kasete in je udeležen v transportu lipidov ter homeostazi holesterola. Na drugi strani pa sta bila gena *PRKARIA* in *ANXA6* med najzavrtnejšimi geni po tretiranju celic s poparkom laškega smilja, če primerjamo izraženost genov s kontrolnimi, netretiranimi celicami. Gen *PRKARIA* kodira regulatorno podenoto tipa 1 α od cAMP-odvisne protein-kinaze, ki inhibira kinazno aktivnost katalitske podenote encima (Bossis in Stratakis 2004). Aneksin A6 (*ANXA6*) je protein za vezavo lipidov, ki je močno izražen v jetrih, kjer regulira homeostazo holesterola in signalnih poti, pomembnih za fiziologijo jeter (Meier idr. 2016). Laia Cubells idr. (2007) so pokazali, da povišano izražanje proteina *ANXA6* povzroči sekvenciacijo in znižan izvoz holesterola iz poznih endosomov (Cubells idr. 2007). Kopičenje holesterola v lizosomih je pomembna tarča za preprečevanje presnovnih bolezni, za katere je značilen vnetni odziv, kar nakazuje, da bi bilo uživanje izvlečkov iz smilja lahko koristno tudi s tega vidika (Hendrikx idr. 2014). Torej, če povzamemo glavne ugotovitve omenjene raziskave *in vitro*, lahko zatrdimo, da ima poparek laškega smilja pomembno vlogo pri presnovi in regulaciji homeostaze maščobnih kislin ter holesterola.

Hepatoprotektivni učinki laškega smilja

Hepatoprotektivni učinek laškega smilja smo pokazali v raziskavi Saše Kenig idr. (2022), kjer je prišlo do znižanja serumskih koncentracij jetrnih encimov AST in ALT (Kenig idr. 2022). Med posameznimi bioaktivnimi spojinami, zastopanimi v laškem smilju, so raziskovalci Fatemeh Naeini idr. (2021) preučevali hepatoprotektiven učinek naringenina ter kvercetina pri posameznikih z nealkoholno maščobno jetrno boleznijo. Enomesečno dodajanje 100 mg naringenina na dan se je pokazalo kot koristno za zdravljenje nealkoholne maščobne jetrne bolezni preko vpliva na energijsko ravnovesje, presnovo glukoze in lipidov, oksidativni stres ter vnetje preko različnih mehanizmov (Naeini idr. 2021). Podobno so ugotovili tudi Zahra Namkhah idr. (2021), katerih ugotovitve so pokazale, da enomesečni dnevni vnos 200 mg naringenina (zjutraj in zvečer po 100 mg) ugodno vpliva na lipidni profil in stopnjo zamaščenosti jeter, čeprav se serumske vrednosti jetrnih encimov AST in ALT niso značilno znižale (Namkhah idr. 2021). Raziskava na kvercetinu je dodatno pokazala, da trimesečno dodajanje 500 mg kvercetina posameznikom z nealkoholno maščobno jetrno boleznijo ugodno vpliva na zmanjšanje steatoze jeter (Li idr. 2024). Nadalje so raziskave na živalskih modelih pokazale, da ima tudi klorogenska kislina številne hepatoprotektivne učinke (Xue idr. 2023).



Slika 1 Učinkovanje poparka laškega smilja na populaciji s presnovnim sindromom

Zaključek

Če povzamemo ugotovitve vseh navedenih raziskav, lahko sklepamo, da ima laški smilj velik potencial za posameznike z debelostjo, presnovnim sindromom in tudi drugimi kroničnimi obolenji. Pokazano je namreč bilo, da laški smilj učinkovito pospeši presnovo, predvsem presnovo maščob, vpliva pa tako na presnovne poti maščobnih kislin kot tudi na presnovne poti holesterola. Poleg omenjenega kaže tudi hepatoprotektivne učinke, predvsem v nižanju serumskih koncentracij jetrnih encimov (AST in ALT), zaradi česar je koristen tudi za osebe z zamaščenostjo jeter. Nenazadnje je zanimiv tudi z vidika učinkovanja na črevesno mikrobo združbo in prepustnost črevesne stene, kar je bilo natančneje pojasnjeno v prejšnjem poglavju (slika 1).

