

Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

www.renhyd.org



REVISIÓN

Mecanismos moleculares implicados en los posibles efectos de los compuestos fenólicos en la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares

María Aubets-Fusté^a, Núria Mach^{a,b,*}

a Estudis de Ciències de la Salut, Institut Internacional de Postgrau de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, España.

b INRA, Département de Génétique Animale et Biologie Intégrative, Jouy-en-Josas, Francia.

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: nuria.mach@jouy.inra.fr (N. Mach).

Recibido el 16 de agosto de 2012; aceptado el 16 de julio de 2013.

➤ Mecanismos moleculares implicados en los posibles efectos de los compuestos fenólicos en la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares

RESUMEN

El objetivo de la presente revisión es evaluar los mecanismos implicados en la posible asociación entre los polifenoles y la disminución del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, postulando que su consumo habitual en la dieta occidental podría resultar beneficioso para la protección de los pacientes frente a las enfermedades cardiovasculares. Se realizó una extensa búsqueda de publicaciones científicas recientes en las siguientes bases de datos electrónicas especializadas: PubMed central (PMC)-NCBI, Elsevier Journal, Scielo España, Scirus, Science Direct, Web of Science, incluyendo estudios en células, animales y humanos, sobre el efecto de los polifenoles en la prevención y desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Los estudios *in vitro*, en modelos animales y en humanos, muestran la capacidad potencial de los compuestos fenólicos para actuar frente a enfermedades cardiovasculares debido a su acción antioxidante, vasodilatadora y de mejora de los perfiles lipídicos con atenuación de las lipoproteínas de baja densidad. Su consumo habitual en la dieta occidental podría resultar beneficioso para la protección de los pacientes frente a las enfermedades cardiovasculares.

PALABRAS CLAVE

Enfermedades cardiovasculares;

Polifenoles;

Antioxidantes;

Prevención primaria.

➤ **Molecular mechanisms explaining the possible effects of phenolic compounds on reducing the risk of cardiovascular diseases**

KEYWORDS

Cardiovascular diseases;
Polyphenols;
Antioxidants;
Primary prevention.

ABSTRACT

The objective of the present review is to evaluate the possible association between phenolic compounds and cardiovascular disease, proposing that their regular consumption in Western diets could be beneficial for protecting patients against cardiovascular disease. An extensive research of scientific literature was performed in the following electronic specialized databases (PubMed central (PMC)-NBI, Elsevier Journal, Scielo Spain, Scirus, Science Direct, Web of Science), including studies in animals, cells, and humans, to establish the effect of polyphenols in the prevention and development of cardiovascular disease was conducted. The *in vitro*, animal and human studies show the potential ability of polyphenols to act against cardiovascular disease as a result of their antioxidant effect and vasodilatation and their capacity to improve lipid profile while reducing the concentration of low-density lipoproteins. Polyphenols consumption in Western diets could be beneficial for protecting patients against cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en España, originando casi el 40% de todas las defunciones¹. La enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular representan cerca del 60% de la mortalidad cardiovascular total¹. La tercera enfermedad cardiovascular importante como causa de muerte es la insuficiencia cardíaca, que ocasiona el 15% de la mortalidad cardiovascular total². Su impacto demográfico, sanitario y social está aumentando, y lo seguirá haciendo en las próximas décadas debido fundamentalmente al envejecimiento de la población. Dentro de los principales factores de riesgo asociados, destacan el tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA), las dislipidemias, y en especial, los niveles plasmáticos elevados de colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL)^{2,4}. A estos factores hay que añadir aquellos otros factores de riesgo predisponentes, como la obesidad y el sedentarismo, que ejercen su acción a través de factores de riesgo intermedios, causales o condicionales^{3,4}.

La enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular o ictus son la manifestación de la aterosclerosis⁵. Su lesión característica es la placa de ateroma compuesta por lípidos, tejido fibroso y células del sistema inmune. La aterosclerosis generalmente se complica mediante la fisura, la erosión o la rotura de la placa y la formación de un trombo en su superficie, facilitando su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis⁵. Existen dos mecanismos

fundamentales para el desarrollo de la aterosclerosis: la disfunción endotelial y la modificación oxidativa de las LDL.

