

Konposatu fenolikoak eta osasuna

(Phenolic compounds and health)

*Iñaki Milton-Laskibar**, *Alfredo Fernández-Quintela*, *María Puy Portillo*

Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila. Farmazia Fakultatea, Arabako Campusa.
Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

CIBERobn, Instituto de Salud Carlos III. 28029 Madrid

* inaki.milton@ehu.eus

DOI: 10.1387/ekaia.17818

Jasoa: 2017-05-04

Onartua: 2017-07-31

Laburpena: Konposatu fenolikoak, egitura kimikoaren arabera sailkatu daitezkeen zenbait sustantziak osatutako talde zabal bat dira. Landareek ekoizten dituzte bigarren mailako metabolito gisa, erantzun modura erradiazio ultramorea, patogenoak, kalte oxidatiboa eta ingurumen baldintza zailak bezalako erasoei aurre egiteko. Hori dela eta, modu naturalean daude landare jatorriko elikagaietan, hala nola frutetan, barazkietan, fruitu lehorretan, olioetan, tean eta ardoan. Konposatu fenoliko gehienak ester, glukosido edo polimero gisa aurkitzen dira elikagaietan, eta ondorioz hestean hidrolizatu behar dira xurgatuak izan baino lehen. Gibelean eta heste meharrean konposatu fenolikoak metabolizatzen dira II faseko entzimen eraginez. Gibelean eratzten diren metabolitoen zati bat, heste meharrera jariatuko da behazun bideetatik, eta bertan berriro xurgatuak izateko dekonjugatu egingo dira, edota kolonerako bidea jarraituko dute. Behin heste lodian, hesteko mikrobiotak konposatu fenolikoak metabolizatuko ditu. Prozesu hauen ondorioz, konposatu fenoliken bioerabilgarritasuna txikia da. Konposatu fenoliken eta beren metabolitoen irazpena, gerneru bidez gertatzen da nagusiki. Antioxidazio-ahalmen handia duten konposatu bioaktiboak dira. Azken urteetan, eragiten dituzten antioxidazio efektuengatik, eta beste mekanismo batzuegatik, hainbat gaixotasunen garapenaren aurkako efektu onuragarriak egotzi zaizkie: minbizia, gaixotasun kardiobaskularrak eta neuroendekapenezko gaixotasunak.

Hitz gakoak: Konposatu fenolikoak, antioxidatzailea, metabolismoa, osasuna.

Abstract: Phenolic compounds make up a wide group of different substances that can be grouped together by its chemical structure. They are synthesized by plants as secondary metabolites in response to aggressions such as ultraviolet radiation, pathogens, oxidative damage and rough climatic conditions. For this reason, they can be found in plant based foodstuffs, such as fruits, vegetables, nuts, oils, teas and wines. The majority of the phenolic compounds present on food are found as esters, glycosides or poly-

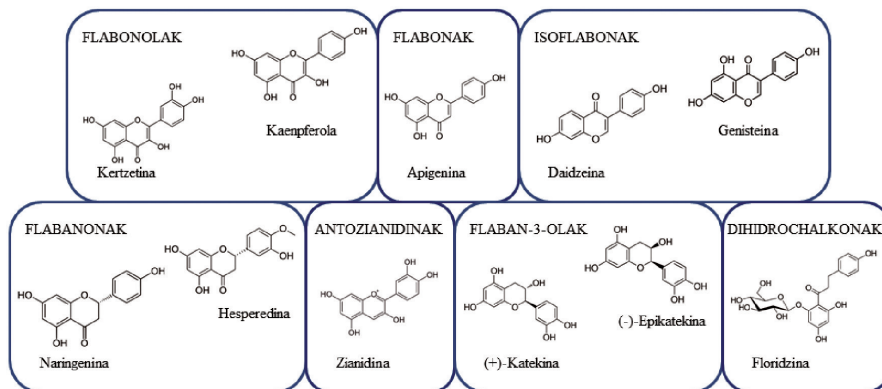
mers, which have to be hydrolyzed in the gut before being absorbed. By the action of the so called phase II enzymes, the phenolic compounds are metabolized in the small bowel and in the liver. Some of the metabolites produced in the liver are secreted to the small bowel through the bile duct, where they will be either deconjugated to be reabsorbed or reach the colon. Once in the large bowel, the phenolic compounds are further metabolized by the gut microbiota. As a consequence of all these processes, the bioavailability of the phenolic compounds is low. The excretion of the phenolic compounds and their metabolites is basically done through the urine. They are bioactive compounds with high antioxidant capacity. In the last years, different beneficial effects against the development of some illnesses (cancer, cardiovascular and neurodegenerative diseases) were attributed to these compounds, in part because of their antioxidant effect, and also due to other different mechanisms.

