

Żurawina i jej składniki bioaktywne w zdrowiu człowieka^{1,2}

Jeffrey B. Blumberg,³ * Terri A. Camesano,⁴ Aedin Cassidy,⁵ Penny Kris-Etherton,⁶ Amy Howell,⁷ Claudine Manach,⁸ Luisa M. Ostertag,⁵ Helmut Sies,⁹ Ann Skulas-Ray,⁶ i Joseph A. Vita¹⁰

³Jean Mayer, USDA, Centrum Badań nad Żywieniem Człowieka i Starzeniem, Uniwersytet Tufts, Boston, MA; ⁴Wydział Inżynierii Chemicznej, Worcester Instytut Politechniczny, Worcester, MA; ⁵Wydział Żywności, Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, Wielka Brytania; ⁶Wydział Nauki o Żywności, Uniwersytet Stanowy Pensylwanii, University Park, PA; ⁷Uniwersytet Rutgers, Centrum Badań nad Borówką i Żurawiną im. Marucciego, Chatsworth, New Jersey; ⁸INRA, UMR1019 Nutrition Humaine, Centre de Recherche de Clermont-Ferrand/Theix, Saint-Genes-Champagnelle, Francja; ⁹Uniwersytet Heinricha Heinego w Düsseldorfie, Instytut Biochemii i Biologii Molekularnej I, Düsseldorf, Niemcy; oraz ¹⁰Wydział Biochemii i Biologii Molekularnej im. Medycyna i Instytut Kardiologiczny Whitakera, Wydział Medyczny Uniwersytetu Bostońskiego, Boston, MA

ABSTRAKCYJNY

Ostatnie badania obserwacyjne i kliniczne wzbudziły zainteresowanie potencjalnymi skutkami zdrowotnymi spożywania żurawiny, co wydaje się być spowodowane zawartością fitochemiczną tego owocu. Profil bioaktywnych substancji żurawiny różni się od profilu innych owoców jagodowych, ponieważ jest bogata w proantocyjanidyny typu A (PAC) w przeciwieństwie do PAC typu B obecnych w większości innych owoców. Podstawowe badania sugerują szereg potencjalnych mechanizmów działania bioaktywnych substancji żurawiny, chociaż konieczne są dalsze badania molekularne. Badania na ludziach nad wpływem produktów żurawinowych na zdrowie skupiały się głównie na zdrowiu układu moczowego i układu sercowo-naczyniowego, przy czym pewną uwagę zwrócono również na zdrowie jamy ustnej i nabłonek przewodu pokarmowego. Dowody sugerujące, że żurawina może zmniejszać nawroty infekcji dróg moczowych, są ważne, ponieważ podejście żywieniowe do tego schorzenia może zmniejszyć stosowanie leczenia antybiotykowego i w konsekwencji rozwój oporności na te leki. Istnieją zachęcające, ale ograniczone dowody na kardioprotekcyjne działanie żurawiny, pośredniczone przez działanie na pojemność antyoksydacyjną i profile lipoproteinowe. Mieszane wyniki badań klinicznych z produktami żurawinowymi mogą wynikać z interwencji testujących różnorodne produkty, często niecharakteryzowane pod względem składu substancji bioaktywnych, przy użyciu różnych dawek i schematów, a także z braku biomarkera zgodności z protokołem. Codzienne spożywanie różnych owoców jest konieczne, aby osiągnąć zdrowy wzorzec żywieniowy, spełnić zalecenia dotyczące spożycia mikroelementów i promować spożycie różnorodnych substancji fitochemicznych. Owoce jagodowe, w tym żurawiny, stanowią bogate źródło substancji bioaktywnych fenolowych, które mogą przyczyniać się do zdrowia człowieka. Adv. Nutr. 4: 618–632, 2013.

Wprowadzenie

Wytyczne żywieniowe dla Amerykanów z 2010 r. zalecają zwiększenie spożycia owoców jako części zdrowego sposobu odżywiania (1). Zalecenia te dopuszczają szeroki wachlarz form

owoców, w tym świeżych, mrożonych i konserwowanych, a także suszonych owoców i soków owocowych. Opublikowane wytyczne podają jako przykłady pomarańcze i sok pomarańczowy, jabłka i sok jabłkowy, banany, winogrona, rodzynki i jagody. Podczas gdy jagody są po prostu uznawane za dobre źródła potasu lub błonnika, ostatnie badania sugerują, że owoce jagodowe są bogatym źródłem licznych fitochemikaliów o szerokim wachlarzu bioaktywności i wpływie na zdrowie człowieka (2–6). Kilka owoców jagodowych, w tym jeżyny, borówki, żurawiny, maliny i truskawki, ostatnio zyskało uwagę ze względu na ich działanie in vitro i/lub powiązania w badaniach obserwacyjnych z niższym ryzykiem niektórych chorób przewlekłych. Randomizowane badania kliniczne poczyniły wystarczające postępy w ostatnich latach, aby przeprowadzić metaanalizy tych wyników.

Choć żurawina nie jest zazwyczaj spożywana na surowo, jej spożycie może być znaczące ze względu na jej obecność w sokach i sosach, a także stosowanie jej jako suszonego owocu w batonach zbożowych, serach,

¹ Ujawnienia autorów: Cranberry Institute zaoferował wsparcie dla tego artykułu, wypłacając honorarium każdemu autorowi, z wyjątkiem JA Vita. JA Vita nie zgłasza żadnych konfliktów interesów. Cranberry Institute jest stowarzyszeniem handlowym non-profit firm, które zajmują się przetwarzaniem i sprzedażą żurawin, a jego misją jest wspieranie producentów żurawin i branży poprzez badania nad zdrowiem, rolnictwem i ochroną środowiska, a także promocję i edukację dotyczącą żurawin. JB Blumberg i H. Sies są członkami Rady Doradczej Naukowej Komitetu Marketingu Żurawiny USA, instrumentu Służby Marketingu Rolniczego Departamentu Rolnictwa USA. Jest to artykuł o swobodnym dostępie, rozpowszechniany na warunkach (<http://www.nutrition.org/publications/guidelines-and-policies/> license), które zezwalają na nieograniczone niekomercyjne wykorzystanie, dystrybucję i reprodukcję w dowolnym medium, pod warunkiem prawidłowego cytowania oryginalnej pracy.

² Tabele uzupełniające 1–3 są dostępne za pośrednictwem łącza „Materiały pomocnicze online” w internetowej publikacji artykułu oraz za pośrednictwem tego samego łącza w internetowym spisie treści pod adresem <http://advances.nutrition.org>.

* Do kogo należy kierować korespondencję. E-mail: jeffrey.blumberg@tufts.edu.

i czekolady oraz innych wyrobów cukierniczych. Ponadto, proszek i ekstrakty żurawinowe są obecnie stosowane w produktach spożywczych i dietetycznych suplementy. Żurawina amerykańska (*Vaccinium macrocarpon*) jest szczególnie bogatym źródłem (poli)fenoli, które mają in vitro wiązano go z właściwościami przeciwbakteryjnymi, przeciwwirusowymi, antymutagennymi, przeciwnowotworowymi, przeciwnowotworowymi, antyangiogennymi, UTI (31). Wiele produktów roślinnych, takich jak jabłka, winogrona i czekolada, przeciwdziałalne i antyoksydacyjne (3,7,8). In vivo, modele zwierzęce ujawniają, że ekstrakty z żurawiny mogą zmniejszać Białko C-reaktywne (CRP) i prozapalne interleukiny zwiększają syntezę NO (9); zmniejszają aktywność enzymu konwertującego angiotensynę, angiotensyny II i typu angiotensyny II 1 receptor (10); hamuje zakażenie *Helicobacter pylori* (11); i poprawiają reakcję komórek B trzustki na glukozę i funkcjonalna masa komórek B (12). Niektóre z tych działań mogą być podstawą wyników badań klinicznych, które pokazują, że produkty z żurawiny mogą obniżyć poziom cholesterolu LDL (LDL-C) i całkowity cholesterol (13), podwyższyć poziom cholesterolu HDL (HDL-C) jednocześnie obniżając oksydacyjną modyfikację LDL-C (14), poprawiają funkcję śródbłonną (15,16), obniżają reakcje glikemiczne (17), zwiększają zdolność antyoksydacyjną osocza (18–20), modulować kolonizację żołądka bakterią *H. pylori* powodującą wrzody (21,22), zmniejsza próchnicowórcze *Streptococcus mutans* i całkowitą liczbę bakterii w ślinie (23), zmniejsza biomarkery zespołu metabolicznego (4,24) i chroni przed zakażeniami dróg moczowych (ZUM) (5,25).

W niniejszym artykule omawiamy skład fitochemiczny żurawin i kilku innych owoców jagodowych, a także dowody wskazujące na potencjał żurawin w zakresie wspomagania układu moczowego. i zdrowia układu sercowo-naczyniowego.

Skład i zawartość bioaktywna żurawiny

Proantocyjanidyny. Żurawina amerykańska ma złożony i bogaty skład fitochemiczny, szczególnie flawan-3-ole, procyanidyny typu A (PAC), antocyjany, kwas benzoowy i kwas ursolowy. Flawan-3-ole żurawinowe występują jako monomery, oligomery i polimery (Tabela 1) (26). Te oligomery i polimery są również określane jako PAC lub garbniki skondensowane i stanowią 85% całkowitej ilości flawan-3-oli w przeliczeniu na masę (27,28). PAC żurawinowe obejmują grupę heterogenicznych struktur chemicznych, charakteryzujących się ich konstytutywnymi jednostkami, rodzaje wiązań i stopień polimerizacji (DP). (2)-Epikatechina jest dominującą jednostką konstytutywną w PAC-ach żurawiny (rys. 1), podczas gdy (+)-katechina i (epi)gallokate-chiny występują jedynie w śladowych ilościach. Elementy składowe PAC-i można skondensować poprzez pojedyncze wiązanie CC pomiędzy C4 jednostki górnej a C8 lub C6 jednostki dolnej (PAC typu B) lub z dodatkowym wiązaniem typu eterowego pomiędzy C2 jednostki górnej i grupa hydroksylowa przy C7 jednostki dolnej jednostka (PAC typu A) (rys. 1). PAC z co najmniej 1 łącznikiem typu A stanowią 51–91% całkowitej liczby PAC w żurawinie (29,30).

rozróżnienie między strukturami PAC typu A i B jest istotne, ponieważ różnica ta może wpływać na ich właściwości biologiczne właściwości. PAC typu A wykazują znacznie większą inhibicję adhezji in vitro bakterii *Escherichia coli* z fimbriami P do komórek nabłonka dróg moczowych niż PAC typu B, początkowy etap (31). Wiele produktów roślinnych, takich jak jabłka, winogrona i czekolada, zawiera duże ilości PAC, ale tylko kilka (śliwki, orzeszki ziemne, awokado, cynamon, borówka brusznica) zawierają typ A PAC i żadnych, z wyjątkiem borówki brusznicy, w ilościach znalezionych w żurawinach (28,32). Żurawiny w 100 g świeżej masy (FW) zapewnia 419 6 75 mg łącznie flawan-3-oli, w tym 70 6 13 mg oligomery o DP 4–6, 63 6 15 mg oligomery o DP 7–10 i 234 6 49 mg polimerów, natomiast monomery, dimery, a trimery występują w mniejszych ilościach (7,3 6 1,5, 26 6 6, i 19 6 3 mg, odpowiednio) (33). Dane te pochodzą z 1 badanie, w którym analizowano szereg produktów spożywczych pod kątem ich PAC zawartość (27). Kilka innych danych ilościowych dla żurawin ma opublikowano od czasu tego raportu, z szacunkami w tym samym zakresie (27,34). Co ważne, analiza heterogenicznej rodziny PAC, w tym licznych stereoisomerów, dla których brakuje standardów komercyjnych, jest nadal problematyczna, a dane uzyskane metodami globalnymi nie rozwiązują tego problemu. Średnia wartość DP PAC w żurawinie nie została ustalona. Foo et al. (29) początkowo podali, że średni DP wynosił 4,7 dla PAC z żurawiny, które hamowały in vitro przyleganie *E. coli* do komórki nabłonka dróg moczowych. Następnie stwierdzono wyższe średnie DP w komórkach PAC żurawiny (8,5–15,3), a przy użyciu wspomaganej matrycą desorpcja-jonizacja laserowa MS z czasem przelotu, PAC z DP wykryto ich aż 23 (26,35).

Co ciekawe, żurawina zawiera szczególnie wysoką zawartość PAC związanych ze ścianą komórkową, które są odporne na konwencjonalne metody ekstrakcji (36). Dlatego też prawdopodobne jest, że ilościowe oznaczanie PAC żurawiny w wcześniejszej literaturze jest niedoszacowane. Związane PAC-i należy traktować jako istotne dla wyników zdrowotnych, ponieważ wykazano, że być biodostępnym w jelicie grubym człowieka (37,38).

Biorąc pod uwagę ograniczone dane dostępne obecnie dla PAC zawartość żurawin, trudno jest przeprowadzić wiarygodne porównanie z innymi jagodami. Jednak ciekawe jest, że profile jakościowe różnią się znacząco. Jungfer i in. (32) stwierdzono, że 3 trimery typu A i procyanidynę A2 zidentyfikowano jako domniemane związki aktywne w *V. macrocarpon*, są obecne tylko w śladowych ilościach w żurawinie europejskiej (*Vaccinium oxycoccus* L.), a w znacznie większych ilościach w przypadku borówki brusznicy (*Vaccinium vitis-idaea* L.). Stwierdzono również inne różnice w profilu flawan-3-olu 3 gatunków *Vaccinium*, takich jak znacznie wyższy stosunek epikatechiny do katechiny w żurawinie amerykańskiej w porównaniu z innymi jagodami. Podobnie jak w czerwonym winie, antocyjany i proantocyjany żurawinowe można skondensować w złożonych pigmentach polimerowych w ostatnich stadiach dojrzewania lub podczas przechowywania po zbiorach. Struktury te dopiero zaczęły być charakteryzowane (35,39).

Antocyjany. Ilości antocyjanów są niezwykle zawiera dużo żurawiny, która nadaje owocom odpowiedni kolor i pochodnych produktów spożywczych, a także potencjalnego wpływu na zdrowie człowieka. Żurawina amerykańska jest jednym z nielicznych produktów spożywczych, które

¹¹ Używane skróty: CETP – białko transportujące estry cholesterolu; CHD – choroba wieńcowa; CRP – białko C-reaktywne; CVD – choroba sercowo-naczyniowa; DP – stopień polimerizacji; eNOS, śródbłonna syntaza NO; FW, świeża masa; HDL-C, cholesterol HDL; ICAM-1, międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1; IMT, grubość błony wewnętrznej i środkowej; LDL-C, cholesterol LDL; MI, miśnię sercowy zawał; NF-κB, czynnik jądrowy k-lancuch lekki-wzmocniacz aktywowanych komórek B; PAC, proantocyjanidyna; PWV, prędkość fali tętna; ROS, reaktywne formy tlenu; sVCAM-1, rozpuszczalna cząsteczka adhezji komórek naczyniowych 1; ZUM, zakażenie układu moczowego.

