

# Utjecaj fenolnih spojeva na kardiovaskularni sustav i bolesti iz perspektive razlike spolova

---

Milić, Katarina

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:714878>

*Rights / Prava:* [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-04**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Preddiplomski studij Nutricionizam**

**Katarina Milić**

7556/N

**Utjecaj fenolnih spojeva na kardiovaskularni sustav i bolesti iz  
perspektive razlike spolova**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet: Modeliranje i optimiranje u nutricionizmu**

**Mentor:** Doc.dr.sc. *Tamara Jurina*

**Zagreb, 2020.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam**

**Zavod za procesno inženjerstvo**  
**Laboratorij za mjerenje, regulaciju i automatizaciju**

**Znanstveno područje: Biotehničke znanosti**  
**Znanstveno polje: Nutricionizam**

**Utjecaj fenolnih spojeva na kardiovaskularni sustav i bolesti iz perspektive razlike spolova**

***Katarina Milić, 0119039003***

**Sažetak:** Kardiovaskularne bolesti (KVB) najčešći su uzrok smrtnosti u svijetu. Prehrana bogata voćem i povrćem povezuje se sa smanjenim rizikom od KVB te brojnih drugih kroničnih bolesti, a takav pozitivan učinak često se pripisuje fenolima koje sadrži takva prehrana. Fenolni spojevi mogu imati pozitivan učinak na faktore rizika važne za nastanak KVB zahvaljujući svojem antioksidacijskom djelovanju. Različiti učinak fenolnih spojeva kod muškaraca i žena rezultat je niza anatomskih i fizioloških razlika koje utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku fenolnih spojeva te na KVB tako što dovode do različite biodostupnosti fenola između spolova, različitog učinka na krvožilnu funkciju, prevenciju KVB te oksidacijski stres. Važnu ulogu imaju i nuklearni receptori, crijevna mikrobiota te životno razdoblje čovjeka. Iako su potrebna daljnja istraživanja, dostupna literatura upućuje na različit utjecaj muškog i ženskog spola kod povezanosti navedenih faktora i rizičnih faktora za KVB.

**Ključne riječi:** kardiovaskularne bolesti, kardiovaskularni sustav, fenolni spojevi, spol

**Rad sadrži:** 23 stranice, 2 slike, 31 literaturni navod

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno - biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10000 Zagreb**

**Mentor:** Doc.dr.sc. Tamara Jurina

**Datum obrane: 1.rujna 2020.**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**University undergraduate study Nutrition**

**Department of Process engineering**  
**Laboratory for measurement, control and automatisisation**

**Scientific area: Biotechnical Sciences**  
**Scientific field: Nutrition**

**The effects of phenolic compounds on the cardiovascular system and diseases  
from a sex-gender perspective**

***Katarina Milić, 0119039003***

**Abstract:** Cardiovascular diseases (CVDs) are the most common cause of death in the world. Diet rich in fruits and vegetables is associated with a reduced risk of CVD and other chronic diseases, that positive effect is often attributed to the phenols contained in such a diet. The potential benefits on risk factors important for development of CVD are associated to their antioxidant activity. The different effect of phenolic compounds in men and women are the results of a number of anatomical and physiological differences that affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of phenolic compounds and CVD by leading to the sex-dependent bioavailability of phenolic compounds, different effects on vascular function, CVD prevention and oxidative stress. Nuclear receptors, gut microbiota and development during human life also play an important role. Although further researchs are needed, the available literature suggests different influence of sex in the association of these factors and risk factors for CVD.

**Keywords:** cardiovascular diseases, cardiovascular system, phenolic compounds, gender

**Thesis contains:** 23 pages, 2 figures, 31 references

**Original in:** Croatian

**Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** PhD Tamara Jurina, Assistant professor

**Defence date:** September 1<sup>st</sup>, 2020

# Sadržaj

Uvod.....	1
Teorijski dio.....	2
Fenolni spojevi.....	2
Klasifikacija fenolnih spojeva.....	2
Metabolizam i biodostupnost fenolnih spojeva.....	3
Biodostupnost fenolnih spojeva s obzirom na spol.....	5
Kardiovaskularni sustav i kardiovaskularne bolesti.....	9
Učinak fenolnih spojeva na krvožilni sustav s obzirom na spol.....	9
Učinak fenolnih spojeva na prevenciju kardiovaskularnih bolesti ovisno o spolu.....	11
Mehanizam djelovanja fenolnih spojeva iz perspektive spola.....	12
Oksidacijski stres i antioksidacijska aktivnost fenolnih spojeva.....	12
Oksidacijski stres kod muškaraca i kod žena.....	13
Nuklearni receptori.....	16
Mikrobiota crijeva.....	17
Učinak fenolnih spojeva tijekom razvoja čovjeka.....	18
Zaključak.....	20
Popis literature.....	21

# Uvod

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2019) navodi da su vodeći uzrok smrtnosti u cijelome svijetu bolesti srca i krvnih žila, tj. kardiovaskularne bolesti te se očekuje da će do 2030. godine taj broj porasti od sadašnjih 17,5 do 23 milijuna godišnje. U Republici Hrvatskoj su, s obzirom na spol, kardiovaskularne bolesti uzrok smrti 50,1 % umrlih žena, a 39,7 % umrlih muškaraca. Posljednjih 15-ak godina dolazi do smanjenja smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti ukupno u Hrvatskoj što ukazuje na pozitivan utjecaj različitih programa promicanja zdravlja srca i krvnih žila i programa prevencije kardiovaskularnih bolesti.

Fenolni spojevi pripadaju skupini biološki aktivnih komponenata prisutnih u brojnim namirnicama koje su zastupljene u ljudskoj prehrani. Zahvaljujući antioksidacijskom djelovanju koje posjeduju, fenolni spojevi mogu imati pozitivan učinak na faktore rizika važnih za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Oksidacijski stres predstavlja obilježje kardiovaskularnih bolesti i faktora rizika koji ih uzrokuju kao što su hiperkolesterolemija, hipertenzija, dijabetes, ateroskleroza. Ravnoteža između nastajanja radikala dušikovog oksida (eng. nitric oxide; NO) i reaktivnih kisikovih vrsta (eng. reactive oxygen species; ROS) utječe na kardiovaskularnu homeostazu. Pritom, NO štiti od oštećenja koje izaziva ROS, a ROS ograničava učinak NO (Ritchie i sur., 2017; Campesi i sur., 2018).

Postoji niz anatomskih i fizioloških razlika između muškaraca i žena kao što su dimenzije tijela, pH želuca, gastrointestinalna pokretljivost, metabolizam jetre, bubrežna funkcija. Svi oni utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku egzogenih spojeva (poput lijekova i bioaktivnih komponenata hrane) te na kardiovaskularne bolesti (Campesi i sur., 2018; Campesi i sur., 2019). Niz navedenih razlika između spolova sugerira da se te spolne razlike očituju i kod farmakokinetike i farmakodinamike fenolnih spojeva, o čemu će biti više riječi u teorijskom dijelu rada.

Cilj ovog rada je prikazati biodostupnost fenolnih spojeva, učinak na krvožilni sustav i prevenciju kardiovaskularnih bolesti te oksidacijskog stresa iz perspektive razlike spolova kako bi se поближе objasnio različiti utjecaj fenolnih spojeva na kardiovaskularni sustav i kardiovaskularne bolesti kod muškaraca i žena.

