



PREGLEDNI ZNANSTVENI RAD

Hrvat. Športskomed. Vjesn. 2017; 32:5-21

UČINKOVITOST POLIFENOLNE PREHRANE NA ZDRAVLJE I FUNKCIONALNU SPOSOBNOST SPORTAŠA I REKREATIVACA

EFFICIENCY OF POLYPHENOLIC DIET ON HEALTH AND FUNCTIONAL CAPACITY IN PROFESSIONAL AND RECREATIONAL ATHLETES

Marin Kamenjašević¹, Nada Oršolić², Andro Matković³, Branka R. Matković⁴¹Ustanova za zdravstvenu skrb "Profozić", Zagreb,²Sveučilište u Zagrebu, Biološki odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet,³Klinički zavod za intervencijsku i dijagnostičku radiologiju KB Merkur,⁴Sveučilište u Zagrebu, Kineziološki fakultet

SAŽETAK

Pravilna prehrana smatra se jednim od bitnih preduvjeta zdravog života. Prevencija bolesti, poboljšanje zdravlja i funkcionalnih sposobnosti u sportaša i rekreativaca doveli su do povećanja interesa za spojevima s bioaktivnim djelovanjem. Polifenoli su jedni od tih spojeva. Njihova široka dostupnost i specifični fiziološki učinci prezentiraju ih kao jedinstvene prehrambene spojeve. U dosadašnjim istraživanjima povezanosti polifenola i potencijalnog učinka na zdravlje uočen je pozitivan učinak kod kardiovaskularnih, metaboličkih i neurodegenerativnih bolesti s obzirom na njihovu protuoksidacijsku, protukancerogenu, protualergijsku i protuupalnu aktivnost. Posebno se može promatrati njihova uloga funkcionalne hrane kod sportaša i rekreativaca zbog jedinstvenih zahtjeva u psihofizičkom smislu. Učinci polifenola pomažu u različitim fiziološkim stanjima koja slijede za vrijeme i nakon tjelesne aktivnosti. Pokazane su značajne uloge u zaštiti i oporavku mišića i kostiju, prevenciji metaboličkih bolesti i održavanju mentalnog zdravlja sportaša i rekreativaca.

Ključne riječi: polifenoli, flavonoidi, tjelesna aktivnost, zaštitni učinci, zdravlje

SUMMARY

Proper nutrition is one of the basic prerequisites for a healthy lifestyle. The need to find compounds with bioactive agents in order to prevent disease, improve health and functional capacities in professional and recreational athletes has resulted in an increase of interest. Polyphenols are one of these compounds. Their wide accessibility and specific physiological effects make them unique nutritional compounds. Current research on the potential positive effects of polyphenols on health shows benefits on cardiovascular, metabolic and neurodegenerative diseases, regarding their antioxidative, anticancerogenic, hypoallergenic and antiinflammatory activities. Their role as a functional food in athletes can be observed due to unique requirements, with reference to their psycho-physiological demands. The effects of polyphenols are beneficial in cases of various physiological conditions, which occur during or after physical activity. Important roles in the protection and recovery of muscles and bones, prevention of metabolic diseases and maintenance of mental health have been shown in professional and recreational athletes.

Key words: polyphenols, flavonoids, physical activity, protective effects, health

UVOD

Današnji sport, bilo u profesionalnom bilo u rekreativnom obliku, traži od sportaša ogromne psihofizičke zahtjeve. To se naročito izražava u sportskoj izvedbi, kondicioniranju, odmoru i oporavku nakon napora te izbjegavanju ozljeda. Poboljšavanje izdržljivosti, mišićne snage, odgađanje umora i prevencija ozljeda, održavanje imuniteta, uz rastući opći interes za zdravlje, pokušavaju se postići ne samo treningom i rekreacijom već i upotrebom mnogih dopuštenih, pa i ponekih nedopuštenih sredstava. Pravilna prehrana važna je za uspješno funkcioniranje i vježbanje. Ona ima najveći utjecaj na zdravstveni status, tjelesnu masu i sastav tijela, dostupnost hranjivih tvari tijekom tjelovježbe i pogotovo sportsku izvedbu. Iako sportaši trebaju dobro uravnoteženu prehranu, kao i ostatak populacije, razlika se javlja u količini i omjeru, gdje se ne smije zanemariti ravnoteža između unosa i potrošnje. Obavljanje bilo kakve aktivnosti zahtijeva prisutnost ugljikohidrata i masti kao goriva, proteina za izgradnju i održavanje mišićne mase, vitamina i minerala kao podrške metabolizmu i izgradnji, te vode kao medija u kojem se sve to odvija. Različiti dodaci prehrani koji sadržavaju proteine, organske spojeve, ugljikohidrate i minerale rabe se u raznim sportovima zbog svoje dostupnosti, cijene i mogućnosti korištenja u bilo kojem trenutku. Neki sastojci hrane pokazuju biološki aktivno djelovanje, pridonose očuvanju zdravlja i pojačavanju fizioloških učinaka, a za neke od njih se smatra i da poboljšavaju sportsku izvedbu i potiču izbjegavanje narušavanja homeostaze za vrijeme napornih aktivnosti. Takvi hrana nazvana je funkcionalnom hranom, a njezini sastojci predmet su mnogih znanstvenih istraživanja.

Naporna fizička aktivnost u vrhunskih sportaša, ali i u onih nenaviklih na aktivnost uzrokuje ozljede i bol mišića, kao i razgradnju, uništavanje i otpuštanje mišićnih proteina. Takva oštećenja javljaju se s određenim odmakom i nisu potpuno razjašnjeni mehanizmi. Pretpostavlja se da je u pozadini upalni odgovor, potenciran fagocitnom infiltracijom koja je potaknuta pretjeranim mehaničkim stresom, povišenom koncentracijom ostatnih štetnih produkata ili oksidacijskim stresom. Budući da se u ozlijeđenom tkivu i krvi nakon naporne fizičke aktivnosti nalaze znatno veće količine slobodnih radikala u odnosu na ostale potencijalno štetne tvari, postoje rezultati koji pokazuju da protuoksidansi smanjuju oštećenje mišića. Oksidacijske ozljede nakon fizičke aktivnosti mogu biti spriječene unosom protuoksidansa kao što su vitamini C i E, karotenoidi te polifenoli (1,13,48).

Polifenoli su široko rasprostranjene organske molekule koje su sastavljene od velikog broja fenolnih skupina, o čemu im ovisi i svojstva. Uključuju više tisuća spojeva različite kemijske strukture. Mogu biti prirodni, pri čemu nastaju kao sekundarni metaboliti u biljkama od kojih se neki mogu

naći samo u pojedinim vrstama, te sintetički. U biljkama, koje proizvode više od tisuću polifenola, imaju mnogobrojne uloge, kao što su rast biljke, zaštita od UV zračenja, zaštita od mikroba i biljojeda, reprodukcija biljke te služe kao signalne molekule (13). Budući da su sveprisutni u biljkama, nalaze se i u hrani biljnog podrijetla: voću, povrću, čaju, kavi, vinu, pivu, medu, sjemenkama, uljima, propolisu itd. Naravno, to je dovelo do velike zainteresiranosti za njihove zaštitne učinke, pogotovo u prehrani bogatoj voćem i povrćem, koja doprinosi prevenciji nastajanja bolesti. Najveći broj tih ispitivanja rađen je na čajevima, voću, povrću i ljekovitim biljkama (62). Za razliku od vitamina, nisu neophodni za trenutno zdravlje, ali se javlja sve više dokaza da umjerena dugotrajna upotreba i unos mogu imati blagotvorne učinke na sprječavanje bolesti: pojavnost kroničnih bolesti, uključujući tumor, kardiovaskularne bolesti, dijabetes, neurodegenerativne bolesti, ali i svakodnevne procese važne u sportaša i rekreativaca, primjerice, protuoksidacijsku aktivnost, protuupalnu i regeneracijsku djelotvornost (2,13,14,18,21,28,31,47,62,67). Dnevni unos polifenola može iznositi i par stotina miligrama na dan (30), pri čemu biodostupnost ovisi o mnogim metaboličkim čimbenicima (glikozilacija, esterifikacija i polimerizacija), što je i danas predmet istraživanja. Nakon unosa polifenola u organizam *per os* i njihova metaboliziranja putem crijevnih i jetrenih enzima kao i crijevne mikroflore njihovi metaboliti se nalaze u krvotoku tisuću puta manjoj koncentraciji nego pri unosu. Velike količine osnovnog spoja i metabolita prolaze u debelo crijevo, gdje se preko lokalnih mikroba razgrađuju na manje fenolne kiseline i aromatske katabolite, koji se onda apsorbiraju u krvotok (13,29).

Posljednjih nekoliko godina pojavljuje se velik broj istraživanja temeljen na učinkovitosti polifenola na mozak, krvožilni sustav, novotvorine i upalu (11,33,36,49). Intenzivno se istražuje njihova biodostupnost i raspodjela u tkivima, mogući mehanizmi učinkovitosti i zdravstvene djelotvornosti (54,61). Podaci ukazuju na brojne nedostatke uključujući nedostatno jasne zaključke, subjektivnost istraživača, neodgovarajuće kontrole, nedostatak potvrde mehanizma učinkovitosti, doze, načina unosa i specifičnog djelovanja pojedini polifenolnih sastavnica kao i načina obrade podataka (47,63). Nasuprot tome, dio istraživanja pokazuje pozitivne učinke polifenola te jasan odnos između unosa određene doze polifenola i njihovog zaštitnog učinka. Jedan od problema istraživanja jest razlučiti koji polifenoli su odgovorni za različite pozitivne učinke s obzirom na to da je poznato više od 8000 polifenolnih molekula, a samo dio polifenolnih molekula je dobro istražen. U ovom se radu želi prikazati učinke polifenola u prehrani u sportaša i rekreativaca. Prikazat će se osnovna podjela polifenola, iznimno bogati izvori polifenola i njihovi učinci u zdravlju i bolesti. U drugom dijelu rada pažnja će biti usmjerena na specifičnosti tjelesne aktivnosti i uloge polifenola u sprječavanju štetnih i potenciranje korisnih učinaka.

PODJELA POLIFENOLA

Polifenoli su vrlo heterogena skupina spojeva, a osnovno obilježje im je prisutnost jednog ili više hidroksiliranih benzenskih prstenova. Dije se ovisno o broju fenolnih prstenova i elemenata koji povezuju te prstenove, tj. supstituenata na njima. Fenolski spojevi imaju barem jedan aromatski benzenoidni prsten s jednom ili više pridruženih hidroksilnih skupina. Razlikujemo flavonoide i neflavonoide (fenolne kiseline, lignani i stilbeni). Neflavonoidi su spojevi jednostavnije građe koji se sastoje od jednog aromatskog prstena. Dije se na fenolne kiseline, lignane i stilbene.

Fenolne kiseline se dijele u dvije grupe: derivate hidroksibenzojeve kiseline i derivate cimetine kiseline. U hidroksibenzojeve kiseline spadaju galna, protokatehinska, vanilinska i siriginska kiselina. U toj skupini značajni su derivati galna i elaginska kiselina. Galna kiselina se nalazi u biljkama poput lijeske, ruja, rogač, kore hrasta, listovima čajeva, kavi, voću (jagode, borovnice, grožđe, mango, ananas, banane, limun), povrću (luk, krumpir) te crvenom i bijelom vinu u slobodnom obliku ili češće kao sastavni dio tanina zvanih galotanini koji hidrolizom daju šećer i galnu kiselinu. Galna kiselina se dobro apsorbira u ljudi; utvrđena je mikromolarna koncentracija slobodnog i glukoronidiranog oblika galne kiseline kao i njezina glavnog metabolita 4-O-metilgalne kiseline u krvnoj plazmi čovjeka nakon unosa hrane bogate galnom kiselinom. Cimetna kiselina ima nekoliko derivata: p-kumarinsku, ferulinsku, sinapnu i kafeinsku kiselinu. Ovi se oblici često nalaze u kombiniranim oblicima, a prisutni su u gotovo svim biljkama (34).

Lignani su neflavonoidi naročito prisutni u žitaricama, uljnim sjemenkama, sezamu i kupusu. Najčešći su spojevi alicin i enterolignani. Zbog svoje strukturne sličnosti s estrogenom, kao i izoflavoni, klasificirani su kao fitoestrogeni (13).

Stilbeni su neflavonoidi C6-C2-C6 strukture, čija je primarna uloga zaštita biljke kao odgovor na bolest, ozljedu i stres. Dva su najpoznatija spoja resveratrol i piceid. Njihovo pojavljivanje u prirodi nije tako često u hrani, ali prisutni su u većim količinama, uz ostale polifenole, u grožđu i, u skladu s time, u vinu (13,34).

Flavonoidi su bioaktivni polifenolni spojevi. Osnovnu kemijsku građu flavonoida čine tri aromatska prstena (A, B i C) s hidroksilnim skupinama (OH) na koje se mogu vezati druge molekule. Temeljna struktura sastoji se od C15 (C6-C3-C6) flavonskog kostura, odnosno 2 benzenska prstena A i B povezana s piranskim prstenom C.