Los beneficios de las estatinas en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular están establecidos⁶⁻⁹, aunque no son 100% efectivas. Consecuentemente, la dieta desarrolla, junto a otras modificaciones en el estilo de vida, un importante rol en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Las frutas y los vegetales¹⁰⁻¹², el consumo moderado de vino tinto¹³⁻¹⁵ y algunos jugos (e.g. de tomate¹⁶) han mostrado ejercer un posible efecto protector contra las enfermedades cardiovasculares, debido a su alto contenido en antioxidantes naturales como los compuestos fenólicos¹⁷.

Los compuestos fenólicos constituyen una de las principales clases de metabolitos secundarios de las plantas de las familias Leguminosae, Rosaceae, Polygonaceae, Fagaceae, Rhizophoraceae, Myrtaceae y Melastomataceae. Los ácidos benzoicos, los flavonoides y en la Tabla 1 se exponen las principales frutas, vegetales y bebidas ricas en compuestos fenólicos y sus contenido por 100 g de materia fresca¹⁸.

Estudios recientes¹⁹⁻²³ han sugerido que la ingestión de compuestos fenólicos podría disminuir el riesgo de padecer las enfermedades cardiovasculares, y la mortalidad por infarto de miocardio. Esta revisión define los posibles mecanismos moleculares de acción de los compuestos fenólicos frente a las enfermedades cardiovasculares, postulando que su consumo habitual en la dieta occidental podría resultar beneficioso para la protección de los pacientes frente a las enfermedades cardiovasculares.

Tabla 1. Contenido total de fenoles en frutas, vegetales y bebidas¹⁸

Fruta	Contenido total de fenol ¹
Manzana	296,3 ± 6,4
Banana	90,4 ± 3,2
Ciruelo negro	143,5 ± 40,6
Mora	417 – 555
Mora (Rubus especie)	26,7 – 452,7
Arándano (rabbiteye)	270 – 930
Arándano (Vaccinium especie)	171 – 961
Cereza	105,4 ± 27,0
Cranberry	527,2 ± 21,5
Guayaba (rosa)	126,4 ± 6,0
Guayaba (blanca)	247,3 ± 4,5
Mango	56,0 ± 2,1
Melocotón	84,6 ± 0,7
Papaya	57,6 ± 4,1
Piña	94,3 ± 1,5
Ciruelas	174 – 375
Ciruelas pasas	184,0 ± 85,5
Rambutan	1,64 ± 0,04
Frambuesa	114 – 178
Uva roja	220,6 ± 61,2
Fresa	161 – 290
Vegetables	
Broccoli	101,6 ± 1,24
Coles Bruselas	68,8 ± 1,3
Col	54,6 ± 7,0
Zanahoria	56,4 ± 5,1
Pepino	19,5 ± 1,6
Espinacas	91,0 ± 8,5
Tomate	25,9 – 50,0
Cebolla amarilla	76,3 ± 1,9
Bebidas	
Té Negro	80,5 – 134,9
Té Verde	65,8 – 106,2
Café instantáneo	146 – 151
Café molido	52,5 – 57,0

¹Total Compuestos Fenólicos (equivalentes de ácido gálico, catequina o ácido clorogénico/100 g materia fresca).

Posibles mecanismos moleculares mediante los cuales los compuestos fenólicos podrían ejercer efectos beneficiosos a nivel cardiovascular

Los compuestos fenólicos podrían interferir en el desarrollo y prevención de las enfermedades cardiovasculares participando en la neutralización de radicales libres²⁴, la modulación de la expresión de genes (e.g. genes codificantes para la sintetasa endotelial de ON (eNOS) y la endotelina 1 (ET-1) en las células endoteliales²⁵) o modulación de la señalización entre células²⁶. En humanos, estos mecanismos moleculares se podrían traducir en efectos de vasodilatación y vasoprotección, así como capacidad antitrombótica, antilipémica, antiteroclerótica, y antiinflamatoria²⁷⁻³¹. Los principales

compuestos fenólicos asociados con una disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares son el resveratrol, quercetina, ácido ferúlico, epicatequina y galato de epigallocatequina³².