# Teorijski dio

## Fenolni spojevi

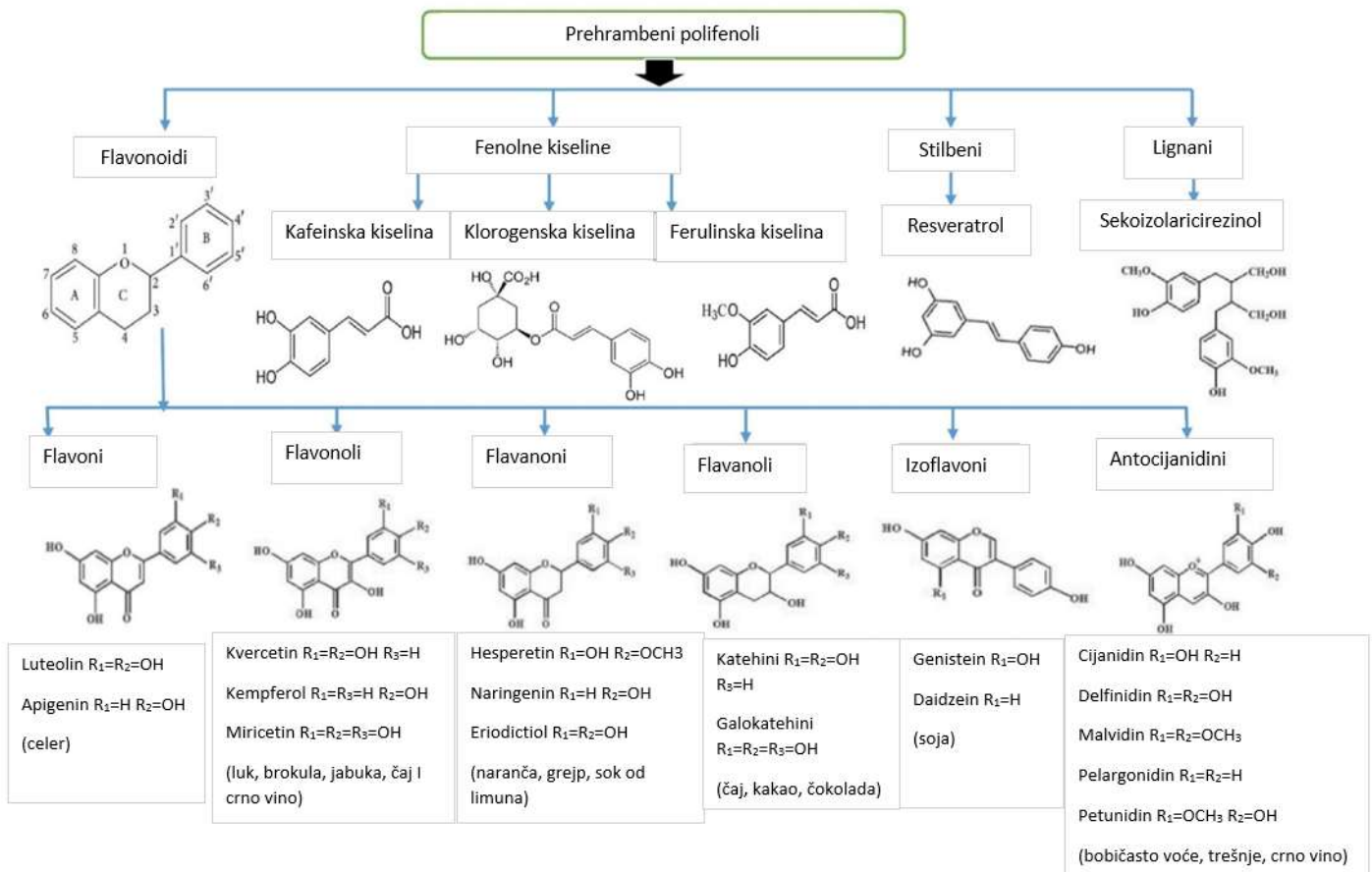
Fenolni spojevi ili polifenoli su sekundarni biljni metaboliti koji se mogu naći u voću, sjemenkama, korijenju, stabljikama i listovima povrća (de la Rosa i sur., 2019) te u raznim napicima od voća, povrća i čokolade, kao i u čaju, vinu, kavi i pivu (Campesi i sur., 2018). Nakon celuloze najčešći su organski spojevi u biljkama, a utječu na organoleptička svojstva voća i povrća kao što su boja, gorčina i okus. Također, zbog raznolikosti kemijske strukture, fenolni spojevi imaju brojne uloge kao što su mehanička podrška, zaštita protiv abiotičkog i biotičkog stresa, patogena, UV zraka, suvišnog gubitka vode, itd. (de la Rosa i sur., 2019). Biosinteza fenolnih spojeva, koji nastaju od L-fenilalanina (Marin i sur., 2015), odvija se putem metabolizma fenilpropanoide što uključuje putove šikiminske i malonske kiseline (de la Rosa i sur., 2019).

## Klasifikacija fenolnih spojeva

Kemijska struktura fenolnih spojeva sastoji se od barem jednog aromatskog prstena s hidroksilnom skupinom. Do danas je otkriveno više od 8000 fenolnih spojeva u biljkama, a možemo ih podijeliti u dvije glavne skupine: flavonoide i neflavonoide (Kim i sur., 2016; de la Rosa i sur., 2019) (Slika 1.).

Flavonoidi sadrže dva aromatska prstena i jedan heterociklički prsten, a prema heterocikličkom prstenu možemo ih podijeliti u šest glavnih podrazreda: izoflavoni, flavanoli, flavoni, flavanoni, antocijanidini i flavonoli. Neki od najpoznatijih flavonoida su: katehin, epigalokatehin, kvercetin, genistein, apigenin, luteolin, itd. Samo neke od namirnica koje su bogate flavonoidima su vino, crni čaj, kakao, peršin, borovnice (Campesi i sur., 2018; Komici i sur., 2020).

Neflavonoidi su uglavnom jednostavniji i manji od flavonoida, a najpoznatiji predstavnici su fenolne kiseline. Fenolne kiseline možemo podijeliti na hidroksibenzojeve kiseline, hidroksicimetne kiseline i druge kiseline (de la Rosa i sur., 2019). U neflavonoide također ubrajamo i stilbene te lignane (Campesi i sur., 2018). Neki od najpoznatijih neflavonoida su: kurkumin, resveratrol, tanini, kafeinska, klorogenska te galna kiselina (Komici i sur., 2020).



**Slika 1.** Klasifikacija i struktura prehrambenih polifenola (Kim i sur., 2016)

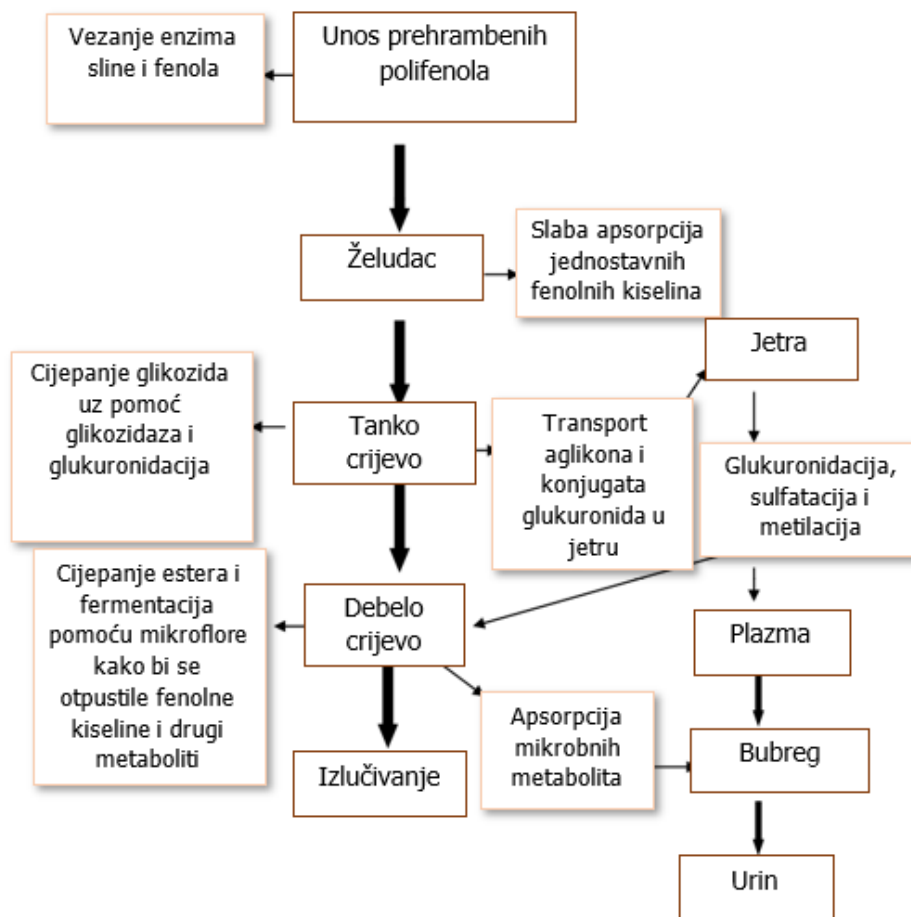
## Metabolizam i biodostupnost fenolnih spojeva

Fenolni spojevi se u hrani i piću najčešće nalaze kao glikoni ili glikozidni konjugati. U usnoj šupljini polifenoli stupaju u interakciju sa slinom i bakterijama, te glikozidaze kataliziraju hidrolizu glikoziliranih fenolnih spojeva (Campesi i sur., 2018). U želucu se odvija slaba apsorpcija fenolnih kiselina (Shivashankara i Acharya, 2010), a u tankom crijevu hidroliza većine glikozida uz pomoć laktaza-florizin hidrolaze ili β-glukozidaze. Nakon



hidrolize, nastali aglikoni pasivnom difuzijom ulaze u epitelne stanice, dok je u transport određenih flavonoida uključen transporter SGLT1 (aktivni glukozni transporter ovisan o natriju) (Campesi i sur., 2018). Neki fenolni spojevi mogu se hidrolizirati u debelom crijevu uz enzime koje izlučuje mikrobiota debelog crijeva. Također, moguće su i reakcije konjugacije kao na primjer metilacija, sulfatacija te glukuronidacija. Potom nastali spojevi portalnom venom odlaze u jetru gdje ponovno mogu biti konjugirani te transportirani ponovno u krvotok te izlučeni urinom. Neki konjugati se mogu izlučiti putem žuči tako što se iz debelog crijeva izlučuju u obliku fecesa (Marin i sur., 2015). Campesi i sur. (2019) navode da mikrobiota crijeva može dekonjugirati fenolne spojeve, potom dolazi do reapsorpcije i enterohepatičke recirkulacije te mogu biti izlučeni i putem pluća u obliku ugljikovog dioksida.

