

EMPLEO DE ANTIOXIDANTES EN EL TRATAMIENTO DE DIVERSAS ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS

Francisco Erik González-Jiménez¹, Nayelli Hernández-Espinosa^{2a},
Bárbara Leslie Cooper-Bribiesca^{3b}, Lucila Concepción Núñez-Bretón⁴,
Mónica Reyes-Reyes⁴

RESUMEN

Los antioxidantes son compuestos ampliamente distribuidos en el reino vegetal, el interés en su estudio se ha incrementado en las últimas décadas debido a que su consumo se ha relacionado con la disminución de enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas, las cuales son un serio problema para la salud pública, repercutiendo en destinar gastos importantes del producto interno bruto (PIB) en materia de salud. Dentro de la gama de antioxidantes se encuentran los polifenoles, destacando los flavonoides, los cuales han demostrado tener actividad antioxidante, ser capaces de inhibir la formación de radicales libres como el superóxido e hidroxilo, conocidos como especies reactivas del oxígeno (ROS), que son capaces de ocasionar daño celular desencadenando distintas enfermedades crónico-degenerativas. Existe una gran variedad de alimentos que han sido sujeto de estudio como el arándano, vino tinto, té verde y cacao por las propiedades antioxidantes que presentan y su asociación con la prevención de dichas enfermedades. Esto se infiere debido al alto contenido de compuestos fenólicos, en los que la mayoría de los autores concluyen que una dieta rica en polifenoles disminuye significativamente el riesgo de desarrollar alguna enfermedad crónico degenerativa.

Palabras clave: Flavonoides, polifenoles, diabetes, estrés oxidativo, enfermedades crónico-degenerativas.

Use of Antioxidants in several Chronic and Degenerative Diseases Treatment

ABSTRACT

Antioxidants are compounds widely spread in the plant kingdom; The antioxidants study concern has increased in recent decades due to the consumption of them has been associated with the decrease of chronic and degenerative diseases incidence such as diabetes, cancer, cardiovascular and neurodegenerative diseases. These are a serious public health problem that impacts significantly on the Health Programs expenditure percentage of the gross domestic product (GDP). Within the wide range of antioxidants, there exist polyphenols among which the flavonoids stand out because they have shown to have antioxidant activity capable of inhibiting free radicals formation such as superoxide and hydroxyl known as reactive oxygen species (ROS). They are capable of causing cell damage triggering different chronic and degenerative diseases. There is a great myriad of food like the blueberry, red wine, green tea and cocoa that have been studied for their antioxidant properties and association to prevent such diseases. The authors infer that this happens because of the high content of phenolic compounds found in this food and conclude that a diet rich in polyphenols meaningfully reduce the risk of developing a chronic and degenerative disease.

Keywords: Flavonoids, polyphenols, diabetes, oxidative stress, chronic and degenerative diseases.

ARTÍCULO RECIBIDO EL 21 DE ABRIL DE 2015 Y ACEPTADO EL 19 DE MAYO DE 2015.

¹Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-IPN. Departamento de Graduados e Investigación en Alimentos. ²Colegio de Postgraduados, Campus Montecillo. ³Facultad de Química, UNAM. Departamento de Alimentos y Biotecnología. ⁴Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

E-mails: ^aespinosanayeli@hotmail.com, ^bbcooper@linuxmail.org

INTRODUCCIÓN

Los polifenoles son una clase de compuestos naturales presentes en todas las plantas vasculares, se caracterizan por la presencia de uno o varios anillos bencénicos teniendo como grupo funcional uno o más grupos hidroxilo. Las principales fuentes de polifenoles en alimentos incluyen; té, uva, vino, cerveza, aceite de oliva, café, chocolate y frutos secos¹. Generalmente, los compuestos fenólicos se conjugan con azúcares o ácidos orgánicos y se dividen principalmente en dos grupos: flavonoides y no flavonoides, la primera clase muestra una estructura básica que se caracteriza por dos anillos bencénicos unidos por un heterociclo a través del anillo "C", mientras que los no flavonoides consisten en un grupo heterogéneo de moléculas, que van desde ácidos benzoicos C6-C1, hidroxycinamatos C6-C3 a estructuras más complejas como los estilbenos, lignanos, taninos, galotaninos y elagitaninos². Estas moléculas han atraído el interés de muchos investigadores y público en general debido a los beneficios que se les atribuyen en la salud. Estos efectos están relacionados con varias propiedades biológicas las cuales incluyen la antioxidante, antiinflamatoria, cardioprotectora, y neuroprotectoras^{3,4}. Además, estos compuestos son capaces de inhibir infecciones bacterianas, virales o fúngicas⁵, el desarrollo de tumores⁶ y son capaces de interactuar con un amplio número de proteínas, tales como enzimas, proteínas de tejido y receptores de membrana, modulando de manera específica su actividad⁷.