Izpostaviti velja, da rezultati raziskav na celičnih in živalskih modelih niso vedno ponovljivi tekom kliničnih raziskav, kar je bilo vidno v povezavi z učinkovanjem laškega smilja na homeostazo glukoze. A hkrati velja poudariti, da je izvedenih še premalo kliničnih raziskav, da bi lahko z gotovostjo trdili, da laški smilj učinkuje na glukozno homeostazo pri posameznikih z debelostjo. So pa njegovi organski izvlečki zanimivi tudi v povezavi z drugimi presnovnimi potmi. Italijanski farmakolog Benigni idr. (1962) je na podganah preučeval izvlečke cvetov smilja, pripravljene z organskim topilom v odmerku 5 mg/dan. Pokazal je, da je tak izvleček značilno podaljšal življenje podgan, ki so jim kirurško odstranili nadledvične žleze, kar nakazuje, da ima izvleček kortizonu podobno delovanje (Benigni idr. 1962). Telesu lastni glukokortikoidi predstavljajo pomemben del človeške presnove in sodelujejo v celi vrsti fizioloških procesov, tudi pri uravnavanju vnetja in imunskega sistema. Vplivajo pa tudi na presnovo kosti in mišic ter uravnavajo ravnovesje mineralov in vode v telesu. Dodatno so Sandra Gonçalves idr. (2017) preučevali izvlečke laškega smilja na aktivnost encimov, povezanih z Alzheimerjevo boleznijo (Gonçalves idr. 2017). Raziskovalci so ugotovili, da je izvleček zaviral acetilholin esterazo (78,2 %) in tirozinazo (74,1 %). Torej, vidno je, da je laški smilj zanimiv z različnih zdravstvenih vidikov in potrebne so nadaljnje raziskave, da bomo natančneje razumeli tudi mehanistične poti.

Viri

- Benigni, R., C. Capra in P. E. Cattorini. 1962. *Piante medicinali: chimica farmacologia e terapia*. Inverni and Della Beffa.
- Bossis, I., in C. A. Stratakis. 2004. »Minireview: PRKAR1A: Normal and Abnormal Functions.« *Endocrinology* 145 (12): 5452–5458.