TABELA 1 Zawartość fitochemiczna w produktach żurawinowych

Źródło pożywienia	Flawan-3-ol		Antocyjany (26,34)	Hydroksybenzoesowy kwasy (49,50)	Hydroksycynamonowy kwasy (49,50)	Terpeny (51)	Flawanole (50)
	monomery i dimery (28,49)	Proantocyjanidyny (28,34)					
Owoc żurawiny							
mg/100 g	7-33	133-367	13-171	503-602	73-82	65-125	20-40
mg/porcja1	5,6-26,4	106-293	10,4-136,8	402-482	57,6-65,6	52-100	16-32
Sok żurawinowy							
mg/l	6-35	89-230	27-132	64	12-19	Namierzać	11-58
mg/porcja2	7	17,8-46	5,4-26,4	12,8	2,4-3,8	Namierzać	2,2-11,6
Sos żurawinowy w puszcze							
mg/100 g	112,8	16-54,4	0,6-11,8	476	47,5	1,1-22,8	—5
mg/porcja3	78,9	11,2-38	0,4-8,3	333,2	33,2	0,8-16	—
Słodzone, suszone żurawiny							
mg/100 g	—	64,2	10,3	—	—	98,5	—
mg/porcja4	—	25,6	4,1	—	—	39,4	—

¹ 80 g całych owoców.

² 200 ml soku.

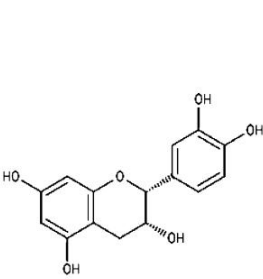
³ 70 g sosu.

⁴ 40 g suszonych owoców.

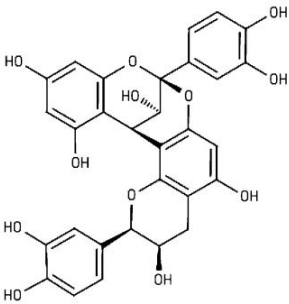
⁵ Brak dostępnych danych.

składają się z glikozydów 6 aglikonów antocyjanidyny rodzina: cyjanidyna, peonidyna, malwidyna, pelargonidyna, delfinidyna, i petunidyna (ryc. 1) (40). Dominującymi antocyjanami są

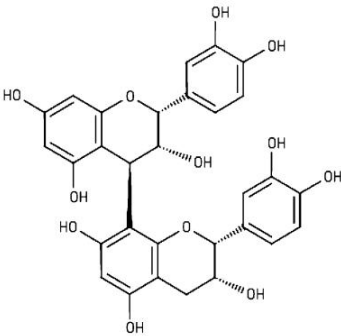
3-O-galaktozydy i 3-O-arabinozydy cyjanidyny i peonidyny; łącznie 13 antocyjanów, głównie 3-O-monoglikozydów, wykryto (26,41). Zawartość antocyjanów żurawinowych



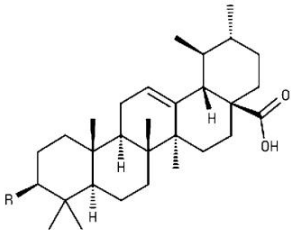
Flavan-3-ols
(-)-Epicatechin (shown here)
(+)-Epicatechin
(-)-Catechin
(+)-Catechin



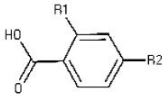
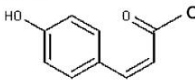
Procyanidin A2



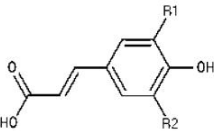
Procyanidin B2



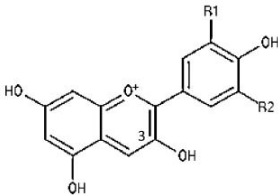
Terpenes
Ursolic acid: R=OH
cis-3-O-*p*-hydroxycinnamoyl
ursolic acid: R=



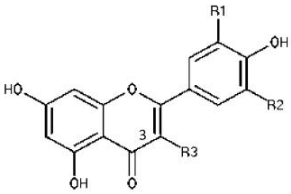
Hydroxybenzoic acids
Benzoic acid: R1=R2=H
p-Hydroxybenzoic acid: R1=H, R2=OH
o-Hydroxybenzoic acid: R1=OH, R2=H
2,4-Dihydroxybenzoic acid:
R1=R2=OH



Hydroxycinnamic acids
p-coumaric acid: R1=R2=H
Caffeic acid: R1=OH, R2=H
Ferulic acid: R1=OCH₃, R2=H
Sinapic acid: R1=R2=OCH₃



Anthocyanidins
Peonidin: R1= OCH₃, R2=H
Cyanidin: R1=OH, R2=H
Malvidin: R1=R2=OCH₃
Delphinidin: R1=R2=OH
Petunidin: R1= OCH₃, R2=OH
Pelargonidin: R1=R2=H



Flavonols
Quercetin: R1=R3=OH, R2=H
Myricetin: R1=R2=R3=OH
Kaempferol: R1=R2=H, R3=OH
Quercetin 3-O-galactoside: R1=OH,
R2=H, R3= O-galactose

RYŠUNEK 1 Substancje bioaktywne żurawiny. R w każdej strukturze wskazuje punkt zmienności w obrębie tej klasy substancji bioaktywnych, a te zmienności są zdefiniowane pod każdą strukturą.

wzrasta wraz z dojrzewaniem i zależy również od odmiany i wielkości owocu (42–44). Pappas i Schaich (26) podali zawartość antocyjanów od 13,6 do 171 mg/100 g świeżej masy. Profile antocyjanów różnią się w zależności od gatunku jagód. Żurawina była podawana jako główne źródło peonidyny wśród 100 produktów spożywczych powszechnie spożywanych w Stanach Zjednoczonych (45). Jednakże w w większości badań podawana jest całkowita zawartość antocyjanów, a nie ilości poszczególnych antocyjanów.

podejście może ulec zmianie, ponieważ biodostępność i wpływ antocyjanów na zdrowie wydają się być zależne od struktury aglikony lub reszty glikozydowe (45–47).

Kwasy fenolowe. Żurawina zawiera również kwasy fenolowe, w tym kwas hydroksybenzoesowy i hydroksycynamonowy. pierwsze są najliczniejsze i zawierają bardzo dużo kwas benzoesowy w ilości 474–557 mg/100 g masy ciała (48–50) i znacznie niższa zawartość kwasu 2,4-dihydroksybenzoesowego, p-hydroksybenzoesowego, i kwasy o-hydroksybenzoesowe w stężeniu 2–4 mg/100 g suchej masy (rys. 1). Głównymi kwasami hydroksycynamonowymi w żurawinie są kwasy p-kumarowy, synapowy, kawowy i ferulowy, których zawartość waha się od 8,8 do 25 mg/100 g FW (48). Oczywiście te fenolowe kwasy nie są specyficzne dla żurawin. Porównanie zawartość kwasu fenolowego w żurawinach i innych owocach jagodowych jest trudne. Kwas elagowy i elagitaniny nie zostały wykryte w znacznych ilościach w żurawinie amerykańskiej, podczas gdy są obfituje w jagody z rodzaju *Rubus* (malina, malina moroszka) i *Fragaria* (truskawka).

Terpeny. Choć znacznie mniej zbadane niż polifenole skład, obecność potencjalnie aktywnych terpenów w żurawina zasługuje na dalszą uwagę. Kwas ursolowy (rys. 1) jest występuje obficie w żurawinie amerykańskiej w ilości 46–109 mg/100 g świeżej masy (51). Ten triterpen jest składnikiem wielu tradycyjnych ziołowe leki i ma silne działanie przeciwzapalne (52). Kwas ursolowy występuje w ograniczonej liczbie produktów spożywczych (jabłko, guawa, oliwki, kilka ziół). Żurawina zawiera również 2 rzadkie pochodne kwasu ursolowego: cis-3-Op-hydroksycynamoil kwas ursolowy (12–16 mg/100 g FW) i kwas trans-3-Op-hydroksy-cynamoilo-ursolowy (42–60 mg/100 g FW) (rys. 1). Irydoidy, monotropeina i 6,7-dihydromonotropeina, mają również opisano w żurawinie. Analiza frakcjonowania soku żurawinowego na podstawie badania antyadhezyjnego bakterii ujawniono obecność 2 nowych glikozydów irydoidowych kumaroilu, 10-p-trans- i 10-p-cis-kumaroilo-1S-dihydromonotropeina, jak również depsyd, 2-O-(3,4-dihydroksybenzoyl)-2,4,6-octan trihydroksyfenylometylowy (53).

Flawonole. Flawonole w żurawinach składają się głównie z glikozydów kwercetyny, mirycetyny i w mniejszym stopniu kemp-ferolu (rys. 1). Kwercetyna 3-galaktozyd jest dominującym w formie, ale w niższych dawkach występuje co najmniej 11 innych glikozydów stężenia (26,41). Niektóre z nich, takie jak kwercetyna-3-acetylorhamnozyd jest rzadki w jagodach (54). Jak pokazano na Baza danych PhenolExplorer, zawartość flawonoli w produktach roślinnych wynosi zwykle <3 mg/100 g FW (55), chociaż borówka, jeżyna i jagoda zawierają 3,2–17 mg/kg (54,56,57). w porównaniu, żurawina amerykańska została opisana w

kilka badań jako najbogatsze źródło flawonoli w owocach, zawierające 20–40 mg/100 g FW (26,56). Kompleksowe badanie w którym oznaczono ilość flawonoli w 28 dzikich i uprawnych roślinach gatunki jagód ujawniły, że jest to czarny bez i kilka innych jagód spożywane wyłącznie w postaci przetworzonej są bogatsze we flawonole, wynoszące 23–57 mg/100 g suchej masy, niż żurawina (54).

Wpływ przetwarzania żywności na bioaktywne składniki żurawiny. Żurawina jest rzadko spożywana na świeżo, ze względu na jej cierpkość i ściąganie smak. Spożywany jest głównie w postaci przetworzonego soku (60%) i do w mniejszym stopniu jako sos i słodzone, suszone owoce (48,58). Wieloetapowe przetwarzanie w produkcji soków powoduje znaczną utratę fitozwiązków poprzez eliminację bogatych frakcje (skórka, nasiona), degradację termiczną, a także utlenianie przez polifenoloksydazę i peroksydazę, w wyniku czego związki te zatrzymywane są w różnym stopniu w przetworzonej żywności. Najbardziej narażone są antocyjany, których straty wynoszą >50%. Flawonole i PAC są w pewnym stopniu odporne na ciepło i do etapów klarowania i pasteryzacji, ale może być pod wpływem wysokiej temperatury, która jest czasami stosowana, gdy żurawiny są przetwarzane na proszki. Jednak straty wynoszące 30–40% może wystąpić podczas wyciskania, poprzez usunięcie skóry i nasiona. Ponadto sok jest często rozcieńczany lub mieszany z innymi sokami owocowymi, co zmniejsza lub modyfikuje zawartość fitochemiczna napoju. Niemniej jednak sok żurawinowy nadal może w znacznym stopniu przyczyniać się do przyjmowania PAC i flawonole i, w mniejszym stopniu, antocyjany. Co ciekawe, zawartość kwasu ursolowego w słodzonych, suszonych żurawinach stwierdzono, że jest porównywalny z tym mierzonym w świeżej wodzie owoc (51).

Podejście metabolomiczne do składu substancji bioaktywnych w owocach. Ponieważ związki fitochemiczne stanowią niezwykle różnorodność struktur, niewiele badań analizowało jednocześnie szeroki zakres fitozwiązków żurawinowych. Pojawienie się niecelowanych metabolomika otwiera nowe możliwości dla wszechstronnego opis składu pożywienia roślinnego. Podejście metabolomiczne pozwoliło na identyfikację fitozwiązków w pomidorach i truskawkach, czego nigdy wcześniej nie zgłoszono (59,60). Niecelowana analiza metabolomiczna ma przeprowadzono badanie na 5 odmianach żurawiny w celu porównania ich różnorodność fitochemiczna. Między 4477 a 6330 związków wykryto w każdej odmianie, przy czym zdecydowana większość była konserwatywna we wszystkich odmianach (44).

Żurawina w zdrowiu układu moczowego

Tradycyjnie zdrowie układu moczowego leczono poprzez:

praktyki zapobiegania zakażeniom, w tym stosowanie antybiotyków w małych dawkach. Jednak takie podejście niesie ze sobą poważny potencjał do rozwoju oporności na antybiotyki, więc alternatywne strategię mogą mieć istotne konsekwencje dla społeczeństwa zdrowie (61). Zwiększenie spożycia płynów i zakwaszenie moczu ujawniło niespójne wyniki w badaniach (62,63), chociaż wczesne badanie wykazało zwiększoną kwasowość moczu „po spożyciu „śliwki i żurawiny” (64). Historycznie rośliny (zwłaszcza ich polifenole) były stosowane w ziołolecznictwie i tradycji leki (65). Ponieważ ich działanie przeciwdrobnoustrojowe opiera się

na szereg różnych mechanizmów działania, a związki odpowiedzialne za te efekty są często złożone, mało prawdopodobne jest, aby bakterie rozwinęły na nie oporność (66).

najszerzej badaną alternatywną metodą leczenia jest żurawina, która wykazano, że jest skuteczny w zapobieganiu zakażeniom układu moczowego u wielu osób badań interwencyjnych na ludziach.

Mechanizmy działania

Zaproponowano kilka mechanizmów działania

żurawina w profilaktyce ZUM, ze szczególnym uwzględnieniem zakłóceń w przyleganiu bakterii do dróg moczowych (67). W moczu wywołwana jest reakcja antyadhezyjna

po spożyciu żurawiny, zapobiegającej chorobom układu moczowego

E. coli z fimbriami P przylega do receptorów komórek pęcherza

(68). Jeśli bakterie nie mogą przylegać do komórek, nie będą

rosnąć i powodować infekcję. Zmniejszenie sił adhezji

(69) może być spowodowane zmianami w morfologii bakterii (70)

i/lub genetycznie uwarunkowane zmniejszenie ekspresji fimbrii P

(70,71). Ponadto zaproponowano korzystny wpływ bioaktywnych substancji

żurawiny na mikrobiotę jelitową, zwłaszcza

większe polifenole oligomerowe (72). Jednakże te domniemane mechanizmy znalezione in vitro nie zostały wykazane

w badaniach skuteczności klinicznej.