Los polifenoles también actúan como antioxidantes, capaces de neutralizar radicales libres, previniendo daños celulares. Sin embargo, este mecanismo antioxidante no está limitado a la neutralización de especies reactivas de oxígeno (ROS) e incluye la regulación por incremento de las enzimas antioxidantes y la modulación de la señalización celular y la expresión génica⁸.

POLIFENOLES: CONSUMO Y BENEFICIOS

El consumo de polifenoles juega un papel importante en la salud pública, ya que las deficiencias nutricionales de estos compuestos están vinculadas al desarrollo de diversas enfermedades crónico-degenerativas. Debido a que los polifenoles son los antioxidantes más abundantes en una dieta balanceada (incluyendo: frutas, vegetales y cereales), el consumo de alimentos y bebidas que contienen polifenoles puede tener un impacto benéfico en los niveles de antioxidantes en el plasma sanguíneo previniendo la oxidación, teniendo importantes implicaciones para la salud del consumidor. Las principales fuentes de polifenoles en los alimentos son las frutas y las bebidas; algunas frutas contienen de 200 a 300 mg de polifenoles por cada 100 g de peso fresco, mientras que un vaso de vino tinto o una taza de té o café contienen aproximadamente 100 mg de polifenoles⁹.

FUENTES DE POLIFENOLES

Distintos tipos de polifenoles se han identificado en ciertos alimentos y se ha descrito que el tipo y/o contenido de polifenoles depende de diversos factores ambientales destacando la exposición al sol, lluvia, diferentes tipos y condiciones de cultivo, rendimiento del fruto en la planta, grado de madurez,

almacenamiento, métodos de preparación y conservación de los distintos alimentos en los que se encuentran¹⁰. En la Tabla 1, se muestran las principales clases de polifenoles y sus principales fuentes. Cabe mencionar que se ha demostrado que el consumo de alimentos que contienen polifenoles mejoran el perfil lipídico, la resistencia a la insulina y la adiposidad¹¹. Dentro de las frutas destacan los arándanos los cuales contienen 86 compuestos polifenólicos; se han realizado diversos estudios *in vivo* e *in vitro*, demostrando que los polifenoles presentes en este fruto tienen efectos neuroprotectores, con potenciales aplicaciones clínicas específicamente, en la reducción de los trastornos neurológicos como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y otras asociadas al estrés oxidativo como la inflamación, revelan diversos autores que es necesario realizar más estudios en humanos para observar mejor los efectos del consumo de antioxidantes¹². El consumo de polifenoles presentes en otros frutos como; zarzamora, ciruela, fresa, uva y grosella también ha demostrado que genera una reducción en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares; de igual manera el cacao posee un alto contenido de compuestos fenólicos (34 compuestos), este hecho ha estimulado la investigación de esta semilla y estudios recientes han sugerido que el consumo de chocolate, rico en antioxidantes, puede mejorar la salud vascular y la presión arterial¹³.

EFFECTOS DE LOS POLIFENOLES EN ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS

