

Biodostupnost i zaštitni učinci polifenola

Kadoić, Antonija

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:724255>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam

Antonija Kadoić

6406/N

BIODOSTUPNOST I ZAŠTITNI UČINCI
POLIFENOLA
ZAVRŠNI RAD

Modul: Kemija i biokemija hrane

Mentor: Izv. prof. dr.sc. Irena Landeka Jurčević

Zagreb, 2015.

DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam
Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Biodostupnost i zaštitni učinci polifenola

Antonija Kadoić, 6406/N

Sažetak: Polifenoli su sveprisutne molekule u prirodi i široko rasprostranjene u hrani biljnog porijekla. Značajno su prisutni i u ljudskoj prehrani. Polifenoli pokazuju raznolike biološke učinke *in vitro* i *in vivo*, kojima potpomažu ljudsko zdravlje. Jedno od njihovih djelovanja je da štite stanice od oksidacijskih oštećenja uzrokovanih slobodnim radikalima i drugim oksidansima. Osim antioksidacijskog djelovanja, polifenoli imaju i druga djelovanja kao što su antiartritično, antitrombotsko, antiviralno, antibakterijsko djelovanje, itd. Svojim iznimnim svojstvima štite organizam čovjeka od nastanka i razvoja kardiovaskularnih bolesti, raka, neurodegenerativnih bolesti i mnogih drugih kroničnih bolesti. Kako bi polifenoli mogli djelovati, moraju biti biodostupni organizmu. Biodostupnost raznih polifenolnih spojeva se razlikuje od jednog polifenola do drugog i ovisi o njihovoj strukturi i metaboličkim reakcijama koje prolaze polifenoli. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se ustanovilo kako se mijenja biodostupnost svakog polifenola i mehanizme kojima djeluju u cilju potvrđivanja njihovih zaštitnih učinaka na ljudsko zdravlje.

Ključne riječi: biodostupnost, metabolizam polifenola, sulfatacija i glukuronidacija

Rad sadrži: 30 stranica, 3 slike, 2 tablice, 19 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u: Knjižnica
Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

Mentor: Izv. prof.dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Rad predan: rujan, 2015.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Final work

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
Undergraduate studies Nutrition
Department of Food Quality Control
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Bioavailability and protective effects of polyphenols

Antonija Kadoić, 6406/N

Abstract: Polyphenols are ubiquitous molecules in the nature, and widely spread in food of plant origin. They are considerable part of the human diet. Polyphenols exhibit a variety of biological effects in vitro and in vivo, which promote human health. One of their actions is to protect cells against oxidative damage caused by free radicals and other oxidants. In addition to the antioxidative action, the polyphenols have other activity, such as an antiarthritic, antithrombotic, anti-viral and antibacterial action. Its exceptional properties protect the human body from the occurrence and development of cardiovascular diseases, cancer, neurodegenerative diseases, and many other chronic diseases. In order to have protective effects, they have to be bioavailable to the organisms. The bioavailability of various polyphenol compounds are different from one another and depend on their structure and metabolic reactions. Further research is needed to determine how bioavailability of every polyphenol changes and mechanisms by which they work in order to confirm their protective effects on human health.

Key words: bioavailability, metabolism of polyphenols, sulfation and glucuronidation

Thesis contains: 30 pages, 3 figures, 2 tables, 19 references

Original in: Croatian

Final work in printed and electronic (pdf format) version is deposited in: Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb

Mentor: Irena Landeka Jurčević, PhD, Associate Professor

Thesis delivered: September 2015.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	TEORIJSKI DIO	2
	2.1. KLASIFIKACIJA POLIFENOLA	2
	2.1.1. FLAVONOIDI	2
	2.1.2. NE-FLAVONOIDI	4
	2.2. METABOLIZAM POLIFENOLA	4
	2.2.1. Metabolizam polifenola u gornjem GIT-u	5
	2.2.2. Apsorpcija polifenola u tankom crijevu	6
	2.2.3. Konjugacija i transport konjugata	7
	2.2.4. Metabolizam polifenola u kolonu	8
	2.3. BIODOSTUPNOST POLIFENOLA	10
	2.3.1. Flavonoli i flavanoni	10
	2.3.2. Antocijanini	11
	2.3.3. Flavoni	11
	2.3.4. Izoflavoni	12
	2.3.5. Flavan-3-oli	12
	2.3.6. Proantocijanidini	13
	2.3.7. Dihidrochalkoni	13
	2.3.8. Fenolne kiseline	14
	2.3.9. Lignani	15
	2.4. UTJECAJ SKLADIŠTENJA, PRIPREME I KUHANJA HRANE NA BIODOSTUPNOST POLIFENOLA	15
	2.5. ZAŠTITNI UČINCI POLIFENOLA	16
	2.5.1. Antioksidacijska aktivnost	16
	2.5.2. Kardiovaskularne bolesti	18
	2.5.3. Rak	19
	2.5.4. Neurodegenerativne bolesti	21
	2.5.5. Dijabetes	22
	2.5.6. Osteoporoza	23
	2.5.7. Ostala djelovanja polifenola	24
	2.5.8. Sinergizam polifenola	25
	2.6. HRANA BOGATA POLIFENOLIMA	25
3.	ZAKLJUČAK	28
4.	LITERATURA	29

1.UVOD

Polifenoli su biološki aktivne tvari vrlo rasprostranjene u prirodi i značajno prisutne u ljudskoj prehrani. Po strukturi to su aromatski spojevi s više hidroksilnih supstituenata. Rijetko se nalaze u slobodnom obliku u prirodi, uglavnom su u esterificiranom ili konjugiranom obliku (Čović i sur., 2009.).

Prisutni su u biljnoj hrani kao što je voće, povrće, žitarice, leguminoze, čokolada te u napicima poput čaja, kave i vina. Voće poput jabuke, kruške, grožđa, trešnje i raznog bobičastog voća sadrže do 200-300 mg polifenola na 100 g mase. U pravilu, čaša crvenog vina ili šalica čaja ili kave sadrži oko 100 mg polifenola. Cjelokupna prehrana pridonosi ukupnom unosu polifenola. Dnevni unos polifenola je puno veći od unosa bilo kojeg drugog antioksidansa, oko deset puta veći nego unos vitamina C i 100 puta veći nego dnevni unos vitamina E i karotenoida (Scalbert i sur., 2005.).

Postoji više od 8000 različitih vrsta polifenolnih spojeva koji su široko rasprostranjeni u ljudskoj prehrani. Neki polifenoli, primjerice kvercetin, nađeni su u svim namirnicama i piću prirodnog porijekla (u voću povrću, žitaricama, mahunarkama, voćnim sokovima, čaju, vinu, itd.), dok se drugi karakteristično pojavljuju u pojedinim namirnicama (flavanoni u voću iz roda *Citrus*, izoflavoni u soji) (Čović i sur., 2009.).

Epidemiološke studije upućuju da veći unos voća i povrća u prehrani može smanjiti rizik od mnogih kroničnih bolesti zahvaljujući sadržaju polifenola. Polifenoli imaju jaka antioksidacijska svojstva pa stoga štite stanice od oštećenja uzrokovanog oksidacijskim stresom, čime se smanjuje rizik od bolesti poput kardiovaskularnih bolesti, osteoporoze, dijabetesa, raka i neurodegenerativnih bolesti. Iako postoje brojni dokazi o povoljnim učincima polifenola u liječenju i prevenciji najčešćih bolesti današnjeg vremena, zaštitni učinci ovise o samoj biodostupnosti polifenolnih spojeva u organizmu. Biodostupnost polifenola je relativno niska zbog slabe apsorpcije u probavnom sustavu i ovisi o vrsti spoja, kemijskoj strukturi, opsegu konjugacije i individualnosti crijevne mikrobiote (Shivashankara i Acharya, 2010.).

Razlike u crijevnoj mikrobioti mogu uzrokovati promjene u apsorpciji polifenola. Sve veće značenje se pridaje istraživanju metaboličkih putova polifenola kao i bioloških značajki nastalih metabolita koji utječu na zdravlje ljudi. Različiti metaboliti se različito apsorbiraju i imaju drugačiji učinak na organizam.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. KLASIFIKACIJA POLIFENOLA

Daleko najveći izvor polifenola upravo su biljke pa je tako više od 8000 polifenolnih sastavnica otkriveno u raznim biljnim vrstama. Oni kao njihovi sekundarni metaboliti čine vrlo raznoliku skupinu kemijskih spojeva, koje možemo na temelju njihove strukture i sličnih kemijskih svojstava svrstati u nekoliko definiranih grupa, a svi nastaju od zajedničkog intermedijera, fenilalanina, odnosno bliskog prekursora, šikiminske kiseline (Pandey i sur., 2009.).

Biljkama primarno služe kao molekule uključene u obranu od UV zračenja ili napada patogena, pigmentaciju, rast i razmnožavanje (Manach i sur., 2004.).

Fenolni spojevi imaju najmanje jedan aromatski prsten s priključenom jednom ili više hidroksilnih skupina te se svrstavaju pod flavonoide i ne-flavonoide (Del Rio i sur, 2013.). Polifenoli imaju više od jedne polifenolne hidroksilne skupine vezane na jedan ili više benzenskih prstena.

2.1.1. FLAVONOIDI

Flavonoidi su polifenolni spojevi koji obuhvaćaju petnaest ugljikovih atoma raspoređenih unutar dva aromatska prstena povezanih s piranskim prstenom. Glavni podrazredi flavonoida su flavoni, flavonoli, flavan-3-oli, izoflavoni, flavanoni i antocijanidini. Ostale grupe flavonoida koji se u hrani nalaze u vrlo malim količinama su halkoni, dihidrohalkoni, dihidroflavonoli, flavan-3,4-dioli, kumarini i auronni (Pandey i dr., 2009., Manach i dr., 2004.).

Flavonoli - su široko rasprostranjeni fenolni spojevi koji se pojavljuju u skoro svim biljkama. Jedan od najpoznatijih flavonola je kvercetin, koji se u obilju nalazi u jabukama, luku i čaju. Osim kvercetina, kempferol, isorhamnetin i miricetin su najčešći flavonoli, uobičajeno se nalaze u obliku glikozida s konjugacijom koja se pojavljuje na 5, 7, 3', 4', i 5' mjestu.

Flavoni - strukturno su slični flavonolima, osim što im nedostaje hidroksilna skupina na C-3 atomu. Nisu rasprostranjeni kao flavonoli, iako su značajne količine nađene u celeru,

peršinu i sličnim biljkama. Flavoni imaju veliku mogućnost supstituiranja, kao što je hidroksilacija, metilacija, O- i C-glikolizacija, te alkilacija.

Izoflavoni - se strukturno razlikuju od ostalih flavonoida po tome što imaju svoj B prsten vezan na C-3 atom umjesto na C-2 atom. Nađeni su isključivo u mahunarkama i soji. Značajne količine daidzeina i genisteina se pojavljuju u soji uglavnom u obliku 7-O-(6''-O-acetil)glukozida. Fermentirani proizvodi od soje mogu biti bogati aglikonima, što je rezultat hidrolize glikozida, a proizvodi čija proizvodnja uključuje zagrijavanje, primjerice sojino mlijeko i tofu, sadrže smanjene količine izoflavona, većinom u formi daidzeina i genisteina koji su rezultat degradacije malonil- i acetilglukozida (Del Rio i sur., 2013.). Zajedno s lignanima čine skupinu fitoestrogena, zbog strukture koja je slična strukturi estrogena.

