

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra kvality a bezpečnosti potravin**



**Fakulta agrobiologie,  
potravinových a přírodních zdrojů**

**Interindividuální rozdíly v katabolismu (poly)fenolů**

**Bakalářská práce**

**Lucie Poláčková**

**Obor studia: Kvalita potravin a zpracování zemědělských  
produktů**

**Vedoucí práce: doc. Ing. Jaroslav Havlík, Ph.D.**

© 2024 ČZU v Praze

## **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Interindividuální rozdíly v katabolismu (poly)fenolů" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 26.4.2024

---

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou vyjádřila své upřímné poděkování doc. Ing. Jaroslavu Havlíkovi, PhD., za odborné vedení, cenné rady, vstřícnost a čas, který mi věnoval po celou dobu zpracovávání mé bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat mému příteli Bc. Stanislavu Kočímu za neutuchající podporu, kterou mi vyjádřil nejen při psaní této bakalářské práce, ale i po celou dobu studia.

# Interindividuální rozdíly v katabolismu (poly)fenolů

## Souhrn

(Poly)fenoly, biologicky aktivní látky nacházející se v rostlinné stravě, mohou mít potenciální přínosy pro lidské zdraví. Avšak, jednotlivci mohou (poly)fenoly metabolizovat odlišně, což může ovlivnit jejich zdravotní účinky. Důležitou roli v katabolickém procesu hraje střevní mikrobiota, která (poly)fenoly pomocí enzymů biotransformuje na různé metabolity. Složení mikrobioty se liší mezi jednotlivci, což vede k individuálním rozdílům v produkci metabolitů. Někteří lidé jsou schopni, pravděpodobně i díky složení střevní mikrobioty, produkovat urolithiny z kyseliny ellagové nebo equol ze sojového isoflavonu daidzeinu, zatímco jiní takovou schopností nedisponují a nemusí mít tedy prospěch z potenciálních zdravotních přínosů těchto (poly)fenolů. Dalším významným faktorem, který ovlivňuje katabolismus (poly)fenolů, je genetický polymorfismus. Fyziologické rozdíly mezi muži a ženami jsou velice signifikantní, a to je třeba zohlednit i při studiu metabolismu (poly)fenolů. Rozdíly mohou spočívat například v produkci a aktivitě některých enzymů, jako jsou UDP-glukuronyltransferázy, katechol-O-methyltransferázy nebo cytochrom P 450. Studium interindividuálních rozdílů v metabolismu (poly)fenolů je klíčové pro lepší porozumění mechanismům jejich účinku v lidském těle a může poskytnout základ pro jejich efektivnější využití.

**Klíčová slova:** metabolismus (poly)fenolů, střevní mikrobiota, interindividuální rozdíly, 16s rRNA sekvenace

# Interindividual differences in (poly)phenol catabolism

## Summary

(Poly)phenols, biologically active compounds found in plant-based diet, may have potential benefit for human health. However, individuals can metabolise (poly)phenols differently, which can lead to different health benefits. The gut microbiota plays an important role in the metabolic process of (poly)phenols, by transforming (poly)phenols into various metabolites using enzymatic reactions. The microbiota composition is varied between individuals, which leads to individual difference in production of metabolites. Some individuals are able to produce urolithin from ellagic acid or equol from soy isoflavone daidzein, while other individuals do not possess this ability, most likely due to different composition of gut microbiota, to produce said compounds and thus may not benefit from the health benefit of the metabolites. Another significant factor affecting the catabolism of (poly)phenols is genetic (poly)morphism, physiological difference between male and female are significant and need to be considered in studying the metabolism of (poly)phenols. These differences may be based on different production of enzymes such as UDP-glucuronosyltransferases, catechol-O-methyltransferase, or cytochrome P450. Studying interindividual differences of metabolism of (poly)phenols is pivotal for better understanding the mechanism of their effects in the human body and may provide the basis for their more effective use.

**Keywords:** metabolism of (poly)phenols, gut microbiota, interindividual differences, 16s rRNA sequencing

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b> .....	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>Cíl práce</b> .....	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>Literární rešerše</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1</b>	<b>(Poly)fenoly</b> .....	<b>10</b>
<b>3.2</b>	<b>Rozdělení (poly)fenolů</b> .....	<b>10</b>
3.2.1	Flavonoidy .....	11
3.2.1.1	Flavonoly .....	11
3.2.1.2	Flavanony .....	11
3.2.1.3	Flavony .....	12
3.2.1.4	Isoflavony .....	13
3.2.1.5	Antokyany.....	14
3.2.2	Neflavonoidní sloučeniny .....	14
3.2.2.1	Fenolové kyseliny .....	14
3.2.2.2	Stilbeny.....	15
3.2.2.3	Lignany .....	15
<b>3.3</b>	<b>Dietní (poly)fenoly a jejich vliv na lidské zdraví</b> .....	<b>18</b>
3.3.1	Vliv na střevní mikrobiom.....	18
3.3.2	Vliv na civilizační nemoci .....	18
3.3.3	Nádorová onemocnění.....	19
3.3.3.1	Karcinom prostaty .....	19
3.3.3.2	Karcinom tlustého střeva a konečníku .....	20
3.3.3.3	Karcinom prsu .....	20
3.3.4	Srdečně-cévní onemocnění .....	20
<b>3.4</b>	<b>Absorpce a metabolismus (poly)fenolů v lidském těle</b> .....	<b>21</b>
3.4.1	Absorbce.....	21
3.4.2	Metabolismus .....	23
<b>3.5</b>	<b>Interindividuální rozdíly v katabolismu (poly)fenolů</b> .....	<b>24</b>
3.5.1	Vliv střevní mikrobioty na katabolismus (poly)fenolů .....	24
3.5.1.1	Produkce equolu střevní mikrobiotou .....	25
3.5.1.2	Podukce urolithinů střevní mikrobiotou .....	26
3.5.2	Vliv genetického polymorfismu na katabolismus (poly)fenolů.....	27
<b>4</b>	<b>Závěr</b> .....	<b>28</b>

5 Literatura ..... 29

# 1 Úvod

(Poly)fenolové sloučeniny jsou sekundárními metabolity rostlin. Rostlinné sekundární metabolity, na rozdíl od těch primárních, nejsou nezbytné pro základní životní procesy rostliny, jako je například fotosyntéza nebo dýchání, ale mají jiné, neméně důležité, funkce. Podílejí se na morfologii rostlin (například pigmentaci), jsou zapojeny do procesu růstu a reprodukce, a především poskytují rostlinám ochranu proti patogenům, predátorům nebo mnoha dalším formám poškození (Bravo, 1998). Fenolové sloučeniny, jsou složené alespoň z jednoho aromatického jádra, na kterém je navázána jedna nebo více hydroxylových skupin a také funkční skupiny (Shahidi & Naczka, 2003), souhrnně je v této práci označuji jako (poly)fenoly.

(Poly)fenoly jsou zastoupeny v ovoci, zelenině, obilovinách, čokoládě nebo nápojích, jako je například čaj nebo víno. Jejich celkový denní příjem se odhaduje na 1 g (Scalbert & Williamson, 2000). V posledních letech se vědecká obec zaměřuje na intenzivní výzkum (poly)fenolů, jelikož se předpokládá, že mají protektivní účinky proti některým civilizačním chorobám, například proti srdečně-cévním onemocněním, obezitě nebo diabetu mellitu 2. typu.

Dalším důležitým krokem ve výzkumu (poly)fenolů je hlubší porozumění jejich metabolismu, neboť v něm byly zaznamenány významné interindividuální rozdíly, které pravděpodobně souvisí s genetickým polymorfismem a složením střevní mikrobioty (Slanina Jiří & Táborská Eva, 2004). Pochopení těchto interindividuálních mechanismů v trávicím traktu člověka je klíčové pro efektivnější prevenci civilizačních chorob a pro individuální doporučení týkajících se životního stylu a stravování.



## 2 Cíl práce

(Poly)fenoly, skupina rostlinných sloučenin s potenciálními zdravotními přínosy, vykazují interindividuální rozdíly v katabolismu, což ovlivňuje jejich biologickou dostupnost a zdravotní účinky. Střevní mikrobiota enzymaticky přeměňuje (poly)fenoly na metabolity a jelikož její složení je individuální, individuální je i spektrum vznikajících metabolitů. Metabolity pak jsou hlavní biologicky aktivní sloučeninou vstupující do organismu a ovlivňující zdraví. Strava, věk a pohybová aktivita mohou měnit složení mikrobioty a tím i spektrum bakteriálních enzymů a metabolitů.

Porozumění těmto faktorům je klíčové pro personalizovanou výživu a umožňuje personalizované výživové doporučení. Cílem práce je literární rešerše současných publikací na téma, co je známo o katabolismu hlavních (poly)fenolů, jaké jsou rozdíly mezi jedinci a jak je tento proces ovlivněn faktory životního stylu a výživou.

## 3 Literární rešerše

### 3.1 (Poly)fenoly

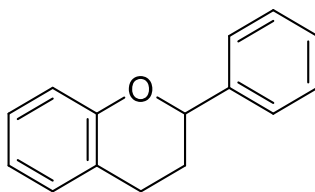
Fenolové sloučeniny jsou jednou z nejhojnějších a nejrozšířenějších skupin látek vyskytujících se v rostlinné říši, přičemž je aktuálně prostudováno více než 8000 různých struktur fenolových látek (Bravo, 1998). Rostliny produkují tyto látky jako své sekundární metabolity pro ochranu před různými formami poškození, například před UV zářením nebo před patogeny. Často také stojí za výraznými barvami typickými pro ovoce a zeleninu (Edwards a kol., 2017). (Poly)fenolů si rovněž ceníme pro jejich protinádorové, antioxidační, antimikrobiální a protizánětlivé vlastnosti, které mohou vykazovat protektivní účinky před různými chronickými chorobami, jako je například diabetes, obezita, neurodegenerativní poruchy a srdečně-cévní onemocnění (Scalbert a kol., 2005).

Jak je patrné z Tabulky 1, hlavními zdroji (poly)fenolických sloučenin ve stravě jsou ovoce a nápoje. V jablkách, grapefruitech, hruškách, třešních a různých druzích bobulí se nachází 200–300 mg (poly)fenolů na 100 g čerstvé váhy. Sklenička červeného vína, hrnek kávy nebo čaje může poskytnout až okolo 100 mg (poly)fenolů. Výrazným zdrojem v lidské stravě jsou dále obiloviny, čokoláda nebo luštěniny. Celkový denní příjem se odhaduje až na 1 g/den, což je mnohonásobně víc než příjem všech ostatních známých antioxidantů – přibližně 10krát vyšší než denní příjem vitamínu C a 100krát vyšší než příjem vitamínu E a karotenoidů (Scalbert & Williamson, 2000).

Chemicky lze (poly)fenoly definovat jako sloučeniny složené z alespoň jednoho aromatického jádra, na kterém je navázána jedna nebo více hydroxylových skupin a také funkční skupiny (Shahidi & Naczki, 2003). V této definici je samozřejmě nesoulad, vzhledem k tomu, že předpona poly- značí více, z pohledu systematiky je však tato výjimka přijímána, mnohdy se také objevuje označení (poly)fenoly. Vyskytují se primárně ve formě konjugátů, na hydroxylové skupině jsou navázané cukerné zbytky – monosacharidy, disacharidy nebo dokonce i oligosacharidy. Existují i přímé vazby na uhlík. Nejběžnějším cukerným zbytkem je glukosa, lze se ale také setkat s galaktosou, rhamnosou, xylosou, arabinosou, glukurovou a galakturonovou kyselinou a s mnohými dalšími. Nejsou neobvyklé ani vazby s karboxylovými a organickými kyselinami, aminy, lipidy nebo jinými fenoly (Bravo, 1998).

### 3.2 Rozdělení (poly)fenolů

(Poly)fenoly dělíme na 2 hlavní skupiny – flavonoidy a neflavonoidní látky (Tabulka 1). Nejprostudovanější skupinou jsou flavonoidy, jejichž chemická struktura se skládá ze 2 benzenových jader spojených pyranem (Obrázek 1). Flavonoidy dle chemické stavby dělíme na flavon-3-oly, flavonoly, flavony, isoflavony, flavonony a antokyany. Mezi nonflavonoidní látky patří fenolické kyseliny, stilbeny, kumariny, ligniny. (Poly)fenoly jsou také známy ve formě oligomerů a polymerů, souhrnně nazývaných taniny. Ty dále dělíme na hydrolyzovatelné taniny, které jsou odvozené od kyseliny gallové a ellagové, a kondenzované taniny, které jsou odvozené od katechinů a běžně se nazývají procyanidiny. (Amiot a kol., 2016; Daglia, 2012; Fraga a kol., 2019).