Posibles efectos antioxidantes y antiinflamatorios de los compuestos fenólicos

La aterosclerosis implica un proceso de lesión vascular asociado con una respuesta de diferentes células del sistema inmune y estrés oxidativo. Los radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ERO) son generados por el proceso de oxidación celular. Las ERO se forman por la reducción secuencial del oxígeno a superóxido, hidroxilo y peróxido de hidrógeno, o del óxido nítrico a peroxinitrilo³³. Algunas

de estas reacciones dependen también de la presencia de metales de transición como el hierro y el cobre³⁴. Los radicales libres poseen, en su estructura atómica, un electrón no apareado o impar en el orbital externo o tienen la capacidad de generar moléculas con electrones desapareados. Una producción controlada de ERO resulta beneficiosa en procesos como la actividad bactericida de los fagocitos, la transducción de señales, o el mantenimiento del potencial redox dentro de la células, entre otros³⁵. No obstante, la producción de ERO en concentraciones mayores que las que los sistemas antioxidantes son capaces de neutralizar, provoca daños oxidativos a las células e inducción de enfermedades. El organismo cuenta con sistemas enzimáticos (e.g., superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peróxidasa o la glutatión reductasa) o no enzimáticos (CFs como catequina o la quercetina, glutatión, el ácido alfa lipoico, las vitaminas C, E, A³⁶) para proteger a las células del daño que pueden causar los agentes oxidantes. En la fisiopatología de la aterosclerosis, el daño provocado por los radicales libres y el estrés oxidativo induce un aumento de enzimas como la ciclooxigenasa (COX) y la lipooxigenasa (LPO), implicadas en la síntesis de interleuquinas pro-inflamatorias y quimosinas. Estudios recientes, sugieren que los polifenoles podrían interactuar con los radicales libres y estabilizarlos, pudiendo evitar parte del daño celular y el desarrollo de la aterosclerosis. Los polifenoles del té, y especialmente la quercitina, inhiben las enzimas COX, catalizadoras de la producción de eicosanoides a partir del ácido araquidónico, y la LPO³⁷. El resveratrol se podría considerar una molécula con acción antiinflamatoria por su capacidad de inhibir la biosíntesis de prostaglandinas. Así, en humanos se ha descrito que una ingestión de vino durante 15 días podría reducir el estrés oxidativo³⁸. En otro estudio se ha sugerido que los niveles de polifenoles en sangre de individuos que habían consumido vino tinto eran inversamente proporcionales a la concentración de prostaglandina F_{2α} en orina³⁹. Vázquez-Agell y col.⁴⁰ observaron que el consumo moderado de cava en humanos sanos podría reducir un número importante de biomarcadores inflamatorios asociados con la aterosclerosis y moléculas de adhesión en los leucocitos. Finalmente, Imhof y col.⁴¹ propusieron que el vino tinto puede reducir la MCP-1 de los monocitos en un 58%. En la misma línea, Wang-Polagruto y col.⁴² propusieron que los polifenoles del cacao podrán modular los mediadores inflamatorios en pacientes hipercolesterolémicas y postmenopáusicas con riesgo de enfermedad cardiovascular y aterosclerosis.

Posibles efectos vasodilatadores, antitrombóticos y de reducción de la hipertensión de los compuestos fenólicos

El endotelio vascular participa en el intercambio de macromoléculas, fluidos y electrolitos entre los espacios intracelulares y extracelulares, y sintetiza moléculas vasoactivas como el óxido nítrico endotelial (ON), cuyo papel podría ser fundamental en la regulación del tono vascular y manteni-

