

# Utjecaj konzumacije vina na strukturu i metabolizam kosti

---

Kutleša, Zvonimir

Professional thesis / Završni specijalistički

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:228324>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**ZVONIMIR KUTLEŠA, dr.med.**

**UTJECAJ KONZUMACIJE VINA NA STRUKTURU I  
METABOLIZAM KOSTI**

**ZAVRŠNI RAD**

**ZAGREB, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**SPECIJALISTIČKI POSLIJEDIPLOMSKI STUDIJ:**

**ORTOPEDIJA I TRAUMATOLOGIJA**

**UTJECAJ KONZUMACIJE VINA NA STRUKTURU I**

**METABOLIZAM KOSTI**

**ZAVRŠNI RAD**

**STUDENT: ZVONIMIR KUTLEŠA, dr. med.**

**MENTOR: Doc. dr. sc. T. ĐAPIĆ, dr.med.**

**ZAGREB, 2015.**

# SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| POPIS OZNAKA I KRATICA                                  | 4  |
| 1. UVOD   | 5  |
| 1.1. Građa i funkcija kosti                             | 5  |
| 1.2. Koštana pregradnja                                 | 7  |
| 1.3. Vino i ljudsko zdravlje                            | 9  |
| 1.3.1. Vino   | 9  |
| 1.3.2. Polifenolni spojevi iz vina                      | 11 |
| 1.3.3. Učinak vina i vinskih fenola na ljudsko zdravlje | 17 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA                                    | 18 |
| 3. MATERIJALI I METODE                                  | 19 |
| 3.1. Ustroj studije                                     | 19 |
| 3.2. Pretraživanje literature                           | 19 |
| 3.3. Kriteriji uključenja u studiju                     | 19 |
| 3.4. Kriteriji isključenja iz studije                   | 20 |
| 3.5. Analiza dobivenih rezultata                        | 20 |
| 3.6. Prikaz dobivenih rezultata                         | 21 |
| 4. REZULTATI  | 22 |
| 5. RASPRAVA   | 33 |
| 6. ZAKLJUČCI  | 37 |
| 7. SAŽETAK  | 38 |
| 8. SUMMARY  | 39 |
| 9. POPIS LITERATURE                                     | 40 |
| 10. ŽIVOTOPIS   | 48 |

## POPIS OZNAKA I KRATICA

**AP – 1** (prema engl. *activator protein*) – aktivator protein 1

**ALP** (prema engl. *alkaline phosphatase*) – alkalna fosfataza

**BMD** (prema engl. *bone mineral density*) – mineralna gustoća kosti

**ER** (prema engl. *estrogen receptors*) – receptor estrogena

**ERK 1/2** (prema engl. *extracellular signal-regulated kinase*) – vanstanična signalom regulirana kinaza 1/2

**IL-6** – interleukin 6

**p38 MAPK** (prema engl. *p38 mitogen activated protein kinase*) – p38 mitogen aktivirana protein kinaza

**PTH** – paratiroidni hormon

**RANK** (prema engl. *receptor activator nuclear factor kappa B*) – receptor aktivator staničnog čimbenika kappa B

**RANKL** (prema engl. *receptor activator nuclear factor kappa B ligand*) – ligand receptora aktivatora staničnog čimbenika kappa B

**TNF –  $\alpha$**  (prema engl. *tumor necrosis factor alpha*) – čimbenik nekroze tumora alfa

**BMP – 2** (prema engl. *bone morphogenetic protein*) – koštani morfogogenetski protein 2

**ROS** (prema engl. *reactive oxygen species*) – reaktivni oblici kisika

**COX – 2** (prema engl. *cyclooxygenase 2*) – ciklooksigenaza 2

**NF-  $\kappa$ B** (prema engl. *nuclear factor kappa B*) – stanični faktor kappa B

**M-CSF** (prema engl. *colony stimulating factor*) – faktor rasta makrofagnih kolonija

**OPG** - osteoprotegerin

# 1. UVOD

## 1.1 Građa i funkcija kosti

Koštano tkivo je temeljno građevinsko tvorivo svih kostiju. Sastoji se od koštanih stanica i međustanične tvari. Koštane stanice su uložene u međustaničnu tvar, koja je homogena, amorfna masa izgrađena od kolagenih vlakana. Ta se vlakna drže skupa u mukopolisaharidnim supstancijama i interfibrilarnim prostorima, a sve skupa predstavlja organski dio kosti. Anorganski dio međustanične tvari čine ponajprije kristali trikalcijum fosfata u obliku hidroksiapatita te rjeđe neki drugi elementi. Na kalcij i fosfor pripada oko 85% mineralnog sadržaja u kostima (1).

Koštano tkivo sadrži dvije vrste koštanih stanica: osteoblaste i osteoklaste. Njihova aktivnost ovisi o nutritivnim, genetskim, hormonskim i mehaničkim čimbenicima. Osteoblasti su stanice mezenhinskog podrijetla smještene na koštanoj površini u jednom sloju. Glavna uloga osteoblasta je stvaranje i odlaganje koštane međustanične tvari te regulacija djelovanja osteoklasta. Osteoblasti sintetiziraju bjelančevinu osteokalcin koja pripada skupini bjelančevina koštane međustanične tvari i specifična je za osteoblaste. Sudbina zrelog osteoblasta je trojaka: može postati osteocit, pokrovna stanica ili odumrijeti apoptozom. Osteociti su osteoblasti ukopani u koštanu međustaničnu tvar, a pokrovne stanice prekrivaju koštanu površinu koja trenutno nije u procesu pregradnje (2). Osteoklasti su polinuklearne stanice nastale spajanjem prethodničkih stanica monocitno makrofagne loze. One su jedine stanice, koje mogu resorbirati kost. Diferencijacija osteoklasta zbiva se na ili u neposrednoj blizini koštane površine, u bliskom dodiru s osteoblastima. Osteoblasti imaju vrlo značajnu ulogu u razvoju osteoklasta jer su ključni izvor čimbenika rasta osteoklasta (3).

Struktura kosti je na makroskopskoj i mikroskopskoj razini karakterizirana zadivljujućim biomehaničkim svojstvima – idealan omjer mase, volumena i specifična

arhitektura omogućuje joj snagu potrebnu za otpornost prema lomljenju. Čvrstoća kosti određena je njezinom strukturom i sastavom. Kost mora biti čvrsta i otporna na deformiranje da bi mogla podnositi teret. Također mora biti fleksibilna s mogućnošću apsorpiranja energije kako bi se mogla skraćivati i produljivati pri kompresiji. Istodobno, kost treba biti lagana da se lakše pokreće. Kada je kost previše fleksibilna, pod utjecajem sile prekomjerno se deformira te može doći do loma. Ukoliko je pak kost prečvrsta i ne može se deformirati, pri naprezanju dolazi najprije do mikrooštećenja, a potom i do loma kosti. Kost dakle mora udovoljiti kontradiktornim zahtjevima da bude čvrsta i jaka, a istodobno elastična i lagana. Koštano tkivo u kostima može biti u dva oblika: kao kompaktna ili kao spongiozna kost (4).

Kompaktna kost je izgrađena od koštanih lamela gusto zbijenih oko anastomozirajućih uzdužnih i popriječnih kanala kroz koje prolaze krvne žile. To su sustavi Haversovih i Volkmanovih kanala. Temeljnu strukturu kompaktne kosti čini Haversov sustav s kanalom u sredini i gusto zbijenim i koncentrično raspoređenim lamelama oko kanala. Većina Haversovih kanala usmjerena je uzduž osovine kosti te je kompaktna kost zapravo skup Haversovih sustava. Kompaktna kost uglavnom sudjeluje u izgradnji dijafiza dugih cjevastih kostiju te lukova i nastavaka kralježaka. Duge se cjevaste kosti naprežu savijanjem i sile naprezanja su raspoređene oko medularnog kanala, dakle na mjestima gdje postoje naprezanja kosti. Na mjestu gdje nema nikakvih sila naprezanja, dakle gdje su sile neutralne stvara se medularni kanal (1,4).

Spongiozna (spužvasta kost) uglavnom je zastupljena u epifizama dugih kostiju te je češća u trupovima kralježaka. Izgrađena je od koštanih lamela ili gredica, koje nisu koncentrično raspoređene, nego se međusobno sijeku po načelu arhitektonske konstrukcije i teku u različitim pravcima po kojima se može slijediti pravac djelovanja tlačnih i vlačnih sila. Između koštanih gredica se nalaze prostori ispunjeni koštanom srži (1,4).

Kosti u ljudskom organizmu funkcioniraju kao strukture i kao organi. Kosti kao strukture osiguravaju tri važne funkcije: izgrađuju skelet i osiguravaju uspravan stav čovjeka, služe kao krakovi sila preko kojih djeluju mišići te osiguravaju zaštitu osjetljivih i važnih organa od ozljede. Kost kao organ ima dvije funkcije: sadrži hematopoetsko tkivo i služi kao organ u kojem su pohranjeni kalcij, fosfor, magnezij i natrij te neki drugi elementi. Razina se ovih elemenata stalno u serumu nadomješta iz kostiju ili se u kostima pohranjuju ako su im vrijednosti u serumu povišene (1).

## **1.2. Koštana pregradnja**

Kost je dinamičko tkivo koje tokom života prolazi razne procese adaptacije kako bi sačuvalo veličinu, oblik, strukturalni integritet te reguliralo mineralnu homeostazu. Dva procesa, izgradnja i pregradnja, podupiru razvoj i održavanje koštanog sustava. Koštana izgradnja je odgovorna za rast i mehaničku adaptaciju kosti dok je koštana pregradnja odgovorna za uklanjanje i popravak oštećene kosti te na taj način održavanja integriteta kosti i mineralne homeostaze. Ovi usko koordinirani procesi zahtijevaju sinkroniziranu aktivnost mnogobrojnih sudionika kako bi se sam proces koštane resorpcije i formiranja kosti odvijao na istoj anatomskoj lokaciji te kako bi se sačuvala koštana masa. Proces pregradnje kosti započinje početnim signalom koji može biti u raznom obliku kao npr. mehanički poticaj koji dovodi do oštećenja kosti ili hormonski utjecaj na stanice kosti kao odgovor na promjene u homeostazi organizma (5).

U prvoj fazi koštane pregradnje osteoklasti resorbiraju kost stvaranjem uvjeta kiselog mikrokoliša koji pogoduje otapanju minerala koštanog tkiva. Za započinjanje procesa pregradnje nužni su signali koje osteoklastima šalju osteoblasti. To znači da su resorpcija i stvaranje kosti zajednički koordinirani, te da iste tvari koje djeluju na osteoblaste, posredno djeluju i na funkciju osteoklasta. Ligand receptora aktivatora staničnog čimbenika kapp B



(RANKL) je molekula koju sintetiziraju osteoblasti i koja uz pomoć čimbenika rasta makrofagnih kolonija (M-CSF) potiče stvaranje osteoklasta. Prethodnik osteoklasta na svojoj površini sadrži receptor za aktivaciju jezgrenog čimbenika kappa B (RANK) za kojeg se veže RANKL. Osteoprotegerin (OPG) je molekula koju sintetiziraju stanice osteoblastne loze, a funkcionalni je antagonist RANKL-a i na taj način modulira osteoklastogenezu i kontrolira koštanu resorpciju (5).