Polifenoles e inflamación

Kostyuk¹⁴ reportó el efecto de la quercetina y el resveratrol como antiinflamatorios vasculares, este estudio se propuso debido a que las lipoproteínas oxidadas de baja densidad (oxLDL) juegan un papel crítico en la iniciación de la aterosclerosis a través de la activación de la señalización inflamatoria. Se encontró una disminución significativa en los niveles de óxido nítrico intracelular y la sobreproducción de superóxido en células endoteliales de la vena umbilical humana tratadas con oxLDL, pero no con LDL. El desequilibrio redox fue impedido por la adición de quercetina o resveratrol como moduladores de la respuesta inflamatoria, disminuyendo, al menos parcialmente, la sobreexpresión de quimiocinas y moléculas de adhesión después del tratamiento con oxLDL. Los datos obtenidos en estos estudios indicaron que los polifenoles pueden afectar el proceso de inflamación vascular no solo como antioxidantes, sino también como moduladores de las cadenas inflamatorias de señalización redox. Los autores sugieren que los mismos compuestos podrían ser candidatos potenciales como agentes antiaterogénicos, ya que combinan propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Otros estudios sugieren una relación directa entre las actividades antioxidantes y antiinflamatorias, lo que lleva a la conclusión de que algunos extractos de plantas ricos en compuestos antioxidantes como los polifenoles, pueden reducir la inflamación por distintos mecanismos, siendo la eliminación de aniones superóxido uno de los más importantes debido a que se conoce que dichos radicales participan en el reclutamiento de células polimorfonucleares en los tejidos inflamados¹⁵. Es por ello

VERTIENTES

Clase de polifenol	Ejemplos	Fuentes
Antocianidinas	Cianidina, delphinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, petunidina y sus glicósidos	Vino tinto, algunas variedades de cereales, berenjenas, frijoles, rábanos
Flavanoles	Catequina, epicatequina, galocatequina, epigalocatequina	Té verde
Flavanonas	Hesperetina, hesperidina, homoeriodictiol, naringenina, naringina	Pomelo, naranja, limón, jitomate y algunas plantas aromáticas (menta)
Flavonas	Apigenina, luteolina, tangeretina, nobiletina, sinensetina	Perejil, apio, mijo, trigo, piel de cítricos
Flavonoles	Kaempferol, miricetina, quercetina y su glicósidos	Cebolla, col rizada, puerros, brócoli, arándanos, vino tinto y té
Isoflavonas	Daidzeína, genisteína, gliciteína	Soya, cacahuete, leguminosas
Ácidos hidroxibenzoicos	Ácido gálico, ácido hidroxibenzoico, ácido vanílico	Té, trigo, frutas rojas (frambuesa, grosella, fresa)
Ácidos hidroxicinámicos	Ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido cumárico, ácido sinápico	Kiwis, arándanos, manzanas, trigo, arroz, avena
Lignanós	Pinoresinol, podofilotoxina	Semilla de lino, semillas de sésamo, cereales (centeno, trigo, avena, cebada), brócoli, col
Estilbenos	Resveratrol	Vino
Taninos (proantocianidinas)	Procianidinas	Té, vinos, chocolate

Modificado de Ortensia IP *et al.*, 2014.⁴

Tabla 1. Principales clases de polifenoles y fuentes naturales.

que una cantidad creciente de evidencia científica indica que el consumo de alimentos de origen vegetal se correlaciona con un menor riesgo de desarrollo de la arteriosclerosis y enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Cuando están presentes en las células de la pared vascular, los antioxidantes disminuyen la producción de especies reactivas del oxígeno, evitando de este modo la disfunción endotelial¹⁶.

LOS POLIFENOLES EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Uno de los principales problemas de salud pública son las enfermedades cardiovasculares, las cuales desencadenan padecimientos que terminan en la defunción del paciente, es por ello que ante este problema se han realizado distintos estudios estableciendo que algunos polifenoles (como los flavonoles y flavanoles), administrados como suplementos o en combinación con la ingesta de alimentos, pueden mejorar el estado de salud, y/o reducir el riesgo de padecer dichos trastornos¹⁷. Entre los mecanismos estudiados, por medio de los cuales los polifenoles

pueden conferir protección cardiovascular, se encuentran: la mejora de la función endotelial, inhibición de la angiogénesis, migración celular y la proliferación en los vasos sanguíneos. En un estudio epidemiológico, realizado en Japón por Kokubo y cols.¹⁸, se reportó que el consumo de isoflavonas de soya reduce el riesgo de infarto al miocardio, en dicho estudio se proporcionaron isoflavonas en la dieta de 40,500 mujeres postmenopáusicas (edades 40 a 59 años), evaluándose la incidencia de infartos cerebrales y al miocardio. Los resultados obtenidos demostraron que al aumentar el consumo de isoflavonas de soya se reduce el riesgo de padecer cualquiera de esas condiciones. Otro estudio realizado por el Seguro Nacional de Salud de Osaki, Japón, determinó la relación entre el consumo de té verde (el cual contiene distintos polifenoles destacando la catequina, epicatequina y epigalocatequina) y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en 40,530 individuos japoneses, de edades entre 40 y 79 años (sin anamnesis de accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica o cáncer)

por un periodo de evaluación y seguimiento entre 1995 y 2005, encontrando una relación inversa entre la cantidad de té verde consumida y la incidencia de accidentes cerebrovasculares^{19,20}.