**Obrázek 1:** Základní struktura flavonoidů

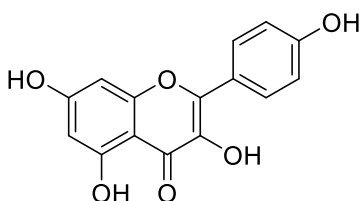
### 3.2.1 Flavonoidy

#### 3.2.1.1 Flavonoly

Nejznámějším, nejrozšířenějším a nejvíce prostudovaným flavonolem je kvercetin, který je zastoupen v zelenině, ovoci, čaji i víně (Boots a kol., 2008). Významným zdrojem kvercetinu v naší stravě je cibule (0,3 mg/g čisté váhy) a také čaj (10–25 mg/l). Nejvíce ho pak nalezneme v kaparech, kde jeho množství dosahuje až 234 mg/100 g (Giuffrida a kol., 2002).

Dalším důležitým flavonolem je kaempferol (Obrázek 2), u kterého *in vitro* i *in vivo* studie prokázaly protizánětlivé účinky. Klinická studie, která byla provedena na pacientech s diabetem 2. typu, zjistila, že strava bohatá na kaempferol významně snížila expresi zánětlivých cytokinů, které mohou přispět k inzulinové rezistenci (Azizi a kol., 2015) Pozitivní vliv tohoto flavonolu byl pozorován i u mužských kuřáků, kteří po dobu 10 dnů konzumovali stravu bohatou na brokolici a byla u nich také významně snížena hladina zánětlivých cytokinů (Gutiérrez-del-Río a kol., 2016). Kaempferol je kromě brokolice a květáku obsažen i v rukole 50–60 mg/100 g nebo v čínském zelí, křenu a řeřiše s průměrným obsahem 20–45 mg/100 g (Azizi a kol., 2015; Huber a kol., 2009).

Kvercetin a kaempferol vykazují řadu pozitivních účinků, antioxidační aktivitu, arteriální vazodilataci působením na celou řadu enzymů a receptorů. Pravděpodobně vykazují i efekt na SARS-CoV-2 3CLpro, což je proteáza, která hraje klíčovou roli v replikačním cyklu viru SARS-CoV-2 zodpovědným za onemocnění COVID-19 (Abian a kol., 2020).

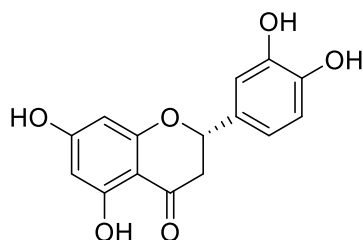


**Obrázek 2:** Struktura kaempferol

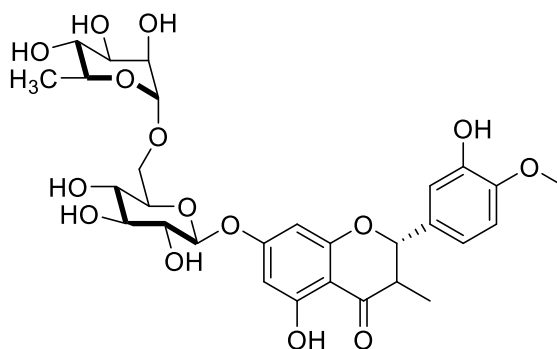
#### 3.2.1.2 Flavanony

Flavanony jsou přítomny především v citrusových plodech, jako jsou pomeranče, grapefruity a citrony. Jsou zodpovědné za hořkou chuť dužiny a kůry těchto plodů. Hlavními aglykony jsou naringenin (Obrázek 3), který se nachází v grapefruitu, hesperetin (Obrázek 4), který se nachází v pomerančích a eriodictyol (Obrázek 5), který se nachází v citronech. Pomerančový džus obsahuje 200–600 mg hesperidinu/l a 15–85 mg narirutinu/l, jedna sklenice

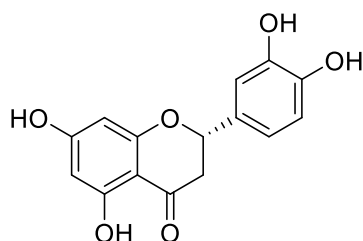
pomerančového džusu může obsahovat 40–140 mg flavanonových glykosidů. Albedo citrusových plodů má velmi vysoký obsah flavanonů, a proto celý plod může obsahovat až 5krát více těchto látek, než sklenice džusu (Chandra a kol., 2016; Manach a kol., 2004a). Citrusové flavanoidy vykazují antioxidační a protizánětlivé účinky, a také snižují hladinu lipidů v krvi a cholesterol (Chandra a kol., 2016).



**Obrázek 3:** Struktura naringenu



**Obrázek 4:** Struktura hesperetinu



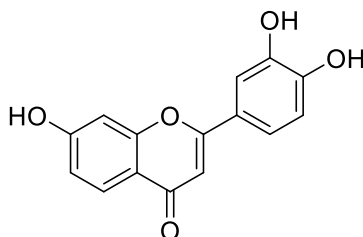
**Obrázek 5:** Struktura eriodyctiolu

### 3.2.1.3 Flavony

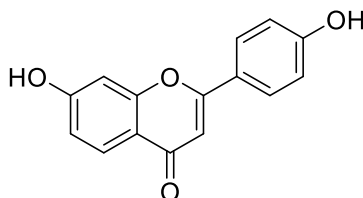
Hlavními zástupci flavonů je luteolin (Obrázek 6) a apigenin (Obrázek 7). Luteolinu jsou připisovány redoxní a estrogen regulující vlastnosti, které mají zásadní význam pro jeho protizánětlivé a protinádorové účinky (Lin a kol., 2008). Je obsažen například v petželi, celeru,

brokolici a také v nespočtu bylinek, jako je například tymián, petržel, máta, rozmarýn nebo oregano, které je zároveň největším zdrojem luteolinu (1028,75 mg/100 g) (Manzoor a kol., 2017).

Apigeninu je nejvíce v petrželi a celeru (Manach a kol., 2004b). Má protinádorové účinky, a oproti jiným flavonoidům s obdobným účinkem (kaempferol, myricetin, kvercetin a luteolin), může mít protektivní účinek i na karcinom vaječníků (Gates a kol., 2009).



**Obrázek 6:** Struktura luteolinu



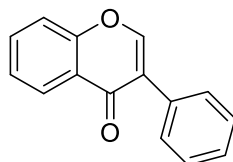
**Obrázek 7:** Struktura apigeninu

#### 3.2.1.4 Isoflavony

Isoflavony (Obrázek 8) jsou látky, které jsou strukturálně podobné estrogenům. To jim propůjčuje pseudohormonální vlastnosti, včetně schopnosti vázat se na estrogení receptory, a proto jsou klasifikovány jako fytoestrogeny. V rostlinách se vyskytují buď ve formě aglykonu (genistein nebo daidzein) nebo ve formě různých glykosidů, včetně acetyl a malonyl glykosidů a  $\beta$ -glykosidů daidzeinu a genisteinu (Cassidy a kol., 2000).

Cassidy a kol. dále uvádí, že hlavním zdrojem isoflavonů ve stravě je sója a její zpracované produkty, obsah isoflavonů se velmi liší v závislosti na geografické oblasti, podmínkách pěstování a zpracování. Sójové boby obsahují mezi 580–3800 mg isoflavonů/kg čisté váhy a sójové mléko jich obsahuje 30–175 mg/l.

Studie prokazují, že isoflavony díky svým pseudohormonálním vlastnostem hrají roli v prevenci rakoviny prsu a prostaty (Křížová a kol., 2019), a také ovlivňují hormonální děje, jako je menstruační cyklus a symptomy menopauzy (Andres a kol., 2015). V Asii, kde je strava velmi bohatá na sóju je incidence rakoviny prsu mnohem menší než v zemích, ve kterých je sója konzumována v daleko menší míře (M. Messina a kol., 2006; van Erp-Baart a kol., 2003)

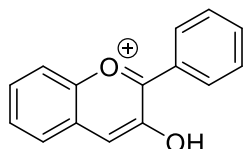


**Obrázek 8:** Základní struktura isoflavonu

### 3.2.1.5 Antokyany

Antokyany (Obrázek 9) jsou spolu s karotenoidy nejvíce využívaná rostlinná barviva v potravinářském průmyslu. Jsou rozpustné ve vodě a extrahují se například z hroznů, červeného zelí, jablek, ředkviček, tulipánů, růží a orchidejí (Castañeda-Ovando a kol., 2009). Antokyany, jejichž název pochází z řeckého anthos (květ) a kianos (modrá), jsou nejdůležitějšími pigmenty cévnatých rostlin a jsou zodpovědné za lesklé oranžové, růžové, červené, fialové a modré barvy v květech a plodech některých rostlin (de Pascual-Teresa & Sanchez-Ballesta, 2008). Další významnou vlastností antokyanů je jejich antioxidační aktivita, která hraje klíčovou roli v prevenci neurologických a srdečně-cévních onemocnění, rakoviny a diabetu (Konczak & Zhang, 2004).

Hlavními zdroji antokyanů jsou červené plody, především bobulovité ovoce, fialová odrůda kukuřice, červené víno, některé druhy obilovin a kořenová a listová zelenina (lilek, zelí, kapusta, cibule, ředkvičky) (Escribano-Bailón a kol., 2004; Manach a kol., 2004b). V rybízu nebo ostružinách může obsah antokyanů dosáhnout až 2–4 g/kg čerstvé váhy, přičemž se tento obsah zvyšuje spolu s dozráváním plodů. Antokyany se nalézají především ve slupce červeného ovoce, s výjimkou jahod a třešní, kde se nalézají také v dužnině. Víno obsahuje 200–350 mg antokyanů/l (Manach a kol., 2004b)



**Obrázek 9:** Základní struktura antokyanidinu

## 3.2.2 Neřflavonoidní sloučeniny

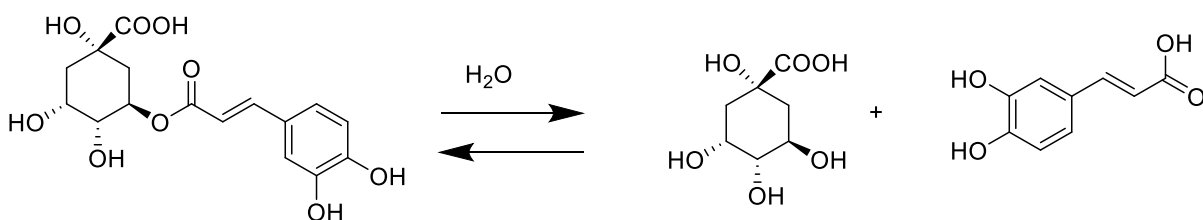
### 3.2.2.1 Fenolové kyseliny

Fenolové kyseliny jsou zpravidla sloučeniny s jednou karboxylovou skupinou. Patří mezi hlavní zástupce fenolických sloučenin přítomných v rostlinách. Nacházejí se například v semenech, slupkách ovoce a listech zeleniny, ve kterých je jejich nejvyšší koncentrace. Obvykle jsou přítomny ve formě vázané, konkrétně jsou součástí amidů, esterů nebo glykosidů, zřídka se vyskytují volně (Pereira a kol., 2009)

Fenolové kyseliny klasifikujeme do dvou hlavních podskupin – hydroxyskořicové a hydroxybenzoové kyseliny. Hydroxyskořicové kyseliny neboli deriváty kyseliny skořicové, jsou v potravinách často přítomny jako jednoduché estery s kyselinou chinovou nebo glukosou.

Nejběžnějšími zástupci jsou kyseliny chlorogenová, ferulová, kávová a kumarová (Kumar & Goel, 2019). Kyselina chlorogenová je esterem kyseliny kávové a chinové (Obrázek 10) a hlavním zdrojem této sloučeniny v potravě je káva. U pravidelných konzumentů může být její denní příjem 0,5–1 g, u nekonzumentů méně než 100 mg (Olthof a kol., 2001a).

Hydroxybenzoové kyseliny neboli deriváty kyseliny benzoové, jsou v nízkých koncentracích přítomné v červeném ovoci, cibuli a černé ředkvičce (Shahidi & Naczki, 2003). Tyto kyseliny se vyskytují v rozpustné formě jako konjugáty s cukry nebo organickými kyselinami a také ve vázané formě s biopolymery buněčné stěny rostlin (Strack, 1997). Mezi hlavní zástupce hydroxybenzoových kyselin patří protocatechuová, vanilová a syringová kyselina.

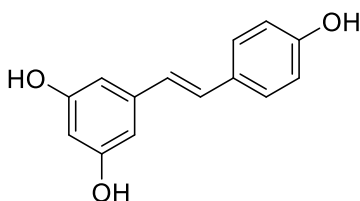


**Obrázek 10:** Reakce hydrogenace kyseliny chlorogenové na kyselinu kávovou a kyselinu chinovou

### 3.2.2.2 Stilbeny

Stilbeny jsou produkovány jako sekundární metabolity zejména révy, rebarbory, podzemnice olejné nebo bobulovitých rostlin. Slouží k ochraně rostlin před stresovými podmínkami (Al-Khayri a kol., 2023). Nejvýznamnějším zástupcem stilbenů je resveratrol (Obrázek 11), který je produkován spermatofytními rostlinami, například vinnou révou, jako reakce na poranění. Je obsažen ve slupce hroznů, nikoliv v jejich dužině, a proto ve srovnání s červeným vínem obsahuje bílé víno velmi malé množství resveratrolu. V červeném víně se jejich koncentrace pohybuje v rozmezí 0,1–15 mg/l (Frémont, 2000).