miento de la homeostasis a través de sus efectos antitrombóticos y antiproliferativos prostaciclina, endotelina-1, que regula la presión sanguínea, y el factor hyperpolarizador derivado del endotelio (EDHF)^{32,43}. Los compuestos fenólicos podrían disminuir los riesgos de la enfermedad cardiovascular incrementando la formación del ON mediante la inducción de la actividad de la ON sintetasa. En cultivos de células endoteliales de la vena umbilical de humanos, Nicholson y col.³², y Aldini y col.⁴⁴ han demostrado que concentraciones fisiológicas de diferentes polifenoles, especialmente las procianidinas, aumentan la expresión de los genes codificantes para la ON sintetasa y decrecen la expresión de los genes de la endotelina-1 (proteína vasoconstrictora). Consecuentemente, estos autores sugieren que el consumo de polifenoles podría mantener la coagulación sanguínea y la respuesta inflamatoria, y regular la angiogénesis. En ratas hipertensas, Mukai y Sato⁴⁵ han sugerido que el consumo de polifenoles podría atenuar el estrés oxidativo y la inflamación durante la progresión de la hipertensión, mediante la reducción de la expresión de genes como la ciclooxigenasa-2 (COX-2). En animales de experimentación, recientemente se ha descrito que la mejora en la función vascular podría estar relacionada con mecanismos dependientes del aumento de la EDHF y la proaciclina, o la reducción de la endotelina-1. *Grosso modo*, los polifenoles de las plantas podrían producir relajación arterial mediante el efecto del EDHF debido a la formación de aniones superóxido que activan la ruta metabólica de la PI3-Kinase/Akt. Todos estos mecanismos podrían contribuir a explicar la vasodilatación, vasoprotección y los efectos antihipertensivos de los polifenoles *in vivo*⁴⁶. En humanos, la posible relación causal entre la ingesta de compuestos fenólicos y la mejora en la función vascular ha sido probada en algunos estudios con flavonoles monoméricos puros como la epicatequina y el galato de epigallocatequina, administrados por vía oral^{19,47,48}. Más concretamente, por ejemplo, Fisher y col.⁴⁸ han sugerido que la ingestión regular de cacao enriquecido en flavanol durante 4 días (821 mg flavanol/día) en pacientes sanos podría inducir una vasodilatación periférica debido a la activación de la ruta metabólica del ON⁴⁸. Adicionalmente, la ingestión de 100 ml de bebida de cacao con un contenido alto de 3-flavonols podría incrementar la vasodilatación dependiente del endotelio, con un pico a las 2 h post-ingestión en pacientes con riesgo cardiovascular comparando con el grupo control debido al incremento de la concentración plasmática de ON⁴⁹. En pacientes sanos con una dieta grasa, la consumición de 240 ml de vino tinto diarios, durante 30 días, podría invertir efectivamente la disfunción endotelial inducida por la dieta⁵⁰. La suplementación oral con zumo de uva durante 2 ó 4 semanas, rico en flavonoides, podría disminuir la agregación plaquetaria, incrementar la liberación de ON y disminuir la producción de superóxido en pacientes sanos⁵¹. Mayoritariamente, la modulación de la producción de ON se podría ver afectada por los polifenoles a través de un mecanismo dependiente de calcio extracelular⁵².

Adicionalmente a estos efectos, el ON se ha asociado con propiedades anti-trombóticas⁵³. La agregación plaquetaria tiene un rol importante en el desarrollo de la aterosclerosis, y el efecto antiagregante puede asociarse con una menor incidencia y prevalencia de la enfermedad cardiovascular. En humanos, se han visto efectos beneficiosos después de la ingestión de cacao o chocolate^{54, 55}, zumo de uva^{56, 57} y cebolla^{58, 59} en la activación y agregación plaquetaria. Adicionalmente, recientemente se ha comprobado que el consumo moderado de bayas (ricas en ácidos fenólicos, procianidinas y antocianinas) en pacientes con riesgo vascular durante 8 semanas podría producir un cambio favorable en la función de las plaquetas⁶⁰.

Posibles efectos en la mejora del perfil lipídico de los compuestos fenólicos

La enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular son manifestaciones de la aterosclerosis, caracterizadas por la producción de la placa de ateroma. La placa de ateroma está compuesta por LDL oxidadas, tejido fibroso y células del sistema inmune⁵. Existen estudios que sugieren que los compuestos fenólicos podrían ser capaces de inhibir el inicio y la progresión de la aterosclerosis debido a su habilidad para atenuar la oxidación de las LDL y las lipoproteínas en alta densidad (HDL)⁶¹⁻⁶⁶. Así, en humanos sanos, se ha propuesto que el resveratrol, uno de los principales compuestos fenólicos en el vino, podría prevenir la oxidación de las LDL y disminuir la concentración de hidroperóxido lipídico (LPO)⁶⁷. Recientemente, Castaner y col.⁶¹ han sugerido que los compuestos fenólicos del aceite de oliva podrían reducir la oxidación de las LDL, y la expresión del gen CD40L, así como aquellos genes relacionados con procesos de inflamación en humanos.