POLIFENOLES Y DIABETES

Se ha demostrado con base en investigaciones que los antioxidantes juegan un papel importante en la prevención y/o tratamiento de la diabetes, dichos estudios han concluido que bajos niveles de antioxidantes en el plasma sanguíneo están implicados en un mayor riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. Muchas complicaciones de la diabetes, que conducen a la mortalidad del paciente, se han relacionado con el estrés oxidativo, provocando que se considere significativamente a los antioxidantes como candidatos para el tratamiento de dicha enfermedad²¹. Es importante conocer los mecanismos que contribuyen al aumento del estrés oxidativo en la diabetes, los cuales incluyen la glicosilación no enzimática, glicosilación auto-oxidativa y el estrés metabólico. El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la producción de (ROS) y su desintoxicación en sistemas biológicos. El estrés oxidativo induce la activación de las principales vías de señalización y factores de transcripción, la proteína activadora 1 (API) y los factores relacionados al factor nuclear eritroide-2 (NF-E2), conocidos como Nrfs, que es responsable de algunas de las complicaciones de la diabetes. Por lo tanto, hay una razón fundamental para el uso terapéutico de antioxidantes y prevenir las complicaciones diabéticas²². Entre los antioxidantes estudiados para disminuir el estrés oxidativo en dicha enfermedad se encuentran las cianidinas, las cuales están presentes en mayor cantidad en los frutos rojos. Un estudio, publicado por Mazza y cols.²³, reporta que la ingesta de 100 g de polvo liofilizado de arándano, el cual contiene 1.2 g de antocianinas totales, aumentó significativamente los parámetros antioxidantes, como la capacidad de absorción de radicales de oxígeno (ORAC) y capacidad antioxidante equivalente de Trolox (TEAC) en suero humano después de haber ingerido una dieta rica en grasas. Además, se observó significativamente una correlación positiva entre el contenido de antocianinas en suero humano y el estado antioxidante postprandial²³. Cabe mencionar que se observó que el consumo diario de dos vasos de jugo elaborado con 25 g de polvo de fresa liofilizado durante 4 semanas, disminuyó la peroxidación de lípidos en suero humano en mujeres con síndrome metabólico medidos como malondialdehído e hidroxinonenal²⁴.

POLIFENOLES Y CÁNCER

Los orígenes y causas de los diversos tipos de cáncer aún no están bien definidos, sin embargo, se conoce que los radicales libres como ROS y de nitrógeno producen peroxidación de lípidos que inducen diversas lesiones celulares provocando la carcinogénesis²⁵. En este contexto, varios estudios han demostrado que existe una fuerte asociación inversa (negativa) entre el consumo de frutas y verduras con el riesgo de varios tipos de cáncer. Por este motivo, desde hace varias décadas los investigadores se han interesado por el aislamiento de compuestos presentes en vegetales para evaluarlos como

potenciales agentes anticancerígenos. Dentro de los principales grupos inhibidores de la carcinogénesis están los antioxidantes, siendo los polifenoles los más empleados y estudiados. En la literatura se reporta que compuestos como la quercetina, rutina, luteolina, miricetina, ácido rosmarínico y catequina protegen al ácido desoxirribonucleico (ADN) de lesiones causadas por especies reactivas del oxígeno. Otro compuesto importante es el resveratrol, que presenta efectos anticancerígenos eficaces. El resveratrol se encuentra (en bajas concentraciones) en la piel de la uva y en mayor concentración en los vinos tintos, en diversos estudios se ha reportado que presenta cierta capacidad antitumoral, mediante la inducción de muerte de células neoplásicas²⁶. Además, existen claras evidencias que demuestran que las catequinas (epigallocatequina, catequina, epicatequina, etcétera), que se encuentran en el té verde, tienen importantes efectos anticancerígenos²⁷.