Dije se u nekoliko podgrupa, koje se razlikuju prema stupnju oksidacije prstena C (osim halkona), stupnju nezasićenosti, te broju i položaju hidroksilnih skupina te u njihovu metaboliziranju (alkilacija/glikozidacija): flavoni, flavonoli, flavanoli, izoflavoni, flavanoni, antocijanini, flavanoli.

IZVORI POLIFENOLA

U prirodi postoji na tisuće polifenolnih/flavonoidnih sastavnica, pretežito u biljnom svijetu i od toga je na stotine onih u jestivim biljkama i biljnim produktima. Sam tip i sadržaj polifenolnih/flavonoidnih sastavnica razlikuje se između različitog voća, povrća, lišća, stabljika, cvjetova i sjemenki. Iako većina hrane sadržava polifenolne/flavonoidne sastavnice u radu će biti opisane pojedine podgrupe i njihove sastavnice zastupljene u najvećoj količini (34). Flavonoidi kao najzastupljenija grupa često se spominju zajedno, iako imaju barem šest većih podgrupa. Neflavonoidi su također prisutni u mnogim jestivim biljkama.

Flavoni, iako nisu toliko učestali, prisutni su u nekim biljkama intenzivnog okusa i u bilju kao što je celer i peršin (34,38). Ponegdje su njihovi spojevi prisutni u manjim količinama, primjerice, u čajevima od rooibosa i kamilice te u nekim citrusnim vrstama (13,38). U prehrani u SAD-u najveća količina flavona unesena je preko sušenog i svježeg peršina, slatkih feferona, celera, lubenica i zelene salate. Iako uneseni u manjim količinama, preko peršina, zbog svog iznimno visokog udjela u sastavu činili su najveći izvor flavona (7).

Flavonoli su zbog svoje široke rasprostranjenosti i prisutnosti u različitom voću i povrću najobilniji flavonoidi, poglavito spojevi kvercetin, kempferol i miricetin. Najzastupljeniji je, redom, u crvenom i bijelom luku, rajčicama, zelenom povrću, jabukama, bobičastom voću, grožđu i čajevima, kao i u nekim medicinskim biljkama kao što su kantaron i ginkgo (28). U prehrani u SAD-u najveća količina flavonola unesena je putem crnog čaja, luka, jabuka, piva, zelene salate, kave i rajčica. Samo čajem i lukom unosi se više od pedeset posto flavonola (17). Iako prisutni u vinu i čaju, flavonoli nisu dominantni polifenol u tim pićima. Naime, čaj sarži visok udio katehina iz flavanolske grupe, a vino sadrži više antocijanina i proantocijanidina (34).

Izoflavoni nisu pretjerano zastupljeni i nalaze se uglavnom isključivo u leguminoznim biljkama. Najčešći spojevi posebice su zastupljeni u soji i sojinim proizvodima. Zagrijavani sojini proizvodi kao tofu i sojino mlijeko imaju manje količine izoflavona, i to pretežito u obliku glukozida. Zbog već spomenute sličnosti u građi s estrogenom, u tijelu se pretvara u biljne estrogene pri čemu imaju metaboličke učinke (28). U prehrani u SAD-u najveća količina unosi se putem soje i sojinih proizvoda te bezmesnih vegetarijanskih proizvoda (7,17).

Flavanoni su pretežito zastupljeni u citrusnom voću, pri čemu različiti spojevi daju različiti karakteristični okus. Primjerice, naringin se nalazi u grejpfrutu, dok je hesperetin prisutan u narančama. U manjim količinama prisutni su i u koncentriranim rajčicama (13). U prehrani u SAD-u najveća količina flavanona unosi se putem sirovih naranči, soka od grejpfruta, soka od naranči, limuna, rajčica te putem limunovog soka. Dvije trećine unosa otpada na naranče i sok od naranči, manja količina na limune i grejpfrut, a

unatoč relativno niskom udjelu u sastavu rajčica, zbog vrlo čestog unosa i rajčica se visoko plasirala (17).

Antocijanini su najčešće prisutni kao pigmenti, te se voće i povrće bogato antocijaninima lako prepoznaje zbog karakteristične boje od tamnoplave do tamnocrvene. Mnogo voća i povrća koje sadrži antocijanine također sadrži najveće količine flavonoida po porciji. Najviše su prisutni u bazgi, crnom ribizu, borovnicama, crnom grožđu i patlidžanu (34). U prehrani u SAD-u najveća količina antocijanina unosi se putem sirovih borovnica, banana, jagoda, trešanja, brusnica i malina. Borovnice i banane pritom su dominantan izvor antocijanina. Zanimljivo, bazga i crni ribiz nisu toliko zastupljeni u američkoj prehrani, iako su među voćem s najvišim udjelom antocijanina, nekoliko puta višim od nabrojanih (17).

Flavanoli su visoko kompleksni spojevi u rasponu od monomera, modificiranih monomera (epikatehini), dimera (galokatehini, epigalokatehini) do polimera. Česti su i oligomerni i polimerni proantocijanidini. Velike količine flavanola nalaze se u crnom čaju, zelenom čaju, čokoladi, kakau, brusnicama, banani, acai voću, grašku, grahu i vinu. Pića najčešće sadrže katehine (28,34,47). U prehrani u SAD-u većina flavanola unesena je putem crnog čaja, piva, soka od jabuka, jabuka, banana, borovnica, breskvi, krušaka i jagoda. Crni čaj je istovremeno i najbolji izvor, a i najviše pridonosi unosu flavanola. Zeleni čaj ima čak i viši udio flavanola, ali ga NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) ne razlikuje od crnog čaja jer nema bitnih razlika među drugim nutrijentima (17).

Lignani se uglavnom nalaze u lanenim sjemenkama, leći, sjemenkama sezama, kupusu, mahunarkama, kruškama, maslinovu ulju i češnjaku (34).

Stilbeni su nekarakteristični za hranu, a većinom se nalaze u grožđu i vinu, iako su i tamo njihove koncentracije značajno manje u odnosu na ostale polifenolne grupe (13).

Fenolne kiseline dijele se na hidroksibenzojeve i cimetne kiseline. Od svih je najčešća i najzastupljenija galna kiselina i pojavljuje se kao kompleksni šećerni ester u galotaniminima. Drugi čest derivat je elaginska kiselina. Obje se nalaze kao dio mnogih sastojaka prehrane: maline, jagode, borovnice, persimona (kaki), oraha, lješnjaka te vina (13).

Podaci USDA (*U.S. Department of Agriculture*) pokazuju da je tijekom 2001. – 2002. godine prosječan unos flavonoida među Amerikancima dnevno bio 132 mg, pri čemu su flavanoli bili najzastupljeniji, a zatim flavonoli (17). U nekim europskim zemljama, kao što su Škotska, Nizozemska, Finska, te u Japanu među starijom populacijom unos je puno manji u odnosu na SAD. Starija populacija više unosi flavonoide od mlađe populacije, i u SAD-u i u svijetu (7).

METABOLIZAM POLIFENOLA

Metabolizam u probavnom sustavu

Unatoč širokoj rasprostranjenosti i visokom unosu polifenola, njihova koncentracija u krvi je značajno niža zbog izlaganja brojnim metaboličkim procesima. U želucu se oligomerni flavonoidi cijepaju na monomerne jedinice, dio jednostavnijih se apsorbira, a ostali, skoro nepromijenjeni, prolaze u tanko crijevo. U tankom se crijevu mnoge, ali ne sve, komponente metaboliziraju i apsorbiraju, nastavljajući put do jetre gdje se dalje metaboliziraju (7). Apsorbiranje polifenola u tankom crijevu ovisno je o strukturnim značajkama i metaboličkim promjenama (molekulska masa, glikozilacija, esterifikacija). Zbog tih ograničenja velik dio polifenola se ne apsorbira u tankom crijevu. Samo pet posto polifenola iz hrane apsorbira se u tankom crijevu, a ostatak prolazi u debelo crijevo gdje se cijepa i fermentira pod utjecajem mikrobiota (13,7). U debelo crijevo dolaze svi polifenoli, uključujući i one koji su već apsorbirani i metabolizirani drugim putevima. Ondje se putem metaboličke aktivnosti mikrobiota razgrađuju i metaboliziraju u manje i jednostavnije molekule, koje se dalje apsorbiraju. Ekskrecija polifenola uglavnom se odvija putem bubrega i manjim dijelom žuči (47). Koncentracije izlučenih flavonoida u urinu mogu biti u rasponu od <0,01 % u antocijaninima do 43 % u nekih izoflavonima (13).

Biodostupnost

Flavoni

U usporedbi s ostalim flavonoidima, istraživanja o flavonima relativno su rijetka. Unos kineskoga medicinskog bilja koje je sadržavalo baicalein i wogonin pokazalo je da je njihova apsorpcija smanjena 50% zbog metoksi grupe na C-8. Unosom fermentiranog i nefermentiranog čaja od rooibosa s niskom količinom flavonskih konjugata nisu nađeni flavoni ni njihovi metaboliti u plazmi i urinu (13). To se vjerojatno događa zbog smanjene mogućnosti apsorpcije i prerade u debelom i tankom crijevu.

Flavanoli

Nakon unosa luka koji je sadržavao 275 μ mola glukozida flavanola, u obliku kvercetin-4'-O-glukozida i kvercetin-3,4'-O-diglukozida, u plazmi su nakon 30 minuta nađeni kvercetin-3'-O-sulfat, quercetin-3-O-glukuronid, izorhamnetin-3-O-glukuronid i dva djelomično otkrivena metabolita kvercetin-O-diglukuronid i kvercetin-O-glukuronid-O-sulfat, što ukazuje na cijepanje konjugiranih jedinica glukoze u probavnom sustavu i metabolizam aglikona prije ulaska metabolita u krvožilni sustav (13). Mnogo značajnija količina metabolita nađena je u urinu, što je ukazivalo na metabolizam druge faze derivata kvercetina, koji su uglavnom izlučeni u sljedećih dvanaest sati (13).

Unosom soka od rajčice, koji je sadržavao 176 μ mola kvercetin-3-O-rutinozida, u plazmi su nađeni kvercetin-3-O-glukuronid i izorhamentin-3-O-glukuronid. Snižene vrijednosti pri ekskreciji i produženo vrijeme pojavljivanja pokazuju da je riječ o apsorpciji u debelom crijevu. Apsorpcija u debelom crijevu je potvrđena i hranjenjem osoba s ileostomom i mjerenjem koncentracije kvercetina u ilealnoj tekućini. U zdravih ispitanika kvercetin-3-O-rutinozid prolazi kroz tanko crijevo i dolazi do debelog crijeva, gdje se šećerna jedinica cijepa pod utjecajem mikrobiote debelog crijeva i podvrgava reakcijama jednostavnije metilacije i glukuronidacije prije apsorpcije u plazmu. Iskorištavanje većine kvercetina rezultira produkcijom većine katabolita hidroksifenilacetatne kiseline u količini od 22 % unesenog rutinozida (13). Novija istraživanja pokazuju da je biodostupnost kvercetina mnogo viša nego se pretpostavljalo (28).

Izoflavoni

Nakon unosa sojina mlijeka, koje je sadržavalo uglavnom 7-O-glukozide daidzeina i genisteina, nađeni su urinarni izoflavoni u obliku deglikoziliranih sulfata i glukuronida, što je ukazalo na ulogu crijevnog metabolizma u njihovoj biodostupnosti. Unosom nekoliko doza daidzeina i genisteina u premenopauzalnih žena nađeni su metaboliti obaju izoflavona unutar jednog sata. Prema vrijednostima ekskrecije i vremena pojavljivanja najviše koncentracije izoflavona pretpostavlja se da izoflavonski metaboliti apsorbiraju u krvotok iz tankog i debelog crijeva (13). Drugo istraživanje (19) pokazalo je da su izoflavoni, pogotovo daidzein, visoko biodostupni u usporedbi s drugim polifenolima. Budući da je riječ o fitoestrogenima, *in vitro* anaerobne inkubacije pokazuju dvije rute metaboličkih putova kojima daidzein prolazi, ovisno o ispitanicima i njihovoj crijevnoj mikrobioti. Razlikujemo dvije subpopulacije, one koje proizvode ekvol jer imaju potrebnu crijevnu bakteriju te one koje proizvode O-desmetilangolensin. Ekvol je izoflavandiol, nesteroidni estrogen i nastaje iz daidzeina. Ekvol nastaje putem dihidrodadzeina i tetrahidrodadzeina, dok O-desmetilangolensin nastaje putem 2' dehidro-O-desmetilangolensina. Metabolizam genisteina je drukčiji od metabolizma daidzeina. Genistein se reducira do dihidrogenisteina, pa se dalje metabolizira do nastanka 6'-hidroksi-O-desmetilangolensina (13,34).