Jednostavna shema metabolizma polifenola kod ljudi prikazana je na Slici 2.



**Slika 2.** Metabolizam polifenola u ljudi (Shivashankara i Acharya, 2010)

Biodostupnost se može definirati kao „dio unesenog nutrijenta ili spoja koji dolazi u sistemsku cirkulaciju i bude iskorišten“ te uključuje gastrointestinalnu digestiju, apsorpciju, metabolizam, raspodjelu u tkiva i bioaktivnost. Određuje se *in vivo* ispitivanjima (Carbonell-Capella i sur., 2014). Biodostupnost uključuje bioraspoloživost i bioaktivnost. Bioraspoloživost se definira kao „frakcija spoja koji se oslobađa iz svoje prehrambene matrice u gastrointestinalnom traktu i na taj način postaje dostupan za intestinalnu apsorpciju“. Dakle, uključuje događaje tijekom probave hrane pomoću kojih dolazi do transformacije u potencijalno bioraspoloživ materijal, ali isključuje apsorpciju/asimilaciju kroz epitelno tkivo i intestinalni i hepatski predsistemski metabolizam. Obično se određuje *in vitro* metodama (Alegría i sur., 2015). Nadalje, bioaktivnost se definira kao određeni učinak nakon izlaganja određenoj supstanci, a može se odrediti *in vivo*, *ex vivo* i *in vitro* metodama (Carbonell-Capella i sur., 2014).

Biodostupnost polifenola je niska zbog slabe apsorpcije u gastrointestinalnom traktu, a ovisi o kemijskoj strukturi, vrsti spoja, individualnosti crijevne mikroflore te opsegu konjugacije (Shivashankara i Acharya, 2010), kao i o tehnikama pripreme hrane te metabolizmu u gastrointestinalnom traktu (Komici i sur., 2020). Kod istraživanja učinka fenola *in vivo* jedan od značajnih faktora svakako je biodostupnost. Samo 1-10 % fenola se može naći u urinu i plazmi i to u koncentracijama od nM do  $\mu$ M. Nisku biodostupnost pokazuju antocijanidini i flavoni, a slijede flavanoli, flavanoni i izoflavoni soje (Campesi i sur., 2019).

Zanimljivo je da na biodostupnost fenolnih spojeva utječe i etnicitet. Primjerice, razina fenolnih spojeva genisteina, daidzeina i ekvola je veća kod japanskih muškaraca i žena iznad 40 godina nego kod Britanaca. Također, više Japanaca (oba spola) može proizvesti ekvol od Engleza (i muškarci i žene) (Campesi i sur., 2019).

## Biodostupnost fenolnih spojeva s obzirom na spol

Na farmakokinetiku, koja proučava apsorpciju, raspodjelu, metabolizam i izlučivanje (eng. Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion; ADME) lijeka, spoja ili novog kemijskog entiteta nakog njegove primjene u organizam (Fan i de Lannoy, 2014), fenolnih spojeva utječu neke različitosti između muškog i ženskog spola. Primjerice, mišićna masa, tjelesna masa, visina, regionalni protok krvi, ukupna voda, pH želuca i brzina glomerularne

filtracije neki su od čimbenika koji su veći kod muškaraca (prosječno), dok je kod žena veći volumen plazme i udio masti (Campesi i sur., 2019).

Fenolni spojevi djeluju antioksidacijski pomoću različitih mehanizama poput „uklanjanja“ štetnih radikala ili sposobnosti keliranja metalnih iona. Dakle, fenolni spojevi suzbijaju stvaranje reaktivnih kisikovih vrsta ili inhibicijom enzima koji sudjeluju u njihovom stvaranju, „uklanjanjem“ reaktivnih kisikovih vrsta ili povećanjem ili zaštitom antioksidacijske obrane (Hussain i sur., 2016).

Različita je razina CYP450 izoenzima i molekula koje reguliraju aktivnost CYP450 kod muškaraca i žena (Komici i sur., 2020). Enzimi citokrom P450 (enzimi CYP) velika je „superobitelj“ monooksigenaza koje sadrže željezo, a sudjeluju u metabolizmu širokog spektra endogenih i egzogenih spojeva, sudjeluju u biosintezi mnogih fiziološki važnih spojeva poput sterola, masnih kiselina i vitamina te pomažu detoksikaciju mnogih ksenobiotika (Córdova i sur., 2017). CYP može biotransformirati određene flavonoide kao što su genistein i daidzein. Dok su CYP2D6, CYP1A2 i CYP2E1 više izraženi kod muškog spola, CYP2B6, CYP2A6 te CYP3A imaju veću aktivnost kod žena (Franconi i sur., 2007). Osim spola, na aktivnost CYP2B6 utječe i rasa, tj. etnička pripadnost pa je navedeni enzim aktivniji u žena latino porijekla. Nadalje, inhibitori i induktori reguliraju aktivnost CYP-a. Jedan od nuklearnih receptora koji sudjeluje u regulaciji aktivnosti CYP-a je konstitutivni androstanski receptor (eng. Constitutive androstane receptor; CAR) kojeg inhibiraju androgeni (Campesi i sur., 2018), a aktiviraju estrogeni. Osim toga, trudnoća također ima utjecaj na aktivnost CAR-a (Campesi i sur., 2019). Zanimljivo je da je ekspresija mRNA CAR-a veća kod ženske populacije. Genetski polimorfizam također ovisi o spolu pa je tako najniža aktivnost CYP2B6 u jetri žena povezana s 1459C>T SNP i intron-315582C>T SNP (Campesi i sur., 2018).

Neki flavoni, naringenin te izoflavoni poput genisteina mogu inhibirati aktivnost CYP19 aromataze koja je značajna kod proizvodnje estrogena jer ima sposobnost redukcije sinteze estrogena (Campesi i sur., 2019). Ovisno o spolu različiti su učinci nekih fenolnih spojeva kao što su miricetin, rutin, kvercetin, isorhamnetin, *p*-kumarinska, galna i kafeinska kiselina na određene CYP-ove: CYP1A, CYP2A, CYP3A, CYP2E1. Navedeni fenolni spojevi utječu na aktivnost CYP1A tako što ga inhibiraju kod ženki svinja (Campesi i sur., 2018). Međutim, kvercetin, koji se u velikim količinama nalazi u žitaricama, crvenom luku, citrusima te jabukama (Komici i sur., 2020), inhibira CYP1A neovisno o spolu. Nadalje, inhibicija CYP2E1 kvercetinom se događa jedino kod mužjaka svinja. Inhibicija CYP3A miricetinom se odvija isključivo u mužjaka svinja, a isorhamnetin je kompetitivni inhibitor navedenog enzima kod

oba spola. Međutim, takav učinak fenolnih spojeva s obzirom na spol uočen je kod životinja dok je takav utjecaj spola kod ljudi manje jasan (Campesi i sur., 2018).

Kod žena je uočen bolji zaštitni učinak kvercetina na aterosklerozu nego kod muškaraca što bi moglo biti posljedica bolje apsorpcije kvercetina iz rutina (Komici i sur., 2020). Međutim, Geleijnse i sur. (2000) navode da je, prema staroj kohortnoj Rotterdamskoj studiji, za bolji zaštitni učinak zaslužan mehanizam estrogena kod žena. Također, prema dvostruko slijepom istraživanju na sedam žena i devet muškaraca, bioraspodivnost kvercetina iz rutina, a ne iz aglikona je mnogo veća u žena, nego u muškaraca. Osim kvercetina, i drugi fenolni spojevi, poput resveratrola i kurkumina, imaju pozitivne učinke na kardiovaskularnu funkciju. Međutim, većina dokaza se temelji na životinjskim modelima, a ne na ljudima (Komici i sur., 2020).

