
Marijana C Jandrić-Kočić¹

UTICAJ POLIFENOLA NA RAZVOJ ATEROSKLEROZE

Sažetak: Polifenoli predstavljaju jednu od najbrojnijih i najrasprostranjenijih skupina sekundarnih biljnih metabolita sa više od 8.000 polifenolnih spojeva. Voće, povrće i pića, poput čaja i crnog vina, glavni su izvori polifenola. Značajan broj istraživanja ukazuje na sposobnost određenih polifenola da odgode razvoj ateroskleroze. Prema istim, polifenoli smanjuju taloženje lipida, oksidativni stres, upalu zida krvnog suda, proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija i endotelnu disfunkciju. Široka upotreba polifenola zahtijeva dalja istraživanja biodostupnosti, apsorpcije i transformacije. Neophodno je utvrđivanje učinka pojedinačnih polifenola, kao i interakcije s drugim bioaktivnim jedinjenjima, definisanje dijetalnog referentnog unosa i sigurnost upotrebe u određenim subpopulacijama.

Ključne riječi: polifenoli, ateroskleroza, kardiovaskularne bolesti

Summary: Polyphenols represent one of the biggest and most widespread groups of secondary plant metabolites with more than 8000 polyphenolic compounds. Fruits, vegetables and beverages such as tea and red wine are the main sources of polyphenols. A significant number of studies indicate the ability of certain polyphenols to delay the development of atherosclerosis. According to the same polyphenols reduce lipid deposition, oxidative stress, inflammation of the blood vessel wall, proliferation of vascular smooth muscle cells and endothelial dysfunction. The widespread use of polyphenols requires further research on bioavailability, absorption and transformation. It is necessary to determine the effect of individual polyphenols as well as the interaction with other bioactive compounds, define the dietary reference intake and the safety of use in certain subpopulations.

Keywords: polyphenols, atherosclerosis, cardiovascular diseases

¹ Marijana Jandrić-Kočić, Dom zdravlja Krupa na Uni, Banjaluka, Republika Srpska, e-mail: marijanajandrickocic@gmail.com

Uvod

Polifenoli su spojevi koji u svojoj strukturi sadrže jednu ili više hidrok-silnih skupina vezanih izravno na jedan ili više aromatskih ugljikovodonika.^{1,2} Predstavljaju jednu od najbrojnijih i najrasprostranjenijih skupina sekundarnih biljnih metabolita sa više od 8.000 polifenolnih spojeva.^{2,3} Prema strukturi, biološkoj aktivnosti i biosintetskom putu razlikujemo flavonoide i neflavanoide.⁴ Flavonoidi su podjeljeni u šest glavnih potklasa: flavonoli, flavanoni, flavanoli, flavoni, antocijani i izoflavoni.⁴⁻⁶ Ostale grupe flavonoida uključuju manje prisutne halkone, dihidrohalkone, dihidroflavonole, flavan-3,4-diole, kumarine i aurone.² Ne flavonoidi uključuju fenolne kiseline (benzojeva kiselina i cimetna kiselina), stilbene, lignane, tanine i druge polifenole (kurkumin, gingerol).² Glavne izvore polifenola predstavljaju voće, povrće i pića, poput čaja i crnog vina.^{7,8,9} Njihov sadržaj u biljnim proizvodima određuju pedoklimatski i agronomski uslovi, kao i stepen zrelosti.⁷ Apsorpcija polifenola je uslovljena fitohemijskim osobinama (struktura molekula, lipofilnost, konstanta disocijacije i topivost), izravnom interakcijom s komponentama hrane i faktorima domaćina (crijevnim i sistemskim).^{7,9} Procjenjeni dnevni unos polifenola iznosi 1g.⁷

Ateroskleroza predstavlja vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama.⁸⁻¹¹ Definiše se kao hronična upalna bolest zidova velikih i srednjih arterija (predominantno aorte, karotidne arterije, koronarne arterije i arterije donjih ekstremiteta).⁸ Faktori rizika ateroskleroze su hiperholesterolemija, hipertenzija, pušenje cigareta, gojaznost, fizička neaktivnost, godine, porodična anamneza, dijabetes melitus, muški pol, ali i hipertrigliceridemija, hiperhomocisteinemija i hiperfibrinogenemije.^{9,11,12} Aterosklozu uzrokuje hronična upala u zidu krvnog suda indukovana neuravnoteženim metabolizmom lipida i narušenim imunološkim odgovorom.^{8,9} Oksidativna modifikacija LDL holesterola (engl. Low-density lipoprotein, LDL) (posredovana reaktivnim oblicima kiseonika, mijeloperoksidazom, lipoperoksidazom, nikotinamid adenin dinukleotid fosfatom) u oksidovani lipoprotein niske gustine (engl. Oxidized low-density lipoprotein, Ox-LDL), unutar ekstracelularnog matriksa subendotelnog prostora, indukuje endotelnu disfunkciju, stvaranje pjenastih ćelija, migraciju i naknadnu proliferaciju glatkih mišićnih ćelija krvnog suda (engl. *smooth muscle cell*, SMC), adheziju i agregaciju trombocita.^{8,10} Kliničke manifestacije ateroskleroze su uslovljene mjestom razvoja plaka i prisustvom tromboembolijskih promjena (infarkt miokarda, prolazni ishemijski napad i moždani udar, intermitentna klaudikacija, infarkt crijeva).⁹