Badania kliniczne

Podczas gdy w modelach laboratoryjnych wykazano wpływ substancji bioaktywnych żurawiny na wiązanie komórek nabłonka bakteryjnego i ekspresję pilusów, istnieją kliniczne dowody na korzystne działanie trudno jest jednoznacznie stwierdzić, jaki wpływ ma to na zdrowie człowieka.

Badania obserwacyjne wiążące spożycie żurawiny z ZUM nie zostały podjęte. Przeprowadzono szereg badań

interwencyjnych na ludziach z produktami żurawinowymi, ale synteza informacji z tych badań

nadal stanowi wyzwanie, częściowo z powodu różnych projektów badawczych i zbadano różne warunki kliniczne, zmierzono różne punkty końcowe lub markery efektów i różne

i użyto produktów niestandardizowanych. Wybór

uczestników badania jest szczególnie ważne, ponieważ patogenezę UTI jest specyficzna dla różnych grup pacjentów. Young,

U kobiet aktywnych seksualnie często dochodzi do rozwoju ZUM po stosunku, ponieważ podczas stosunku do pęcherza moczowego mogą przedostać się bakterie.

U małych dzieci zakażenie układu moczowego może rozwinąć się w wyniku nieprawidłowości strukturalnych w drogach moczowych, które predysponują je do turbulentnego przepływu moczu i przedostawania się bakterii z dróg moczowych.

obszar okołocewkowy do pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej i/lub nerki. Starsze kobiety z nawracającymi zakażeniami układu moczowego różnią się od tych innych

grup. W ten sposób, aby w pełni ocenić potencjał żurawiny do

aby zapobiegać lub leczyć zakażenia układu moczowego, należy wziąć pod uwagę

indywidualne osoby, stosowany produkt, dawkę i sposób podawania, długość leczenia

narażenie, przestrzeganie schematu i wybór środka porównawczego. Biorąc pod uwagę te zmienne, nie jest zaskakujące, że

wyniki poszczególnych badań i metaanaliz nie są spójne (25).

W pierwszym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą badającym czy spożywanie soku żurawinowego może zapobiec nawrotom ZUM, kobiety w domu opieki wypłyły 300 ml/d soku żurawinowego słodzonego sztucznie przez 6 mies. (73).

Po 1 miesiącu częstość występowania bakteriomoczu z ropomoczem była istotnie niższa u kobiet, które spożywały sok żurawinowy.

Chociaż przeprowadzono kilka kolejnych badań, wyniki nie były łatwe do zinterpretowania we wszystkich przypadkach. Jednym z problemów może być to, że zgodność jest łatwiejsza do monitorowania u uczestników w ośrodku opieki długoterminowej niż u uczestników żyjących na wolności populacja ogólna. Z wyjątkiem 2 badań przeprowadzonych na osobach starszych w szpitalach lub ośrodkach opieki długoterminowej (73,74), większość innych badań przeprowadzono na uczestnikach żyjących w społeczności, w której monitorowanie zgodności jest bardziej trudne. Różnice w wielkości badania, projekt badania (crossover vs. parallel, podwójnie ślepe i/lub kontrolowane placebo), rodzaj produktu żurawinowego i źródło (sok, tabletki, dostawca, itp.), dawka, czas trwania, okres wypłukiwania oraz kontrola diety uczestników (lub jej brak) w trakcie interwencji okres, wszystko to może mieć wpływ na wynik badania.

Ilustrując te wyzwania, 2 ostatnie kompleksowe przeglądy i metaanaliza wpływu spożycia żurawiny na UTI przyniosły różne wnioski. Wang

et al. (5) początkowo zbadali 13 badań, w sumie 1616 uczestników, a następnie przeprowadzili bardziej szczegółową analizę analizy 10 prób (1494 uczestników) przy użyciu metod ilościowych metod. Stwierdzili, że spożycie żurawiny produkty chroniące przed zakażeniami układu moczowego i że zaobserwowano poprawę wyników pozytywnych, zwłaszcza w niektórych podgrupach mianowicie kobiety z nawracającymi UTI i osoby, które spożywały produkty żurawinowe częściej niż dwa razy dziennie. Natomiast Jepson i in. (75) zebrali dane ze wszystkich randomizowanych kontrolowanych badań lub randomizowanych kontrolowanych badań produktów żurawinowych w zapobieganiu UTI. Ich analiza obejmowała 24 badania z udziałem łącznie 4473 uczestników. Stwierdzili, że produkty żurawinowe nie wpłynęły znacząco na występowanie zakażeń układu moczowego w całej populacji ani w żadnej z podgrup (kobiety z nawracającymi zakażeniami układu moczowego, kobiety w ciąży, dzieci z nawracającymi zakażeniami układu moczowego, pacjenci onkologiczni lub osoby z neurogenym pęcherza moczowego lub kręgosłupa). Jednakże obliczone względne ryzyko wystąpienia infekcji układu moczowego w grupie leczonej w porównaniu z grupą kontrolną wynosił <1,0. Współczynniki ryzyka <1,0 zostały zinterpretowane jako pozytywne wyniki przez Wang i in. (5), ale nie przez Jepsona i in. (75). Ponadto w każdym badaniu zgłoszono różne przedziały ufności.

Badania kliniczne u dorosłych kobiet i kobiet z nawracającą chorobą

UTI. Kobiety, które mają większe ryzyko UTI niż mężczyźni, i w szczególności u kobiet z nawracającymi zakażeniami układu moczowego najczęściej badano w interwencjach żurawinowych. Wczesne opis przypadku dotyczył 66-letniej kobiety cierpiącej na przewlekłą odmiedniczkowe zapalenie nerek, którego nie można było leczyć antybiotykami (76). Po 8 tygodniach leczenia 180 ml soku żurawinowego dwa razy dziennie codziennie obserwowano poprawę moczu (oznaczono albuminurią i ropomoczem), a infekcja była prawie całkowicie ustąpiła po 9 miesiącach. Przez 2,5 roku nie wymagała już antybiotyków.

Badania kontrolowane placebo objęły kobiety z historią nawracających infekcji układu moczowego, aby ustalić, czy spożywanie żurawiny może zapobiegać nawrotom, i obejmowały zarówno badania krzyżowe, (77) i równoległe (78–80) projekty. Różne produkty żurawinowe

w tych badaniach podawano placebo, przy czym tylko w jednym badaniu (80) stosując placebo specjalnie zaprojektowane dla soku żurawinowego przez Narodowe Centrum ds. Uzupełniających i Alternatywnych Metod Leczenia (NIH) Medycyna.

Walker i in. (77) stosowali 400 mg/d kapsułkowanej żurawiny stałych pokarmów lub placebo przez 3 miesiące w grupie 19 pacjentów i stwierdzono zmniejszenie nawrotów ZUM w trakcie aktywności okresu leczenia. W badaniu z udziałem 150 kobiet z nawracającymi UTI, Stotter (79) testował czysty sok żurawinowy, zagęszczony ekstrakt z żurawiny i placebo i stwierdzono występowanie ZUM odpowiednio 30%, 39% i 72% w każdej grupie. Natomiast Barbosa-Cesnik i in. (78) nie wykazali żadnego zmniejszenia

w nawrocie ZUM leczeniem żurawiną (240 dwa razy codziennie) w porównaniu z placebo u 319 studentek, ale uzyskano wskaźniki nawrotu odpowiednio 19,3% i 14,6%, co były znacznie niższe niż oczekiwany wskaźnik 30%, więc siła statystyczna badania wydawała się być zagrożona. Stapleton i in. (80) losowo przydzielili 176 młodych kobiet do otrzymywania albo 120 albo 240 ml/d soku żurawinowego albo napoju placebo. Całkowity wynik wykazał nieistotny spadek 32% w ryzyku UTI u kobiet, które spożywały napoje żurawinowe w porównaniu z placebo. Co ciekawe, badanie to bezpośrednio stwierdzono korelację między wynikami klinicznymi i określenie in vitro obecności fimbriowatych bakterii *E. coli*, zgodnie z mechanizmem zaproponowanym przez Howella i in. (67) zapobieganie nawracającym ZUM poprzez zakłócanie przez substancje bioaktywne żurawiny wiązania się bakterii *E. coli* z fimbriami P z komórkami nabłonka pęcherza moczowego.

Istnieją inne badania przeprowadzone na kobietach, które wykazały pozytywne wyniki, chociaż w projekcie badania można dopatrzeć się słabości. Kontiokari i in. przebadali 150 kobiet, które w przeszłości cierpiały na ZUM. (81) zbadano 50 ml soku żurawinowego i borówki bruszniczy w porównaniu 100 ml *Lactobacillus GG* przy użyciu kontroli „bez leczenia”. W przypadku braku placebo i standaryzowanego produktu żurawinowego, odnotowano 20% obniżenie UTI u kobiet, które spożywały napój żurawinowo-borówkowy. Foxman i in.

(82) oceniono związek między zakażeniami układu moczowego a zachowaniami seksualnymi u kobiet aktywnych seksualnie, u których nie występowały wcześniej zakażenia układu moczowego, występuje wyjątkowo populacja wśród badań żurawinowych. Dane na temat soku żurawinowego i spożycie napojów gazowanych zostały zebrane w ramach badania, ale nie były to przepisane metody leczenia. stwierdzono, że chociaż stosunek waginalny zwiększa ryzyko Zakażenia układu moczowego, uwzględniające ten wzrost, wykazały, że sok żurawinowy chronił przed zakażeniem układu moczowego, podczas gdy napoje gazowane były związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego.

Badania kliniczne u dzieci. Ferrara i in. (83) zbadali 84

dziewcząt w wieku 3–14 lat, u których w ciągu ostatnich 12 lat wystąpiło >1 zakażenie układu moczowego mo w badaniu równoległym kontrolowanym placebo. Uczestnikom podawano 50 ml koncentratu żurawinowo-borówkowego dziennie, 100 ml *Lactobacillus GG* podawano 5 d/mo, lub kontrola „bez leczenia” przez 6 miesięcy. Częstość występowania ZUM wynosiła 18,5% w grupie spożywającej żurawinę i borówkę brusznicową sok, 42,3% dla grupy *Lactobacillus* i 48,1% dla grupa kontrolna.

Foda i in. (84) zapisali do badania dzieci w średnim wieku 9,4 roku życia i pęcherze neuropatyczne podlegające okresowemu

cewnikowanie w badaniu krzyżowym i testowano 15 ml/(kg \$ d) koktajlu z soku żurawinowego lub wody przez 6 mies. Bez różnicy zaobserwowano w przypadku bezobjawowej bakterii lub nawrotu UTI między dwiema grupami. Jednakże 19 z 40 uczestników wycofało się w okresie badania, co ograniczyło badanie

moc wykazania statystycznie istotnego efektu. Stosując równoległy projekt badawczy, Salo i in. (85) przebadali 255 dzieci z wcześniejszą diagnozą ZUM sokiem żurawinowym [5 ml/(kg \$ d);

do 300 ml] lub placebo przez 6 miesięcy. Natomiast żurawina leczenie nie zmniejszyło liczby dzieci, u których wystąpiło nawracające ZUM, zaobserwowano tendencję spadkową w liczbie nawracających ZUM i zmniejszeniu o 34%

w liczbie dni na pacjento-rok leczenia antybiotykami. Ci badacze stwierdzili również, że przestrzeganie zaleceń było lepsze w grupie placebo (80% przyjętych dawek) niż w grupie grupa leczona (64% przyjętych dawek), wykazująca kluczowe znaczenie stosowania produktów i schematów dawkowania które są akceptowalne dla uczestników i starannie monitorują przestrzeganie przez nich zasad. W randomizowanym badaniu kontrolowanym, Afshar i in. (86) leczyli 39 dziewcząt i 1 chłopca (średni wiek 7 lat) z co najmniej 2 udokumentowanymi, niegorączkowymi zakażeniami układu moczowego w kalendarzu rok przed rozpoczęciem nauki pić sok żurawinowy zawierający: wysoka zawartość PAC (37%) lub brak PAC. Po 1 roku obserwacji średnia częstość występowania ZUM wynosiła 0,4 i 1,15 odpowiednio grupy leczonej i placebo, reprezentujące statystycznie istotne 65% obniżenie ryzyka zakażenia układu moczowego. Tak więc do tej pory przeprowadzono 3 niezależne, losowe badania badania wykazujące korzystny wpływ soku żurawinowego u dzieci z nawracającymi zakażeniami układu moczowego.

Efekty działania innych substancji bioaktywnych z owoców jagód *Vaccinium* o zdrowiu dróg moczowych

Jak omówiono powyżej, istnieje pewne nakładanie się substancji bioaktywnych profil pomiędzy żurawiną a innymi gatunkami *Vaccinium*, szczególnie borówką wysoką (*Vaccinium corymbosum* L.), borówką amerykańską (*Vaccinium angustifolium* Aiton), i borówką brusznicą (*V. vitis-idaea* L.) (87,88). Na przykład, polimeryzowane PAC w borówce (89) i żurawinie (32,90) wykazano, że zawierają wiązania typu A, chociaż z innymi profilami i kwotami niż te, które można znaleźć w żurawina.

Schmidt i in. (88) zaobserwowali istotną dodatnią korelację między zawartością oligomerycznego PAC w różnych frakcje dzikiej borówki i bioaktywność in vitro, przy czym frakcje zawierające PAC o wyższej masie cząsteczkowej hamują adhezję P-fimbriowanej *E. coli* najskuteczniej. Podobnie Ofek i in. (91,92) odkryli, że polifenole z borówki, ale nie z grejpfruta, guawy, mango, pomarańczy lub ananasa zapobiegał przyleganiu bakterii z fimbriami P in vitro. Kliniczne badania nad wpływem borówki na zdrowie układu moczowego nie wykonano do tej pory.

Żurawina w zdrowiu układu sercowo-naczyniowego

Mechanizmy działania

Za korzystny efekt może odpowiadać wiele mechanizmów spożycia żurawiny na choroby układu krążenia (CVD), w tym wpływ na czynniki ryzyka chorób układu krążenia, takie jak dyslipidemia,

cukrzyca, nadciśnienie, stan zapalny, stres oksydacyjny, dysfunkcja śródbłonna, sztywność tętnic i funkcja płytek krwi. Takie efekty mogą spowolnić miażdżycę, postęp zmian, blaszki miażdżycowe pęknięcia, zakrzepicy, zawału mięśnia sercowego (MI) i późniejszy rozwój kardiomiopatii niedokrwiennej.