En los procesos de aterosclerosis, además de la oxidación de las lipoproteínas, se produce la migración de las células del músculo liso desde la capa media a la íntima, aumentando la deposición extracelular y la adhesión al endotelio de células del sistema inmunitario que quieren eliminar las LDL oxidadas. Los compuestos fenólicos naturales parecen inhibir la migración y la proliferación de células vasculares^{68,69}. El resveratrol podría prevenir la progresión de las células endoteliales incrementando la expresión de la proteína supresora del gen tumoral p53 y de la kinasa ciclin dependiente inhibitoria de la p21⁷⁰. Los polifenoles del té verde podrían retener las células en la fase G1 del ciclo celular⁷¹ y el galato de eqigalocatequina podría inhibir la migración de células endoteliales y la proliferación induciendo apoptosis⁷². Los polifenoles del vino tinto también podrían disminuir la migración celular, la proliferación mediante la inhibición de la regulación de la ciclin A, la inhibición de la P38 MAPK y la ruta metabólica de la kinasa P13⁶⁸.

CONCLUSIONES

Los resultados publicados hasta la fecha referentes a los posibles efectos de los compuestos polifenólicos en pacientes con enfermedad cardiovascular, contribuyen al mejor conocimiento y entendimiento de las modificaciones en la fisiopatología de dichos pacientes. Los polifenoles, presentes en alimentos de origen vegetal como frutas, verduras y hortalizas, así como el té y cacao, parecen presentar un gran potencial reductor y antioxidante en el organismo al interactuar con los radicales libres y estabilizarlos, pudiendo conferir un efecto benéfico a mediano y largo plazo en la prevención de enfermedades cardiovasculares. De hecho, los primeros estudios respaldan la hipótesis de que los compuestos fenólicos presentan efectos vasodilatadores, anti-hipertensivos, mejoran el perfil lipídico, atenúan la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, y reducen el proceso de la inflamación endotelial. Sin embargo, con los resultados publicados hasta la fecha, no es posible definir los mecanismos moleculares exactos de los compuestos fenólicos y asociar la ingesta de polifenoles con la disminución de riesgo cardiovascular. Aún y así, dichos resultados representan interesantes descubrimientos que deben ser estudiados extensamente; pues el conocimiento de la funcionalidad de los compuestos fenólicos en pacientes con enfermedad cardiovascular puede ser útil para conseguir una manipulación terapéutica de la enfermedad mediante estrategias con suplementos dietarios enriquecidos con compuestos fenólicos. De hecho, actualmente esta falta clara de evidencia hace que el uso de compuestos fenólicos en pacientes con enfermedad cardiovascular no se pueda recomendar. Así pues, futuros estudios a gran escala, controlados en dosis, viabilidad y otras variables críticas, serán cruciales para aportar la evidencia científica necesaria, requerida para determinar la eficacia terapéutica de los compuestos fenólicos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plaza I, Villar F, Mata P, Pérez F, Maiquez A, Casanovas JA, et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Rev Esp Card. 2000; 53(6): 815-37.