Osteoklastni enzimi cijepaju sastojke koštanog matriksa sa stvaranjem dijelova kolagenih vlakana: N-terminalni (Ntx) i C-terminalni telopeptidi (Ctx) kolagena tip I i prstenaste piridinolinske spojeve kolagenih molekula. Nakon faze resorpcije slijedi faza izgradnje kosti u kojoj osteoblasti na istom mjestu stvaraju nemineraliziranu koštanu međustaničnu tvar, osteoid, koja se postupno mineralizira. Osteoblasti na mjestu formiranja nove kosti stvaraju i osteokalcin, kolagen tip I i koštanu alkalnu fosfatazu. Proces pregradnje završava u trenutku kada se stvorila ista količina kosti koja je na početku procesa resorbirana. Točni mehanizmi koji do toga dovode do sada nisu jasno potvrđeni. Koštana pregradnja odvija se trajno tijekom života, a najintenzivnija je u periodu rasta i razvoja (6). Mjerenje koncentracije peptida i aktivnosti enzima koji su rezultat fizioloških aktivnosti osteoblasta i osteoklasta jednostavan je način procjene koštane pregradnje u rutinskoj kliničkoj praksi. Biokemijski pokazatelji koštane pregradnje mjere se u serumu i u mokraći. Najznačajniji pokazatelji koštane izgradnje koji se mogu mjeriti komercijalnim kitovima su: osteokalcin, koštana alkalna fosfataza, C-terminalni propeptid prokolagena I i N-terminalni propeptid prokolagena I. Najznačajniji pokazatelji koštane razgradnje su: N-terminalni (Ntx) i C-terminalni telopeptidi (Ctx) kolagena tip I, tartarat-rezistentna kiselina fosfataza i prstenasti piridinolinski spojevi kolagenih molekula (7).

## 1.3. Vino i ljudsko zdravlje

### 1.3.1 Vino

Vino se smatra jednim od najstarijih poljoprivrednih proizvoda. Najčešće se dobiva fermentacijom grožđa, ali se može dobiti i iz drugog voća, npr. kupine, jabuke, šljive, ali i nekih žitarica kao npr. riže. Godišnja proizvodnja u svijetu se kreće oko 25 milijardi litara. U hrvatskoj se godišnje proizvede oko 1.2 hektolirata vina. Vino je jedno od najpopularnijih alkoholnih pića u svijetu, a smatra se i jednim od najvažnijih sastojaka europskih i svih mediteranskih kuhinja. Potrošnja vina u Hrvatskoj po glavi stanovnika na godinu iznosi oko 28 litara, što je u europskom prosjeku. Znanost koja se bavi proučavanjem svih aspekata vina i vinarstva zove se enologija. Razvojem znanosti i sveopćom upotrebom vina razvila se i potreba za istraživanjem učinka vina na zdravlje čovjeka (8).

Povijesno gledano proizvodnja vina prati razvoj ljudske civilizacije od samih početaka. Regije Male Azije i Mezopotamije smatraju se pradomovinom vina gdje se već 6000. godina pr.n.e. počela uzgajati vinova loza (*Vitis vinifera*) radi proizvodnje vina. Iz tih regija proizvodnja vina se je proširila na Egipat, Grčku, Italiju, Francusku te ostatak Europe, Kinu, Indiju i Sjevernu Afriku. U Južnu i Srednju Ameriku proizvodnja vina je uvedena krajem 16-og stoljeća, krajem 17-og stoljeća u Kaliforniju a tek u 19-om stoljeću u Australiju i Novi Zeland. Najveća katastrofa u proizvodnji vina dogodila se u drugoj polovici 19-og stoljeća kada je nametnik koji jede korijene, insekt *Phylloxera vitifoliae*, podrijetlom iz Kalifornijskih vinograda, skoro istrijebio sve europske sorte vinove loze. Pandemija je zaustavljena tek presađivanjem europskih vinograda na podloge uvezene iz Amerike koje su bile rezistentne na tog nametnika (8).

Sam proces proizvodnje nije se značajno mijenjao od svojih davnih početaka sve do sredine 19-og stoljeća kada je Louis Pasteur pokazao kako su kvasci primarni katalizatori fermentacije vina, biotransformacije groždanih šećera (prvenstveno glukoze i fruktoze) u

alkohol i ugljični dioksid. Krajem 19-og stoljeća Muller-Thirgau uveo je koncept primjene čistih kultura kvasaca u vinu radi unaprjeđenja procesa fermentacije čime se unaprijedila kvantiteta i kvaliteta proizvodnje vina (9).

Sukladno Zakonu o vinu, vino se može definirati kao poljoprivedni prehrambeni proizvod dobiven potpunim ili djelomičnim alkoholnim vrenjem masulja ili mošta, od svježeg i za preradu u vino pogodnoga grožđa. Vina se mogu podijeliti na vina u užem smislu riječi (mirna vina, pjenušava vina, biser vina i gazirana vina) i specijalna vina (desertna vina, aromatizirana vina i likerska vina). Po boji vina se dijele na bijela, ružičasta (rose, opolo) i crna (crvena) vina (10).

Vino je smjesa više od 500 različitih sastojaka, od kojih će samo oni najvažniji za okus, miris, kvalitetu i mogući biološki učinak biti spomenuti.

Voda je prevladavajući sastojak u grožđu i vinu, predstavlja oko 85% mase vina. Kritična je za uspostavljanje osnovnih karakteristika vina i obavezni je sastojak u brojnim kemijskim reakcijama koje nastaju tijekom sazrijevanja grožđa, fermentacije i sazrijevanja vina.

Šećeri – glukoza i fruktoza iz grožđa predstavljaju primarni izvor metaboličke energije za najvažnije vinske kvasce koji će ih fermentirati u alkohol i CO<sub>2</sub>. Rezidualni šećeri koji ostaju u vinu (oko 1.5 g/L) obično su pentoze poput arabinoze.

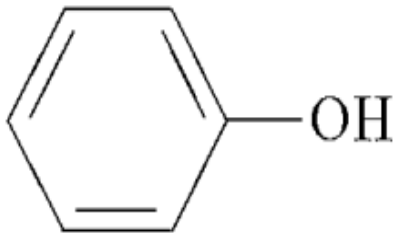
Najvažniji alkohol u vinu je etanol koji je proizvod fermentacije približno 96% šećera i predstavlja obično oko 10-12% mase vina. Količina etanola u vinu ovisi ponajprije o količini šećera u grožđu, temperaturi fermentacije i soju kvasca. Etanol je ključan za stabilnost, sazrijevanje i organoleptiku vina. Tijekom fermentacije grožđa pri proizvodnji crnog vina, etanol djeluje kao otapalo u ekstrakciji pigmenata i polifenolnih spojeva. Osim etanola i alkohol glicerol je važan sastojak vina (5-10 g/L), a proizvod je fermentacije približno 4% šećera.

Kiseline u vinu dijele se na hlapljive (npr. octena kiselina) koje su nepoželjne i nehlapljive (npr. vinska, jabučna, mliječna i limunska kiselina) koje kontroliraju pH vina.

Fenoli iz vina su, zbog svoje važnosti, detaljnije opisani u zasebnom odjeljku (8).

### 1.3.2. Polifenolni spojevi iz vina

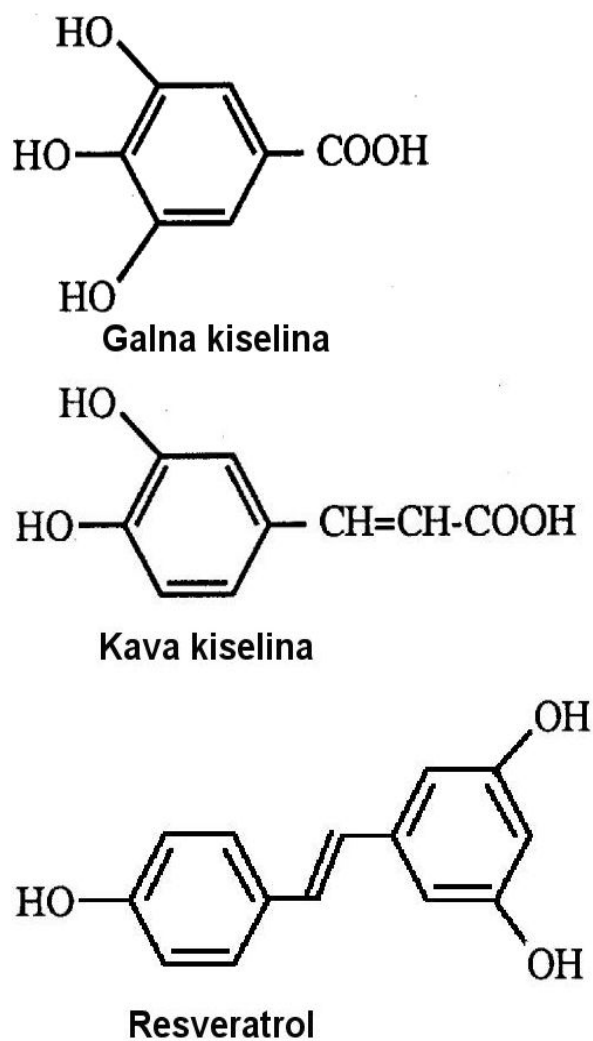
Polifenoli su spojevi široko rasprostranjeni u ishrani i nalazimo ih u različitim vrstama voća, povrća, žitarica, napitaka, medu, čokoladi i maslinovu ulju. Glavna uloga polifenola u biljaka je zaštita od različitih infekcija, ultraljubičastog zračenja, fizičkih oštećenja i drugih vrsta stresa (1). Jednostavni fenoli su spojevi s jednim aromatskim prstenom koji ima jednu ili više hidroksilnih skupina i osnovna su građevna jedinica svih polifenola (slika 1).



**Slika 1.** Osnovni fenolni prsten.

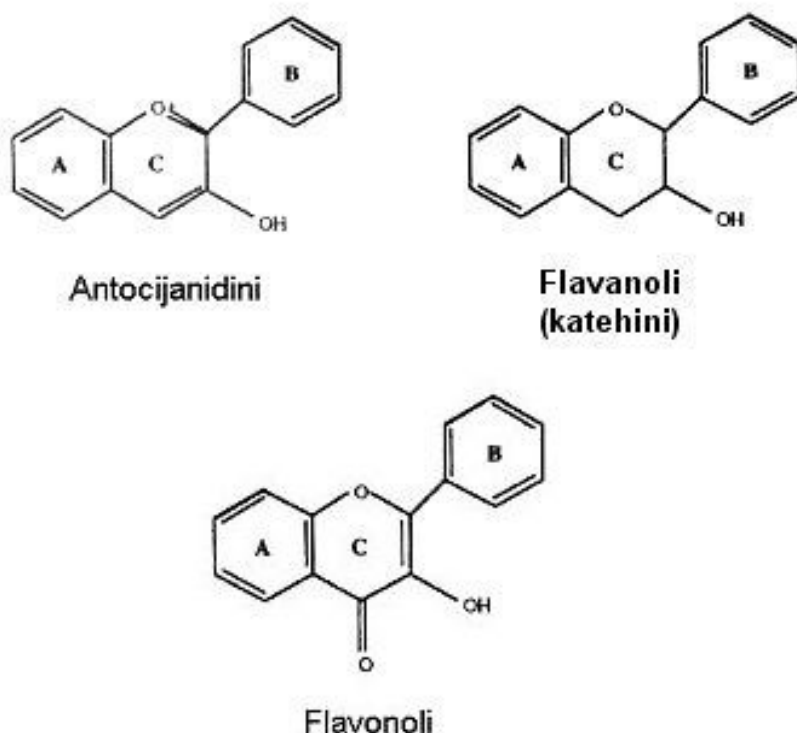
Polifenoli su spojevi koji imaju više fenolnih prstenova unutar svoje strukture. Procjenjuje se da postoji više od 8000 različitih fenolnih struktura (2). Vinski polifenoli se dijele na dvije osnovne skupine, neflavonoide i flavonoide.

