

Received: 25.08.2017
Accepted: 06.04.2018
Published: 10.08.2018

Polifenole jabłek w profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego

Apple polyphenols in the prevention of cardiovascular disease

Małgorzata Elżbieta Zujko, Monika Cyuńczyk, Kinga Zujko

Zakład Biotechnologii Żywności, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są obecnie jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności i przedwczesnych zgonów na świecie. W ich patogenezie uwzględnia się wiele stałych (wiek, płeć, genotyp, menopauza) i modyfikowalnych czynników ryzyka (dieta, aktywność fizyczna, palenie papierosów i nadmierne spożywanie alkoholu). Wśród modyfikowalnych czynników ryzyka główną rolę odgrywa dieta. Autorzy badań epidemiologicznych wskazują, że duże spożycie żywności pochodzenia roślinnego, głównie owoców i warzyw, ma istotny związek z obniżonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Jabłka są najczęściej spożywanymi owocami oraz bogatym źródłem polifenoli i błonnika pokarmowego. W pracy omówiono zawartość i skład polifenoli jabłek, a także ich absorpcję i biodostępność w organizmie. Przedstawiono badania *in vitro* oraz *in vivo*, które dowodzą istotnego związku między częstym spożyciem jabłek a mniejszym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych przez modyfikację metabolizmu lipidów, modulację krążenia wątrobowo-jelitowego, regulację składu i aktywności mikroflory jelitowej, wpływ na funkcję naczyń i ciśnienie krwi oraz procesy zapalne w organizmie.

Słowa kluczowe:

choroby sercowo-naczyniowe • profilaktyka • dieta • jabłka • polifenole

Summary

Currently, cardiovascular disease is a major cause of disability and premature death throughout the world, with pathogenesis in which multiple fixed (age, gender, genotype, menopausal status) and modifiable factors (diet, exercise, stress, smoking and ethanol consumption) are involved. Among the modifiable lifestyle-related factors the main role is played by the diet. Epidemiological studies indicate that high dietary intake of plant foods, mainly fruits and vegetables, has a significant impact on the reduced risk of cardiovascular diseases developing. Apples are the most frequently consumed fruits and a rich source of polyphenols and fiber. In this paper we discussed the content and composition of apple polyphenol, and also their absorption and bioavailability in the body. We presented *in vitro* and *in vivo* studies which show a significant relationship between frequent consumption of apples and a decreased risk of cardiovascular diseases by modifying lipid metabolism, modulation of enterohepatic cycling, regulation of the composition and activity of intestinal microflora, impact on vascular function and blood pressure and inflammatory processes in the body.

Keywords:

cardiovascular disease • prevention • diet • apples • polyphenols

GICID	01.3001.0012.2425
DOI:	10.5604/01.3001.0012.2425
Word count:	3318
Tables:	1
Figures:	1
References:	116

Adres autorki:

dr hab. Małgorzata Elżbieta Zujko, Zakład Biotechnologii Żywności, Centrum Dydaktyczno-Naukowe Wydziału Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok; e-mail: malgorzata.zujko@umb.edu.pl

WSTĘP

Choroby układu krążenia (ChUK) są obecnie główną przyczyną umieralności na świecie (49% wszystkich zgonów, tj. 17 mln rocznie). W Polsce corocznie z powodu ChUK umiera około 180 tys. osób, co stanowi 46% wszystkich zgonów Polaków (mężczyźni - 41%, kobiety - 51%). W rozwoju ChUK istotną rolę odgrywa miażdżycza tętnic. Proces miażdżycowy prowadzi do powikłań ostrych (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu, ostre niedokrwienie kończyn) i przewlekłych (choroba niedokrwienna serca oraz przewlekłe choroby naczyń obwodowych: zwężenie tętnic szyjnych, tętnic kręgowych, nerkowych, niedokrwienie jelit, niedokrwienie kończyn dolnych) [97]. Czynniki ryzyka rozwoju ChUK należą do największych wyzwań zdrowotnych współczesnego świata. Autorzy badań epidemiologicznych wskazują, że duże spożycie żywności pochodzenia roślinnego, głównie owoców i warzyw, ma istotny związek z obniżonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [58, 110]. Mechanizmy tego procesu nie są jeszcze poznane, jednak przypuszcza się, że główną rolę odgrywają bioaktywne substancje o charakterze przeciwutleniającym, np. polifenole roślinne i witaminy antyoksydacyjne (C, E, β -karoten) oraz błonnik pokarmowy [39, 71, 116].

Podstawowym gatunkiem owoców spożywanym w większości krajów Unii Europejskiej, w tym w Polsce, są jabłka [114]. Polska jest największym producentem jabłek w Unii Europejskiej oraz czołowym producentem na świecie. Przeciętne roczne spożycie owoców i ich przetworów w Polsce w latach 2015-2016 wynosiło 43 kg/osobę, w tym ponad 30% to jabłka [96].

Autorzy badań epidemiologicznych wskazują, że częste spożycie jabłek wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju chorób przewlekłych, takich jak choroby układu krążenia, nowotwory czy cukrzyca [40, 43, 91, 114]. Autorzy badań interwencyjnych potwierdzają, że spożycie jabłek korzystnie wpływa na metabolizm lipidów [77], obniżenie masy ciała [15] czy procesy zapalne w organizmie [33].

ZAWARTOŚĆ POLIFENOLI W JABŁKACH

Polifenole należą do wtórnych metabolitów roślin uczestniczących w obronie roślin przed stresem mechanicznym, cieplnym i wodnym. Naturalnie występują w owocach, warzywach, nasionach, orzechach, zbożach oraz napojach, takich jak kawa, herbata czy soki. W budowie chemicznej polifenoli wyróżnia się przynajmniej dwie grupy hydroksylowe połączone z pierścieniem lub pierścieniami benzenowymi. W zależności od liczby pierścieni aromatycznych i sposobu ich połączenia, polifenole można podzielić na: kwasy fenolowe, flawonoidy, stilbeny i lignany. Najliczniejszą grupę związków fenolowych tworzą flawonoidy, które są pochodnymi 2-fenyl- γ -pironu. W ich strukturze chemicznej wyróżnia się wspólną część, którą jest szkielet węglowy oparty na układzie flawanu, utworzony z dwóch pierścieni benzenowych połączonych heterocyklicznym pierścieniem piranu lub pironu. Ze względu na różnice w budowie chemicznej, flawonoidy można podzielić na następujące klasy: flawanony (np. naryngena, hesperedyna), flawan-3-ole (np. katechina, epikatechina), flawony (np. apigenina, luteolina), izoflawony (np. daidzeina, genisteina), flawonole (np. kwercetyna, kempferol, mirecytyna) i antocyjany (np. cyjanidyna). Dotychczas poznano ponad 5000 związków flawonoidowych, które mogą występować w postaci wolnej jako aglikony lub glikozydów, czyli związków z cukrami, najczęściej z glukozą. W postaci c glikozydów najczęściej występują flawonole oraz flawony. Aglikony, ze względu na hydrofobowy charakter, są transportowane w wyniku dyfuzji biernej, natomiast bardziej hydrofilowe glikozydy flawonoidów na zasadzie transportu aktywnego. Do związków flawonoidowych zalicza się również biflawonoidy, flawonolignany, prenyloflawonoidy, glikozydoestry flawonoidowe, chalkony oraz proantocyjany [67].

Jabłka są bogatym źródłem polifenoli roślinnych, których zawartość jest zróżnicowana i zależy od odmiany owoców, miejsca i warunków uprawy, czynników klimatycznych oraz procesów przechowywania i przetwarzania owoców. Do głównych polifenoli jabłek należą: flawan-3-ole (katechina, epikatechina) i procyanidyny: B1, B2, B5, C oraz procyanidyny oligomeryczne, tworzące ponad 80% wszystkich polifenoli, następnie

kwasy hydroksycynamonowe (chlorogenowy, p-kumarowy, kawowy) (1-31%), flawonole (kwercetyna) (2-10%), dihydrochalkony (floretyna, florydzyrna) (0,5-5%) oraz w jabłkach czerwonych antocyjany (1%) [108]. Vrhovsek i wsp. [104] dowiedli, że wśród 8 najczęściej uprawianych jabłek w Europie średnia zawartość polifenoli ogółem wynosiła 110,2 mg/100 g świeżych owoców i wahała się 66,2-211,9 mg/100 g. Flawan-3-ole stanowiły 71-90% wszystkich polifenoli, kwasy hydroksycynamonowe 4-18%, flawonole 1-11%, dihydrochalkony 2-6% i antocyjany 1-3%. W badaniach polskich średnia całkowita zawartość polifenoli w jabłkach wynosiła 77 mg/100 g świeżych owoców [113].