Dyslipidemia. Badania na zwierzętach i ludziach sugerują, że spożywanie soku żurawinowego i antocyjanów żurawinowych obniża LDL-C i zwiększa HDL-C. Na przykład, spożycie bioaktywnych składników żurawiny poprawiło profile lipidowe u Golden Chomiki syryjskie karmione dietą bogatą w tłuszcze (93), szczury z usuniętymi jajnikami (94) i hipercholesterolemiczne świni (95). W odniesieniu do badania kliniczne, badanie kliniczne kontrolowane placebo z udziałem W badaniu obejmującym 150 uczestników z hipercholesterolemią wykazano, że spożycie oczyszczonej mieszanki antocyjanów (320 mg/d) obniżyło LDL-C i zwiększone HDL-C (96). Korzystne efekty wykazano również, że sok żurawinowy wpływa na poziom lipidów we krwi w innych populacjach, w tym u mężczyzn otyłych (14), chorych na cukrzycę (13) i chorych z niskim HDL-C i hipertriglicerydemia (97). Inne badania obejmujące zdrowych ochotników i pacjentów z CVD nie wykazały istotne skutki spożycia soku żurawinowego na osocze lipidów (15,16,18,19,24), ale te rozbieżne wyniki prawdopodobnie wynikają z różnic w badanych populacjach, wyjściowych stężeniach lipidów i leki stosowane w tle, w tym leki obniżające poziom lipidów.

Dokładny mechanizm, który może odpowiadać za poprawę profilu lipoprotein po spożyciu żurawiny bioaktywne nie są w pełni poznane. Badania z hodowlą hepatocytów wskazują, że ekstrakt z żurawiny może zwiększyć ekspresję powierzchniową receptorów LDL i wychwyt LDL-C (98), co powinno obniżyć stężenie LDL-C w osoczu. Badanie kliniczne u pacjentów z dyslipidemią sugeruje, że suplementacja antocyjanami hamuje białko transportujące estry cholesterolu (CETP) (97), co mogłoby zwiększyć stężenie HDL-C i poprawić odwrotny transport cholesterolu, chociaż obecnie pozostaje kontrowersyjne jest, czy hamowanie CETP faktycznie obniża ryzyko sercowo-naczyniowe (99).

Cukrzyca i nadciśnienie. Dane potwierdzające wpływ substancji bioaktywnych żurawiny na inne czynniki ryzyka chorób układu krążenia, takie jak cukrzyca i nadciśnienie są mniej silne. Jest dowody na to, że dożylna infuzja rozcieńczonego buforowanego soku żurawinowego obniża ciśnienie krwi u znieczulonych szczurów (100). Ekstrakt z żurawiny zapobiegał również wzrostowi ciśnienia krwi presja związana ze spożywaniem diety wysokotłuszczowej Złote chomiki syryjskie (93). Badanie in vitro sugeruje że ekstrakty z żurawiny hamują enzym konwertujący angiotensynę, co może prowadzić do obniżenia ciśnienia krwi (101). Do tej pory badania kliniczne u pacjentów z cukrzycą i chorobami układu krążenia nie wykazały działania obniżającego ciśnienie krwi. efekty po spożyciu soku żurawinowego (13,15,16). Badanie mające na celu sprawdzenie wpływu suplementacji antocyjanami (320 mg/d przez 4 tygodnie) również nie wykazało wpływu na ciśnienie krwi mierzone ambulatoryjnie u nieleczonych pacjentów z nadciśnieniem (102).

Cukrzyca jest potencjalnie modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia które mogą być dotknięte przez bioaktywne substancje żurawiny. Badania na zwierzętach

wykazały, że proszek żurawinowy lub flawonoidy pochodzące z żurawiny obniżają poziom glukozy we krwi i poprawiają poziom insuliny wrażliwość w modelach cukrzycy (103,104). Suplementacja żurawiną nie miała jednak wpływu na glikemię kontrola u pacjentów z cukrzycą typu 2 (13,105).

Stres oksydacyjny. Zwiększony stres oksydacyjny i stres oksydacyjny modyfikacja lipidów, białek i kwasów nukleinowych przyczynia się do patogenezy miażdżycy i innych form CVD (106). Dane te są przekonujące, pomimo ustaleń randomizowanych badań klinicznych, które nie wykazały korzyści ze stosunkowo wysokich dawek kilku witamin antyoksydacyjnych. To oczywiste rozbieżność przypisano ważnym czynnikom fizjologicznym rola sygnalizacyjna reaktywnych form tlenu (ROS) w układ naczyniowy, jak również potencjalnie szkodliwe efekty nieselektywnych wymiataczy ROS. Zasugerowano również, że hamowanie enzymatycznych źródeł ROS jest skuteczniejszą strategią aby obniżyć stres oksydacyjny, co stanowi częściowe wyjaśnienie udowodnione korzyści wynikające ze stosowania niektórych interwencji, w tym statyn i inhibitory konwertazy angiotensyny (107).

jest obszernym zbiorem prac pokazujących, że żurawina ma właściwości bioaktywne wykazują działanie antyoksydacyjne in vitro i in vivo w eksperymentach modeli i wydaje się prawdopodobne, że takie efekty mogą przyczyniać się do korzyści wynikających ze spożycia żurawiny (7,108).

Chociaż (poli)fenole są często definiowane jako przeciwutleniacze dietetyczne, ich główne mechanizmy działania wydają się być następujące: niezwiązane z bezpośrednim zmniejszaniem ROS (109). Niemniej jednak, istnieją uzasadnione dowody na to, że spożywanie żurawiny sok lub bioaktywne składniki żurawiny obniżają poziom markerów we krwi stres oksydacyjny u zdrowych ochotników i pacjentów z czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Na przykład Duthie i in. (19) wykazało, że spożycie soku żurawinowego (750 ml/d) 2 tyg.) poprawiona zdolność antyoksydacyjna osocza u zdrowych ochotniczek płci żeńskiej. Zwiększenie zdolności antyoksydacyjnej osocza i spadek stężeń utlenionych substancji krążących Donoszono o występowaniu LDL-C u zdrowych mężczyzn (18) i mężczyzn prowadzących siedzący tryb życia (110). Basu i in. (24) zaobserwowali podobny efekt sok żurawinowy na zdolność antyoksydacyjną i krążący utleniony LDL-C u kobiet z zespołem metabolicznym. Jednakże, większość dotychczasowych badań nie dostarczyła dowodów na rzeczywiste zmniejszenie uszkodzeń oksydacyjnych lipidów lub nuklein kwasów, co odzwierciedlają biomarkery takie jak F2-izoprostany lub 8-hydroksydeoksyguanozyna. W związku z tym nie jest pewne, czy korzystne działanie substancji bioaktywnych żurawiny na układ naczyniowy funkcję lub CVD można po prostu przypisać ich zdolności w celu wydobycia ROS.

Zapalenie. Miażdżycę jest chorobą zapalną, i rośnie świadomość, że interwencja jest przyczyną zmiany w poziomie CRP i innych biomarkerach stanu zapalnego dostarczając zastępczych informacji na temat ryzyka sercowo-naczyniowego (111). Z tego powodu istnieje duże zainteresowanie możliwością że spożywanie bioaktywnych składników żurawiny będzie miało działanie przeciwzapalne i zmniejszy stężenie cytokin zapalnych. Kilka badań in vitro sugeruje, że żurawina substancje bioaktywne hamują aktywację makrofagów i T komórki wystawione na działanie odpowiednich bodźców prozapalnych (112,113).

Co ciekawe, zasugerowano również, że ten mechanizm może przyczynić się o korzystnym działaniu soku żurawinowego na choroby przyzębia choroba (114). Antocyjany żurawinowe mają podobne działanie na komórki śródbłonna naczyń włosowatych i działają w celu stłumienia ekspresji cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1) i monocytów białko chemotaktyczne 1 po narażeniu na prozapalne cytokiny (115). Antocyjany zapobiegają również aktywacji czynnika jądrowego k-łańcucha lekkiego- wzmocniacza-aktywowanego wywołanej hiperoksją Limfocyty B (NF-kB) i inne szlaki prozapalne w hodowanych komórkach śródbłonna (116).

Kilka badań na ludziach dostarcza dowodów na działanie przeciwzapalne bioaktywnych składników żurawiny. Ruel i in.

(110) wykazało, że spożywanie soku żurawinowego zmniejsza liczbę krążących cząsteczek adhezyjnych u mężczyzn w średnim wieku prowadzących siedzący tryb życia z czynnikami ryzyka. Zhu i in. (96) podali, że spożycie oczyszczonej mieszanki antocyjanów (320 mg/d) doprowadziło do znaczące zmniejszenie stężenia CRP, rozpuszczalnej adhezji komórek naczyńniowych cząsteczka 1 (sVCAM-1) i osoczowe IL-1b u pacjentów z hipercholesterolemią. Z kolei kilka badań nie wykazało istotnych efektów na CRP, cząsteczki adhezyjne i

inne markery stanu zapalnego w osoczu (13,15,16,24). Co do badania lipidów osocza, różnice w populacji uczestników i leki stosowane w tle mogą być przyczyną braku wykrywalnego działania przeciwzapalnego w niektórych badaniach, ale dodatkowo konieczne są badania wyjaśniające te rozbieżne ustalenia.

Dysfunkcja śródbłonna. Śródbłonek naczyńniowy utrzymuje homeostazę poprzez produkcję wielu czynników, które działają lokalnie w ścianie i świetle naczyń, kontrolując ruchy naczyńniowe. ton, zakrzepica, stan zapalny i angiogeneza (117). NO pochodzący z endotelium odgrywa szczególnie ważną rolę, działa jako środek rozszerzający naczyń krwionośne, przeciwplatek i przeciwzapalny czynnika i poprzez hamowanie proliferacji gładkich naczyń krwionośnych komórek mięśniowych i promowanie angiogenezy. Utrata NO przyczynia się do aterosklerozy, postępu zmian chorobowych i ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (117,118). Wiele interwencji, które przywracają Wiadomo, że biodostępność tlenu azotu obniża ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego ryzyko, w tym leki obniżające poziom cholesterolu, inhibitory konwertazy angiotensyny, interwencje behawioralne, takie jak utrata wagi i ćwiczenia oraz interwencje dietetyczne, takie jak żywność i napoje zawierające flawonoidy.

Badania eksperymentalne wykazały korzystne efekty żurawina bioaktywna na funkcję śródbłonna i NO biodostępność. Ekspozycja izolowanych pierścieni tętniczych szczura na żurawinę ekstrakt z soku wzmacnia zależne od śródbłonna rozszerzenie naczyń krwionośnych (100). Leczenie szczurów po owariotomii sokiem żurawinowym poprawione rozszerzenie zależne od śródbłonna i zwiększone stężenia aktywowanej śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) w izolowanej tkance aorty (94). Zmiany te były związane ze zmniejszoną ekspresją oksydazy NADPH, źródła produkcji nadtlenu, co sugeruje, że nastąpiła poprawa stanu śródbłonna funkcja rozszerzająca naczyń krwionośne w tym przypadku może być związana ze zmniejszeniem stresu oksydacyjnego. Wykazano, że ekstrakt z soku żurawinowego aby wywołać fosforylację eNOS w serynie 1177 poprzez kinazę PI3/ Sygnalizacja Akt w hodowanych komórkach śródbłonna, modyfikacja związany ze zwiększoną produkcją NO (119). Antocyjany zawarte w żurawinie poprawiają również działanie rozszerzające naczyń krwionośne śródbłonna

funkcji. Na przykład, malvidin-3-glucoside został zgłoszony jako zwiększyć ekspresję eNOS i produkcję NO oraz wykazują działanie przeciwzapalne w hodowanych komórkach śródbłonna (120).

Badania kliniczne dotyczące substancji bioaktywnych żurawiny i śródbłonna funkcja rozszerzająca naczyń krwionośne dały mieszane wyniki. W badaniu krzyżowym porównującym działanie antocyjanów z placebo, Zhu i in. (12) zaobserwowali ostrą poprawę zależnego od śródbłonna rozszerzenia 1–2 h po spożyciu u pacjentów z hipercholesterolemią. Natomiast Dohadwała i in. (15) nie zaobserwowali wpływu spożycia soku żurawinowego (480 ml/d dostarcza 835 mg/d całkowitej ilości polifenoli przez 4 tygodnie) na podstawie przepływu krwi w tętnicy ramiennej lub tonometrii tętnic obwodowych z użyciem opuszka palca [mierzonej metodą EndoPAT (Itamar Medycyny, Cezarea, Izrael)] u pacjentów z chorobą wieńcową choroba. W badaniu tym badano rozszerzenie naczyń krwionośnych w ciągu 12 godzin po ostatnim spożyciu soku żurawinowego, czas, kiedy żurawina można by się spodziewać, że polifenole będą niskie lub niewykrywalne osocze (121). Zgodne z ostrym badaniem Zhu i in. (12), Dohadwała i in. (15) zaobserwowali poprawę śródbłonna funkcja rozszerzająca naczyń krwionośne 2–4 godziny po spożyciu soku żurawinowego w niekontrolowanym badaniu pilotażowym, ale w badaniu kontrolowanym placebo konieczne byłoby przeprowadzenie próby w celu potwierdzenia tych ustaleń. Flammer i in. (16) nie zaobserwowali również znaczącej poprawy funkcji śródbłonna mierzonej metodą EndoPAT po spożyciu podwójnie stężonego soku żurawinowego (460 ml/d) u pacjentów z czynnikami ryzyka i dysfunkcją śródbłonna na początku badania. Jednakże spożycie soku żurawinowego było związane z korzystny wpływ na fenotyp krążących komórek progenitorowych śródbłonna, które odgrywają rolę w przywracaniu prawidłowego funkcjonowania naczyń funkcja po urazie naczyńniowym. Podobnie jak w przypadku innych interwencji polifenolowych, korzystne efekty soku żurawinowego na funkcję rozszerzania naczyń śródbłonna wydają się być widoczne kilka godzin po ostrym spożyciu w czasie odpowiadającym szczytowemu stężeniu substancji bioaktywnych żurawiny w osoczu (122,123).

Sztwność tętnic. Sztwność aorty centralnej jest coraz częściej uznawana za ważny aspekt funkcji naczyń istotne dla patogenezy nadciśnienia i niewydolności serca (124,125). Sztwność tętnic jest uwarunkowana strukturalnie czynników, w tym względnych ilości elastyny i kolagenu w ścianie tętnicy i czynników dynamicznych, takich jak jako tonus tętnicy i równowaga środków rozszerzających naczyń krwionośne i zwężających naczyń krwionośne wytwarzanych lokalnie (126). Pomiary napięcia tętniczego sztywność, szczególnie prędkość fali tętna w tętnicy szyjnej i udowej (PWV), przewidywać zdarzenia sercowo-naczyniowe i incydenty nadciśnienia tętniczego oraz reagować na interwencje dietetyczne i farmakologiczne (124–126).