U neflavonoide spadaju fenolne kiseline i stilbeni. Od fenolnih kiselina, najvažniji su derivati hidroksicimetne kiseline (kava kiselina) i derivati benzojeve kiseline (galna kiselina) (slika 2.). Od stilbena, najvažniji predstavnik je resveratrol koji nastaje u grožđu kao odgovor na različite vrste stresa. Jedan je od najistraživanijih fenolnih spojeva s dokazanim brojnim povoljnim biološkim učincima (3-5).



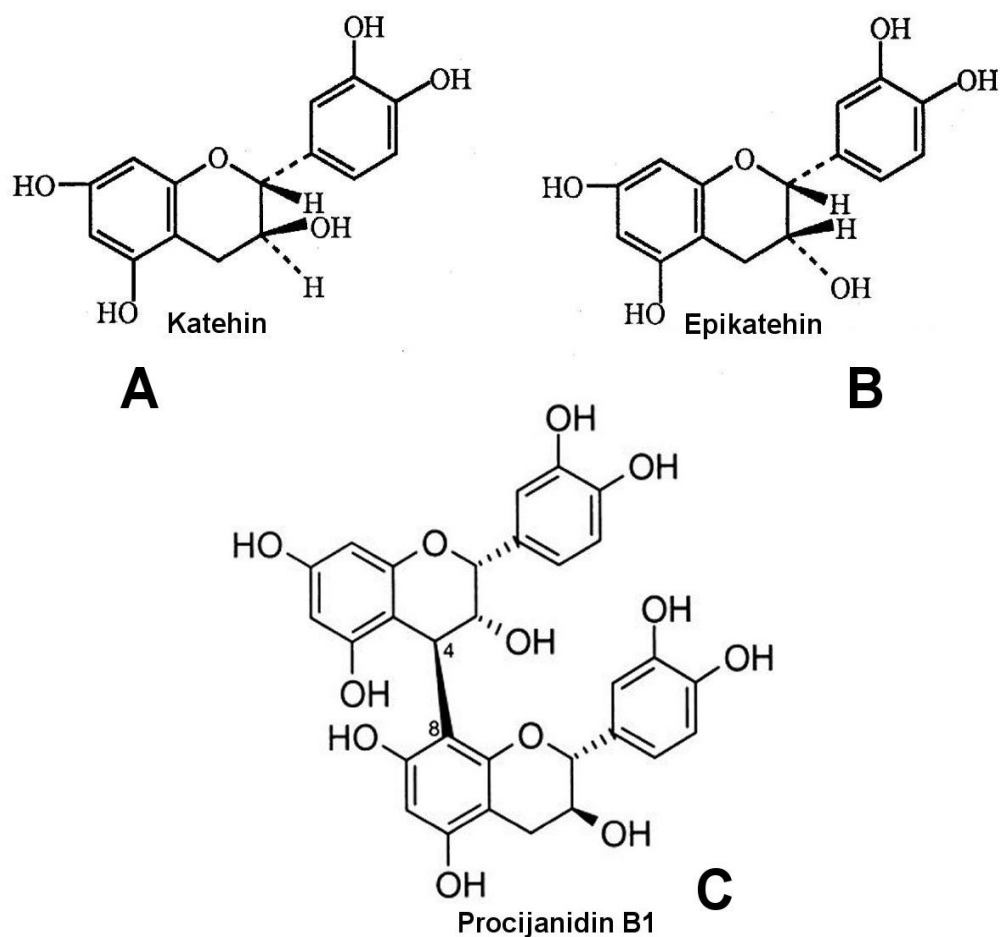
Slika 2. Prikaz nekih neflavonoida iz crnog vina.

Flavonoidi su polifenolni spojevi koji imaju zajedničku jezgru od tri aromatska prstena (A, B, i C). Na benzenski prsten A izravno je vezan šesteročlani prsten C, koji na poziciji 2 ima spojen benzenski prsten B kao radikal (slika 3). Prsten C može biti heterociklički piron kod skupine flavanola (nazivaju se i katehini prema svom glavnom predstavniku) i antocijanidina (tipični predstavnik je cijanidin), ili piron kod skupine flavonola (tipični predstavnik je kvercetin) (3-5). Flavonoidi su najzastupljeniji fenoli u crnom vinu koji se ekstrahiraju iz sjemenki i pokožice grožđa tijekom fermentacije. Fermentacija je prjelazak šećera u alkohol te traje približno 4-10 pa i više dana. Fermentacija crnoga vina odvija se uz prisutnost sjemenki i pokožice za razliku od bijelog vina gdje se fermentira samo sok. Nastali alkohol služi kao dobro otapalo za ekstrakciju flavonoida pa razmjerno velika količina tih spojeva prjelazi iz grožđa u vino (5).



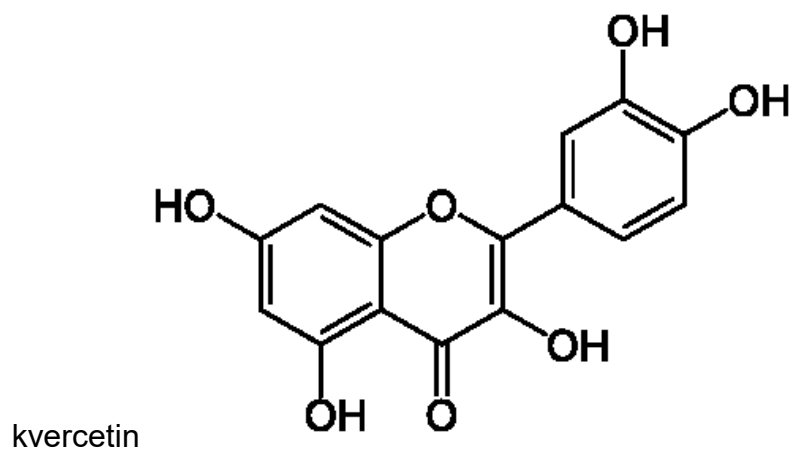
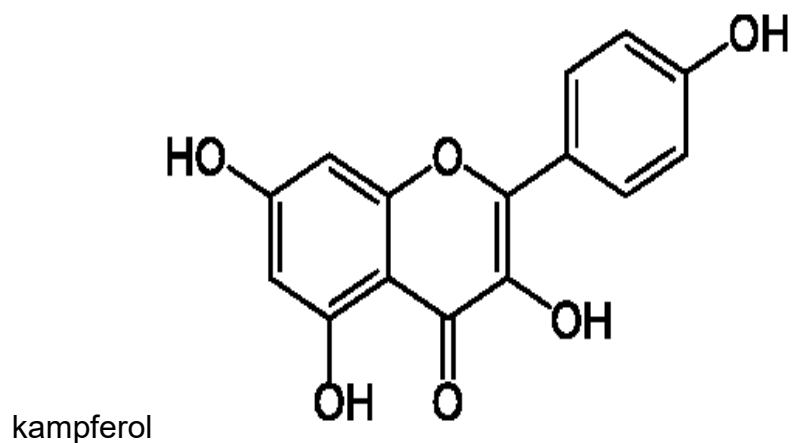
**Slika 3.** Prikaz glavnih skupina vinskih flavonoida.

Flavanoli su prevladavajući flavonoidi u grožđu i vinu, gdje se nalaze kao aglikoni, za razliku od ostalih pripadnika flavonoida koji su vezani za šećere. Najvažniji predstavnici su monomeri katehina i njegovog stereoizomera epikatehina, te njihovi oligomeri, procijanidini (slika 4.). Upravo procijanidini čine najveći dio fenolnih spojeva u crnom vinu (0,5-1,5 g/l).



**Slika 4.** Prikaz nekih flavanola iz crnog vina.

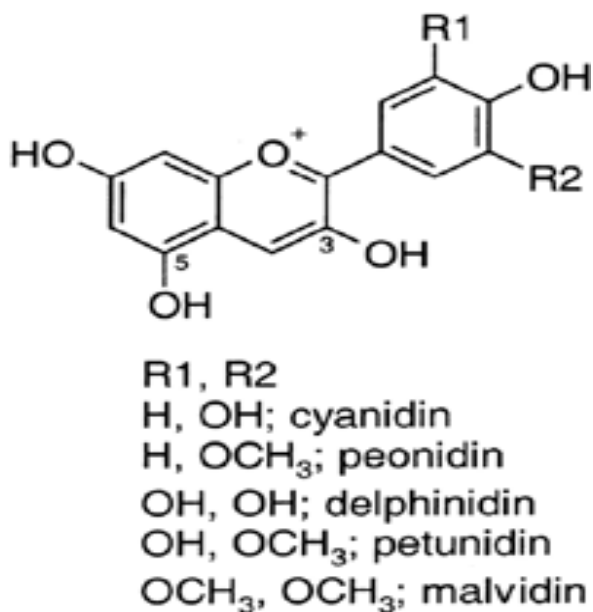
Flavonoli se nalaze kao glikozidi ponajprije u pokožici grožđa. Na njihovu proizvodnju i količinu značajno utječe sunčeva svjetlost te se čini da ti spojevi djeluju kao prirodna zaštita od sunca i UV zračenja. Najvažniji predstavnici su kvercetin, miricetin i kampferol (slika 5.).



**Slika 5.** Prikaz nekih flavonola iz crnoga vina.



Antocijanidini daju boju vinu i grožđu, a njihov specifični konjugirani C prsten odgovoran je za plavo ili crveno obojenje. Najvažniji predstavnici su cijanidin i malvidin (slika 6.). Antocijanidini su aglikoni koji su vrlo nestabilni i ne postoje kao takvi u vinu i grožđu. U vinu i grožđu su prisutni kao glikozidi i tada se nazivaju antocijanini (3-5).



**Slika 6.** Prikaz nekih antocijanidina iz crnoga vina.

Ukupna količina fenola u vinu ovisi o više različitih čimbenika i to: sorti grožđa, podrijetlu, tehnici proizvodnje, skladištenju, sazrijevanju vina i dr. Bijelo vino je zbog drukčijeg procesa proizvodnje siromašnije fenolima i najznačajniji predstavnici u njima su fenolne kiseline (oko 200 mg/L). U crnom vinu najznačajniji predstavnici su procijanidi (1000-3000 mg/L) dok su ostali fenoli manje prisutni, poput monomera katehina (oko 100 mg/L), flavanola (oko 100 mg/L), antocijanina (oko 100 mg/L), fenolnih kiselina (oko 150 mg/L) i stilbena (oko 10 mg/L). Navedene brojke su prije svega orijentacijske da bi se prikazao međusobni odnos između različitih fenola, a same vrijednosti mogu značajno odstupati u različitim vinima (5).