V roce 1992 byl popsán „francouzský paradox“, který u francouzské populace popisuje relativně nízkou incidenci srdečně-cévních onemocnění, a to i přes vysoký příjem nasycených tuků. Tato skutečnost byla a někdy stále je přičítána právě resveratrolu přítomnému v červeném víně (Lippi a kol., 2010), ovšem v dnešní době převažuje názor, že se jedná o komplexní působení faktorů středomořské stravy (Guasch-Ferré & Willett, 2021)



**Obrázek 11:** Struktura resveratrolu

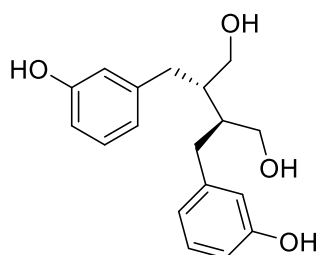
### 3.2.2.3 Lignany

Lignany jsou rostlinné látky, které mají schopnost být metabolizovány střevní mikrobiotou v tlustém střevě na takzvané savčí lignany enterodiol (Obrázek 12) a enterolakton (Obrázek 13), jež mohou vykazovat estrogenní aktivitu. Jelikož jsou přítomny ve většině

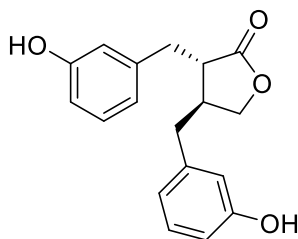
potravin bohatých na vlákninu, tak mohou být v Evropě a Velké Británii snadněji dostupným zdrojem fytoestrogenů než isoflavony (Cassidy a kol., 2000; Kolátorová a kol., 2018). Nejvíce lignanu obsahuje lněné semínko (300 mg/100 g), vyskytuje se i v ovoci, zelenině a některých nápojích, jako je káva, čaj a víno. (Arts a kol., 2005).

Epidemiologické studie naznačují, že enterodioly a enterolaktony mohou chránit před určitými chronickými chorobami, avšak jsou pozorovány rozdíly mezi *in vivo* a *in vitro* studiemi, což se dá vysvětlit nízkou biodostupností lignanů.

Výzkumy tedy naznačují, že příjem lignanů z potravy a/nebo zvýšení hladiny enterodiolů a enterolaktonů může vést k poklesu incidence určitých onemocnění, jako je karcinom prsu, tlustého střeva a prostaty.



**Obrázek 12:** Struktura enterodiolu



**Obrázek 13:** Struktura enterolaktonu



**Tabulka 1: Rozdělení (poly)fenolů a jejich zastoupení v potrav**

<b>Třída</b>	<b>Podtřída</b>	<b>Hlavní potravinové zdroje</b>
<b>Neflavonoidní látky</b>	Hydroxyskořicové kyseliny	ovoce – borůvky, brusinky, hruška, třešně, jablka, pomeranč, grep zelenina – brambory, salát, špenát ostatní – káva, čaj
	Hydroxybenzoové kyseliny	ovoce – jahody, maliny, grepový džus, džus z granátového jablka
	Stilbeny	ovoce – grep, rebarbora ostatní – červené víno, arašidy
	Ligniny	obiloviny – žito, pšenice, oves, ječmen, sója ovoce – meruňky, jahody zelenina – brokolice, zelí ostatní – ořechy a semena
<b>Flavonoidní látky</b>	Flavony	ovoce – celer, olivy zelenina – pálivé papričky, celery hearts koření a bylinky – petržel, oregano, rozmarýn, tymián
	Flavonoly	ovoce – jablko, meruňky, grep, švestky, borůvky, ostružiny, brusinky, olivy, bezinky, rybíz, třešně, černorybízový a jablečný džus a ginkgo biloba zelenina – kapary, celer, pažitka, cibule, červené cibule, fenykl, tuřín, pálivé papričky, cherry rajčata, špenát, listy ze sladkých brambor, pórek, salát, brokolice luštěniny – fazole obilniny – pohanka ostatní – červené víno, černý a zelený čaj, kakaový prášek
	Flavanony	citrusové ovoce a džusy – citrón, pomeranč, grep, mandarinka bylinky – máta
	Antocynidiny	ovoce – ostružiny, černý rybíz, borůvky, jahody, bezinky, třešně, blumy, malinový džus a džus z granátového jablka ostatní – červené víno
	Isoflavony	ovoce – kůra z grepu luštěniny – sója a výrobky z ní
	Flavanoly	ovoce – jablka, meruňky, grep, broskve, nektarinky, hrušky, švestky, blumy, rozinky, třešně, černý rybíz, borůvky, brusinky ostatní – červené víno, zelený a černý čaj, hořká a mléčná čokoláda, bílé víno a kakao
	<b>Taniny</b>	Procyanidiny
Ellagitaniny		ovoce – granátové jablko

### 3.3 Dietní (poly)fenoly a jejich vliv na lidské zdraví

Příjem makroživin a mikroživin ve správném poměru a dávce má přímý vliv na lidské zdraví. Nedostatek těchto živin vede k projevům deficiencie, například nedostatek vitamínu A může vést k šerosleposti. Z toho důvodu (poly)fenoly nepatří mezi živiny, neboť jejich nedostatek nevede k žádným syndromům (Fraga a kol., 2019). Výzkumy však naznačují, že vysoký příjem (poly)fenolů z potravy je protektivním faktorem, zejména u srdečně-cévních onemocnění, specifických nádorových onemocnění a neurodegenerativní poruch (Somerville a kol., 2017)

Nicméně, i přes zdravotní přínos (poly)fenolů, je stále předmětem studií jejich biodostupnost, která se zdá být velmi nízká. Pouze malé procento, 5–10 % celkového množství přijatých (poly)fenolů, může být absorbováno. Tato schopnost absorpce závisí na jejich struktuře, molekulové hmotnosti a konjugaci s cukrovými zbytky (Cardona a kol., 2013).

#### 3.3.1 Vliv na střevní mikrobiom

Interakce mezi (poly)fenoly a střevní mikrobiotou je velmi komplexní. Dietní (poly)fenoly mohou ve střevě sloužit jako zdroj energie pro určité bakterie, které následně metabolizují (poly)fenoly a vytvářejí aromatické metabolity, jež mohou ovlivnit složení mikrobioty díky svým selektivním probiotickým účinkům a antimikrobiální aktivitě. Prebiotické účinky podporují růst prospěšných bakterií ve střevě a antimikrobiální aktivita zabráňuje růstu patogenických bakterií. Jedná se tedy o vztah, kdy střevní mikrobiota dokáže metabolizovat (poly)fenoly na aromatické metabolity a tyto metabolity pak následně mohou ovlivnit složení mikrobioty (Cardona a kol., 2013).

Sun a kol. uvádí, že (poly)fenoly z čajů oolong, zeleného a černého výrazně ovlivňují střevní mikrobiotu tím, že zvyšují počet prospěšných bakterií (*Bifidobacterium* spp, *Lactobacillus* spp. a *Enterococcus* spp.) a produkci mastných kyselin s krátkým řetězcem. Naopak snižují množení škodlivých bakterií (*Prevotella*, *Bacteroides* a *Clostridium histolyticum*)

A právě prospěšné bakterie ve střevě stojí hned za několika zdravotními přínosy. Zajišťují ochranu proti gastrointestinálním poruchám a patogenům, redukují množství sérového cholesterolu, posilují tight junctions mezi buňkami střevního epitelu, zvyšují sekreci hlenu a formují střevní imunitní odpověď tím, že stimulují sekreci cytokinů (Cardona a kol., 2013).

#### 3.3.2 Vliv na civilizační nemoci

Civilizační nemoci lze definovat jako neinfekční nemoci, které úzce souvisí s životním stylem. Hlavními předpoklady pro jejich vypuknutí je nedostatek pohybové aktivity, nezdravé stravování, konzumace alkoholu, užívání návykových látek a kouření. Právě tyto návyky, ke kterým častěji inklinuje obyvatelstvo vyspělých zemí (Kones & Rumana, 2017), mohou vést k srdečně-cévním a nádorovým onemocněním, cévní mozkové příhodě, obezitě a diabetu mellitu 2. typu. Z dalších rozšířených civilizačních chorob můžeme jmenovat depresi, osteoporózu, idiopatické střevní záněty, dráždivý tračník anebo Alzheimerovu chorobu (Kopp, 2019)

### 3.3.3 Nádorová onemocnění

(Poly)fenoly mohou mít významné protinádorové účinky. Je to pravděpodobně dáno jejich antioxidačními a protizánětlivými účinky a také jejich schopnosti regulovat molekulární cíle a signální dráhy, které souvisí s hormonální činností, detoxikačními enzymy, imunitními reakcemi a proliferací, diferenciací, migrací a angiogenezí buněk (Li, Li, Li, Deng, Ling, & Xu, 2013; Li, Li, Li, Deng, Ling, Wu, a kol., 2013)

#### 3.3.3.1 Karcinom prostaty

Karcinom prostaty je celosvětově druhou nejčastěji diagnostikovanou rakovinou a ročně na ni zemře 400 000 mužů (Bray a kol., 2018; Pejčíc a kol., 2023). Její vznik ve většině případů souvisí s působením mužských pohlavních hormonů – androgenů (Heinlein & Chang, 2004). Androgeny, testosteron a dihydrotestosteron, jsou mužské pohlavní hormony nezbytné pro vývoj mužského reprodukčního systému a sekundárních pohlavních znaků (MacLean a kol., 1993). Lidé s vyšším obsahem androgenů v těle mají vyšší pravděpodobnost vzniku rakoviny prostaty (Heinlein & Chang, 2004). Výzkumy ukazují, že různé (poly)fenoly mohou výskyt androgenů regulovat, a tím tedy snižovat genezi nádoru (Ferruelo a kol., 2014; Hong a kol., 2008; Ren a kol., 2000).

Tradiční středomořská strava, která je typická vysokým příjmem luštěnin, ryb a zeleniny, je známá svým obsahem (poly)fenolů s výše zmíněnými vlastnostmi (Russo a kol., 2019). Obsahuje oleuropein z olivového oleje, resveratrol z červeného vína, kvercetin z cibule, česneku a rajčat, epigallokatechin ze zeleného čaje a luteolin z petržele a další zeleniny, která je běžná v této stravě (Nani a kol., 2021). Itálie, Řecko, Španělsko, Malta a některé regiony Francie, mají nižší incidenci a úmrtnost na karcinom prostaty než země Severní Evropy. V případové studii, která probíhala od ledna 2015 až do prosince 2016, byla zkoumána skupina 118 mužů s diagnózou karcinomu prostaty a kontrolní skupina 238 mužů, která zahrnovala různorodé jedince s nadváhou, obézní, kuřáky, konzumenty alkoholu, s nízkou a střední fyzickou aktivitou a různého věku. U první skupiny, tedy skupiny pacientů, byl zjištěn nízký příjem zeleniny, luštěnin a ryb, na rozdíl od jedinců kontrolní skupiny, kteří tyto potraviny zařazovali do svého jídelníčku (Russo a kol., 2019).

Z výsledků studie vyplývá, že muži, kteří zařazovali do svého jídelníčku výše zmíněné potraviny, měli nižší pravděpodobnost výskytu karcinomu prostaty. Jedinci ve skupině s nejvyšším příjmem středomořské stravy měli tuto pravděpodobnost až o 78 % nižší a s každým zvýšením skóre o jeden bod se pravděpodobnost snižovala ještě o dalších 14 %. Russo a kol. popisuje i model adjustovaný celkovým příjmem (poly)fenolů, který prokazuje významný vztah mezi středomořskou stravou a karcinomem prostaty. Zvýšení příjmu (poly)fenolů z jiných potravinových zdrojů již nebyl spojen s lineárním poklesem pravděpodobnosti výskytu karcinomu prostaty. Z toho lze usoudit, že na zmíněné onemocnění mají vliv jen specifické (poly)fenoly, které právě obsahuje středomořská strava.

Nejnižší incidence karcinomu prostaty je zaznamenána ve střední Asii (v porovnání se západními zeměmi). Tato geografická variabilita nelze vysvětlit rizikovými faktory, jako je věk, rasová příslušnost nebo rodinná historie, ale významnou roli hraje právě složení stravy. Důkazem toho je 20krát vyšší riziko vzniku karcinomu prostaty u asijských imigrantů ve

Spojených státech amerických, kteří snížili příjem sóji, čaje, ryb, ovoce a zeleniny a zároveň do svého jídelníčku zařadili více masa a tuků (Briguglio a kol., 2020).