Flavanoni

Nakon unosa 250 mL soka od naranče koji je sadržavao 168 μ mola hesperitin-7-O-rutinozida i 12 μ mol naringenin-7-O-rutinozida, u plazmi su nađeni hesperitin-7-O-glukuronid i hesperitin-O-glukuronid. Oba metabolita izlučena su i u urinu zajedno s još nekoliko metabolita hesperitina. Nađene razlike u profilu metabolita hesperitina u plazmi i urinu pokazuju značajno događanje

metaboličke faze dva. Iako nijedan metabolit naringenina nije nađen u plazmi, urin je sadržavao naringenin-7-O-glukuronid, naringenin-4'-O-glukuronid i naringenin-O-diglukuronid. Različite razine izlučivanja metabolita hesperitina i naringenina, relativne prema unesenoj količini, uglavnom se pripisuju većoj biodostupnosti naringenin-7-O-rutinozida od hesperitin-7-O-rutinozida, pokazujući da 3' i 4' supstituenti imaju utjecaj na apsorpciju. Iako se oba apsorbiraju u debelom crijevu i unatoč unosu u skoro istoj količini, koncentracija hesperitin-O-glukuronida u plazmi je veća nego koncentracija kvercetin-3-O-rutinozida, što pokazuje da su metaboliti hesperitin-7-O-rutinozida bolje apsorbirani u debelom crijevu od metabolita kvercetina-3-O-rutinozida (13).

Antocijanini

Za razliku od drugih flavonoida antocijanini se ne metaboliziraju u glukuronidne i sulfatne metabolite. Antocijaninini reagiraju strukturalnim promjenama u odgovoru na promjenu pH pri prolasku iz želuca u tanko crijevo, gdje je pH viši. Limitirana apsorpcija i ekskrecija antocijanina je ovisna o šećernoj jedinici i strukturi antocijanina. Biodostupnost je teško određiva zbog strukturalnih različitosti i nekoliko različitih produkata pretvorbe antocijanina. Maline sadrže više od 10 antocijanina u obliku cijanidin- i pelargonidin-3-O-glukozida, a borovnice sadrže više od 14 antocijanina koji obuhvaćaju 3-O-glukozide, -galaktozide i -arabinozide cijanidina, delfinidina, petunidina i malvidina (produkata pretvorbe). Sličan sastav je i u jagoda te kupina. Nakon unosa jagoda u ispitanika, u plazmi je kao glavna komponenta nađen pelargodinidin-o-glukuronid, kraće vrijeme pojavljivanja najviše koncentracije ukazivalo je na apsorpciju iz tankog crijeva. Razlike u urinarnoj ekskreciji različitih glukuronida pokazale su da 3'-hidroksiantocijanin, pelargodin-3-O-glukozid, metabolizira u manje produkata i može se bolje apsorbirati nego njegov 3',4'-dihidroksi analog, što je u skladu s prijašnjim zaključcima o 3', 4' supstituentima (13).

Flavanoli

Istraživanje (45) biodostupnosti enantiomera različitih monomera flavanola u kojima su ispitanici konzumirali jednake količine (-)-epikatehina, (-)-katehina, (+)-epikatehina, (+)-katehina, te se mjerila njihova biodostupnost temeljena na koncentraciji u plazmi i urinarnoj ekskreciji, pokazalo je da najveću biodostupnost ima (-)-epikatehin; (+)-epikatehin i (+)-katehin imaju jednaku biodostupnost; (-)-katehin ima najmanju biodostupnost među ovim izomerima. I ovdje je bila prisutna razlika u metaboličkoj sudbini epimera katehina i epikatehina, ovisna o metilaciji na 3' i 4' mjestu. O-metilacija i stehiometrija također utječu na različitost metaboličkih puteva katehina i epikatehina. Istraživanje s unosom čokolade, koja je sadržavala 760 μ mola (-)-epikatehina i 214 μ mol (-)-katehina,

prema postignutim koncentracijama i vremenu pojavljivanja najviše koncentracije pokazuje da se većina flavanola i metabolita apsorbirala u gornjem dijelu probavnog sustava. Visoke razine izlučivanja metabolita katehina potvrđene su u mnogim istraživanjima, neovisno o unosu zelenim čajem ili kakaom. Zeleni čaj sadrži visoke koncentracije monomera flavanola. Osim (-)-epikatehina i (+)-katehina, koji se nalaze i u kakau, sadrži još i galokatehine i 3-O-galolizirane flavanole. Tipično dominiraju (-)-epigalokatehin-3-O-galati, (-)-epigalokatehini i (-)-epikatehini. Istraživanje u kojem je uneseno 500 mL zelenog čaja sa 648 μ mola flavanola pokazalo je da se flavanoli iz zelenog čaja apsorbiraju u tankom crijevu; (-)-epikatehin se pokazao vrlo biodostupan te se apsorpira i izlučuje u većem opsegu kao i izoflavoni u usporedbi s ostalim polifenolima. Oligomerni i polimerni proantocijanidini uglavnom se ne apsorbiraju i većina ih dolazi nepromijenjena do debelog crijeva, gdje se kataboliziraju od strane mikrobiote do različitih fenolnih kiselina i aromatskih spojeva, kojima se i pripisuju biološka svojstva proantocijanidina (13).

Fenolne kiseline

Apsorpcija fenolnih kiselina ovisi o njihovim strukturama i obliku, ovisno o tome jesu li slobodne ili esterificirane. Događa se u želucu i tankom crijevu za slobodne oblike, koji se bolje apsorbiraju, dok se esterificirane kiseline metaboliziraju u debelom crijevu pod utjecajem mikrobiote. Izlučivanje je urinom, u sličnom postotku u odnosu na unos, kao i u ostalih polifenolnih skupina (13).

Lignani

Unose se kao biljni lignani, apsorbiraju se u tankom crijevu i izlučuju se putem urina. Svi oblici lignana pretvaraju se putem crijevnih mikrobiota u enterolignane enterdirole i enterolaktone, pri čemu je odnos 2000 puta viši u korist enterdiola (13,31).

UČINCI POLIFENOLA

Pravilna prehrana, bogata voćem i povrćem, osnova je očuvanja zdravlja. Uz umjerenu tjelesnu aktivnost pravilna prehrana ima sinergijski učinak. Polifenoli su kao biljni metaboliti prisutni u širokom rasponu hrane i pića. Njihova protuoksidacijska svojstva potaknula su velik interes i velik broj kliničkih, pretkliničkih i epidemioloških istraživanja, koja pretpostavljaju njihovu ulogu u prevenciji kroničnih bolesti (kao što su kardiovaskularne bolesti, dijabetes, novotvorine, osteoporoza, neurodegenerativne bolesti), njihovu protuoksidacijsku, protualergijsku, protumikrobnu, protuupalnu i regeneracijsku aktivnost (4,13,21,67). Rezultati *in vitro* aktivnosti *in vivo* dobivenih metabolita i katabolita potvrđuju njihova prije navedena svojstva, uključujući i protuaterogena i hipoglikemijska (13). *In vivo* istraživanja

koja bi ponovila te rezultate na ljudima ograničena su, njihovo proučavanje unosa polifenola i učinka na zdravlje temelji se na točnim procjenama unosa polifenola u ispitanika, ali takva mjerenja je teško izvesti zbog visokog broja spojeva u hrani, njihove raspodjele u hrani, kao i zbog mnogih čimbenika koji mogu utjecati na njihov udio u hrani uključujući: raznovrsnost biljaka, vrijeme sezone berbe, čuvanje i pripremanje hrane. Najčešće korišteni načini procjene unosa su upitnici i dnevnici prehrane, na što utječu sposobnosti ispitanika, ali i sadržaj polifenolnih sastavnica nazočnih u hrani. Poboljšanje metoda izoliranja određenih polifenolnih sastavnica i metabolita pomoći će u daljnjim istraživanjima uloge polifenola u organizmu. Noviji razvoj analitičkih tehnika i biomarkera pojedinih polifenola i grupa polifenola omogućit će bolju kontrolu izlaganja ciljanih tkiva pojedinim polifenolima i metabolitima te omogućiti preciznija, točnije zaključke istraživanja u budućnosti (67). U posljednje vrijeme pojavljuje se sve više istraživanja koja će premostiti dosadašnja ograničenja u pristupu otkrivanju zaštitnih učinaka polifenola. Otkrivanje točnih metabolita i njihovo testiranje na staničnim eksperimentalnim modelima u fiziološkim koncentracijama jedini su način otkrivanja imaju li *in vivo* zapažanja molekularnu osnovu (13). Iako trenutna istraživanja pokazuju mnoge od prije navedenih učinaka različitih grupa polifenola po različitim sustavima, samo neka od njih, i to ona dobro kontrolirana i randomizirana, pokazala su i pretpostavila učinke koji slijede u nastavku rada.

Kardiovaskularna aktivnost

Nekoliko istraživanja pokazalo je da prehrana bogata određenim polifenolima smanjuje neke rizične čimbenike za kardiovaskularne bolesti kao što su hiperlipidemija i hipertenzija (47). Mogući učinci na lipidemiju temelje se na: a) redukciji biosinteze lipida; b) povećanju fekalne ekskrecije kolesterola (6); c) inhibiciji lipoproteina male gustoće (LDL, od engl. *Low-density lipoprotein*); d) povećanju razine lipoproteina visoke gustoće (HDL, od engl. *High-density lipoprotein*); e) smanjenju agregacije LDL-a te posljedičnoj fagocitozi makrofagima i stvaranju pjenastih stanica, f) *održavanju* elastičnosti stijenke krvnih žila; g) inhibiciji trombocitne aktivnosti (53).

Polifenolne/flavonoidne sastavnice reduciraju krvni tlak povećanjem aktivnosti endotelne dušik oksid sintaze i nastanka dušikovog oksida (14). Neke podgrupe kao flavanoli iz kakaa pokazale su značajno snižavanje krvnog tlaka u hipertoničara, a antocijanini iz borovnica i jagoda uz dijetne mjere i fizičku aktivnost pokazale su snižavanje krvnog tlaka u rizičnim skupinama bolesnika i hipertoničara (13,14). Unos citrusnog voća bogatog flavanonima dokazano smanjuje dijastolički krvni tlak te pozitivno utječe na snižavanje triglicerida i poboljšavanje odnosa HDL/LDL (13). Umjereni unos crnog vina smanjuje određene kardiovaskularne rizične čimbenike uz povećanje HDL-a, iako su potrebna daljnja istraživanja da bi se

odredio točan udio polifenola i mehanizam djelovanja (13). Izravan protuoksidacijski potencijal polifenola zasigurno pridonosi smanjenju dijela rizičnih čimbenika na krvožilni sustav (23). Unos čaja akutno pokazuje neke učinke na krvni tlak, ali nema dokaza za dugotrajne učinke. Dugotrajni unos čaja poboljšava endotelnu funkciju krvnih žila, pozitivno regulira odnos HDL/LDL i razine triglicerida (13). Sumirajući navedeno unos čaja i vina smanje rizik akutnog infarkta miokarda (53).

Učinak polifenolnih sastavnica na hemostazu temelji se na povećanju koncentracije endotelnih trombolitika, dušik oksida i prostaciklina te međudjelovanju s trombocitnim čimbenikom 4 (PF4) (53).

Protuoksidacijska aktivnost

Za vrijeme oksidacijskog stresa nastaju slobodni kisikovi radikali (ROS, od engl. *Reactive oxygen species*), reaktivni i nestabilni spojevi s jednim ili više nesparenih elektrona u vanjskom omotaču. Kontinuirano se proizvode normalnim metaboličkim procesima u svim biološkim sustavima. Povišena proizvodnja ROS-a uzrokovana je stresom, radijacijom, zagađenjem, vježbanjem (56) i može potaknuti stanične i metaboličke reakcije kao što su lipidna peroksidacija, oksidacija proteina, oštećenje tkiva, DNK mutacije, što se može naći u patologiji mnogih bolesti kao što su novotvorine, slabljenje imunosti obrane, oštećenja jetre, kardiovaskularne bolesti i upale. Također, slobodni kisikovi radikali ubrzavaju proces starenja i neurodegenerativnih bolesti (8). Protuoksidansi prisutni u tijelu i uneseni u hrani ograničavaju utjecaj ROS-a i smanjuju rizik obolijevanja od navedenih bolesti. Polifenoli su odlični protuoksidansi zbog svoje strukture i sposobnosti sparivanja („hvatanja“) elektrona slobodnog radikala pri čemu se prekida lančana reakcija slobodnog radikala, kelatnog vezanja iona prijelaznih kovina (Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} i Mg^{2+}) i inhibiciji proksidativnih enzima uključenih u nastanak reaktivnih radikala kisika i dušika (RNS; engl. *reactive nitrogen species*), i sposobnosti da potaknu endogeni obrambeni sustav aktiviranjem protuoksidacijskih enzima. Novije istraživanje (56) na biljci *Albizia harveyi*, čiji su listovi bogati bioaktivnim polifenolima, pokazalo je jaka protuoksidacijska svojstva *in vitro* i na sjemenjnoj tekućini bika, što se očitovalo na povećanoj razini protuoksidacijskog kapaciteta te smanjenjem razine malondialdehida, krajnjeg produkta lipidne peroksidacije, tj. oksidacijskog stresa.