### 1.3.3. Učinak vina i vinskih fenola na ljudsko zdravlje

Epidemiološka su istraživanja pokazala kako unos vina može imati zaštitni učinak na ljudsko zdravlje, a posebno na kardiovaskularni sustav. Već 1979. godine su St Leger i sur. ukazali na povezanost između unosa vina i smanjene smrtnosti zbog ishemijske bolesti srca u 18 zemalja (16). Renaud i sur. su 1992. Uveli pojam „francuski paradoks“ kojim su opisali nisku smrtnost zbog ishemijske bolesti srca u Francuskoj u odnosu na druge razvijene zemlje, unatoč sličnom unosu zasićenih masti u prehrani, jednakim navikama pušenja i nedostatku vježbanja (17). Autori su pripisali taj nerazmjer povećanoj potrošnji vina u Francuskoj. Ta su istraživanja pokrenula niz drugih kako bi se razjasnila uloga vina na zdravlje čovjeka. Osim blagotvornog učinka na kardiovaskularni sustav, vino je pokazalo i učinak na neurodegenerativne i zarazne bolesti, koštane i metaboličke poremećaje, smanjeni rizik za karcinome kao i smanjenje ukupnog mortaliteta (18-20). Daljnja istraživanja su pokazala kako najveću zaslugu u blagotvornom učinku vina na ljudski organizam imaju fenoli koji svoj učinak temelje na jakim antioksidativnim svojstvima, daju elektron i postaju oksidirani u različitim kemijskim reakcijama. Kako je prije navedeno, fenoli su zastupljeniji u crnom vinu te većina istraživanja je upotrebljavala crno vino. Ukupna količina fenola u čaši crnog vina je oko 200 mg dok u čaši bijelog vina ta količina iznosi otprilike 40 mg (15). Crno vino također sadrži više resveratrola koji se u zadnjem desetljeću najviše povezuje sa blagotvornim učinkom konzumacije vina na ljudsko zdravlje.

Resveratrol je fitoestrogen sa dokazanim protukarcinogenim, protuupalnim, protuzgrušavajućim te antioksidativnim svojstvima. Sintetiziran je u koži zrna grožđa te je odgovoran za zaštitu grožđa od ozljeda i bolesti. Resveratrol se u istraživanjima najviše dovodi u vezu sa utjecajem na koštani sustav (21).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je dati sustavni pregled literature na temelju pretraživanja dostupnih baza podataka o dosadašnjim istraživanjima mehanizama s pomoću kojih je konzumacija vina uključena u zaštitu koštanog sustava. Istraživanje utjecaja vina na druge organske sustave u ljudskom tijelu dalo je rezultata koji rezultiraju smanjivanjem smrtnosti ljudi. U ortopediji se ne očekuje smanjenje smrtnosti, ali se u slučaju pokazatelja blagotvornih učinaka vina na metabolizam kosti može osigurati veća kvaliteta života u poodmakloj životnoj dobi kada su traume koštanog sustava češće, a i same posljedice takvih ozljeda teže. S obzirom na produživanje prosječnog trajanja života poremećaji koštano-zglobnog sustava postaju sve učestaliji i veći javno-zdravstveni problem te su takvi bolesnici među najučestalijima u liječničkim ambulantama.

Pregled istraživanja će obuhvatiti konzumaciju vina i njegovih izoliranih komponenti (polifenola i etanola) na ljudskim i životinjskim modelima, te staničnim kulturama koštanih stanica, kako bi bolje razumjeli mehanizme i pružili stvarne dokaze o blagotvornim učincima umjerene konzumacije vina na kosti te mogli predložiti jasne smjernice za dalja istraživanja.

## **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Završni specijalistički rad je po svojoj formi sustavni pregledni članak.

### **3.2. Pretraživanje literature**

Za izradu rada su se koristili znanstveni i stručni radovi objavljeni u časopisima unutar biomedicinskih baza podataka dostupnih za znanstvenu upotrebu u našoj ustanovi, a to su: SCOPUS, WOS (engl. *Web of science*) i PubMed/Medline. U pretraživanju baze podataka upotrijebile su se sve kombinacije sljedećih ključnih riječi prema MeSH rječniku i to na engleskom jeziku: „vino“ ili „vinski polifenoli“ ili „etanol“ i „osteoblast\*“ ili „osteoklast\*“ ili „kost“ ili „koštani sustav“ ili „mineralna gustoća kosti“ ili „fraktura“ („wine“ OR „wine polyphenolics“ OR „ethanol“ AND „osteoclaast\*“ OR „osteoblast\*“ OR „bone“ OR „bone system“ OR „bone mineral density“ OR „fracture“ ). Vremenski period pretraživanja nije bio ograničen, pretražile su se sve publikacije objavljene od početka postojanja svake baze podataka završno sa studenim 2014 godine.

### **3.3. Kriteriji uključenja u istraživanje**

Kriteriji uključenja u istraživanje su sljedeći: u istraživanje su uključeni svi radovi koji su istraživali učinak vina kao cjeline, ali i njegovih bioaktivnih komponenti, vinskih polifenola i etanola, na metaboličke procese u organizmu koji uključuju koštanu pregradnju. Uz to, nisu bila postavljena pojedinačna ograničenja u pretraživanju poput broja, dobi, rase ili spola ispitanika, njihovog zdravstvenog stanja, kako bi se dobio što veći broj znanstvenih radova koji će ući u detaljniju analizu. Uključena su se sva znanstvena istraživanja vina i njegovih komponenti u *in vitro* uvjetima na staničnim modelima koštanih kultura. Zatim,

uključena su i *in vivo* istraživanja konzumacije vina i/ili njegovih komponenti, te također *in vivo* istraživanja na životinjskim modelima, bez ograničenja s obzirom na vrstu pokusne životinje te njezino zdravstveno stanje. Također, nisu postavljena ograničenja s obzirom na vrstu publikacije te su se koristiti svi dostupni sažetci, izvorni znanstveni članci, pregledni članci i metaanalize, pisma uredniku i kongresna priopćenja. Pregledane su i sve referencije odabranih istraživanja.

### **3.4. Kriteriji isključenja iz istraživanja**

Kriteriji isključivanja iz istraživanja su sljedeći: nisu se razmatrala istraživanja kojima je moguć pristup samo sažetku bez uvida u puni tekst članka, kao i sva istraživanja koja nisu pisana na engleskom jeziku. Nadalje, nisu bila uključena istraživanja u kojima su samo periferno spomenute ključne riječi i čiji cilj nije bio istražiti učinak vina na koštani sustav, kao i istraživanja u kojima ključne riječi nisu nužno povezane te čiji rezultati nisu opisivali cilj ovog preglednog rada. Istraživanja koja nisu precizno opisala dozu ili dala precizne podatke o ispitivanoj grupi su također isključena.

### **3.5. Analiza dobivenih podataka**

Od ukupnog broja pronađenih članaka, najprije su izbačeni duplikati koji su bili pronađeni u dvije ili sve tri baze podataka. Izbačene su nadalje i sva istraživanja u kojima su samo periferno spominjane ključne riječi te istraživanja u kojima ključne riječi nisu bile nužno povezane te čiji rezultati nisu opisivali cilj preglednog rada. Svako od konačno odabranih istraživanja analiziralo se je kvalitativno, detaljnim čitanjem i analizom prikazanih rezultata od strane autora, nakon čega su autori odlučiti koja istraživanja čine konačan izbor za sustavni pregledni članak. U cjelokupnom postupku pretraživanja i odabira istraživanja za pregledni članak koristile su se PRISMA smjernice, četverofazni dijagram predložen za

pisanje sustavnih preglednih članaka i metaanaliza, a koja ima svrhu poboljšati kriterije uključivanja znanstvenih članka u sustavne pregledne članke i metanalize (22). Nakon provedene analize došli smo do brojke od 55 istraživanja koja su zadovoljavala postavljene kriterije.

### **3.6. Prikaz dobivenih rezultata**

Pronađeni rezultati istraživanja su kategorizirani u tablice u sljedeće cjeline:

- molekularna *in vitro* istraživanja utjecaja vina, njegovih komponenti (vinskih polifenola i etanola) na stanične kulture koštanog tkiva,
- *in vivo* istraživanja konzumacije vina i/ili njegovih komponenti na koštani sustav životinja,
- *in vivo* istraživanja konzumacije vina i/ili njegovih komponenti na koštani sustav ljudi,
- epidemiološke studije učinka umjerene konzumacije alkohola na koštani sustav čovjeka.

Pronađeni molekularni mehanizmi i klinički učinci vina i njegovih komponenti na koštani sustav su također sažeti i u dijagram.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Učinak vinskih fenola na koštani sustav

Sustavni pregled literature pokazao je da je resveratrol najčešće istraživani vinski fenol u koštanom sustavu u *in vitro* i *in vivo* istraživanjima na životinjama (23-28). Pokazano je da je resveratrol pospješio formiranje kosti i prevenirao gubitak koštane mase utječući na proliferaciju osteoblasta i inhibiciju diferencijacije osteoklasta. Nekoliko molekularnih mehanizama kojima je resveratrol ostvario učinak su potvrđeni u *in vitro* studijima (23-25), a uključuju diferencijaciju i proliferaciju osteoblasta putem estrogenskih receptora i aktivacije vanstanične signalom regulirane kinaze 1/2, te povećanom apoptozom osteoklasta inhibiranjem ligand receptora aktivatora staničnog čimbenika kappa B koji pospješuje diferencijaciju osteoklasta (tablica 1).

Učinak ostalih fenola poput kvercetina, katehina, cijanidina, također je istraživan u *in vitro* studijima te je u svim slučajevima pokazan blagotvoran učinak na koštani sustav (29-36). Jedna studija je dokazala učinak kvercetina i njegovog glikozida rutina u inhibiciji sazrijevanja osteoklasta u *in vitro* uvjetima djelujući na smanjenje resorpcije kosti (29). Također kvercetin je smanjio diferencijaciju osteoklasta djelujući na mehanizam koji uključuje stanični čimbenik kappa B i aktivator protein 1 (30). Za miricetin i siringetin je pokazano da su inducirali u *in vitro* uvjetima osteoblastičnu diferencijaciju u različitim stadijima povećavajući proizvodnju koštanog morfogenetskog proteina-2 i aktivirajući p38 mitogen aktivirajuću protein kinazu (31). Kvercetin i kaempferol u *in vitro* uvjetima također su inhibirali resorpciju kosti pomoću antioksidativnih i estrogenetskih učinaka (32). Katehin je povećao dugovječnost osteoblasta te spriječio apoptozu istih na način da je inhibirao citokine odgovorne za koštanu resorpciju kao što su čimbenik nekroze tumora-alfa i interleukin 6 (33). Postoje također dokazi da neke fenolične kiseline povećavaju koštanu masu

u štakora (34,35). P-koumarična kiselina je povećala koštanu masu dok je kafeična kiselina smanjila. Mogući mehanizam djerlovanja p-koumarične kiseline je povećanje serumske razine estrogena (36).

Također, pronađeno je i jedno istraživanje koje je pokazalo učinak cijele skupine fenola na koštani sustav štakora (37). Hranjenje štakora sa sasušanim i smrznutim ostacima crnoga vina koji su bogati mješavinom fenola signifikantno inhibira koštanu resorpciju (tablica 1).

*In vivo* istraživanja o učinku vinskih fenola na koštani sustav ljudi su rijetka te su pronađena dva istraživanja, oba u populaciji žena, koja su pokazala blagotvorni učinak vinskih flavonoida na koštani sustav (38,39). Jedno istraživanje je pratilo učinak nekoliko vinskih flavonoida na koštanu mineralnu gustoću u više od 3000 blizanki u Velikoj Britaniji (39). Ukupan unos flavonoida je bio u pozitivnoj sprezi sa koštanom gustoćom kralježnice, a anthocinini i flavoni su pokazali blagotvoran učinak na kralježnicu kao i na koštanu gustoću kosti u području kuka. (tablica 1).