Keywords: Phenolic compounds, antioxidant, metabolism, health.

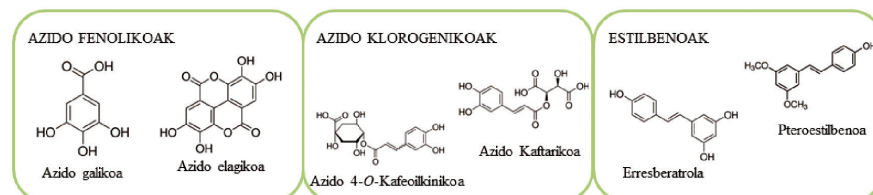
1. EGITURA KIMIKOA ETA ELIKAGAI ITURRIAK

Konposatu fenolikoak (polifenol ere deituak), multzo zabal bat dira, eraztun fenoliko bat edo gehiago edukitzeagatik bereizten diren sustantziez osatua. Sustantzia hauek, egitura kimikoaren arabera, talde ezberdinen ba-

FLABONOIDEAK



EZ FLABONOIDEAK



1. irudia. Konposatu fenolikoen sailkapena.

rruan sailkatuta daude. Haien artean, ondo bereizi behar dira flabonoideak (flabonolak, flabonak, isoflabonak, flabanonak, flaban-3 olak, antozianidinak eta dihidrochalkonak) eta ez flabonoideak (estilbenoak, azido klorogenikoak eta azido fenolikoak) (1. irudia) [1]. Egitura kimikoaren arabera, konposatu hauek zenbait efektu onuragarri eragin ditzakete organismoan.

Konposatu hauek, landareek ekoizten dituzte bigarren mailako metabolito gisa, erradiazio ultramorea, patogenoak, kalte oxidatiboa eta ingurumen baldintza zailak bezalako erasoei aurre egiteko. Hori dela eta, modu naturalean daude landare jatorriko elikagaietan, hala nola frutetan, barazkietan, fruitu lehorretan, olioetan, tean eta ardoan (ikusi 1. taula). Molekula hauek, fruta eta barazkiei kolorea emateaz gain, hauen garratzasunean, astringentzian, zaporean, aroman eta egonkortasun oxidatiboan ere eragiten dute.

Asko dira elikagai hauetan dauden konposatu fenolikoaren kantitatean eragina duten faktoreak. Hauen artean, landarearen berezko faktore intrintsekoak nabarmendu behar dira. Hauek, polifenolen edukian alde handiak egotea eragin dezakete, ez bakarrik espezie ezberdinen artean, baita produktu beraren aldaeren artean ere. Adibidez, 300 mg polifenol daude *Lollo rosso* motako uraza baten 100 gramo elikagaitan, baina *Iceberg* motako batean, 100 gramo elikagaitan 10 mg polifenol besterik ez dago. Laborantza eta uzta ondorengo kontserbazio-baldintzekin zerikusia duten faktore estrintseko garrantzitsuak ere badaude (landutako lurrraren konposizioa, uraren eskuragarritasuna, tenperatura eta eguzkipeko esposizioa). Jakien heltze mailak ere eragin handia dauka, batik bat frutetan. Gainera, elikagaiak hartzeko moduak konposatu fenolikoaren ingestioa baldintzatu dezake. Horrela, frutak zuritzean, haien konposatu fenoliko edukia nabarmen murriztuko dugu. Bestalde, uretan edo mikrouhin-labe batean egosi diren barazkiek, oso polifenol eduki ezberdinak izan ditzakete [2].