2. Banegas J, Villar F, Graciani A, Rogríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Card.* 2006; 6:3-12.
3. Jánosi A. Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. *Orv Hetil.* 2005; 146(15): 683-8.
4. Jørgensen T, Willaing I, Thomsen TF. Cardiovascular diseases. From epidemiology to prevention. *Ugeskr Laeger.* 2005; 167(10): 1170-3.
5. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Card.* 2007; 60(2): 184-95.
6. Dorresteijn JA, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Kastelein JJ, Larosa JC, Pedersen TR, et al. High-Dose Statin Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Treating the Right Patients Based on Individualized Prediction of Treatment Effect. *Circulation.* 2013; 127(25): 2485-93.
7. Fu R, Sun YM, Su Y, Wu Y, Luan Y. Effect of statin therapy on plasma high-density lipoprotein-cholesterol levels is modified by paraoxonase 1 in Chinese patients with coronary heart disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008; 35(8): 982-3.
8. Tirnaksiz E, Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. Effect of high dose statin therapy on platelet function; statins reduce aspirin-resistant platelet aggregation in patients with coronary heart disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2009; 27(1): 24-8.
9. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006 Apr 5; 295(13): 1556-65.
10. Radhika G, Sudha V, Mohan Sathya R, Ganesan A, Mohan V. Association of fruit and vegetable intake with cardiovascular risk factors in urban south Indians. *Br J Nutr.* 2008 Feb; 99(2): 398-405.
11. Adebawo O, Salau B, Ezima E, Oyefuga O, Ajani E, Idowu G, et al. Fruits and vegetables moderate lipid cardiovascular risk factor in hypertensive patients. *Lipids Health Dis.* 2006; 5:14.
12. Bazzano LA, Serdula MK, Liu S. Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2003; 5(6): 492-9.
13. Agouni A, Lagrue-Lak-Hal AH, Mostefai HA, Tesse A, Mulder P, Rouet P, et al. Red wine polyphenols prevent metabolic and cardiovascular alterations associated with obesity in Zucker fatty rats (Fa/Fa). *PLoS One.* 2009; 4(5): e5557.
14. Lagrue-Lak-Hal AH, Andriantsitohaina R. Red wine and cardiovascular risks. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2006; 99(12): 1230-5.
15. Saremi A, Arora R. The cardiovascular implications of alcohol and red wine. *Am J Ther.* 2008; 15(3): 265-77.
16. García-Alonso FJ, Jorge-Vidal V, Ros G, Periago MJ. Effect of consumption of tomato juice enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on the lipid profile, antioxidant biomarker status, and cardiovascular disease risk in healthy women. *Eur J Nutr.* 2012; 51(4): 415-24.
17. Padilla FC, Rincón AM, Bou-Rached L. Contenido de polifenoles y actividad antioxidante de varias semillas y nueces. *Arch Latinoamer Nutri.* 2008; 58(3): 303-8.
18. Balasundram N, Sundram K, Samman S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry.* 2006; 99(1): 191-203.
19. Schroeter H, Heiss C, Balzer J, Kleinbongard P, Keen CL, Hollenberg NK, et al. (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103(4): 1024-9.
20. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep.* 2009; 61(1): 67-75.
21. Kar P, Laight D, Shaw KM, Cummings MH. Flavonoid-rich grapeseed extracts: a new approach in high cardiovascular risk patients? *Int J Clin Pract.* 2006; 60(11): 1484-92.
22. Engler MB, Engler MM. The emerging role of flavonoid-rich cocoa and chocolate in cardiovascular health and disease. *Nutr Rev.* 2006; 64(3): 109-18.