Fenolni spojevi mogu utjecati na farmakokinetiku endogenih (spojevi koji nastaju u organizmu) i egzogenih (spojevi koji se unose u organizam) spojeva. Izoflavoni, kao što su genistein i daidzein, mogu aktivirati tzv. „Pregnane X receptor“ (PXR) te na taj način utjecati na aktivnost CYP-a različito kod muškaraca i kod žena (Campesi i sur., 2018). PXR sudjeluje u regulaciji brojnih enzima kao što su CYP (CYP3A, CYP2B, CYP2C, CYP2A6), uridin difosfat glukuronil transferaza (UGT1A1, UGT1A9, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6), glutation S-transferaza, sulfotransferaza te nekih organskih anionskih transportera. Vezano uz PXR, Spruiell i sur. (2014) su u svom istraživanju uočili redukciju proteinske ekspresije estrogenskog receptora alfa (Era) u bijelom adipoznom tkivu prilikom dijete bogate mastima kod transgeničnih miševa koji imaju izražen ljudski PXR gen koji može pridonijeti pretilosti, a primarno je izražen u jetri, crijevima i bubrezima. Također, PXR ima utjecaj na varijaciju CYP-ova tijekom trudnoće (Campesi i sur., 2019). Mnogi ljudi konzumiraju i lijekove i suplemente koji sadrže izoflavone te su stoga potrebna daljnja istraživanja utjecaja izoflavona i drugih fenolnih spojeva na farmakokinetiku lijekova i drugih spojeva (Campesi i sur., 2018).

Konjugati u plazmi dobiveni metabolizmom fenolnih spojeva unesenih hranom su različiti kod ljudi, miševa i štakora te je njihova koncentracija različita ovisno o spolu. Na primjer, dok je kod mužjaka štakora više disulfata te 7-sulfo-4'-glukuronida, kod ženki je više 7-glukuronida. UGT katalizira konjugaciju s glukuronskom kiselinom. Neki UGT-ovi mogu također ovisiti o spolu, kao na primjer UGT1A1 te UGT2B17 koji je više izražen kod muškog spola. Stoga, postoji mogućnost da se fenolni spojevi drugačije biotransformiraju u muškaraca nego u žena. Povećana konzumacija citrusa, križastog povrća i soje može utjecati na promjenu aktivnosti UGT-a mijenjajući metabolizam supstrata. Aktivatori UGT-a su i

hepatocitni nuklearni faktor 4-alfa, aril ugljikovodični receptor (AhR), te već spomenuti CAR i PXR. Aktivnost UGT-a kod glodavaca vjerojatno ovisi o steroidnim hormonima. Primjerice, AhR, koji regulira UGT1A gen, može inhibirati transkripciju CYP1A1 tako što uzajamno djeluje s Era (estrogenski receptor alfa) (Campesi i sur., 2018) Također, aktivnost AhR-a ovisi o spolu, ali i o mnogim drugim čimbenicima kao što su dob, tkivo, itd. AhR u primarnim hepatocitima kod ljudi aktiviraju fenolni spojevi kvercetin i resveratrol te njihovi derivati (Campesi i sur., 2019).

SULT1 i SULT2 su dvije obitelji sulfataza koje kataliziraju konjugaciju sa sulfatom. Metabolizam fenolnih spojeva uglavnom kataliziraju enzimi SULT1A koji su regulirani pomoću PPAR $\alpha$ , RXR, CAR, receptora vitamina D, farnezoidnog X receptora, retinoidnog receptora, ER te ERR. Aktivnost SULT-a ovisi o spolu te neki izoformi ovise o estrogenu zbog čega može doći do razlika u aktivnosti tijekom menstrualnog ciklusa ili estrus faze. Primjerice, sulfatacija koja se odvija u jetri je učinkovitija kod ženki miševa nego kod mužjaka, a iznimka je SULT1c1 kojeg ima više kod mužjaka miševa. Međutim, kod štakora je primijećeno suprotno (Campesi i sur., 2018). Navedeni enzimi UGT i SULT sudjeluju u metabolizmu u fazi II (Komici i sur., 2020). U jetri i aktiviranim T-stanicama muškaraca je veća ekspresija PPAR $\alpha$  nego što je to kod pripadnica ženskog spola (Campesi i sur., 2019).

U metabolizmu epigalokatehina i kvercetina sudjeluje i katehol-O-metiltransferaza koja ima oko 25 % nižu aktivnost kod žena u odnosu na muškarce. Posljedično, moguća je razlika u metilaciji s obzirom na spol. U nekim reakcijama konjugacije uključen je glutathion (GSH) te se one mogu odvijati spontano ili ih može katalizirati glutathion S-transferaza. Važnu ulogu u indukciji GST-a ima spol kod nekih fenolnih spojeva, kao što je flavon 2-fenil benzopiron. U jetri ženki štakora je manja ekspresija GST-a nego u jetri mužjaka štakora. Biotransformacija daidzeina u aktivniji ekvol se ne događa kod svih ljudi. Prosječno se događa kod 30-35 % ljudi bijele rase. 15 dana nakon konzumacije soje, jedino žene metaboliziraju daidzein u ekvol, a značajan hipokolesterolemički učinak uočen je kod onih žena koje proizvode ekvol za razliku od žena koje ga ne proizvode. Također, proizveden može biti i O-desmetilangolensin čija je koncentracija u plazmi veća u muškaraca nego u žena (Campesi i sur., 2018).

Putem bubrega (7-30 %) i žuči (10 %) izlučuju se konjugirani fenoli. Kod nekih molekula koje se izlučuju bubrežnim putem također se uočavaju spolne razlike, npr. nakon oralnog unosa odrasle ženke štakora eliminiraju veću količinu mono-glukuronokonjugata nego mono-sulfokonjugata apigenina. Fenolni spojevi u mokraći i plazmi viši su u muškaraca nego u žena. Svakodnevna konzumacija soje tijekom jednog mjeseca rezultirala je većom

količinom izlučenih konjugata izoflavona u urinu kod žena nego kod muškaraca. Međutim, kod žena je također za vrijeme te studije uočena smanjena ekskrecija genisteina i daidzeina urinom za razliku od muškaraca kod kojih to nije bilo uočeno. Kod nekih izoflavona osim učinka spola uočen je i učinak matriksa hrane (eng. food matrix) (Campesi i sur., 2018). U matriksu hrane odvijaju se interakcije između spojeva koji se nalaze u hrani, a koje mogu biti fizikalne i kemijske (Thomas i sur., 2018). Kod žena je manje izlučivanje konjugiranih fenolnih spojeva putem bubrega nego kod muškaraca (Komici i sur., 2020) što sugerira da spol ima utjecaj na izlučivanje fenolnih spojeva. Dakle, metabolizam i raspodjela izoflavona ovise o duljini perioda konzumacije soje kod žena, ali ne i kod muškaraca (Campesi i sur., 2018).

## Kardiovaskularni sustav i kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti (KVB), bolesti srca i krvnih žila, predstavljaju najčešći uzrok smrti na svijetu (WHO, 2017). Najčešće KVB su ishemijske bolesti srca, cerebrovaskularne bolesti te hipertenzija koja je i zasebna bolest, ali i rizični čimbenik za neke bolesti srca (HZJZ, 2013). Postoje značajni epidemiološki dokazi koji pokazuju povezanost prehrane bogate voćem i povrćem sa smanjenim rizikom od KVB te brojnih drugih kroničnih bolesti. Takav se pozitivan učinak često pripisuje fenolima koje sadrži takva prehrana (Del Rio i sur., 2013).

Provedene su brojne studije koje su proučavale učinak fenola, odnosno hrane koja je bogata fenolima, na rizične faktore kardiovaskularnih bolesti kao što su hipertenzija, endotelna disfunkcija, metabolizam lipida te aktivacija trombocita (Del Rio i sur., 2013).

### Učinak fenolnih spojeva na krvožilni sustav s obzirom na spol

Postoje određene razlike u učinku nekih fenolnih spojeva na krvožilni sustav s obzirom na spol.

Kod ženki normotenzivnih miševa uočeni su učinci izoflavona genisteina kao što su smanjenje sistoličkog krvnog tlaka, pulsa te srčanog rada. Fenolni spojevi sadržani u crnom vinu imaju ulogu u relaksaciji aortnog prstena posebno u ženki štakora. Genistein i daidzein

sprječavaju stvaranje neointimalnih stanica u zečevima. Osim toga, genistein je aktivniji u muškim aortalnim prstenima (Campesi i sur., 2018).

Provedeno je 18 randomiziranih studija proučavajući učinak suplemenata flavanola na razine biomarkera rizika za KVB (Komici i sur., 2020). Uočeno je značajno smanjenje krvnog tlaka, glukoze u plazmi natašte, ukupnog kolesterola, lipoproteina male gustoće (eng. low-density lipoproteins; LDL) te triglicerida, a povećanje lipoproteina visoke gustoće (eng. high-density lipoproteins; HDL) (Campesi i sur., 2018), ali takvi rezultati uvelike ovise o zdravstvenom stanju i genetici pojedinca (Komici i sur., 2020).

Nejasan je utjecaj spola na smanjenje kolesterola pomoću fitosterola, prisutnih u biljnim uljima, orašastom voću i žitaricama. Dok prema nekim istraživanjima razlike ne postoje, u drugim istraživanjima se uočavaju mogući učinci tih fitokemikalija na smanjenje koncentracije LDL-C kolesterola samo kod muškaraca (Komici i sur., 2020).