### 3.3.3.2 Karcinom tlustého střeva a konečníku

Kolorektální karcinom je celosvětově třetí nejčastěji diagnostikovanou rakovinou, třetí nejčastější u mužů a druhou nejčastější u žen. Světová zdravotnická organizace uvádí, že v roce 2020 byl kolorektální karcinom diagnostikován u 1,93 milionů lidí a zemřelo v jeho důsledku 916 tisíc nemocných (de Jesus Oliveira, 2023). Závažným faktem je, že je stále častější výskyt nemoci u jedinců mladších 50 let, přičemž věková hranice postižených neustále klesá (Liu a kol., 2023).

Hui Chang a kol. ve své metaanalýze uvádí, že souvislost mezi kolorektálním karcinomem a příjmem (poly)fenolů byla potvrzena především u studií případů a kontrol. Tyto studie se shodují na tom, že na kolorektální karcinom nemá vliv celkový příjem (poly)fenolů, ale pouze příjem některých jejich podtříd, jako jsou anthokyanidiny, flavanony, flavonoidy, flavony a lignany. Zároveň uvádějí, že významnou roli hraje zdroj (poly)fenolů, například u flavonoidů obsažených v čaji nebyla nalezena souvislost s kolorektálním karcinomem, zatímco u těch obsažených v ovoci a zelenině ano (Kyle a kol., 2010; M. Xu a kol., 2016; Zamora-Ros a kol., 2013). Prospektivní a retrospektivní studie, které byly metaanalýzou vyhodnoceny jako relevantní, korelaci mezi kolorektálním karcinomem a podtřídami (poly)fenolů ve většině případů neprokazují (Chang a kol., 2018; Zamora-Ros a kol., 2017).

### 3.3.3.3 Karcinom prsu

Karcinom prsu je nejčastěji diagnostikovanou rakovinou, v roce 2020 byla tato choroba diagnostikována u 2,261 milionů lidí a zemřelo na ni 685 tisíc pacientů. Světová zdravotnická organizace uvádí, že u žen je karcinom prsu 100krát častější nežli u mužů (Y. Xu a kol., 2023).

Protektivní účinek na karcinom prsu by měl mít epigalokatechin galát, genistein, resveratrol nebo kvercetin. Stejně jako u karcinomu prostaty, byla i u karcinomu prsa zjištěna nižší incidence u asijského obyvatelstva, které hojně konzumuje zelený čaj a sójové výrobky.

Výskyt rakoviny prsu v Asii, kde průměrný denní příjem isoflavonů dosahuje 25–50 mg, je nižší než v západních zemích, kde je průměrný denní příjem isoflavonů nižší než 2 mg (M. Messina a kol., 2006; van Erp-Baart a kol., 2003). Zvýšený příjem sóji byl spojen s minimalizací rizika vzniku karcinomu prsu ve dvou ze čtyř epidemiologických studií (M. J. Messina & Wood, 2008; Shin a kol., 2010).

### 3.3.4 Srdečně-cévní onemocnění

Srdečně-cévní onemocnění je po celém světě hlavní příčinou úmrtí (Thomas a kol., 2018). Zahrnuje širokou škálu poruch, včetně onemocnění srdečního svalu a cévního systému zásobujícího srdce, mozek a další důležité orgány (Gaziano a kol., 2006).

Několik studií prokazuje, že strava bohatá na určité druhy (poly)fenolů, například epikatechin nebo quercetin, snižují výskyt srdečně-cévních onemocnění (Perez-Vizcaino a kol., 2009; Schroeter a kol., 2006). Experimenty na zvířatech a klinické studie prokázaly, že (poly)fenoly snižují reaktivní formu kyslíku (ROS) a malondialdehydu v srdeční tkáni.

Malondialdehyd je vedlejší produkt reakce ROS a oxidovaných lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), kdy se tvoří mastné kyseliny v buněčných membránách (Fuhrman & Aviram, 2001; Kután Fenercioglu a kol., 2010). Flavonoidy jako katechin nebo kvercetin jsou sloučeniny vykazující největší aktivitu v neutralizaci volných radikálů a mohou přímo zachytávat ROS, jako je O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nebo HClO (Binsack a kol., 2001; Korkina & Afanas' Ev, 1996). Dále kvercetin, myricetin a kaempferol jsou flavonoidy, které mají schopnost zachytit nepárové elektrony ROS, čímž vzniknou méně reaktivní formy (Cotelle a kol., 1996). Kvercetin také chelatuje a odstraňuje přechodné kovové ionty, jako je železo nebo měď, čímž brání tvorbě ROS vznikajících v Fentonovou reakcí (Krinsky, 1992). Epigallokatechin gallát, obsažený v čaji, může ovlivnit produkci ROS pomocí modulace aktivity glutathionu a enzymu cytochromu P450 (Dreosti, 1996).

### 3.4 Absorpce a metabolismus (poly)fenolů v lidském těle

#### 3.4.1 Absorbce

(Poly)fenoly jsou především absorbovány v tenkém a tlustém střevě. V dutině ústní je absorpce relativně nízká, jelikož konjugované (poly)fenoly nejsou zcela biologicky dostupné a musí nejdříve projít enzymatickým katabolismem v tenkém střevě (Catalkaya a kol., 2020). Výjimkou jsou (poly)fenoly obsažené v nápojích, jenž se mohou v dutině ústní částečně resorbovat. Po vypití zeleného čaje byla koncentrace katechinů ve slinách o dva řády vyšší než v plazmě. Eliminace katechinů ze slin (poločas 10–20 minut) byla výrazně rychlejší než z plazmy. Ve slinách byla také zjištěna esterasa, která hydrolyzuje epigallokatechingalát na epigallokatechin (Slanina Jiří & Táborská Eva, 2004).

Obdobně jako v dutině ústní, tak i v žaludku nenastává neenzymatická deglykosylace a (poly)fenoly jsou ke kyselému prostředí rezistentní (Gee a kol., 1998). Studie prokázaly, že žaludečním šťávám odolává například kyselina kávová nebo glykosidy kvercetinu (Gee a kol., 1998; Hollman a kol., 1995; Olthof a kol., 2001b). U jedinců, kterým byla odebrána žaludeční šťáva po konzumaci čokolády s vysokým obsahem proanthokyanidů, se také neprokázal rozklad těchto látek (Rios a kol., 2002). Výjimkou jsou anthokyaninové glykosidy, které mohou být absorbovány přes žaludeční stěnu a vstoupit do oběhového systému poté, co jsou methylovány, glukuronovány nebo sulfatovány v játrech. Zbylá neabsorbovaná část anthokyaninů je transportována do tenkého střeva (Catalkaya a kol., 2020).

Na střevní absorpci má významný vliv struktura (poly)fenolů, molekulová hmotnost, glykosylace a esterifikace. Například theaflaviny z čaje mají vysokou molekulovou hmotnost a pravděpodobně proto je v moči detekované jejich nízké množství (Scalbert a kol., 2002). Stejně tak proanthokyanidiny s molekulovou hmotností 578 g/mol a vyšší prakticky nejsou absorbovány ve střevech (Deprez a kol., 2001; Rios a kol., 2002).

V tenkém střevě může být celkově absorbováno pouze 5–10 % dietních (poly)fenolů (Gowd a kol., 2019), které následně prochází játry do krevního oběhu. Zbývajících 90–95 % (poly)fenolů putuje do lumenu tlustého střeva, v němž jsou vystaveny enzymatické aktivitě střevní mikrobioty a transformovány na nízkomolekulární bioaktivní metabolity (Selma a kol., 2009). Glykosidy, které se v tenkém střevě neabsorbují, musí být před vstupem do tlustého

střeva částečně hydrolyzovány, a to buď prostřednictvím pasivního transportu přes membrány hřebenového lomu  $\beta$ -glukosidáz nebo střevními bakteriálními  $\beta$ -glukosidázami, které glykosidy částečně přemění na aglykony, a tím umožní absorpci (van Duynhoven a kol., 2011). Dalším důležitým enzymem, který přeměňuje glykosidy v tenkém střevě, je laktasa, která je lokalizována na vnější straně membrány kartáčového lemu enterocytů. Laktasa má širší substrátovou specifitu než  $\beta$ -glukosidáza, je schopna hydrolyzovat i méně polární glykosidy, jakou jsou  $\beta$ -glykosylceramidy a dihydrochalkonglukosid florizin, také je schopna štěpit flavonoidní mnoglukosidy a diglukosidy. Nehydrolyzuje kvercetin-3-rhamnoglukosid neboli rutin (Slanina Jiří & Táborská Eva, 2004). Přímou absorbovány střevní sliznicí mohou být flavonoid – kvercetin, genistein, fenolové kyseliny – chlorgenová, skořicová a její deriváty (kyselina ferulová, kávová, *p*-kumarová) (Bravo, 1998).

Studie zaměřená na absorpci (poly)fenolů u pacientů s ileostomií zjistila v tenkém střevě vysokou absorpci kvercetinových glykosidů obsažených v cibuli (52 %), která byla neočekávaně vyšší než u kvercetinových aglykonů (24 %). Takový nález je překvapivý, protože absorpce glukosidů jinak v tenkém střevě neprobíhá (Hollman a kol., 1995).

Usnadněná absorpce kvercetinových glykosidů by mohla být zapříčiněna jejich hydrolýzou laktázou fyzalinovou nebo cytosolickou  $\beta$ -glykosidázou v enterocytu. Nicméně zjednodušená absorpce glykosilací pozorovaná u kvercetinu, nebyla prokázána u jiných flavonoidů, jako je naringenin a florezin (Crespy a kol., 2001; Felgines a kol., 2000).

Střevní absorpci dále ovlivňuje esterifikace katechinů kyselinou gallovou a kyselinou chinovou u kyseliny kávové. Po konzumaci černého čaje byla obnova galoylovaných katechinů v moči lidí přibližně desetkrát nižší než u neesterifikovaných katechinů (Warden a kol., 2001). Kyselina kávová je rovněž mnohem lépe absorbována než kyselina chlorgenová, jež je esterifikována s kyselinou chinovou. U pacientů s ileostomií byla absorpce kyseliny kávové až 95%, zatímco u chlorgenové kyseliny pouze 33% (Olthof a kol., 2001b).

Studie na pacientech s ileostomií také ukazují, že podstatná část přijatých (poly)fenolů se nevstřebává v tenkém střevě, ale dostává se dále do tlustého střeva, kde je rozkládána kolonální mikrobiotou na své nízkomolekulární metabolity (González-Barrio a kol., 2010). Z flavonoidu rutinu je bakteriálními  $\alpha$ -rhamnosidasami odštěpen aglykon kvercetin. Chlorgenová kyselina je hydrolyzována bakteriálními esterasami na kyselinu kávovou a kyselinu chinovou. Produkty hydrolýzy, zbavené polární složky, se mohou resorbovat nebo častěji jsou dále metabolizovány střevními bakteriemi. Typickými přeměnami jsou redukční nebo hydrolytické reakce. Aglykony flavonoidů jsou rozštěpeny v místě pyranového cyklu, obvyklými produkty jsou fenolové kyseliny, které tvoří značnou část (30–60 %) metabolitů potravou přijatých flavonoidů. Fenolové kyseliny podléhají v tlustém střevě dehydroxylačním reakcím, častěji je redukován hydroxyl v *para*- poloze aromatického jádra, např. z kyseliny kávové tak vzniká kyselina *meta*-kumarová. Dále dochází k bakteriální hydrogenaci v místě dvojných vazeb, kyselina kávová se přeměňuje na kyselinu 3,4-dihydroxyfenylpropionovou, zatímco zkrácení postranního řetězce za vzniku derivátů kyseliny benzoové probíhá pravděpodobně až po resorpci kyselin v játrech (Slanina Jiří & Táborská Eva, 2004).

### 3.4.2 Metabolismus

Po resorpci z trávicího traktu jsou (poly)fenoly dále metabolizovány enzymy přítomnými v tkáních člověka (Slanina Jiří & Táborská Eva, 2004). Metabolismus (poly)fenolů probíhá především v játrech, ale účastní se ho i další orgány, jako třeba ledviny nebo střevní sliznice, neboť obsahují enzymy zapojené do metabolismu (poly)fenolů (Bravo, 1998).

Celkově jsou metabolické transformace (poly)fenolů v lidském těle zahrnuty do fáze I a fáze II metabolismu a charakterizují se konjugací, *O*-methyloací a *O*-demethyloací hydroxylových skupin a hydroxyloací aromatických kruhů k vytvoření sulfátů a glukuronidů (Cassidy a Minihane, 2017). Tyto konjugáty poté postupují do jater a/nebo do ledvin, kde jsou dále metabolizovány. Téměř všechny (poly)fenoly jsou glukuronidovány a/nebo sulfatovány a v plazmě se nenacházejí žádné volné aglykony. Výjimkou jsou specifické flavonoidy, jako je například floridzin, který byl objeven jak v konjugované (90 %), tak i nekonjugované (10 %) formě v plazmě krysy (Scalbert a kol., 2002).