Ez da lan erraza elikagai ezberdinek dituzten konposatu fenolikoaren kantitateak zehaztea. Alde batetik, mota asko daude, eta bestetik, egitura kimiko bakoitzak balorazio baldintza ezberdinak behar ditu. Eduki hau, Folinen teknikaren bidez aztertu ohi da, ahalmen antioxidatzailea neurtuta. Hala ere, teknika honek badu muga garrantzitsu bat; polifenolak ez diren beste konposatu batzuen ahalmen antioxidatzailea ere neurtzen duela, eta ondorioz balio altuagoak lortzen dira benetan elikagaietan daudenak baino. Egoera honen aurrean, Phenol Explorer (www.phenol-explorer.eu) izeneko datu-basea sortu zen, eta bertan 452 elikagai ezberdinen batez besteko polifenol edukiak bilduta daude [3]. Horretarako, 502 polifenol aztertu ziren banaka, nagusiki teknika kromatografiakoak erabiliz. Datu-base honetan oinarrituta, polifenoletan aberatsenak diren 100 elikagaiak biltzen dituen zerrenda argitaratu zen 2010. urtean [4].

1. taula. Polifenol edukia ohiko kontsumokoak diren elikagaietan (Pérez-Jiménez et al., 2010).

Elikagaia	Elikagai taldea	Kantitatea ^a (mg/100 g edo mg/100 mL)
Baratxuria	Zapore indartzaileak/aromatizatzaileak	15188
Menda (lehorra)	Zapore indartzaileak/aromatizatzaileak	7920
Koko irina	Kokoaren eratorriak	3448
Txokolate beltza	Kokoaren eratorriak	1664
Linazia	Haziak	1228
Gaztainak	Fruitu lehorrak	1215
Erromeroa (lehorra)	Zapore indartzaileak/aromatizatzaileak	1018
Hurrak	Fruitu lehorrak	495
Aranak	Frutak	377
Oliba berdeak	Landare jatorrikoak	346
Gereziak	Frutak	274
Orburuak	Ortuariak	260
Masusta	Frutak	260
Esnedun txokolatea	Kokoaren eratorriak	236
Marrubia	Frutak	235
Kafea (iragazia)	Edari alkoholgabeak	214
Ale osoko irina (gari gogorrena)	Zerealak	201
Aranpasa	Frutak	194
Almendra	Fruitu lehorrak	187
Mahats gorria	Frutak	169
Tipula gorria	Ortuaria	168
Sagarra	Frutak	136
Ziazerbak	Barazkiak	119
Te beltza	Edari alkoholgabeak	102
Ardo beltza	Edari alkoholgabeak	101
Te berdea	Edari alkoholgabeak	89
Ale osoko gari irina	Zerealak	71
Sagar zukua	Edari alkoholgabeak	68

Konposatu fenolikoak eta osasuna

Elikagaia	Elikagai taldea	Kantitatea ^a (mg/100 g edo mg/100 mL)
Granada zukua	Edari alkoholgabeak	66
Oliba olio birjina	Olioak eta gantzak	62
Babarrun beltza	Lekaleak	59
Mertxika	Frutak	59
Mahats zukua	Edari alkoholgabeak	53
Babarrun zuria	Lekaleak	51
Laranja zukua	Edari alkoholgabeak	46
Brokolia	Ortuariak	45
Albertxikoa	Frutak	34
Zainzuria	Ortuariak	29
Intxaurra	Fruitu lehorrak	28
Patata	Ortuariak	28
Perrexila	Zapore indartzaileak/aromatizatzaileak	25
Brinoa	Frutak	25
Eskarola	Barazkiak	24
Uraza	Barazkiak	23
Esnedun txokolate edaria	Edari alkoholgabeak	21
Soja esnea	Edari alkoholgabeak	17
Udarea	Frutak	17
Mahats berdea	Frutak	15
Azenarioa	Ortuariak	14
Ozpina	Zapore indartzaileak/aromatizatzaileak	13
Ardo zuria	Edari alkoholgabeak	10
Ardo gorria	Edari alkoholgabeak	10