Flavanoni - Karakterizira ih odsutnost dvostruke veze na C-2 atomu, a pojavljuju se kao hidroksilni, glikolizirani i O-metilizirani derivati. U izrazito velikim količinama nalaze se u citrusnom voću i to posebice u kori. Najčešći glikozid flavanona je hesperedin (Del Rio i sur., 2013.). Rutinozidi flavanona su bez okusa za razliku od konjugata neohesperidozida kao što su neohesperidin koji je zaslužan za gorak okus gorke naranče i naringin koji je zaslužan za gorak okus grejpa.

Antocijanidini - Najpoznatiji antocijanidinski aglikoni su pelargonidin, cijanidin, delfinidin, peonidin, petunidin i malvidin koji zajedno sa šećerima i organskim kiselinama stvaraju glikozide (antocijane) raznih boja u rasponu od narančastih i crvenih do plavih i ljubičastih nijansa (Del Rio i sur., 2013.). Iako daju predivne boje voću i cvijeću antocijani su vrlo nestabilni na svjetlu, pri povišenoj temperaturi i pH.

Flavan-3-oli- su najraširenija i najkompleksnija podgrupa flavonoida koja obuhvaća velik broj spojeva počinjajući od najjednostavnijih monomera (katehini, epikatehini, galokatehini, i epigalokatehini), dimera do oligomera i polimernih kondenzata (proantocijanidini). Proantocijanidini nastaju polimerizacijom flavanolnih monomera, mogu biti sastavljeni od 50 jedinica a još se nazivaju i taninima. Proantocijanidini koji se sastoje uglavnom od jedinica monomera zovu se procijanidini i od svih vrsta proantocijanidina u biljkama, oni se nalaze u najvećoj količini. Manje poznati proantocijanidini su prodelfinidini koji su sastavljeni od epigalokatehinskih jedinica te propelargonidini koji su sastavljeni epiafzelekina. Poznato je da zeleni čaj sadrži velike količine monomernih flavanola.

Dihidrohalkoni- su mala grupa flavonoida koja ima otvoren C-prsten, te imaju ograničen značaj u prehrani. U jabukama se mogu naći florentin-2'-O-glukozid (floridzin) i florentin-2'-O-(2''-O-xylosyl)glukozid. Crveni čaj (rooibos čaj) sadrži aspalathin

(2',3,4,4',6'-pentahydroxydihydrochalcone-3'-C-glucoside) i nothofagin (2',4,4',6'-tetrahydroxydihydrochalcone-3'-C-glucoside) (Del Rio i sur, 2013.).

2.1.2. NE-FLAVONOIDI

Neflavonoidi su spojevi jednostavnije građe od flavonoida i sastoje se od jednog benzenskog prstena.

Fenolne kiseline - imaju veliki prehrambeni značaj, te čine otprilike trećinu polifenolnih spojeva u prehrani. Prema strukturi dijele se u dva razreda: derivati hidroksibenzojeve kiseline i derivati hidroksicimetne kiseline. U hidroksicimetne kiseline se ubrajaju kava kiselina, klorogenska kiselina, kumarinska kiselina, ferulinska kiselina, sinapinska kiselina, a u hidroksibenzojeve galna kiselina, protokatehinska kiselina, p-hidroksibenzojeva kiselina. Visoki sadržaj fenolnih kiselina ima bobičasto voće, kivi, jabuke, kruške. Najraširenija fenolna kiselina je galna kiselina koja se pojavljuje kao kompleksni šećerni ester u galotanimima. Slični elagitanini, koji se temelje na elaginskoj kiselini su daleko rasprostranjeniji u odnosu na galotanine i nalaze se u raznolikoj hrani. Hidroksicimetne kiseline u prirodi su najčešće prisutne kao esteri ili različiti konjugirani oblici. Najpoznatiji ester hidroksicimetne kiseline je klorogenska kiselina koja nastaje esterifikacijom kava i kininske kiseline.

Stilbeni- su nađeni u hrani u izrazito malim količinama. Glavni stilben je resveratrol, koji se nalazi u crnom vinu. Resveratrol se javlja kao cis i trans izomer ali i kao konjugirani derivati. Derivati stilbena u crnom vinu su u vrlo niskim koncentracijama u usporedbi s koncentracijama ostalih fenolnih spojeva.

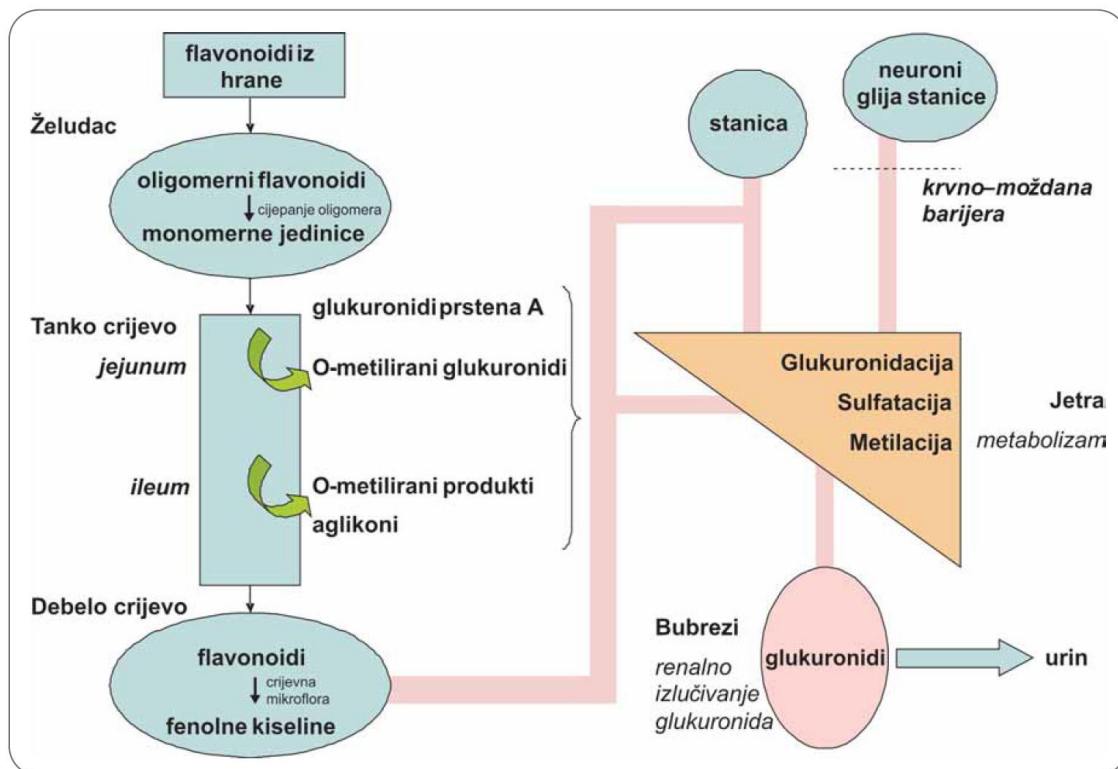
Lignani - su kemijske komponente koje se nalaze u biljkama i sastoje se od dvije fenil-propan jedinice. Laneno sjeme, sjeme sezama, leguminoze i žitarice bogate su lignanima. Najpoznatiji biljni lignani su secoisolariciresinol i matairesinol, a uz njih potrebno je spomenuti i pinoresinol, te lariciresinol.

2.2. METABOLIZAM POLIFENOLA

Kako bi se razumjela biodostupnost pojedinih polifenola potrebno je znati metaboličke procese kojima se polifenoli podvrgavaju. Danas je poznato da se polifenoli, nakon unosa, podvrgavaju metabolizmu, te je njihova koncentracija u krvi znatno niža unatoč visokom

unosu polifenola prehranom. Budući da se veoma mali dio polifenola izlučuje nepromijenjen iz organizma, za očekivati je da na djelovanje polifenola u organizmu ne utječu samo ishodišne molekule, već i njihovi metaboliti. Stoga se sve veće značenje pridaje istraživanju metaboličkih procesa polifenola u organizmu, kao i bioloških značajki nastalih metabolita.

U želucu pri niskom pH odvija se cijepanje oligomernih proantocijanidina u monomerne jedinice. Sve podvrste flavonoida podliježu intenzivnom metabolizmu u jejunumu i ileumu tankog crijeva, a njihovi metaboliti portalnom venom dolaze u jetru gdje se dalje metaboliziraju. Mikroflora debelog crijeva razgrađuje flavonoide u manje fenolne kiseline koje se mogu apsorbirati. Metabolizam se odvija i u drugim različitim tipovima stanica. Sudbina velikog dijela metabolita jest izlučivanje putem bubrega (slika 1.) (Spencer, 2003.).



Slika 1. Prikaz nastajanja flavonoidnih metabolita i konjugata u čovjeka (Spencer, 2003.).

2.2.1. Metabolizam polifenola u gornjem GIT-u

Promjene u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta (GIT) nisu intenzivne te polifenoli u tanko crijevo uglavnom dopijevaju u nepromijenjenom obliku. Nakon unosa

dijetalnih polifenola, već u usnoj šupljini dolazi do hidrolize flavonoidnih glikozida s glukoznim šećernim jedinicama poput kvercetin 4'-glukozida i genistein-7-glukozida (Walle i sur., 2005.).

Nakon toga uneseni polifenoli dopijevaju do želuca gdje se događa slaba apsorpcija jednostavnih fenolnih kiselina, te osim apsorpcije fenolnih kiselina nema značajnijih metaboličkih procesa.

2.2.2. Apsorpcija polifenola u tankom crijevu

Brojni čimbenici utječu na apsorpciju probavljenih komponenata u tankom crijevu. Možemo ih podijeliti u dvije osnovne skupine: fitokemijski poput strukture molekula, lipofilnosti, pKa i topljivosti te biološki u koje ubrajamo pH lumena, permeabilnost membrane i učinak prvog prolaska kroz jetru (Spencer, 2003.).

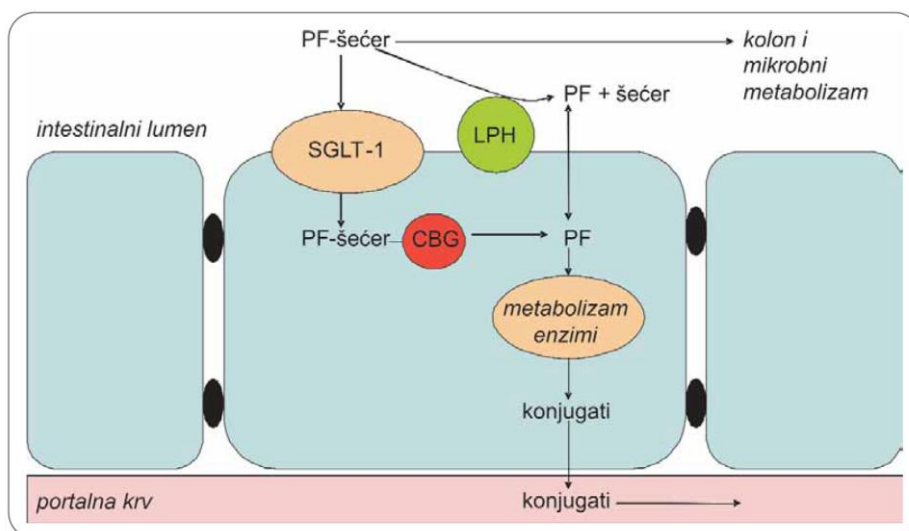
Pri tom najveći utjecaj na intestinalnu apsorpciju pokazuju strukturalni parametri poput molekulske mase, glikozilacije i esterifikacije. Povećanjem molekulske mase, smanjuje se mogućnost apsorpcije u tankom crijevu. Iz tog razloga visokomolekularni proantocijanidini (kondenzirani tanini, spojevi građeni od podjedinica flavanola) gotovo uopće nisu apsorbirani u tankom crijevu.