Zdá se, že relativní význam tří typů konjugace (methyloace, sulface a glukuronidace) závisí na charakteru substrátu a také dávkě přijatých (poly)fenolů. Sulface má vyšší schopnost rychle a účinně vázat substráty, ale má nižší kapacitu než glukuronidace. To znamená, že při zvýšení příjmu (poly)fenolů dochází spíše ke glukuronidaci než k sulfonaci (Manach a kol., 2004b). Dávka rovněž ovlivňuje hlavní místo biotransformace (poly)fenolů – velké dávky jsou metabolizovány převážně v játrech, malá množství jsou přeměňována již střevní mukózou a v játrech dochází až k sekundárním reakcím (Slanina Jiří & Táborská Eva, 2004). Druh konjugace ovlivňuje také pohlaví a hladovění (Manach a kol., 2004b). Přesná struktura konjugátů (poly)fenolů (s kyselinou sírovou nebo glukuronovou) vznikajících v organismu většinou není známa (Slanina Jiří & Táborská Eva, 2004).

(Poly)fenoly a jejich deriváty jsou převážně eliminovány močí a žlučí. Vylučování (poly)fenolů probíhá biliární cestou do dvanáctníku, kde podléhají působení bakteriálních enzymů, zejména  $\beta$ -glukuronidázy, v distálních úsecích střeva, a mohou být takto znovu absorbovány. Tento enterohepatický cyklus může prodloužit přítomnost (poly)fenolů v těle (Manach a kol., 2004b).

Flavan-3-oly, skupina flavonoidů zahrnující epigalokatechin, epigalokatechin galát, epikatechin a katechin, přítomných například v černém čaji, mohou podléhat reakcím, které vedou ke štěpení uhlíkového kruhu a následně k několika dehydroxyloacím, což vede k tvorbě fenylo- $\gamma$ -valerolaktonů a fenylovalerových kyselin, specifických metabolitů tlustého střeva. Tento proces mikrobiální transformace může vytvářet rozmanité varianty hydroxylovaných fenyloů a benzoových kyselin, přičemž výsledné metabolity mohou ovlivnit specifický typ mikrobioty přítomné v trávicím traktu a také charakteristika flavan-3-olů (Mena a kol., 2019).

Jiné fenolické třídy, jako jsou flavonoly, flavanonony a flavony sdílejí některé metabolické produkty (Mosele a kol., 2015). Například hydroxylofenylopropionová kyselina se uvádí jako hlavní fermentační produkt naringeninu a kaempferolu (Mosele a kol., 2015; Zou a kol., 2015), zatímco dihydroxyfenylopropionová kyselina lze považovat za konečný katabolický produkt eriodyktolu a kvercetinu (Mosele a kol., 2015).

Fenolové kyseliny podléhají konjugaci s glycinem nebo jsou odbourány na hydroxyderiváty kyseliny benzoové, případně až na kyselinu benzoovou, která konjugací s glycinem poskytuje kyselinu hippurovou. Kyselina hippurová a její deriváty byly rovněž

zjištěny v močových vzorcích po podání chlorogenových kyselin (OGAWA a kol., 2011). Bylo prokázáno, že kyselina hippurová je nejběžnějším a nejhojnějším fenolovým metabolitem detekovaným v plazmě a moči po konzumaci několika zdrojů bohatých na fenoly (Catalkaya a kol., 2020). S glycinem se konjuguje také kyselina 3-hydroxybenzoová a 4-hydroxybenzoová. Kyselina kávová se v játrech nebo ledvinách metabolizuje katechol-O-methyltransferasou na kyselinu ferulovou, zkrácením postranního řetězce se tvoří kyselina vanilová a konjugací s glycinem vanioylglycin (Táborská, Slanina)

Další třídou (poly)fenolů, které jsou široce odbourávány střevní mikrobiotou během fermentace v tlusté střevě, jsou antokyany. Po deglykosylaci mikrobiálními enzymy následuje štěpení uhlíkového kruhu aglykonů na dvě části, jednu z A-kruhu a druhou z B-kruhu. Tyto části jsou pak podrobeny dalšímu katabolismu (Mosele a kol., 2015; Rocchetti a kol., 2019). Štěpení B-kruhu vytváří kyselinu protokatechuovou a dihydroxykyselinu kávovou. Pokud jde o metabolizaci A-kruhu, hlavními produkty jsou phloroglucinol a resorcinol (Mosele a kol., 2015).

Ellagitanniny, skupina taninů tvořená kyselinou gallovou, jsou rovněž transformovány metabolickou aktivitou střevní mikrobioty (Piwowarski a kol., 2016). Mohou být přeměněny na různé typy urolithinů, přičemž byla pozorována výrazná individuální variabilita v typu a množství detekovaných urolithinů. U většiny jedinců převládá urolithin A (dihydroxy-urolithin) a urolithin B (hydroxy-urolithin) (Selma a kol., 2017). Avšak u některých jedinců byla zjištěna neschopnost produkovat jakýkoli typ urolithinů, což je pravděpodobně způsobeno absencí určitých bakterií, například z rodu *Gordonibacter* (Catalkaya a kol., 2020).

Hlavními metabolity lignanů jsou enterodiol a enterolakton, které v trávicím traktu vznikají z prekurzorů rostlinných lignanů, matairesinolu a seko-isolariciresinolu. Tyto metabolity se hromadí v játrech, ledvinách, střevní sliznici a také v děloze (Cassidy a kol., 2000).

### **3.5 Interindividuální rozdíly v katabolismu (poly)fenolů**

V metabolismu (poly)fenolů byly zjištěny velké interindividuální rozdíly, které jsou pravděpodobně zapříčiněny genetickým polymorfismem (např. rozdílná aktivita laktasy, glukuronyltransferas a katechol-o-methyltransferas), složením střevní mikrobioty (Slanina Jirí & Táborská Eva, 2004), životním stylem, věkem, etnicitou nebo indexem tělesné hmotnosti (Favari a kol., 2024).

#### **3.5.1 Vliv střevní mikrobioty na katabolismus (poly)fenolů**

Střevní mikrobiota má důležitou úlohu v metabolismu (poly)fenolů, což ovlivňuje míru jejich vstřebávání, a to jak matečných (poly)fenolů, tak i jejich, potenciálně bioaktivních, metabolitů (Catalkaya a kol., 2020). Proto je důležité zkoumat, jak střevní mikrobiota ovlivňuje biodostupnost (poly)fenolů, které následně mohou působit jako protektivní faktor na řadu onemocnění. Nejznámější studie o interindividuálních rozdílech (poly)fenolů se zabývají sójovými isoflavony a ellagitanniny.



### 3.5.1.1 Produkce equolu střevní mikrobiotou

Bylo zjištěno, že sójové isoflavony vykazují zdravotní účinky pouze u lidí, jejichž střevní mikrobiota je schopna produkovat equol (Hazim a kol., 2016), což je metabolit sójových isoflavonů daidzinu a daidzeinu (Setchell & Clerici, 2010). K hydrolýze jejich glukosidové části dochází v tlustém střevě (Setchell, Brown, Zimmer-Nechemias, a kol., 2002), kde následně bakterie provádějí enantioměrně specifickou reakci, jež vede výhradně k produkci diastereoisomeru S-equolu (Setchell a kol., 2005) Tato asymetrická syntéza je důležitá z fyziologického hlediska, protože S-equol je selektivní modulátor estrogenového receptoru s vysokou afinitou k  $\beta$ -estrogenovému receptoru, zatímco druhý diastereoisomer R-equol má nízkou afinitu k  $\alpha$ - i  $\beta$ - estrogenovým receptorům. S-equol je rovněž jedinečný tím, že funguje jako silný antagonist dihydrotestosteronu, což naznačuje jeho úlohu v androgenmediálních patologiích, jako je rakovina prostaty (Lund a kol., 2004).

Ve schopnosti produkovat equol existuje velká meziindividuální variabilita, pouze 30–40 % obyvatelů západních zemí vylučuje po konzumaci isoflavonů výrazné množství equolu, u asijské populace a vegetariánů to je až 60 %, tyto lidé se nazývají „producenti equolu“ (Gardana a kol., 2009; Magee, 2011; Setchell, Brown, & Lydeking-Olsen, 2002). Equol je produkován neúplně prostudovanými členy střevní mikrobioty, z nichž většina spadá do čeledi *Coriobacteriaceae* (Vázquez a kol., 2020a).

Iino a kol. zkoumali u 1044 dospělých dobrovolníků (458 producentů a 586 neproducentů, severní Japonsko), pomocí amplifikace 16S rRNA, relativní abundanci 8 bakteriálních druhů zodpovědných za produkci equolu ve střevní mikrobiotě. Jejich zjištěním bylo, že bakterie odpovědné za produkci equolu nejsou přítomny pouze u producentů equolu, ale také u neproducentů. Avšak existují rozdíly ve struktuře střevní mikrobioty a v prevalenci bakterií, které přeměňují daidzein na equol. Zejména množství a prevalence *Asaccharobacter celatus* a *Slackia isoflavoniconvertens* byla významně vyšší u producentů equolu než u neproducentů (Iino a kol., 2019).

Studie se začaly zabírat tím, jaký má strava vliv na produkci equolu, například příjem vlákniny je spojen se zvýšenou syntézou equolu, zatímco frukto-oligosacharidy by jeho produkci měly inhibovat (Decroos a kol., 2005). Frankenfeld ve své studii uvádí, že u dobrovolníků produkujících equol byla pozorována zvýšená produkce equolu při konzumaci mléka a mléčných výrobků spolu s doplňky obsahující daidzein. Předpokládá se, že krávy mají vždy střevní bakterie, které jsou schopné metabolizovat daidzein na equol, a proto je tento metabolit přítomen i v mléce (Frankenfeld, 2011).

Vázquez a kol. pro svůj výzkum použili fekální vzorky tří menopauzálních žen, které jsou producentky equolu. Pomocí modelu (TIM-2) simulující dynamické podmínky lidského tlustého střeva zjišťovali, jaké složení (simulované) stravy bude mít vliv na produkci equolu. Model s fekálními vzorky inokulovaly kontrolními dietami, které buď nebyly obohaceny o isoflavony (C), byly obohaceny o isoflavony (C-ISO) anebo byly obohaceny isoflavony bohatými na sacharidy (CH-ISO) nebo na bílkoviny (PR-ISO). Ve srovnání s dietou C-ISO byla produkce equolu výrazně zvýšena v prostředí CH-ISO (Vázquez a kol., 2020b), což odpovídá literatuře, která uvádí, že produkce equolu ve fekálních vzorcích se zvyšuje v přítomnosti nestravitelných sacharidů (Decroos a kol., 2005). Naopak dieta PR-ISO měla silně negativní vliv na produkci equolu (Vázquez a kol., 2020b).

Z literatury tedy vyplývá, že příjem nestravitelných sacharidů a isoflavonů u producentů equolu ještě zvyšuje jeho produkci (Vázquez a kol., 2020b). Otázkou ale zůstává, zda se i neproducenti equolu mohou stát jeho producenty. Některé studie naznačují, že konzumace isoflavonu daidzeinu nezpůsobuje přeměnu neproducentů equolu na producenty, avšak tyto studie trvaly po velmi krátkou dobu (méně než 2 měsíce) (Mathey a kol., 2006; Vedrine a kol., 2006). Frankenfeld a kol. naopak ve své observační studii uvádějí, že 18 % neproducentů se, po 1–3 letech trvající konzumace isoflavonů, stalo producenty (Frankenfeld a kol., 2005). Doba přeměny závisí také na tom, zda neproducent equolu má ve své střevní mikrobiotě specifické bakteriální druhy, které jsou zodpovědné za přeměnu daidzeinu na equol, pokud ano, je pravděpodobné, že se stane producentem i po kratší době (Iino a kol., 2019).

Bylo zjištěno, že pohlaví ovlivňuje dobu, za jakou dobu se jedinec může stát producentem equolu. Campesi a kol. uvádí, že po 15 dnech konzumace sójových isoflavonů získají schopnost vytvářet equol pouze ženy, muži tuto schopnost nezískávají (Campesi a kol., 2014). Zajímavé je, že O-desmethylanholensin, další metabolit vznikající biotransformací daidzenu, je naopak více produkován muži (Wiseman a kol., 2004)

### 3.5.1.2 Podukce urolithinů střevní mikrobiotou

Ellagitanniny jsou (poly)fenoly přítomné v bobulovitém ovoci (jahody, maliny, ostružiny, brusinky), granátových jablkách, vlašských ořechách a v mandlích (Espín a kol., 2013). Jsou jim připisovány protinádorové a protizánětlivé vlastnosti nebo mohou působit jako protektivní faktor před srdečně-cévními chorobami (Larrosa a kol., 2010). Po hydrolyze ellagitanninů v trávicím traktu se uvolňuje kyselina ellagová, která je pouze mírně absorbována a následně střevní mikrobiotou metabolizována na urolithiny (García-Villalba a kol., 2013). Avšak obdobně, jako u produkce equolu, tak i v případě produkce urolithinů, je pozorována významná interindividuální variabilita.