- Bruckbauer, A., in M. B. Zemel. 2014. »Synergistic Effects of Polyphenols and Methylxanthines with Leucine on AMPK/Sirtuin-Mediated Metabolism in Muscle Cells and Adipocytes.« *PLoS One* 9 (2): e89166.
- Cubells, L., S. Vilà de Muga, F. Tebar idr. 2007. »Annexin A6-Induced Alterations in Cholesterol Transport and Caveolin Export from the Golgi Complex.« *Traffic* 8 (11): 1568–1589.
- Gammone, M. A., in N. D’Orazio. 2021. »COVID-19 and Obesity: Overlapping of Two Pandemics.« *Obes Facts* 14 (6): 579–585.
- Garza, A. L. de la, F. I. Milagro, N. Boque, J. Campión in J. A. Martínez. 2011. »Natural Inhibitors of Pancreatic Lipase as New Players in Obesity Treatment.« *Planta Medica* 77 (8): 773–785.
- Garza, A. L. de la, U. Etxeberria, M. P. Lostao idr. 2013. »Helichrysum and Grapefruit Extracts Inhibit Carbohydrate Digestion and Absorption, Improving Postprandial Glucose Levels and Hyperinsulinemia in Rats.« *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61 (49): 12012–12019.
- Gonçalves, S., E. Moreira, C. Grosso, P. B. Andrade, P. Valentão in A. Romano. 2017. »Phenolic Profile, Antioxidant Activity and Enzyme Inhibitory Activities of Extracts from Aromatic Plants Used in Mediterranean Diet.« *Journal of Food Science and Technology* 54 (1): 219–227.
- Gregersen, N. T., C. Bitz, I. Krog-Mikkelsen idr. 2009. »Effect of Moderate Intakes of Different Tea Catechins and Caffeine on Acute Measures of Energy Metabolism Under Sedentary Conditions.« *British Journal of Nutrition* 102 (8): 1187–1194.
- Guerreiro Pereira, C., L. Barreira, S. Bitttebier idr. 2017. »Chemical Profiling of Infusions and Decoctions of *Helichrysum italicum* subsp. *picardii* by UHPLC-PDA-MS and *in vitro* Biological Activities Comparatively with Green Tea (*Camellia sinensis*) and Rooibos Tisane (*Aspalathus linearis*).« *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 145 (11): 593–603.
- Hendriks, T., S. M. Walenbergh, M. H. Hofker in R. Shiri-Sverdlov. 2014. »Lysosomal Cholesterol Accumulation: Driver on the Road to Inflammation during Atherosclerosis and Non-Alcoholic Steatohepatitis.« *Obesity Reviews* 15 (5): 424–433.
- Hu, T., X. Yuan, G. Wei, H. Luo, H. J. Lee in W. Jin. 2018. »Myricetin-Induced Brown Adipose Tissue Activation Prevents Obesity and Insulin Resistance in Db/Db Mice.« *European Journal of Nutrition* 57 (1): 391–403.
- Kenig, S., K. Kramberger, A. Petelin idr. 2021. »*Helichrysum italicum* ssp. *italicum* Infusion Promotes Fat Oxidation in Hepatocytes and Stimulates Energy Expenditure and Fat Oxidation after Acute Ingestion in Humans: A Pilot Study.« *Plants* 10 (8): 1516.

- Kenig, S., K. Kramberger, K. Šik Novak idr. 2022. »*Helichrysum italicum* (Roth) G. Don and *Helichrysum arenarium* (L.) Moench Infusions in Reversing the Traits of Metabolic Syndrome: A Double-Blind Randomized Comparative Trial.« *Food and Function* 13 (14): 7697–7706.
- Khanna, D., S. Khanna, P. Khanna, P. Kahar in B. M. Patel. 2022. »Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers.« *Cureus* 14 (2): e22711.
- Kramberger, K., D. Barlič-Maganja, Z. J. Pražnikar idr. 2022. »Whole Transcriptome Expression Array Analysis of Human Colon Fibroblasts Culture Treated with *Helichrysum italicum* Supports Its Use in Traditional Medicine.« *Journal of Ethnopharmacology* 296 (1): 115505.
- Kramberger, K., Z. Jenko Pražnikar, A. Baruca Arbeiter idr. 2021. »A Comparative Study of the Antioxidative Effects of *Helichrysum italicum* and *Helichrysum arenarium* Infusions.« *Antioxidants* 10 (3): 380.
- Lei, S., R. Z. Sun, D. Wang idr. 2016. »Increased Hepatic Fatty Acids Uptake and Oxidation by LRPPRC-Driven Oxidative Phosphorylation Reduces Blood Lipid Levels.« *Frontiers in Physiology* 7:270.
- Li, N., C. Cui, J. Xu, M. Mi, J. Wang in Y. Qin. 2024. »Quercetin Intervention Reduced Hepatic Fat Deposition in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Clinical Trial.« *American Journal of Clinical Nutrition* 120 (3): 507–517.
- Meier, E. M., L. Rein-Fischboeck, R. Pohl idr. 2016. »Annexin A6 Protein is Downregulated in Human Hepatocellular Carcinoma.« *Molecular and Cellular Biochemistry* 418 (1–2): 81–90.
- Monteiro, M., A. Farah, D. Perrone, L. C. Trugo in C. Donangelo. 2007. »Chlorogenic Acid Compounds from Coffee are Differentially Absorbed and Metabolized in Humans.« *Journal of Nutrition* 137 (10): 2196–22201.
- Naeini, F., Z. Namkhah, H. Tutunchi idr. 2021. »Effects of Naringenin Supplementation in Overweight/Obese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Study Protocol for a Randomized Double-Blind Clinical Trial.« *Trials* 22 (1): 801.
- Namkhah, Z., F. Naeini, S. Mahdi Rezayat, Mehdi Yaseri, S. Mansouri in M. Javad Hosseinzadeh-Attar. 2021. »Does Naringenin Supplementation Improve Lipid Profile, Severity of Hepatic Steatosis and Probability of Liver Fibrosis in Overweight/Obese Patients with NAFLD? A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial.« *International Journal of Clinical Practice* 75 (11): e14852.
- Park, I., R. Ochiai, H. Ogata idr. 2017. »Effects of Subacute Ingestion of Chlorogenic Acids on Sleep Architecture and Energy Metabolism Through Activity of the Autonomic Nervous System: A Randomised, Placebo-