**Tablica 1.** Prikaz istraživanja o utjecaju vinskih fenola na koštani sustav

| Referencija                  | Istraživani fenoli       | Model                                   | Glavni učinak  |
|------------------------------|--------------------------|---|--|
| <i>In vitro</i> istraživanje |                          |   |  |
| Wattel A i sur., 2003.       | - Kvercetin i kaempferol | - Visoko pročišćeni kunićji osteoklasti | - Oba fenola ↓ koštanu resorpciju i induciranu apoptozu zrelih osteoblasta<br><br>- Kaempferol pokazuje svojstvo estrogena u inhibiciji koštane resorpcije |
| Choi EM i sur., 2003.        | - Katehin                | - Osteoblastične MC3T3-E1 stanice       | - Katehin ↑ stanično preživljavanje i ↓ citokine odgovorne za resorpciju kosti i apoptozu osteoblasta  |



|                           |                     |   |  |
|---------------------------|---------------------|---|--|
| Wattel A i sur.,<br>2004. | - Kvercetin         | - Kultura mišjih stanica RAW 264.7 i monocite iz periferne ljudske krvi                                 | - Kvercetin inhibira osteoklastogenezu induciranu RANKL mehanizmom uključujući NF- $\kappa$ B i AP-1.  |
| Rassi CM i sur.,<br>2005. | - Kvercetin i rutin | - nediferencirane stanice koštane srži svinje   | - oba fenola ↓ broj osteoklasta i resorpciju kosti, ↑ stanični ER $\beta$ i ↓ ER $\alpha$ protein.<br><br>- Rutin ↓ RANK protein, a Kvercetin ↑ apoptozu cjepajući kaspasu-8 i 3 |
| Chang JK i sur.,<br>2006. | - Piceatannol       | - Stanice osteosarkoma (MG-63) i humani fetalni osteoblasti (hFOB)                                      | - Piceatannol ↑ diferencijaciju i sazrijevanje osteoblasta ↑ sintezu BMP-2.  |
| Hsu YL i sur.,<br>2007.   | - Miricetin         | - Stanice osteosarkoma (MG-63) i humani fetalni osteoblasti (hFOB)                                      | - Miricetin ↑ diferencijaciju i sazrijevanje osteoblasta, povezano sa ↑ sinteze BMP-2 i aktivacijom p38 MAPK.  |
| Dai Z i sur.,<br>2007.    | - Resveratrol       | - mezenhimalne stanice iz koštane srži čovjeka  | - Resveratrol ↑ diferencijaciju i proliferaciju osteoblasta posredovanu estrogenskim receptorima..   |
| Hsu YL i sur.,<br>2009.   | - Siringetin        | - MC3T3-E1 mišje prethodničke stanice osteoblasta i ljudske fetalne osteoblastične stanične linije 1.19 | - Siringetin ↑ diferencijaciju i sazrijevanje osteoblasta, povezano sa ↑ sinteze BMP-2 i aktivacijom p38 MAPK.   |
| Zhou H i sur.,<br>2009.   | - Resveratrol       | - Mišje pluripotentne mezenhimalne stanice linije ST2   | - Resveratrol ↑ osteoblastogenezu i stvaranje kosti pojačavajući Wnt signal (↑ $\beta$ -catenin i ↓ glikogen sintas kinaze 3 $\beta$ ).  |
| He X i sur.,<br>2010.     | - Resveratrol       | - Mišji prekursori osteoklasta (RAW 264.7)  | - Resveratrol ↓ RANKL-induciranu diferencijaciju osteoklasta i ↑ apoptozu osteoklasta.   |

|                          |                                  |  |  |
|--------------------------|----------------------------------|--|--|
| Dou C i sur.,<br>2014.   | - Cianidin                       | - Mišji prekursori osteoklasta (RAW 264.7) | - Dvostruki učinak: < 1µg/mL cianidina – pospješuje učinak; >10µg/mL – inhibira učinak RANKL-inducirane osteoklastogeneze. |
| Moriwaki S i sur., 2014. | -Delfinidin, cianidin i peonidin | - Mišji prekursori osteoklasta (RAW 264.7) | - Delfinidin primjetno ↓ osteoklastogenezu u usporedbi sa cianidinom i peonidinom.   |

### ***In vivo* istraživanja na životinjskim modelima**

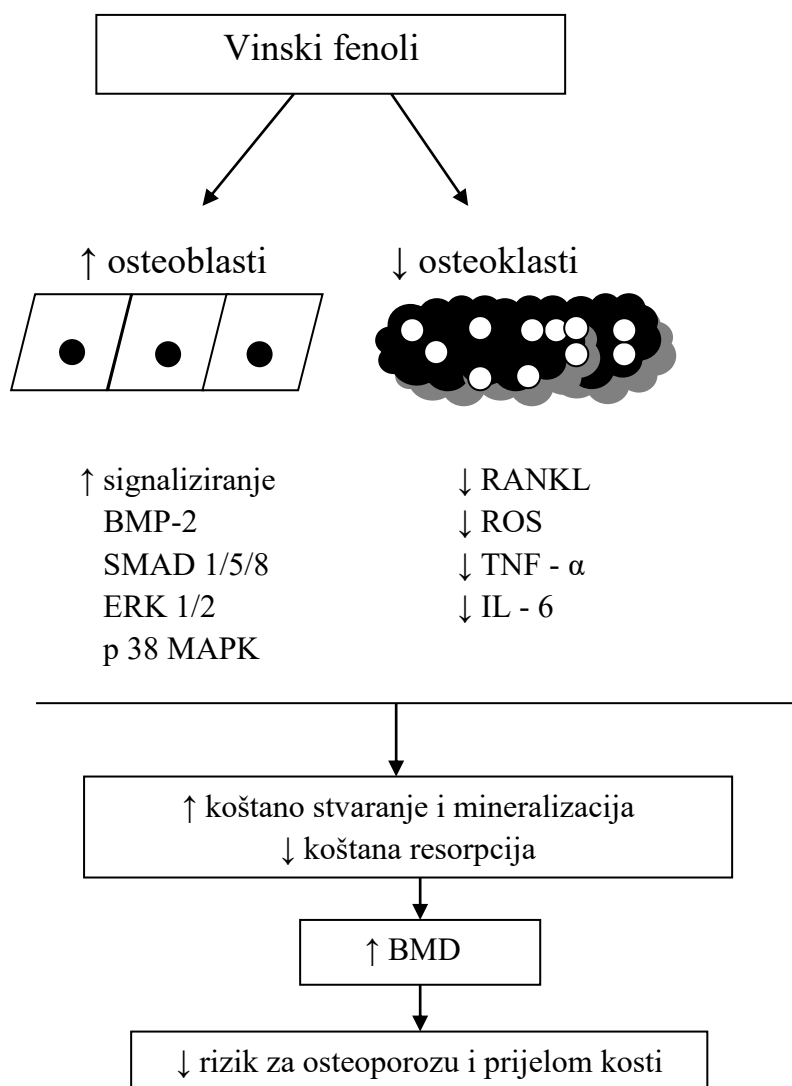
|                            |  |   |   |
|----------------------------|--|---|---|
| Mühlbauer RH i sur., 2003. | - smrznuti-osušeni ostaci crnoga vina, 1 g/d 10 dana   | - Muški Wistar Hanlbm štakori                                       | - hranjenje štakora sa ostacima crnoga vina ↓ resorpciju kosti.   |
| Elmali N i sur., 2005.     | - Resveratrol, injicirano 10 mMol/kg/dan u koljeno 2 tjedna                                      | - bijeli ženski štakor sorte Novi Zeland sa osteoartritisom koljena | - Resveratrol ↓ destrukciju zglobne hrskavice.<br>- Gubitak proteoglikana iz matriksa hrskavice je također bio smanjen.   |
| Folwarczna J i sur., 2009. | - Fenolična kiselina (ferulična, kafeična, P-kumarična ili klorogenična) - 10mg/kg/dan, 4 tjedna | - Ovarijektomirani ženski Wistar Cmd:(WI)WU štakori                 | - Fenolične kiseline ↑ koštane histomorfološke parametre, ali bez utjecaja na mehanička svojstva i mineralizaciju<br>- Kafeična ↓ koštanu masu.<br>- P-kumarična ↑ omjer koštane mase/tjelesne mase |
| Zych M i sur., 2010.       | - Fenolična kiselina (ferulična, kafeična, P-koumarična ili klorogenična )- 10mg/kg/dna 4 tjedna | - Ženski Wistar Cmd:(WI)WU štakori                                  | - Fenolične kiseline ↑ širinu trabekula femura, bez promjena u parametrima koštane mase i mineralizacije<br>- Kafeična kiselina ↓ mehanička svojstva kosti.   |
| Habold C i sur., 2011.     | - Resveratrol - 400 mg/kg/dan, 45 dana   | - Muški Wistar štakori  | - Resveratrol pokazuje preventivni učinak na gubitak kosti kod imobilizacije.<br>- Trabekularna kost u  |

|                          |  |   |  |
|--------------------------|--|---|--|
| Zhang TJ i sur., 2012.   | - Resveratrol u niskim i visokim dozama tretiran 1- 12 tjedana nakon obostrane ovarijektomije  | - ženski štakori  | proksimalnoj metafizi tibije je poptuno očuvana u štakora tretiranih resveratrolom prije imobilizacije.  |
| Moriwaki S i sur., 2014. | - Delfinidin, 10 mg/kg, 14 dana u RANKL induciranoj osteoporozu, u niskim, srednjim i visokim dozama, 28 dana u ovarijektomiranih štakora. | - Ženski štakori: normalni, RANKL inducirana osteoporoza i ovarijektomirani štakori | - Resveratrol, slično kao i estrogeni, održava balans u koštanoj pregradnji, djelujući kao antagonist progresiji osteoporoze ↑ antioksidativne enzime (glutation peroksiidaza-1, thioredoiksin-1 i γ- glutamilat transferaza) u tkivu kosti.<br>- Delfinidin spriječio gubitak kosti u ova modela štakora. |

### *In vivo* istraživanja na ljudima

|                       |   |  |   |
|-----------------------|---|--|---|
| Mei J i sur., 2001.   | - Fitoestrogeni: isoflavon, kumestrol, lignani, i flavonoidi (kvercetin, kaempferol, luteolin, apigenin, miricetin) | - 650 žena, između 19-86 godina, 357 postmenopauzalnih<br><br>- Učinak fitoestrogena na mineralnu gustoću kosti kralježnice i kuka | - Postmenopauzalne žene sa najvećim unosom izoflavona imaju ↑ BMD, ↓ PTH, osteokalcin, i u urinu N-telopeptide u usporedbi sa ženama sa smanjenim unosom.<br><br>- Bez dokazanih razlika u premenopauzalnih žena. |
| Welch A i sur., 2012. | - Ukupni flavonoidi i podgrupe flavanoida (flavanoni, anthocianini, flavan-3-oli, polimeri, flavonoli i flavoni)    | - 3160 žena blizanaca iz registra Velike Britanije-Učinak uobičajenog unosa flavonoida na BMD kralježnice i kuka                   | - Ukupan unos flavonoida je bio u pozitivnoj korelaciji sa mineralnom gustoćom kosti, isti učinak je uočen i na podskupinama flavanoida   |

Opisani mehanizmi pomoću koji vinski fenoli utječu na koštani metabolizam su sažeti u dijagram (slika 7)



**Slika 7.** Dijagram mehanizama djelovanja vinskih fenola na proces regulacije koštane pregradnje.

#### **4.2. Konzumacija vina i učinak ostalih alkoholnih napitaka na koštani sustav**

Vinski fenoli se u organizam unose vinom, koje predstavlja mješavinu fenola otopljenih u etanolu, ipak kao takvi fenoli su rijetko istraživani. Za razliku od toga pronađen je znatan broj istraživanja, najviše epidemioloških, koja su nedvojbeno potvrdila blagotvoran utjecaj umjerene konzumacije alkoholnih pića na koštani sustav u različitim populacijama ljudi, najčešće u postmenopauzalnih žena (tablica 2), ali mahom bez istraživanja pojedinih vrsta napitaka (40-59). Pronađena je samo nekolicina studija koje su istraživale vrstu alkoholnog napitka (43-45,48,54-55,59) u odnosu na koštani sustav. Sve navedene studije su pokazale da je vino ostvarilo blagotvorniji učinak, većinom dokazan povećanjem koštane mase tijekom konzumacije vina u odnosu na ostale istraživane alkoholne napitke poput žestokih pića i piva (tablica 2).