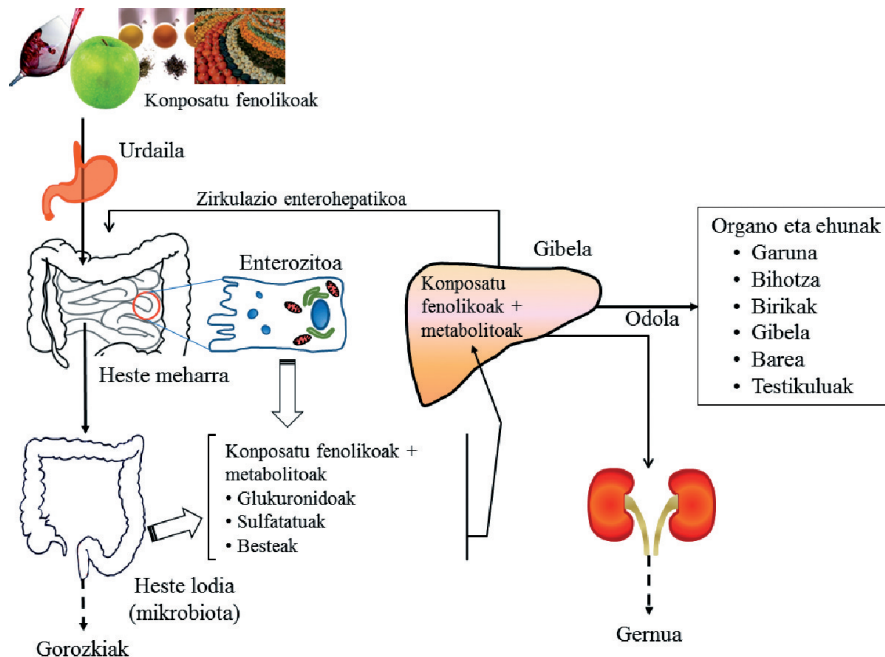
^a Polifenolen eta proantozianidina oligomeroen banakako edukiaren gehiketa (errendimendu altuko kromatografia likido bidez neurtua).

2. KONPOSATU FENOLIKOEN METABOLISMOA

Polifenolen metabolismoa, denentzat komuna den erreakzio segida baten bidez gertatzen da. Erreakzio hauetan konposatu fenolikoak hidrofili-koagoak egiten dira, eta erraztu egiten da beren gernu edo behazun bidezko irazpena. Konposatu fenoliko gehienak ester, glukosido edo polimero gisa

aurkitzen dira, ezin daitezkeelarik zuzenean xurgatuak izan. Glukosido gehienek urdaileko hidrolisi azidoa jasaten dute, hestera bere horretan iristen direlarik. Bertan, β -glukosidasa eta laktasa-florizin hidrolasa bezalako entzimek hidrolizatzen dituzte, beren xurgapena ahalbidetuz [1,5].

Heste meharrean bertan, konposatu fenolikoak metabolito bihurtzen hasten dira xurgatuak izan aurretik, II faseko entzimen eraginagatik (sulfoferasak, uridin-5'-difosfato glukuronosiltransferasak eta katekol-O-metiltransferasak nagusiki). Hauek metilazio, sulfatazio eta glukuronizazio prozesuak bideratuko dituzte. Behin gibelean, entzima berdinek katalizatutako metabolizazio prozesu berri bat gertatzen da. Prozesu hauen ondorioz, nahiko baxuak izaten dira plasma eta ehunetan agertzen diren jatorrizko konposatu fenolikoaren kontzentrazioak, euren metabolitoenak altuagoak direlarik. Hori dela eta, bada eragozpen larri bat konposatu fenolikoak molekula bioaktibo bezala erabili ahal izateko duten bioerabilgarritasun baxua. Gibelean eratu diren metabolitoen zati bat, heste meharrean jariatuko da behazun bideetatik; bertan, berriro xurgatuak izateko dekonjugatu egingo dira, edota kolonerako bidean aurrera egingo dute. Behin heste lodian, bertako mikrobiotak konposatu fenolikoak metabolizatuko ditu. Konposatu fenolikoaren eta beren metabolitoen irazpena, gernu bidez ematen da nagusiki. Azkenik, xurgatu ez diren konposatu fenolikoak edota koloneko bakterioek eraldatu ez dituztenak, gorozkiekin batera kanporatzen dira (2. irudia) [1,5].



2. irudia. Konposatu fenolikoaren metabolismo orokorra.