Związki polifenolowe nie są równomiernie rozłożone w tkance owoców. Mimo niewielkiego udziału skórki w stosunku do masy jabłka (6-8%), zawiera ona istotnie więcej polifenoli [66]. W skórce są obecne wszystkie flawonole (kwercetyna) i antocyjany, znaczna część dihydrochalkonów i flawan-3-oli (katechina, epikatechina i procyanidyny) [50]. Polifenole skórki pełnią w owocach rolę ochronną w przeciwdziałaniu skutkom stresu oksydacyjnego, wywołanego przez promieniowanie UV, temperaturę i patogeny. Sok jabłkowy, w zależności od technologii produkcji, zawiera jedynie nieznaczny ilość glikozydów kwercetyny i dihydrochalkony. Procesy technologiczne związane z klarowaniem soków powodują duże straty polifenoli [83].

ABSORPCJA I BIODOSTĘPNOŚĆ POLIFENOLI JABŁEK

Działanie zdrowotne polifenoli zależy od wielkości spożycia oraz absorpcji i biodostępności w organizmie. Na absorpcję i biodostępność polifenoli w organizmie wpływają czynniki związane z produktem spożywczym (dojrzałość owoców, stopień przetworzenia, czas i warunki przechowywania, skład chemiczny, interakcje polifenoli z innymi składnikami żywności), czynniki związane z budową i właściwościami fizyko-chemicznymi polifenoli (rozmiar molekuly, stopień polimeryzacji, rozpuszczalność), czynniki biologiczne związane z pracą jelit, skład mikroflory jelit, a także czynniki związane z organizmem (wiek, płeć, występowanie chorób, uwarunkowania genetyczne) [16, 17, 25]. Właściwe rozdrobnienie pokarmu w jamie ustnej może wpłynąć na uwolnienie polifenoli, gdzie zachodzi częściowa hydroliza glikozydów flawonoidów, a następnie w żołądku dalsza hydroliza i wchłanianie aglikonów po ich sprzężeniu z kwasem glukuronowym [24, 75].

Zasadnicze trawienie i wchłanianie polifenoli odbywa się w jelicie cienkim. Aglikony flawan-3-oli mają charakter hydrofobowy i mogą być transportowane przez błony biologiczne jelita cienkiego na zasadzie dyfuzji biernej. Glikozydy flawonoli ze względu na hydrofilową naturę i dużą masę cząsteczkową w pierwszym etapie muszą ulec deglikozylacji pod wpływem hydrolazy laktozo-floryzynowej (LPH – lactose-phlorisin hydrolase) aktywnej w błonie rąbka szczoteczki, a następnie są wchłaniane za pośrednictwem dyfuzji biernej. Wchłanianie

glikozydów może też zachodzić w enterocytach, gdzie glikozydy są przenoszone na zasadzie transportu aktywnego z udziałem Na^+ -zależnego transportera glukozy (SGLT-1 – sodium-dependent glucose transporter 1) oraz białek oporności wielolekowej (MRP2 – multi drug resistance proteins) i poddawane działaniu β -glukozydazy cytosolowej (CBG – cytosolic β -glucosidase). Glikozydy wielkocząsteczkowe, które nie zostały wchłonięte w jelicie cienkim, przechodzą do jelita grubego, gdzie ulegają biokonwersji pod wpływem mikroflory jelitowej [26, 52].

Następnym etapem metabolizmu polifenoli jest koniugacja w śluzówce jelita aglikonów z kwasem glukuronowym (pod wpływem transferazy urydyno-5'-difosfoglukurozynyłowej), z jonami siarczanowymi (pod wpływem fenolosulfotransferazy) oraz z grupami metylowymi (pod wpływem O-metylotransferazy katecholowej). Powstałe metabolity są następnie transportowane żyłą wrotną do wątroby ulegając dalszej degradacji. Część metabolitów powstających w wątrobie jest wydalana z moczem, natomiast pozostałe z żółcią z powrotem do jelita w wyniku krążenia wątrobowo-jelitowego. Pod wpływem mikroflory jelitowej metabolity ulegają dekonjugacji i ponownej absorpcji lub są dalej metabolizowane do fenolokwasów. Niewchłonięte metabolity są wydalone z kałem. Mechanizmy koniugacji są bardzo wydajne, dlatego wolne aglikony występują w niskich stężeniach w osoczu krwi. Biokonwertowane i koniugowane postaci polifenoli mogą wykazywać większą aktywność antyoksydacyjną niż pierwotne polifenole [68].

Flawan-3-ole (katechina, epikatechina i procyanidyny) należą do głównych polifenoli obecnych w jabłkach i przecierowych sokach jabłkowych [104, 113]. W odróżnieniu od pozostałych polifenoli, flawan-3-ole w owocach występują jako wolne aglikony i wchłaniane są na zasadzie dyfuzji biernej, ulegając w jelicie cienkim koniugacji z kwasem glukuronowym, grupami metylowymi i jonami siarczanowymi. Katechina, epikatechina, dimery procyanidyn B1, B2 i B5 oraz trimerprocyanidyny C1 są szybko absorbowane. Procyanidyny oligomeryczne mogą zostać rozszczepione na mniejsze jednostki podczas ich przejścia przez przewód pokarmowy, jednak aż 90% z nich dociera do jelita grubego, gdzie jest metabolizowana. Badania *in vitro* oraz badania na zwierzętach potwierdzają, że duża polimeryzacja polifenoli obniża wchłanianie jelitowe [53].

Kwasy hydroksycynamonowe są następną istotną grupą polifenoli jabłek. W owocach występują głównie jako estry glukozy lub kwasu chinowego. Estrы kwasu chinowego z kwasem kawowym i p-kumarowym mogą być hydrolizowane w jelicie cienkim do wolnych kwasów: d-(-)-chinowego, kawowego i p-kumarowego, a następnie absorbowane. Jednak istotna ilość kwasu chlorogenowego (5-kawowochinowego) przechodzi do okrężnicy, gdzie jest dalej metabolizowana przez mikroflorę jelitową [41, 49, 53].

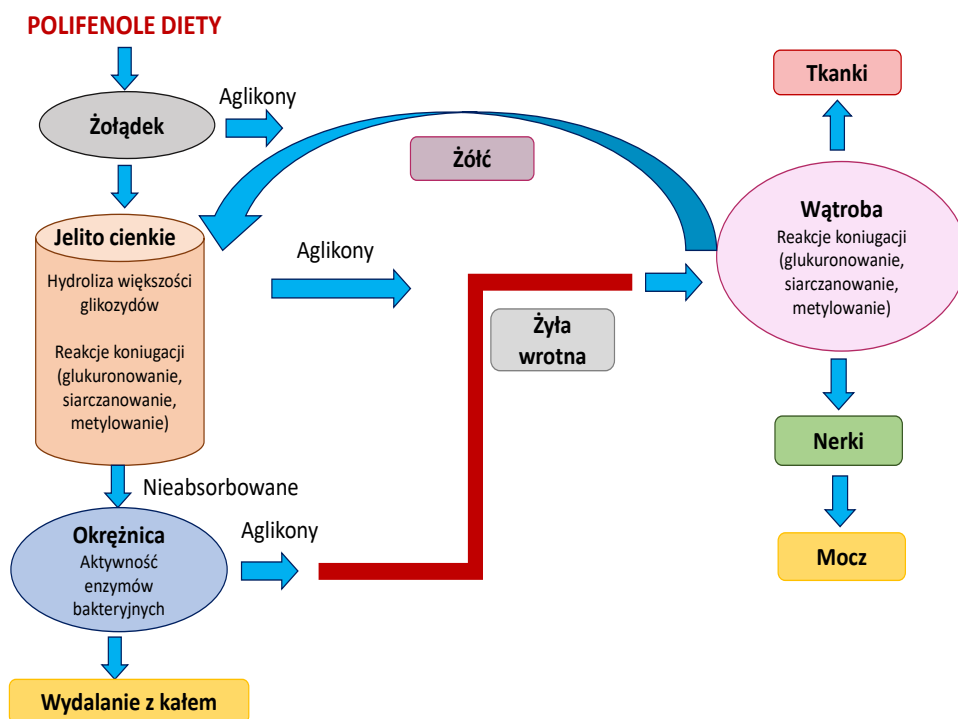
Kwercetyna z jabłek jest mniej przyswajalna niż z cebuli, gdyż w cebuli są głównie glukozydy kwercetyny, natomiast w jabłkach kwercetyna występuje jako mieszanina glikozydów (glukozydy, rutynozydy, ramnozydy, arabinozydy, galaktozydy, ksylozydy). Glukozydy są szybciej wchłaniane z powodu obecności Na^+ -zależnego transportera glukozy (SGLT-1). Znaczna część kwercetyny niewchłonięta w jelicie cienkim dociera do jelita grubego, gdzie pod wpływem mikroflory jelitowej dochodzi do uwolnienia aglikonu z glikozydów i glukuronianów, rozerwania heterocyklicznego pierścienia i powstania fenolokwasów. W surowicy krwi oraz w moczu nie stwierdza się wolnego aglikonu kwercetyny, a jedynie jej metabolity: 3'-O-metylokwercecinę, 4'-O-metylokwercecinę, 3'-siarczan i 3-glukuronid kwercetyny [12, 34, 69].