Većina flavonoida, izuzev flavanola, u hrani se nalaze u obliku glikozida, a tip šećerne jedinice znatno utječe na apsorpciju pojedinih flavonoida u tankom crijevu. Tako se kvercetin-3-O- β -glukozid mnogo bolje apsorbira od rutina (ramnoglukozida kvercetina) pa čak i od pripadajućeg aglikona.

Iako su polifenolni glikozidi općenito preniske lipofilnosti da bi mogli pasivno difundirati kroz biološke membrane poput aglikona, dva su mehanizma koja objašnjavaju bolju apsorpciju kvercetin-3-O- β -glukozida u odnosu na aglikon kvercetin.

U prvi je uključen membranski transporter SGLT-1 (o natriju ovisan glukozni transporter). Njime se glukozidi transportiraju u lumen enterocita gdje su potom supstrati za citosolnu β -glukozidazu (CBG) široke specifičnosti.

U drugi mehanizam uključena je laktaza–florizin hidrolaza (LPH) smještena na membrani enterocita s aktivnim mjestom okrenutim prema lumenu crijeva. Svojom aktivnošću otpušta aglikone koji potom mogu pasivno difundirati preko membrane (slika 2.) (Németh i sur., 2003., Scalbert i sur., 2002.).



Slika 2. Model apsorpcije flavonoidnih glikozida (polifenol-šećer, PF-šećer) (Németh i sur., 2003.).

U tankom crijevu se apsorbira većina flavonoidnih glikozida te se cijepaju pomoću crijevne bakterije ili ljudskog enzima β -glikozidaze čime nastaje aglikon. Samo 5% prehrambenih polifenola se apsorbira u tankom crijevu, dok ostalih 95% unosa prolazi do debelog crijeva gdje se fermentira pod utjecajem mikrobiote. Aglikoni i konjugati glukuronida se prebacuju u jetru.

2.2.3. Konjugacija i transport konjugata

Konjugacija polifenola uključuje reakcije glukuronidacije, sulfatacije i metilacije. Glavna mjesta konjugacije su tanko crijevo (osobito ileum) i jetra (Manach i sur., 2004.).

Sulfatacija i glukuronidacija

Flavonoidi najčešće podliježu reakciji glukuronidacije koja ovisi o strukturi molekule. Glukuronidaciju kataliziraju enzimi UGT (UDP-glukuronozil transferaze), a pretpostavlja se da najvažniju ulogu imaju UGT1A9 i UGT1A3, koji su prisutni u crijevima i jetri (Chen i sur., 2008.).

Iako se sulfatacija odvija uz veći afinitet enzima prema supstratu, kinetika sulfatacije već je pri manjem povećanju koncentracije supstrata inhibitorna. S druge pak strane, glukuronidacija se odvija uz veću učinkovitost i kapacitet te je dominantan metabolički put u širokom rasponu koncentracije supstrata i u jetri i u crijevima (Zhang i sur., 2007.).

Na promjenu djelovanja flavonoida konjugacija utječe različito. Manach i sur. su pokazali da sulfatni esteri i glukuronidi djelomice zadržavaju antioksidacijsko djelovanje te i dalje odgađaju *in vitro* oksidaciju niskomolekularnih lipoproteina.

Međutim, istraživanja Zhanga i sur. su pokazala da glukuronidacija flavonoida smanjuje njihove biološke učinke. Glukuronidi daidzeina i genisteina imaju 10 odnosno 40 puta niži afinitet prema estrogenim receptorima u usporedbi s pripadajućim aglikonima (Scalbert i sur., 2002.).

Metilacija

Flavanoli su u usporedbi s drugim flavonoidima podložniji metilaciji u jejunumu, što je objašnjeno specifičnošću katehol-O-metiltransferaze (COMT) prema ovim spojevima. Procijanidni dimeri građeni od podjedinica flavanola u manjem se dijelu metiliraju u odnosu na nekonjugirane flavanole jer je tijekom njihovog cijepanja metabolizam ograničen. U jetri se odvija daljnja metilacija katehina, kao i druge vrste konjugacijskih procesa.

Metilacija može utjecati na smanjenje toksičnosti flavonoida i općenito polifenola. Naime, većina polifenola sadrži kateholne grupe koje *in vivo* mogu biti oksidirane u toksične kinone. Slični kinoni nastali iz endogenih estrogena i kateholamina, dovode do nastajanja superoksidnih radikala kroz reakciju s nukleofilnim molekulama u stanicama. Reakcija metilacije kvercetina objašnjava izostanak karcinogenog djelovanja *in vivo* unatoč dobro definirane mutagenosti *in vitro* (Scalbert i sur., 2002.).

2.2.4. Metabolizam polifenola u kolonu

Nakon reakcija glukuronidacije, sulfatacije i metilacije, metaboliti polifenola imaju dvije vrste putova. Jedan put vodi metabolite polifenola u plazmu, koji se zatim izlučuju putem bubrega u urin, a drugi put vodi do transporta u debelo crijevo.

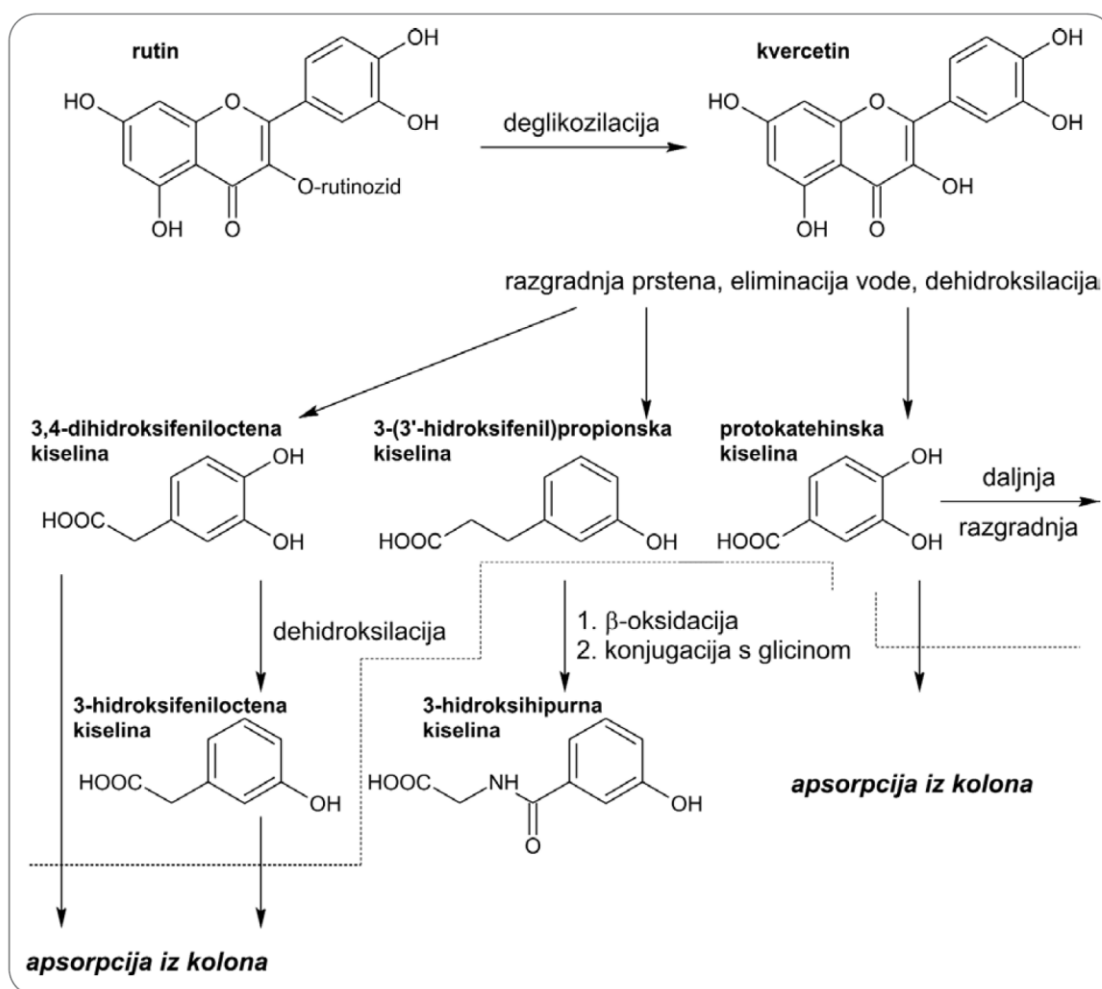
U debelo crijevo dopijeva velik broj unesenih polifenola (80-90%), uključujući one koji se nisu apsorbirali u tankom crijevu i one polifenole koji su se apsorbirani i metabolizirani (u jetri ili tankom crijevu), te transportirani do debelog crijeva. Debelo crijevo sadrži bogatu mikrobiotu (10^{12} mikroorganizama/cm³) koja ima veliku katalitičku i hidrolitičku sposobnost, što dovodi do razgradnje polifenola i nastajanja velikog broja novih metabolita (druga faza metabolizma).

Najčešće reakcije kojima su polifenoli izloženi su hidroliza, dehidroksilacija, demetilacija, cijepanje prstena i brza dekonjugacija. Za razliku od enzima čovjeka, mikroflora katalizira razgradnju flavonoida u jednostavnije molekule poput fenolnih kiselina. Velika

varijabilnost u opsegu metabolizma u kolonu odraz je inter- i intra- individualnih razlika u mikroflori na koju utječu dob, stres, bolesti i prehrana (Aura, 2008.).

Na slici 3. prikazan je metabolički put rutina (kvercetin-ramnozilglukozid) koji u vrlo visokom postotku (preko 80%) dopijeva u nepromijenjenom obliku u kolon. Najprije dolazi do hidrolize β -glukozidazom i β -ramnozidazom u kvercetin, čime je naglašena važnost crijevne mikroflore u njegovoj bioraspoloživosti (Rechner i sur., 2004., Olthof i sur., 2003.).

Razgradnjom prstena A općenito nastaju fenolne kiseline poput derivata feniloctene kiseline koji su karakteristični produkti za flavonole i derivata fenilpropionske kiseline koje nastaju metaboliziranjem spojeva iz drugih podskupina flavonoida kao i fenolnih kiselina. U jetri se dalje odvija β -oksidacija do benzojeve kiseline odnosno konjugacija s glicinom do hipurne kiseline. Antioksidacijsko djelovanje većine konjugata nastalih u jetri smanjeno je ili izostaje.



Slika 3. Predloženi metabolički put rutina (Rechner i sur., 2004.).