3. KONPOSATU FENOLIKOEN EFEKTUAK OSASUNEAN

Polifenolak, oxidazioaren aurkako konposatu bioaktiboak dira, eta interes handikoak bilakatu dira nutrizioaren ikuspuntutik. Izan ere, eragiten dituzten efektuak garrantzitsuak dira osasunean ez ezik, zenbait gaixotasunek eragindako asaldadura funtzional eta egiturazkoen prebentzioan ere.

Azken urteetan, polifenolak, estres oxidatibo deritzon zelula oxidazio prozesuen handitzearekin zerikusia duten zenbait gaixotasunen (minbizia, gaixotasun kardiobaskularrak eta neuroendekapenezkoak) garapenaren aurkako eragin onuragarria izan dezaketela esan izan da [1, 6].

Kasu gehienetan, ez dago guztiz argi zein diren elikagaietan dauden konposatu fitokimikoen osasun-efektu onuragarriak eragiteko ustez jarraitzen dituzten mekanismoetako asko. Zeluletan eta animalietan egindako ikerketetan, jarduera biologiko mota asko ikusi dira. Aniztasun hau, talde beraren barruan dagoen egitura kimikoen aberastasunagatik ematen da.

Konposatu fenolikoek eragiten dituzten onurak areagotzeko, funtsezkoa da molekula hauek aberatsak diren orotariko elikagaiak kontsumitzea. Modu honetan, efektu sinergikoak lortu ahaliko dira eta ondorioz, osasunean sortuko diren onurak, banakako efektuen gehiketak eragindakoak baino handiagoak izango dira.

3.1. Konposatu fenolikoek eragiten dituzten onurak areagotzeko, funtsezkoa da molekula hauek aberatsak diren orotariko elikagaiak kontsumitzea. Modu honetan, efektu sinergikoak lortu ahaliko dira eta ondorioz, osasunean sortuko diren onurak, banakako efektuen gehiketak eragindakoak baino handiagoak izango dira.

Hainbat epidemiologia-ikerketak egin dira bihotz-zainetako eta burmuin-zainetako gaixotasunen garapenean dieta-ohiturek eragiten duten efektua ebaluatzeko. Ikerketa hauek, gizabanakoen dietak eta ondorengo urteetan miokardio-infartuek eragindako heriotza tasa aztertu dituzte. Nahiz eta oraindik konposatu fenolikoek eragiten dituzten efektuak eztabaidagai izan, epidemiologia-ikerketak gehienek erakutsi dute alderantzizko erlazioa dagoela konposatu hauen kontsumoaren eta miokardio-infartuek eragindako heriotza tasaren artean [7].

Efektu hauen mekanismoak mota askotakoak dira. Alde batetik, konposatu fenolikoek efektu baso-zabaltzaileak eragiten dituzte, nagusiki endotelioko oxido nitrikoaren (ON) askapenagatik. Izan ere, ON-a, tonu baskularren erregulazioan garrantzi handia duen bitartekaria da. Efektu baso-zabaltzaile honetan parte hartzen dute bai angiotentsinaren entzima bihurtzailearen (AEB) inhibizioak [8,9], bai eta konposatu fenolikoek oxidazioaren aurkako efektu antioxidatzaileak ere [10]. Bestetik, profil lipidikoa hobetzen dute, dentsitate baxuko lipoproteinak (LDL) murriztuz eta dentsitate altukoak (HDL) ugartuz.

Honek, arteriosklerosiaren garapena ekiditen du. Gaixotasun hau, denboran zehar arterien hormetan pilatzen diren lipidoek eragindako buxaduragatik sortzen da. Denborarekin, lipido hauek endotelioa zeharkatzen dute eta oxidatu egiten dira. Makrofagoek fagozitatzen dituztenean, molekula oxidatu hauek zelula apartsu bihurtzen dira. Gainera, hantura eta muskulu leuneko zelulen proliferazioa gertatzen da. Honek, zelulaz kanpoko matrizearen gehiegizko galera eta leukozitoak, monozitoak eta T linfuzitoak endotelio baskularrera atxikitzea eragiten du. Prozesu hauen guztien ondorioz, arterien buxada gertatzen da. Prozesu aterogenikoaren bukaeran, plaka arteriosklerotikoaren haustura eta plaketen aktibazioa gertatzen dira, eta ondorioz tronboak eragiten dituzte. Egoera honetan, profil lipidikoa hobetzeaz gain, konposatu fenolikoek beste hainbat efektu onuragarri bideratzen dituzte: plaketen pilaketaren murrizketa, LDL-en oxidazioaren inhibizioa, atxikimendu molekulen eta hantura markatzaileen murrizketa, eta oxidazio-kaltearen prebentzioa [11, 12]. Zerbait aurkitzek erakutsi dute pazienteen aurrekari genetikoek ere eragina izan dezaketela.