Dihydrochalkony jabłek to floretyny, florydzyne (floretyno-2'-O-glukozyd) i floretyno-2'-O-(2''-O-ksylozyd) glukozyd. Glukozydy floretyny są rozkładane w jelicie cienkim z uwolnieniem floretyny, która podlega glukuronidacji z wytworzeniem floretyno-2-O-glukuronidu i siarczanowaniu z wytworzeniem floretyno-O-siarczanu. W surowicy krwi i moczu stwierdza się obecność pochodnych glukuronidowych i siarczanowych floretyny [37].

Absorpcja i metabolizm polifenoli diety zostały przedstawione na ryc. 1.

WPLYW POLIFENOLI JABŁEK NA MIKROFLORĘ JELITOWĄ

Mikroflora jelitowa człowieka należy do najliczniejszych i najbardziej zróżnicowanych gatunkowo ekosystemów, obejmujących około 10^{12} komórek bakterii na 1 gram treści jelit i ponad 1000 różnych gatunków. Nie ma dokładnych norm określających skład ilościowy i jakościowy mikroflory jelitowej. Uznaje się, że skład mikroflory jelit jest cechą indywidualną, chociaż obecność pewnych gatunków może predysponować do rozwoju wybranych chorób. W okrzynicy człowieka dominują głównie 2 gatunki: *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, stanowiące ponad 90% wszystkich gatunków oraz w mniejszej ilości: *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* i *Verrucomicrobia* [88]. Mikroflora jelitowa odgrywa ważną rolę w organizmie, wpływa na metabolizm niestrawionych składników diety, reguluje homeostazę układu immunologicznego, jest niezbędna do syntezy witaminy B_{12} i K oraz zapobiega rozwojowi mikroflory patogennej. W wyniku beztlenowej fermentacji włókna pokarmowego i skrobi odpornej przez bakterie fermentujące cukry, głównie *Faecalibacterium prausnitzii* i *Eubacterium rectale*, w jelicie grubym powstają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (short chain fatty acids – SCFA) o udowodnionym działaniu przeciwnowotworowym [88, 107]. Wykazano, że zaburzona różnorodność mikroflory jelitowej powoduje rozwój takich chorób jak: cukrzyca, otyłość, miażdżyca, niektóre nowotwory czy choroby autoimmunologiczne [31, 63, 105, 109]. Mikroflora jelitowa może



Ryc. 1. Absorpcja i metabolizm polifenoli diety (wg [69] zmodyfikowano)

być modyfikowana za pomocą diety. Składniki żywności, które docierają do jelita grubego mają istotny wpływ na jej skład i aktywność [98]. Ponad 90% polifenoli diety, w tym polifenoli jabłek, dociera bez zmian do jelita grubego. Komensalne bakterie przekształcają polifenole do prostych metabolitów, natomiast polifenole modulują skład mikroflory przez hamowanie niektórych populacji bakterii i stymulowanie rozwoju innych [59]. Badania interwencyjne przeprowadzone przez Tzounis i wsp. [99] w grupie 22 zdrowych ochotników wykazały, że spożywanie przez 4 tygodnie 494 mg flawanoli kakao dziennie powodowało istotny wzrost rozwoju bakterii jelitowych z gatunku *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz hamowanie rozwoju bakterii z gatunku *Clostridium* w porównaniu do niewielkiego spożycia flawanoli kakao (23 mg/dzień). Podobne prebiotyczne działanie polifenoli wina czerwonego wykazano w innych badaniach, gdzie obniżenie cholesterolu całkowitego i białka C-reaktywnego (CRP) u osób badanych było istotnie związane ze zmianami w liczbie bifidobakterii [85]. Natomiast badania interwencyjne przeprowadzone przez Wallece nie potwierdziły korzystnego wpływu polifenoli (750 mg polifenoli, głównie antocyjany i kwas elagowy) spożywanych przez 4 tygodnie [106]. Wynika więc, że ilość i klasy polifenoli oraz rodzaj żywności, z której pochodzą polifenole są istotnym czynnikiem przy interpretacji. Modulację składu i aktywności mikroflory jelitowej przez polifenole jabłek wykazano w badaniach *in vitro* [10] oraz *in vivo*, głównie na zwierzętach [72, 103], ale również w badaniach interwencyjnych prowadzonych u ludzi [85, 99]. Ponadto wskazuje się na synergistyczne działanie polifenoli i błonnika pokarmowego jabłek na mikroflorę jelitową [4]. Obserwowane są korzystne zmiany metabolizmu krwi pod wpływem mikroflory jelitowej po spożyciu jabłek [86].

WPLYW POLIFENOLI JABŁEK NA RYZYKO CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Prospektywne badania kohortowe wskazują, że spożycie polifenoli (których jabłka są bogatym źródłem), może zmniejszyć ryzyko chorób układu krążenia [112]. Wykazano odwrotną korelację między spożyciem jabłek w grupie ponad 10 tys. kobiet i mężczyzn a śmiertelnością z powodu choroby niedokrwiennej serca, udaru zakrzepowego i śmiertelnością ogółem [51]. Ponadto spożycie jabłek było również związane z niższą śmiertelnością z powodu choroby wieńcowej serca i chorób układu sercowo-naczyniowego ogółem w badaniach ponad 30 tys. kobiet po menopauzie [71].

Metabolizm lipidów

Wpływ spożycia jabłek lub ich składników na metabolizm lipidów wykazano w wielu badaniach na zwierzętach. Początkowo uważano, że błonnik pokarmowy, głównie pektyny, są odpowiedzialne za efekt hipolipemizujący [37, 62]. Następnie wykazano, że istotną rolę odgrywają w tym procesie polifenole jabłek, szczególnie katechiny, epikatechiny i procyanidyny B1 [82, 91].

Polifenole jabłek mogą kompensować dyslipidemiczny skutek diety wysokocholesterolowej [29, 57, 80, 91, 92]. Ponadto synergistyczne działanie błonnika pokarmowego i polifenoli jabłek wpływa bardziej na obniżenie poziomu cholesterolu niż pojedyncze składniki [4, 6]. Dieta zwierząt zawierająca dodatek jabłek istotnie wpływała na poprawę metabolizmu lipidów, obniżała poziom triacylogliceroli i cholesterolu oraz wskaźniki aterosogenności [20, 54].

Skutki działania jabłek i ich składników na stężenie lipidów we krwi ludzi przedstawiono w tabeli 1.

Większość badań dostarcza dowodów o korzystnym wpływie spożycia jabłek na obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego (TC). Zjedzenie 3 jabłek dziennie może obniżyć poziom cholesterolu o 5-8%. Jednak określenie ilości i jakości polifenoli oraz błonnika pokarmowego biorących w tym udział wymaga dalszych badań. Istotny jest również rodzaj produktu, z którego pochodzą składniki bioaktywne. Korzystny wpływ wykazano w odniesieniu do jabłek świeżych, suszonych i soku przecierowego, natomiast odwrotny w przypadku soku klarowanego [46].