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym typu crossover z udziałem 44 pacjentów z chorobą wieńcową, Dohadwała i in. (15) wykazano, że spożycie soku żurawinowego (480 ml/d 54% soku dostarczającego 835 mg całkowitych polifenoli/d) przez 4 tyg. znacząco zmniejszyło sztywność aorty centralnej mierzoną za pomocą PWV tętnicy szyjnej i udowej. W przeciwieństwie do tego, Ruel i in. (127) nie zaobserwowali wpływu spożycia soku żurawinowego (500 ml/d 27% soku dostarczającego łącznie 400 mg) polifenole/d) przez 4 tyg. w przypadku wskaźnika wzrostu u osób otyłych

mężczyzn, chociaż w podgrupie zaobserwowano tendencję do występowania efektu z zespołem metabolicznym. Chociaż różnice w populacji badanej i ilości soku mogą wyjaśniać rozbieżne wyniki, należy zauważyć, że PWV jest silnie powiązane z chorobami układu sercowo-naczyniowego zdarzeń, podczas gdy wskaźnik wzmocnienia nie (124), co sugeruje, że PWV ma większe znaczenie kliniczne.

Funkcja płytek krwi. Znaczenie agregacji płytek krwi

w przypadku ostrych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak niestabilna dusznicza bolesna i ostry zawał mięśnia sercowego jest dobrze rozpoznany; leki przeciwplatekcyjne, takie jak aspiryna i kłopotogrel obniżają ryzyko sercowo-naczyniowe. Wiadomo, że inne napoje zawierające polifenole hamują agregację płytek krwi, w tym herbata i sok winogronowy (128,129), a także zainteresowanie możliwością, że substancje bioaktywne żurawiny mogą mają podobne efekty. Chociaż nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego W badaniu wpływu spożycia soku żurawinowego na funkcję płytek krwi Yang i in. (130) wykazali, że delfinidyna-3-glukozyd, antocyjany zawarte w soku żurawinowym znacząco hamowały aktywację płytek krwi w izolowanych płytkach krwi i hamowały zakrzepica w modelu uszkodzenia tętnicy szyjnej u myszy.

Badania kliniczne

Jak omówiono powyżej, coraz większa liczba badań klinicznych zbadano, czy związki fenolowe występujące w żurawinie mogą obniżyć ryzyko chorób układu krążenia poprzez modulację wielu ścieżek ryzyka przy użyciu dawki tych substancji bioaktywnych, które można osiągnąć przy codziennym spożyciu większości produktów żurawinowych (Tabela uzupełniająca) 1) Większość badań dotyczyła soków dostępnych w sprzedaży zawierające 27% soku żurawinowego w dawkach #750 ml/d lub 54% soku żurawinowego w dawkach ~500 ml/d (131,132). Nie dotychczas przeprowadzone badania wykorzystywały 100% sok żurawinowy interwencja. Lee i in. (13) użyli sproszkowanego soku żurawinowego skoncentrować, ale nie dostarczył informacji o równoważności cały owoc lub sok. 240 ml szklanka 100% czystego soku żurawinowego (70 kcal) dziennie zapewni około dawka soku żurawinowego równa lub większa niż dawki badane dotychczas w badaniach klinicznych.

W badaniu typu crossover nie zaobserwowano poprawy utlenionego LDL-C u 35 mężczyzn z nadwagą po spożyciu 500 ml soku żurawinowego dziennie przez 4 tygodnie (127). Jednak w badaniu kontrolowanym placebo badanie osób z zespołem metabolicznym (15-16 lat) grupa) otrzymywała 480 ml soku żurawinowego dziennie przez 8 tygodni, osocze pojemność antyoksydacyjna, utleniony LDL-C i malondialdehyd zostały znacząco ulepszone (24). Możliwe, że stosunkowo dłuższy okres suplementacji i/lub obecność konieczne są modyfikowalne czynniki ryzyka.

Shidfar i in. (133) zgłosili poprawę w apo B, apo A-1, paraoksonaza 1 i stężenia glukozy po 240 ml/d sok żurawinowy w badaniu randomizowanym z udziałem 58 mężczyzn z typem 2 cukrzycy, ale nie zgłoszono tradycyjnego panelu lipidowego; Lp(a), aterogenna forma LDL-C, nie uległa zmianie. Tak więc, istnieją niespójne dowody dotyczące wpływu soku żurawinowego spożycie lipidów i lipoprotein. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę że niektóre badania wykazały korzystne efekty, dalsze badania mają obowiązek wyjaśnić, czy i w jakim zakresie

Sok żurawinowy wpływa na poziom lipidów i lipoprotein, a także na powiązane z nimi markery ryzyka chorób sercowo-naczyniowych we krwi.

Ruel i wsp. (110,134) donieśli o zmniejszeniu stężenia macierzowej metaloproteazy 9, ICAM-1 i sVCAM-1 pod koniec leczenia. badanie eskalacji dawki zbiegające się z dawką 500 ml/d sok żurawinowy. Jednak w badaniu kontrolowanym placebo według Flammer i in. (16) ICAM-1 i sVCAM-1 nie były obniżone przez sok żurawinowy. W randomizowanym badaniu krzyżowym, Ruel i in. (127) testowali 480 ml/d niesłodzonej żurawiny sok przez 4 tygodnie u 35 mężczyzn z nadwagą i nie stwierdzono żadnej różnicy w indeksie powiększenia, ciśnieniu krwi lub markerach adhezji między grupami. Jednak ci badacze podkreślili, znaczący 14% spadek wskaźnika powiększenia w stosunku do punkt wyjściowy po interwencji z sokiem żurawinowym. Wyniki dotyczące ciśnienia krwi były niespójne w różnych badaniach, z niewielką nacisk na ten punkt końcowy (15,16,24,110,127,134). Dalej konieczne są badania, które oceniają, czy spożycie soku żurawinowego poprawia parametry sztywności i funkcji tętnic, a także ciśnienie krwi.

Wykazano, że sok żurawinowy zwiększa stężenie osocza i stężenia kwasu salicylowego w moczu (135), które mogą mieć wpływ szlaki enzymatyczne aktywowane podczas reakcji zapalnych, zapewniając mechanizm prowokacyjny dla przyszłych badań klinicznych które wykorzystują bodziec zapalny.

Badania obserwacyjne

W przeciwieństwie do braku badań obserwacyjnych dotyczących związków między spożyciem żurawiny a układem moczowym zdrowia, istnieje coraz więcej dowodów na to, że do spożycia (poli)fenoli, które znajdują się w żurawinach (i innych produktów roślinnych) oraz zdrowie układu sercowo-naczyniowego.

Antocyjany. Kilka prospektywnych badań kohortowych wykazało zbadano powiązania między zwykłymi antocyjanami spożycie i wyniki CVD (tabela uzupełniająca 2) lub biomarkery ryzyka CVD (tabela uzupełniająca 3), głównie w populacjach USA. Choroba niedokrwienna serca (CHD) i nieśmiertelny zawał mięśnia sercowego zbadano w 3 badaniach, z dowodami sugerując, że zwiększone spożycie antocyjanów jest znacząco wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem CHD o 12-32% w analizach wieloczynnikowych (136-138). Wielkość efektu ochronnego efekt zwiększonego spożycia antocyjanów był mniejszy (12-21%) u starszych kobiet i mężczyzn w porównaniu z 32% redukcją ryzyka zaobserwowaną u młodszych i średnich kobiet porównujących skrajne wartości spożycia antocyjanów (138). Mediana spożycia u tych młodszych/średnich kobiet wynosiła 12 mg/d. Kiedy Porównano skrajne decyle spożycia, te znajdujące się na szczycie w grupie decylowej ryzyko zawału serca zmniejszyło się o 47%; każde 15 mg wzrostu spożycia antocyjanów powodowało zmniejszenie względnego ryzyka zawału serca o 17% w modelu wielowymiarowym, co sugeruje ciągłą dawka-odpowiedź przy wyższych dawkach. Związek między spożyciem antocyjanów a śmiertelnością z powodu chorób sercowo-naczyniowych został również zbadany w kilka badań, z których jedno nie wykazało związku (139), podczas gdy inni zaobserwowali spadek ryzyka o 9-14% w porównaniu wyższy przy niższym spożyciu (136,137). Wpływ zwiększonego badano wpływ spożycia antocyjanów na udar mózgu, ale istnieje obecnie nie ma dowodów na istnienie takiego związku (136,137,139,140).

W odniesieniu do biomarkerów ryzyka chorób układu krążenia, badania prospektywne a dane przekrojowe zapewniają mechanistyczne wsparcie dla

zaobserwowano zmniejszenie ryzyka CHD wraz ze zwiększonym spożyciem antocyaniny. Konkretnie, większe spożycie poprawia sztywność tętnic (ocenianą na podstawie PWV) i ciśnienie krwi, ale ograniczone dane dotyczące wpływu na biomarkery stanu zapalnego są niejednoznaczne. Co ciekawe, największy spadek nadciśnienia zaobserwowano u kobiet w młodszy/średnim wieku, co potwierdza zaobserwowane zmniejszenie ryzyka zawału serca w tej grupie wiekowej (138,140). Wielkość obserwowanych powiązań między spożyciem antocyanin a ciśnieniem skurczowym (spadek o 24 mm Hg) przy wyższym spożyciu) było podobne do wcześniej zgłaszanego w przypadku rzucenia palenia i dwukrotnie wyższy niż obserwowany po zwiększeniu spożycia owoców i warzyw o 1,4 porcji (142).

Flawonole. Metaanaliza prospektywnych badań kohortowych opublikowane przed 2002 rokiem sugerują, że zwiększone spożycie flawonoli wiązało się z 20% spadkiem śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca (143). Jednakże nowszy systematyczny przegląd badań opublikowane do stycznia 2012 r. nie wykazały istotnego związku po połączeniu wszystkich danych kohortowych prospektywnych, gdy analizy ograniczono do 5 najnowszych badań, i gdy przeprowadzono analizę zależności dawka-odpowiedź (144). Wcześniejsze badania opierały się na mniej kompleksowych bazach danych o składzie flawonoidów, które znacznie się poprawiły w ciągu ostatniej dekady. W kilku z tych badań nie dokonano rozróżnienia między flawonolami a innymi podklasami flawonoidów, chociaż flawonoidy nie przyczyniają się do znacząco do zwyczajowego spożycia całkowitej ilości flawonoidów w diecie (<5 mg/d) (145). Od czasu opublikowania w 2012 r. przeglądu systematycznego autorstwa Wang i in. (144) w 2 innych badaniach zbadano powiązania między nawykowym przyjmowaniem flawonolu w U. Populację S. i ryzyko CHD, z uwzględnieniem CHD czynniki ryzyka pokazujące tendencje w kierunku spadku ryzyka, ale bez istotności statystycznej (137,138).

W odniesieniu do ryzyka udaru przeprowadzono metaanalizę, która obejmowała wszystkie prospektywne dane kohortowe do sierpnia 2009 r. dowody sugerujące ochronny efekt zwiększonej ilości flawonolu spożycie na ryzyko udaru (145). Jednakże 2 nowsze badania w USA badania populacyjne nie potwierdzają zaobserwowanego spadku w ryzyku (137,140). Co ciekawe, w 2 badaniach, które badały śmiertelność z powodu chorób układu krążenia – 1 nie zaobserwowano wpływu (139), podczas gdy nowsze badanie wykazało 16% spadek ryzyka przy zwiększonym ryzyku spożycie flawonolu (Tabela uzupełniająca 2) (137).

W odniesieniu do badań biomarkerów, u starszych kobiet stwierdzono niewielkie zmniejszenie ryzyka nadciśnienia przy zwiększonym spożyciu flawonolu (4%), ale brak związku u kobiet w średnim wieku lub u mężczyzn (141). W badaniu przekrojowym Mursu i in. (146) zaobserwowano niewielką tendencję do zmniejszania się błony wewnętrznej i środkowej grubości (IMT), wskaźnik obecności miażdżycy tętnic szyjnych i niezależny predyktor CVD u mężczyzn w średnim wieku z wysokim nawykowym spożyciem flawonolu. Jednakże w innym badaniu nie stwierdzono związku między zwiększonym spożyciem flawonolu z IMT, PWV, ciśnieniem krwi lub innymi wskaźnikami zdrowia naczyń (142). W 2 badaniach oceniających stan zapalny biomarkery, 1 zaobserwowano zmniejszenie stężenia CRP (147) podczas gdy w drugim przypadku nie zaobserwowano wpływu na CRP ani szereg innych biomarkerów, ale zgłoszono istotny spadek stężeń sVCAM-1 (148).

Flawan-3-ole. Pięć prospektywnych badań kohortowych zbadało powiązania między nawykowym przyjmowaniem flawan-3-olu

i ryzyko CHD (136–138,149,150), ale tylko jedno badanie wykazało istotne powiązanie między zwiększonym spożyciem flawan-3-olu a 51% spadkiem ryzyka śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca, porównując najwyższy i najniższy tercyl spożycia (150).

Jednak w tym samym badaniu stwierdzono wyższe spożycie flawan-3-olu nie było odwrotnie związane z występowaniem CHD. W 2001 r. ponieważ nie była dostępna kompleksowa baza danych umożliwiająca ocenę zawartości flawonoidów w zwyczajowej diecie, przeprowadzono analizy >120 powszechnie spożywanych produktów roślinnych i napojów. Do jego skonstruowania wykorzystano dietę holenderską (149–150).

Śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych badano w 3 prospektywnych kohortach badania (136,137,139) i tylko najnowsze, wykorzystujące najnowsze wartości flawonoidów USDA (151), wykazały 17% spadek

w ryzyku porównując najwyższy i najniższy kwintyl spożycia fla-van-3-olu (137). Wpływ zwiększonego spożycia flawan-3-olu na ryzyko udaru został zbadany w 5 badaniach bez

dowody na działanie ochronne (136,137,139,140,150).

W odniesieniu do biomarkerów ryzyka chorób układu krążenia, a przeprowadzone dotychczas badania przekrojowe nie wykazują czy istnieją jakieś istotne powiązania między spożyciem flawan-3-olu a ciśnienie krwi, markery zapalne, PWV lub wskaźnik augmentacji (141,142,147,148). Dwa badania badały asocjacje między spożyciem flawan-3-olu a IMT, w jednym badaniu nie zaobserwowano żadnego związku (142), a inne wykazały znaczący spadek IMT u fińskich mężczyzn w średnim wieku (146).

Proantocyanidyny/polimery. Polimerowe flawan-3-ole obejmują PAC, a także teaflawiny i tearubiginy. Jednak PAC są głównymi składnikami całkowitej zawartości flawonoidów

spożycie w populacjach amerykańskiej i europejskiej, ale dane na biodostępność lub bioaktywność tych związków są ograniczone (27,37,152–154). Głównymi źródłami dietetycznymi PAC w zwyczajowej diecie USA są herbata, rośliny strączkowe i wino (153), podczas gdy tearubiginy i teaflawiny występują głównie spożywane z czarną herbatą (37–155).