POLIFENOLES EN DESÓRDENES NEURODEGENERATIVOS

Los beneficios que aportan los polifenoles, de acuerdo a las propiedades antioxidantes que poseen, también han sido evaluados en el sistema nervioso central (SNC). Como se había mencionado los radicales libres inducen la peroxidación de lípidos en las membranas celulares e inician la disfunción neuronal y muerte²⁸, por lo tanto, el consumo de antioxidantes capaces de inhibir esta peroxidación de lípidos se asocia con la disminución del riesgo de padecer alguna enfermedad neurodegenerativa, como el Alzheimer y Parkinson. Un estudio realizado por Silveira²⁹ evidenció que los extractos del fruto de guabiyú (originario de Sudamérica) presenta al menos cuatro sustancias de naturaleza polifenólica, capaces de inhibir la acetilcolinesterasa, la cual es una enzima cuya sobreexpresión es responsable de los efectos clínicos de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, los compuestos antioxidantes presentes en el fruto guabiyú, podrían ser fuentes alternas y potenciales de moléculas bioactivas con propiedades antidegenerativas. Por otro lado, dentro del rubro de bebidas, existen ciertas investigaciones, como lo reportado por Martín y cols.³⁰ donde concluyen que el vino tinto puede tener un papel neuroprotector, esto debido a los compuestos antioxidantes encontrados en esta bebida, entre los que destacan la catequina, epicatequina, quercetina y procianidinas, estos compuestos disminuyen la generación de ROS, aumentando la expresión y actividad de enzimas antioxidantes como la catalasa, superóxido dismutasa, glutatión reductasa y glutatión peroxidasa, controlando así el balance redox en el cuerpo.

PERSPECTIVAS

Distintos estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado un papel importante de los polifenoles en la prevención, reducción y manejo de los síntomas ocasionados por distintas enfermedades crónico degenerativas, reconociendo que es necesario una dieta balanceada y un estilo de vida saludable para contrarrestar el problema de salud pública ocasionado por dichas enfermedades. Si bien los avances en investigación y las posibles aplicaciones de los polifenoles en la promoción para la salud son alentadores, es necesario realizar más estudios en humanos para consolidar

estos resultados. De igual manera se necesitan estudios concluyentes sobre la ingesta diaria recomendada (IDR), esto se hace mención debido a que en la última versión (2010) de las *Guías Alimentarias*, publicadas cada cinco años por el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS, por sus siglas en inglés) y por el Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA, por sus siglas en inglés), no se incluyeron los polifenoles. Dicha Guía Alimentaria se basa en un proceso de tres etapas en donde se encuentra implícito un análisis de información científica reciente, construcción de políticas y comunicación de las directrices para el público. Con todo lo anterior se demuestra que existe una clara necesidad de investigaciones sobre nuevas fuentes de polifenoles, aunado a los beneficios a la salud que estos compuestos puedan aportar antes de que sean recomendados por instancias gubernamentales.