Modulacja krążenia wątrobowo-jelitowego

W metabolizmie lipidów istotną rolę odgrywa krążenie wątrobowo-jelitowe kwasów żółciowych. Prekursorem kwasów żółciowych jest cholesterol, w jego biosyntezie uczestniczy 17 enzymów, a wiele z nich należy do rodziny cytochromu P-450. Około 500 mg cholesterolu w ciągu doby ulega przemianie w wątrobie do kwasów żółciowych. Klasyczny szlak biosyntezy polega na przemianie cholesterolu do 7 α -hydroksycholesterolu z udziałem enzymu 7 α -hydroksylazy cholesterolowej, kodowanej przez gen *Cyp7 α 1*. U ssaków najczęściej kwasów żółciowych powstaje z kwasu cholowego i chenodeoksycholowego. Alternatywnym sposobem metabolizmu cholesterolu do kwasów żółciowych jest jego przemiana do 27-hydroksycholesterolu, katalizowany przez 27-hydroksylazę sterolową (*CYP27A1*), jednak dotyczy to jedynie 5-10% syntetyzowanych kwasów żółciowych. Przed wydzielaniem do pęcherzyka żółciowego kwasy żółciowe są sprzężone z tauryną i glicyną do postaci soli żółciowych. Po posiłku sole żółciowe są wydzielane do dwunastnicy biorąc udział w metabolizmie i absorpcji tłuszczów. Większość soli jest następnie reabsorbowana w jelicie krętym. Jednak niewielki procent omija reabsorpcję i ulega dekonjugacji pod wpływem hydrolazy soli żółciowych bakterii jelitowych. Następnie są konwertowane do wtórnych kwasów żółciowych i wydalone z kałem lub są absorbowane i powracają do wątroby, gdzie razem z podstawowymi kwasami żółciowymi i solami podlegają rekoniugacji i resekreacji kończąc jeden cykl krążenia jelitowo-wątrobowego [27, 42]. Enzymem odpowiedzialnym za dekonjugację soli kwasów żółciowych jest enzym hydrolazy soli żółciowych, który wyizolowano od kilku bakterii jelitowych, w tym

Tabela 1. Wpływ spożycia jabłek na poziom lipidów w organizmie człowieka [55]

Grupa badana Czas trwania badania Projekt badania	Dzienna dawka diety	Rezultaty	Autor
25 zdrowych kobiet i mężczyzn 6 tygodni randomizowane, naprzemienne	● 340 g jabłek lub ● 375 ml soku jabłkowego	Bez zmian: TC, LDL-C, HDL-C, TAG	[44]
49 kobiet z hipercholesterolemią i nadwagą 12 tygodni randomizowane, równoległe	● 300 g jabłek lub ● 300 g gruszek lub 3). 60 g ciastek owsianych	TAG: ↑ (1,2)	[28]
48 mężczyzn i kobiet z hipercholesterolemią 4 tygodnie randomizowane, podwójnie ślepe, kontrola placebo, równoległe	Kontrola (K): suplementacja bez polifenoli; grupa badana: ● niska dawka - 300 mg polifenoli jabłek, ● średnia dawka - 600 mg lub ● wysoka dawka - 1500 mg	TC: ↓ (3) LDL-C: ↓ (3) Bez zmian: HDL-C i TAG	[76]
15 starszych osób 4 tygodnie	1 jabłko dziennie	Bez zmian: TC, LDL-C, HDL-C i TAG	[7]
71 kobiet i mężczyzn z nadwagą 12 tygodni randomizowane, podwójnie ślepe, kontrola placebo, równoległe	Kontrola (K): suplementacja bez polifenoli; grupa badana: 600 mg polifenoli jabłek	TC: ↓ (K,1) LDL-C: ↓ (K,1) Bez zmian: HDL-C, TAG	[77]
46 mężczyzn z nadwagą i hiperlipidemią 8 tygodni randomizowane, równoległe	Kontrola (K): bez jabłek; grupa badana: 300 g jabłek	Bez zmian: TC, LDL-C, HDL-C, TAG	[100]
68 mężczyzn z nadwagą 4 tygodnie randomizowane, podwójnie ślepe, kontrola placebo, równoległe	Kontrola (K): napój bez polifenoli; grupa badana: 750 ml soku jabłkowego przecierowego	Bez zmian: TC, LDL-C, HDL-C, TAG	[9]
160 kobiet po menopauzie 1 rok randomizowane, podwójnie ślepe, kontrola placebo, równoległe	Kontrola (K): suszone śliwki; grupa badana: 1). 75 g suszonych jabłek	TC: ↓ (K,1) LDL-C: ↓ (1) TC:HDL-C: ↓ (1) LDL-C:HDL-C: ↓ (1) Bez zmian: HDL-C i TAG	[19]
23 zdrowych kobiet i mężczyzn 4 tygodnie Randomizowane, pojedynczo ślepe, naprzemienne	Kontrola (K): bez jabłek; grupa badana: 1). 550 g jabłek lub 2). 22 g jabłkowych wyłoków lub 3). 500 ml klarownego soku jabłkowego lub 4). 500 ml przecierowego soku jabłkowego	TC: ↑ (3) LDL-C: ↑ (3) Bez zmian: HDL-C i TAG	[87]
20 młodych, zdrowych kobiet i mężczyzn 4 tygodnie randomizowane, naprzemienne	500 ml 2 przecierowych soków jabłkowych: 1). 510 mg/l ekwiwalentów katechiny i 60 mg/l witaminy C lub 2). 993 mg/l katechiny i 22 mg/l witaminy C	TC: ↓ (1) Bez zmian: LDL-C, HDL-C i TAG	[93]

↑: istotny wzrost; ↓: istotny spadek; TC: cholesterol całkowity; LDL-C: lipoproteina niskiej gęstości; HDL-C: lipoproteina wysokiej gęstości; TAG: triacyloglicerole.

gatunków *Bacillus* i *Bifidobacterium*. Po dekonjugacji kwasy żółciowe charakteryzują się mniejszą rozpuszczalnością, co redukuje reabsorpcję i zwiększa wydalanie cholesterolu z kałem [11, 56].

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że suplementacja polifenolami jabłek zwiększała wydalanie kwasów żółciowych z kałem. Polifenole jabłek, głównie procyanidyny, mogą bezpośrednio poprawiać aktywność enzymu CYP7A1 [57, 82]. Wskazuje się, że katechiny

i procyanidyny mogą hamować absorpcję jelitową cholesterolu i zwiększać wydalanie cholesterolu i tłuszczów z kałem [45, 81]. Ponadto pektyny jabłek jako błonnik rozpuszczalny zwiększają pasaż jelitowy, a współdziałając z polifenolami wpływają na wydalanie kwasów żółciowych i cholesterolu z kałem [3, 4]. Mikroflora jelitowa odgrywa rolę w biokonwersji cholesterolu do koprostanolu, który następnie jest wydalany z kałem [65]. Dekonjugacja kwasów żółciowych może również działać jak cząsteczka sygnalizacyjna wpływająca na aktywację far-

nezoidowego receptora X (FXR), który hamuje wątrobą lipogenezę *de novo* i jest odpowiedzialny za inne procesy fizjologiczne, które mogą mieć wpływ na katabolizm cholesterolu i jelitową absorpcję lipidów [22, 47, 48, 73].

Modyfikacja metabolizmu lipidów

Polifenole jabłek mogą poprawiać metabolizm lipidów przez kilka mechanizmów, włączając β -oksydację kwasów tłuszczowych i katabolizm cholesterolu w wątrobie [74, 81, 82], hamowanie wątrobowej syntezy kwasów tłuszczowych [80, 81], obniżenie estryfikacji cholesterolu i wydzielania apolipoproteiny B (apoB) [90], hamowanie działania białka przenoszącego estry cholesterolu CETP (ester cholesterol transfer protein) [57]. Ponadto polifenole jabłek wpływają na redukcję całkowitej masy ciała [90], masy tkanki tłuszczowej [20, 78, 80], tkanki tłuszczowej trzewnej [77, 81] i poziomu leptyny [81]. Procyjanidyny mogą także hamować działanie enzymów trawiennych, takich jak lipazy i amylazy, korzystnie wpływając na metabolizm lipidów i glukozy. Oligomeryczne procyjanidyny jabłek hamują aktywność lipazy trzustkowej, a stopień hamowania wzrasta wraz ze stopniem polimeryzacji procyjanidyn, wpływając na ograniczenie absorpcji i stężenie triglicerydów we krwi [95, 111]. Procyjanidyny mogą także regulować metabolizm lipidów przez aktywację receptora FXR i innych nuklearnych receptorów, takich jak: mały heterodimeryczny czynnik towarzyszący (SHP), receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomalne (PPARs), białko wiążące element odpowiedzi na sterole 1 (SREBP1). Ponadto polifenole jabłek redukowały oksydację cholesterolu LDL w badaniach *in vitro* [89] oraz w badaniach na zwierzętach [3, 79, 91].