Spośród 3 badań, w których badano wpływ spożycia dużej ilości polimerów (138) lub proantocyanidyn (136,137) na chorobę niedokrwinną serca, śmiertelność lub zapadalność, żadna nie wykazała żadnych istotnych powiązań. Cassidy i in. (138) zgłosili 17% spadek zapadalności

CHD porównując skrajne wartości spożycia polimerów u kobiet w młodym i średnim wieku, które prawie osiągnęły istotność statystyczną.

Śmiertelność z powodu chorób układu krążenia badano jedynie w 2 badaniach prospektywnych badania kohortowe (136,137). Korzystając z najnowszych wersji bazy danych flawonoidów USDA (32,151), McCullough

i in. (137) zaobserwowali 13% spadek ryzyka u uczestników

spożywanie najwyższej dawki proantocyanidyny. Było nie zaobserwowano związku między wysokim spożyciem polimericznych flawonoli lub PAC a ryzykiem udaru (136,137,140).

Streszczenie

Żurawina jest bogatym źródłem dietetycznych związków fenolowych, w tym w szczególności flawan-3-oli, PAC typu A, antocyanin, kwas benzoesowy i kwas ursolowy oraz unikalny profil wszystkich 6 członków rodziny antocyanidyn. Te związki w połączeniu z bardzo niską naturalną zawartością cukru w żurawinach

są odpowiedzialne za ich charakterystyczny cierpki smak i cierpkość. Z tych powodów cukier jest często dodawany do produktów żurawinowych w ilościach, które można znaleźć w innych sokach owocowych i suszonych owocach produkty: np. całkowita zawartość cukru w słodzonej żurawinie sok zawiera 11,7 g/100 ml w porównaniu do 100% soku z fioletowych winogron, sok jabłkowy i sok pomarańczowy w stężeniu 16,5, 11,1 i 10,5 g/100 ml, odpowiednio (156). Niemniej jednak produkty żurawinowe mogą pasować łatwo w kaloriach, tłuszczu całkowitym, tłuszczu nasyconym, tłuszczu trans i zalecenia dotyczące sodu w wytycznych żywieniowych z 2010 r. Amerykanie (1). Rzeczywiście, wytyczne te stwierdzają, że najlepsze wykorzystanie kalorii pochodzących z dodanych substancji słodzących ma na celu zwiększenie smakowości żywności o dużej gęstości odżywczej, np. dodawanie cukru do owoców. W ponadto do produkcji niskokalorycznych produktów stosuje się sztuczne słodziki wersje produktów żurawinowych.

Do tej pory kilka badań i 2 metaanalizy wskazują, korzyści ze spożywania żurawiny w zmniejszaniu nawrotów UTI. Jednak liczba badań, w których znaleziono wyniki zerowe. Wynik ten ujawnia złożoność badania związku między spożyciem żurawiny i wynikami zdrowotnymi.

Konkretnie interwencje testujące skuteczność żurawiny sok jest utrudniony przez słabą zgodność, wskaźniki rezygnacji, jak wysokie na poziomie 50% i zmienne dawki substancji bioaktywnych pochodzące ze stosowania różnych produktów. Innym czynnikiem zakłócającym jest widoczna różnica w zgodności między produktami żurawinowymi w porównaniu z placebo. Gdy wskaźniki rezygnacji są wysokie i/lub stopień przestrzegania jest nieznanym, dokładna interpretacja wyników badań jest poważnie zagrożona. Ponadto, optymalna dawka bioaktywnych składników żurawiny nie została ustalona dla zdrowia układu moczowego i układu krążenia. Na przykład, wydaje się, że istnieje rosnący trend w redukcji

w przypadku zakażeń układu moczowego przy większym spożyciu soku żurawinowego, ale bardzo niewielu badania dotyczyły takich zależności dawka-odpowiedź w systematyczny sposób. Innym ważnym problemem związanym z oceną istniejące badania kliniczne to brak ilościowego określenia bioaktywnych substancji żurawinowych w produkcie lub oceny ich stężenia we krwi lub moczu. Chociaż NIH opracował w 2003 r. bardzo niewielu pacjentów otrzymywało placebo w postaci standaryzowanego soku żurawinowego opublikowane badania wykorzystały ten produkt.

Istnieją silne dowody eksperymentalne, że żurawina substancje bioaktywne korzystnie wpływają na ciśnienie krwi i poziom glukozy metabolizm, profile lipoprotein, stres oksydacyjny, stan zapalny i funkcja śródbłonna. Jednakże obecnie dostępne dane z badań na ludziach dostarczają mieszanych wyników na temat znaczenie kliniczne tych działań na układ sercowo-naczyniowy zdrowie. Dowody na wpływ *in vivo* na stres oksydacyjny i stan zapalny nie jest przekonujący na tym etapie. Korzystny wydaje się, że wpływ na funkcję śródbłonna ogranicza się do ostre reakcje po spożyciu soku żurawinowego lub antocyjany żurawinowe. Jedno dobrze kontrolowane badanie sugeruje przewlekłą korzyść w przypadku PWV tętnicy szyjnej i udowej, która staje się ważnym wskaźnikiem funkcji tętnic w odniesieniu do ryzyka CVD (15). Tak więc istnieją zachęcające, ale ograniczone dowody na kardioprotekcyjne działanie żurawin.

Jak zauważono, przeciętne dzienne spożycie owoców przez Amerykanów jest znacznie niższe niż zalecane w wytycznych żywieniowych dla Amerykanów z 2010 r. (1). Częściowo zachęcanie do większej

proporcje produktów roślinnych, w tym owoców, w celu osiągnięcia zdrowego dieta ma na celu pomóc nam spełnić zalecane Spożycie mikroelementów w diecie. Chociaż referencyjne spożycie wartości dla substancji fitochemicznych nie zostały jeszcze opracowane, istnieje coraz powszechniejsza jest opinia, że te substancje bioaktywne w istotny sposób przyczyniają się do poprawy zdrowia i zmniejszenia ryzyka przewlekłej choroba. Owoce jagodowe, w tym żurawiny, stanowią szczególnie bogate źródło wielu kwasów fenolowych i flawonoidów, które były powiązane z tymi korzyściami. Bardziej szczegółowe informacje dietetyczne wskazówki dotyczące wyboru szerokiej gamy rodzajów owoców, w tym owoce jagodowe, powinny pomóc nam zwiększyć spożycie tych substancji bioaktywnych związki.

Podziękowanie

Wszyscy autorzy przeczytali i zatwierdzili ostateczną wersję manuskryptu. Oprócz swojego wkładu w pisanie, JBB i HS opracowali zarys i współredagowali ten artykuł. Pollock Communications (Nowe York) pomógł sformatować ostateczną wersję rękopisu.

Cytowana literatura

1. USDA; Departament Zdrowia i Opieki Społecznej USA. Dietetyka wytyczne dla Amerykanów, 2010. 7. wyd. Waszyngton: Rząd USA Biuro Drukarskie; 2010.
2. Paredes-López O, Cervantes-Ceja ML, Vigna-Pérez M, Hernández-Pérez T. Berries: poprawa zdrowia ludzkiego i zdrowego starzenia się oraz promowanie jakości życia — przegląd. *Plant Foods Hum Nutr.* 2010;65: 299–308.
3. Côté J, Caillet S, Doyon G, Sylvain JF, Lacroix M. Związki bioaktywne w żurawinach i ich właściwości biologiczne. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010;50:666–79.
4. Basu A, Lyons TJ. Truskawki, borówki i żurawiny w zespole metabolicznym: perspektywy kliniczne. *J Agric Food Chem.* 2012;60: 5687–92.
5. Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SS, Yu PH, Wu TY, Lee CC, Chen SC. Produkty zawierające żurawinę w profilaktyce zakażeń układu moczowego u podatnych populacji: systematyczny przegląd i metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych. *Arch Intern Med.* 2012; 172:988–96.
6. Kaspar KL, Khoo C. Polifenole żurawinowe w promocji dróg moczowych, układu sercowo-naczyniowego i wschodzących obszarów zdrowia. W: Skinner M, Hunter D, redaktorzy. Substancje bioaktywne w owocach: korzyści zdrowotne i funkcjonalne żywność. Nowy Jork: Wiley Blackwell; 2013. s. 273–92.
7. McKay DL, Blumberg JB. Żurawina (*Vaccinium macrocarpon*) i czynniki ryzyka chorób układu krążenia. *Nutr Rev.* 2007;65:490–502.
8. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JP, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietetyczne (poli)fenole w zdrowiu człowieka: struktura, biodostępność i dowody działania ochronnego przed chorobami przewlekłymi. *Sygnal redoks antyoksydacyjny.* 2013;18:1818–92.
9. Kim MJ, Ohn J, Kim JH, Kwak HK. Efekty liofilizowanej żurawiny proszek na lipidy surowicy i markery zapalne u szczurów leczonych lipopolisacharydem, karmionych dietą aterosenną. *Nutr Res Pract.* 2011;5: 404–11.
10. Yung LM, Wong WT, Tian XY, Leung FP, Yung LH, Chen ZY, Yao X, Lau CW, Huang Y. Hamowanie układu renina-angiotensyna odwraca Dysfunkcja śródbłonna i stres oksydacyjny u szczurów z niedoborem estrogenu. *PLoS ONE.* 2011;6:e17437.
11. Xiao SD, Shi T. Czy sok żurawinowy jest skuteczny w leczeniu i zapobieganiu zakażeniom *Helicobacter pylori* u myszy? *Chin J Dig Dis.* 2003; 4:136–9.
12. Zhu Y, Xia M, Yang Y, Liu F, Li Z, Hao Y, Mi M, Jin T, Ling W. Suplementacja oczyszczonych antocyjanów poprawia funkcję śródbłonna poprzez aktywację NO-cGMP u osób z hipercholesterolemią. *Chem. klin.* 2011;57:1524–33.