Unosom suplemenata kurkumina tijekom 12 tjedana poboljšava se bioraspoloživost NO i smanjuje oksidacijski stres čime se poboljšava endotelna krvožilna funkcija. Takvo djelovanje je uočeno u oba spola, međutim jači učinak je bio primijećen kod muškaraca (Komici i sur., 2020).

Posebno kod muškaraca s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti uočeno je poboljšanje krvožilne funkcije te redukcija C reaktivnog proteina (CRP), vaskularne stanične adhezijske molekule (eng. vascular cell adhesion molecule; VCAM), E-selektina, a povećana koncentracija NO u plazmi kad su korišteni suplementi koji sadrže flavonoide. Flavonoidi u prehrani su obrnuto proporcionalni krvnom tlaku u žena. Osim toga, borovnice su bogate fenolnim spojevima te smanjuju mokraćnu kiselinu kod oba spola. Naime, mokraćna kiselina predstavlja rizični faktor za kardiovaskularne bolesti (Campesi i sur., 2018).

Tamna čokolada sadrži među ostalim i flavan-3-ol koji kod muškaraca reducira agregaciju trombocita i adenozin difosfat induciranu ekspresiju P-selektina, dok kod žena reducira aktivator trombinskog receptora za peptid inducirano agregaciju trombocita te povećava njegovo vezanje inducirano fibrinogenom kod žena. Za razliku od tamne čokolade, bijela jedino kod muškaraca reducira adenozin difosfat ekspresiju P-selektina te povećava *ex vivo* vrijeme krvarenja inducirano kolagenom/epinefrinom (Campesi i sur., 2018).

Kod žena s dijabetesom tipa 2, dugotrajna suplementacija kvercetinom uzrokovala je značajno smanjenje sistoličkog krvnog tlaka (Zahedi i sur., 2013). Povrh toga, ekstra djevičansko maslinovo ulje djeluje antihipertenzivno jedino kod muškaraca. Fenolni spojevi u sojinom mlijeku smanjuju krvni tlak i kod muškaraca i kod žena. Međutim, dok neke studije

pokazuju da suplementi soje smanjuju krvni tlak, druga istraživanja nisu potvrdila takav učinak. Također, sojini proizvodi poboljšavaju lipidni profil, pogotovo kod Kineza, a kod žena u postmenopauzi izoflavoni soje poboljšavaju endotelnu funkciju, prije svega kod žena s oštećenom endotelnom funkcijom (Campesi i sur., 2018).

## Učinak fenolnih spojeva na prevenciju kardiovaskularnih bolesti ovisno o spolu

Unos prehrambenih (poli)fenola povezuje se sa smanjenim rizikom od kroničnih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti (Del Rio i sur., 2013). Osim toga, na razvoj faktora rizika za kardiovaskularne bolesti kod žena utječe i menopauzalna tranzicija (Komici i sur., 2020).

Prema istraživanjima koja su provedena na životinjama i ljudima, flavonoidi potencijalno imaju blagotvoran učinak na zdravlje srca. Djelovanje genisteina na ciklus unutarstaničnih kalcijevih iona se razlikuje kod miocita mužjaka i ženki zamorca odnosno veći zaštitni utjecaj na srce je primijećen kod ženki. *In vivo* istraživanjem na transgeničnim miševima, čija je prehrana bila obogaćena sojom, pokazalo se da kod ženki miševa je očuvana kontraktilna funkcija srca te su nastavili povećavati srčanu masu, a mužjaci su razvili tanke stijenke ventrikula te im je kontraktilnost srca slaba. Međutim, kad se tim mužjacima prehrana obogaćena sojom zamijenila prehranom obogaćenom kazeinom kardiomiopatija se više nije pogoršavala (Campesi i sur., 2018). Suplementacija genisteinom i daidzeinom kod prehrane bazirane na kazeinu dovodi do povećanja omjera mase srca i tjelesne mase za otprilike 6 % u transgeničnih mužjaka miševa, a kod ženki do ublažavanja porasta miokarda za 6 % (Stauffer i sur., 2006).

Učinak fitoestrogena na prevenciju kardiovaskularnih bolesti nije do kraja razjašnjen. Američko udruženje za bolesti srca (eng. American Heart Association; AHA) na temelju provedenih istraživanja nije utvrdilo pozitivne učinke soje na krvni tlak, lipide i promjene u menopauzi. Osim toga, uočeno je da kod Nizozemki prehrambeni izoflavoni ne smanjuju rizik od KVB niti od srčanog udara. Međutim, prema drugim provedenim istraživanjima postoji blagotvoran učinak soje na rizik i na smrtnost od KVB. Primjerice, prema Šangajskoj studiji za zdravlje žena, povećani unos proteina soje povezan je sa smanjenim rizikom od KVB kod Kineskinja. Jedna japanska studija pokazala je povezanost ukupnog unosa soje i izoflavona



soje sa sniženim rizikom od KVB isključivo kod žena, dok u drugoj provedenoj studiji u kojoj su bili uključeni žene i muškarci stariji od 35 godina ta povezanost nije bila utvrđena. Osim toga, u jednoj kineskoj studiji, prehrana bogata sojom nije značajno povezana sa smrtnosti od KVB. Prospektivna kohortna studija pokazala je da su čaj i flavanoli, kojih ima puno u čaju, obrnuto povezani s pojavom srčanog udara. Zatim, u kohortnim studijama iz različitih zemalja u kojima su se koristili jabuka, čaj i kakao koji sadrže flavanole, LDL i indeks tjelesne mase (ITM) su sniženi kod oba spola. Za razliku od toga, spol nema utjecaj na smanjenje ukupnog broja bijelih krvnih stanica i trigliceride (Campesi i sur., 2018).

Campesi i sur. (2018) navode kako blagotvoran učinak fenolnih spojeva na prevenciju KVB može djelomično ovisiti o spolu zajedno s genetičkim i hormonalnim karakteristikama, kao i metaboličkim statusom.

U prospektivnoj kohortnoj studiji proučavana je smrtnost od kardiovaskularnih bolesti u američkoj populaciji s obzirom na unos flavonoida te nije uočena značajna razlika u rezultatima s obzirom na spol. Međutim, kada se podatci za muškarce i za žene proučavaju odvojeno, uočena je povezanost konzumacije flavona sa smanjenim rizikom od kronične ishemijske bolesti srca pogotovo kod žena te povezanost konzumacije flavona sa smanjenim rizikom od smrtnosti moždanog udara kod muškaraca (Komici i sur., 2020).

## Mehanizam djelovanja fenolnih spojeva iz perspektive spola

### Oksidacijski stres i antioksidacijska aktivnost fenolnih spojeva

Oksidacijski stres je „neravnoteža između proizvodnje reaktivnih kisikovih vrsta i endogenog antioksidacijskog obrambenog sustava“ (Komici i sur., 2020). Reaktivne kisikove vrste (ROS) uključuju slobodne radikale (superoksid, hidroksil radikal) i molekule koje nisu slobodni radikali, a stvaraju slobodne radikale (vodikov peroksid). Uloga antioksidansa je „čišćenje“ i pretvaranje ROS-a u netoksične molekule. Neki od antioksidacijskih enzima su superoksid dismutaza (eng. superoxide dismutase; SOD), glutation peroksidaza (eng. glutathione peroxidase; GPx), katalaza (eng. catalase; CAT) (Komici i sur., 2020).

Polifenoli posjeduju snažna antioksidacijska svojstva. Djeluju na način da povećavaju antioksidacijsku obranu, „čiste“ i dolaze u interakciju s reaktivnim kisikovim vrstama te inhibiraju enzime koji sudjeluju u proizvodnji reaktivnih kisikovih vrsta. Polifenoli zbog svojih kemijskih značajki kao što su hidroksilne grupe, kateholna grupa na prstenu B i karbonilna

grupa na prstenu C imaju ulogu u uklanjanju kelacije metalnih iona te slobodnih radikala (Nijveldt i sur., 2001; Komici i sur., 2020).

Osim već spomenute značajne uloge u metabolizmu lipida i poboljšanju endotelne funkcije, neke fitokemikalije također imaju ulogu u prilagodbi oksidacijskog stresa u eksperimentalnim i kliničkim modelima kardiovaskularnih poremećaja. Postoje razlike između muškaraca i žena u redoks statusu i odgovoru organizma na oksidacijski stres (Conti i sur., 2016; Davinelli i sur., 2019; Komici i sur., 2020).

## Oksidacijski stres kod muškaraca i kod žena

Pregledom provedenih istraživanja pretpostavka je da postoje spolne razlike u oksidacijskom stresu i upalnim reakcijama koje ovise o vrsti, tkivu i stanicama. Iako oksidacijski stres ima važnu ulogu u patogenezi ateroskleroze koja vodi do pojave infarkta ili ishemijske, još uvijek se ne zna u potpunosti kako se imunološki odgovor i oksidacijski stres razlikuju kod muškaraca i žena te u aterosklerozi. Međutim, provedena su brojna istraživanja koja su proučavala te razlike na životinjama i ljudima (Campesi i sur., 2018) te će u nastavku poglavlja biti prikazani rezultati nekih od istraživanja.