FUNKCJE NACZYŃ I CIŚNIENIE KRWI

Dysfunkcja śródbłonna naczyń jest uważana za pierwotny marker w patogenezie miażdżycy i jej powikłań, a więc chorób układu sercowo-naczyniowego. Istotnym czynnikiem wpływającym na kontrolę napięcia ścian naczyń jest tlenek azotu (NO), wolny rodnik o aktywności biologicznej, powstający z L-argininy w reakcji katalizowanej przez śródbłonkową syntazę tlenu azotu (eNOS) [101]. Zakłócenia w wytwarzaniu NO są rozpatrywane jako główne mechanizmy dysfunkcji śródbłonna. Wykazano, że flawonoidy mogą się przyczyniać do wzrostu poziomu NO przez stymulowanie aktywności eNOS, ochronę przed wolnymi rodnikami oraz hamowanie syntezy endoteliny-1 (ET-1) o działaniu wazokonstrykcyjnym, mitogennym i proagregacyjnym [64, 94]. Większy przepływ przez rozszerzenie tętnicy ramiennej (FMD – flow-mediated dilatation), wzrost stężenia NO i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wykazano u 30 zdrowych osób po spożyciu jabłek dostarczających 184 mg kwercetyny i 180 mg (-) – epikatechiny [14]. Podobnie spożycie wysokich i niskich dawek epikatechin (25 i 100 mg) z przecierem jabłkowym powodowało wzrost stężenia NO po 6 godzinach od spożycia u 25 zdrowych ochot-

ników [36]. Natomiast nie wykazano poprawy funkcji naczyń (oceniane przez FMD) po 4-tygodniowej interwencji dietetycznej z użyciem 40 g liofilizowanych jabłek u 30 pacjentów z hipercholesterolemią [5]. Odmienne wyniki badań mogą być związane z różnicami w projektowaniu badań, rodzajem żywności i składem polifenoli. Poprawę funkcji naczyń po zastosowaniu diety bogatej we flawonoidy wykazano w przypadku monomerów flawan-3-oli, głównie (-) – epikatechiny [89]. Monomery flawan-3-oli nie były wykrywane we krwi już po 10 godzinach od spożycia, co wyjaśnia ich słaby wpływ na poprawę funkcji naczyń. Chociaż metabolity procyjanidyn oligomerycznych mikroflory jelitowej były obecne we krwi, jednak nie miały istotnego wpływu na funkcje naczyń [84]. Natomiast w badaniach *in vitro* wykazano, że procyjanidyny oligomeryczne pochodzące z jabłek, kakao, czerwonego wina i żurawiny hamowały syntezę endoteliny-1 (ET-1) [18]. Według niektórych autorów kwercetyna ma potencjalny hipotensyjny działanie. W badaniach interwencyjnych wykazano korzystny skutek obniżenia ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem po 28 dniach suplementacji kwercetyną 730 mg/dzień, natomiast u pacjentów z wysokim prawidłowym ciśnieniem krwi podobnego efektu nie zaobserwowano [61]. Natomiast korzystne działanie hipotensyjne niższych dawek kwercetyny (150 mg) stwierdzono jedynie u homozygot z genotypem apolipoproteiny E3 (ApoE e3/e3) [32]. W badaniach *in vitro* wykazano silny hipotensyjny działanie kwercetyny i jej metabolitów, związane z hamowaniem aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) [8]. Jabłka zawierają około 5 mg kwercetyny na 100 g, a zatem wszelkie potencjalne działanie obniżające ciśnienie krwi może być spowodowane synergistycznymi interakcjami z innymi polifenolami. Dlatego dalsze badania z udziałem ludzi są konieczne do oceny wpływu spożycia jabłek na funkcje naczyń i ciśnienie krwi.

STAN ZAPALNY

Stan zapalny odgrywa główną rolę w patologii miażdżycy i choroby wieńcowej serca. Polifenole mogą działać przeciwzapalnie/immunomodulacyjnie, jednak tylko nieliczne badania dotyczą polifenoli jabłek [38]. Potencjalny przeciwzapalny wpływ polifenoli 109 odmian jabłek przebadany został na hodowlach komórkowych. Odmiany z dużą zawartością polifenoli były zdolne do hamowania aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, który indukuje enzymy prozapalne, takie jak cyklooksygenaza-1 (COX-2) i syntaza tlenu azotu (iNOS), a także wzmacnia ekspresję genów prozapalnych odpowiedzialnych za wytwarzanie cytokin, np. czynnik martwicy nowotworu (TNF- α), interleukiny-1 β (IL-1 β), IL-6 i IL-8 [2]. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że dodatek do diety z dużą zawartością cholesterolu soku jabłkowego istotnie wpływał na obniżenie we krwi poziomu białka C-reaktywnego CRP [92]. Również w badaniach epidemiologicznych ponad 8 tysięcy osób z USA wykazano ujemną korelację między spożywaniem jabłek a poziomem białka

CRP [21]. Natomiast w badaniach interwencyjnych 77 osób nie stwierdzono istotnego związku między spożyciem jabłek a aktywnością przeciwpalną [35]. Mikrobiom jelit, modulowany przez prebiotyki, takie jak błonnik pokarmowy, pektyny, polifenole jabłek, również odgrywa istotną rolę w regulacji procesów prozapalnych. W badaniach na szczurach wykazano, że kwercetyna wykazuje działanie przeciwpalne tylko wówczas, gdy jest uwolniona z glikozydowych form pod wpływem działania mikroflory jelitowej [23]. Inne badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że metabolity polifenoli jabłek mogą redukować cytokiny prozapalne, markery stresu oksydacyjnego (dialdehyd malonowy – MDA) oraz oksydacyjne uszkodzenia DNA [60].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ali F., Ismail A., Kersten S.: Molecular mechanisms underlying the potential antiobesity-related diseases effect of cocoa polyphenols. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2014; 58: 33-48
- [2] Andre C.M., Greenwood J.M., Walker E.G., Rassam M., Sullivan M., Evers D., Perry N.B., Laing W.A.: Anti-inflammatory procyanidins and triterpenes in 109 apple varieties. *J. Agric. Food Chem.*, 2012; 60: 10546-10554
- [3] Aprikian O., Busserolles J., Manach C., Mazur A., Morand C., Davicco M.J., Besson C., Rayssiguier Y., Rémésy C., Demigné C.: Lyophilized apple counteracts the development of hypercholesterolemia, oxidative stress, and renal dysfunction in obese Zucker rats. *J. Nutr.*, 2002; 132: 1969-1976
- [4] Aprikian O., Duclos V., Guyot S., Besson C., Manach C., Bernalier A., Morand C., Rémésy C., Demigné C.: Apple pectin and a polyphenol-rich apple concentrate are more effective together than separately on cecal fermentations and plasma lipids in rats. *J. Nutr.*, 2003; 133: 1860-1865
- [5] Auclair S., Chironi G., Milenkovic D., Hollman P.C., Renard C.M., Mégnien J.L., Gariépy J., Paul J.L., Simon A., Scalbert A.: The regular consumption of a polyphenol-rich apple does not influence endothelial function: A randomised double-blind trial in hypercholesterolemic adults. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2010; 64: 1158-1165
- [6] Auclair S., Silberberg M., Gueux E., Morand C., Mazur A., Milenkovic D., Scalbert A.: Apple polyphenols and fibers attenuate atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Agric. Food Chem.*, 2008; 56: 5558-5563
- [7] Avci A., Atli T., Ergüder I.B., Varli M., Devrim E., Turgay S.A., Durak I.: Effects of apple consumption on plasma and erythrocyte antioxidant parameters in elderly subjects. *Exp. Aging Res.*, 2007; 33: 429-437
- [8] Balasuriya N., Rupasinghe H.P.: Antihypertensive properties of flavonoid-rich apple peel extract. *Food Chem.*, 2012; 135: 2320-2325
- [9] Barth S.W., Koch T.C., Watzl B., Dietrich H., Will F., Bub A.: Moderate effects of apple juice consumption on obesity-related markers in obese men: Impact of diet-gene interaction on body fat content. *Eur. J. Nutr.*, 2012; 51: 841-850
- [10] Bazzocco S., Mattila I., Guyot S., Renard C.M., Aura A.M.: Factors affecting the conversion of apple polyphenols to phenolic acids and fruit matrix to short-chain fatty acids by human faecal microbiota *in vitro*. *Eur. J. Nutr.*, 2008; 47: 442-452
- [11] Begley M., Hill C., Gahan C.G.: Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2006; 72: 1729-1738
- [12] Bergmann H., Triebel S., Kahle K., Richling E.: The metabolic fate of apple polyphenols in humans. *Curr. Nutr. Food Sci.*, 2010; 6: 19-35

PODSUMOWANIE

Autorzy wielu badań wskazują, że bioaktywne składniki jabłek, np. polifenole i błonnik pokarmowy, mogą redukować czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przez modyfikację metabolizmu lipidów, modulację krążenia wątrobowo-jelitowego, regulację składu i aktywności mikroflory jelitowej, wpływ na funkcję naczyń i ciśnienie krwi oraz procesy zapalne w organizmie. Jednak wiele mechanizmów, które mają wpływ na procesy fizjologiczne związane z chorobami sercowo-naczyniowymi opisano na modelach zwierzęcych oraz w badaniach *in vitro*, dlatego potrzebne są przekonujące randomizowane, długoterminowe, interwencyjne badania u ludzi.