23. Visioli F, Davalos A. Polyphenols and cardiovascular disease: a critical summary of the evidence. *Mini Rev Med Chem.* 2011; 11(14): 1186-90.
24. Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(1 Suppl): 215S-75S.
25. Nicholson SK, Tucker GA, Brameld JM. Physiological concentrations of dietary polyphenols regulate vascular endothelial cell expression of genes important in cardiovascular health. *Br J Nutr.* 2010; 103(10): 1398-403.
26. Dell'Agli M, Buscialà A, Bosisio E. Vascular effects of wine polyphenols. *Cardiovasc Res.* 2004; 63(4): 593-602.
27. Vita JA. Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(1 Suppl): 292S-75S.
28. Jiang F, Disting GJ. Natural phenolic compounds as cardiovascular therapeutics: potential role of their antiinflammatory effects. *Curr Vasc Pharmacol.* 2003; 1(2): 135-56.
29. Bornhoeft J, Castaneda D, Nemoseck T, Wang P, Henning SM, Hong MY. The protective effects of green tea polyphenols: lipid profile, inflammation, and antioxidant capacity in rats fed an atherogenic diet and dextran sodium sulfate. *J Med Food.* 2012; 15(8): 726-32.
30. Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, Medina-Remon A, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients.* 2012; 4(7): 759-81.
31. Barona J, Aristizabal JC, Blesso CN, Volek JS, Fernandez ML. Grape polyphenols reduce blood pressure and increase flow-mediated vasodilation in men with metabolic syndrome. *J Nutr.* 2012; 142(9): 1626-32.
32. Nicholson SK, Tucker GA, Brameld JM. Effects of dietary polyphenols on gene expression in human vascular endothelial cells. *Proc Nutr Soc.* 2008; 67(1): 42-7.
33. Retèl J, Hoebee B, Braun JE, Lutgerink JT, van den Akker E, Wanamarta AH, et al. Mutational specificity of oxidative DNA damage. *Mutat Res.* 1993; 299(3-4): 165-82.
34. Vilar-Rojas C, Guzman-Grenfell AM, Hicks JJ. Participation of oxygen-free radicals in the oxido-reduction of proteins. *Arch Med Res.* 1996; 27(1): 1-6.
35. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000; 279(6): 1005-28.
36. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(2 Suppl): 637S-46S.
37. Vanisree M, Alexander-Lindo RL, DeWitt DL, Nair MG. Functional food components of Antigonon leptopus tea. *Food Chemistry.* 2008; 106(2): 487-92.
38. Pignatelli P, Ghiselli A, Buchetti B, Carnevale R, Natella F, Germanò G, et al. Polyphenols synergistically inhibit oxidative stress in subjects given red and white wine. *Atherosclerosis.* 2006; 188(1): 77-83.
39. Burns J, Gardner PT, O'Neil J, Crawford S, Morecroft I, McPhail DB, et al. Relationship among antioxidant activity, vasodilation capacity, and phenolic content of red wines. *J Agr Food Chem.* 2000; 48(2): 220-30.
40. Vazquez-Agell M, Sacanella E, Tobias E, Monagas M, Antunez E, Zamora-Ros R, et al. Inflammatory markers of atherosclerosis are decreased after moderate consumption of cava (Sparkling wine) in men with low cardiovascular risk. *J Nutr.* 2007; 137(10): 2279-84.
41. Imhof A, Blagieva R, Marx N, Koenig W. Drinking modulates monocyte migration in healthy subjects: a randomised intervention study of water, ethanol, red wine and beer with or without alcohol. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2008; 5(1): 48-53.
42. Wang-Polagruto JF, Villablanca AC, Polagruto JA, Lee L, Holt RR, Schrader HR, et al. Chronic consumption of flavanol-rich cocoa improves endothelial function and decreases vascular cell adhesion molecule in hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Cardiovasc Pharm.* 2006; 47(Suppl 2): S177-S86.