Glavni flavonoidi nositelji protuoksidacijske aktivnosti su: galangin, isalpinin, kemferol, ramnocitrin, ramnetin, kvercetin, pinicebrin, pinostrobin i pinobanksin. Protuoksidacijski učinak flavonoida temelji se na njihovoj sposobnosti da vežu peroksidne ione, vodikov peroksid, singlet kisik i lipidne peroksi radikale. To svojstvo može biti značajno u regulaciji koncentracije slobodnih radikala u različitim patološkim uvjetima, uključujući dijabetes, osteoporozu, tumor, bolesti srca i krvožilnog sustava te brojne autoimune bolesti, što je pokazano indirektno

mogućnošću zaštite životinja putem hrane bogate flavonoidima. Protuoksidacijski učinak polifenolnih/flavonoidnih sastavnica je potvrđen sposobnošću inhibicije lipooksigenaze i ciklooksigenaze ključnih u nastanku patoloških oboljenja. Potencijalna biokemijska aktivnost, sposobnost ubrzane regeneracije tkiva i sposobnost aktiviranja funkcije određenih enzima u starijih pacijenata, mogu biti objašnjena intenzivnom protuoksidacijskom sposobnošću koja se djelomično odnosi i na visoki sadržaj flavonoida nazočnih u hrani.

Proučavanjem strukture različitih flavonoida i njihov odnos prema sposobnosti inhibicije kemiluminiscencije, došli su do zaključka da je hidroksilna skupina na poziciji 3-flavonola bitna za njihov inhibicijni učinak, kao i da su dvije hidroksilne skupine na fenilnom prstenu optimalne za takav učinak. Također je zabilježeno da je $\text{C}_2=\text{C}_3$ dvostruka veza bitna za flavonolni protuoksidacijski učinak. Sugerira se da visoka lipofilnost flavonoidnih sastavnica pojačava supresiju kemiluminiscencije. Zamjena hidroksilne s metoksi grupom povećava lipofilnost. Pokazano je da flavonoidi vežu i inhibiraju različite enzime: hidrolaze, transferaze, hidroksilaze, oksidoreduktaze i kinaze te NADPH-oksidadu. Mnogi od ovih enzimskih sustava su redoks-aktivni, a neke od bioloških aktivnosti mogu biti ovisne o redoks-aktivnosti flavonoida. Na inhibiciji energetskih procesa flavonoidima, kroz inhibiciju mitohondrijskog elektronskog transporta i sposobnost inhibicije suksinoksidadu temelji se i mehanizam njihove citotoksičnosti i protutumorske aktivnosti. Brojni podaci ukazuju da elektrokemijska svojstva flavonoida mogu utjecati na njihovu biološku aktivnost što potvrđuju i podaci da flavonoidni pripravci mogu imati funkciju u zaštiti od UV zračenja smanjenjem stupnja pobude i neutralizacijom oksidansa kao što su superoksid i OH^{\cdot} radikal. Polifenoli predstavljaju važnu skupinu kemoprevencijskih sredstava jer mogu ukloniti ili spriječiti stvaranje ROS-a i RNS-a kroz sposobnost doniranja protona iz hidroksilnih skupina i sposobnosti premještanja elektrona, dok struktura benzenskih prstenova ostaje relativno stabilna (43).

Brojni podaci ukazuju da polifenoli imaju sinergijski učinak u djelovanju s drugim protuoksidansima. Primjerice, protuoksidacijski učinak kvercetina pojačava se u nazočnosti askorbata (vitamin C). To pojačanje pripisuje se sposobnosti askorbata da reducira oksidirani kvercetin, a kvercetin da inhibira fotooksidaciju askorbata. Također su utvrđeni korisni učinci kvercetina kao sakupljača radikala i/ili inhibitora lipidne peroksidacije u kombinaciji s vitaminom E i askorbinskom kiselinom. Ipak, smatra se da protuoksidacijska aktivnost polifenola *in vitro* nije jednaka protuoksidacijskoj aktivnosti *in vivo*. Buduća istraživanja trebala bi se usmjeriti na istraživanje protuoksidacijskih učinaka polifenola pri niskim koncentracijama ostalih protuoksidansa te prisutnošću specifičnih, izoliranih i kontroliranih polifenola, uz uvjete da su svi parametri poznati (8).

Protukarcinogena aktivnost

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

Polifenolne/flavonoidne sastavnice sprječavaju razvoj novotvorina kao blokirajući spojevi u aktivaciji karcinogeneze: moduliraju ekspresiju citokrom P450 enzima, prekidajući metabolizam aktivacije prokarcinogena; djeluju selektivno na stanice tumora, aktivirajući zaštitni učinak protiv ksenobiotika; te stimuliraju popravak DNK. Modulacijom biotransformacijskih enzima koji su uključeni u reakcije faze I i enzima koji su uključeni u reakcije faze II, flavonoidi mogu smanjiti rizik od nastanka tumora. Flavonoidi mogu spriječiti inicijaciju tumora promjenom metabolizma karcinogena posredstvom enzima faze I biokemijskih reakcija (npr. citokrom P450) i/ili povećanjem konjugacije i detoksikacije aktiviranih metabolita posredstvom enzima faze II biokemijskih reakcija (npr. glutation S-transferaza, glukoronil transferaza, sulfo-transferaza). Flavonoidi mogu spriječiti inicijaciju tumora i neutralizacijom reaktivnih vrsta nastalih kao posljedica oksidativnog stresa. Također, flavonoidi mogu spriječiti proliferaciju stanica odnosno promociju tumora inaktivacijom ili inhibicijom prooksidativnih enzima (npr. ksantin oksidaza, ciklooksigenaza, lipoksigenaza), inhibicijom ornitin dekarboksilaze pri čemu je smanjena sinteza poliamina, inhibicijom protein kinaza koje reguliraju staničnu proliferaciju, diferencijaciju i transformaciju (npr. protein tirozin kinaza, protein kinaza C, protein kinaza ovisna o cAMP-u, protein kinaza ovisna o ciklinu, mitogen-aktivirajuća protein kinaza) te inhibicijom enzima koji su uključeni u sintezu DNK (npr. topoizomeraza II). Nadalje, flavonoidi mogu spriječiti progresiju i zloćudnu preobrazbu tumora pokretanjem apoptoze tumorskih stanica, djelujući na mitohondrijski put apoptoze posredstvom faktora izazivanja apoptoze (AIP, od engl. *Apoptosis inducing factor*), citokroma C i kaspaza, inhibicijom nuklearnog faktora kappa B (NF- κ B, od engl. *Nuclear factor- κ B*), inhibicijom mitogenom aktivirane protein kinaze (MAPK, od engl. *Mitogen activated protein kinase*), posredstvom povećane ekspresije Bax i p21 te smanjenog izražaja Bcl-2 i p53 (6,41). Pored navedenog, flavonoidi svoj protutumorski učinak mogu postići regulacijom ekspresije proteina toplinskog stresa (HSP, od engl. *Heat shock protein*), inhibicijom faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF, od engl. *Vascular endothelial growth factor*), smanjenjem razine matriks metaloproteaze (MMP, od engl. *Matrix metalloprotease*) te nekim drugim mehanizmima (41).

Mnogi testirani polifenoli, kao kvercetin, katehini, izoflavoni, lignani i flavanoni, pokazali su zaštitni učinak u nekim modelima. Različiti modeli su predloženi u objašnjavanju mehanizma njihova učinka. Drugi mehanizmi djeluju kao supresijski čimbenici; suprimiraju izražaja onkogene, rast krvožilja (angiogenezu) te rast tumora i metastaza. Polifenoli zelenog čaja inhibiraju angiogenezu te zaustavljaju rast tumora (18).

Polifenolne/flavonoidne sastavnice pokazuju izraziti protutumorski učinak temeljen na njihovim protuoksidacijskim svojstvima, inhibiciji prooksidativnih enzima (primjerice, ciklooksigenaza, lipooksigenaza, ksantin oksidaza), inhibiciji prijenosa signalnih molekula, modulaciji aktivnosti onkogene, poticanju procesa apoptoze/nekroze, promjeni redoks stanja stanica tumora, inhibiciji angiogeneze te enzima metaloproteinaza, telomeraza i topoizomeraza, ornitin dekarboksilaza, sinteze poliamina, kao i brojnih kinaza (primjerice, protein tirozin kinaza, cAMP-ovisnih protein kinaza, fosfoinozitol 3 kinaza, mitogen aktiviranih protein kinaza, ciklin-ovisnih kinaza) uključenih u proliferaciju stanica (41). Flavonoidi inhibiraju topoizomeraze u specifičnom stupnju topoizomerizacije sprječavajući daljnji popravak i diobu tumorskih stanica, dok kvercetin snažno inhibira DNK topoizomerazu II sisavaca kao i tirozin protein kinaze (51).

Polifenoli i neurodegenerativne bolesti

Preklinička i epidemiološka istraživanja pretpostavljaju da polifenoli mogu biti učinkoviti u ograničavanju neurodegenerativne patologije i prevenciji dobnog snižavanja neurokognitivnih funkcija. Potencijal polifenola u poboljšanju neurološkog zdravlja povezan je s nekoliko mehanizama: s mogućnošću međudjelovanja s unutarstaničnom neuronalnom i glijalnom signalizacijom, s utjecajem na periferni i cerebrovaskularni krvotok te sa smanjenjem neuronskih oštećenja i disfunkcija potaknutih neurotoksinima i neuroupalama (13). Flavonoidi pogotovo pokazuju djelotvornost na središnji živčani sustav, štiteći neurone od ozljeda induciranih stresom, tako što zatiru aktivaciju mikroglia i astrocita, čimbenika u neuroupali, te potiču neuroplastičnost, pamćenje i kognitivne funkcije. Djelotvornost se pripisuje protuoksidacijskim značajkama polifenolnih sastavnica, te međureakciji s kaskadnim signalnim kinazama lipida i proteina. Koncentracije flavonoida su dovoljno visoke za poticanje farmakoloških aktivnosti na receptorima, kinazama i transkripcijskim čimbenicima. Točna mjesta događaja nisu u potpunosti poznata; smatra se da njihova aktivnost temelji se na: mogućnosti vezanja flavonoida na ATP vezna mjesta na enzimima i receptorima, izravnom moduliranju aktivnosti kinaza, učinku na fosfataze, očuvanju homeostaze iona kalcija i modulaciji signalne kaskade nizvodno od kinaza, točnije aktivaciji transkripcijskih čimbenika i njihovu vezanju na promotorske regije (58). Eksperimentalno je pokazano da hranjenje starih štakora

hranom bogatom polifenolima, pogotovo borovnicama bogatim antocijaninima, poboljšava njihovu kognitivnu funkciju i neuronalnu signalnu vodljivost. Injiciranje epikatehina i katehina miševima dovelo je do popravljivanja gubitka pamćenja induciranog cerebralnom ishemijom, što je u skladu i s drugim istraživanjima provedenim na sisavcima, pa i ljudima. Hrana poput grožđa smanjila je neurodegenerativne promjene pri kroničnom unosu etanola (43). Poboljšanja u učenju i pamćenju u ljudi i životinja nakon prehrane bogate flavonoidima pripisuju se zaštitnoj ulozi flavonoida na osjetljive neurone, jačanju funkcionalne aktivnosti neurona te stimulaciji procesa regeneracije. Taj neurozaštitni potencijal uočen je i u situacijama pojačanog oksidacijskog stresa, kao i u amiloid-beta-peptidazama induciranog propadanja neurona. Potvrđeni su neurozaštitni i neuromodulatorni činci pripravka *Ginkgo biloba* na starosnu demenciju i Alzheimerovu bolest. Također flavanon iz citrusa, tangeritin, pomaže u očuvanju nigrostrijatalne cjelovitosti i funkcije nakon lezija prouzročenih s 6-hidroksidopaminom, sugerirajući da flavonoidi mogu imati i potencijalnu zaštitnu ulogu u patologiji bolesti povezanih s Parkinsonovom bolešću (58). Neuropala ima veliku ulogu u progresivnim oštećenjima koja bi dovela do Alzheimerove i Parkinsonove bolesti, ali i moždanog udara. Ti procesi događaju se aktivacijom glija stanica i njihovih štetnih produkata u konačnom obliku slobodnih radikala. Flavonoidne sastavnice sposobne su inhibirati aktivaciju mikroglia stanica inhibicijom gena i čimbenika signalizacije procesa upale (58). Pokazan je doza-ovisni učinak epikatehin galata u zaštiti neuronskih stanica od oksidacijskog oštećenja u nižim dozama, dok su visoke doze pokazale proksidativni i toksični učinak. Stoga je moguće da su polifenoli u niskim dozama učinkovitiji u prevenciji (53), iako su potrebna daljnja istraživanja zbog određivanja točnijih načina prolaska, zadržavanja i postizanja koncentracije u mozgu. Ispoljavanje neuroprotektivnog učinka se osatvruje ne samo kroz smanjenje ROS-a i povećanje unutarstaničnog glutaciona nego i modulacijom aktivnosti brojnih proteina i lipidnih kinaza (PtdIns 3K)/Akt, PKC i MAPK), PLA2, COX i LOX u prijenosnom signalnom putu. Flavonoidi također inhibiraju NADPH oksidaze i ksantin oksidaze, potiču aktivnosti protuoksidacijskih enzima (superoksid-dismutaza, glutation peroksidaza i katalaze), potiskuju aktivaciju NF- κ B i aktiviraju prilagodbu staničnog odgovora na stres. Osim toga, flavonoidi formiraju kemijske komplekse s metalnim ionima željeza i prijenosnim metalima te inhibiraju proizvodnju slobodnih radikala (44).