- Controlled, Double-Blinded Cross-Over Trial.« *British Journal of Nutrition* 117 (7): 979–984.
- Pfeuffer, M., A. Auinger, U. Bley idr. 2013. »Effect of Quercetin on Traits of the Metabolic Syndrome, Endothelial Function and Inflammation in Men with Different APOE Isoforms.« *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 23 (5): 403–409.
- Raghavendra, M. P., P. R. Kumar in V. Prakash. 2007. »Mechanism of Inhibition of Rice Bran Lipase by Polyphenols: A Case Study with Chlorogenic Acid and Caffeic Acid.« *Journal of Food Science* 72 (8): E412– E419.
- Revuelta-Iniesta, R., in E. Al-Dujaili. 2014. »Consumption of Green Coffee Reduces Blood Pressure and Body Composition by Influencing 11 β -HSD1 Enzyme Activity in Healthy Individuals: A Pilot Crossover Study Using Green and Black Coffee.« *BioMed Research International*: 482704.
- Romero-Juárez, P. A., D. B. Visco, R. Manhães-de-Castro idr. 2023. »Dietary Flavonoid Kaempferol Reduces Obesity-Associated Hypothalamic Microglia Activation and Promotes Body Weight Loss in Mice with Obesity.« *Nutritional Neuroscience* 26 (1): 25–39.
- Shodehinde, S. A., A. O. Ademiluyi, G. Oboh in A. A. Akindahunsi. 2015. »Contribution of Musa Paradisiaca in the Inhibition of α -Amylase, α -Glucosidase and Angiotensin-I Converting Enzyme in Streptozotocin Induced Rats.« *Life Sciences* 133 (2): 8–14.
- Soga, S., N. Ota in A. Shimotoyodome. 2013. »Stimulation of Postprandial Fat Utilization in Healthy Humans by Daily Consumption of Chlorogenic Acids.« *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* 77 (8): 1633–1636.
- Sunkara, R., in M. Verghese. 2014. »Functional Foods for Obesity Management.« *Food and Nutrition Sciences* 5 (14): 1359–1369.
- Thom, E. 2007. »The Effect of Chlorogenic Acid Enriched Coffee on Glucose Absorption in Healthy Volunteers and Its Effect on Body Mass When Used Long-Term in Overweight and Obese People.« *Journal of International Medical Research* 35 (6): 900–908.
- Watanabe, T., S. Kobayashi, T. Yamaguchi, M. Hibi, I. Fukuhara in N. Osaki. 2019. »Coffee Abundant in Chlorogenic Acids Reduces Abdominal Fat in Overweight Adults: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial.« *Nutrients* 11 (7): 1617.
- Xue, H., M. Wei in L. Ji. 2023. »Chlorogenic Acids: A Pharmacological Systematic Review on Their Hepatoprotective Effects.« *Phytomedicine* 118 (1): 154961.