Značajan broj istraživanja ukazuju na sposobnost određenih polifenola da odgode razvoj ateroskleroze.¹³⁻²⁰ Prema istim, polifenoli smanjuju taloženje lipida, oksidativni stres, upalu zida krvnog suda, proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija i endotelnu disfunkciju.¹³⁻²⁰

Uloga polifenola u razvoju ateroskleroze

Polifenoli modifikuju procese uključene u formiranje, napredovanje i eventualno puknuće aterosklerotskog plaka.¹³⁻²⁰ Polifenoli mogu značajno smanjiti apsorpciju lipida inhibiranjem emulzifikacije u tankom crijevu, inhibiranjem aktivnosti pankreasne lipaze, smanjenjem micelarne rastvorljivosti i precipitacije micelnog holesterola.¹³⁻¹⁶ Smanjena apsorpcija holesterololol uzrokuje povećanu proizvodnju mitohondrijalne ribonukleinske kiseline za LDL receptor u jetri.¹⁶ Smanjuju produkciju apolipoproteina B100 u jetri redukovanjem stvaranja estera holesterola, smanjenjem aktivnosti acil-CoA holesterol aciltransferaze i smanjenjem aktivnosti mikrosomalnog proteina za prenos triglicerida.¹⁵ Samim tim, polifenoli redukuju koncentraciju LDL-a u ekstracelularnom matriksu subendotelnog prostora.^{8,23} Smanjuju koncentraciju triglicerida putem smanjenja aktivnosti mikrosomalnog proteina za prenos triglicerida i mogućeg povećanja aktivnosti lipoproteinske lipase.¹⁵ Smanjena koncentracija triglicerida modifikuje kaskadu delipidacije, te redukuje koncentraciju LDL-a u plazmi.¹⁵

Polifenoli ostvaruju antioksidativno djelovanje na nekoliko načina.² Najučinkovitiji podrazumjeva neutralizaciju slobodnih radikala (prenos atoma vodonika iz aktivne hidroksilne grupa polifenola na slobodni radikal).² Sposobnost neutralizacije slobodnih radikala je uslovljena rasporedom i ukupnim brojem hidroksilnih grupa, stepenom polimerizacije, glikozidacijom, O-metilacijom i 2-3 dvostrukom vezom u konjugaciji s 4-keto grupom.² Antiupalno djelovanje polifenola podrazumjeva inhibiciju proinflamatornih enzima (lipooksigenaza, ciklooksigenaza-2, inducibilna azot oksid sintaza, nuklearni faktor- κ B, aktivirajući protein-1), te aktivaciju protein kinaze aktivirane mitogenom, protein kinaze-C, nuklearnog faktora eritroid 2-vezanog za faktor 2 i enzima faze-II detoksikacije antioksidansa.¹⁶⁻¹⁸ Polifenoli mogu inhibirati proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija zaustavljanjem ćelijskog ciklusa u S fazi mitoze (lomljenje lanca dezoksiribonukleinske kiseline u prisustvu jona bakra) i apoptozom.¹⁹ Nezavisno od svojih antioksidativnih efekata, polifenoli ostvaruju vazoprotektivno, antiagregaciono, antiaterogeno, vazorelaksantno i antihipertenzivno djelovanje aktiviranjem proizvodnje vazodilacionih faktora (azotni oksid, hiperpolarizirajući faktor izveden iz endotela, prostaciklin), inhibiranjem sinteze vazokonstriktornog endotelina-1 u endotelnim ćelijama, te inhibiranjem ekspresije dva glavna proangiogena faktora, faktora rasta vaskularnog endotela i matriks metaloproteinaze-2 u glatkim mišićnim ćelijama.²⁰ U endotelnim ćelijama polifenoli povećavaju nivo kalcijuma, indukuju redoks-senzitivnu aktivaciju fosfatidilinozitol 3 kinaza/Akt protein kinaza B puta i povećavaju ekspresiju sintaze azot oksida.²⁰ U glatkim mišićnim ćelijama, se odvija redoks-senzitivna inhibicija aktivacije puta protein kinaze aktivirane mitogenom p38 (inhibicija ekspresije gena vaskularnog endotelnog faktora rasta aktivirana faktorom rasta trombocita) i redoks-nezavisna inhibicija stvaranja matriks metaloproteinaze-2 indukovane trombinom.²⁰