Polifenoli i osteoporoza

Metabolizam kostiju reguliran je osteoblastima i osteoklastima, pri čemu su osteoblasti odgovorni za izgradnju kosti, a osteoklasti za razgradnju. Tijekom uvjeta povećanoga oksidativnog stresa, upala, oštećenja, a pogotovo starenja, dolazi do neravnoteže u izgradnji i

razgradnji kosti, što dovodi do pojačanog gubitka kosti. Također, nedostatak estrogena u postmenopauzalnih žena dovodi do osteoporoze što zahtijeva nadomjesnu terapiju. Mehanizmi osteoporoze nisu još potpuno jasni, ali se smatra da veliku ulogu ima oksidacijski stres i dob. Većina osteoporotičnih prijeloma nastaje u starijih žena te je značaj manjka estrogena neosporan u etiologiji sekundarne osteoporoze. Nedostatak estrogena stimulira T-limfocite da otpuštaju upalne citokine TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-17 koji potiču aktivnost osteoklasta, dok IL-7 potiče apoptozu osteoblasta (24). Veliki broj istraživanja na životinjama, stanicama i ljudima pokazao je jake dokaze da unos polifenolnih/flavonoidnih sastavnica smanjuje rizik prijeloma kostiju, povećava biljege koštane izgradnje i gustoću kostiju (21). Izoflavoni kao fitoestrogeni nude se kao mogući alternativni način liječenja osteoporoze preko hrane bogate izoflavonima, pretežito mahunastoga povrća i soje. Ta hrana je bogata i kalcijem, tako da je moguće da njihov ukupni učinak pomaže u prevenciji osteoporoze. Unos genisteina, daidzeina i njihovih glikozida sprječava gubitak mineralne gustoće kostiju i volumena trabekularne kosti u žena u kojih je učinjena ovariektomija. Opažena je i stimulacija aktivnosti osteoblasta (53). Bobice, prirodno bogate antocijaninima, kao prirodni protuoksidansi smanjuju razinu oksidacijskog stresa u kostima sakupljanjem slobodnih radikala. Unos brusnica i borovnica sprječava gubitak kosti pomaže u održavanju koštane homeostaze. Mogući mehanizam temelji se na aktivaciji signalnih puteva produkcije osteoblasta te izgradnji kosti. Polifenolne/flavonoidne sastavnice inhibiraju formiranje osteoklasta tako da potiču sekreciju osteoprotegerina koji se veže na receptor koji aktivira nuklearni čimbenik-B (RANK; engl. *receptor activator of NF- κ B*) na membrani osteoklasta te inhibira resorpciju kosti. Inhibicijom transkripcijskog čimbenika *NF- κ B*, koji potiče izražaj gena koji kodiraju mnoge molekule potrebne za upalni odgovor, smanjuje se upalni odgovor (21). Pokazano je da flavonoidi sa svojim protuoksidacijskim, protuupalnim i fitoestrogenskim značajkama, pojačanom aktivacijom VDR receptora, apsorpcije kalcija i aktivacijom osteoblasta mogu smanjiti štetne učinke 13-cis retinoične kiseline i gubitak koštane mase i pomoći u održavanju koštane homeostaze (42). Gubitak mišićne mase također ima utjecaj na raniji nastanak osteoporoze. Ponavljani oksidacijski stres i mikrooštećenja mišića mogu se poboljšati unosom hrane bogate flavonoidima, pogotovo zelenog i hibiskusova čaja (15).

Polifenoli i dijabetes

Postoji tradicija liječenja dijabetesa biljkama. Polifenoli prisutni u tim biljkama mogu objasniti njihova terapijska svojstva. Unos polifenola oralno i intravenozno pokazao je hipoglikemičke učinke. Mehanizmi učinka su inhibicija apsorpcije glukoze u crijevima i unosa perifernim tkivima, te ograničavanje reapsorpcije u bubrezima (53.) Pretpostavlja

se da postoje načini metaboličke komunikacije, koji utječu na ovisnost o inzulinu, između debelog crijeva i perifernih organa (47). Većina istraživanja na miševima pokazala su smanjivanje razine glukoze u krvi i povećan unos u tkiva, pri čemu su učinci bili postizani različitim načinima: povećan izražaj enzima glukoza-6-fosfataze, inhibicija alfa glukozidaze u mukozi crijeva, povišena učinkovitost receptora za prijenos glukoze, inhibicija glukoneogeneze, adrenergička stimulacija unosa glukoze te stimulacija otpuštanja inzulina. Djelotvorni učinci pripisuju se antocijaninima, kafeinskoj kiselini, katehinu, kvercetin, ekstraktu zelenog čaja, izoferulinskoj kiselini i epigalokatehinu (53).

Posebice treba istaknuti važnost flavonoida u sprečavanju akumulacije L-sorbitola inhibicijom aldoza-reduktaze, enzima koji katalizira redukciju D-glukoze do sorbitola čijom akumulacijom nastaju sve patološke promjene vezane za dijabetes. Osim toga, polifenolne/flavonoidne sastavnice štite i regeneriraju β -stanice gušterače, inhibiraju lipidnu peroksidaciju i prooksidativne procese, inhibiraju diferencijaciju adipocita, povećavaju količinu inzulina-osjetljivih nosača, reguliraju aktivnost enzima jetre u procesu glikolize i glukoneogeneze, inhibiraju biosintezu masnih kiselina i kolesterola, smanjuju količinu triglicerida u krvi, inhibiraju ugradnju glukoze u crijevima i reapsorpciju u stanicama bubrega, povećavaju prokrvljenost i elastičnost krvnih žila te djeluju na cijeli niz enzima probavnog sustava (44).

Protuupalna aktivnost

Patogeneza kroničnih bolesti uzrokovana je oksidacijskim stresom i upalom, stoga polifenolne/flavonoidne sastavnice mogu pozitivno utjecati na sprečavanje kroničnih bolesti zahvaljujući svojim protuoksidacijskim i protuupalnim značajkama (27,37). Pretjerana produkcija mitohondrijskih slobodnih radikala potiče sintezu proupalnih citokina, kao što su interleukini, tumor nekrotizirajući čimbenik alfa i interferoni u kaskadnom nizu. Taj niz dovodi do pojačavanja upalnog odgovora rezultirajući sustavnom upalom. U posljednjih pet godina, mnoga *in vivo* i *in vitro* istraživanja pokazala su da polifenoli imaju zaštitne učinke protiv upale preko modulacije čimbenika inflammasoma (citoplazmatski proteinski kompleksi koji aktiviraju pro-upalne kaspaze 1 i 5 koje kataliziraju nastanak IL-1 β , IL-18 i IL-33 iz prekursora) koji potiče upalni odgovor. Polifenoli kao što su cimetna kiselina, apigenini, procijanidini, resveratroli pokazali su protuupalne učinke. Važan čimbenik protuupalnog djelovanja flavonoida je inhibicija *NF- κ B* te protuoksidacijska aktivnost flavonoida. Značajna je i uloga flavonoida u modulaciji čimbenika koji regulira razgradnju masnih stanica i metabolizam glukoze, što utječe na upalu ili inzulinsku rezistenciju adipocita. Učinci flavonoidnih sastavnica na upalne transkripcijske čimbenike dovode do supresije upale i prevencije metaboličkih bolesti.

Trenutačni dokazi također pokazuju da polifenoli prisutni u hrani imaju ulogu regulatornih molekula u signaliziranju aktivacije upale, čime štite stanice od upalnih oštećenja. Unatoč niskim koncentracijama prisutnim u organizmu, ipak je moguć njihov utjecaj na biomarkere upale pomoću najbitnijeg čimbenika, njihove agonističke funkcije u protuupalnom odgovoru (15).

Protuupalno djelovanje polifenolnih/flavonoidnih sastavnica temelji se na inhibiciji puta arahidonske kiseline, inhibiciji aktivnosti proupalnih enzima, poput inducibilne sintaze dušikova oksida (iNOS), ciklooksigenaza (COX) i lipoksigenaza (LOX), zatim protein kinaza, te sustava citokina pretežno utječući na *NF- κ B* signalni put, te međureakciji s mitogen aktiviranim protein kinazama (MAPK) (40).

Osim toga, polifenoli mogu djelovati protuupalno i putem kontrole oksidativnog stresa, tako što uništavaju ROS, bilo izravno ili preko aktivnosti glutation peroksidaze, te protuoksidacijske detoksificirajuće enzime faze II, protein kinazu C (PKC) i MAPK. Također, mogu utjecati na sve brojne navedene posrednike upale, kao što histamin, adhezijske molekule, eikozanoidi, prostaglandini, leukotrieni, kemokini i mnogi drugi (35). Brojna su istraživanja pokazala da flavonoidi mogu inhibirati degranulaciju mastocita, reducirati histamin, triptazu, IL-6 i IL-8 te mogu reducirati aktivaciju komplementa i smanjiti adheziju upalnih stanica na endotel.

Zbog svih navedenih učinaka flavonoidi se smatraju spojevima koji mogu pomoći u kontroli oksidativnog stresa i upalnog odgovora, te na taj način pridonijeti prevenciji i liječenju mnogobrojnih bolesti.

POLIFENOLNE SASTAVNICE KAO FUNKCIONALNA HRANA SPORTAŠA I REKREATIVACA

Učinci treninga

Nema vrhunskog sportaša bez treninga niti bi rekreativci smjeli zapostaviti učinke treninga na formu, izvedbu i zdravlje. Prema prikladnoj definiciji atletske trenera prof. Carla Vittorija, „sportski trening definira se kao kompleksan transformacijski proces koji se konkretizira u organiziranom vježbanju što se ponavlja pod takvim opterećenjem da aktivira biološke procese superkompenzacije i adaptacije organizma, čim se postiže poboljšanje fizičkih, psihičkih, intelektualnih, tehničkih i taktičkih kvaliteta sportaša, što se manifestira u podizanju natjecateljskih rezultata“ (32). Osobito su općepoznate dobrobiti treninga za zdravlje. Redovito vježbanje utječe na tjelesnu težinu i sastav tijela, što je bitno i vrhunskim sportašima i rekreativcima. Idealnom tjelesnom težinom se, na primjer, smanjuje opterećenje na osteomuskularni sustav ili povećava odnos snage po kilogramima u vrhunskim biciklistima. Dolazi do prevencije i poboljšavanja mnogih kroničnih bolesti: kardiovaskularnih, novotvorina, osteoporoze, dijabetesa itd. Dokazano je da

tjelesna aktivnost stimulira različite kemijske spojeve u mozgu koji dovode do opuštanja i osjećaja sreće (31). Pojačana doprema kisika i nutrijenata za vrijeme aktivnosti, što se nastavlja i nakon, pomaže radu kardiovaskularnog i dišnog sustava te doprinosi osjećaju pristupa većoj količini energije u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Iako san ima mnoge bitne fiziološke i kognitivne funkcije, smatra se da je posebno bitan osobama koje se bave sportom. Redovita tjelesna aktivnost pomaže pri uspavlivanju i produbljuje san (16). Zamjetan je i velik učinak tjelesne aktivnosti na imunost sustav. Intenzivni produženi periodi visoke aktivnosti suprimiraju imunost sustav, ali ga redovita umjerena aktivnost poboljšava. Razdoblja aktivnosti potiču leukocitozu i preraspodjelu aktivnih stanica između krvi te limfnog i perifernog tkiva, što je odgovor olakšan povećanom hemodinamikom te oslobađanjem kateholamina i glukokortikoida zbog aktivacije simpatikusa. Mogući su uzroci suzbijanje upalnog odgovora, promjene u omjeru starijih i mlađih imunostnih stanica, povećana učinkovitost imunostnog odgovora i poboljšanje odgovora na psihološki stres (55). Također, bitna je komponenta i socijalizacija za vrijeme bavljenja sportom. Svakodnevno nastaju nova istraživanja koja pokazuju korisne učinke tjelesne aktivnosti na mnoge tjelesne i mentalne poremećaje. Adaptivni odgovor na stalne, umjerene stresove za vrijeme vježbanja omogućava zaštitu i protiv drugih oblika stresora, što dovodi do prevencije mnogih kroničnih i degenerativnih bolesti. S druge strane, pretjerana aktivnost koja nije praćena redovitim odmorima ima suprotne, patološke učinke kao što su oštećenje mišića, oksidacijski stres i upala (50).