13. Lee IT, Chan YC, Lin CW, Lee WJ, Sheu WH. Wpływ ekstraktów żurawinowych na profile lipidowe u osób z cukrzycą typu 2. *Diabet Med.* 2008;25:1473–7.
14. Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B, Couillard C. Korzystny wpływ spożycia niskokalorycznego soku żurawinowego na Stężenia cholesterolu HDL w osoczu u mężczyzn. *Br J Nutr.* 2006;96: str. 357–64.
15. Dohadwala MM, Holbrook M, Hamburg NM, Shenouda SM, Chung WB, Titas M, Kluge MA, Wang N, Palmisano J, Milbury PE i in. Wpływ spożycia soku żurawinowego na funkcje naczyń u pacjentów z chorobą wieńcową. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:934–40.
16. Flammer AJ, Martin EA, Gossli M, Widmer RJ, Lennon RJ, Sexton JA, Loeffler D, Khosla S, Lerman LO, Lerman A. Sok z żurawiny bogaty w polifenole ma neutralny wpływ na funkcję śródbłonna, ale zmniejsza frakcja komórek progenitorowych śródbłonna ekspresujących osteokalcynę. *Eur Polski: J. Nutr.* 2013;52:289–96.
17. Wilson T, Luebke JL, Morcomb EF, Carrell EJ, Leveranz MC, Kobs L, Schmidt TP, Limburg PJ, Vorsal N, Singh AP. Reakcje glikemiczne na słodzone suszone i surowe żurawiny u osób z cukrzycą typu 2. *Czasopismo Naukowe „Żywność i napoje” 2010;75:H218–23.*
18. Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lamarche B, Couillard C. Zmiany w pojemność antyoksydacyjna osocza i utlenione lipoproteiny o niskiej gęstości poziomy u mężczyzn po krótkotrwałym spożyciu soku żurawinowego. *Metabo-lism.* 2005;54:856–61.
19. Duthie SJ, Jenkinson AM, Crozier A, Mullen W, Pirie L, Kyle J, Yap LS, Christen P, Duthie GG. Wpływ spożycia soku żurawinowego na status antyoksydacyjny i biomarkery związane z chorobami serca i rakiem u zdrowych ochotników. *Eur J Nutr.* 2006;45:113–22.
20. Vinson JA, Bose P, Proch J, Kharrat HA, Samman N. Cranberries i Produkty z żurawiny: silne źródła in vitro, ex vivo i in vivo przeciwutleniające. *J Agric Food Chem.* 2008;56:5884–91.
21. Gotteland M, Andrews M, Toledo M, Muñoz L, Caceres P, Anziani A, Wittig E, Speisky H, Salazar G. Modulacja *Helicobacter pylori* kolonizacja soki żurawinowym i *Lactobacillus johnsonii* La1 w dzieci. *Żywność.* 2008;24:421–6.
22. Shmueli H, Yahav J, Samra Z, Chodick G, Koren R, Niv Y, Ofek I. Wpływ soku żurawinowego na eradykację *Helicobacter pylori* u pacjentów leczonych antybiotykami i inhibitorem pompy protonowej. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51:746–51.
23. Weiss EI, Kozlovsky A, Steinberg D, Lev-Dor R, Bar Ness Greenstein R, Feldman M, Sharon N, Ofek I. Składnik żurawiny o dużej masie cząsteczkowej zmniejsza poziom paciorkowców mutans w ślinie i hamuje in vitro Przyczepność do hydroksyapatytu. *FEMS Microbiol Lett.* 2004;232:89–92.
24. Basu A, Betts NM, Ortiz J, Simmons B, Wu M, Lyons TJ. Niskoenergetyczny sok żurawinowy zmniejsza utlenianie lipidów i zwiększa pojemność antyoksydacyjną osocza u kobiet z zespołem metabolicznym. *Nutr Res.* 2011;31: str. 190–6.
25. Vasileiou I, Katsargyris A, Theocharis S, Giaginis C. Aktualne badania kliniczne status na temat profilaktycznego wpływu spożywania żurawiny na zakażenia układu moczowego. *Nutr Res.* 2013;33:595–607.
26. Pappas E, Schaich KM. Fitozwiązki żurawin i żurawiny produkty: charakterystyka, potencjalne skutki zdrowotne i stabilność przetwarzania. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009;49:741–81.
27. White BL, Howard LR, Prior RL. Wpływ różnych etapów soku przetwarzania na zawartość antocyjanów, flawonoli i procyanidyn z żurawin. *J Agric Food Chem.* 2011;59:4692–8.
28. Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF, Beecher G, Holden J, Haytowitz D, Gebhardt S, Prior RL. Stężenia proantocyjanidyn w powszechnych produktach spożywczych i szacunki normalnego spożycia. *J Nutr.* 2004; 134:613–7.
29. Foo LY, Lu YR, Howell AB, Vorsal N. Struktura żurawiny proantocyjanidyny, które hamują przyleganie uropatogennych P-fimbriowanych *Escherichia coli* in vitro. *Fitochemia.* 2000;54:173–81.
30. Feliciano RP, Krueger CG, Shanmuganayagam D, Vestling MM, Reed JD. Dekonwolucja desorpcji/ionizacji laserowej wspomaganą matrycą wzorce izotopowe spektrometrii masowej czasu przelotu w celu określenia stosunków wiązań interflawanowych typu A do typu B w proantocyjanidynach żurawiny. *Food Chem.* 2012;135:1485–93.
31. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M. Proantocyjanidyny żurawiny typu A i aktywność antyadhezyjna bakterii uropatogennych. *Fitochemia.* 2005;66:2281–91.
32. Jungfer E, Zimmermann BF, Ruttkat A, Galens R. Porównanie procyanidyn w wybranych gatunkach *Vaccinium* metodą UHPLC-MS(2) w odniesieniu do autentyczności i skutki zdrowotne. *J Agric Food Chem.* 2012;60:9688–96.
33. Baza danych USDA dotycząca zawartości proantocyjanidyny w wybranych produktach spożywczych [baza danych w Internecie]. Beltsville (MD): Nutrient Data Laboratory, Służba Badań Rolniczych, USDA (we współpracy z Arkan-sas Children's Nutrition Center, ARS, USDA, Mars, Inc. i Ocean Spray Cranberries, Inc.); 2004 [cytowane 2013-05-28]. Dostępne w: <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=5843>.
34. Grace MH, Massey AR, Mbeunkui F, Yousef GG, Lila MA. Porównanie flawonoidów istotnych dla zdrowia w powszechnie spożywanej żurawinie produkty. *J Food Sci.* 2012;77:H176–83.
35. Reed JD, Krueger CG, Vestling MM. Spektrometria masowa MALDI-TOF oligomerycznych polifenoli spożywczych. *Fitochemia.* 2005;66:2248–63.
36. Saura-Calixto F. Koncepcja i właściwości zdrowotne nieekstrahowalnych polifenoli: brakujące polifenole dietetyczne. *J Agric Food Chem.* 2012;60:11195–200.
37. Saura-Calixto F, Serrano J, Goñi I. Spożycie i biodostępność całkowitej polifenole w diecie pełnowartościowej. *Food Chem.* 2007;101:492–501.
38. Pérez-Jiménez J, Fezeu L, Touvier M, Arnault N, Manach C, Hercberg S, Galan P, Scalbert A. Spożycie 337 polifenoli w diecie francuskiej dorośli. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:1220–8.
39. Tarascou I, Mazaucier JP, Meudec E, Souquet JM, Cunningham D, Nojeim S, Cheynier V, Fulcrand H. Charakterystyka oryginalnych i pochodnych proantocyjanidyn żurawinowych metodą LC-ESI-MS. *Food Chem.* 2011;128:802–10.
40. Wu X, Prior RL. Systematyczna identyfikacja i charakterystyka antocyjanów metodą HPLC-ESI-MS/MS w typowych produktach spożywczych w Stanach Zjednoczonych Stany: owoce i jagody. *J Agric Food Chem.* 2005;53:2589–99.
41. Côté J, Caillet S, Doyon G, Sylvain JF, Lacroix M. Analysing cranberry związki bioaktywne. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010;50:872–88.
42. Vvedenskaya IO, Vorsal N. Skład flawonoidów w rozwoju i dojrzewaniu owoców żurawiny amerykańskiej, *Vaccinium macrocarpon* Kępa. *Nauka o roślinach.* 2004;167:1043–54.
43. Celik H, Ozgen M, Serce S, Kaya C. Akumulacja fitochemiczna i pojemność antyoksydacyjna na czterech etapach dojrzewania owoców żurawiny. *Sci Hortic (Amsterdam).* 2008;117:345–8.
44. Brown PN, Murch SJ, Shipley P. Różnorodność fitochemiczna żurawiny (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) Odmiany według oznaczania antocyjanów i profilowania metabolicznego z analizą chemometryczną. *J Chemia rolno-spożywcza* 2012;60:261–71.
45. Wu X, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Gebhardt SE, Prior RL. Stężenia antocyjanów w popularnych produktach spożywczych w Stanach Zjednoczonych Stany i oszacowanie normalnego spożycia. *J Agric Food Chem.* 2006;54:4069–75.
46. Crozier A, Del Rio D, Clifford MN. Biodostępność flawonoidów i związków fenolowych w diecie. *Mol Aspects Med.* 2010;31:446–67.
47. Czank C, Cassidy A, Zhang Q, Morrison DJ, Preston T, Kroon PA, Botting NP, Kay CD. Metabolizm i wydalanie antocyjanu, cyjanidyny-3-glukozydu u człowieka: badanie z użyciem znacznika ¹³C. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:995–1003.
48. Zuo Y, Wang C, Zhan J. Separacja, charakterystyka i kwantyfikacja przeciwutleniaczy benzoesowych i fenolowych w owocach żurawiny amerykańskiej GC-MS. *J Agric Food Chem.* 2002;50:3789–94.
49. Wang C, Zuo Y. Hydroliza wspomaganą ultradźwiękami i oznaczanie związków fenolowych metodą chromatografii gazowej i spektrometrii masowej produkty żurawinowe. *Food Chem.* 2011;128:562–8.
50. Zhang K, Zuo Y. Oznaczanie flawonoidów i związków fenolowych metodą GC-MS i kwasów benzoesowych w osoczu ludzkim po spożyciu żurawiny sok. *J Agric Food Chem.* 2004;52:222–7.
51. Kondo M, MacKinnon SL, Craft CC, Matchett MD, Hurta RA, Neto CC. Kwas ursolowy i jego estry: występowanie w żurawinach i innych Owoce *Vaccinium* i ich wpływ na aktywność metaloproteinazy macierzy Komórki guza prostaty DU145. *J Sci Food Agric.* 2011;91:789–96.
52. Ikeda Y, Murakami A, Ohigashi H. Kwas ursolowy: triterpenoid przeciwzapalny i prozapalny. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52:26–42.

53. Turner A, Chen SN, Nikolic D, van Breemen R, Farnsworth NR, Pauli GF. Irydoidy kumarolowe i depsydy z żurawiny (*Vaccinium makrokarpon*). *J Nat Prod*. 2007;70:253–8.
54. Mikulic-Petkovsek M, Slatnar A, Stampar F, Veberic R. HPLC-MSn identyfikacja i kwantyfikacja glikozydów flawonolowych w 28 dzikich i uprawianych gatunków jagód. *Food Chem*. 2012;135:2138–46.
55. Neveu V, Pérez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, Knox C, Eisner R, Cruz J, Wishart D, Scalbert A. Eksplorator fenoli: kompleksowa baza danych online dotycząca zawartości polifenoli w żywności [baza danych w Internecie]. Paryż: Francuski Narodowy Instytut Rolnictwa Badania (INRA); 2010 [cytowane 19 września 2013]. Dostępne w: <http://www.phenol-explorer.eu/>.
56. Harnly JM, Doherty RF, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Bhagwat S, Gebhardt S. Zawartość flawonoidów w owocach, warzywach i owocach USA i orzechy. *J Agric Food Chem*. 2006;54:9966–77.
57. Häkkinen SH, Karenlampi SO, Heinonen IM, Mykkänen HM, Törrö-nen AR. Zawartość flawonoli kwercetyny, mirycetyny i kemferolu w 25 jagodach jadalnych. *J Rolnictwo Chem*. 1999;47:2274–9.
58. Keough GR. Żurawina z Massachusetts [Internet]. Concord (NH): Biuro terenowe Nowej Anglii, Krajowa Służba Statystyki Rolnej, USDA; 2013 [cytowane 19 września 2013]. Dostępne na stronie: http://www.nass.usda.gov/Statistics_by_State/New_England_includes/Publications/jancran.pdf.
59. Moco S, Bino RJ, Vorst O, Verhoeven HA, de Groot J, van Beek TA, Vervoort J, de Vos CH. Baza danych metabolomów oparta na chromatografii cieczowej i spektrometrii masowej dla pomidora. *Plant Physiol*. 2006;141:1205–1218.
60. Iijima Y, Nakamura Y, Ogata Y, Tanaka K, Sakurai N, Suda K, Suzuki T, Suzuki H, Okazaki K, Kitayama M i in. Adnotacje dotyczące metabolitów na podstawie integracji informacji widm masowych. *Plant J*. 2008;54:949–62.
61. Pallett A, Hand K. Skomplikowane zakażenia układu moczowego: praktyczne rozwiązania w leczeniu wieloopornych bakterii Gram-ujemnych. *J Chemother przeciwdrobnoustrojowy*. 2010;65:iii25–33.
62. Kontiokari T, Laitinen J, Järvi L, Pokka T, Sundqvist K, Uhari M. Czynniki dietetyczne chroniące kobiety przed infekcjami dróg moczowych. *Czy J Klinika Nutr*. 2003;77:600–4.
63. Kontiokari T, Nuutinen M, Uhari M. Czynniki dietetyczne wpływające na podatność na zakażenia układu moczowego. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:378–83.
64. Blatherwick NR, Long ML. Badania nad kwasowością moczu: II. Zwiększona kwasowość spowodowana jedzeniem śliwek i żurawin. *J Biol Chem*. 1923;57:815–8.
65. Wollenweber E. Występowanie aglikonów flawonoidowych w produktach leczniczych rośliny. *Prog Clin Biol Res*. 1988;280:45–55.
66. Ohno T, Kita M, Yamaoka Y, Imamura S, Yananoto T, Mitsufuji S, Kodama T, Kashima K, Imanishi J. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa niezbędnych olejów przeciwko *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2003;8:207–15.
67. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Hamowanie przylegania P-fimbriated *Escherichia coli* do powierzchni komórek nabłonka dróg moczowych przez ekstrakty proantocyjanidynowe z żurawin. *N Engl J Med*. 1998;339:1085–6.
68. Howell AB, Botto H, Combesure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, Tenke P, Sotito A, Lavigne JP. Wpływ dawkowania na uropatogenną aktywność antyadhezyjną *Escherichia coli* w moczu po spożyciu proszku żurawinowego standaryzowanego z proantocyjanidynę treść: wielośrodkowe randomizowane badanie z podwójną ślepą próbą. *BMC Infect Wyd*. 2010;10:94.
69. Tao Y, Pinzón-Arango PA, Howell AB, Camesano TA. Doustne spożycie koktajlu z soku żurawinowego hamuje adhezję w skali molekularnej kliniczna uropatogenna *Escherichia coli*. *J Med Food*. 2011;14:739–45.
70. Liu Y, Black MA, Caron L, Camesano TA. Rola soku żurawinowego w charakterystyka powierzchni na skalę molekularną i zachowanie adhezyjne *Escherichia coli*. *Biotechnologia Bioeng*. 2006;93:297–305.
71. Ahuja S, Kaack B, Roberts JA. Utrata adhezji fimbrii z dodanie *Vaccinium macrocarpon* do podłoża hodowlanego dla P-fimbriowanych *Escherichia coli*. *J Urol*. 1998;159:559–62.
72. Krueger CG, Reed JD, Feliciano RP, Howell AB. Kwantyfikacja i charakteryzowanie proantocyjanidyn w żurawinach w odniesieniu do moczu zdrowie układu pokarmowego. *Anal Bioanal Chem*. 2013;405:4385–95.
73. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Chhooonovskiy I, Lipsotz LA. Zmniejszenie bakterii i ropomoczu po spożyciu żurawiny sok. *JAMA*. 1994;271:751–4.
74. McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, Phillips G, Crombie IK. Czy spożywanie soku żurawinowego zmniejsza objawowe zakażenia dróg moczowych u osób starszych w szpitalu? Podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo. *Wiek Starzenie się*. 2005;34:256–61.
75. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Żurawina w zapobieganiu zaburzeniom układu moczowego zakażenia układu pokarmowego. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD001321.
76. Moen DV. Obserwacje dotyczące skuteczności soku żurawinowego w zakażeniach układu moczowego. *Wis Med J*. 1962;61:282–3.
77. Walker E.B., Barney D.P., Mickelsen J.N., Walton R.J., Mickelsen R.A. Jr. Koncentrat żurawinowy: profilaktyka ZUM. *J Fam Pract*. 1997;45:167–8.
78. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Sok żurawinowy nie zapobiega nawrotom infekcji dróg moczowych: wyniki randomizowanego badania kontrolowanego placebo. *Clin Infect Dis*. 2011;52:23–30.
79. Stothers L. Badanie randomizowane mające na celu ocenę skuteczności i opłacalności skuteczność naturopatycznych produktów z żurawiny jako profilaktyki zakażenia układu moczowego u kobiet. *Can J Urol*. 2002;9:1558–62.
80. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarova Y, Chen S, Gupta K. Nawracające zakażenia dróg moczowych i *Escherichia coli* w moczu u kobiet pijących codziennie sok żurawinowy: badanie randomizowane kontrolowane badanie. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:143–50.
81. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Badanie losowe soku z żurawiny i borówki brusznicy oraz bakterii *Lactobacillus* Napój GG zapobiegający zakażeniom dróg moczowych u kobiet.

Polski: Przetłumacz współczesny: BMJ 2001;322:1571.