- [13] Bladé C., Arola L., Salvadó M.J.: Hypolipidemic effects of proanthocyanidins and their underlying biochemical and molecular mechanisms. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2010; 54: 37-59
- [14] Bondonno C.P., Yang X., Croft K.D., Considine M.J., Ward N.C., Rich L., Puddey I.B., Swinney E., Mubarak A., Hodgson J.M.: Flavonoid-rich apples and nitrate-rich spinach augment nitric oxide status and improve endothelial function in healthy men and women: A randomized controlled trial. *Free Radic. Biol. Med.*, 2012; 52: 95-102
- [15] Boqué N., de la Iglesia R., de la Garza A.L., Milagro F.I., Olivares M., Bañuelos O., Soria A.C., Rodríguez-Sánchez S., Martínez J.A., Campión J.: Prevention of diet-induced obesity by apple polyphenols in Wistar rats through regulation of adipocyte gene expression and DNA methylation patterns. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2013; 57: 1473-1478
- [16] Bouayed J., Deußer H., Hoffmann L., Bohn T.: Bioaccessible and dialysable polyphenols in selected apple varieties following *in vitro* digestion vs. their native patterns. *Food Chem.*, 2012; 131: 1466-1472
- [17] Bouayed J., Hoffmann L., Bohn T.: Total phenolics, flavonoids, anthocyanins and antioxidant activity following simulated gastrointestinal digestion and dialysis of apple varieties: Bioaccessibility and potential uptake. *Food Chem.*, 2011; 128: 14-21
- [18] Caton P.W., Potheary M.R., Lees D.M., Khan N.Q., Wood E.G., Shoji T., Kanda T., Rull G., Corder R.: Regulation of vascular endothelial function by procyanidin-rich foods and beverages. *J. Agric. Food Chem.*, 2010; 58: 4008-4013
- [19] Chai S.C., Hooshmand S., Saadat R.L., Payton M.E., Brummel-Smith K., Arjmandi B.H.: Daily apple versus dried plum: Impact on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *J. Acad. Nutr. Diet.*, 2012; 112: 1158-1168
- [20] Cho K.D., Han C.K., Lee B.H.: Loss of body weight and fat and improved lipid profiles in obese rats fed apple pomace or apple juice concentrate. *J. Med. Food*, 2013; 16: 823-830
- [21] Chun O.K., Chung S.J., Claycombe K.J., Song W.O.: Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in U.S. adults. *J. Nutr.*, 2008; 138: 753-760
- [22] Claudel T., Staels B., Kuipers F.: The farnesoid X receptor: A molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25: 2020-2030
- [23] Comalada M., Camuesco D., Sierra S., Ballester I., Xaus J., Gálvez J., Zarzuelo A.: *In vivo* quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF-κB pathway. *Eur. J. Immunol.*, 2005; 35: 584-592
- [24] Crespy V., Morand C., Besson C., Manach C., Demigne C., Remesy C.: Quercetin, but not its glycosides, is absorbed from the rat stomach. *J. Agric. Food Chem.*, 2002; 50: 618-621

- [25] D'Archivio M., Filesi C., Vari R., Scazzocchio B., Masella R.: Bioavailability of the polyphenols: Status and controversies. *Int. J. Mol. Sci.*, 2010; 11: 1321-1342
- [26] Day A.J., Gee J.M., DuPont M.S., Johnson I.T., Williamson G.: Absorption of quercetin-3-glucoside and quercetin-4'-glucoside in the rat small intestine: the role of lactase phlorizin hydrolase and the sodium-dependent glucose transporter. *Biochem. Pharmacol.*, 2003; 65: 1199-1206
- [27] de Aguiar Vallim T.Q., Tarling E.J., Edwards P.A.: Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab.*, 2013; 17: 657-669
- [28] de Oliveira M.C., Sichieri R., Moura A.S.: Weight loss associated with a daily intake of three apples or three pears among overweight women. *Nutrition*, 2003; 19: 253-253
- [29] D  cord   K., Teiss  dre P.L., Auger C., Cristoll J.P., Rouanet J.M.: Phenolics from purple grape, apple, purple grape juice and apple juice prevent early atherosclerosis induced by an atherogenic diet in hamsters. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2008; 52: 400-407
- [30] Del Bas J.M., Ricketts M.L., Vaqu   M., Sala E., Quesada H., Ardevol A., Salvad   M.J., Blay M., Arola L., Moore D.D., Pujadas G., Fernandez-Larrea J., Blad   C.: Dietary procyanidins enhance transcriptional activity of bile acid-activated FXR in vitro and reduce triglyceridemia in vivo in a FXR-dependent manner. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2009; 53: 805-814
- [31] Delzenne N.M., Cani P.D.: Gut microbiota and the pathogenesis of insulin resistance. *Curr. Diab. Rep.*, 2011; 11: 154-159
- [32] Egert S., Boesch-Saadatmandi C., Wolfrum S., Rimbach G., M  ller M.J.: Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. *J. Nutr.*, 2010; 140: 278-284
- [33] Femia A.P., Luceri C., Bianchini F., Salvadori M., Salvianti F., Pinzani P., Dolara P., Calorini L., Caderni G.: Marie M  nard apples with high polyphenol content and a low-fat diet reduce 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats: Effects on inflammation and apoptosis. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2012; 56: 1353-1357
- [34] Ferretti G., Turco I., Bacchetti T.: Apple as a source of dietary phytonutrients: Bioavailability and evidence of protective effects against human cardiovascular disease. *Food Nutr. Sci.*, 2014; 5: 1234-1246
- [35] Freese R., Vaarala O., Turpeinen A.M., Mutanen M.: No difference in platelet activation or inflammation markers after diets rich or poor in vegetables, berries and apple in healthy subjects. *Eur. J. Nutr.*, 2004; 43: 175-182
- [36] Gasper A., Hollands W., Casgrain A., Saha S., Teucher B., Dainty J.R., Venema D.P., Hollman P.C., Rein M.J., Nelson R., Williamson G., Kroon P.A.: Consumption of both low and high (-)-epicatechin apple puree attenuates platelet reactivity and increases plasma concentrations of nitric oxide metabolites: A randomized controlled trial. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2014; 559: 29-37
- [37] Gonz  lez M., Rivas C., Caride B., Lamas M.A., Taboada M.C.: Effects of orange and apple pectin on cholesterol concentration in serum, liver and faeces. *J. Physiol. Biochem.*, 1998; 54: 99-104
- [38] Gonz  lez R., Ballester I., L  pez-Posadas R., Suarez M.D., Zarzuelo A., Mart  nez-Augustin O., De Medina F.S.: Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2011; 51: 331-362
- [39] Guo X., Tresserra-Rimbau A., Estruch R., Mart  nez-Gonz  lez M.A., Medina-Rem  n A., Casta  n O., Corella D., Salas-Salvad   J., Lamuela-Ravent  s R.M.: Effects of polyphenol, measured by a biomarker of total polyphenols in urine, on cardiovascular risk factors after a long-term follow-up in the PREDIMED Study. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2016; 2016: 2572606
- [40] Guo X.F., Yang B., Tang J., Jiang J.J., Li D.: Apple and pear consumption and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Food Funct.*, 2017; 8: 927-934
- [41] Hagl S., Deusser H., Soyalan B., Janzowski C., Will F., Dietrich H., Albert F.W., Rohner S., Richling E.: Colonic availability of polyphenols and D-(-)-quinic acid after apple smoothie consumption. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2011; 55: 368-377
- [42] Hebanowska A.: Biosynteza kwas  w ż  ciowych i jej regulacja. *Post  py Hig. Med. Do  w.*, 2010; 64: 544-554
- [43] Hodgson J.M., Prince R.L., Woodman R.J., Bondonno C.P., Ivey K.L., Bondonno N., Rimm E.B., Ward N.C., Croft K.D., Lewis J.R.: Apple intake is inversely associated with all-cause and disease-specific mortality in elderly women. *Br. J. Nutr.*, 2016; 115: 860-867
- [44] Hyson D., Studebaker-Hallman D., Davis P.A., Gershwin M.E.: Apple juice consumption reduces plasma low-density lipoprotein oxidation in healthy men and women. *J. Med. Food*, 2000; 3: 159-166
- [45] Ikeda I., Imasato Y., Sasaki E., Nakayama M., Nagao H., Takeo T., Yayabe E., Sugano M.: Tea catechins decrease micellar solubility and intestinal absorption of cholesterol in rats. *Biochim. Biophys. Acta*, 1992; 1127: 141-146
- [46] Jensen E.N., Buch-Andersen T., Ravn-Haren G., Dragsted L.O.: Mini-review: The effects of apples on plasma cholesterol levels and cardiovascular risk - a review of the evidence. *J. Hortic. Sci. Biotechnol.*, 2009; 84: 34-41
- [47] Jones M.L., Martoni C.J., Parent M., Prakash S.: Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. *Br. J. Nutr.*, 2012; 107: 1505-1513
- [48] Jones M.L., Martoni C.J., Prakash S.: Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242: A randomized controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2012; 66: 1234-1241
- [49] Kahle K., Huemmer W., Kempf M., Scheppach W., Erk T., Richling E.: Polyphenols are intensively metabolized in the human gastrointestinal tract after apple juice consumption. *J. Agric. Food Chem.*, 2007; 55: 10605-10614
- [50] Karaman S., T  tem E., Baskan K.S., Apak R.: Comparison of antioxidant capacity and phenolic composition of peel and flesh of some apple varieties. *J. Sci. Food Agric.*, 2013; 93: 867-875
- [51] Knekt P., Kumpulainen J., J  rvinen R., Rissanen H., Heli  vaara M., Reunanen A., Hakulinen T., Aromaa A.: Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002; 76: 560-568
- [52] Kobyli  ska A., Janas K.M.: Prozdrowotna rola kwercetyny obecnej w diecie cz  owieka. *Post  py Hig. Med. Do  w.*, 2015; 69: 51-62
- [53] Kosma   M., Ko  łodziejczyk K.: Procyjanidyny najpopularniejszych w Polsce deserowych odmian jab  lek. *Żywno   Nauka Technol. Jako   *, 2006; 2 (Suppl. 1): S124-S134
- [54] Kosma   M., Ko  łodziejczyk K., Zdu  n  czyk Z., Ju  skiewicz J., Boros D.: Chemical composition of natural and polyphenol-free apple pomace and the effect of this dietary ingredient on intestinal fermentation and serum lipid parameters in rats. *J. Agric. Food Chem.*, 2011; 59: 9177-9185
- [55] Koutsos A., Tuohy K.M., Lovegrove J.A.: Apples and cardiovascular health - is the gut microbiota a core consideration? *Nutrients*, 2015; 7: 3959-3998
- [56] Kumar M., Nagpal R., Kumar R., Hemalatha R., Verma V., Kumar A., Chakraborty C., Singh B., Marotta F., Jain S., Yadav H.: Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp. Diabetes Res.*, 2012; 2012: 902917
- [57] Lam C.K., Zhang Z., Yu H., Tsang S.Y., Huang Y., Chen Z.Y.: Apple polyphenols inhibit plasma CETP activity and reduce the ratio of non-HDL to HDL cholesterol. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2008; 52: 950-958
- [58] Lamb M.J., Griffin S.J., Sharp S.J., Cooper A.J.: Fruit and vegetable intake and cardiovascular risk factors in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2017; 71: 115-121