Učinci na mišiće uzrokuju adaptacijske promjene koje ovise o vrsti aktivnosti, intenzitetu i trajanju. Razlikujemo kratkotrajne – to su oni koji traju za vrijeme aktivnosti i kratko nakon – te dugotrajne – to su oni koji perzistiraju i nadograđuju se tijekom vremena. Kratkotrajni su: povećanje krvnog protoka, potrošnja energetskih tvari, dug kisika, oštećenje mišića, umor i iscrpljenje. Dugotrajni, i u pravom smislu adaptacijski, jesu: hipertrofija mišića i/ili promjena tipa vlakana (ne u svim sportovima), poboljšanje mišićne koordinacije zbog bolje komunikacije mišićnog i živčanog sustava, poboljšanje metabolizma te značajno poboljšanje opskrbe krvlju u smislu dostave nutrijenata i odvodnje toksičnih produkata (3). Oštećenje mišića se može pojaviti i pri dugotrajnim učincima, što će se vidjeti kasnije. Posebna važnost morala bi se usmjeriti na djecu, ali i odrasle, koji se sve manje kreću i sve su slabije kondicije, jer su ti čimbenici povezani s ranijim nastupom nekih kroničnih bolesti kao što su dijabetes i pretilost. Moguće je da je povećana pretilost povezana sa slabijim akademskim uspjehom, kognitivnim sposobnostima i općenitom kvalitetom života. Mozak se razvija tijekom godina i njegov razvoj ovisi o mnogim čimbenicima. Fizički sposobnija djeca imaju veće hipokampalno područje koje je važno za učenje i pamćenje. Poneke dodatne regije mozga također su strukturno drugačije ovisno o razini fizičke aktivnosti. Moguće je da su primijećene strukturne razlike između

fizički aktivne i neaktivne djece temelj uočenih funkcijskih razlika između pretila i zdrave djece (31). Redovita tjelesna aktivnost može utjecati na morfologiju mozga i u starijoj dobi. Mozak pokazuje određenu plastičnost na koju se može utjecati u svim fazama života, a pogotovo se u starijoj dobi aerobnim vježbanjem može spriječiti gubitak hipokampalnog volumena. Reakcija na ozljedu, sposobnost prilagodbe promjeni okoliša i prihvata novih informacija omogućene su mogućnošću mozga da promijeni mrežu neuralnih spojeva i funkcija preko neurotrofnih čimbenika, od kojih je najvažniji moždani neurotrofni čimbenik (31). U budućnosti se mnogo očekuje od istraživanja koja će objasniti točne događaje u mozgu za vrijeme tjelesne aktivnosti.

Učinci prehrane

Prehrana kao sinergijski, ali i kao samostalni, čimbenik, uz vježbanje, može značajno utjecati na navedene dobrobiti. Pravilnom prehranom održava se željena masa tijela. Prevelik unos uz premalu potrošnju dovest će do pretvorbe viška nutrijenata u zalihe, nakupljanja i pohrane za kasnije potrebe. Dobrim odabirom sastojaka hrane održat će se razina energije potrebna kroz cjelodnevnu aktivnost. Sve što unesemo hranom naše tijelo koristi kao građevni materijal i kao gorivo. Potrebni nutrijenti izgrađuju lokomotorni sustav, esencijalni su za funkciju organskih sustava i omogućuju metabolizam. Ljudsko tijelo treba makronutrijente – kao što su ugljikohidrati, proteini, masti, vlakna i voda – te mikronutrijente – kao što su minerali i vitamini. U posljednje vrijeme, zbog promjena načina života u smislu kalorijski obilne prehrane i nedostatka tjelesne aktivnosti, dolazi do povećanja posebno pretilosti, a zatim i drugih kroničnih bolesti. Prehrana s niskim udjelom zasićenih masnoća, kolesterola i soli smanjuje rizik bolesti kardiovaskularnog sustava. Prehrana bogata kalcijem održava kosti i zube te sprječava gubitak kosti u osteoporozi. Imunostni sustav također je potenciran unosom nezasićenih masnih kiselina (23). Primijećen je velik utjecaj prehrane na razvoj i zdravlje moždanih struktura i funkcija. Sastojci hrane imaju široku i pozitivnu aktivnost na neuronsku funkciju i plastičnost, na primjer, omega tri masne kiseline služe kao građevna jedinica mozga. Bitni su za podršku unutarstaničnih signalnih aktivnosti i, stoga, pozitivno utječu na sinaptičku funkciju. Nasuprot tome, visokokalorijska prehrana ili ona bogata šećerima i zasićenim masnim kiselinama umanjuje neuronsku funkciju zbog povišenja oksidacijskog stresa, što utječe na plastičnost i kognitivne sposobnosti (31). Prehrana sportaša treba biti u rasponu 60–70 % ugljikohidrata, 20 – 35 % masnoća, 10 – 35 % proteina od ukupnih kalorija (46), pri čemu točan odnos ovisi o vrsti sporta kojim se sportaš bavi, kao i ciklusu treniranja u kojem se nalazi. Za vrijeme treninga prehrana je uobičajena, dok se za vrijeme natjecanja mijenja. Pred samo natjecanje dolazi do poboljšanja izvedbe ukoliko se uzme lagani i lako probavljivi obrok, s većom količinom ugljikohidrata, dva

do tri sata prije (62). Učinak glikemijskog indeksa izrazito je zanimljiv, pri čemu konzumiranje hrane s niskim glikemijskim indeksom predstavlja potencirajući čimbenik za unaprijeđenu sportsku izvedbu, ili barem onu u razini prehrane hranom s visokim glikemijskim indeksom. Za potvrdu ovih učinaka, kao i moguće superiornosti koja bi bila izrazito važna za sportaše, potrebno je više istraživanja (39). Za vrijeme aktivnosti, gubitak tjelesnih tekućina važan je čimbenik koji pogoršava termoregulaciju i cirkulaciju te utječe na gubitak sportskih sposobnosti, stoga je za održavanje homeostaze i sportskih sposobnosti nužan unos vode i elektrolita prije, tijekom i nakon aktivnosti, ovisno o duljini trajanja (1). Uz unos vode i elektrolita, čest je unos i ugljikohidrata radi poboljšavanja izvedbe, dok unos proteina i ugljikohidrata zajedno nije pokazao značajne razlike u odnosu na unos samo ugljikohidrata. Unos samih proteina poslije aktivnosti povećava brzinu sinteze mišićnih proteina, udruživanje i olakšava adaptivni proces mišića na prolongiranu aktivnost. Isto tako, unos proteina prije i tijekom produžene aktivnosti može inhibirati razgradnju mišićnih proteina, stimulira njihovu sintezu te kumulativno uz aktivnost djeluje na adaptivni proces (62,39).

Sportaši i rekreativci zbog niza razloga koriste dodatke prehrani (52,64). Žele poboljšati izvedbu, oporaviti se ranije i potpunije ili omogućiti češće treninge. Ugljikohidrati i proteini unose se zbog potrebe za dobivanjem više energije ili kao anabolički stimulus. Neki sportaši mogu smatrati da je njihova uobičajena prehrana siromašna vitaminima i mineralima ili da zbog povećanog obujma treninga trebaju više tih mikronutrijenata od osoba koje su pretežno sjedilačke (22). Dodaci prehrani se mogu podijeliti na tradicionalne, manje tradicionalne i netradicionalne. Tradicionalni su makronutrijenti i mikronutrijenti. U manje tradicionalne spada funkcionalna hrana s visokim udjelom bioaktivnih spojeva. Netradicionalni su dodaci prehrani neke fitokemikalije. Neka istraživanja pokazuju da skoro 50 % sportaša uzima te dodatke, a najčešći navedeni razlozi bili su: izbjegavanje bolesti, oporavak od ozljeda i poboljšanje prehrane (34). Najviše korišteni dodaci japanskih olimpijskih sportaša na Olimpijskim igrama 2012. u Londonu bile su aminokiseline, pri čemu ih je 43 % sportaša uzimalo svaki dan. Najčešći razlog, u 60 % sportaša, bio je oporavak od umora (52). Dva primarna problema koja se žele spriječiti ili odgoditi hranom i dodacima prehrani jesu umor i gastrointestinalni problemi. Umor se može definirati kao akutna poteškoća u sportskoj izvedbi koja dovodi do nemogućnosti iskorištavanja maksimalnog kapaciteta, vjerojatno zbog nakupljanja metabolita ili potrošnje supstrata. Uključuje i subjektivni osjećaj napora potrebnog za održavanje visoke razine aktivnosti te stvarnu nemogućnost održavanja. Umor se ne očituje samo u perifernim razinama nego su uključeni mehanizmi i na razini središnjega živčanog sustava. Istraživanja koja su uključivala unos vode, aminokiselina, ugljikohidrata, kofeina i drugih sastojaka pokazala su različite i dvojbene rezultate, pri čemu su najbolje rezultate

imali ugljikohidrati i kofein (31). Gastrointestinalni problemi su česti u sportaša, pogotovo trkača na duge staze, te utječu na izvedbu ili naknadni oporavak. Osjećaj nadutosti, mučnina, abdominalni grčevi i proljev neki su od najčešćih prijavljenih problema. Tri su glavna uzroka takvih događanja: fiziološki, mehanički i prehrambeni. U fiziološkima, tijekom tjelesne aktivnosti peristaltika je usporena, tonus sfinktera je snižen, brzina pražnjenja je produžena te je mezenterički krvotok smanjen, što se naročito događa pri hipohidraciji. Mehanički ovise o posturi, kao u biciklista ili veslača, te o udarcima o podlogu, kao u sportovima gdje se trči. Prehrambeni čimbenici ovise o vremenu unosa hrane i o tipu sastojaka; vlakna, masnoće, proteini i fruktoza imaju veći rizik razvoja gastrointestinalnih simptoma. Unos široko dostupnih lijekova kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi, koje sportaši uzimaju za sprječavanje postojeće ili očekivane boli, značajno utječe na pojavnost gastrointestinalnih problema te bi ih trebalo izbjegavati (12). Uz njih, trebalo bi izbjegavati unos hrane s velikim udjelom vlakana prije natjecanja i unos velikih količina fruktoze, posebno u obliku napitaka. Trebalo bi voditi računa o hidraciji, unosu ugljikohidrata uz oprez vezan uz koncentraciju i osmolarnost. Naravno, svaki sportaš i rekreativac trebao bi razviti svoj eksperimentalni plan prehrane s ciljem otkrivanja hrane koja mu neće stvarati probleme tijekom treninga i natjecanja.

Uloga polifenola u tjelesnoj aktivnosti

Polifenoli imaju potencijalnu dobrobit u sportaša i rekreativaca u kontekstu intenzivnih tjelesnih aktivnosti, oštećenja mišića u aktivnostima koje zahtijevaju značajnu mišićnu snagu te u kontekstu svakodnevnog stresa pri treningu.

Oksidacijski stres, oštećenja mišića i učinak polifenola

Dodatna potrošnja kisika tijekom intenzivne aktivnosti može dovesti do oksidacijskog stresa i povećanoga mišićnog umora. Uobičajeno stres nastaje prevelikom produkcijom slobodnih kisikovih radikala ili greškom u endogenom protuoksidacijskom sustavu. Slobodni kisikovi radikali u obliku hidroksilnog radikala, superoksida i vodikova peroksida nastaju najčešće uz pomoć mitohondrija, peroksidaze, citokroma p450 i ksantin oksidaze (15). Potrošnja kisika pri aktivnosti naraste nekoliko desetaka puta i promovira stvaranje slobodnih kisikovih radikala koji napadaju biološke makromolekule, posebno DNK, nezasićene masne kiseline, aminokiseline i aktivne proteine. Za to vrijeme povećanje brzine metaboličkih procesa, potrošnja kisika mišićnih vlakana, povećanje temperature i sniženje pH u stanicama mišića ubrzavaju stvaranje slobodnih kisikovih radikala. Iako postoje nesuglasice oko podrijetla stvaranja radikala za vrijeme

aktivnosti, smatra se da su skeletni mišići glavni izvor produkcije. Najvažniju ulogu u aktivnim mišićima pritom imaju mitohondriji, ksantin oksidaza, nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaza, fosfolipaza te neke imunostanice uključujući makrofage, monocite, eozinofile i neutrofile (66). Sve navedeno, uz upalni odgovor, dovodi do mikrooštećenja mišića i mišićnog metabolizma. Biomarkeri oštećenja koji se mjere u krvi su aspartat aminotransferaza, kreatin kinaza, laktat dehidrogenaza te, već prije spomenuti, malondialdehid i ukupni oksidacijski potencijal kao pokazatelji oštećenja slobodnim kisikovom radikalima (15). Često se spominje i potencijalna zaštitna uloga narušavanja redukcijsko-oksidacijske ravnoteže za vrijeme aktivnosti, tako što umjerena aktivnost, koja stvara radikale, izaziva prilagodbeni odgovor endogenoga protuoksidacijskog sustava. Superoksidna dismutaza i glutation peroksidaza adaptivnim su djelovanjem učinkovitije u sprječavanju signalnih puteva NF- κ B stanica i mitogenom aktivirane protein kinaze, koji predstavljaju glavne čimbenike oštećenja mišića (28). Dodaci polifenola mogu poboljšati izvedbu pri tjelesnom vježbanju djelujući izravno i neizravno. Izravni učinci temelje se na smanjenju mišićnog umora na razini kontraktilne funkcije. Neizravni učinci mogli bi se odnositi na poboljšanje treninga, smanjenje fizioloških stresora koji negativno utječu na trening (bolest ili sam odgovor na trening) te na sposobnost oporavka od treninga (34). Mogući mehanizmi djelovanja uključuju zaštitu od učinaka ROS-a i inhibiciju njihove proizvodnje, pokretanje protuoksidacijskih signalnih puteva, poticanje endogenoga protuoksidacijskog sustava i posljedično sprječavanje nastajanja oštećenja i bolesti. To se događa zbog njihova snažnog protuoksidacijskog djelovanja, koje utječe na signalne puteve NF- κ B stanica, mitogenom aktivirane protein kinaze i transkripcijski nuklearni eritroidni čimbenik 2 (Nrf-2 od engl., *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*). Također, služe kao sakupljači superoksidnih, hidroksilnih i peroksidnih radikala, inhibitori lipidne peroksidacije te zaustavljaju potrošnju ostalih protuoksidansa (66).