92. Ofek I, Goldhar J, Sharon N. Aktywność soków żurawinowych i borówkowych przeciwko bakteriom *Escherichia coli*. *Adv Exp Med Biol*. 1996;408:179–83.
93. Kalgaonkar S, Gross HB, Yokoyama W, Keen CL. Wpływ diety bogatej we flawonole na wybrane parametry układu sercowo-naczyniowego w modelu złotego chomika syryjskiego. *J Med Food*. 2010;13:108–15.
94. Yung LM, Tian XY, Wong WT, Leung FP, Yung LH, Chen ZY, Lau CW, Vanhoutte PM, Yao X, Huang Y. Przewlekłe spożywanie soku żurawinowego przywraca profil cholesterolu i poprawia funkcję śródbłonna u szczurów po owariektomii. *Eur J Nutr*. 2013;52:1145–55.
95. Reed J. Flawonoidy żurawinowe, miążdżycia i zdrowie układu sercowo-naczyniowego. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2002;42 Suppl:301–16.
96. Zhu Y, Ling W, Guo H, Song F, Ye Q, Zou T, Li D, Zhang Y, Li G, Xiao Y i in. Przeciwdziałanie działanie oczyszczonych antocyjanów dietycznych u dorosłych z hipercholesterolemią: randomizowane badanie kontrolowane. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*.
97. Qin Y, Xia M, Ma J, Hao Y, Liu J, Mou H, Cao L, Ling W. Suplementacja antocyjanami poprawia stężenia cholesterolu LDL i HDL w surowicy związane z hamowaniem białka transportującego estry cholesterolu u osób z dyslipidemią. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:485–92.
98. Chu YF, Liu RH. Żurawina hamuje utlenianie LDL i indukuje ekspresję receptora LDL w hepatocytach. *Life Sci*. 2005;77:1892–901.
99. Wysoki AR. Inhibitory CETP w celu zwiększenia poziomu cholesterolu HDL. *N Engl J Med*. 2007;356:1364–6.
100. Maher MA, Mataczynski H, Stefaniak HM, Wilson T. Sok żurawinowy wywołuje zależne od tlenu azotu rozszerzenie naczyń krwionośnych in vitro, a jego wlew przejściowo obniża ciśnienie krwi u znieczulonych szczurów. *J Med Food*. 2000;3:141–7.
101. Apostolidis E, Kwon YI, Shetty K. Potencjał synergii ziółowych na bazie żurawiny w leczeniu cukrzycy i nadciśnienia. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15:433–41.
102. Hassellund SS, Flaa A, Sandvik L, Kjeldsen SE, Rostrup M. Wpływ antocyjanów na ciśnienie krwi i reaktywność na stres: podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie krzyżowe. *J Hum Hypertens*. 2012;26:396–404.
103. Khanal RC, Rogers TJ, Wilkes SE, Howard LR, Prior RL. Wpływ spożycia proszku żurawinowego w diecie na parametry metaboliczne u rosnących szczurów karmionych dietą bogatą w fruktozę. *Food Funct*. 2010;1:116–23.
104. Shabrova EV, Tarnopolsky O, Singh AP, Plutsky J, Vorsa N, Quadro L. Wgląd w mechanizmy molekularne przeciwmiażdżycowego działania flawonoidów u myszy normalnych i otyłych. *PLoS ONE*. 2011;6:e24634.
105. Chambers BK, Camire ME. Czy suplementacja żurawiną może być korzystna dla dorosłych z cukrzycą typu 2? *Diabetes Care*. 2003;26:2695–6.
106. Stocker R, Keaney JF Jr. Rola modyfikacji oksydacyjnych w miażdżycy różyczka. *Physiol Rev*. 2004;84:1381–478.
107. Münzel T, Keaney JF Jr. Czy inhibitory ACE są „cudownym środkiem” na stres oksydacyjny? *Kręzenie*. 2001;104:1571–4.
108. Basu A, Rhone M, Lyons TJ. Jagody: nowy wpływ na układ sercowo-naczyniowy Zdrowie oczu. *Nutr Rev*. 2010;68:168–77.
109. Hollman PC, Cassidy A, Comte B, Heinonen M, Richelle M, Richling E, Serafini M, Scalbert A, Sies H, Vidry S. Nie ustalono biologicznego znaczenia bezpośrednich efektów antyoksydacyjnych polifenoli dla zdrowia układu sercowo-naczyniowego u ludzi. *J Nutr*. 2011;141 Suppl:989S–1009S.
110. Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B, Couillard C. Suplementacja sokiem żurawinowym o niskiej zawartości kalorii zmniejsza stężenie utlenionego LDL i cząstek adhezji komórkowej w osoczu u mężczyzn. *Br J Nutr*. 2008;99:352–9.
111. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statyny w profilaktyce pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u kobiet z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego o wysokiej czułości lub dyslipidemią: wyniki badania Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) i metaanalizy kobiet z badań nad profilaktyką pierwotną. *Circulation*. 2010;121:1069–77.
112. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Aktywność przeciwzapalna frakcji żurawiny o dużej masie cząsteczkowej na makrofagi stymulowane lipopolisacharydami z periodontopatogenów. *J Dent Res*. 2006;85: 235–9.
113. Huang Y, Nikolic D, Pendland S, Doyle BJ, Locklear TD, Mahady GB. Wpływ ekstraktów żurawinowych i pochodnych kwasu ursolowego na P-fimbriowane *Escherichia coli*, aktywność COX-2, uwalnianie cytokin prozapalnych i odpowiedź transkrypcyjną NF- κ beta in vitro. *Pharm Biol*. 2009;47:18–25.
114. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Składniki żurawiny hamują produkcję interleukiny-6, interleukiny-8 i prostaglandyny E przez fibroblasty dziąsłowe aktywowane lipopolisacharydem. *Eur J Oral Sci*. 2007;115: str. 64–70.
115. Youdim KA, McDonald J, Kalt W, Joseph JA. Potencjalna rola flawonoidów w diecie w zmniejszaniu podatności śródbłonna mikronaczyniowego na urazy oksydacyjne i zapalne. *J Nutr Biochem*. 2002;13:282–8.
116. Cimino F, Speciale A, Anwar S, Canali R, Ricciardi E, Virgili F, Trombetta D, Saija A. Antocyjany chronią ludzkie komórki śródbłonna przed łagodnym uszkodzeniem hiperoksyjnym poprzez modulację szlaku Nrf2. *Genes Nutr*. 2013;8:391–9.
117. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. Kliniczne implikacje dysfunkcji śródbłonna. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1149–60.
118. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Luscher TF, Shechter M, Taddei S i in. Ocena funkcji śródbłonna: od badań do praktyki klinicznej. *Kręzenie*. 2012;126:753–67.
119. Tulio AZ Jr, Chang C, Edirisinghe I, White KD, Jablonski JE, Banaszewski K, Kangath A, Tadapaneni RK, Burton-Freeman B, Jackson LS. Owoce jagodowe modulowały migrację komórek śródbłonna i angiogenezę poprzez szlak fosfoinozytydu-3 kinazy/kinazy białkowej B in vitro w komórkach śródbłonna. *J Agric Food Chem*. 2012;60:5803–12.
120. Paixão J, Dinis TC, Almeida LM. Malvidin-3-glucoside chroni komórki śródbłonna, zwiększając ekspresję śródbłonkowej syntazy NO i hamując aktywację NF- κ B wywołaną przez peroksynitryt. *Chem Biol Interact*. 2012;199: 192–200.
121. Milbury PE, Vita JA, Blumberg JB. Antocyjany są biodostępne u ludzi po ostrej dawce soku żurawinowego. *J Nutr*. 2010; 140:1099–104.
122. Widlansky ME, Hamburg NM, Anter E, Holbrook M, Kahn DF, Elliott JG, Keaney JF Jr, Vita JA. Ostra suplementacja EGCG odwraca dysfunkcję endotelialną u pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych. *J Am Coll Nutr*. 2007;26:95–102.
123. Sies H. Polifenole i zdrowie: aktualizacja i perspektywy. *Arch Bio-chem Biophys*. 2010;501:2–5.
124. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Sztynność tętnic i zdarzenia sercowo-naczyniowe: badanie Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121: 505–11.
125. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Mitchell GF. Sztynność aorty, progresja ciśnienia krwi i nadciśnienie incydentalne. *JAMA*. 2012;308:875–81.
126. Mitchell GF. Sztynność tętnic i odbicie fali: biomarkery choroby wieńcowej ryzyko naczyniowe. *Artery Res*. 2009;3:56–64.
127. Ruel G, Lapointe A, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B, Couillard C. Dowody na to, że sok żurawinowy może poprawić wskaźnik powiększenia u mężczyzn z nadwagą. *Nutr Res*. 2013;33:41–9.
128. Deka A, Vita JA. Herbata i choroby układu krążenia. *Pharmacol Res*. 2011; 64:136–45.
129. Freedman JE, Parker C III, Li L, Perlman JA, Frei B, Ivanov V, Deak LR, Iafrafi MD, Folts JD. Wybrane flawonoidy i cały sok z fioletoowych winogron hamują funkcję płytek krwi i zwiększają uwalnianie tlenu azotu. *Circulation*. 2001;103:2792–8.
130. Yang Y, Shi Z, Reheman A, Jin JW, Li C, Wang Y, Andrews MC, Chen P, Zhu G, Ling W i in. Roślinny pokarm delfinidyny-3-glukozyd znacząco hamuje aktywację płytek krwi i zakrzepicę: nowe role ochronne przed chorobami układu krążenia. *PLoS ONE*. 2012;7:e37323.
131. Wilson T, Meyers SL, Singh AP, Limburg PJ, Vorsa N. Korzystna odpowiedź glikemiczna diabetyków typu 2 na niskokaloryczny sok żurawinowy. *Czasopismo „J Food Sci.”* 2008;73:H241–5.
132. Wilson T, Singh AP, Vorsa N, Goettl CD, Kittleson KM, Roe CM, Kastello GM, Ragsdale FR. Ludzka odpowiedź glikemiczna i zawartość fenoli w niesłodzonym soku żurawinowym. *J Med Food*. 2008;11:46–54.

133. Shidfar F, Heydari I, Hajimiresmaei SJ, Hosseini S, Shidfar S, Amiri F.
Wpływ soku żurawinowego na stężenie glukozy w surowicy, apoB, apoA-I, Lp(a) i aktywność paraoksonazy-1 u pacjentów płci męskiej chorych na cukrzycę typu 2. *J Res Med Sci.* 2012;17:355–60.
134. Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B, Couillard C.
Stężenie metaloproteinazy macierzy osocza (MMP)-9 ulega obniżeniu po suplementacji niskokalorycznym sokiem żurawinowym u mężczyzn. *J Am Coll Nutr.* 2009;28:694–701.
135. Duthie GG, Kyle JA, Jenkinson AM, Duthie SJ, Baxter GJ, Paterson JR.
Zwiększone stężenie salicylanów w moczu ochotników po spożyciu soku żurawinowego. *J Agric Food Chem.* 2005;53:2897–900.
136. Mink PJ, Scrafford CG, Barraj LM, Harnack L, Hong CP, Nettleton JA, Jacobs DR Jr. Spożycie flawonoidów i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych: badanie prospektywne u kobiet po menopauzie. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:895–909.
137. McCullough ML, Peterson JJ, Patel R, Jacques PF, Shah R, Dwyer JT.
Spożycie flawonoidów i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych w prospektywnej kohorcie dorosłych w USA. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:454–64.
138. Cassidy A, Mukamal KJ, Liu L, Franz M, Eliassen AH, Rimm EB. Wysokie spożycie antocyjanów wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego u młodych i w średnim wieku kobiet. *Circulation.* 2013;127: 188–96.
139. Mursu J, Voutilainen S, Nurmi T, Tuomainen TP, Kurl S, Salonen JT.
Spożycie flawonoidów a ryzyko udaru niedokrwiennego i zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych u mężczyzn w średnim wieku w Finlandii: badanie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w Kuopio. *Br J Nutr.* 2008;100:890–5.
140. Cassidy A, Rimm EB, O'Reilly EJ, Logroscino G, Kay C, Chiuve SE, Rexrode KM. Dietetyczne flawonoidy i ryzyko udaru u kobiet. *Stroke.* 2012;43:946–51.
141. Cassidy A, O'Reilly EJ, Kay C, Sampson L, Franz M, Forman J, Curhan G, Rimm EB.
Nawykowe przyjmowanie podklas flawonoidów i incydentalne nadciśnienie u dorosłych. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:338–47.
142. Jennings A, Welch AA, Fairweather-Tait SJ, Kay C, Minihane AM, Chowieńczyk P, Jiang B, Cecelja M, Spector T, Macgregor A i in.
Większe spożycie antocyjanów wiąże się z niższą sztywnością tętnic i niższym ciśnieniem tętniczym u kobiet. *Am J Clin Nutr.* 2012;96: 781–8.
143. Huxley RR, Neil HA. Związek między spożyciem flawonoli w diecie a śmiertelnością z powodu choroby wieńcowej: metaanaliza prospektywnych badań kohortowych. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:904–8.
144. Wang ZM, Nie ZL, Zhou B, Lian XQ, Zhao H, Gao W, Wang YS, Jia EZ, Wang LS, Yang ZJ.
Spożycie flawonoli i ryzyko choroby wieńcowej: metaanaliza badań kohortowych. *Miażdżycza.* 2012;222: str. 270–3.
145. Hollman PC, Geelen A, Kromhout D. Dietetyczne spożycie flawonoli może obniżyć ryzyko udaru u mężczyzn i kobiet. *J Nutr.* 2010;140:600–4.
146. Mursu J, Nurmi T, Tuomainen TP, Ruusunen A, Salonen JT, Voutilainen S. Spożycie flawonoidów i miażdżycę tętnic szyjnych: badanie czynnika ryzyka choroby niedokrwiennej serca Kuopio. *Br J. Nutr.* 2007;98:814–8.
147. Chun OK, Chung SJ, Claycombe KJ, Song WO. Stężenia białka C-reaktywnego w surowicy są odwrotnie proporcjonalne do spożycia flawonoidów w diecie u dorosłych Amerykanów. *J Nutr.* 2008;138:753–60.
148. Landberg R, Sun Q, Rimm EB, Cassidy A, Scalbert A, Mantzoros CS, Hu FB, van Dam RM.
Wybrane flawonoidy dietetyczne są powiązane z markerami stanu zapalnego i dysfunkcji śródbłonna u kobiet w USA. *Polski: J. Nutr.* 2011;141:618–25.
149. Arts ICW, Jacobs DR Jr, Harnack LJ, Gross M, Folsom AR. Katechiny dietetyczne w odniesieniu do zgonów z powodu choroby wieńcowej u kobiet po menopauzie. *Epidemiologia.* 2001;12:668–75.
150. Arts ICW, Hollman PCH, Feskens EJM, Bueno de Mesquita HB, Kromhout D. Spożycie katechiny może wyjaśniać odwrotną zależność między spożyciem herbaty a chorobą niedokrwinną serca: badanie Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:227–32.
151. Bhagwat SA, Haytowitz DB, Holden JM. Baza danych USDA dotycząca zawartości flawonoidów w wybranych produktach spożywczych, wydanie 3 [baza danych w Internecie]. Beltsville (MD): Agricultural Research Service, USDA; 2011 [cytowane 2013 May 28]. Dostępne na stronie: <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=6231>.
152. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietetyczne związki fenolowe: chemia, biodostępność i wpływ na zdrowie. *Nat Prod Rep.* 2009;26:1001–43.
153. Wang Y, Chung SJ, Song WO, Chun OK. Oszacowanie dziennego spożycia proantocyjanidyny i głównych źródeł żywności w diecie USA. *J Nutr.* 2011;141:447–52.
154. Zamora-Ros R, Knaze V, Luján-Barroso L, Romieu I, Scalbert A, Slimani N, Hjartåker A, Engeset D, Skeie G, Overvad K i in. Różnice w spożyciu pokarmów, źródłach żywności i czynnikach determinujących całkowitą zawartość flawonoidów pomiędzy krajami śródziemnomorskimi i nieśródziemnomorskimi uczestniczącymi w badaniu EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Br J Nutr.* 2013;109:1498–507.
155. Knaze V, Zamora-Ros R, Luján-Barroso L, Romieu I, Scalbert A, Slimani N, Riboli E, van Rossum CT, Bueno-de-Mesquita HB, Trichopoulou A i in. Oszacowanie spożycia całkowitych i indywidualnych flawan-3-oli, proantocyjanidyn i teaflawin, ich źródeł w pożywieniu i czynników determinujących w badaniu EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Br J Nutr.* 2012;108:1095–108.
156. Mullen W, Marks SC, Crozier A. Ocena związków fenolowych w komercyjnych sokach owocowych i napojach owocowych. *J Agric Food Chem.* 2007; 55:3148–57.