2.3. BIODOSTUPNOST POLIFENOLA

2.3.1. Flavonoli i flavanoni

Nakon unosa luka, soka od jabuke i čaja primijećena je određena razina kvercetina u plazmi. 30 minuta nakon unosa luka koji je sadržavao 275 μmol glukozida flavonola, u obliku quercetin-4'-O-glucoside i quercetin-3,4'-O-diglucoside, u plazmi su se nalazili oblici quercetin-3'-O-sulfate, quercetin-3-O-glucuronide, isorhamnetin-3-O-glucuronide, i dva djelomično identificirana metabolita quercetin-O-diglucuronide i quercetin-O-glucuronide-O-sulfat, što ukazuje na cijepanje konjugiranih jedinica glukoze probavnom traktu i metabolizam aglikona prije ulaska metabolita u krvožilni sustav (Del Rio i sur., 2013.).

Još više različitih i kompleksnijih metabolita je pronađeno u urinu što ukazuje na daljnji metabolizam kvercetina. Većina metabolita je izlučena 12 sati nakon unosa određene količine luka. Osim unosom luka, kvercetin se unosio i sokom od rajčice koji je sadržavao 176 μmol kvercetin-3-O-rutinozida, nakon čega su u plazmi detektirani kvercetin-3-O-glukuronid i izorhamnetin-3-O-glukuronid. Ovi metaboliti su se duže zadržali u plazmi što je karakteristično za apsorpciju u debelom crijevu. Znači da kvercetin-3-O-rutinozid prolazi kroz tanko crijevo i dolazi do debelog crijeva gdje se cijepa pod utjecajem mikrobiote debelog crijeva, i podvrgava reakcijama metilacije i glukuronidacije prije apsorpcije u plazmu (nastaju metilni i glukuronidni metaboliti), dok kvercetin oslobođen cijepanjem kvercetin glukozida u tankom crijevu podliježe glukuronidaciji, metilaciji ali i sulfataciji pa uz metabolite glukuronida i metila, nastaju i metaboliti sulfata.

Flavanoni su bili istraženi na primjeru unosa 250 ml soka od naranče koji je sadržavao 168 μmol hesperitin-7-O-rutinozida i 12 μmol naringenin-7-O-rutinozida. U plazmi se nalazili hesperitin-7-O-glukuronid i hesperitin-O-glukuronid, dok u urinu uz ta dva metabolita su se nalazili i ostali metaboliti. Razlika između vrsta hesperitin metabolita u plazmi i urinu je pokazala kako se događa faza 2 metabolizma. Od metabolita naringenina nijedan nije nađen u plazmi, dok je urin sadržavao naringenin-7-O-glukuronid, naringenin-4'-O-glukuronid i naringenin-O-diglukuronid. Zapažene su različite razine izlučivanja metabolita hesperitina i naringenina, što se pripisuje većoj biodostupnosti naringenin-7-O-rutinozida od hesperitin-7-O-rutinozida, upućujući na to da 3' i 4' supstituenti imaju utjecaj na apsorpciju (naringenin sadrži hidroksilnu grupu na 4' C atomu, dok hesperitin sadrži hidroksilnu skupinu na 3' atomu i metoksi skupinu na 4' atomu). Koncentracija hesperitin-O-glukuronida u plazmi je veća

nego koncentracija metabolita kvercetin-3-O-rutinozida iako su uneseni u skoro istoj količini, te zajedno s izlučenim većim količinama metabolita iz soka od naranče, ukazuje na to da su metaboliti hesperitin-7-O-rutinozida bolje apsorbirani u debelom crijevu od metabolita kvercetina-3-O-rutinozida (Del Rio i sur., 2013).

2.3.2. Antocijanini

Antocijanini ne podliježu metaboličkim reakcijama stvaranja glukuronidnih i sulfatnih metabolita, te je njihova apsorpcija i izlučivanje je ograničeno. Smatra se da antocijanini se strukturno pregrađuju kao odgovor na pH, a to se događa *in vivo* prolaskom antocijanina iz područja niskog pH u želucu u područje neutralnijeg pH u tankom crijevu. Razlike u apsorpciji različitih tipova antocijanina upućuju da apsorpcija ovisi o kemijskoj strukturi i tipu konjugacije antocijanina. U istraživanju u kojem su svinje hranjene kupinama, pelargonidin je bio bolje apsorbiran nego cijanidin glukozidi (Shivashankara i Acharya, 2010.).

Teško je odrediti biodostupnost antocijanina zbog suplemenata koji sadrže nekoliko strukturno različitih antocijanina te zbog reakcija koje omogućuju pretvorbu cijanidina u peonidine, delfinidina u petunidine i petunidine u malvidine. Maline sadrže više od 10 antocijanina u obliku cijanidin- i pelargonidin-3-O-glikozida, dok borovnice sadrže više od 14 antocijanina koji obuhvaća 3-O-glukozide, -galaktozide i -arabinozide cijanidina, delfinidina, petunidina i malvidina. Slični sastav antocijanina nađen je u jagodama i kupinama jer obadvoje vrste voća sadrže prevladavajući oblik antocijanina, pelargonidin-3-O-glukozid u jagodama i cijanidin-3-O-glukozid u kupinama. Pelargonidin-3-O-glukozid se metabolizira do manjeg broja produkta i bolje se apsorbira u odnosu na cijanidin-3-O-glukozid. Bolja apsorpcija ovisi o njegovoj strukturi. Cijanidin-3-O-glukozid je 3',4'-dihidroksi analog pelargonidinu-3-O-glukozidu. Kao što je i prije spomenuto, kod apsorpcije narigenina i hesperitina, supstituenti na 3' i 4' poziciji mogu utjecati na apsorpciju.

2.3.3. Flavoni

Istraživanja o biodostupnosti flavona su relativno rijetka u usporedbi s ostalim flavonoidima. Jedan eksperiment je pokazao da apsorpcija flavona baicaleina i wogonina je drugačija zbog vezane metoksi grupe na C-8, koja smanjuje apsorpciju wogonina za otprilike 50% (Del Rio i sur., 2013.).

Unosom C-vezanih konjugata flavona (viteksina, izoviteksina, orientina i izoorientina), u plazmi i urinu nisu nađeni ni flavoni niti njegovi metaboliti što upućuje da komponente nisu bile apsorbirane u tankom ili debelom crijevu, te da mikrobiota debelog crijeva nije sposobna pocijepati takve komponente.

2.3.4. Izoflavoni

Metaboliti izoflavona apsorbiraju se u krvožilni sustav iz tankog i debelog crijeva. Također je potvrđeno da izoflavoni, osobito daidzein, su visoko biodostupni u odnosu na ostale polifenole. Postoje dvije vrste metaboličkih putova kojima daidzein prolazi, a njegov put ovisi o ispitanicima i njihovoj crijevnoj mikrobioti. Neki ispitanici stvaraju ekvol, a drugi O-desmethylangolensin.

Ekvol je izoflavandiol, nesteroidni estrogen i nastaje iz daidzeina pomoću mikrobiote u crijevima. Ne mogu svi ljudi proizvesti ekvol, samo 30-50% populacije imaju sposobnost stvaranja ekvola jer imaju potrebnu crijevnu bakteriju. Ekvol nastaje putem dihidrodadzeina i tetrahidrodadzeina, dok O-desmethylangolensin putem 2' dehidro-O-desmethylangolensina.

Metabolizam genisteina je drugačiji od metabolizma daidzeina. Genistein se prvo reducira do dihidrogenisteina, te se dalje metabolizira do nastanka 6'-hydroxy-O-desmethylangolensina.

2.3.5. Flavan-3-oli

Katehin i epikatehin imaju različite metaboličke putove što se vidi u omjerima njihovih metabolita koji su podvrgnuti O-metilaciji. Stehiometrija također utječe na metaboličke putove što je vidljivo različitim količinama (+)- i (-)-epikatehina u plazmi i urinu.

U istraživanju u kojem se proučavala biodostupnost enantiomera različitih monomera flavan-3-ola, unesene su jednake količine (-)-epikatehin, (-)-katehin, (+)-epikatehin, (+)-katehin, te se mjerila njihova biodostupnost. Dobiveni su rezultati da najveću biodostupnost ima (-)-epikatehin, zatim (+)-epikatehin i (+)-katehin imaju jednaku biodostupnost te (-)-katehin koji ima najmanju biodostupnost među ovim izomerima (Del Rio i sur., 2013.).

Istraživanja o biodostupnosti flavan-3-ola često podrazumijevaju suplementaciju zelenim čajem ili proizvodima od kaka. Konzumacijom 40 g tamne čokolade koja je sadržavala 282 μmol epikatehina, razina metabolita epikatehina je naglo porasla što je

karakteristično za apsorpciju u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Visoka razina izlučivanja metabolita epikatehina je potvrđena mnogim istraživanjima, bez obzira unosi li se kakaom ili zelenim čajem.

Zeleni čaj sadrži velike količine monomera flavan-3-ola. Osim (-)-epikatehina i (+)-katehina koji se nalaze u kakau, zeleni čaj sadrži još i gallocatechine i 3-O-gallolizirane flavan-3-ole. Dominiraju (-)-epigallocatechin-3-O-gallate, (-)-epigallocatechin i (-)-epicatechin.

Flavan-3-oli iz zelenog čaja se apsorbiraju u tankom crijevu. Pokazalo se da je (-)-epicatechin vrlo biodostupan, te se apsorpira i izlučuje u puno većem opsegu u usporedbi s ostalim flavonoidima, s isključenjem izoflavona koji su isto iznimno biodostupni.

Za razliku od epigallocatechina, koji se apsorbiraju u određenom opsegu te na koje povećanje doze ne uzrokuje povećanje apsorpcije, epicatechini se čak i pri velikim unosima lako apsorbiraju. Glavni metabolit (-)-epicatehina u ljudi je (-)-epicatechin-3'-O-glucuronid i sulfatni metaboliti se nakupljaju u plazmi pri neznatno nižim koncentracijama.

2.3.6. Proantocijanidini

Većina proantocijanidina prolazi nepromijenjena do debelog crijeva gdje se pod utjecajem crijevne mikrobiote katabolizira dajući raznovrsne fenolne kiseline i aromatske spojeve. Te fenolne kiseline imaju antioksidativna svojstva. Biološki efekti proantocijanidina se uglavnom pripisuju njihovim produktima nastalih razgradnjom u debelom crijevu, što znači da fenolne kiseline i valerolaktoni doprinose biološkim svojstvima proantocijanidina.

2.3.7. Dihidrohalkoni

Većina istraživanja koja se provodila o biodostupnosti dihidrohalkona je bila ograničena na jabuke, sok od jabuke i crveni čaj (rooibos čaj). Nakon unosa jabuke i soka od jabuke, glavni sastojci florentin glukozidi, podvrgavaju se cijepanju u tankom crijevu čime se oslobađa florentin. Florentin je dihidrohalkon koji se glukuronidizira u florentin-2'-O-glucuronid i zatim se pojavljuje u krvožilnom sustavu. U istraživanju u kojem koristio sok od jabuke i piće bogato polifenolima, glavni dihidrohalkoni u urinu su bili florentin-2'-O-glucuronid s manjim količinama još dva dodatna florentin-O-glukuronida i florentin-O-glukuronid-sulfat, čija je ekskrecija bila 5% unosa i kod zdravih ispitanika i kod ispitanika s

ileostomijom, što pruža daljnje dokaze o apsorpciji ovih sastojaka u tankom crijevu (Del Rio i sur., 2013.).