Na základě produkce urolithinů lze rozlišovat tři fenotypy, „fenotyp A“ produkuje pouze urolithin A (25–80 % dobrovolníků z různých studií), „fenotyp B“ produkuje isourolithin A a/nebo urolithin B (10–50 % dobrovolníků) a „fenotyp 0“ neprodukuje žádné urolithiny (5–25 %). Tyto tři druhy fenotypů byly identifikovány nezávisle na zdravotním stavu dobrovolníku, jejich věku, pohlaví, indexu tělesné hmotnosti a na množství nebo typu zdroje ellagitanninů (vlašské ořechy, mandle, maliny, jahody atd.). Avšak vyšší procento fenotypu B bylo u dobrovolníku, kteří jsou léčeni s chronickými chorobami (metabolický syndrom nebo kolorektální karcinom) spojenými s nerovnováhou střevní mikrobioty. Z toho lze usuzovat, že na základě typu produkováných urolithinů by mělo být možné určit dysbiózu nebo eubiózu střevní mikrobioty, a tím i k predispozici k výše zmíněným chorobám – k potvrzení či vyvrácení takové hypotézy je však potřeba dalších výzkumů (Tomás-Barberán a kol., 2014). S produkcí urolithinu A souvisí rod bakterií *Gordonibacter*, který byl nalezen ve fekálních vzorcích dobrovolníků, pravděpodobně se ale na přeměně ellagové kyseliny na urolithiny podílí i jiné bakteriální druhy (Romo-Vaquero a kol., 2015; Selma a kol., 2017b).

### 3.5.2 Vliv genetického polymorfismu na katabolismus (poly)fenolů

Donedávna bylo fungování mužského těla považováno za „standard“ a účast žen v výzkumech, týkajících se zdraví a obecně fungování lidského těla, často chyběla nebo byla silně podhodnocována (Campesi a kol., 2018). Avšak fyziologické rozdíly mezi muži a ženami jsou natolik signifikantní, že je třeba je vzít v úvahu, a to i při studiu metabolismu (poly)fenolů.

Rozdíl nastává hned na samém začátku metabolismu, a to při konjugaci aglykonů s kyselinou glukuronovou pomocí UDP-glukuronosyltransferáz (UGT). Právě UGT, zejména UGT2B17, je více exprimován u mužů než u žen, což by potencionálně mohlo vést k odlišným biotransformacím (poly)fenolových sloučenin (Campesi a kol., 2014). U lidí a zvířat jsou UGT indukované konzumací citrusových plodů (Saracino a kol., 2009), kapustovité zeleniny (Navarro a kol., 2009) nebo sóji (např. genistein), zvýšený příjem těchto potravin by tedy mohl vést k variabilní aktivitě UGT (Saracino & Lampe, 2007).

Pokud nedochází ke konjugaci s kyselinou glukuronovou, tak se aglykony konjugují se sírou pomocí sulfottransferáz. Ukázalo se, že tato reakce může být ovlivněna estrogény. Výzkum prováděný na hlodavcích potvrdil, že biologická dostupnost genisteinu je pravděpodobně závislá na estrogenní fázi (Kulkarni a kol., 2012).

Katechol-O-methyltransferáza (COMT) je zapojena do metabolismu epigallokatechinu a kvercetinů (Manach a kol., 2004b; Wang a kol., 2012). U žen byla zjištěna o 25 % nižší aktivita COMT než u mužů, je tedy opět nasnadě konstatovat, že methylace (poly)fenolů bude také záviset na pohlaví (Campesi a kol., 2014).

Po absorpci a konjugaci v tenkém střevě, jsou (poly)fenoly modifikovány v játrech pomocí cytochromu P (CYP) 450. Cytochromy vykazují mnoho pohlavních dimorfismů a jejich aktivity jsou regulovány různými receptory, přičemž jeden z těchto receptorů je konstitutivní androstanový receptor, který reguluje mužské hormony, androgeny, a ovlivňuje geny CYP2B6. Tyto geny hrají klíčovou roli v metabolismu mnoha látek v těle, včetně (poly)fenolů. Byla pozorována vyšší aktivita CYP2B6 u žen ve srovnání s muži. Kromě toho estrogen, hormon převažující u žen, stimuluje receptor CAR, zatímco mužské pohlavní hormony jej inhibují (Arancibia-Riveros a kol., 2023).

Exkrece konjugovaných (poly)fenolových sloučenin probíhá renální (7–30 %) a biliární cestou (10 %) (Campesi a kol., 2014), jejich biologický poločas se pohybuje od 11 do 28 hodin (Manach 2005). Vzhledem k tomu, že u žen je nižší renální exkrece než u mužů (Franconi a kol., 2007) může to hrát roli v interindividuální eliminaci (poly)fenolů. Studie, která zkoumala metabolismus fytoestrogenu získaného z denního příjmu sóji po dobu 1 měsíce, prokázala vyšší močovou exkreci konjugátů isoflavonů u žen než u mužů. Avšak v průběhu studie se poločas eliminace těchto sloučenin postupně zkracoval u žen a postupně prodlužoval u mužů, což naznačuje, že metabolismus (poly)fenolů může být ovlivněn, jak délkou příjmu, tak i pohlavím. Zatím není známo, zda močová mikrobiota ovlivňuje vylučování (poly)fenolů způsobem specifickým pro pohlaví, ačkoli je to možné, protože muži a ženy mají odlišnou močovou mikrobiotu. Je nezbytné provést další výzkumy zabývající se touto problematikou (Arancibia-Riveros a kol., 2023).

## 4 Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo vypracovat literární rešerši zabývající se interindividuálními rozdíly v katabolismu (poly)fenolů.

Práce se zaměřila na dva důležité faktory, které ovlivňují metabolismus (poly)fenolů – střevní mikrobiotu a genetický polymorfismus. Střevní mikrobota ovlivňuje biotransformaci sójových isoflavonů, daidzeinu a daidzinu, a dělí populaci na producenty a neproducenty equolu. Sójové isoflavony jsou fytoestrogeny, které vykazují protektivní účinek především na onemocnění, které mohou souviset s hormonální nerovnováhou, například karcinom prostaty nebo karcinom prsu. Vykazují také účinky na jiné hormonální děje, jako je menstruační cyklus nebo symptomy menopauzy. Porozumění tomu, jak souvisí střevní mikrobiota s katabolismem sójových isoflavonů je klíčové pro efektivnější prevenci před těmito chorobami nebo před problémy se zmíněnými hormonálními ději.

Vědecké práce uvádějí, že střevní mikrobiota má také vliv na biotransformaci kyseliny ellagové na urolithiny. Část populace produkuje urolithin A, část pouze isourolithin A a urolithin B a část populace není vůbec producentem urolithinů. Studie uvádějí, že tato produkce je ovlivněna rodem bakterií *Gordonibacter*. Produkce urolithinu B může být také ukazatelem, že jedinec trpí nebo má predispozici k chronickým chorobám souvisejícím s dysbiózou střevní mikrobioty. Metabolity ellagitininů vykazují protinádorové a protizánětlivé vlastnosti.

Genetický polymorfismus hraje klíčovou roli v produkci enzymů, které biotransformují (poly)fenoly na jejich metabolity, například na UDP-glukuronyltransferázu, katechol-O-methyltransferázu a cytochrom P 450.

Je důležité zmínit, že všechny faktory, které ovlivňují katabolismus (poly)fenolů, jsou navzájem propojené a nikdy nehraje roli pouze jeden faktor. Dalšími faktory mohou být například věk, etnicita, index tělesné hmotnosti, (pato)fyzilogický stav nebo fyzická aktivita. Obsáhnout všechny tyto faktory u všech podtříd (poly)fenolů by vyžadovalo rozsáhlejší literární rešerši. Řešená problematika je navíc ještě v raném stádiu zkoumání a je potřeba provést více studií na vypovídajícím vzorku lidí, nikoliv na vzorku laboratorních hlodavců.

## 5 Literatura

- Abian, O., Ortega-Alarcon, D., Jimenez-Alesanco, A., Ceballos-Laita, L., Vega, S., Reyburn, H. T., Rizzuti, B., & Velazquez-Campoy, A. (2020). Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *International Journal of Biological Macromolecules*, *164*, 1693–1703.
- Al-Khayri, J. M., Mascarenhas, R., Harish, H. M., Gowda, Y., Lakshmaiah, V. V., Nagella, P., Al-Mssallem, M. Q., Alessa, F. M., Almaghasla, M. I., & Rezk, A. A.-S. (2023). Stilbenes, a Versatile Class of Natural Metabolites for Inflammation—An Overview. *Molecules*, *28*(9), 3786.
- Amiot, M. J., Riva, C., & Vinet, A. (2016). Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obesity Reviews*, *17*(7), 573–586.
- Andres, S., Hansen, U., Niemann, B., Palavinskas, R., & Lampen, A. (2015). Determination of the isoflavone composition and estrogenic activity of commercial dietary supplements based on soy or red clover. *Food & function*, *6*(6), 2017–2025.
- Arancibia-Riveros, C., Domínguez-López, I., Tresserra-Rimbau, A., Guo, X., Estruch, R., Martínez-González, M. Á., Fitó, M., Ros, E., Ruiz-Canela, M., & Lamuela-Raventós, R. M. (2023). Total urinary polyphenol excretion: a biomarker of an anti-inflammatory diet and metabolic syndrome status. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *117*(4), 814–822.
- Arts, I. C. W., Hollman, P. C. H., Milder, I. E. J., Putte, B. van de, & Venema, D. P. (2005). Lignan contents of Dutch plant foods: a database including lariciresinol, pinoresinol, secoisolariciresinol and matairesinol. *British Journal of Nutrition*, *93*(3), 393–402.
- Azizi, F., Fallah-Ghohroudi, A., Hosseinpour-Niazi, S., & Mirmiran, P. (2015). Non-soya legume-based therapeutic lifestyle change diet reduces inflammatory status in diabetic patients: a randomised cross-over clinical trial. *British Journal of Nutrition*, *114*(2), 213–219.
- Binsack, R., Boersma, B. J., Patel, R. P., Kirk, M., White, C. R., Darley-Usmar, V., Barnes, S., Zhou, F., & Parks, D. A. (2001). Enhanced antioxidant activity after chlorination of quercetin by hypochlorous acid. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *25*(3), 434–443.
- Boots, A. W., Haenen, G. R. M. M., & Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *European Journal of Pharmacology*, *585*(2), 325–337.
- Bravo, L. (1998). Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism, and Nutritional Significance. *Nutrition Reviews*, *56*(11), 317–333.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(6), 394–424.
- Briguglio, G., Costa, C., Pollicino, M., Giambò, F., Catania, S., & Fenga, C. (2020). Polyphenols in cancer prevention: New insights. *International Journal of Functional Nutrition*, *1*(2), 1.

- Campesi, I., Marino, M., Cipolletti, M., Romani, A., & Franconi, F. (2018). Put “gender glasses” on the effects of phenolic compounds on cardiovascular function and diseases. *European Journal of Nutrition*, 57(8), 2677–2691.
- Campesi, I., Romani, A., Marino, M., & Franconi, F. (2014). Phenolic Compounds from a Sex-Gender Perspective. *Recent advances in polyphenol research*, 327–339.
- Cardona, F., Andrés-Lacueva, C., Tulipani, S., Tinahones, F. J., & Queipo-Ortuño, M. I. (2013). Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *The Journal of nutritional biochemistry*, 24(8), 1415–1422.
- Cassidy, A., Hanley, B., & Lamuela-Raventos, R. M. (2000). Isoflavones, lignans and stilbenes – origins, metabolism and potential importance to human health. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(7), 1044–1062.
- Cassidy, A., & Minihane, A.-M. (2017). The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids. *The American journal of clinical nutrition*, 105(1), 10–22.
- Castañeda-Ovando, A., Pacheco-Hernández, Ma. de L., Páez-Hernández, Ma. E., Rodríguez, J. A., & Galán-Vidal, C. A. (2009). Chemical studies of anthocyanins: A review. *Food Chemistry*, 113(4), 859–871.
- Catalkaya, G., Venema, K., Lucini, L., Rocchetti, G., Delmas, D., Daglia, M., De Filippis, A., Xiao, H., Quiles, J. L., Xiao, J., & Capanoglu, E. (2020). Interaction of dietary polyphenols and gut microbiota: Microbial metabolism of polyphenols, influence on the gut microbiota, and implications on host health. *Food Frontiers*, 1(2), 109–133.
- Cotelle, N., Bernier, J.-L., Catteau, J.-P., Pommery, J., Wallet, J.-C., & Gaydou, E. M. (1996). Antioxidant properties of hydroxy-flavones. *Free radical biology and Medicine*, 20(1), 35–43.
- Crespy, V., Aprikian, O., Morand, C., Besson, C., Manach, C., Demigné, C., & Rémésy, C. (2001). Bioavailability of phloretin and phloridzin in rats. *The Journal of nutrition*, 131(12), 3227–3230.
- Daglia, M. (2012). Polyphenols as antimicrobial agents. *Current Opinion in Biotechnology*, 23(2), 174–181.
- de Jesus Oliveira, A. R. (2023). *Quality of Meta-analysis RepoRting the effect of MetfoRMin on Rectal colon canceR*.
- de Pascual-Teresa, S., & Sanchez-Ballesta, M. T. (2008). Anthocyanins: from plant to health. *Phytochemistry Reviews*, 7(2), 281–299.
- Decroos, K., Vanhemmens, S., Cattoir, S., Boon, N., & Verstraete, W. (2005). Isolation and characterisation of an equol-producing mixed microbial culture from a human faecal sample and its activity under gastrointestinal conditions. *Archives of Microbiology*, 183, 45–55.
- Deprez, S., Mila, I., Huneau, J.-F., Tome, D., & Scalbert, A. (2001). Transport of Proanthocyanidin Dimer, Trimer, and Polymer Across Monolayers of Human Intestinal Epithelial Caco-2 Cells. *Antioxidants & Redox Signaling*, 3(6), 957–967.
- Dreosti, I. E. (1996). Bioactive ingredients: antioxidants and polyphenols in tea. *Nutrition reviews*, 54(11), S51–S58.