**Tablica 2.** Prikaz epidemioloških istraživanja o konzumaciji alkohola na koštani sustav

| Referencije   | Populacija  | Vrsta studije | Postupci, dužina studije i glavni promatrani parametri  | Najvažnije otkriće  |
|---|---|---------------|---|---|
| <b>Studije bez jasno definirane vrste alkoholnog pića</b> |   |               |   |   |
| Holbrook TL i sur., 1993.                                 | - 182 muškaraca i 267 žena, srednja dob 58.8 g. (u grupi po tjednu);<br>- 142 muškarca i 220 žena, srednje dobi 59.0 g. (u grupi u 24 sata) | Prospektivna  | - informacije o tjednom ili 24 satnom unosu alkohola<br>- BMD mjerene na ručnom zglobu, femoralnom vratu i slabinskom kralješku                     | - Povećani unos alkohola u jednom tjednu ↑ BMD u vratu femura u muškaraca i kralježnici u žena.<br>- povećani unos alkohola u 24 sata ↑ BMD u ručnome zglobu i kralježnici žena.  |
| Kröger H i sur., 1994.                                    | 1600 perimenopausalnih žena, 48 – 59 g.   | Presječna     | - informacije o konzumaciji alkohola<br>- BMD slabinske kralježnice i vratu femura  | - Konzumacija alkohola je prediktor mineralne gustoće kosti slabinske kralježnice.  |
| Felson DT i sur., 1995.                                   | 1154 muškaraca i žena, 68 - 96 g.   | Prospektivna  | - informacije o konzumaciji alkohola procjenjene svake 2 godine tokom 20 godina<br>- BMD mjerene na radijusu, vratu femura i slabinskoj kralježnici | - Žene koje su konzumirale 206.99 ml/tjedno alkohola su imale ↑ BMD na većini mjesta u odnosu na žene koje su konzumirale < 29.57 ml/tjedno alkohola.<br>- Muškarci sa većom konzumacijom (> 414 ml/tjedno) su imali ↑ BMD u odnosu na one sa manjim unosom alkohola. |
| Feskanich D i sur., 1999.                                 | 188 postmenopausalnih žena, 50-74 g.  | Prospektivna  | - informacije o konzumaciji alkohola, prosjek od 1980. do 1990. god.<br>- BMD mjerjen na slabinskoj kralježnici i proksimalnom femuru               | - Ispitanici >75g alkohola/tjedno imaju ↑ BMD na kralježnici u usporedbi sa onima koji ne konzumiraju alcohol.  |
| Rapuri PB i sur., 2000.                                   | 489 starijih žena, 65–77 g.   | Presječna     | - informacije o konzumaciji alkohola<br>- BMD mjerjen na kuku, cijelom tijelu, slabinskoj kralježnici i radijusu;                                   | - ispitanici sa većim unosom alkohola su imali veći BMD na kuku, kralježnici i tijelu u odnosu na one koji alkohol ne   |

|                            |  |              |  |  |
|----------------------------|--|--------------|--|--|
|                            |  |              | kao i markeri koštanog metabolizma   | konzumiraju.<br>- ↑ BMD – najveći učinak ima količina alkohola od 28.6 do 57.2g/tjedno.<br>- ↓ markeri koštane pregradnje.<br>- Žene u grupi konzumenata alkohola imaju veću BMD u usporedbi sa muškarcima.                          |
| Tucker KL i sur., 2002.    | 907 muškaraca i žena, 69–93 g.                                       | Presječna    | - Informacije o unosu alkohola u prethodnoj godini<br>- BMD mjeren na kuku (vrat femura, trohanter) i radijusu   |  |
| Macdonald HM i sur., 2004. | 891 žena, 45–55 g.   | Prospektivna | - Informacije o unosu alkohola na početku ispitivanja i nakon 5 godina<br>- BMD mjeren na slabinskom kralješku i kuku  | - Umjerena konzumacija alkohola - ↓ gubitak kosti na slabinskoj kralježnici.   |
| Wosje KS i sur., 2007.     | 4242 premenopauzalnih i 2156 postmenopauzalnih žena i 7114 muškaraca | Presječna    | - informacije o unosu alkohola posljednjih mjeseci i informacije o učestalosti opijanja u prethodnoj godini<br>- BMD mjeren na kuku, vratu femura, trohanteru i intertrohanterno | - Unos alkohola, ali ne opijanjem, ima blagotvoran učinak na koštani sustav muškaraca, a vjerojatno i postmenopauzalnih žena.  |
| Mukamal KJ i sur., 2007.   | 5865 muškaraca i žena, >65 g (1567 testirani BMD)                    | Prospektivna | - dvanaest godišnje praćenje<br>- BMD kuka i vrata femura i učestalost prijeloma kuka  | - povezanost u konzumaciji alkohola i nastanka prijeloma kuka.<br>- umjerena konzumacija alkohola je povezana sa ↑ BMD kuka i vrata femura.  |
| Venkat KK i sur., 2009.    | 400 fizički aktivnih muškaraca                                       | Presječna    | - Informacije o konzumaciji alkohola<br>- BMD mjeren na kuku i kralježnici; razina spolnih hormona   | - Muškarci sa unosom >24 g/tjedno alkohola imaju ↑ BMD femura u usporedni sa onima koji ne konzumiraju alkohol.<br>- Koncentracije testostosterone i PTH su bile niske, dok je estrogen bio povišen u onih sa konzumacijom alkohola. |
| Jin LH i sur., 2011.       | 3368 muškaraca i 4345 žena, 40-70 g                                  | Presječna    | - informacije o godišnjem unosu alkohola<br>- Snaga kosti mjerena indeksom ukočenosti  | - J krivulja kao pokazatelj povezanosti između konzumacije alkohola i rizika za smanjenje koštane snage u oba spola.<br>- Relativan rizik smanjenja koštane snage (0.52 i 0.61) u muškaraca sa umjerenom                             |

|                          |  |              |   |  |
|--------------------------|--|--------------|---|--|
|                          |  |              |   | konzumacijom.  |
| Marrone JA i sur., 2012. | 40 postmenopauzalnih žena srednje dobi 56.3 g. | Prospektivna | - Žene sa konzumacijom alkohola od $19 \pm 1$ g/dan.<br>- BMD mjeren na kuku; marker koštane pregradnje mjereni na početku i nakon 14 dana od prestanka konzumacije | - BMD trohantera i cijelog kuka u pozitivnoj korelaciji sa unosom alkohola.<br>- Apstinencija od alkohola rezultirala je povećanim markerima pregradnje kosti, ponovna konzumacija je smanjila markere pregradnje. |
| Sommer I i sur., 2013.   | 300 žena, srednje dobi 67.8 g.                 | Prospektivna | - informacije o konzumaciji alkohola, trogodišnje praćenje<br>- BMD mjeren na vratu femura i slabinskoj kralježnici   | - Mali do umjereni konzumenti alkohola imaju $\uparrow$ BMD femura i kralježnice u odnosu na one koji ne konzumiraju alkohol.  |

#### Studije sa jasno definiranom vrstom alkoholnog pića

|                         |   |           |  |  |
|-------------------------|---|-----------|--|--|
| Ganry O i sur., 2000.   | 7598 starijih žena, >75 g. (srednje dobi 79.9 g.)   | Presječna | - informacije o konzumaciji alkohola – vino, pivo i žestoko piće<br>- BMD mjeren na kuku (trohanter, vrat femura) i cijelom tijelu   | - Pretežni konzumenti vina sa 11-29g alkohola/dan imaju $\uparrow$ BMD u području trohantera.<br>- BMD na cijelom tijelu $\downarrow$ u ispitanika sa unosom alkohola >30g/dan.  |
| Ilich JZ i sur., 2002.  | 136 žena, srednje dobi 68.6 g   | Presječna | - Informacije o konzumaciji alkohola unatrag nekoliko prethodnih godina- vino i pivo<br>- BMD mjeren na cijelom tijelu, slabinskoj kralježnici, različitim mjestima na femuru i podlaktici<br>- kalcij, vitamin D, PTH | - Malena do umjereni konzumacija alkohola (~0.5–1 pića/dan ili ~8g alkohola/dan), najčešće vina, je povezana sa BMD kralježnice i cijelog tijela.<br>- Alkohol pospješuje učinak kalcija.  |
| Tucker KL i sur., 2009. | 1182 muškaraca, 1289 postmenopauzalnih i 248 premenopauzalnih žena. Od 29-86 g. i prosječne dobi- muškarci 61 g., postmenopauzalne žene 62 g., i premenopauzalne žene 48 g. | Presječna | - Informacije o konzumaciji alkohola u prethodnoj godini – vino i pivo<br>- BMD mjeren na kuku (cijeli kuk, trohanter, i vrat femura) i slabinska kralježnica  | - Muškarci su pretežno konzumirali vino, a žene pivo .<br>- BMD kuka $\uparrow$ u muškaraca umjereni konzumacije (1–2 pića/d), i BMD kuka i kralježnice $\uparrow$ u postmenopauzalnih žena >2 pića/d u odnosu na one koji ne konzumiraju alkohol. |



|                                     |  |              |   |   |
|-------------------------------------|--|--------------|---|---|
| Fairweather – Tait SJ i sur., 2011. | >2000 postmenopausalnih žena (>1000 blizanaca), srednje dobi 56.3 g. | Presječna    | - Informacije o konzumaciji alkohola<br>- vino, pivo ili žestoko piće<br>- BMD mjeren na cijelom kuku, vratu femura i kralježnici                             | - Pozitivna korelacija između umjerene konzumacije vina i BMD.  |
| Yin J i sur., 2011.                 | 862 muškaraca i žena, 51-81 g., srednja dob 63 g.                    | Prospektivna | - Informacije o unosu alkohola u prethodnoj godini – vino, pivo ili žestoko piće<br>- dvogodišnje praćenje – rizik pada<br>- BMD mjeren na kuku i kralježnici | - Ukupan unos alkohola ima pozitivne pokazatelje u BMD na kralježnici i kuku<br>- Promjene u BMD slabinske kralježnice – u pozitivnoj korelaciji sa konzumacijom crvenog vina.<br>- BMD kralježnice na početku – negativna korelacija sa unosom žestokih pića u muškaraca i pozitivna korelacija sa pijenjem piva u žena. |
| McLernon i sur., 2012.              | 3218 perimenopausalnih žena, 50-62 g.                                | Presječne    | - Informacije o unosu alkohola u prethodnoj godini – vino, pivo ili žestoko piće<br>- BMD mjeren na kuku i kralježnici  | - Umjereni konzumenti (>1 alkoholnog pića/dan) - ↑ BMD u odnosu na nekonzumente.<br>- samo pivo je pokazalo učinak na BMD kuka i kralježnice.   |
| Kubo JT i sur., 2013.               | 115655 postmenopausalnih žena, 50–79 g                               | Prospektivna | - Informacije o unosu alkohola – sklonost za vino, pivo ili žestoka pića, ili bez snažne sklonosti za alkohol<br>- pojava prijeloma kuka za vrijeme studije   | - Konzumenti vina imaju ↓rizik za prijelom kuka u odnosu na nekonzumente, bivše konzumente i one bez sklonosti za alkoholom.  |

## 5. RASPRAVA

Pretraživanjem literature uočava se da je resveratrol najučestalije istraživana komponenta vinskih fenola na koštanom sustavom. Pronađena istraživanja su pokazala da je resveratrol pospješio formiranje kosti i prevenirao gubitak koštane mase u *in vitro* uvjetima, što je potvrđeno i u *in vivo* istraživanjima na životinjskim modelima.