3.2. Konposatu fenoliken efektuak minbizian

Epidemiologia-ikerketek erakutsi dute fruta eta barazkien kontsumo altua zerbait minbiziren agerpen baxuagoarekin lotuta dagoela: batik bat urdailekoa, heste gorrikoa, birikakoa, ahokoa, faringekoa, endometriokoa, pankreakoa eta kolonekoa [2].

Efektu onuragarri hauetan parte har dezaketen zerbait mekanismo deskribatu dira. Adibidez, flabonoide askok estrogenoen aurka erakutsitako aktibitatea lagungarria izan liteke estrogeno horien menpekoak diren tumoreak garatzeko probabilitateak murrizten [13]. Badira era berean beste zerbait polifenol, tumore zeluletan guztiz desregulatuta dagoen zelula-proliferazioa inhibitzeko gai direnak. Proliferazioaren aurkako efektu honek iradokitzen du, konposatu fenolikoek zelularen ziklo zelularra inhibitzeko edota apoptosia eragiteko gaitasuna dutela. Proliferazioaren inhibizio hau, *in vitro* frogatu da hainbat tumore zelula motatan. Hala ere, nahiz eta zeluletan polifenolek proliferazioaren aurka dituzten efektuak argi eta garbi frogatu diren, datu gutxi daude *in vivo* gertatzen denari buruz, eta ia ezer ez jarduera honen garrantzi klinikoari dagokionez [14]. Oxidazioaren aurkako aktibitateari esker, polifenolek ahalmena dute DNAREN oxidazio-kalte (mutazioak sor ditzakeena) inhibitzeko, eta ondorioz, minbizi aurkako babesa emateko [15]. Kasu honetan ere, *in vivo* lortutako emaitzak oso urriak dira oraindik. Badago kartzinogenesisia prebenitzeko beste mekanismo bat, zerbait entzimen jardueran eraginez lortzen dena. Honela, konposatu fenolikoek, kartzinogenoen detoxifikazioa eragiten duten entzimak aktiba ditzakete [16], edota sustantzia prokartzinogenoetatik abiatuta kartzinogenoak sortzen dituztenak inhibi ditzakete.

3.3. Konposatu fenolikoek efektuak neuroendekapenezko patologietan

Epidemiologia-ikerketek, konposatu fenolikoetan aberatsa den dieta bat hartzearen eta Alzheimerre, zahartzaroko dementsia eta Parkinsona bezalako neuroendekapenezko gaixotasunen artean, alderantzizko korrelazio bat dagoela erakusten duten ebidentzia zientifikoak aurkitu dituzte [17, 18]. Gaixotasun hauen oinarria oxidazio-estresean egon litekeela proposatu denez, konposatu fenolikoek oxidazioaren aurka erakutsi duten eraginkortasuna babes-faktore garrantzitsua izan liteke. Bestalde, patologia hauek, solugaitzak diren agregatu proteikoek bitartez garatzen dira. Adibidez, Alzheimer gaixotasunean gertatzen den beta-amiloide sustantziaren metaketa aipatu daiteke. Hori dela eta, azpimarratzekoa da konposatu fenolikoek gaitasuna agregatu hauek desegiteko. Honela, neuronetan, oreka egokia ahalbidetzen da gaizki tolestutako proteinen eta beren degradazioaren artean [19].

Muga hematoentzefalikoa gainditzeko duten iragazkortasun urria da polifenolek patologia hauetan eragina izateko oztopo nagusia (aurrez aipatutako bioerabilgarritasun baxuarekin batera). Hala ere, nabarmendu behar da konposatu fenolikoek metabolitoen bidez gauzatzen direla garunean eragiten diren zenbait efektu [19].