Neka istraživanja pokazuju da je oksidacijski stres veći u mužjaka nego u ženki štakora (Campesi i sur., 2018). Tako Barp i sur. (2002) navode da su 50 % veće količine glutation peroksidaze te 14 % niže količine superoksid dismutaze u mužjaka štakora, dok je lipidna peroksidacija (LPO) veća u mužjaka u odnosu na ženke štakora. U stanicama vaskularnih glatkih mišića (eng. vascular smooth muscle cells; VSMC) aorte i izoliranoj aorti manja je proizvodnja  $H_2O_2$  i  $O_2^{\cdot}$  u ženka nego u mužjacima štakora, dok je LPO viši u stanicama mužjaka. Štoviše, u VSMC mužjaka manja je aktivnost SOD i CAT te je *in vivo* razina SOD-a manja u karotidnoj arteriji mužjaka nego što je u ženka štakora (Campesi i sur., 2018).

Izlaganje dušikovom oksidu izaziva redukciju  $O_2^{\cdot}$  te povećava aktivnost SOD-a i ekspresiju gena samo u VSMC mužjaka štakora. Također, u VSMC aorte štakora izlaganjem UVB-u dolazi do većeg porasta stvaranja 4-hidroksinonenala,  $H_2O_2$  i  $O_2^{\cdot}$  u VSMC aorte mužjaka nego u VSMC aorte ženki. Daljnjem izlaganjem UVB-u u VSMC aorte ženki dolazi do veće redukcije GPx-a (Campesi i sur., 2018). U normalnim okolnostima, više superoksida nastaje u aorti mužjaka nego u aorti ženki štakora (Komici i sur., 2020).

U jednom istraživanju nije pronađena značajna razlika u razini srčane aktivnosti SOD-a između mužjaka i ženki miševa, dok je u drugom istraživanju uočena veća razina aktivnosti SOD-a u srcu ženki nego u srcu mužjaka štakora. Povezano s tim, nakon kastracije uočeno je značajno smanjenje razine aktivnosti SOD-a kod mužjaka i ženki štakora što ukazuje na moguću povezanost razine aktivnosti SOD-a i spolnih hormona (Komici i sur., 2020). Količina GPx-a veća je u mužjaka štakora i miševa. Za razliku od srčane oksidacije proteina koja je niža u ženki štakora, srčana peroksidacija lipida se ne razlikuje ovisno o spolu (Campesi i sur., 2018). Međutim, Shivashankara i Acharva (2010) navode da smanjenje peroksidacije lipida, kao i razine kolesterola, u žena može pospješiti konzumacija smrznutih sušenih jagoda. Spontano hipertenzivni štakori pokazuju veći antioksidacijski kapacitet SOD-a, CAT-a i ekvivalenta troloxa u mužjacima nego u ženkama, a GPx se ne razlikuje među spolovima. Nasuprot tome, normotenzivni i štakori s graničnom hipertenzijom ne pokazuju takve razlike među spolovima (Campesi i sur., 2018).

Provedena su istraživanja vezana uz spolne razlike kod odgovora na antioksidacijsku terapiju. Kod spontano hipertenzivnih mužjaka štakora uočeno je da antioksidans tempol smanjuje krvni tlak (Campesi i sur., 2018). Međutim, nisu utvrđene razlike u vaskularnom odgovoru na vodikov peroksid između spolova te se pretpostavlja da bi spolna razlika u proizvodnji ROS-a mogla ovisiti o aktivnosti NADPH oksidaze. Podjedinice NADPH oksidaze (eng. NADPH oxidase; Nox) jasno ispoljavaju razlike u spolovima. Ekspresija podjedinica Nox1 i Nox4 je veća kod muškaraca nego kod žena. Stoga bi njihova aktivnost mogla utjecati na spolne razlike kod stvaranja superoksida (Komici i sur., 2020). U izoliranoj svinjskoj koronarnoj arteriji mužjaka pronađene su veće koncentracije Nox1 i Nox2, dok je razina Nox4 bila veća u izoliranoj koronarnoj arteriji ženke. Također, podjedinice Nox djeluju na hiperpolarizaciju izvedenu iz endotela u izoliranoj koronarnoj arteriji samo kod mužjaka svinja što bi moglo ukazivati na to da je povećana razina aktivnosti Nox-a povezana s većim oksidacijskim stresom kod muškog spola (Komici i sur., 2020).

Spontano hipertenzivne ženke štakora pokazuju slabiju osjetljivost na angiotenzin II-posredovano povećanje u oksidacijskom stresu. Kod miševa divljeg tipa uočena je smanjena proizvodnja superoksida u Nox2 genetički modificiranih mužjaka miševa, dok to isto nije uočeno kod ženki. Stoga, moguće je da Nox2 sudjeluje u posredovanom stvaranju ROS-a kao odgovor na angiotenzin II samo kod muškog spola. Također, uočena je veća razina citoplazmatske podjedinice NADPH oksidaze p47 kod muškog u usporedbi sa ženskim spolom. Navedeni angiotenzin II i p47 sudjeluju u stvaranju kompleksa NADPH oksidaze i inicijacije procesa proizvodnje ROS-a. Razina p47 ne ovisi o razini estrogena što upućuje na

to da je regulacija aktivnosti NADPH oksidaze posljedica kombinacije mehanizama koji ovise i onih koji ne ovise o estrogenu. Veća razina stvaranja superoksida je uočena kod spontano hipertenzivnih mužjaka štakora u odnosu na ženke. Za razliku od toga, niža je razina NO uočena kod spontano hipertenzivnih mužjaka štakora što pridonosi oksidacijskom stresu. Aktivnost NADPH oksidaze povezana s razlikama između spolova je zaslužna za to što je kod muškog spola veća razina superoksida (Komici i sur., 2020).

Aktivnost SOD-a u mozgu i plućima je veća u ženkama miševa, ali ne i u srcu i bubrezima. Aktivnost CAT-a u bubrezima je veća u ženkama miševa, dok u mozgu, srcu i plućima nema razlike u aktivnosti između mužjaka i ženki miševa. Nadalje, aktivnost GPx-a i ligaze glutamat cisteina (eng. glutamate-cysteine ligase; GCL) u mozgu i bubrezima je veća u ženkama, dok je srčana aktivnost GCL-a i GPx-a veća u mužjacima miševa. Značajno, s povećanjem dobi se povećava oksidacija i to u mozgu ženki više nego u mozgu mužjaka miševa (Campesi i sur., 2018).

Tijekom oksidacijskog stresa, nuklearni eritroidni faktor 2 (eng. nuclear factor erythroid 2-related factor 2; Nrf2) aktivira citozaštitne gene koji su većinom više izraženi u jetri ženki nego u jetri mužjaka miševa. Antioksidacijski enzimi ovisni o Nrf2 su izraženi jedino u kostima genetički modificiranih ženki miševa zbog čega Nrf2 genetički modificirani mužjaci i ženke miševi nemaju isti fenotip. Međutim, estrogen može regulirati Nrf2 te za vrijeme ishemijske i reperfuzijske ozljede može povećati ekspresiju antioksidacijskih enzima (Campesi i sur., 2018).

Moguće je da estrogen vjerojatno putem regulacije aktivnosti Nox-a (pogotovo podjedinica Nox1, Nox2 i Nox4) doprinosi smanjenju oksidacijskog stresa kod žena u predmenopauzi (Komici i sur., 2020).

Prema kliničkim i eksperimentalnim podacima, žene imaju viši antioksidacijski potencijal od muškaraca. Štoviše, u vaskularnim stanicama muškaraca je veća proizvodnja ROS-a nego u ženskim što dovodi do zaključka da su žene manje podložne oksidacijskom stresu (Komici i sur., 2020).

Proizvodnja H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> je na početku veća u endotelnim stanicama humane pupčane vrpce (eng. human umbilical vein endothelial cells; HUVEC) muškaraca nego žena. Kod zdravih odraslih žena je veća koncentracija malondialdehida (MDA) i završnih produkata glikacije, a kod muškaraca je veća oksidacija proteina te sposobnost smanjenja željeza u plazmi. Međutim, MDA ima više u žena fertilne dobi, ali žene u postmenopauzi i muškarci iste dobi

imaju istu koncentraciju MDA. Iako, ako se u obzir uzme tjelesna masa tada se razlike uočavaju i u žena u postmenopauzi i muškaraca iznad 45 godina (Campesi i sur., 2018).