BIBLIOGRAFÍA

- Vinson JA, Su X, Zubik L, Bose P. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: fruits. *J Agric Food Chem* 2001; 49(11): 531-521.
- Landete JM. Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health. *Crit Rev Food Sci* 2012; 52(10): 936-948.
- Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Re* 2010; 302(2): 71.
- Ilaria Parisi O, Puoci F, Restuccia D, Farina G, Iemma F, Picci N. Chapter 4. Polyphenols and Their Formulations: Different Strategies to Overcome the Drawbacks Associated with Their Poor Stability and Bioavailability. *Polyphenols in Human Health and Disease*. Editorial Elsevier, 2014: 29-45.
- Balu M, Sangeetha P, Haripriya D, Panneerselvam C. Rejuvenation of antioxidant system in central nervous system of aged rats by grape seed extract. *Neurosci Lett* 2005; 383(3): 295-300.
- Lazze MC, Pizzala R, Pecharroman FJG, Garnica PG, Rodríguez JMA, Fabris N. Grape waste extract obtained by supercritical fluid extraction contains bioactive antioxidant molecules and induces antiproliferative effects in human colon adenocarcinoma cells. *J Med Food* 2009; 12(3): 561-568.
- Richard T, Lefeuvre D, Descendit A, Quideau S, Monti JP. Recognition characters in peptide-polyphenol complex formation. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760(6): 951-958.
- Eberhardt MV, Jeffery EH. When dietary antioxidants perturb the thiol redox. *J Sci Food Agric* 2006; 86(13): 1996-1998.
- Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005; 45(4): 287-306.
- Marquardt KC, Watson RR. Chapter 2. Polyphenols and Public Health. *Polyphenols in Human Health and Disease*. Editorial Elsevier, 2014: 9-15
- Meydani M, Hasan S. Dietary polyphenols and obesity. *Nutrients* 2010; 2(7): 737-751.
- Giacalone M, Di Sacco F, Traupe I, Topini R, Forfori F, Giunta F. Antioxidant and neuroprotective properties of blueberry polyphenols: a critical review. *Nut Neurosci* 2011; 14(3): 119-126.
- Rimbach G, Egert S, De Pascual-Teresa S. Chocolate: (un) healthy source of polyphenols? *Genes Nutr* 2011; 6(1): 1-3.
- Kostyuk VA, Potapovich AI, Suhan TO, De Luca C, Korkina LG. Antioxidant and signal modulation properties of plant polyphenols in controlling vascular inflammation. *Eur J Pharmacol* 2011; 658(23): 248-256.
- Thambi PT, Kuzhivelil B, Sabu MC, Jolly CI. Antioxidant and anti-inflammatory activities of the flowers of *Tabernaemontana coronaria* (L) R.Br. *Indian J Pharm Sci* 2006; 68(3): 352-355.
- Stocker R, Keaney Jr JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84(4): 1381-1478.
- Vita JA. Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1 Suppl.): 292S-297S.
- Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, Okada K, Inoue M, Tsugane S. Association of dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. *Circulation* 2007; 116: 2553-2562.
- Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Osaki study. *JAMA* 2006; 296: 1255-1265.
- Kazuo Yamagata, Motoki Tagami, Yukio Yamori. Dietary polyphenols regulate endothelial function and prevent cardiovascular disease. *Nutrition* 2015; 31: 28-37.
- Reaven PD, Herold DA, Barnett J, Edelman S. Effects of vitamin E on susceptibility of low-density lipoprotein and low-density lipoprotein subfractions to oxidation and on protein glycation in NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18(6): 807-816.
- Folli F, Corradi D, Fanti P, Davalli A, Paez A, Giaccari A. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro- and macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach. *Curr Diabetes Rev* 2011; 7(5): 313-324.
- Mazza G, Kay CD, Cottrell T, Holub BJ. Absorption of anthocyanins from blueberries and serum antioxidant status in human subjects. *J Agric Food Chem* 2002; 50(26): 7731-7737.
- Basu A, Wilkinson M, Penugonda K, Simmons B, Betts NM, Lyons TJ. Freeze-dried strawberry powder improves lipid profile and lipid peroxidation in women with metabolic syndrome: baseline and post intervention effects. *Nutr J* 2009; 8: 43.
- Ramos AA, Azqueta A, Pereira-Wilson C, Collins AR. Polyphenolic compounds from *Salvia* species protect cellular DNA from oxidation and stimulate DNA repair in cultured human cells. *J Agric Food Chem* 2010; 58(12): 746-751.
- Lin H-Y, Tang H-Y, Davis FB, Davis PJ. Resveratrol and apoptosis. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1215: 79-88.

27. Mukhtar H, Ahmad N. Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(6 Suppl.): 1698S-1702S.
28. Clausen F, Lundqvist H, Ekmark S, Lewen A, Ebendal T, Hillered L. Oxygen free radical-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase mediates apoptosis-like cell death after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004; 21(9):1168-1182.
29. Silveira S, Lucena EV, Pereira TF, Garnes F, Romagnolo M, Takemura O. Anticholinesterase activity of *Myrcianthes pungens* (O. Berg) D. Legrand (Myrtaceae) fruits. *Arq Cienc Sau de Unipar* 2011; 15(2): 127-133.
30. Martín S, González-Burgos E, Carretero EM, Gómez-Serranillos PM. Neuroprotective properties of Spanish red wine and its isolated polyphenols on astrocytes. *Food Chem* 2011; 128(1):40-48.