Postoje ograničene informacije o dihidrohalkonima u doticaju s mikrobiotom debelog crijeva. Bakterije debelog crijeva pretvaraju dihidrohalkone u propionske kiseline koje imaju vezane hidroksifenilne grupe. Glavni sastojci crvenog čaja su C-vezani glukozidi dihidrohalkona, aspalathin i nothofagin, manje količine C-glukozida flavanona i flavona i O-glukozidi flavonola. Fermentacijom se smanjuje količina dihidrohalkona, a povećava C-glukozidi flavanona. Aspalathin se apsorbira u tankom crijevu i njegova biodostupnost je izrazito mala, većina metabolita aspalathina se izluči putem urina. Nemogućnost nakupljanja aspalathina u granicama detekcije u plazmi ukazuje na to da se C-glukozidi ne mogu tako lako cijepati pa dihidrohalkoni prolaze kroz tanko crijevo.

2.3.8. Fenolne kiseline

Slobodne kiseline su 10 do 17 puta više biodostupne nego esterificirane fenolne kiseline (Shivashankara i Acharya, 2010.). Fenolne kiseline se apsorbiraju u želucu i tankom crijevu dok se esterificirane kiseline metaboliziraju u debelom crijevu pod utjecajem crijevne mikrobiote. Apsorpcija esterificiranih oblika fenolnih kiselina, kao što je klorogenska kiselina je niža u usporedbi slobodnim fenolnim kiselinama.

Elagitanini su derivati elaginske kiseline, jedne od fenolnih kiselina. Elagitanini se nalaze u voću kao što je nar, jagode, maline, orasi. Najpoznatiji elagitanini su punikalin i punikalagin koji se nalaze u soku nara. Neki elagitanini se podvrgavaju kiseljoj hidrolizi iz čega se onda oslobađa slobodna elaginska kiselina koja se apsorbira odmah u želucu ili iz proksimalnog dijela tankog crijeva.

Kada elagitanini ili elaginska kiselina dosegnu distalni dio tankog crijeva i debelo crijevo tamo se metaboliziraju pomoću crijevne mikrobiote, stvarajući urolitine A i B koji se apsorbiraju i prolaze daljnji metabolizam. *In vivo* pretvaranje elagitanina u elaginsku kiselinu je limitirajući korak u nastajanju urolitina u debelom crijevu.

Nadalje, fekalna inkubacija elagitanina nije osigurala urolitin glukuronide pri izlučivanju putem urina. To ukazuje da se glukuronidizacija urolitina događa u stjenci debelog crijeva i u postapsorpciji u jetrima (Del Rio i sur., 2013.).

Elagitanini, iako se apsorbiraju u tankom crijevu i podliježu djelovanju crijevne mikrobiote, slabo su biodostupni.

Klorogena kiselina, koja se u velikim količinama nalazi u zrnu kave, je skup spojeva, odnosno konjugata hidroksicimetnih kiselina s primjerice kininskom ili vinskom kiselinom (Del Rio i sur., 2013.).

Prvenstveno 3-O-, 4-O- i 5-O-kafeoil kininska kiselina su najčešće konzumirane klorogene kiseline. 30% unosa klorogene kiseline se apsorbira u tankom crijevu, a 70% uzete količine klorogene kiseline prolazi kroz tanko crijevo do debelog crijeva gdje podliježu djelovanju mikrobiote debelog crijeva. Urinarno izlučivanje, prvenstveno metabolita klorogene kiseline, kod zdravih ispitanika je bilo 29.2% unosa, dok kod pacijenata s ileostomijom urinarno izlučivanje je bilo 8.0% što prikazuje da debelo crijevo utječe na povećanje biodostupnosti klorogene kiseline (Del Rio i sur., 2013.).

2.3.9. Lignani

Raznolik niz lignana se pretvara u enterdiol i enterolakton pomoću mikrobiote ljudskog probavnog sustava. Stvaranje enterolaktona je sporije nego stvaranje enterodiola zbog različitog omjera bakterija koje proizvode enterolakton i enterodiol koji je 1:2000 u korist enterodiola (Del Rio i sur., 2013.). To znači da ljudi koji imaju veću pokretljivost debelog crijeva imaju manje vremena za pretvornu biljnih lignana u enterolaktone nego ljudi s sporijom pokretljivošću debelog crijeva.

2.4. UTJECAJ SKLADIŠTENJA, PRIPREME I KUHANJA HRANE NA BIODOSTUPNOST POLIFENOLA

Čuvanje i pripremanje hrane mogu značajno utjecati na sastav i biodostupnost polifenola, a time indirektno i na zdravlje ljudi. Sastav polifenola se mijenja raznim metodama kuhanja i procesiranja hrane. Kuhanjem hrane može se smanjiti količina polifenola, ali također se povećava biodostupnost nutrijenta. Primjerice, likopen se lakše apsorbira iz obrađene paste i pirea rajčice i to pri 308 puta većoj stopi nego likopen iz sirove, neobrađene rajčice. Pretvorba trans- u cis-likopen je glavni razlog većeg unosa likopena iz obrađene i kuhane rajčice (Shivashankara i Acharya, 2010.), pa se preporuča konzumirati rajčice u obrađenom obliku.

Osim biodostupnosti likopena, kuhanjem se povećava i biodostupnost polifenola u rajčici, narigenina i klorogene kiseline. Kuhanjem graha povećava se biodostupnost kaempferola (Shivashankara i Acharya, 2010.).

Svježe voće i povrće sadrži višu razinu polifenola nego hrana stara nekoliko tjedana (Keerthi i sur., 2014.).

Dodavanje mlijeka raznoj vrsti hrane može utjecati na apsorpciju polifenola, iako dobiveni rezultati nisu jednaki. Potrebno je proučiti učinak dodavanja soli, šećera, kiselina, ulja i začina tijekom pripreme hrane na biodostupnost polifenola. Razumijevanje o tome kako načini pripremanja hrane utječu na biodostupnost polifenola, može pomoći u dostatnom unosu polifenola u organizam bez povećanja udjela polifenola u hrani. Mnogo voća i povrća ima visok sadržaj polifenola, ali ti polifenoli su slabo biodostupni.

Dosadašnja istraživanja ukazuju na to da rascjepljivanje matriksa hrane, dodatak masti, kiseline ili mlijeka, kuhanje, tretiranje s enzimima i fermentacija mogu povećati biodostupnost polifenola u prehrani. Tako da je jedan od izazova kako povećati biodostupnost polifenola u prehrani koristeći razne načine pripreme hrane.

2.5. ZAŠTITNI UČINCI POLIFENOLA

Poznato je da prehrana bogata voćem i povrćem koje sadrži veliki raspon polifenolnih spojeva pomaže u očuvanju zdravlja. Postoji povezanost između unosa polifenola i smanjenog rizika od kroničnih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, neke vrsta raka, neurodegenerativne bolesti, dijabetes i osteoporoza. Polifenoli zbog svoje antioksidacijske aktivnosti, antitrombotskog, antikancerogenog, antiartritičnog, antivirusnog, antibakterijskog, hipoglikemičkog, protuupalnog djelovanja se koriste za liječenje i prevenciju kroničnih bolesti. U zadnjih desetak godina provedena su mnoga istraživanja na ovu temu od kojih je većina manjkava zbog nedostatka kontrole te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se potvrdili zaštitni učinci polifenola na zdravlje ljudi.

2.5.1. Antioksidacijska aktivnost

Razvoj kardiovaskularnih bolesti, raznih oblika tumora, dijabetesa, osteoporoze i neurodegenerativnih bolesti može se prevenirati unosom antioksidansa. Antioksidansi prisutni

u hrani pomažu u smanjivanju rizika od obolijevanja navedenih bolesti, ograničavajući štetan učinak oksidacijskog stresa.

Oksidacijski stres je pomak ravnoteže u staničnim oksidacijko-redukcijskim reakcijama u smjeru oksidacije. Javlja se kada je stvaranje slobodnih radikala (oksidansa) veće od antioksidacijske zaštite organizma. Slobodni radikali su sve kemijske vrste koje u vanjskoj ljusci sadrže jedan ili više nesparenih elektrona, te su zbog toga vrlo reaktivni i uzrokuju oštećenja biomolekula kao što su DNA, proteini i lipidi.

Oštećena struktura ili funkcija biomolekula posljedično utječe na strukturu i funkciju stanica, tkiva i organa, odnosno na razvoj bolesti. Poznato je da antioksidansi ograničavaju oštećenja uzrokovana oksidacijskim stresom djelujući izravno na slobodne radikale ili stimulirajući endogeni obrambeni sustav.

Polifenoli su izvrsni antioksidansi jer sadrže fenolnu skupinu (aromatski prsten s jednom hidroksilnom skupinom) koja može primiti elektron stvarajući pritom fenoksil-radikal koji je relativno stabilan radikal. Na taj način se prekida lančana reakcija oksidacije u stanicama. Antioksidacijska aktivnost polifenola mjeri se njihovom sposobnošću da uhvate slobodne radikale, odnosno da reduciraju oksidanse. Pritom korišteni oksidansi su ABTS^{o+} radikal kation, radikali nastali zagrijavanjem spoja AAPH (2,2'-azobis (2-amidinopropan) dihydrochlorid) ili ABAP (2,2'-azobis (2-amidinopropan) hydrochlorid), željezovi ioni i radikali nastali autooksidacijom linolne kiseline. Veću antioksidacijsku aktivnost imaju polifenoli koji sadrže kateholnu skupinu (aromatski prsten s dvije hidroksilne skupine u orto položaju) nego polifenoli s jednostavnom fenolnom skupinom (Scalbert i sur., 2005.).

Iako određivanje antioksidacijske aktivnosti pomaže u usporedbi potencijalne zdravstvene koristi različitih polifenola, vrijednosti antioksidacijske aktivnosti su ograničene. Dobiveni su različiti rezultati kada su se antioksidacijska svojstva raznih polifenola uspoređivala koristeći različite metode.

Osim toga, polifenoli se podvrgavaju metaboličkim procesima u organizmu koji mijenjaju njihovu antioksidacijsku aktivnost, te antioksidacijska sposobnost polifenola većinom ovisi o njihovoj kemijskoj i fizikalnoj sredini.

Poznato je da biodostupnost koja se znatno razlikuje od polifenola do polifenola ima utjecaj na antioksidacijsku zaštitu organizma. Sveukupno može se reći da antioksidacijska aktivnost polifenola *in vitro* nije jednaka antioksidacijskoj aktivnosti *in vivo*.

2.5.2. Kardiovaskularne bolesti

Velik broj studija je pratio učinak polifenola, posebno flavonoida na faktore rizika kod kardiovaskularnim bolestima. Istraživao se utjecaj polifenola na hipertenziju, stvaranje ugrušaka, metabolizam lipida. Pokazalo se da unos polifenola ima povoljan utjecaj na kardiovaskularna oboljenja, ograničavajući stvaranje aterosklerotičnih oštećenja tkiva. Ateroskleroza je česta i ozbiljna bolest kod koje je karakteristično da arterijska stijenka postaje stanjena i slabije elastična zbog stvaranja zadebljanja na unutarnjem sloju arterijske stijenke što može smanjiti protok krvi. Pretpostavlja se da ateroskleroza nastaje zbog povećane koncentracije lipoproteina LDL-a u krvi. Oksidacija LDL-a ima glavnu ulogu kod nastajanja ateroskleroze, a polifenoli mogu inhibirati oksidaciju LDL *in vitro*. Konzumacijom hrane i pića bogatih polifenolima smanjuje se osjetljivost LDL-a na oksidaciju izazvanu Cu(II) te su primijećene niže razine fosfatdilkolina (glavni lipid u LDL-u) nakon unosa katehina iz zelenog čaja što upućuje da polifenoli učinkovito zaštićuju LDL od oksidacije (Scalbert i sur., 2005.).