- Edwards, C. A., Havlik, J., Cong, W., Mullen, W., Preston, T., Morrison, D. J., & Combet, E. (2017). Polyphenols and health: Interactions between fibre, plant polyphenols and the gut microbiota. *Nutrition Bulletin*, *42*(4), 356–360.
- Escribano-Bailón, M. T., Santos-Buelga, C., & Rivas-Gonzalo, J. C. (2004). Anthocyanins in cereals. *Journal of Chromatography A*, *1054*(1–2), 129–141.
- Espín, J. C., Larrosa, M., García-Conesa, M. T., & Tomás-Barberán, F. (2013). Biological significance of urolithins, the gut microbial ellagic acid-derived metabolites: the evidence so far. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2013*.
- Favari, C., Rinaldi de Alvarenga, J. F., Sánchez-Martínez, L., Tosi, N., Mignogna, C., Cremonini, E., Manach, C., Bresciani, L., Del Rio, D., & Mena, P. (2024). Factors driving the inter-individual variability in the metabolism and bioavailability of (poly)phenolic metabolites: A systematic review of human studies. *Redox Biology*, *71*, 103095.
- Felgines, C., Texier, O., Morand, C., Manach, C., Scalbert, A., Régerat, F., & Rémésy, C. (2000). Bioavailability of the flavanone naringenin and its glycosides in rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *279*(6), G1148–G1154.
- Ferruelo, A., Romero, I., Cabrera, P. M., Arance, I., Andrés, G., & Angulo, J. C. (2014). Effects of resveratrol and other wine polyphenols on the proliferation, apoptosis and androgen receptor expression in LNCaP cells. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, *38*(6), 397–404.
- Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O., & Tomás-Barberán, F. A. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & Function*, *10*(2), 514–528.
- Franconi, F., Brunelleschi, S., Steardo, L., & Cuomo, V. (2007). Gender differences in drug responses. *Pharmacological research*, *55*(2), 81–95.
- Frankenfeld, C. L. (2011). Dairy consumption is a significant correlate of urinary equol concentration in a representative sample of US adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *93*(5), 1109–1116.
- Frankenfeld, C. L., Atkinson, C., Thomas, W. K., Gonzalez, A., Jokela, T., Wähälä, K., Schwartz, S. M., Li, S. S., & Lampe, J. W. (2005). High concordance of daidzein-metabolizing phenotypes in individuals measured 1 to 3 years apart. *British journal of nutrition*, *94*(6), 873–876.
- Frémont, L. (2000). Biological effects of resveratrol. *Life Sciences*, *66*(8), 663–673.
- Fuhrman, B., & Aviram, M. (2001). Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*, *12*(1), 41–48.
- García-Villalba, R., Beltrán, D., Espín, J. C., Selma, M. V., & Tomás-Barberán, F. A. (2013). Time Course Production of Urolithins from Ellagic Acid by Human Gut Microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *61*(37), 8797–8806.
- Gardana, C., Canzi, E., & Simonetti, P. (2009). The role of diet in the metabolism of daidzein by human faecal microbiota sampled from Italian volunteers. *The Journal of nutritional biochemistry*, *20*(12), 940–947.
- Gates, M. A., Vitonis, A. F., Tworoger, S. S., Rosner, B., Titus-Ernstoff, L., Hankinson, S. E., & Cramer, D. W. (2009). Flavonoid intake and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *International journal of cancer*, *124*(8), 1918–1925.
- Gaziano, T., Reddy, K. S., Paccaud, F., Horton, S., & Chaturvedi, V. (2006). Cardiovascular disease. *Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd edition*.

- Gee, J. M., DuPont, M. S., Rhodes, M. J. C., & Johnson, I. T. (1998). Quercetin Glucosides Interact With the Intestinal Glucose Transport Pathway 11 This work was supported by a UK Biotechnology and Biological Sciences Research Council Competitive Strategic Grant. *Free Radical Biology and Medicine*, 25(1), 19–25.
- Giuffrida, D., Salvo, F., Ziino, M., Toscano, G., & Dugo, G. (2002). Initial investigation on some chemical constituents of capers (*Capparis spinosa* L.) from the island of Salina. *Italian Journal of Food Science*, 14(1), 25–33.
- González-Barrio, R., Borges, G., Mullen, W., & Crozier, A. (2010). Bioavailability of Anthocyanins and Ellagitannins Following Consumption of Raspberries by Healthy Humans and Subjects with an Ileostomy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(7), 3933–3939.
- Gowd, V., Karim, N., Shishir, M. R. I., Xie, L., & Chen, W. (2019). Dietary polyphenols to combat the metabolic diseases via altering gut microbiota. *Trends in Food Science & Technology*, 93, 81–93.
- Guasch-Ferré, M., & Willett, W. C. (2021). The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. *Journal of Internal Medicine*, 290(3), 549–566.
- Gutiérrez-del-Río, I., Villar, C. J., & Lombó, F. (2016). Therapeutic uses of kaempferol: Anticancer and antiinflammatory activity. *Biosynthesis, food sources and therapeutic uses*, 15(2), 71.
- Hazim, S., Curtis, P. J., Schär, M. Y., Ostertag, L. M., Kay, C. D., Minihane, A.-M., & Cassidy, A. (2016). Acute benefits of the microbial-derived isoflavone metabolite equol on arterial stiffness in men prospectively recruited according to equol producer phenotype: a double-blind randomized controlled trial<sup>12</sup>. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(3), 694–702.
- Heinlein, C. A., & Chang, C. (2004). Androgen Receptor in Prostate Cancer. *Endocrine Reviews*, 25(2), 276–308.
- Hollman, P. C., de Vries, J. H., van Leeuwen, S. D., Mengelers, M. J., & Katan, M. B. (1995). Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62(6), 1276–1282.
- Hong, M. Y., Seeram, N. P., & Heber, D. (2008). Pomegranate polyphenols down-regulate expression of androgen-synthesizing genes in human prostate cancer cells overexpressing the androgen receptor. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 19(12), 848–855.
- Huber, L. S., Hoffmann-Ribani, R., & Rodriguez-Amaya, D. B. (2009). Quantitative variation in Brazilian vegetable sources of flavonols and flavones. *Food Chemistry*, 113(4), 1278–1282.
- Chandra, S. R., Diwan, A. D., & Panche, A. N. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47.
- Chang, H., Lei, L., Zhou, Y., Ye, F., & Zhao, G. (2018). Dietary flavonoids and the risk of colorectal cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *Nutrients*, 10(7), 950.
- Iino, C., Shimoyama, T., Iino, K., Yokoyama, Y., Chinda, D., Sakuraba, H., Fukuda, S., & Nakaji, S. (2019). Daidzein intake is associated with equol producing status through an increase in the intestinal bacteria responsible for equol production. *Nutrients*, 11(2), 433.



- Kolátorová, L., LAPČÁK, O., & Stárka, L. (2018). Phytoestrogens and the intestinal microbiome. *Physiological research*, 67.
- Konczak, I., & Zhang, W. (2004). Anthocyanins—more than nature’s colours. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2004(5), 239.
- Kones, R., & Rumana, U. (2017). Cardiometabolic diseases of civilization: history and maturation of an evolving global threat. An update and call to action. *Annals of Medicine*, 49(3), 260–274
- Kopp, W. (2019). How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 2221–2236.
- Korkina, L. G., & Afanas’ Ev, I. B. (1996). Antioxidant and chelating properties of flavonoids. *Advances in pharmacology*, 38, 151–163.
- Krinsky, N. I. (1992). Mechanism of action of biological antioxidants. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 200(2), 248–254.
- Křížová, L., Dadáková, K., Kašparovská, J., & Kašparovský, T. (2019). Isoflavones. *Molecules*, 24(6), 1076.
- Kulkarni, K. H., Yang, Z., Niu, T., & Hu, M. (2012). Effects of Estrogen and Estrus Cycle on Pharmacokinetics, Absorption, and Disposition of Genistein in Female Sprague–Dawley Rats. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(32), 7949–7956.
- Kumar, N., & Goel, N. (2019). Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology Reports*, 24, e00370.
- Kutan Fenercioglu, A., Saler, T., Genc, E., Sabuncu, H., & Altuntas, Y. (2010). The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications. *Journal of endocrinological investigation*, 33, 118–124.
- Kyle, J. A. M., Sharp, L., Little, J., Duthie, G. G., & McNeill, G. (2010). Dietary flavonoid intake and colorectal cancer: a case–control study. *British Journal of Nutrition*, 103(3), 429–436.
- Larrosa, M., García-Conesa, M. T., Espín, J. C., & Tomás-Barberán, F. A. (2010). Ellagitannins, ellagic acid and vascular health. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(6), 513–539.
- Li, F., Li, S., Li, H.-B., Deng, G.-F., Ling, W.-H., Wu, S., Xu, X.-R., & Chen, F. (2013). Antiproliferative activity of peels, pulps and seeds of 61 fruits. *Journal of Functional Foods*, 5(3), 1298–1309.
- Li, F., Li, S., Li, H.-B., Deng, G.-F., Ling, W.-H., & Xu, X.-R. (2013). Antiproliferative activities of tea and herbal infusions. *Food & Function*, 4(4), 530–538.
- Lin, Y., Shi, R., Wang, X., & Shen, H.-M. (2008). Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. *Current cancer drug targets*, 8(7), 634–646.
- Lippi, G., Franchini, M., Favaloro, E. J., & Targher, G. (2010). Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the “French paradox”. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 31(01), 59–70.
- Liu, Y., Zhang, C., Wang, Q., Wu, K., Sun, Z., Tang, Z., & Zhang, B. (2023). Temporal Trends in the Disease Burden of Colorectal Cancer with Its Risk Factors at the Global and National Level from 1990 to 2019, and Projections Until 2044. *Clinical Epidemiology*, 15(null), 55–71.

- Lund, T. D., Munson, D. J., Haldy, M. E., Setchell, K. D. R., Lephart, E. D., & Handa, R. J. (2004). Equol is a novel anti-androgen that inhibits prostate growth and hormone feedback. *Biology of Reproduction*, *70*(4), 1188–1195.
- MacLean, H. E., Chu, S., Warne, G. L., & Zajac, J. D. (1993). Related individuals with different androgen receptor gene deletions. *The Journal of clinical investigation*, *91*(3), 1123–1128.
- Magee, P. J. (2011). Is equol production beneficial to health? *Proceedings of the Nutrition Society*, *70*(1), 10–18.
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004a). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, *79*(5), 727–747.
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004b). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *79*(5), 727–747.
- Manzoor, M. F., Ahmad, N., Manzoor, A., & Kalsoom, A. (2017). Food based phytochemical luteolin their derivatives, sources and medicinal benefits. *Int. J. Agric. Life Sci. IJAL*, *3*(11), 1.
- Mathey, J., Lamothe, V., Coxam, V., Potier, M., Sauvart, P., & Bennetau-Pelissero, C. (2006). Concentrations of isoflavones in plasma and urine of post-menopausal women chronically ingesting high quantities of soy isoflavones. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, *41*(3), 957–965.
- Mena, P., Bresciani, L., Brindani, N., Ludwig, I. A., Pereira-Caro, G., Angelino, D., Llorach, R., Calani, L., Brighenti, F., & Clifford, M. N. (2019). Phenyl- $\gamma$ -valerolactones and phenylvaleric acids, the main colonic metabolites of flavan-3-ols: Synthesis, analysis, bioavailability, and bioactivity. *Natural Product Reports*, *36*(5), 714–752.
- Messina, M. J., & Wood, C. E. (2008). Soy isoflavones, estrogen therapy, and breast cancer risk: analysis and commentary. *Nutrition journal*, *7*(1), 17.
- Messina, M., Nagata, C., & Wu, A. H. (2006). Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutrition and cancer*, *55*(1), 1–12.
- Mosele, J. I., Macià, A., & Motilva, M.-J. (2015). Metabolic and microbial modulation of the large intestine ecosystem by non-absorbed diet phenolic compounds: A review. *Molecules*, *20*(9), 17429–17468.
- Nani, A., Murtaza, B., Sayed Khan, A., Khan, N. A., & Hichami, A. (2021). Antioxidant and anti-inflammatory potential of polyphenols contained in mediterranean diet in obesity: Molecular mechanisms. *Molecules*, *26*(4), 985.
- Navarro, S. L., Peterson, S., Chen, C., Makar, K. W., Schwarz, Y., King, I. B., Li, S. S., Li, L., Kestin, M., & Lampe, J. W. (2009). Cruciferous vegetable feeding alters UGT1A1 activity: diet-and genotype-dependent changes in serum bilirubin in a controlled feeding trial. *Cancer Prevention Research*, *2*(4), 345–352.
- OGAWA, M., SUZUKI, Y., ENDO, Y., KAWAMOTO, T., & KAYAMA, F. (2011). Influence of Coffee Intake on Urinary Hippuric Acid Concentration. *Industrial Health*, *49*(2), 195–202.
- Olthof, M. R., Katan, M. B., & Hollman, P. C. H. (2001a). Chlorogenic Acid and Caffeic Acid Are Absorbed in Humans. *The Journal of Nutrition*, *131*(1), 66–71.
- Olthof, M. R., Katan, M. B., & Hollman, P. C. H. (2001b). Chlorogenic Acid and Caffeic Acid Are Absorbed in Humans. *The Journal of Nutrition*, *131*(1), 66–71.