Fenoli u ekstra-djevičanskom maslinovom ulju aktiviraju, specifično o spolu, put Nrf2 u VSMC aorte štakora i na taj način povećavaju aktivnost glutation reduktaze te razinu GPx-a i GSH-a. Također, fenoli u crnom vinu više povećavaju opuštanje aortnog prstena u žena nego u muškaraca. Vjerojatno iz razloga što je u žena visoka ekspresija endotelne sintaze dušikovog oksida (eng. nitric oxide synthase; NOS) (Campesi i sur., 2018).

Ne možemo sa sigurnošću reći kod kojeg spola je veći oksidacijski stres. Primjerice, biomarkeri pokazuju veći oksidacijski stres kod mladih muškaraca nego kod mladih žena, dok prema jednoj studiji žene imaju veći oksidacijski status od muškaraca (Campesi i sur., 2018). Osim toga, i dalje se postavlja pitanje objašnjavaju li spolne razlike u oksidacijskom stresu i razlike u bolestima između spolova (Komici, 2020).

## Nuklearni receptori

Nuklearni receptori su „obitelj transkripcijskih faktora koji reguliraju brojne fiziološke procese poput metabolizma, reprodukcije, upale, kao i cirkadijalnog ritma“ (Weikum i sur., 2018). Nuklearni receptori koji posreduju u djelovanju klasičnih hormona mogu se s obzirom na evolucijsku povezanost, subcelularnu lokalizaciju i način djelovanja podijeliti na dva tipa (tip 1 i tip 2). Androgeni (AR) i estrogenski (ER) receptori, koji su nam značajni za utjecaj fenolnih spojeva s obzirom na spol, su steroidni hormonski receptori koji pripadaju tipu 1 nuklearnih receptora (Bagamasbad i Denver, 2011).

Fenolni spojevi imaju manji afinitet za Er $\alpha$  i Er $\beta$  nego što to ima estrogen. Nutritivne molekule kao što su genistein, kumestrol, daidzein i ekvol izrazitu prednost daju ER $\beta$ . Naprotiv, 8-prenilnaringenin, koji se nalazi u hmelju, mnogo je moćniji kao agonist ER $\alpha$ . Fenolni spojevi imaju izravan utjecaj na receptore spolnih hormona. Moguće je da utječu i na razinu tih receptora. Primjerice, s obzirom na dozu kvercetin inhibira razinu AR proteina, a naringenin ima ulogu u održavanju visoke koncentracije ER-a u stanicama (Campesi i sur., 2018).

Naringenin putem ER $\beta$  inhibira migraciju VSMC što predstavlja zaštitni učinak protiv povećanja ateroskleroze u izvedenim stanicama oba spola. ER $\beta$  i aktivacija p38 su potrebni kako bi naringenin djelovao na pokretljivost ženskih VSMC. Takav je učinak prisutan i u

muškim VSMC kod kojih je izražen ERβ. Dakle, signali ERβ su skloni modulacijama flavonoida u VSMC oba spola. Zanimljivo, Era, ERβ i G-protein vezan za receptor-30 (eng. G protein-coupled receptor 30; GPR30) nisu jednako izraženi u oba spola, dok AR jest (Campesi i sur., 2018).

## Mikrobiota crijeva

Crijevnu mikrobiotu čine mikroorganizmi koji nastanjuju gastrointestinalni trakt čovjeka, a važna je zbog značajnog utjecaja na organizam tijekom homeostaze i bolesti (Thursby i Juge, 2017). Neka istraživanja povezuju je s metaboličkim sindromom, KVB, dijabetesom tipa 2 te pretilosti (Campesi i sur., 2018). Iako su potrebna daljnja istraživanja, postoji značajan broj istraživanja koja upućuju na utjecaj spola kod povezanosti crijevnog mikrobioma i rizičnih faktora za KVB. Mnogi čimbenici doprinose razvoju crijevne mikrobiote tijekom ranog djetinjstva, a tijekom života značajni utjecaj na razvoj crijevne mikrobiote ima prehrana. Intestinalne bakterije su izrazito važne kod održavanja imunološke i metaboličke homeostaze te kod zaštite protiv patogenih mikroorganizama. Također, disbioza ili neravnoteža crijevne flore je povezana s patogenezom mnogih upalnih bolesti i infekcija (Thursby i Juge, 2017).

U gastrointestinalnom traktu čovjeka postoje glavne vrste bakterija: *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, a također i *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Synergistetes*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*. U rod *Firmicutes* ubrajamo *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* genera, a u *Bacteroidetes* *Bacteroides* i *Prevotella* genera. Bakterije *Bacteroidetes* dominiraju više u crijevu žena, a *Bacteroides-Prevotella* u crijevima muškaraca. Međutim, bakterija *Bacteroides* ima manje u pretilih muškaraca nego pretilih žena (Campesi i sur., 2018). Također, neka istraživanja pokazuju veći omjer *Firmicutes/Bacteroidetes* kod žena u odnosu na muškarce. Međutim, značajan utjecaj na omjer *Firmicutes/Bacteroidetes* ima indeks tjelesne mase (ITM). Kod ITM-a većeg od 33, taj omjer značajno je manji kod muškaraca, dok je kod ITM-a manjeg od 33 i kod žena u postmenopauzi uočen suprotni učinak. Većina crijevnih bakterija koje predstavljaju *Firmicutes* su gram-pozitivne bakterije koje imaju sposobnost proizvodnje nekih kratkolančanih masnih kiselina, a doprinose zaštiti fenotipa KVB preko poboljšane kontrole krvnog tlaka te homeostaze glukoze. U žena je uočen veći broj *Proteobacteria* te nekih

drugih manje zastupljenih bakterija crijevnog mikrobioma u odnosu na muškarce (Thursby i Juge, 2017).

U odrasloj je dobi mikrobiota crijeva relativno stabilna. Nasuprot tome, tijekom trudnoće se mikrobiom majčinog crijeva mijenja. Tijekom trećeg tromjesečja je više izražena bakterijska raznolikost te je razina estrogena najveća (Campesi i sur., 2018).

Postoji povezanost između mikrobioma i fenolnih spojeva. U metabolizmu fenolnih spojeva sudjeluje mikrobiom crijeva. S druge strane, fenolni spojevi i njihovi metaboliti djeluju kao promotori faktora za proliferaciju mikroorganizama koji djeluju pozitivno u ljudskom organizmu, a inhibiraju patogene vrste. Spojevi slični estrogenu, koje metabolizira mikrobiota, mogu potaknuti proliferaciju i rast određenih tipova bakterija. Primjerice, crijevna bakterija metabolizira daidzein u O-desmetilangolensin i S-ekvol koji aktiviraju ER $\alpha$  i ER $\beta$ . Također, genistein i glicitin mogu povećavati ili smanjivati razinu *Bifidobacterium* i *Clostridiaceae* i na taj način mijenjati sastav zajednice fekalnih bakterija kod žena u postmenopauzi. Cijepanjem bočnog lanca bakterija *Clostridium scindens* može pretvarati glukokortikoide u androgene hormone (Ridlon i sur., 2013). Također, neke bakterije s  $\beta$ -glukuronidaznom aktivnošću mogu povećati reapsorpciju estrogena u crijevima. Zaključno, utjecaj fenolnih spojeva na sastav crijevne mikrobiote bi trebalo razmotriti u pogledu učinka na KVB (Campesi i sur., 2018).

## Učinak fenolnih spojeva tijekom razvoja čovjeka

Već u ranom razdoblju života uočene su razlike u koncentraciji fenolnih spojeva između muškaraca i žena. U amnionskoj tekućini se nalaze i genistein i daidzein, a genistein može proći kroz ljudsku posteljicu (*in vitro*) i posteljicu štakora (*in vivo*). Više daidzeina i genisteina može skladištiti amnionska tekućina sa ženskim fetusima nego s muškim. Osim toga, majka muške bebe ima niži ukupni antioksidacijski status i više hidroperoksida u plazmi od majke ženske bebe. Također, pupčana vrpca dobivena od muške bebe ima niži ukupni antioksidacijski kapacitet, više razine hidroperoksida u plazma membrani te niže aktivnosti CAT, GPx i SOD u odnosu na pupčane vrpce ženskih beba. Štoviše, muške endotelne stanice humane pupčane vrpce proizvode više vodikovog peroksida od ženskih (Campesi i sur., 2018).

Izrazito je važna perinatalna okolina na razvoj prilagodbe rizika za bolesti kad osoba odraste. Jedan od perinatalnih faktora je dojenje koje se uspoređuje s mliječnim formulama. Primjerice, novorođenčad hranjena sojinim mlijekom imala je veću razinu izoflavona soje i u odnosu na japanske muškarce čija se prehrana temeljila na soji i u odnosu na odrasle Amerikance. Značajno je spomenuti da 13 % dojenačkih formula s američkog tržišta sadrži sojino mlijeko (Campesi i sur., 2018).