3.4. Konposatu fenolikoek efektuak obesitatean, intsulinarekiko erresistentzian eta diabetesean

Lan batzuek frogatu dute zenbait konposatu fenolikok ahalmena dutela gorputzeko gantz-pilaketa ekiditeko. Hori dela eta, proposatu da konposatu fenolikoak obesitatearen aurkako molekula bezala erabil litezkeela [20]. Hala ere, gaurdaino argitaratu diren lan gehienak animalietan egin direnez, oso handiak dira lortutako emaitzak gizakietara estrapolatzeko mugak. Bestalde, lan gehienak gizentze-dietekin elikatutako animalietan oinarritu direnez, ondorio modura, konposatu hauek gehiegizko gantz pilaketa mugatzeko duten ahalmena ikusi izan da (eta ez hainbeste aurretiaz metatutako gantza murriztekoa).

Animalia modelo hauek erabiliaz, hainbat mekanismo proposatu dira konposatu hauek gorputz-gantzean dituzten efektuak azaltzeko. Alde batetik, ahalmena dute adipozitoetako gantz-metaketa zerikusia duten prozesu metabolikoak murrizteko, hala nola lipogenesis, odoleko lipidoak hartzea eta triglizeridoen muntaia. Badirudi, halaber, ehun adiposoko gantzen mobilizazioa eragiteko gaitasuna dutela, gai honen inguruan oraindik adostasunik ez badago ere. Argi frogatu da era berean nola gertatzen den adipogenesiaren inhibizioa, hau da, aurre adipozitoen proliferazioaren eta hauen ondorengo heltze prozesuaren (adipozito heldu bihurtzearen) murrizketa. Azkenik, ikusi da zenbait konposatu fenolikok ahalmena dutela gantz-ehun arrear termogenesisia, eta honen ondoriozko energi-gastua eragiteko [21, 22].

Halaber, kontutan izan behar da, konposatu fenolikoek beste ehunetan sortzen dituzten efektuek ehun adiposoan gertatzen den gantz metaketa murrizten lagundu dezaketela. Honela, gibleko eta eskeleto-muskuluko gantz azidoen oxidazioa kitzikatzeak, lagundu dezake ehun adiposoan suertatzen den triglizeridoen sintesia eta metaketarako eskuragarri dauden gantz azidoak murrizten. Bestalde, hesteetan gertatzen den glukosaren xurgapena murrizteak, eskuragarri dagoen energia murriztuko du.

Obesitateak, hainbat komorbilitate eragiten ditu, besteak beste gluzemiaren kontrolaren asaldadura. Hau, hasieran, intsulinarekiko erresistentzia bezala agertzen da, eta denborarekin 2 motako diabetes bilakatzen da. Animalietan egindako lan batzuek erakutsi dute zenbait konposatu fenolikok ahalmena dutela aurrez aipatutako bi egoera hauek ekiditeko. Horretarako, glukosa zeluletan sartzen duten GLUT4 eta GLUT1 garraiatzaileen kopurua eta beren zelula-gainazalerako translokazioa handitzen dute, baita gibleko glukogeno metaketa ere. Lehen aipatutako heste bidezko glukosa-xurgapenaren murrizketak ere lagundu dezake efektu hau lortzen. Gainera, hauetako zenbait konposatuk ahalmena dute hartzaile estrogenikoei zeharka eragiteko, eta horrela, gluzemiaren kontrola hobetzeko [23].