Polifenoli iz kakaa imaju korisne učinke smanjujući oksidaciju LDL-a. Kakao proizvod bogat flavonoidima povišuje razinu HDL i smanjuje razinu LDL, poboljšava inzulinsku rezistenciju, i utječe na aktivnost trombocita. Primijećena je inhibicija aktivnosti trombocita nekoliko sati nakon unosa kakaa bogatog flavan-3-olima kod zdravih pojedinaca (Del Rio i sur., 2013.).

Osim kakaa, crno vino također ima utjecaja na zdravlje ljudi. Iako pretjerana konzumacija alkohola dovodi do povećanja krvnog tlaka, umjeren unos alkohola pomaže smanjivanju faktora rizika za kardiovaskularne bolesti. Jedno piće crnog vina ima korisne učinke dok tri pića ili više imaju suprotan učinak i djeluju kao prooksidansi. Još uvijek nije u potpunosti sigurno da li konzumacijom crnog vina na sniženje razine LDL-a i povišenje razine HDL-a utječu polifenoli iz crnog vina ili sam alkohol u vinu. Potrebno je spomenuti i da konzumacija crnog vina poboljšava antitrombotsko djelovanje.

Crno vino, dealkoholizirano crno vino, bijelo vino i alkohol, sva ova pića imaju blagotvorni učinak na funkciju trombocita što ukazuje da sadržaj alkohola ima veći utjecaj na funkciju trombocita od samih polifenola. Pretpostavlja se da resveratrol, koji se nalazi u sjemenkama grožđa, djelomično zaslužan za zaštitne učinke crnog vina. Resveratrol poboljšava funkciju endotela i utječe na vazodilataciju te na taj način pomaže zaštititi krvožilni sustav čovjeka. Iako je ova pretpostavka logična, crno vino sadrži vrlo male količine

resveratrola pa je stoga vrlo nevjerojatno da, konzumacijom jedne čaše crnog vina na dan, resveratrol ima bilokakve korisne učinke *in vivo*.

Osim konzumacijom crnog vina, na kardiovaskularne bolesti može se utjecati i konzumacijom čaja. Čaj je bogat izvor flavan-3-ola i za razliku od flavan-3-ola u kakau i crnom vinu, u čaju se nalaze u obliku galata. Postoje proturječna istraživanja o utjecaju čaja na krvni tlak. Akutni unos crnog čaja utječe na sistolički i dijastolički krvni tlak kod zdravih ispitanika, ali redovitom konzumacijom zelenog i crnog čaja ne postoji značajan utjecaj na krvni tlak. Zeleni i crni čaj popravljaju funkciju endotela, pri čemu se smatra da su galati zaslužni za učinke čaja na krvožilni sustav. Mnoge studije su pokazale da unos ni zelenog ni crnog čaja nema utjecaja na lipide u krvi, iako je jedna studija izvijestila da konzumacija crnog čaja smanjila razinu triglicerida za 35.8% i omjer LDL/HDL kolesterola u plazmi za 20.3% nakon dvanaestotjedne konzumacije (Del Rio i sur., 2013.).

Na smanjivanje razine LDL-a, a povećanje razine HDL-a imaju utjecaj razno bobičasto voće. Osim na HDL i LDL kolesterol pomažu u smanjivanju krvnog tlaka, inhibiraju nakupljanje trombocita i poboljšavaju inzulinsku rezistenciju što sveukupno pomaže u zaštiti krvožilnog sustava.

Poznato je da kofein izaziva povišenje krvnog tlaka, te ako se konzumira čisti kofein dolazi do većeg povišenja krvnog tlaka nego u slučaju konzumacije kofeina u kavi pri čemu polifenoli iz kave djeluju pozitivno na krvni tlak, te je povišenje krvnog tlaka u tom slučaju manje. Polifenoli iz kave, posebice klorogena kiselina je zaslužna za zaštitni učinak na krvni tlak. Iako je proveden velik broj istraživanja o polifenolima na temu kardiovaskularnih bolesti, rezultati su još uvijek nepotpuni jer ne postoje podaci o sastavu svake pojedine namirnice što otežava određivanje unosa raznih vrsta polifenola i njihovu povezanost s kardiovaskularnim bolestima.

2.5.3. Rak

Brojna istraživanja su razmatrala vezu između unosa voća i povrća i pojavnosti raka. Prehrana bogata polifenolima povezana je sa smanjenom učestalošću pojave raka. Smanjena učestalost pojave raka pripisuje se antikancerogenom djelovanju polifenola. Antikancerogeni učinci primijećeni su na raznim dijelovima ljudskog ili životinjskog organizma uključujući usta, želudac, dvanaesnik, debelo crijevo, jetra, pluća, mliječne žlijezde i kožu.

Velik broj istraživanja koji je proveden *in vitro* je sugerirao kako polifenoli mogu utjecati na proces nastanka raka i razvoj tumora, ali postoji malo kliničkih istraživanja u vezi uloge polifenola u prevenciji raka, pojavnosti raka i smrtnosti. Istraživani su mnogi polifenoli od kojih su svi pokazali zaštitne učinke, te za koje su predloženi različiti mehanizmi djelovanja kako bi se objasnilo njihovo antikancerogeno djelovanje.

Neki polifenoli mogu djelovati kao sredstvo blokiranja inicijalne faze što se postiže djelovanjem na metabolizam prokancerogena. Tada se mijenja ekspresija citokrom P450 enzima koji su uključeni u proces aktivacije prokancerogena u kancerogen.

Nadalje, polifenoli mogu utjecati i na njihovo olakšano izlučivanje povećavajući ekspresiju enzima koji pripadaju drugoj fazi metaboličkih reakcija u organizmu. Drugi način djelovanja polifenola je kao sredstvo suzbijanja.

Neki polifenoli imaju mogućnost da inhibiraju nastajanje i rast tumorskih stanica iz već nastalih stanica, odnosno inhibiraju proliferaciju stanica *in vitro*. Inhibicija proliferacije provodi se zaustavljanjem ekspresije onkogeni i aktivnosti ornitin dekarboksilaze. Ornitin dekarboksilaza je ključan enzim u sintezi poliamina, jednog od faktora rasta tumora. Inhibicijom aktivnosti ovog enzima inhibira se i stvaranje poliamina a time i rast tumora. Zaustavljanje rasta tumora provodi se i djelovanjem polifenola na metabolizam arahidonske kiseline. Osim sprječavanja razvoja i širenja raka polifenoli djeluju antikancerogeno potičući apoptozu stanica raka čime se smanjuje rast raka. Polifenoli, primjerice iz zelenog čaja, mogu inhibirati i angiogenezu. Angiogeneza je proces kojim se stvaraju nove krvne žile iz već postojećih krvnih žila. Karcinomi zlorabe ovaj proces koji je nužan za rast i razvoj tijela u djetinjstvu kako bi povećali opskrbu krvi za tumor čime se omogućava rast i metastaziranje tumora.

Zadnji način mehanizma polifenola za sprječavanje raka je utjecaj na oštećenje DNA. DNA oksidacija je povezana s rizikom od nastanka raka. Polifenoli sprječavajući DNA oksidaciju svojim antioksidativnim djelovanjem te tako smanjuju rizik od nastanka raka.

Provedena su mnoga istraživanja na životinjama ili staničnim linijama kod kojih su se koristile velike doze polifenolnih spojeva koje značajno premašuju doze koje se nalaze u normalnoj ljudskoj prehrani. Potrebno je više pozornosti obratiti na učinke koji su se javili kod unosa malih količina polifenola. Prevelike doze su daleko od očekivanih doza u prehrani i ne mogu kvalitetno objasniti povezanost polifenola iz prehrane s prevencijom od raka.

Uočavanje razlike između liječenja raka s farmakološkim dozama i prevencije raka s prehranbenim razinama je izuzetno važno. Primjerice resveratrol koji ima iznimna antikancerogena svojstva i koji bi se mogao koristiti u proizvodnji novih lijekova se ne nalazi

u hrani osim u vinu. Prehrambena industrija je to iskoristila kako bi naglasila korisna svojstva vina, iako ga u samom vinu nema dovoljno da bi mogao pridonijeti zdravstvenoj koristi vina.

Doziranje je od iznimne važnosti zbog pojave suprotnih učinaka pri različitim razinama izlaganja. Pored doziranja, pozornost bi se trebala usmjeriti i na istraživanja u kojima su se polifenoli primjenjivali oralno ili u *in vitro* istraživanja u kojima su se koristili metaboliti polifenola zbog činjenice da su polifenoli prisutni u krvi i tkivima kao konjugirani metaboliti.

Biomarkeri tumora se koriste za prognozu, praćenje liječenja kod raznih vrsta raka i za procjenu utjecaja dijete na rak. Neki polifenoli su pokazali smanjivanje razine biomarkera kod raznih staničnih linija raka. Međutim, nedovoljno je dokaza o učincima polifenola na biomarkere tumora. Suplementacija polifenolima može biti korisna tijekom kemoterapije ili radioterapije, jer neki polifenoli pojačavaju antiproliferativno djelovanje lijekova koji se koriste za liječenje raka (Scalbert i sur., 2005.)

2.5.4. Neurodegenerativne bolesti

Neurodegenerativne bolesti u koje ubrajamo Parkinsonovu bolest, Alzheimerovu bolest i druge razne vrste demencija predstavljaju sve veći problem današnjoj populaciji. Ovakve bolesti ovise o oksidacijskom stresu jer je mozak vrlo osjetljiv na oksidacijska oštećenja uzrokovana slobodnim radikalima i drugim oksidansima.

Polifenoli zbog svoje antioksidacijske aktivnosti mogu biti učinkoviti u ograničavanju neurodegenerativnih bolesti i smanjivanju kognitivnih performansi tijekom starenja, ali trenutno ne postoji izravna povezanost između unosa polifenola i poboljšanja u neurološkom zdravlju. Malo se zna o koncentraciji polifenola u mozgu. Čini se da mogućnost polifenola za popravak neurološkog zdravlja povezano s nizom mehanizma, uključujući njihovu sposobnost interakcije s intracelularnim neuronalnom i glijalnom signalizacijom kako bi utjecali na periferni cerebrovaskularni protok krvi i kako bi smanjili neuralno oštećenje i gubitke izazvane od strane neurotoksina i neuroupale (Del Rio i sur., 2013.).

Prehrana bogata flavonoidima može izazvati napredak u kognitivnoj izvedbi. Hrana koja se relativno često konzumira, sadrži flavonoide i pokazala je pozitivan učinak na kognitivnu izvedbu je sok od grožđa, borovnice i kakao (Del Rio i sur., 2013.).

Razno crveno i ljubičasto voće, zahvaljujući različitom sastavu polifenola, su pokazali različito pozitivno djelovanje na razne vrste memorija i učenja kao što su kratkotrajna

memorija, dugotrajna memorija, retencijsko vrijeme memorije i sl. borovnice koje su bogate antocijaninima su izrazito učinkovite kod neurodegenerativnih bolesti.