- [59] Laparra J.M., Sanz Y.: Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. *Pharmacol. Res.*, 2010; 61: 219-225
- [60] Larrosa M., Luceri C., Vivoli E., Pagliuca C., Lodovici M., Moneti G., Dolara P.: Polyphenol metabolites from colonic microbiota exert anti-inflammatory activity on different inflammation models. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2009; 53: 1044-1054
- [61] Larson A.J., Symons J.D., Jalili T.: Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: Review of efficacy and mechanisms. *Adv. Nutr.*, 2012; 3: 39-46
- [62] Leontowicz M., Gorinstein S., Bartnikowska E., Leontowicz H., Kulasek G., Trakhtenberg S.: Sugar beet pulp and apple pomace dietary fibers improve lipid metabolism in rats fed cholesterol. *Food Chem.*, 2001; 72: 73-78
- [63] Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I.: Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006; 444: 1022-1023
- [64] Loke W.M., Hodgson J.M., Proudfoot J.M., McKinley A.J., Puddey I.B., Croft K.D.: Pure dietary flavonoids quercetin and (-)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 88: 1018-1025
- [65] Lye H.S., Rusul G., Liong M.T.: Removal of cholesterol by lactobacilli via incorporation and conversion to coprostanol. *J. Dairy Sci.*, 2010; 93: 1383-1392
- [66] Łata B., Trampczynska A., Paczesna J.: Cultivar variation in apple peel and whole fruit phenolic composition. *Sci. Hort.*, 2009; 121: 176-181
- [67] Majewska M., Czczot H.: Flawonoidy w profilaktyce i terapii. *Farm. Pol.*, 2009; 65: 369-377
- [68] Manach C., Williamson G., Morand C., Scalbert A., Rémésy C.: Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 81 (Suppl. 1): 230S-242S
- [69] Marín L., Miguélez E.M., Villar C. J., Lombó F.: Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: Antimicrobial properties. *Biomed Res. Int.*, 2015; 2015: 905215
- [70] Marks S.C., Mullen W., Borges G., Crozier A.: Absorption, metabolism, and excretion of cider dihydrochalcones in healthy humans and subjects with an ileostomy. *J. Agric. Food Chem.*, 2009; 57, 2009-2015
- [71] Mink P.J., Scrafford C.G., Barraj L.M., Harnack L., Hong C.P., Nettleton J.A., Jacobs D.R.Jr.: Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: A prospective study in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85: 895-909
- [72] Molan A.L., Liu Z., Kruger M.: The ability of blackcurrant extracts to positively modulate key markers of gastrointestinal function in rats. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, 2010; 26: 1735-1743
- [73] Moschetta A.: Nuclear receptors and cholesterol metabolism in the intestine. *Atheroscler. Suppl.*, 2015; 17C: 9-11
- [74] Murase T., Nagasawa A., Suzuki J., Hase T., Tokimitsu I.: Beneficial effects of tea catechins on diet-induced obesity: Stimulation of lipid catabolism in the liver. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002; 26: 1459-1464
- [75] Murota K., Terao J.: Quercetin appears in the lymph of unanesthetized rats as its phase II metabolites after administered into the stomach. *FEBS Lett.*, 2005; 579: 5343-5346
- [76] Nagasako-Akazome Y., Kanda T., Ikeda M., Shimasaki H.: Serum cholesterol-lowering effect of apple polyphenols in healthy subjects. *J. Oleo Sci.*, 2005; 54: 143-151
- [77] Nagasako-Akazome Y., Kanda T., Ohtake Y., Shimasaki H., Kobayashi T.: Apple polyphenols influence cholesterol metabolism in healthy subjects with relatively high body mass index. *J. Oleo Sci.*, 2007; 56: 417-428
- [78] Nakazato K., Song H., Waga T.: Effects of dietary apple polyphenol on adipose tissues weights in Wistar rats. *Exp. Anim.*, 2006; 55: 383-389
- [79] Ogino Y., Osada K., Nakamura S., Ohta Y., Kanda T., Sugano M.: Absorption of dietary cholesterol oxidation products and their downstream metabolic effects are reduced by dietary apple polyphenols. *Lipids*, 2007; 42: 151-161
- [80] Ohta Y., Sami M., Kanda T., Saito K., Osada K., Kato H.: Gene expression analysis of the anti-obesity effect by apple polyphenols in rats fed a high fat diet or a normal diet. *J. Oleo Sci.*, 2006; 55: 305-314
- [81] Osada K., Funayama M., Fuchi S., Sami M., Ohta Y., Kanda T., Ikeda M.: Effects of dietary procyanidins and tea polyphenols on adipose tissue mass and fatty acid metabolism in rats on a high fat diet. *J. Oleo Sci.*, 2006; 55: 79-89
- [82] Osada K., Suzuki T., Kawakami Y., Senda M., Kasai A., Sami M., Ohta Y., Kanda T., Ikeda M.: Dose-dependent hypocholesterolemic actions of dietary apple polyphenol in rats fed cholesterol. *Lipids*, 2006; 41: 133-139
- [83] Oszmianski J., Wolniak M., Wojdyło A., Wawer I.: Comparative study of polyphenolic content and antiradical activity of cloudy and clear apple juices. *J. Sci. Food Agric.*, 2007; 87: 573-579
- [84] Ottaviani J.I., Kwik-Uribe C., Keen C.L., Schroeter H.: Intake of dietary procyanidins does not contribute to the pool of circulating flavanols in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2012; 95: 851-858
- [85] Queipo-Ortuño M.I., Boto-Ordóñez M., Murri M., Gomez-Zumaquero J.M., Clemente-Postigo M., Estruch R., Cardona Diaz F., Andrés-Lacueva C., Tinahones F.J.: Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2012; 95: 1323-1334
- [86] Rago D., Gürdeniz G., Ravn-Haren G., Dragsted L.O.: An explorative study of the effect of apple and apple products on the human plasma metabolome investigated by LC-MS profiling. *Metabolomics*, 2015; 11: 27-39
- [87] Ravn-Haren G., Dragsted L.O., Buch-Andersen T., Jensen E.N., Jensen R.I., Németh-Balogh M., Paulovicsová B., Bergström A., Wilks A., Licht T.R., Markowski J., Bügel S.: Intake of whole apples or clear apple juice has contrasting effects on plasma lipids in healthy volunteers. *Eur. J. Nutr.*, 2013; 52: 1875-1889
- [88] Robles A.V., Guarner F.: Linking the gut microbiota to human health. *Br. J. Nutr.*, 2013; 109 (Suppl. 2): S21-S26
- [89] Schroeter H., Heiss C., Spencer J.P., Keen C.L., Lupton J.R., Schmitz H.H.: Recommending flavanols and procyanidins for cardiovascular health: Current knowledge and future needs. *Mol. Aspects Med.*, 2010; 31: 546-557
- [90] Sembries S., Dongowski G., Jacobasch G., Mehrländer K., Will F., Dietrich H.: Effects of dietary fibre-rich juice colloids from apple pomace extraction juices on intestinal fermentation products and microbiota in rats. *Br. J. Nutr.*, 2003; 90: 607-615
- [91] Serra A.T., Rocha J., Sepodes B., Matias A.A., Feliciano R.P., de Carvalho A., Bronze M.R., Duarte C.M., Figueira M.E.: Evaluation of cardiovascular protective effect of different apple varieties - correlation of response with composition. *Food Chem.*, 2012; 135: 2378-2386
- [92] Setorki M., Asgary S., Eidi A., Rohani A.H., Esmaeil N.: Effects of apple juice on risk factors of lipid profile, inflammation and coagulation, endothelial markers and atherosclerotic lesions in high cholesterol rabbits. *Lipids Health Dis.*, 2009; 8: 39
- [93] Soriano-Maldonado A., Hidalgo M., Arteaga P., de Pascual-Teresa S., Nova E.: Effects of regular consumption of vitamin C-rich or polyphenol-rich apple juice on cardiometabolic markers in healthy adults: A randomized crossover trial. *Eur. J. Nutr.*, 2014; 53: 1645-1657
- [94] Stoclet J.C., Chataigneau T., Ndiaye M., Oak M.H., El Bedoui J., Chataigneau M., Schini-Kerth V.B.: Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004; 500: 299-313