BIBLIOGRAFIA

- [1] Del Río D., Rodríguez-Mateos A., Spencer J.P.E., Tognolini M., Borges G. eta Crozier A. 2013. «Dietary polyphenolics in human health: structures, bioavailability and evidence of protective effects against chronic diseases». *Antioxidants & Redox Signaling*, **18**, 1818-1892.
- [2] Tomás-Barberán F. A. 2003. «Los polifenoles de los alimentos y la salud». *Alimentación, Nutrición y salud*, **10**, 41-53.
- [3] Neveu V., Pérez-Jiménez J., Vos F., Crespy V., Du Chaffaut L., Mennen L., Knox C., Eisner R., Cruz J., Wishart D. eta Scalbert A. 2010. «Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods». *Database*, doi: 10.1093/database/bap024.
- [4] Pérez-Jiménez J., Neveu V., Vos F. eta Scalbert A. 2010. «Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: an application of the Phenol-Explorer database». *European Journal of Clinical Nutrition*, **64**, S112-S120.
- [5] Crozier A., Jaganath I.B. eta Clifford M.N. 2009. «Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health». *Natural product Reports*, **26**, 1001-1043.
- [6] Ríos-Hoyo A., Cortés M.J., Ríos-Ontiveros H., Meaney E., Ceballos G. eta Gutiérrez-Salmeán G. 2014. «Obesity, Metabolic Syndrome, and Dietary Therapeutical Approaches with a Special Focus on Nutraceuticals (Polyphenols): A Mini-Review». *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, **84**, 113-123.

- [7] Hertog M.G.L., Kromhout D., Aravanis C., Blackburn H. eta Buzina R. 1995. «Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study». *Archives of Internal Medicine*, **155**, 381-386.
- [8] Andriambelason E., Kleschyov A.L., Muller B., Beretz A., Stoclet J.C. eta Andriantsitohaina R. 1997. «Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta». *British Journal of Pharmacology*, **120**, 1053-1058.
- [9] Ojeda D., Jiménez-Ferrer E., Zamilpa A., Herrera-Arellano A., Tortoriello J. eta Alvarez L. 2010. «Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*». *Journal of Ethnopharmacology*, **127**, 7-10.
- [10] Quiñones M., Miguel M. eta Aleixandre A. 2012. «Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular». *Nutrición Hospitalaria*, **27**, 76-89.
- [11] Wilcox L.J., Borradaile N.M., de Dreu L.E. eta Huff M.W. 2001. «Secretion of hepatocyte apoB is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP». *Journal of Lipid Research*, **42**, 725-734.
- [12] Pal S., Ho N., Santos C., Dubois P., Mamo J., Croft K. eta Allister E. 2003. «Red wine polyphenolics increase LDL receptor expression and activity and suppress the secretion of ApoB100 from human HepG2 cells». *The Journal of Nutrition*, **133**, 700-706.
- [13] Miksicek R.J. 1995. «Estrogenic flavonoids: structural requirements for biological activity». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **208**, 44-50.
- [14] Birt D.F., Hendrich S. eta Wang W. 2001. «Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids». *Pharmacology & Therapeutics*, **90**, 157-177.
- [15] Omenn G.S. 1995. «What accounts for the association of vegetables and fruits with lower incidence of cancers and coronary heart disease?». *Annals of Epidemiology*, **5**, 333-335.
- [16] Talalay P., Fahey J.W., Holtzclaw W.D., Prestera T. eta Zhang Y. 1995. «Chemoprotection against cancer by phase 2 enzyme induction». *Toxicology Letters*, **82-83**, 173-179.
- [17] Ho L. eta Pasinetti G.M. 2010. «Polyphenolic compounds for treating neurodegenerative disorders involving protein misfolding». *Expert Review of Proteomics*, **7**, 579-589.
- [18] Pasinetti G.M. eta Ho L. 2010. «Role of grape seed polyphenols in Alzheimer's disease neuropathology». *Nutrition and Dietary Supplements*, **2**, 97-103.
- [19] Hajjeva P. 2017. «The effects of polyphenols on protein degradation pathways: implications for neuroprotection». *Molecules*, **22**, 159.
- [20] Aguirre L., Fernández-Quintela A., Arias N. eta Portillo M.P. 2014. «Resveratrol: anti-obesity mechanisms of action». *Molecules*, **19**, 18632-18655.

- [21] Pan H., Gao Y. eta Tu Y. 2016. «Mechanisms of body weight reduction by black tea polyphenols». *Molecules*, **21**, 1659.
- [22] Lu B., Li M. eta Yin R. 2016. «Phytochemical Content, Health Benefits, and Toxicology of Common Edible Flowers: A Review (2000-2015)». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **56 (Suppl 1)**, S130-S148.
- [23] Szkudelska K. eta Szkudelski T. 2010. «Resveratrol, obesity and diabetes». *European Journal of Pharmacology*, **635**, 1-8.