- Pejčić, T., Todorović, Z., Đurašević, S., & Popović, L. (2023). Mechanisms of prostate cancer cells survival and their therapeutic targeting. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(3), 2939.
- Pereira, D. M., Valentão, P., Pereira, J. A., & Andrade, P. B. (2009). Phenolics: From chemistry to biology. In *Molecules* (Roč. 14, Číslo 6, s. 2202–2211). Molecular Diversity Preservation International.
- Perez-Vizcaino, F., Duarte, J., Jimenez, R., Santos-Buelga, C., & Osuna, A. (2009). Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacological Reports*, *61*(1), 67–75.
- Piwowarski, J. P., Granica, S., Stefanska, J., & Kiss, A. K. (2016). Differences in metabolism of ellagitannins by human gut microbiota ex vivo cultures. *Journal of natural products*, *79*(12), 3022–3030.
- Ren, F., Zhang, S., Mitchell, S. H., Butler, R., & Young, C. Y. F. (2000). Tea polyphenols down-regulate the expression of the androgen receptor in LNCaP prostate cancer cells. *Oncogene*, *19*(15), 1924–1932.
- Rios, L. Y., Bennett, R. N., Lazarus, S. A., Rémésy, C., Scalbert, A., & Williamson, G. (2002). Cocoa procyanidins are stable during gastric transit in humans<sup>1,2,3</sup>. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *76*(5), 1106–1110.
- Rocchetti, G., Bhumireddy, S. R., Giuberti, G., Mandal, R., Lucini, L., & Wishart, D. S. (2019). Edible nuts deliver polyphenols and their transformation products to the large intestine: An in vitro fermentation model combining targeted/untargeted metabolomics. *Food Research International*, *116*, 786–794.
- Romo-Vaquero, M., García-Villalba, R., González-Sarrías, A., Beltrán, D., Tomás-Barberán, F. A., Espín, J. C., & Selma, M. V. (2015). Interindividual variability in the human metabolism of ellagic acid: Contribution of *Gordonibacter* to urolithin production. *Journal of Functional Foods*, *17*, 785–791.
- Russo, G. I., Solinas, T., Urzì, D., Privitera, S., Campisi, D., Cocci, A., Carini, M., Madonia, M., Cimino, S., & Morgia, G. (2019). Adherence to Mediterranean diet and prostate cancer risk in Sicily: population-based case–control study. *International Journal of Impotence Research*, *31*(4), 269–275
- Saracino, M. R., Bigler, J., Schwarz, Y., Chang, J.-L., Li, S., Li, L., White, E., Potter, J. D., & Lampe, J. W. (2009). Citrus fruit intake is associated with lower serum bilirubin concentration among women with the UGT1A1\* 28 polymorphism. *The Journal of nutrition*, *139*(3), 555–560.
- Saracino, M. R., & Lampe, J. W. (2007). Phytochemical regulation of UDP-glucuronosyltransferases: implications for cancer prevention. *Nutrition and cancer*, *59*(2), 121–141.
- Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2005). Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *45*(4), 287–306.
- Scalbert, A., Morand, C., Manach, C., & Rémésy, C. (2002). Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *56*(6), 276–282.

- Scalbert, A., & Williamson, G. (2000). Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenols. *The Journal of Nutrition*, 130(8), 2073S-2085S.
- Selma, M. V., Beltrán, D., Luna, M. C., Romo-Vaquero, M., García-Villalba, R., Mira, A., Espín, J. C., & Tomás-Barberán, F. A. (2017a). Isolation of human intestinal bacteria capable of producing the bioactive metabolite isourolithin a from ellagic acid. *Frontiers in microbiology*, 8, 1521.
- Selma, M. V., Beltrán, D., Luna, M. C., Romo-Vaquero, M., García-Villalba, R., Mira, A., Espín, J. C., & Tomás-Barberán, F. A. (2017b). Isolation of Human Intestinal Bacteria Capable of Producing the Bioactive Metabolite Isourolithin A from Ellagic Acid. *Frontiers in Microbiology*, 8. <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2017.01521>
- Selma, M. V., Espín, J. C., & Tomás-Barberán, F. A. (2009). Interaction between Phenolics and Gut Microbiota: Role in Human Health. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(15), 6485–6501.
- Setchell, K. D. R., Brown, N. M., & Lydeking-Olsen, E. (2002). The Clinical Importance of the Metabolite Equol—A Clue to the Effectiveness of Soy and Its Isoflavones. *The Journal of Nutrition*, 132(12), 3577–3584.
- Setchell, K. D. R., Brown, N. M., Zimmer-Nechemias, L., Brashear, W. T., Wolfe, B. E., Kirschner, A. S., & Heubi, J. E. (2002). Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability<sup>123</sup>. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(2), 447–453.
- Setchell, K. D. R., & Clerici, C. (2010). Equol: History, Chemistry, and Formation<sup>12</sup>. *The Journal of Nutrition*, 140(7), 1355S-1362S.
- Setchell, K. D. R., Clerici, C., Lephart, E. D., Cole, S. J., Heenan, C., Castellani, D., Wolfe, B. E., Nechemias-Zimmer, L., Brown, N. M., & Lund, T. D. (2005). S-Equol, a potent ligand for estrogen receptor  $\beta$ , is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora<sup>1–4</sup>. *The American journal of clinical nutrition*, 81(5), 1072–1079.
- Shahidi, F., & Naczki, M. (2003). *Phenolics in food and nutraceuticals*. CRC press.
- Shin, H.-R., Joubert, C., Boniol, M., Hery, C., Ahn, S. H., Won, Y.-J., Nishino, Y., Sobue, T., Chen, C.-J., & You, S.-L. (2010). Recent trends and patterns in breast cancer incidence among Eastern and Southeastern Asian women. *Cancer causes & control*, 21, 1777–1785.
- Schroeter, H., Heiss, C., Balzer, J., Kleinbongard, P., Keen, C. L., Hollenberg, N. K., Sies, H., Kwik-Urbe, C., Schmitz, H. H., & Kelm, M. (2006). (–)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(4), 1024–1029.
- Slanina Jiří, & Táborská Eva. (2004). Příjem, biologická dostupnost a metabolismus rostlinných polyfenolů u člověka. *Chemické listy, roč. 98(č.5)*, 239–245.
- Somerville, V., Bringans, C., & Braakhuis, A. (2017). Polyphenols and Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 47(8), 1589–1599.
- Strack, D. (1997). 10—Phenolic metabolism. *Academic Press: London, UK*, 387–416.
- Thomas, H., Diamond, J., Vieco, A., Chaudhuri, S., Shinnar, E., Cromer, S., Perel, P., Mensah, G. A., Narula, J., & Johnson, C. O. (2018). Global atlas of cardiovascular disease. *Glob Heart*, 13(3), 143–163.

- Tomás-Barberán, F. A., García-Villalba, R., González-Sarrías, A., Selma, M. V., & Espín, J. C. (2014). Ellagic Acid Metabolism by Human Gut Microbiota: Consistent Observation of Three Urolithin Phenotypes in Intervention Trials, Independent of Food Source, Age, and Health Status. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(28), 6535–6538.
- van Duynhoven, J., Vaughan, E. E., Jacobs, D. M., A. Kemperman, R., van Velzen, E. J. J., Gross, G., Roger, L. C., Possemiers, S., Smilde, A. K., Doré, J., Westerhuis, J. A., & Van de Wiele, T. (2011). Metabolic fate of polyphenols in the human superorganism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement\_1), 4531–4538.
- van Erp-Baart, M.-A. J., Brants, H. A. M., Kiely, M., Mulligan, A., Turrini, A., Sermoneta, C., Kilkkinen, A., & Valsta, L. M. (2003). Isoflavone intake in four different European countries: the VENUS approach. *British Journal of Nutrition*, 89(S1), S25–S30.
- Vázquez, L., Flórez, A. B., Verbruggen, S., Redruello, B., Verhoeven, J., Venema, K., & Mayo, B. (2020a). Modulation of equol production via different dietary regimens in an artificial model of the human colon. *Journal of Functional Foods*, 66, 103819.
- Vázquez, L., Flórez, A. B., Verbruggen, S., Redruello, B., Verhoeven, J., Venema, K., & Mayo, B. (2020b). Modulation of equol production via different dietary regimens in an artificial model of the human colon. *Journal of Functional Foods*, 66, 103819.
- Vedrine, N., Mathey, J., Morand, C., Brandolini, M., Davicco, M. J., Guy, L., Remesy, C., Coxam, V., & Manach, C. (2006). One-month exposure to soy isoflavones did not induce the ability to produce equol in postmenopausal women. *European journal of clinical nutrition*, 60(9), 1039–1045.
- Wang, P., Heber, D., & Henning, S. M. (2012). Quercetin increased bioavailability and decreased methylation of green tea polyphenols in vitro and in vivo. *Food & function*, 3(6), 635–642.
- Warden, B. A., Smith, L. S., Beecher, G. R., Balentine, D. A., & Clevidence, B. A. (2001). Catechins Are Bioavailable in Men and Women Drinking Black Tea throughout the Day. *The Journal of Nutrition*, 131(6), 1731–1737.
- Wiseman, H., Casey, K., Bowey, E. A., Duffy, R., Davies, M., Rowland, I. R., Lloyd, A. S., Murray, A., Thompson, R., & Clarke, D. B. (2004). Influence of 10 wk of soy consumption on plasma concentrations and excretion of isoflavonoids and on gut microflora metabolism in healthy adults. *The American journal of clinical nutrition*, 80(3), 692–699.
- Xu, M., Chen, Y.-M., Huang, J., Fang, Y.-J., Huang, W.-Q., Yan, B., Lu, M.-S., Pan, Z.-Z., & Zhang, C.-X. (2016). Flavonoid intake from vegetables and fruits is inversely associated with colorectal cancer risk: a case–control study in China. *British Journal of Nutrition*, 116(7), 1275–1287.
- Xu, Y., Gong, M., Wang, Y., Yang, Y., Liu, S., & Zeng, Q. (2023). Global trends and forecasts of breast cancer incidence and deaths. *Scientific Data*, 10(1), 334.
- Zamora-Ros, R., Barupal, D. K., Rothwell, J. A., Jenab, M., Fedirko, V., Romieu, I., Aleksandrova, K., Overvad, K., Kyrø, C., Tjønneland, A., Affret, A., His, M., Boutron-Ruault, M.-C., Katzke, V., Kühn, T., Boeing, H., Trichopoulou, A., Naska, A., Kritikou, M., ... Scalbert, A. (2017). Dietary flavonoid intake and colorectal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) cohort. *International Journal of Cancer*, 140(8), 1836–1844.

- Zamora-Ros, R., Not, C., Guinó, E., Luján-Barroso, L., García, R. M., Biondo, S., Salazar, R., & Moreno, V. (2013). Association between habitual dietary flavonoid and lignan intake and colorectal cancer in a Spanish case–control study (the Bellvitge Colorectal Cancer Study). *Cancer Causes & Control*, *24*(3), 549–557.
- Zou, W., Luo, Y., Liu, M., Chen, S., Wang, S., Nie, Y., Cheng, G., Su, W., & Zhang, K. (2015). Human intestinal microbial metabolism of naringin. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, *40*, 363–367.