Flavonoidi iz borovnica mogu poboljšati učinkovitost prostorne memorije djelujući na određenu regiju hipokampusa koja je najosjetljivija na učinke starenja. Time se predstavlja drugačiji mehanizam kojim voće bogato polifenolima može poboljšati memoriju. Doze predstavljaju problem kod korištenja flavonoida. Kod niskih doza epigalokatehin galat štiti neuronske stanice od oksidativnog oštećenja i poboljšava preživljavanje stanica dok kod visokih doza epigalokatehin galat postaje toksičan i djeluje kao prooksidans (Scalbert i sur, 2005.).

Zbog toga bi se u liječenju i prevenciji neurodegenerativnih bolesti trebale koristiti niske koncentracije polifenola koje bi bile efektivnije od velikih koncentracija te bi se izbjegao rizik od toksičnosti. Postoje mnoga istraživanja utjecaja polifenola na neurodegenerativne bolesti, pogotovo Alzheimerovu bolest, i većina pokazuje pozitivan učinak na barem jedan segment neurodegenerativnih problema, ali još uvijek nema dovoljno jakih dokaza kako bi se sa sigurnošću moglo reći da polifenoli, posebice flavonoidi imaju sposobnost smanjivanja rizika i obolijevanja od neurodegenerativnih bolesti.

2.5.5. Dijabetes

Dijabetes ili šećerna bolest je kronična neizlječiva bolest koju karakterizira visoka razina glukoze u krvi koja potječe od nedostataka sposobnosti tijela da proizvodi ili koristi inzulin. Liječenje uključuje održavanje glukoze u granicama normalnog što se postiže prehranom, lijekovima i injekcijama inzulina. Za liječenje dijabetesa koriste se mnoge biljke u prehrani, a njihova ljekovita djelovanja se pripisuje sadržaju polifenola. Kratkotrajni ili dugotrajni unos polifenola utječe na glikemiju kod ispitivanih životinja.

Polifenoli se mogu primijeniti oralno ili intravenozno i kod oba dva načina uzimanja primijećeni su hipoglikemički učinci. Polifenoli mogu djelovati hipoglikemičko raznim mehanizmima. Jedan od njih uključuje inhibiciju apsorpcije glukoze u crijevu ili inhibiciju unosa u perifernim tkivima. Primijećeni su hipoglikemički učinci diacetiliranih antocijanina u doziranju od 10 mg/kg za maltozu kao izvor glukoze, ali ne i za sukrozu ili glukozu, što sugerira da su hipoglikemički učinci posljedica inhibicije α -glukozidaze u sluznici crijeva (Scalbert i sur., 2005.).

Polifenoli osim inhibicije apsorpcije glukoze u tankom crijevu, mogu djelovati i na način da ograničavaju njihovu reapsorpciju u bubrezima. Moguće je da polifenoli povećaju unos glukoze u periferna tkiva što su dokazale neke *in vitro* studije. Kafeinska kiselina, ekstrakti crnog i zelenog čaja, EGCG (epigallocatehingallat) i izoferulinska kiselina su uzrokovale povećanje unosa glukoze na raznim ispitivanim miševima. Nasuprot tome, kvercetin i genistein su inhibirali unos glukoze (Scalbert i sur., 2005.).

Ovi proturječni rezultati se mogu objasniti korištenjem različitih koncentracija polifenola i polifenola iz različitih izvora prilikom istraživanja.

2.5.6. Osteoporoza

Osteoporoza je bolest kostiju kod koje dolazi do gubitka koštane mase i strukturalnih oštećenja koštanog tkiva, zbog čega kosti postaju krhke i lomljive te se povećava podložnost prijelomima kostiju. Osteoporoza predstavlja jednu od najčešćih bolesti, čak jedna trećina žena i jedna petina muškaraca doživi jedan ili više osteoporotičnih prijeloma tijekom života. Čimbenici rizika za osteoporozu su dob, ženski spol, menopauza, dugotrajni niski unos kalcija, vitamina D i proteina, niska težina i mala mišićna masa, pušenje cigareta, pretjerano konzumiranje alkohola te neki lijekovi kao što su kortikosteroidi, kemoterapeutici i antiepileptici.

Dob je veliki čimbenik rizika za razvoj osteoporoze. S dobi pregradnja kosti duže traje, javlja se negativna ravnoteža u koštanoj pregradnji, odnosno više kosti se razgrađuje nego izgrađuje. Na koštanu pregradnju utječe aktivnost osteoklasta i aktivnost osteoblasta.

Osteoklasti su stanice odgovorne za razgradnju kostiju i aktivni su na površini kosti a osteoblasti su stanice odgovorne za izgradnju kosti. Temeljni mehanizmi osteoporoze još nisu u potpunosti shvaćeni ali smatra se da je oksidacijski stres povezan s nastankom i razvojem bolesti. Slobodni radikali uzrokuju oksidacijski stres i odgovorni su za razvoj osteoporoze. Voće i povrće je izvrstan izvor antioksidacijskih fitokemikalija koje su pokazale važnu ulogu u zdravlju kostiju. Od antioksidacijskih fitokemikalija posebno su zanimljivi polifenoli i njihova uloga u preveniranju i liječenju osteoporoze.

Polifenoli sudjeluju u održavanju zdravlja kostiju odgađajući početak ili smanjujući napredak osteoporoze. Neke *in vitro* studije i istraživanja na životinjama pokazale su da oksidativni stres umanjuje razinu formiranja kostiju na način da smanjuje diferencijaciju i

preživljavanje osteoblasta. Nadalje, reaktivni oblici kisika aktiviraju osteoklaste čime se povećava razgradnja kostiju (Rao i sur., 2012.).

Tako se može reći da reaktivni oblici kisika i antioksidansi igraju važnu ulogu u gubitku koštane mase. Antioksidansi su temelj prevencije postmenopauzalne osteoporoze. Nakon menopauze smanjuje se razina estrogena koji je važan kao zaštita za kardiovaskularne bolesti kod žena u reproduktivnoj dobi te koji potiče aktivnost osteoblasta, te pogoduje rastu kostiju. Iako postoje hormonske zamjene kako bi se nadomjestio nedostatak estrogena, takve terapije sa sobom donose rizike i nuspojave. Kao druga mogućnost terapije, pozornost je dana izoflavonima koji imaju slabo estrogensko djelovanje. Suplementacija prehrane s genisteinom, daidzeinom ili njihovim glikozidima tijekom nekoliko tjedana sprječava gubitak minerale gustoće kostiju i volumen trabekularne kosti uzrokovane uklanjanjem jajnika (Scalbert i sur., 2005.).

Mehanizmi odgovorni za zaštitne učinke izoflavona su slabo razjašnjeni. Strukturno srodni izoflavoni mogu zaštititi kosti različitim mehanizmima i s različitim učinkom. Konzumacija soje, koja je glavni izvor kalcija u Japanu, je povezana s višom razinom mineralne gustoće kostiju kod japanskih žena, te prehrana bogata sojom kod postmenopauzalnih žena je uzrokovala aktivnost osteoblasta. Ovi učinci konzumacije soje na zdravlje kostiju se mogu objasniti sadržajem izoflavona koje sadrži hrana od soje. Od ostalih polifenola, potrebno je spomenuti rutin, glikozid kvercetina. Dodan prehrani smanjuje ekskreciju deoksipiridinolina, pokazatelja razgradnje kosti, a povećava ekskreciju osteokalcinema, pokazatelja aktivnosti osteoblasta (Scalbert i sur., 2005.).

Rutin je efikasniji nego izoflavoni u obnavljanju mineralne gustoće kostiju. Nadalje, katehini iz čaja mogli bi suzbijati štetne učinke kofeina iz čaja na metabolizam kostiju. Može se reći da polifenoli i prehrana bogata polifenolima pružaju zaštitu ili liječenje za nastanak i razvoj osteoporoze.

2.5.7. Ostala djelovanja polifenola

Antitrombotska aktivnost polifenola pomaže kod bolesnika oboljelih od kardiovaskularnih bolesti smanjujući stvaranje ugrušaka što za posljedicu ima smanjen rizik od srčanog i moždanog udara.

Polifenoli imaju različita djelovanja, među kojim i antiartritično djelovanje kod kojih pomaže u liječenju bolesti pokretljivosti, kao što je artritis i bol u leđima. Svojim

antiartritičnim i antiupalnim djelovanjem pomažu u smanjivanju boli i upala kod osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa.

Polifenoli imaju i antimikrobno djelovanje protiv raznih bakterija, virusa, gljivica i parazita. Njihova antivirusna i antibakterijska aktivnost može inhibirati djelovanje nekih virusa, te gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija čime se sprječava razvoj bolesti uzrokovanih određenim virusima ili bakterijama, primjerice gripe i sl. Antifungalna aktivnost polifenola zaštićuje čovjeka od razvoja gljivičnih infekcija.

2.5.8. Sinergizam polifenola

Prehrambeni polifenoli mogu iskazivati sinergistička djelovanja. Sinergija je pojam koji opisuje uzajamno komplementarno djelovanje dviju komponenti, čiji je zajednički učinak veći od zbroja učinaka pojedinih komponenti. Sinergistički učinak je primijećen kod unosa kvercetina i katehina u smanjivanju daljnjeg zgrušavanja, što ukazuje na to da su polifenoli učinkovitiji u kombinaciji (Shivashankara i Acharya, 2010.).

Raznovrsna prehrana bogata voćem i povrćem je najbolji način unosa polifenolnih spojeva, jer se na taj način unosi veliki raspon polifenola koji mogu djelovati samostalno ili sinergistički.

2.6. HRANA BOGATA POLIFENOLIMA

Polifenoli imaju zaštitno djelovanje na zdravlje ljudi pa ih je potrebno svakodnevno unositi u dostatnim količinama. Unos polifenola se osigurava pravilnom prehranom, konzumirajući hranu biljnog podrijetla, te je stoga potrebno spomenuti hranu bogatu polifenolima. Neki polifenoli se nalaze u skoro svim namirnicama biljnog podrijetla, dok drugi polifenoli su specifični za određenu hranu. Većinom hrana sadrži raznoliku kompleksnu smjesu polifenola. Na različitost sadržaja polifenola u istim sortama biljkama djeluju razni čimbenici kao što su zrelost u trenutku žetve, skladištenje hrane, izloženost biljke stresu, te okolišni čimbenici. Okolišni čimbenici kao što su vrsta tla, klima, susjedne kulture i sl. mogu izrazito utjecati na sastav polifenola. Vanjski slojevi mnogih vrsta voća i povrća sadrže velike količine polifenola pa je voće i povrće bolje pojesti neoguljeno ako je to moguće.

Voće, povrće, kako, čaj i kava su odlični izvori polifenola. Poznato je da voće sadrži velike količine i veliku raznovrsnost polifenola. Borovnice, jagode, maline, citrusno voće, grožđe, jabuke i ostalo voće su odličan izvor uključivanja polifenolnih spojeva u prehranu.

Osim voća, konzumacijom povrća se također osigurava dostatan unos polifenola. Od povrća potrebno je spomenuti kako luk i krumpir imaju relativno visoku razinu polifenola u odnosu na drugo povrće, ali je potrebno konzumirati sve vrste povrća svih boja.

Kako je već gore spomenuto soja ima izvrstan sadržaj izoflavona, te se preporuča konzumacija soje jer su njezini polifenoli iznimno biodostupni. Raž i ostale žitarice cijelog zrna imaju različite razine polifenola. Neki napitci su odlični izvori polifenola. Pri tom se posebice kava i čaj smatraju dobrim izborom za unos većih količina polifenola, pa se preporuča njihova svakodnevna konzumacija. Također, ne smije se zaboraviti crno i bijelo vino, te kakao koji su isto tako dobar izbor za unos polifenola.