43. Félétou M, Vanhoutte PM. EDHF: new therapeutic targets? *Pharmacol Res.* 2004; 49(6): 565-80.
44. Aldini G, Carini M, Piccoli A, Rossoni G, Facino RM. Procyanidins from grape seeds protect endothelial cells from peroxynitrite damage and enhance endothelium-dependent relaxation in human artery: new evidences for cardio-protection. *Life Sci.* 2003; 73(22): 2883-98.
45. Mukai Y, Sato S. Polyphenol-containing azuki bean (*Vigna angularis*) seed coats attenuate vascular oxidative stress and inflammation in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Biochem.* 2011; 22(1): 16-21.
46. Galleano M, Pechanova O, Fraga CG. Hypertension, nitric oxide, oxidants, and dietary plant polyphenols. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010; 11(8): 837-48.
47. Widlansky ME, Hamburg NM, Anter E, Holbrook M, Kahn DF, Elliott JG, et al. Acute EGCG supplementation reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Nutr.* 2007; 26(2): 95-102.
48. Fisher ND, Hughes M, Gerhard-Herman M, Hollenberg NK. Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. *J Hypertens.* 2003; 21(12): 2281-6.
49. Heiss C, Dejam A, Kleinbongard P, Schewe T, Sies H, Kelm M. Vascular effects of cocoa rich in flavan-3-ols. *JAMA.* 2003; 290(8): 1030-1.
50. Cuevas AM, Guasch V, Castillo O, Iribarra V, Mizon C, San Martin A, et al. A high-fat diet induces and red wine counteracts endothelial dysfunction in human volunteers. *Lipids.* 2000; 35(2): 143-8.
51. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Aeschlimann S, Folts JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1999; 100(10): 1050-5.
52. Li HF, Chen SA, Wu SN. Evidence for the stimulatory effect of resveratrol on Ca(2+)-activated K+ current in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2000; 45(4): 1035-45.
53. Stoclet JC, Chataigneau T, Ndiaye M, Oak MH, El Bedoui J, Chataigneau M, et al. Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur J Pharmacol.* 2004; 500(1-3): 299-313.
54. Holt RR, Schramm DD, Keen CL, Lazarus SA, Schmitz HH. Chocolate consumption and platelet function. *JAMA.* 2002; 287(17): 2212-13.
55. Bordeaux B, Yanek LR, Moy TF, White LW, Becker LC, Faraday N, et al. Casual chocolate consumption and inhibition of platelet function. *Prev Cardiol.* 2007; 10(4): 175-80.
56. Freedman JE, Parker C 3rd, Li L, Perlman JA, Frei B, Ivanov V, et al. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation.* 2001; 103(23): 2792-8.
57. Albers AR, Varghese S, Vitseva O, Vita JA, Freedman JE. The antiinflammatory effects of purple grape juice consumption in subjects with stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(11): 179-80.
58. Hubbard GP, Wolfram S, de Vos R, Bovy A, Gibbins JM, Lovegrove JA. Ingestion of onion soup high in quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in man: a pilot study. *Br J Nutr.* 2006; 96(3):482-8.
59. Hubbard GP, Wolfram S, Lovegrove JA, Gibbins JM. Ingestion of quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in humans. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(12): 2138-45.
60. Erlund I, Koli R, Alftan G, Marniemi J, Puukka P, Mustonen P, et al. Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(2): 323-31.
61. Castaner O, Covas MI, Khymenets O, Nyyssonen K, Konstantinidou V, Zunft HF, et al. Protection of LDL from oxidation by olive oil polyphenols is associated with a downregulation of CD40-ligand expression and its downstream products in vivo in humans. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(5): 1238-44.
62. Castaner O, Fito M, Lopez-Sabater MC, Poulsen HE, Nyyssonen K, Schroder H, et al. The effect of olive oil polyphenols on antibodies against oxidized LDL. A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2011; 30(4): 490-3.
63. Yang MY, Huang CN, Chan KC, Yang YS, Peng CH, Wang CJ. Mulberry leaf polyphenols possess antiatherogenesis effect via inhibiting LDL oxidation and foam cell formation. *J Agric Food Chem.* 2011; 59(5): 1985-95.
64. Ruiz-Roso B, Quintela JC, de la Fuente E, Haya J, Perez-Olleros L. Insoluble carob fiber rich in polyphenols lowers total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic subjects. *Plant Foods Hum Nutr.* 2010; 65(1): 50-6.
65. Syam AF. The role of tea polyphenols in LDL oxidation. *Acta Med Indones.* 2007; 39(2): 65.
66. Wahyudi S, Sargowo D. Green tea polyphenols inhibit oxidized LDL-induced NF-KB activation in human umbilical vein endothelial cells. *Acta Med Indones.* 2007; 39(2): 66-70.
67. Brito P, Almeida LM, Dinis TC. The interaction of resveratrol with ferrylmyoglobin and peroxynitrite; protection against LDL oxidation. *Free Radic Res.* 2002; 36(6): 621-31.
68. Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, et al. Red wine polyphenols inhibit vascular smooth muscle cell migration through two distinct signaling pathways. *Circulation.* 2002; 105(20): 2404-10.
69. Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Kim S, Eto M, Ako J, Liang YQ, Sudoh N, Hosoda K, Nakahara K et al. Red wine polyphenols inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells and downregulate expression of cyclin A gene. *Circulation.* 2000; 101(7): 805-11.
70. Hsieh TC, Juan G, Darzynkiewicz Z, Wu JM. Resveratrol increases nitric oxide synthase, induces accumulation of p53 and p21(WAF1/CIP1), and suppresses cultured bovine pulmonary artery endothelial cell proliferation by perturbing progression through S and G2. *Cancer Res.* 1999; 59(11): 2596-601.
71. Kojima-Yuasa A, Hua JJ, Kennedy DO, Matsui-Yuasa I. Green tea extract inhibits angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells through reduction of expression of VEGF receptors. *Life Sci.* 2003; 73(10): 1299-313.
72. Yoo HG, Shin BA, Park JC, Kim HS, Kim WJ, Chay KO, et al. Induction of apoptosis by the green tea flavonol (-)-epigallocatechin-3-gallate in human endothelial ECV 304 cells. *Anticancer Res.* 2002; 22(6A): 3373-8.