Predloženo je nekoliko mehanizama koji u tome sudjeluju. Resveratrol je često nazivan fitoestrogen zbog svoje sličnosti sa sintetičkim estrogenom - dietilstilbisterolom. Zbog te sličnosti ima mogućnost vezanja na estrogenske receptore i djelovanja kao agonist te na taj način održava ili pojačava estrogensku aktivnost u organizmu (60). Estrogen održava ravnotežu u stvaranju i razgradnji kosti potičući osteoblastičnu aktivnost i inhibirajući osteoklaste. Međutim, u nekim istraživanjima se postavljalo pitanje o afinitetu resveratrola za estrogenske receptore sugerirajući slabo agonističko djelovanje (61) i potencijalno antagonističko djelovanje (62). Pored potencijalnog estrogenskog djelovanja, antioksidacijska sposobnost resveratrola može pridonijeti zaštitnom učinku na kosti na način da poboljšava aktivnost antioksidacijskih enzima u kosti. Resveratrol je također inhibitor staničnog čimbenika kapa B i inhibitor ekspresije gena i aktivnosti enzima ciklooksigenaze-2 koji su važni čimbenici u destrukciji hrskavičnog tkiva i u patogenezi osteoartritisa. Resveratrol je također po strukturi sličan piceatanolu te postoje dokazi o njegovoj biotransformaciji u piceatanol. On se sastoji od stilbena, fenola koji inducira sazrijevanje osteoblasta na način da povećava sintezu koštanog morfogenetskog proteina 2 (63,64).

Ostali vinski fenoli su također istraživani u svom učinku na koštani sustav te se najčešće potvrđuje blagotvoran učinak, opet povećanjem estrogenske aktivnosti i to najčešće pomoću estrogenskog receptora beta. Najveći afinitet vezanja su imali kaemferol i apigenin, srednji afinitet resveratrol i kvercetin, a najslabiji afinitet naringenin i miricetin (65).

Osim popriličnog broja pronađenih istraživanja o učinku pojedinih vinskih fenola na koštani sustav u literaturi je malo istraživanja koja pokazuju učinak cijele skupine fenola na koštani sustav. Našli smo samo jedno istraživanje koje opisuje kako hranjenje štakora sa sasušanim i smrznutim ostacima crnoga vina koji su bogati mješavinom fenola signifikantno inhibira koštanu resorpciju. U nastavku istraživanja štakori su hranjeni i sa drugom hranom u kojoj postoji veći udio fenola, pojedina hrana je imala i veći udio fenola nego crno vino, ali nije dokazana smanjena koštana resorpcija što potvrđuje hipotezu da se apsorpcija i bioraspoloživost fenola pospješuje etanolom, koji djeluje kao vazodilatator u probavnom sustavu pa hrana koja u svom sastavu nema etanol izaziva slabiju apsorpciju fenola i njihov učinak.

Nadalje, pronašli smo da su *in vivo* istraživanja na ljudima o učinku vinskih fenola rijetka. Unatoč bezbroj *in vivo* dokazima da izoflavoni posebno genistein i daidzein (također prisutni u vinu, ali u zanemarivim količinama) povećavaju koštanu masu u starijih žena, pronašli smo dva istraživanja vinskih flavanoida, koja su pokazala da bi oni vjerovatno mogli ostvariti blagotvoran učinak na ljudske kosti, ali je za definitivnu potvrdu potrebno provesti daljnja istraživanja.

Osim navedenih istraživanja o vinskim fenolima važna su i *in vivo* istraživanja o učinku konzumacije vina kao cjeline na koštani sustav, ali istraživanja takve naravi su iznimno rijetka. Vinski fenoli djeluju zajedno kao mješavina fenola otopljenih u etanolu što upućuje na to da je važnije istražiti utjecaj takve mješavine na koštani sustav nego utjecaj izoliranih frakcija fenola, kao što je uobičajeno istraživano. Razlozi su sljedeći: etanol povećava apsorpciju fenola iz probavnog sustava povećavajući na taj način njihovu biodostupnost i učinak (66). Osim ovog učinka etanol može i samostalno utjecati na koštani sustav. Pokazano je da mijenja koncentracije spolnih hormona, posebno povećava serumsku koncentraciju estrogena u serumu što djeluje na formiranje kosti (67). Konzumiran u velikim

količinama može na kosti imati toksičan učinak tako što dovodi do povećane koštane resorpcije (68,69). Zbog ovog navedenog neki učinci konzumacije vina na kost se trebaju prepisati etanolu, no na žalost jasna razlika između djelovanja etanola i fenola na koštani sustav još nije istraživana. Našli smo znatan broj istraživanja, najviše epidemioloških istraživanja, koji potvrđuju blagotvoran učinak umjerene konzumacije alkohola na koštani sustav u različitim populacijama. Među njima samo neke su navele vrstu alkoholnog napitka te pokazale da vino ima blagotvorniji učinak u odnosu na ostale alkoholne napitke. U usporedbi s ostalim napitcima vino je najbogatije fenolima što bi moglo objasniti pozitivan učinak vina, ali nijedna od navedenih studija nije prikazala detaljnije istraživanje mehanizama djelovanja.

Zaključno, najveći broj provedenih *in vivo* i *in vitro* istraživanja na životinjskim modelima nedvojbeno upućuje na nekoliko vinskih fenola koji imaju blagotvoran učinak na koštani sustav djelujući na način da pojačavaju estrogensku ili antioksidativnu aktivnost. Međutim nedostaju istraživanjima na ljudima da bi se potvrdio ovaj učinak. Moramo biti svjesni da se prikazani blagotvorni učinak u *in vivo* i *in vitro* istraživanjima na životinjskim modelima mora uzeti sa rezervom. Postoji nekoliko problema kada se stanične i životinjske studije pokušavaju preslikati na studije na ljudima. Prvo, veliki udio vinskih fenola se u potpunosti ne apsorbira iz probavnog sustava ljudi te zbog toga ne dostižu značajnu koncentraciju u krvi. Dok se neki jednostavni fenoli i njihovi oligomeri lako absorbiraju, velike molekule – polimeri, u principu se ne apsorbiraju nego metaboliziraju na različite produkte (70). Ovi produkti ne moraju biti bioaktivni ili suprotno, mogu imati veću bioaktivnost nego njihovi prethodnici i biti odgovorni za promatrani biološki učinak. Fenoli su grupa molekula i njihov konačan učinak može biti različit od djelovanja jednog promatranog fenola koji je samostalno istraživan, a upravo je pronađeno najviše takvih istraživanja. Također funkcija fenola u alkoholnom mediju kao što je vino još nije poznata.

Također je dokazan različit učinak vina na različitim vrstama. Zbog svega navedenog vjerujemo da pronađeni blagotvoran učinak vinskih fenola u brojnim *in vitro* istraživanjima predstavlja čvrste temelje za buduća *in vivo* istraživanja na ljudima koja će dokazati iste blagotvorne učinke.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Najistraživaniji vinski fenol je resveratrol koji pospješuje formiranje kosti i prevenira gubitak koštane mase. Dokazano je djelovanje u *in vitro* i *in vivo* istraživanjima na životinjskim modelima.
2. Djelovanje resveratrola je preko vezanja za estrogenske receptore te antioksidacijsko djelovanje.
3. Ostali istraživani fenoli kao kvercetin, miricetin i siringetin imaju u *in vitro* uvjetima dokazan utjecaj na inhibiciju sazrijevanja osteoklasta.
4. Istraživanja su pokazala da fenoli vjerojatno imaju blagotvoran učinak na koštani sustav ali su potrebna daljnja istraživanja na ljudima sa bi se to potvrdilo.
5. Etanol pospješuje apsorpciju i bioraspoloživost fenola u plazmi.
6. Etanol u umjerenim dozama povećava koncentraciju estrogena u tijelu što djeluje na formiranje kosti.
7. Vino bi moglo imati blagotvorniji učinak na koštani sustav u odnosu na druga alkoholna pića zbog većeg udjela fenola, ali za to ima premalo dokaza.
8. Nisu istraživane razlike između konzumacije crnoga i bijelog vina.

## 7. SAŽETAK

Umjerena konzumacija vina pokazuje nekoliko blagotvornih učinaka na kost kao smanjeni rizik od gubitka koštane mase i prijeloma kosti. Vino je bogato fenolima, snažnim fitoestrogenima i prirodnim antioksidansima koji pridonose zaštiti kosti. Fenoli koji se nalaze u vinu djeluju kao mješavina fenola i spojeva polifenola otopljeni u alkoholnom mediju koji je važan za njihovu djelotvornost. Cilj ovog rada je bio dati pregled dosadašnjih spoznaja o mehanizmima pomoću kojih je konzumacija vina uključena u zaštitu koštanog sustava. Pregledom literature pronađena je velika raznovrsnost *in vitro* istraživanja o utjecaju izoliranih vinskih fenola na koštani sustav, ali sa očitim manjkom dokaza o njihovoj *in vivo* djelotvornosti. Pregledom literature nisu pronađeni čvrsti dokazi koji pokazuju kako vino, kao mješavina fenola otopljenih u alkoholu utječe na koštani sustav, a što je značajnije jer se ono na taj način unosi i djeluje u organizmu. Naš sustavni pregled literature je pokazao manjkavost dosadašnjih radova o navedenom području te predložio daljnja usmjerena istraživanja.

**Ključne riječi:** vino, fenoli, osteoblasti, osteoporoza

## 8. SUMMARY

A light-to-moderate wine consumption is shown to provide several beneficial effects on the skeletal system, including reduced risk of bone mass loss and fractures. Wine is rich in phenolic compounds, the strong phytoestrogens and natural antioxidants that are mainly attributed to the bone protection. The objective of this review was to give an overview of the exact mechanisms by which wine consumption is involved in bone protection. We found a great variety of *in vitro* research about beneficial effects of isolated wine phenolics on the skeletal system, with an evident lack of evidence of their *in vivo* effects. In addition, we found almost no studies to investigate how wine, a mixture of these phenolics dissolved in ethanol, affects the skeletal system. Our review showed deficiencies of previous research and gives suggestions for further research of this topic.

**Keywords:** wine, phenolics, osteoblasts, osteoporosis



## 9. POPIS LITERATURE

1. Erceg M. Temeljni podaci o građi i funkciji lokomotornog sustava. U: Erceg M. Ortopedija. Split: Medicinski fakultet; 2006. str. 3-5.
2. Ducey P, Schinke T, Karsenty G. The Osteoblast: A Sophisticated Fibroblast under Central Surveillance. *Science*. 2000;289:1501-1504.
3. Teitelbaum SL. Bone Resorption by Osteoclasts. *Science*. 2000;289:1504-1508.
4. Seeman E, Delmas PD. Bone Quality - The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. *N Engl J Med*. 2006;354:2250-2261.
5. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Bio Chem*. 2010;285:25103-25108.
6. Compston JE. Bone marrow and bone: a functional unit. *J Endocrinol*. 2002;173:387-394.
7. Kušec V. Procjena koštane pregradnje pomoću biokemijskih pretraga klinička primjena i značenje. *Pediatira Croatica*. 2005;49.
8. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production and role in disease prevention. *J Clin Lab Anal*. 1997;11:287-313.
9. Barnett JA. A history of research on yeasts. 1: Work by chemists and biologists 1789-1850. *Yeast*. 1998;14:1439-1451
10. Pretorius IS. Tailoring wine yeast for the new millennium: novel approaches to the ancient art of winemaking. *Yeast*. 2000;16:675-729.
11. Middleton E, Jr., Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev*. 2000;52(4):673-751.
12. Curin Y, Andriantsitohaina R. Polyphenols as potential therapeutical agents against cardiovascular diseases. *Pharmacol Rep*. 2005;57Suppl:97-107.