Većina istraživanja vezanih uz oksidacijski stres i poboljšanje izdržljivosti obavljena je s flavonolom kvercetinom (37). Većina *in vitro* i životinjskih modela pokazala je pozitivne učinke na smanjenje oksidacijskog stresa, upale, mišićnih oštećenja i poboljšanja izvedbe, ali je i ovdje potrebna daljnja potvrda tih rezultata (66). Novija istraživanja na ljudima i životinjama pokazuju određenu povezanost između dodatka kvercetina prehrani, izdržljivosti i mitohondrijske biogeneze (28). Velika metaanaliza (25) zaključuje da postoji statističko povećanje izdržljivosti unosom kvercetina, ali da su njegovi učinci maleni. Rezultate valja uzeti s rezervom jer su istraživanja koja su pokazala slabiji učinak obavljena na slabije treniranim ispitanicima, dok su ona s prikazanim puno većim učinkom obavljena na najtežim protokolima s dobro treniranim ispitanicima. Slični rezultati, koji su pokazivali napredak u izdržljivosti rukometaša, dobiveni su

dodatkom pripravka grožđa koji je sadržavao veliku količinu miješanih polifenola (34). Novo istraživanje iz 2017. godine na igračima nogometa s također miješanom kombinacijom polifenola u zelenom i hibiskusovu čaju pokazalo je u odnosu na kontrolu značajno sniženje oksidacijskog parametra malondialdehida i povišenje ukupnoga protuoksidacijskog kapaciteta. Poboljšanje već nastalih mišićnih oštećenja nije dokazano (15). Istraživanja s unosom stilbena resveratrola, katehina u zelenom čaju i kombinacije polifenola iz tamne čokolade također su pokazala pozitivne učinke u povećanju vremena do iscrpljivanja i ispoljavanju protuoksidacijskih svojstava (28).

Rastuća zainteresiranost za učinke polifenola u kontekstu mišićne funkcije, bržeg oporavka nakon aktivnosti i regeneracije temelji se na njihovim mogućnostima u suzbijanju sljedećih događaja: pretjerane produkcije slobodnih radikala tijekom tjelesne aktivnosti, koje endogeni sustav ne može sakupiti sam, mikrooštećenja mišića, koja stimuliraju neutrofile na otpuštanje radikala, te oksidacijskih oštećenja lipida i proteina u membrani (34).

Jedno od prvih istraživanja o učincima mješavine polifenola u obliku soka od višnje u odnosu na placebo pokazalo je pozitivan učinak na obnovu i funkciju mišićnih stanica. Riječ je bila o nasumičnom, placebo kontroliranom istraživanju. Unos soka od višnje bio je dvaput dnevno unutar četiri dana, s ukupnom količinom od 1200 mg polifenola dnevno. Nakon prestanka unosa, rađene su fleksije podlaktice u dvije serije po dvadeset maksimalnih kontrakcija, uz ponovna četiri dana dodatka pripravka višnje. Nakon 14 dana, grupe su zamijenjene (sok s placeboom i obrnuto). Značajni mjereni parametri bili su izometrička snaga kontrakcije, bol i krutost mišića. Rezultati su pokazali značajno poboljšanje u smanjenju simptoma mišićnog oštećenja uzrokovanog treningom. Prosječan gubitak snage mišića nakon četiri dana bio je 20 % uz placebo, a 4 % uz sok od višnje (9). Istraživanje (5) s antocijaninima u soku na dobro treniranim ispitanicima također je pokazalo pozitivne učinke. Ispitanici su nakon unosa od 600 mg antocijanina dnevno, tijekom sedam dana, testirani ponavljanjem 10 serija po 10 ekstenzija potkoljenica na 80 % maksimalne repeticije. Nakon dva tjedna, testiranje je ponovljeno na drugoj nozi. Rezultati koji su pokazali značajna poboljšanja u oporavku mišićne snage nakon 24 i 48 h, u odnosu na kontrolnu grupu, pripisani su smanjenju oksidacijskog stresa zbog protuupalnih i protuoksidacijskih učinaka polifenola. Također, ni ovdje, unatoč prikazanom poboljšanju u funkcijskom oporavku, nije nađeno zaštitnih učinaka u smislu strukturnih oštećenja mišića, što se mjerilo razinom kreatin kinaze.

Kao suprotnost tome, javljaju se istraživanja koja pokazuju moguće mehanizme u sprječavanju oštećenja mišića i mišićne upale oksidansima te u unaprjeđivanju procesa oporavka nakon kontuzije. Istraživan je oporavak desnog gastroknemijusa štakora nakon kontuzije ispuštanjem utega. Unos proantocijanidina iz grožđa i mjerenje razine oporavka uzorcima iz krvi pokazali

su znatno višu aktivaciju satelitskih stanica i ekspresije teških lanaca fetalnog miozina u odnosu na neozlijeđenu kontrolnu skupinu, što je potvrđivalo bržu mišićnu regeneraciju. Zapažena je i niža infiltracija neutrofilima, a viša makrofagima te brže snižavanje čimbenika upale (26).

Daljnja istraživanja trebala bi dovesti do otkrića preciznijih objašnjenja mehanizama zaštite mišića pri aktivnostima koje ih oštećuju. U ovom smjeru zasada postoji više dokaza koji potvrđuju pretpostavke, ali potreban je točniji uvid u mehanizam djelovanja. Također, kao bitan čimbenik, morao bi se razlučiti i učinak među vrhunski treniranim sportašima i rekreativcima.

Oštećenja kostiju i učinak polifenola

Mišići i kosti povezani su anatomski i funkcionalno. Tjelesna aktivnost određenog tipa utječe na jačanje mišića te se time pojačava i učinak na zdravlje kostiju. Poboljšanje u koordinaciji i ravnoteži također pomaže u smanjivanju broja lomova povezanih s padom. Sportaš sa slabijim kostima, podložnijima lomovima i oštećenjima, dulje izbiva s treninga i time se nanosi moguće i veća šteta na formu uz onu funkcijsku. Dijabetes i osteoporozu, kao i mnoge druge česte metaboličke bolesti, često imaju povećan rizik lomova kostiju. Bolesni, ali i zdravi, te stariji rekreativci trebali bi svakako redovitom aktivnošću i prehranom djelovati na čvrstoću i gustoću svojih kostiju te prevenciju i liječenje oštećenja i lomova kostiju. Polifenoli tu mogu imati pozitivnu ulogu. Izravnim načinom pri kojem djeluju na kosti mogu utjecati na ravnotežu osteoblasta i osteoklasta dovodeći do veće izgradnje kostiju, održavanja čvrstoće i gustoće. Mogući su mehanizmi akcije poticanje signalnih puteva aktivacije osteoblasta i inhibicije osteoklasta. neizravno, mogu djelovati na mišiće, povećavajući njihove sposobnosti oporavka od oštećenja i poboljšanje njihove funkcije (10).

Metaboličke bolesti: učinci polifenola i tjelesne aktivnosti

Pretilost, dijabetes te različite ostale metaboličke bolesti danas predstavljaju veliki javnozdravstveni problem. Mast se pohranjuje u adipocitima u potkožnom i visceralnom obliku i služi kao izvor energije po potrebi. Bijele masne stanice ne samo da pohranjuju masnoće nego imaju i aktivnu metaboličku i endokrinu ulogu, izlučujući čimbenike adipokine. Uloga treninga na redukciju tjelesnih masti temelji se vjerojatno na nekoliko mehanizama. Hipotrofija adipocita dovodi do smanjenja mase potkožnog i visceralnog masnog tkiva, a time i bijelih masnih stanica, što opet posljedično smanjuje izlučivanje adipokina. Utjecaj kateholamina u lipolizi pojačava se zbog poboljšanja učinkovitosti beta adrenergičnih receptora. Rezultati u smanjenju broja adipocita nisu jasni i vrlo vjerojatno ovise o starosti. U posljednje vrijeme značajno se proučava i utjecaj polifenolnih/flavonoidnih sastavnica u sprječavanju

i liječenju metaboličkih bolesti. Istraživanja su pokazala lipolitičke učinke pri topljenju masti, na primjer osobe koje su upražnjavale dugogodišnje ispijanje čaja bogatog katehinima imale su značajno niži postotak tjelesne masti od kontrolne skupine (65). Mogući mehanizam je utjecaj na aktivaciju kinaza reguliranih izvanstaničnim signalom (ERK, od engl. *Extracellular signal-regulated kinase*) i inhibiciju adipogeneze. Naravno, i ovdje su se potvrdili sinergijski učinci tjelesne aktivnosti i unosa polifenola u iskorištavanju lipida i sprječavanju pretilosti. Blagi kronični upalni odgovor, potaknut bijelim masnim stanicama i njihovim proupalnim čimbenicima, ima utjecaj na nastajanje dijabetesa tipa 2. Unos polifenola poboljšava inzulinsku osjetljivost kao oblik prevencije, vjerojatno preko svoga protuoksidacijskog i protuupalnog utjecaja na smanjivanje čimbenika koji potiču te blaže upalne odgovore adipoznog tkiva. Zbog svog djelovanja na važan i, u budućnosti, sve značajniji problem, pojavljivat će se sve više istraživanja, koja će se baviti mogućom korisnošću unosa polifenola i tjelesne aktivnosti kao preventivnih i unaprjeđujućih pripravaka u borbi protiv pretilosti i ostalih bolesti povezanih s načinom života i prehrane (50).

Neuropsihološka stabilnost, san i polifenoli

Raznovrsne fiziološke funkcije, kao što su imunosne funkcije, metabolizam glukoze i gladi, raspoloženje, učenje, pamćenje te ostale kognitivne funkcije, uvelike ovise o količini sna. Za vrijeme sna dolazi do složenih fizioloških i metaboličkih odgovora. Bez pravilnog, pravodobnog i dovoljnog odmora, nema oporavka. To vrijedi za opću populaciju, a posebno je značajno za sportaše, koji su izloženi većim količinama dugih stresnih treninga. Nedovoljno sna utječe na njihovo raspoloženje, percepciju boli, imunosni odgovor, podložnost upalama, metabolizam glukoze i dostupnost energije, a to će sve dovesti do promjena u prehranbenom, metaboličkom i endokrinom statusu, a posljedično i do smanjenja kapaciteta, sposobnosti i izvedbe (16). Akutni i kronični nedostatak sna može zbog poremećaja regulacije apetita i utjecaja na metabolizam glukoze dovesti i do inzulinske rezistencije te razvoja dijabetesa tipa 2 (59). Različiti neurotransmiteri utječu na ciklus budnosti i spavanja. Prehrambeni čimbenici koji na njih djeluju, stoga, mogu utjecati na spavanje. Oduvijek su poznate tradicionalne biljke koje se koriste za uspavlivanje i produbljivanje sna. Danas se njihove sedativne i anksiolitičke učinke povezuje s biološkim aktivnim spojevima i polifenolima. Zaslužnost se pripisuje njihovom učinku na pozitivnu alosteričku modulaciju receptora gama-amino-maslačne kiseline, jednog od neurotransmitera (60). Istraživanja na soku od višnje spominju i protuoksidacijske i protuupalne učinke polifenola koji mogu utjecati na san preko inhibicije citokina povezanih s ciklusom sna i budnosti (20). Takvi učinci biljaka bogatih polifenolima imaju vrlo korisnu primjenu u sportaša koji imaju problema s vremenom utonjavanja

u san te s kvalitetom i duljinom sna. Daljnja istraživanja vjerojatno će potvrditi učinak polifenola kao funkcionalne hrane u mentalnom zdravlju.

ZAKLJUČAK

Sveprisutnost polifenola u biljnim vrstama kojima se ljudi hrane uvjetuje njihov unos hranom. Unatoč relativnoj i različitoj biodostupnosti pojedinih polifenola, pokazalo se da imaju određena bioaktivna svojstva. Rastući interes javnosti i znanosti u potrazi za pozitivnim učincima polifenola ne jenjava, zato što se pokušavaju pronaći jednostavni, kvalitetni i učinkoviti načini prevencije nekih češćih bolesti „modernog vremena“ i zamjene medikamentoznog, često opterećujućeg, liječenja. Njihova široka dostupnost i specifični fiziološki učinci prezentiraju ih kao jedinstvene biološki aktivne spojeve. Potencijalni pozitivni učinci polifenolnih sastavnica na zdravlje pripisuju se njihovu protuoksidacijskom, protukancerogenom, protualergijskom i protuupalnom učinku. Svoju djelotvornost potvrdili su

kod brojnih kroničnih bolesti uključujući kardiovaskularne, metaboličke, upalne i neurodegenerativne bolesti. Neki učinci već sada imaju značajne zaključke, dok se za neke, zbog proturječnih rezultata i problema u organizaciji i kontroli, očekuju daljnja usmjerena klinička i epidemiološka istraživanja, koja će donijeti preciznije zaključke.