Najčešći predstavnici flavonoida u prehrani su kvercetin, miricetin, katehini itd. (Pandey i sur., 2009.).

Antocijanini su najobilniji u crnom voću (borovnice, crni ribizl, crno grožđe) i crnom vinu; flavonoli u crvenom kupusu, kelju i brokuli; flavoni u peršinu i celeru; flavanoni u soku citrusnog voća; izoflavoni u sojinom brašnu i sjemenkama; a flavanoli u čokoladi, grahu i breskvama (Manach i sur., 2004.) (Tablice 1. i 2.).

Fenolne se kiseline mogu obilno pronaći u hrani i generalno se dijele na derivate benzoične te derivate cinaminske (ili cimetne) kiseline (Pandey i dr., 2009; Manach i dr., 2004). Razina hidroksibenzoične kiseline je u jestivim biljkama relativno niska (osim u određenog crvenog voća, crne rotkvice i luka, koji mogu imati koncentracije i do nekoliko desetina miligrama po kilogramu svježe mase). Hidroksicinaminske su kiseline češće od hidroksibenzoičnih te se poglavito sastoje od pkumarinske, kafeinske, ferulične i sinapinske kiseline. (Pandey i sur., 2009.).

One se rijetko nalaze u slobodnom obliku (osim u procesiranoj hrani), a u vezanom su obliku glikozilirani oblici ili esteri kviniske, šikiminske i tartarne kiseline. Voće koje ih sadrži najviše su borovnice, kivi, šljive, višnje i jabuke (Manach i sur., 2004.).

Hrana koja je najbogatija ligninima uljane su sjemenke (poglavito lanene, koje najviše sadrže navedeni spoj). Ostale sjemenke, žitarice, leguminoze (leća), voće (kruške, suhe šljive) i određeno povrće (češnjak, šparoge, mrkve) također sadrže lignine u tragovima, no oni su minorni izvori lignina u prehrani jer je njihova koncentracija u lanenim sjemenkama približno tisuću puta veća nego u ostalim izvorima hrane (Manach i dr., 2004.).

Tablica 1. Izvori hrane koji sadrže tvari navedene podskupine flavonoida (Ren i sur., 2003.).

Flavonoidna podgrupa	Reprezentativni flavonoidi	Glavni izvori hrane
flavonoli	kempferol, miricetin, kvercetin, rutin	luk, trešnje, jabuke, brokula, kelj, rajčica, bobičasto voće, čaj, crveno vino
flavoni	apigenin, krizin, luteolin	peršin, timijan
izoflavoni	daidzein, genistein, glicitein, formononetin	soja, povrće
flavanoli	katehin, galokatehin	jabuke, čaj
flavanoni	eriodiktiol, hesperidin, naringenin	naranče, grejp
flavanonoli	taksifolin	limun, gorka naranča

Tablica 2. Količinski prikaz prisutnosti određenog polifenola u miligramu po 100 grama ili 100 ml određene namirnice iz prehrane (Irina i sur., 2012.).

Flavonoidi	Hrana (sadržaj flavonoida u mg/100 g ili 100 ml)
flavanoni:	
- naringenin	crveno vino (0,05), grejp (1,56), meksički origano (372), badem (0,02)
- hesperidin	koncentrirani sok grejpa (1,55), koncentrirani sok limuna (24,99), koncentrirani sok naranče (51,68), sušena metvica (480,65)
flavoni:	
- luteolin	ekstradjevičansko maslinovo ulje (0,36), svježi timijan (39,50), crne masline (3,43), glave artičoka (42,10)
- apigenin	ekstradjevičansko maslinovo ulje (1,17), talijanski origano (3,50), sušeni mažuran (4,40)
flavonoli:	
- kempferol	crveno vino (0,23), sok maline (0,04), crni čaj (0,13), kapari (104,29), kim (38,60)
- kvercetin	crveno vino (0,83), heljdino cjelozrnato brašno (0,11), tamna čokolada (25), cna bazga (42), sok naranče (1,06), meksički origano (42), svježi crveni luk (1,29), badem (0,02)
flavan-3-oli:	
- katehin	obično pivo (0,11), crveno vino (6,81), ječmeno cjelozrnato brašno (1,23), kakao u prahu (107,75), crno grožđe (5,46), jagode (6,36), šljive (3,60), pistacije (3,50)
- epikatehin	crveno vino (3,78), tamna čokolada (70,36), kupine (11,48), europska brusnica (4,20), marelice (4,19), zeleni čaj (piće) (7,93)
antocijanini:	
- petunidin 3-O-glukozid	crveno vino (1,40), borovnice (6,09), crno grožđe (2,76), crni grah (0,80)
- malvidin 3-O-glukozid	crveno vino (9,97), bijelo vino (0,04), crno grožđe (39,23), maline (0,62)

3. ZAKLJUČAK

Velik broj istraživanja je povezoao zaštitnu ulogu polifenola protiv mnogih degenerativnih kroničnih bolesti. Predloženi su razni mehanizmi kojima bi se objasnilo njihovo zaštitno djelovanje na zdravlje ljudi. Značajan napredak je napravljen i u određivanju biodostupnosti pojedinih polifenola. Može se reći da su polifenoli jedinstveni nutraceutici zahvaljujući svojim svojstvima, te se mogu koristiti u liječenju ili prevenciji raznih stanja.

Polifenoli imaju veliki značaj u ljudskom zdravlju koji je potrebno dalje otkrivati jer su trenutna istraživanja o polifenolima i njihovim svojstvima često loše organizirana i nekontrolirana. Kako bi se mogao izmjeriti značaj polifenola potrebno je znati u kojoj mjeri se oni apsorbiraju u organizam, odnosno njihovu biodostupnost. Polifenoli se u organizam mogu apsorbirati kao izvorni polifenolni spojevi iz hrane ili kao njihovi metaboliti.

Biodostupnost polifenola se mijenja kako oni prolaze razne metaboličke putove u organizmu. Osim biodostupnosti polifenola iz hrane, potrebno je znati i mehanizam djelovanja te mogući sinergizam polifenola i drugih sastojaka iz hrane ili organizma. Temeljem na više istraživanja obavljenih na staničnim linijama, životinjama i ljudima može se reći da hrana bogata polifenolima i sami polifenoli mogu djelovati kao zaštita ili liječenje protiv nastanka i razvoja nekih kroničnih bolesti kod ljudi. Najčvršći dokazi bi trebali doći iz kliničkih i epidemioloških istraživanja koja su često ograničena i proturječna.

Trenutno, najviše dokaza za efikasnost polifenola protiv kroničnih bolesti postoji za hranu bogatu flavan-3-olima, koja ima pozitivne učinke na rizik od obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti. Za neurodegenerativne bolesti ne postoji dovoljno podataka koji bi povezali konzumaciju polifenola s poboljšanjem neurološkog zdravlja. Iako postoje pozitivni dokazi kod ispitivanja na životinjama o utjecaju flavan-3-ola i antocijanina na sposobnost učenja i memoriju, potrebno je to dokazati i kod kliničkih ispitivanja. Dokazi koji se odnose na antikancerogene učinke polifenola su ograničeni. Isto tako, postoje proturječni rezultati mnogih istraživanja koja se odnose na dijabetes, a i povezanost polifenola i osteoporoze je potrebno bolje proučiti. U zadnje vrijeme se sve više istraživanja provodi s metabolitima i katabolitima polifenola, što omogućuje bolje razumijevanje mehanizama kojima polifenoli iskazuju svoje zaštitne učinke.

Potrebna su daljnja istraživanja na ovom području kako bi se dobili novi dokazi koji potvrđuju zaštitna svojstva polifenola.

4. LITERATURA

Aura, A.M. (2008) Microbial metabolism of dietary phenolic compounds in the colon. *Phytochemistry Reviews*. **7**, 407-429.

Chen, Y., Xie, S., Chen, S., Zeng, S. (2008) Glucuronidation of flavonoids by recombinant UGT1A3 and UGT1A9. *Biochemical Pharmacology*. **76**, 416-425.

Čović D., Bojić M., Medić-Šarić M. (2009) Metabolizam flavonoida i fenolnih kiselina. *Farmaceutski glasnik*. **65**, 693-704.

Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J.P.E., Tognolini, M., Borges, G., Crozier, A. (2013) Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases. *Antioxidants & redox signaling*. **18**, 1818-1892.

Irina, I., Mohamed, G. (2012) Biological Activities and Effects of Food Processing on Flavonoids as Phenolic Antioxidants. *Advances in Applied Biotechnology*. DOI:10.5772/30690

Keerthi M., Lakshmi Prasanna J., Santhosh Aruna M., Rama Rao N. (2014) Review on polyphenols as nature gift. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. **4**, 445-455.

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., Jimenez, L. (2004) Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*. **79**, 727-747.

Németh, K., Plumb, G.W., Berrin, J.G., Juge, N., Jacob, R., Naim, H.Y., Williamson, G., Swallow, D.M., Kroon, P.A. (2003) Deglycosylation by small intestinal epithelial cell beta-glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans. *The European Journal of Nutrition*. **42**, 29-42.

Olthof, M.R., Hollman, P.C.H., Buijsman, M.N.C.P., van Amelsvoort, J.M.M., Katan, M.B. (2003) Chlorogenic acid, quercetin-3-rutinoside and black tea phenols are extensively metabolized in humans. *Journal of Nutrition*. **133**, 1806-1814.

Pandey, K.B., Rizvi, S.I. (2009) Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2**, 270-278.

Rao L.G., Kang N., Rao A.V. (2012) Polyphenol Antioxidants and Bone Health: A Review, *Phytochemicals - A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health*, Dr Venketeshwer Rao (Ed.), ISBN: 978-953-51-0296-0, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/phytochemicals-a-global-perspective-of-their-role-in-nutrition-and-health/phytochemical-antioxidants-and-bone-health-a-review>

Rechner, A.R., Smith, M.A., Kuhnle, G., Gibson, G.R., Debnam, E.S., Srai, S.K., Moore, K.P., Rice-Evans, C.A. (2004) Colonic metabolism of dietary polyphenols: influence of structure on microbial fermentation products. *Free Radical Biology and Medicine*. **36**, 212-225.

Ren, W., Qiao, Z., et al. (2003) Flavonoids: Promising Anticancer Agents. *Medicinal Research Reviews* **23**, 519-534.

Scalbert A., Manach C., Moran C., i Remesy C. (2005) Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*.**45**, 287-306.

Scalbert, A., Morand, C., Manach, C., Rémésy, C. (2002) Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. **56**, 276-282.

Shivashankara K.S., Acharya S.N. (2010) Bioavailability of Dietray Polyphenols and the Cardiovascular Diseases. *The Open Nutraceuticals Journal*.**3**,227-241.

Spencer, J.P. (2003) Metabolism of Tea Flavonoids in the Gastrointestinal Tract. *Journal of Nutrition*. **133**, 3255-3261.

Walle, T., Browning, A.M., Steed, L.L., Reed, S.G., Walle, U.K. (2005) Flavonoid glucosides are hydrolyzed and thus activated in the oral cavity in humans. *Journal of Nutrition*. **135**, 48-52.

Zhang, L., Lin, G., Zuo, Z. (2007) Involvement of UDP-glucuronosyltransferases in the extensive liver and intestinal first-pass metabolism of flavonoid baicalein. *Pharmaceutical Research*. **24**, 81-89.