13. Aherne SA, O'Brien NM. Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*. 2002;18(1):75-81.
14. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med*. 1996;20(7):933-56.
15. Waterhouse AL. Wine phenolics. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;957:21-36.
16. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet*. 1979;1:1017-1020.
17. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992;339:1523-1526.
18. German JB, Walzem RL. The health benefits of wine. *Annu Rev Nutr*. 2000;20:561-593.
19. Vasanthi HR, Parameswari RP, DeLeiris J, Das DK. Health benefits of wine and alcohol from neuroprotection to heart health. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:1505-1512.
20. Giacosa A, Adam-Blondon AF, Baer-Sinnott S, Barale R, Bavaresco L, Di Gaspero G, et al. Alcohol and wine in relation to cancer and other diseases. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21:103-108.
21. Fremont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci*. 2000;66:663-673.
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PlosMed*. 2009;6:e1000097.
23. He X, Andersson G, Lindgren U, Li Y. Resveratrol prevents RANKL-induced osteoclast differentiation of murine osteoclast progenitor RAW 264.7 cells through inhibition of ROS production. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;401:356-362.

24. Dai Z, Li Y, Quarles LD, Song T, Pan W, Zhou H, i sur. Resveratrol enhances proliferation and osteoblastic differentiation in human mesenchymal stem cells via ER-dependent ERK1/2 activation. *Phytomedicine*. 2007;14:806-814.
25. Elmali N, Esenkaya I, Harma A, Ertem K, Turkoz Y, Mizrak B. Effect of resveratrol in experimental osteoarthritis in rabbits. *Inflamm Res*. 2005; 54:158-162.
26. Habold C, Momken I, Ouadi A, Bekaert V, Brasse D. Effect of prior treatment with resveratrol on density and structure of rat long bones under tail-suspension. *J Bone Miner Metab*. 2011; 29:15-22.
27. Zhang TJ, Zhang W, Bian LG, Liu SC, Yan J, Zong Y, i sur. Protective effects and mechanisms of resveratrol on the rats suffering with osteoporosis. *Acta Anatomica Sinica*. 2012;43:679-684.
28. Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY, Jameson JL. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:14138-14143.
29. Rassi CM, Lieberherr M, Chaumaz G, Pointillart A, Cournot G. Modulation of osteoclastogenesis in porcine bone marrow cultures by quercetin and rutin. *Cell Tissue Res*. 2005;319:383-393.
30. Wattel A, Kamel S, Prouillet C, Petit JP, Lorget F, Offord E, i sur. Flavonoid quercetin decreases osteoclastic differentiation induced by RANKL via a mechanism involving NF kappa B and AP-1. *J Cell Biochem*. 2004;92:285-295.
31. Hsu YL, Chang JK, Tsai CH, Chien TT, Kuo PL. Myricetin induces human osteoblast differentiation through bone morphogenetic protein-2/p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Biochem Pharmacol*. 2007;73:504-514.

32. Wattel A, Kamel S, Mentaverri R, Lorget F, Prouillet C, Petit JP, i sur. Potent inhibitory effect of naturally occurring flavonoids quercetin and kaempferol on in vitro osteoclastic bone resorption. *Biochem Pharmacol.* 2003;65:35-42.
33. Choi EM, Hwang JK. Effects of (+)-catechin on the function of osteoblastic cells. *Biol Pharm Bull.* 2003;26:523-526.
34. Folwarczna J, Zych M, Burczyk J, Trzeciak H, Trzeciak HI. Effects of natural phenolic acids on the skeletal system of ovariectomized rats. *Planta Med.* 2009;75:1567-1572.
35. Zych M, Folwarczna J, Pytlik M, Sliwiński L, Gołden MA, Burczyk J, i sur. Administration of caffeic acid worsened bone mechanical properties in female rats. *Planta Med.* 2010;76:407-411.
36. Zych M, Folwarczna J, Trzeciak HI. Natural phenolic acids may increase serum estradiol level in ovariectomized rats. *Acta Biochim Pol.* 2009;56:503-507.
37. Muhlbauer RC, Lozano A, Reinli A, Wetli H. Various selected vegetables, fruits, mushrooms and red wine residue inhibit bone resorption in rats. *J Nutr.* 2003;133:3592-3597.
38. Mei J, Yeung SS, Kung AW. High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5217-5221.
39. Welch A, MacGregor A, Jennings A, Fairweather-Tait S, Spector T, Cassidy A. Habitual flavonoid intakes are positively associated with bone mineral density in women. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1872-1878.
40. Venkat KK, Arora MM, Singh P, Desai M, Khatkhatay I. Effect of alcohol consumption on bone mineral density and hormonal parameters in physically active male soldiers. *Bone.* 2009;45:449-454.

41. Feskanich D, Korrick SA, Greenspan SL, Rosen HN, Colditz GA. Moderate alcohol consumption and bone density among postmenopausal women. *J Womens Health*. 1999;8:65-73.
42. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1206-1213
43. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, Crncevic-Orlic Z. To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women? *J Am Coll Nutr*. 2002;21:536-544.
44. Kubo JT, Stefanick ML, Robbins J, Wactawski-Wende J, Cullen MR, Freiberg M, i sur. Preference for wine is associated with lower hip fracture incidence in postmenopausal women. *BMC Womens Health*. 2013;13:36.
45. Fairweather-Tait SJ, Skinner J, Guile GR, Cassidy A, Spector TD, MacGregor AJ. Diet and bone mineral density study in postmenopausal women from the TwinsUK registry shows a negative association with a traditional English dietary pattern and a positive association with wine. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:1371-1375.
46. Marrone JA, Maddalozzo GF, Branscum AJ, Hardin K, Cialdella-Kam L, Philbrick KA, i sur. Moderate alcohol intake lowers biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19:974-979.
47. Sommer I, Erkkila AT, Jarvinen R, Mursu J, Sirola J, Jurvelin JS, i sur. Alcohol consumption and bone mineral density in elderly women. *Public Health Nutr*. 2013;16:704-712.
48. Ganry O, Baudoin C, Fardellone P. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: The EPIDOS Study. *Epidemiologie de l'Osteoporose*. *Am J Epidemiol*. 2000;151:773-780.

49. Holbrook TL, Barrett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *BMJ* 1993;306:1506-1509.
50. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kannel WB, Kiel DP. Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women. The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1995;142:485-492.
51. Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Cupples LA, Wilson PW, Felson D, i sur. Bone mineral density and dietary patterns in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:245-252.
52. Wosje KS, Kalkwarf KJ. Bone density in relation to alcohol intake among men and women in the United States. *Osteoporosis Int.* 2007;18:391-400.
53. Mukamal KJ, Robbins JA, Cauley JA, Kern LM, Siscovick DS. Alcohol consumption, bone density, and hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. *Osteoporos Int.* 2007;18:593-602.
54. Tucker KL, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Qiao N, Hannan MT, Sripanyakorn S, i sur. Effects of beer, wine, and liquor intakes on bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1188-1196.
55. Yin J, Winzenberg T, Quinn S, Giles G, Jones G. Beverage-specific alcohol intake and bone loss in older men and women: a longitudinal study. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:526-532.
56. Jin LH, Chang SJ, Koh SB, Kim KS, Lee TY, Ryu SY, i sur. Association between alcohol consumption and bone strength in Korean adults: the Korean Genomic Rural Cohort Study. *Metabolism.* 2011;60:351-358.
57. Kröger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis-a population-based study of 1600 perimenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1994;55:1-7.

58. Macdonald HM, New SA, Golden MH, Campbell MK, Reid DM. Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:155-165.
59. McLernon DJ, Powell JJ, Jugdaohsingh R, Macdonald HM. Do lifestyle choices explain the effect of alcohol on bone mineral density in women around menopause? *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1261-1269.
60. Bagchi D, Preuss HG, Bagchi M, Stohs SJ. Phytoestrogen, resveratrol and women's health (Review). *Research Communications in Pharmacology and Toxicology.* 2000;5:107-121.
61. Ashby J, Tinwell H, Pennie W, Brooks AN, Lefevre PA, Beresford N, i sur. Partial and weak oestrogenicity of the red wine constituent resveratrol: consideration of its superagonist activity in MCF-7 cells and its suggested cardiovascular protective effects. *J Appl Toxicol.* 1999;19:39-45.
62. Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jernigan SC, Klinge CM. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* 2000;141:3657-3667.
63. Chang JK, Hsu YL, Teng IC, Kuo PL. Piceatannol stimulates osteoblast differentiation that may be mediated by increased bone morphogenetic protein-2 production. *Eur J Pharmacol.* 2006;551:1-9.
64. Piotrowska H, Kucinska M, Murias M. Biological activity of piceatannol: leaving the shadow of resveratrol. *Mutat Res.* 2012;750:60-82.
65. Zoechling A, Reiter E, Eder R, Wendelin S, Liebner F, Jungbauer A. The Flavonoid Kaempferol Is Responsible for the Majority of Estrogenic Activity in Red Wine. *Am J Enol Vitic.* 2009;60:223-232.

66. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:727-747.
67. Venkat KK, Arora MM, Singh P, Desai M, Khatkhatay I. Effect of alcohol consumption on bone mineral density and hormonal parameters in physically active male soldiers. *Bone.* 2009;45:449-454.
68. Klein RF, Fausti KA, Carlos AS. Ethanol inhibits human osteoblastic cell proliferation. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20:572-578.
69. Broulik PD, Vondrova J, Ruzicka P, Sedlacek R, Zima T. The effect of chronic alcohol administration on bone mineral content and bone strength in male rats. *Physiol Res.* 2010;59:599-604.
70. Keppler K, Humpf HU. Metabolism of anthocyanins and their phenolic degradation products by the intestinal microflora. *Bioorg Med Chem.* 2005;13:5195-5205.



## 10. ŽIVOTOPIS

**Datum i mjesto rođenja:** 16.08.1982; Bad Homburg, Njemačka

**Adresa stanovanja:** Doverska 25, 21000 Split

**Telefon:** 098/ 9156 230

**E-mail:** [zvonek2001@yahoo.com](mailto:zvonek2001@yahoo.com)

### **Obrazovanje:**

2013. – 2014. specijalistički poslijediplomski studij Ortopedija i traumatologija pri

Medicinskom fakultetu, Sveučilište u Zagrebu,

2012. – 2014. znanstveni poslijediplomski studij: Translacijska istraživanja u biomedicini pri

Medicinskom fakultetu, Sveučilište u Splitu,

2000. – 2007. Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru,

1996. – 2000. Srednja Zdravstvena škola Split, smjer medicinski tehničar,

1994. – 1996. Osnovna škola „Don.Lovre Katić“, Solin,

1988. - 1994. Osnovna škola „Ivan Goran Kovačić“, Cista Velika.

### **Radno iskustvo:**

2010. – danas specijalizant Ortopedije za potrebe Stradivari trade d.o.o. Split,

2009. – 2010. rad u ambulantama primarne zdravstvene zaštite na području Splitsko-dalmatinske županije,

2008. – 2009. pripravnički staž u KBC Split i DZ Splitsko-dalmatinske županije.