- [95] Sugiyama H., Akazome Y., Shoji T., Yamaguchi A., Yasue M., Kanda T., Ohtake Y.: Oligomeric procyanidins in apple polyphenol are main active components for inhibition of pancreatic lipase and triglyceride absorption. *J. Agric. Food Chem.*, 2007; 55: 4604-4609
- [96] Świetlik J.: Rynek owoców i warzyw - stan i perspektywy, 2016; 48: 11-14
- [97] Tomasiak T.: Prewencja chorób układu krążenia w podstawowej opiece zdrowotnej. *Zdr. Publ. Zarz.*, 2014; 12: 338-351
- [98] Tuohy K.M., Conterno L., Gasperotti M., Viola R.: Up-regulating the human intestinal microbiome using whole plant foods, polyphenols, and/or fiber. *J. Agric. Food Chem.*, 2012; 60: 8776-8782
- [99] Tzounis X., Rodriguez-Mateos A., Vulevic J., Gibson G.R., Kwik-Uribe C., Spencer J.P.: Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011; 93: 62-72
- [100] Vafa M.R., Haghighatjoo E., Shidfar F., Afshari S., Gohari M.R., Ziaee A.: Effects of apple consumption on lipid profile of hyperlipidemic and overweight men. *Int. J. Prev. Med.*, 2011; 2: 94-100
- [101] Versari D., Daghini E., Viridis A., Ghiadoni L., Taddei S.: Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 2009; 32 (Suppl. 2): S314-S321
- [102] Vidal R., Hernandez-Vallejo S., Pauquai T., Texier O., Rousset M., Chambaz J., Demignot S., Lacorte J.M.: Apple procyanidins decrease cholesterol esterification and lipoprotein secretion in Caco-2/TC7 enterocytes. *J. Lipid Res.*, 2005; 46: 258-268
- [103] Viveros A., Chamorro S., Pizarro M., Arijia I., Centeno C., Brenes A.: Effects of dietary polyphenol-rich grape products on intestinal microflora and gut morphology in broiler chicks. *Poult. Sci.*, 2011; 90: 566-578
- [104] Vrhovsek U., Rigo A., Tonon D., Mattivi F.: Quantitation of polyphenols in different apple varieties. *J. Agric. Food Chem.*, 2004; 52: 6532-6538
- [105] Vulevic J., Juric A., Tzortzis G., Gibson G.R.: A mixture of trans-galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. *J. Nutr.*, 2013; 143: 324-331
- [106] Wallace A.J., Eady S.L., Hunter D.C., Skinner M.A., Huffman L., Ansell J., Blatchford P., Wohlers M., Herath T.D., Hedderley D., Rosendale D., Stoklosinski H., McGhie T., Sun-Waterhouse D., Redman C.: No difference in fecal levels of bacteria or short chain fatty acids in humans, when consuming fruit juice beverages containing fruit fiber, fruit polyphenols, and their combination. *Nutr. Res.*, 2015; 35: 23-34
- [107] Wallace T.C., Guarner F., Madsen K., Cabana M.D., Gibson G., Hentges E., Sanders M.E.: Human gut microbiota and its relationship to health and disease. *Nutr. Rev.*, 2011; 69: 392-403
- [108] Wojdyło A., Oszmiański J., Laskowski P.: Polyphenolic compounds and antioxidant activity of new and old apple varieties. *J. Agric. Food Chem.*, 2008; 56: 6520-6530
- [109] Wong J.M., Esfahani A., Singh N., Villa C.R., Mirrahimi A., Jenkins D.J., Kendall C.W.: Gut microbiota, diet, and heart disease. *J. AOAC Int.*, 2012; 95: 24-30
- [110] Woodside J.V., Young I.S., McKinley M.C.: Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease. *Proc. Nutr. Soc.*, 2013; 72: 399-406
- [111] Yao N., He R.R., Zeng X.H., Huang X.J., Du T.L., Cui J.C., Hiroshi K.: Hypotriglyceridemic effects of apple polyphenols extract via up-regulation of lipoprotein lipase in triton WR-1339-induced mice. *Chin. J. Integr. Med.*, 2014; 20: 31-35
- [112] Zamora-Ros R., Jiménez C., Cleries R., Agudo A., Sánchez M.J., Sánchez-Cantalejo E., Molina-Montes E., Navarro C., Chirlaque M.D., María Huerta J., Amiano P., Redondo M.L., Barricarte A., González C.A.: Dietary flavonoid and lignan intake and mortality in a Spanish cohort. *Epidemiology*, 2013; 24: 726-733
- [113] Zujko M.E., Witkowska A.M.: Antioxidant potential and polyphenol content of selected food. *Int. J. Food Prop.*, 2011; 14: 300-308
- [114] Zujko M.E., Witkowska A.M., Górka M., Wilk J., Krętowski A.: Reduced intake of dietary antioxidants can impair antioxidant status in type 2 diabetes patients. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2014; 124: 599-607
- [115] Zujko M.E., Witkowska A.M., Waśkiewicz A., Mironczuk-Chodakowska I.: Dietary antioxidant and flavonoid intakes are reduced in the elderly. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2015; 2015: 843173
- [116] Zujko M.E., Witkowska A.M., Waśkiewicz A., Piotrowski W., Terlikowska K.M.: Dietary antioxidant capacity of the patients with cardiovascular disease in a cross-sectional study. *Nutr. J.*, 2015; 14: 26

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.