Istraživanjem na životinjama uočeno je da konzumacijom genisteina tijekom prva 22 dana nakon rođenja kod ženki dolazi do povećanja udjela bezmasnog tkiva te povećanja masnog tkiva, broja i veličine adipocita, a smanjuje se opseg mišićnog vlakna. Stoga, izlaganje estrogenim spojevima nakon rođenja također izaziva različite učinke ovisno o spolu. Genistein u glodavcima djeluje kao reproduktivni otrov i endokrini disruptor te značajni unos genisteina može poremetiti razvoj i funkciju reproduktivnog sustava. Kasnije u životu se mogu pojaviti neke posljedice kao što su nepravilan estralni ciklus, rano reproduktivno starenje te neplodnost. Centralni živčani sustav-gonadalna os i spolno ponašanje mužjaka štakora su promijenjeni te su iz tog razloga mužjaci štakora tijekom razvoja također osjetljivi na fitoestrogene. Svi navedeni podatci ukazuju na moguće postojanje različite osjetljivosti na fitoestrogene kod muškaraca i žena (Jefferson i Williams, 2011; Campesi i sur., 2018).



## Zaključak

Neki fenolni spojevi pokazuju pozitivan učinak na kardiovaskularni sustav i u terapiji. Međutim, još uvijek su istraživanja razlika na temelju spola rijetka u pogledu utjecaja fenolnih spojeva na kardiovaskularni sustav i bolesti te je velika potreba za većim brojem istraživanja na tu temu. Problem malog broja istraživanja je i što rezultati nisu uvijek jednoznačni te jedno istraživanje dokazuje neki učinak, dok u drugom istraživanju takav učinak nije uočen. Problem je i što se većina istraživanja na ovu temu provodi na miševima i štakorima te nije lako ekstrapolirati ih na muškarce i žene.

Različit učinak fenolnih spojeva s obzirom na muški i ženski spol rezultat je niza fizioloških i anatomskih razlika koje dovode do različite biodostupnosti fenolnih spojeva između spolova, različitog učinka na krvožilnu funkciju, prevenciju kardiovaskularnih bolesti te oksidacijski stres. Nuklearni receptori, crijevna mikrobiota te učinak fenolnih spojeva tijekom životnog razdoblja čovjeka također igraju važnu ulogu.

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrtnosti u svijetu te je time potreba za daljnjim istraživanjima na temu utjecaja fenolnih spojeva na kardiovaskularni sustav i bolesti između muškaraca i žena veća i značajnija.

## Popis literature

- Alegría A., Garcia-Llatas G., Cilla A. (2015) Static Digestion Models: General Introduction. *The Impact of Food Bioactives on Health*: 3 – 12.
- Bagamasbad P., Denver R. J. (2011) Mechanisms and significance of nuclear receptor auto- and cross-regulation. *General and comparative endocrinology* **170**(1): 3 – 17.
- Barp J., Araújo A. S. R., Fernandes T. R. G., Rigatto K. V., Llesuy S., Belló-Klein A., Signal P. (2002) Myocardial antioxidant and oxidative stress changes due to sex hormones. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **35**: 1075 – 1081.
- Campesi I., Marino M., Cipolletti M., Romani A., Franconi F. (2018) Put “gender glasses” on the effects of phenolic compounds on cardiovascular function and diseases. *European Journal of Nutrition* **57**: 2677 – 2691.
- Campesi I., Romani A., Franconi F. (2019) The sex-gender effects in the road to tailored botanicals. *Nutrients* **11**(7): 1637.
- Carbonell-Capella J. M., Buniowska M., Barba F. J., Esteve M. J., Frígola A. (2014) Analytical Methods for Determining Bioavailability and Bioaccessibility of Bioactive Compounds from Fruits and Vegetables: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **13**: 155 – 171.
- Conti V., Izzo V., Corbi G., Russomanno G., Manzo V., De Lise F., Di Donato A., Filippelli A. (2016) Antioxidant Supplementation in the Treatment of Aging-Associated Diseases. *Frontiers in Pharmacology* **7**: 24.
- Córdova P., Gonzales A. M., Nelson D. R., Gutiérrez M. S., Baeza M., Cifuentes V., Alcaíno J. (2017) Characterization of the cytochrome P450 monooxygenase genes (P450ome) from the carotenogenic yeast *Xanthophyllomyces dendrorhous*. *BMC Genomics* **18**: 540.
- Davinelli S., Trichopoulou A., Corbi G., De Vivo I., Scapagnini G. (2019) The potential nutrigenoprotective role of Mediterranean diet and its functional components on telomere length dynamics. *Ageing Research Reviews* **49**: 1 – 10.
- de la Rosa L. A., OmarMoreno-Escamilla J., Rodrigo-Garcia J., Alvarez-Parrilla E. (2019) Postharvest Physiology and Biochemistry of Fruits and Vegetables, WP, str. 253 – 271.

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 Positive Effects Against Chronic Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling* **18**: 1818 – 1892.

Fan J., de Lannoy I. A. M. (2014) Pharmacokinetics. *Biochemical Pharmacology* **87**: 93 – 120.

Franconi F., Brunelleschi S., Steardo L., Cuomo V. (2007) Gender differences in drug responses. *Pharmacological Research* **55**: 81 – 95.

Geleijnse J. M., Witteman J. C., Launer L. J., Lamberts S. W., Pols H. A. (2000) Tea and coronary heart disease: protection through estrogen-like activity? *Archives of Internal Medicine* **160**: 3328 – 3329.

Hussain T., Tan B., Yin Y., Blachier F., Tossou M. C. B., Rahu N. (2016) Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2016**: 9 stranica.

HZJZ (2019) Hrvatski zavod za javno zdravstvo <<https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-srcano-zilne-bolesti/>> Pristupljeno 28. veljače 2020.

Jefferson W. N., Williams C. J. (2011) Circulating Levels of Genistein in the Neonate, Apart from Dose and Route, Predict Future Adverse Female Reproductive Outcomes. *Reproductive Toxicology* **31**: 272 – 279.

Kim J., Keogh J. B., Clifton P. M. (2016) Polyphenols and Glycemic Control. *Nutrients* **8**: 17.

Komici K., Conti V., Davinelli S., Bencivenga L., Rengo G., Filippelli A., Ferrara N., Corbi G. (2020) Cardioprotective Effects of Dietary Phytochemicals on Oxidative Stress in Heart Failure by a Sex-Gender-Oriented Point of View. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2020**: 20 stranica.

Marin L., Miguez E. M., Villar C. J., Lombo F. (2015) Bioavailability of Dietary Polyphenols and Gut Microbiota Metabolism: Antimicrobial Properties. *BioMed Research International* **2015**: 905215.

Nijveldt R. J., van Nood E., van Hoorn D. E., Boelens P. G., van Norren K., van Leeuwen P. A. (2001) Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American Journal of Clinical Nutrition* **74**: 418 – 425.

Ridlon J. M., Ikewaga S., Alves J. M. P., Zhou B., Kobayashi A., Iida T., Mitamura K., Tanabe G., Serrano M., De Guzman A., Cooper P., Buck G. A., Hylemon P. B. (2013) *Clostridium*

*scidens*: a human gut microbe with a high potential to convert glucocorticoids into androgens. *Journal of lipid research* **54**: 2437 – 2449.

Ritchie R. H., Drummond G. R., Sobey C. G., De Silva T. M., Kemp-Harper B. K. (2017) The opposing roles of NO and oxidative stress in cardiovascular disease. *Pharmacological Research* **116**: 57 – 69.

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

Spruiell K., Jones D. Z., Cullen J. M., Awumey E. M., Gonzales F. J., Gyamfi M. A. (2014) Role of human pregnane X receptor in high fat diet-induced obesity in premenopausal female mice. *Biochemical Pharmacology* **89**: 399 – 412.

Stauffer B. L., Konhilas J. P., Luczak E. D., Leinwand L. A. (2006) Soy diet worsens heart disease in mice. *The Journal of Clinical Investigation* **116**: 209 – 216.

Thomas G., Kalla A. M., Rajunaik B., Kumar A. (2018) Food matrix: A new tool to enhance nutritional quality of food. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* **7**: 1011 – 1014.

Thursby E., Juge N. (2017) Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* **474**(11): 1823 – 1836.

Weikum E. R., Liu X., Ortlund E. A. (2018) The nuclear receptor superfamily: A structural perspective. *Protein Science* **27**: 1876 – 1892.

WHO (2017) World Health Organization <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))> Pristupljeno 14. veljače 2020.

Zahedi M., Ghiasvand R., Feizi A., Asgari G., Darvish L. (2013) Does Quercetin Improve Cardiovascular Risk factors and Inflammatory Biomarkers in Women with Type 2 Diabetes: A Double-blind Randomized Controlled Clinical Trial. *International Journal of Preventive Medicine* **4**: 777 – 785.

## **Izjava o izvornosti**

*Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.*

---

ime i prezime studenta