Zbog napora u fiziološkom i psihološkom smislu s kojima se susreću ljudi koji se bave nekim oblikom tjelesne aktivnosti postoji potreba za pronalaskom jednostavne i dostupne funkcionalne hrane. Pritom nije bitno je li riječ o vrhunskim sportašima ili rekreativcima koji se time bave zbog očuvanja zdravlja ili prevencije i liječenja bolesti. Konačni cilj uvijek je isti – fizičko i mentalno zdravlje. Ubrzani oporavak, smanjenje oštećenja mišića, protuupalno djelovanje, poboljšanje izvedbe, prevencija metaboličkih bolesti i korisnost pri snu i odmoru, učinci su koji su potvrđeni unosom hrane bogate polifenolnim sastavnicama. Budući da je i ovo područje iznimnoga trenutnog, ali i budućeg interesa, s vremenom će se pojavljivati sve više istraživanja koja će potvrditi dosadašnja.

Literatura

1. Aoi W, Naito Y, Yoshikawa T. Exercise and functional foods. *Nutrition Journal*. 2006; 5: 15.
2. Bermon S, Castell LM, Calder PC, Bishop N, Blomstrand E, Mooren FC, Kruger K, Kavazis AN, Quindry JC, Senchina DS, Nieman DC. Consensus statement immunonutrition and exercise. *Exercise Immunology Review*. 2017; 23: 8-50.
3. Bogdanis GC. Effects of Physical Activity and Inactivity on Muscle Fatigue. *Front Physiol*. 2012; 3: 142.
4. Bolvig AK, Adlercreutz H, Theil PK, Jørgensen H, Bach Knudsen KE. Absorption of plant lignans from cereals in an experimental pig model. *Br J Nutr*. 2016; 115 (10): 1711–20.
5. Bowtell JL, Sumners DP, Dyer A, i sur. Montmorency cherry juice reduces muscle damage caused by intensive strength exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43 (8): 1544–51.
6. Chen D. et al. Tea polyphenols, their biological effects and potential molecular targets. *Histology and histopathology*. 2008; 23 (4): 487–96.
7. Chun OK, Lee SG, Wang Y, Vance T, Song WO. Estimated Flavonoid Intake of the Elderly in the United States and Around the World. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2012; 31 (3): 190–205.
8. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health?. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 637–46.
9. Connolly DA, McHugh MP, Padilla-Zakour OI, i sur. Efficacy of a tart cherry juice blend in preventing the symptoms of muscle damage. *Br J Sports Med*. 2006; 40 (8): 679–83.
10. Cosimo RR. The effects of exercise on bone. Basic concepts and implications for the prevention of fractures. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2009; 6 (3): 223–8.
11. Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD. Effects of the dietary flavonoid quercetin upon performance and health. *Current sports medicine reports*. 2009 Jul 1;8(4):206-13.

12. De Oliveira EP, Burini RC, Jeukendrup A. Gastrointestinal Complaints During Exercise: Prevalence, Etiology, and Nutritional Recommendations. *Sports Med.* 2014; 44 (1): 79–85.
13. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 18: 14.
14. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J.* 2011; 32: 3081–7.
15. Hadi A, Pourmasoumi M, Kafeshani M, Karimian J, Maracy MR, Entezari MH. The effect of green tea and sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) supplementation on oxidative stress and muscle damage in athletes. *Journal of dietary supplements.* 2017 May 4;14(3):346-57.
16. Halson SL. Sleep in Elite Athletes and Nutritional Interventions to Enhance Sleep. *Sports Med.* 2014; 44 (1): 13–23.
17. Haytowitz DB, Bhagwat S, Harnly J, Holden JM, Gebhardt SE. Sources of Flavonoids in the U.S. Diet Using USDA's Updated Database on the Flavonoid Content of Selected Foods. USDA, Agricultural Research Service, Beltsville Human Nutrition Research Center, Nutrient Data Laboratory and Food Composition Laboratory, Beltsville, 2003.
18. Hollman PCH, Cassidy A, Comte B, Heinonen M, Richelle M, Richling E, i sur. The Biological Relevance of Direct Antioxidant Effects of Polyphenols for Cardiovascular Health in Humans Is Not Established. *J Nutr.* 2011; 141 (5): 989–1009.
19. Hosoda K, Furuta T, Ishii K. Metabolism and disposition of isoflavone conjugated metabolites in humans after ingestion of Kinako. *Drug Metab Disp.* 2011; 39:1762–67.
20. Howatson G, Bell PG, Tallent J, i sur. Effect of tart cherry juice (*Prunus cerasus*) on melatonin levels and enhanced sleep quality. *Eur J Nutr.* 2011; 51 (8): 909–16.
21. Hubert PA, Lee SG, Lee SK, Chun OK. Dietary Polyphenols, Berries, and Age-Related Bone Loss: A Review Based on Human, Animal, and Cell Studies. *Antioxidants (Basel).* 2014; 3(1): 144–58.
22. Hurst P, Foad A, Coleman D, Beedie C. Athletes Intending to Use Sports Supplements Are More Likely to Respond to a Placebo. *Medicine and science in sports and exercise.* 2017 Sep;49(9):1877-83.
23. Kennedy ET. Evidence for nutritional benefits in prolonging wellness. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83 (2): 410–4.
24. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. The Unitary Model for Estrogen Deficiency and the Pathogenesis of Osteoporosis: Is a Revision Needed? *Journal of Bone and Mineral Research.* 2011; 26 (3): 441–51.
25. Kressler J, Millard-Stafford M, Warren GL. Quercetin and endurance exercise capacity: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43 (12): 2396–404.
26. Kruger MJ, Smith C. Postcontusion polyphenol treatment alters inflammation and muscle regeneration. *Med Sci Sports Exerc.* 2012; 44 (5).
27. Lackermair K, Scherr J, Waidhauser G, Methe H, Hoster E, Nieman DC, Hanley A, Clauss S, Halle M, Nickel T. Influence of polyphenol-rich diet on exercise-induced immunomodulation in male endurance athletes. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism.* 2017 Jun 7;42(10):1023-30.
28. Malaguti M, Angeloni C, Hrelia S. Polyphenols in Exercise Performance and Prevention of Exercise-Induced Muscle Damage. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013: 1–8.
29. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79 (5): 727–47.
30. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. *The American Journal of Chemical Nutrition.* 2005; 81(1), 2305–425.
31. Meeusen R. Exercise, Nutrition and the Brain. *Sports Med.* 2014; 44 (1): 47–56.
32. Milanović D. Teorija treninga. Zagreb: Kineziološki fakultet Zagreb; 2013.
33. Morris MC, Krishnan KR, Villanueva M. Lifestyle Factors and Risk of Dementia. *J Psychiatry Cogn Behav: JPCB-128.* 2017;10:2574-7762.
34. Myburgh KH. Polyphenol Supplementation: Benefits for Exercise Performance or Oxidative Stress? *Sports Med.* 2014; 44 (1): 57–70.
35. Nieman DC, Bishop NC. Nutritional strategies to counter stress to the immune system in athletes, with special reference to football. *Journal of sports sciences.* 2006 Jul 1;24(07):763-72.
36. Nieman DC, Mittleman SH. Potential impact of nutrition on immune system recovery from heavy exertion: A metabolomics perspective. *Nutrients.* 2017 May 18;9(5):513.
37. Nieman DC. Quercetin's bioactive effects in human athletes. *Current Topics in Nutraceuticals Research.* 2010 Feb 1;8(1):33.
38. Opara E, Chohan M. Culinary Herbs and Spices: Their Bioactive Properties, The Contribution of Polyphenols and the Challenges in Deducing Their True Health Benefits. *Int J Mol Sci.* 2014; 15: 19183–202.
39. Ormsbee MJ, Bach CW, Baur DA. Pre-Exercise Nutrition: The Role of Macronutrients, Modified Starches and Supplements on Metabolism and Endurance Performance. *Nutrients.* 2014; 6: 1782–808.
40. Oršolić N, Bašić I. Polyphenols from propolis and plants in control of allergy and inflammation. Scientific evidence of the use of propolis in ethnomedicine (Editors: Oršolić N. and Bašić I). *Ethnopharmacology – Review Book, Transworld Research Network, India,* 2008; 311–36.
41. Oršolić N, Bašić I. Suppression of tumor growth by watersoluble derivative of propolis (WSDP) and related polyphenolic compounds. *Period. Biol.* 2007; 109 (2): 181–7.

42. Oršolić N, et al. Role of flavonoids on oxidative stress and mineral contents in the retinoic acid-induced bone loss model of rat. *European Journal of Nutrition*. 2014; 53 (5): 1217-27
43. Oršolić N, Kunštić M, Kukulj M, Gračan R, Nemrava J. Oxidative stress, polarization of macrophages and tumour angiogenesis: Efficacy of caffeic acid. *Chem Biol Interact*. 2016; 256: 111–24.
44. Oršolić N. Učinkovitost biološki aktivnih sastavnica matične mliječi: analiza i standardizacija. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2013; 64 (3): 445–61
45. Ottaviani JL, Momma TY, Heiss C, Kwik-Urbe C, Schroeter H, and Keen CL. The stereochemical configuration of flavonols influences the level and metabolism of flavonols in humans and their biological activity in vivo. *Free Radic Biol Med*. 2011; 50: 237–44.
46. Otten J, Hellwig J, Meyers L. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington (DC): The National Academies Press; 2006.
47. Pérez-Jiménez J, Díaz-Rubio ME, Saura-Calixto F. Non-extractable polyphenols, a major dietary antioxidant: occurrence, metabolic fate and health effects. *Nutr Res Rev*. 2013; 26(2): 118–9.
48. Pingitore A, Lima GP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition*. 2015 Jul 1;31(7):916-22.
49. Russo GL, Spagnuolo C, Moccia S. Ins and Outs of Flavonoids in Cancer Prevention vs. Cancer Therapy: A Lesson from Quercetin in Leukemia. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings*. 2017 Nov 13;1(10):977.
50. Sakurai T, Ogasawara J, Kizaki T, Ishibashi Y, Sumitani Y, Takahashi K, i sur. Preventive and improvement effects of exercise training and supplement intake in white adipose tissues on obesity and lifestyle-related diseases. *Environ Health Prev Med*. 2012; 17: 348–56.
51. Sasaki M et al. Quercetin-induced PC12 cell death accompanied by caspase-mediated DNA fragmentation. *Biol Pharm Bull*. 2007; 30: 682–6.
52. Sato A, Kamei A, Kamihigashi E, Dohi M, Akama T, Kawahara T. Use of supplements by Japanese elite athletes for the 2012 Olympic Games in London. *Clin J Sport Med*. 2015; 25 (3): 260–9.
53. Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C. Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2005; 45 (4): 287–306.
54. Scholten SD, Sergeev IN. Long-term quercetin supplementation reduces lipid peroxidation but does not improve performance in endurance runners. *Open access journal of sports medicine*. 2013;4:53.
55. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015; 135: 355–80
56. Sobeh M, Hassan SA, El Raey MA, Khalil WA, Hassan MAE, Wink M. Polyphenolics from *Albizia harveyi* Exhibit Antioxidant Activities and Counteract Oxidative Damage and Ultra-Structural Changes of Cryopreserved Bull Semen. 2017; 22 (11).
57. Spencer JP. Metabolism of Tea Flavonoids in the Gastrointestinal Tract. *Journal of Nutrition*. 2003; 133: 3255–61.
58. Spencer JPE. Flavonoids: modulators of brain function?. *Br J Nutr*. 2008; 99: 60–77.
59. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, i sur. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2005; 99 (5): 2008–19.
60. Suengmok C, Hyejin Y, You-Jin J, Justin LC, Young-Ho J, Nam-In Baek i sur. Phlorotannins of the edible brown seaweed *Ecklonia cava* Kjellman induce sleep via positive allosteric modulation of gamma-aminobutyric acid type A-benzodiazepine receptor: A novel neurological activity of seaweed polyphenols. *Food Chemistry*. 2012; 132 (7): 1133–42.
61. Uvarov DM, Stepanova AV, Vasilyev PP, Naumova KN, Smagulova AS, Anshakova VV. Complex Dietary Supplements from Raw Plants Provide Nutrition for Athletes. *International Journal of Biomedicine* 2017; 7(1): 60-2.
62. Van Loon LJC. Is There a Need for Protein Ingestion During Exercise? *Sports Med*. 2014; 44(1): 105–11.
63. Wang X, Ouyang YY, Liu J, Zhao G. Flavonoid intake and risk of CVD: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *British Journal of Nutrition*. 2014 Jan;111(1):1-1.
64. Williams MH. Dietary Supplements for Endurance Athletes. *Nutrition for Elite Athletes*. 2015 Aug 25:45.
65. Wu CH, Lu FH, Chang CS, Chang TC, Wang RH, Chang CJ. Relationship among habitual tea consumption, percent body fat, and body fat distribution. *Obes Res*. 2003; 11: 1088–95.
66. Yavari A, Javadi M, Mirmiran P, Bahadoran Z. Exercise-Induced Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. *Asian J Sports Med*. 2015; 6 (1).
67. Zamora-Ros R, Touillaud M, Rothwell JA, Romieu I, Scalbert A. Measuring exposure to the polyphenol metabolome in observational epidemiologic studies: current tools and applications and their limits. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100: 11–26.