Fenoli crvenog vina inhibiraju oksidaciju LDL, proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija i aktiviraju endotelnu azot oksid sintazu.²¹ Polifenoli nara smanjuju agregaciju trombocita.²¹ Flavonoidi tamne čokolade povećavaju plazmatski antioksidativni kapacitet i uzrokuju endotel zavisnu vazodilataciju.^{22,23} Katehini zelenog čaja se ugrađuju u čestice LDL i redukuju oksidaciju istih.²⁴ Flavonoidi u listovima hibiskusa sabdarife inhibiraju oksidaciju LDL-a.²⁵ Fenoli borovnice redukuju aktivnost signalnog puta proliferacije.²¹ Polifenoli iz ekstradjevičanskog maslinovog ulja suprimiraju nastajanje reaktivnih vrsta kiseonika, pospješuju nastanak azotnog oksida, inhibiraju angiogenezu, migraciju i proliferaciju vaskularnih ćelija i sprečavaju vaskularne ozljede uzrokovane naprednim krajnjim produktima glikacije.²⁶ Resveratrol, izorhamnetin, kurkumin i vanilinska kiselina smanjuju oslobađanje proupalnih citokina.²¹ Resveratrol smanjuje aktivaciju i agregaciju trombocita.²¹ Kurkumin redukuje proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija i smanjuje oksidativni stress.²¹

Metoda

Literatura je pretražena korištenjem ključnih riječi: polifenoli, ateroskleroza i kardiovaskularne bolesti. Pretraživanje je sprovedeno za period od 2001. do 2022. godine u okviru sledećih baza podataka: PubMed, Emabase, Scopus, SCin-dex i Hrčak. Zbog ograničenog broja dostupnih studija u pretraživanju baza nisu korišteni dostupni filteri. Nakon pročitanih sažetaka, radovi su detaljnije proučeni, te su isključeni oni koji ne odgovaraju postavljenom cilju istraživanja.

Ateroprotektivni učinak polifenola

Značajan broj istraživanja na životinjama su utvrdili integralnu povezanost polifenola s razvojem ateroskleroze.²⁷⁻³⁰ Istraživanje u Australiji ustanovilo je da specifični polifenoli u ishrani, predominantno kvercetin i teaflavin, mogu usporiti aterosklerozu kod miševa s uklonjenim genom za apolipoproteina E.²⁷ Prema istom, ateroprotektivni učinak ishrane bogate voćem i povrćem dijelom može biti rezultat učinka flavonoida.²⁷ Istraživanja na miševima s uklonjenim genom LDL receptora utvrdila su da upotreba voća i povrća ekvivalentna 8-9 porcija voća i povrća kod ljudi usporava razvoj aterosklerotskog plaka uzrokovanog aterogenim prehranom.²⁸ Slična istraživanja u Izraelu potvrdila su ateroprotektivno djelovanje polifenola grožđa.²⁹ Istraživanje s novozelandskim kunićima na aterosklerotičnoj ishrani u Španiji uočilo je ateroprotektivno djelovanje komponenti ekstradjevičanskog maslinovog ulja.³⁰ Hidroksitirozol je poboljšao funkciju endotela, dok je skvalen smanjio fibrozu plaka.³⁰

Ateroprotektivni učinak polifenola bio je predmet mnogobrojnih istraživanja s ljudima.³¹⁻³⁸ Multicentrična, randomizovana, kontrolisana studija PREDIMED u

Španiji, u trajanju od 8 godina, u kojoj je učestvovalo 7.447 osoba s visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti, ustanovila je da mediteranska dijeta na bazi povrća bogatog nezasićenim masnim kiselinama, obogaćena maslinovim uljem, usporava progresiju supkliničke ateroskleroze (mjerene ultrazvukom karotidnih arterija).³¹ Podstudija PREDIMED studije, u kojoj je učestvovalo 1.139 osoba s visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti, uočila je značajnu inverznu korelaciju između jednogodišnjeg unosa polifenola i cirkulišućih inflamatornih molekula povezanih s aterosklerozom.³² Dvostruko slijepo randomizovano unakrsno kontrolisano istraživanje s 24 odrasle ženske osobe prosječne starosti 26 godina potvrdilo je ateroprotektivnu ulogu polifenola.³³ Prema istom, ishrana bogata polifenolima poboljšava funkciju endotela, čime se stimuliše sistem azot oksid sintaze i smanjuje oksidacija LDL (predominantno hidroksitirozol i njegovi derivati).³³ Prospektivna kohortna studija u Danskoj tokom 23 godine, u kojoj je učestvovalo 53.552 osobe, utvrdila je da je unos polifenola (1000 mg/dan) povezan s 14% manjim rizikom od aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti (9% ishemijska bolest srca, 9% ishemijski moždani udar i 32% bolest perifernih arterija).³⁴ Najznačajnija asocijacija je potvrđena bolest u bolesti perifernih arterija i aterosklerotske kardiovaskularne bolesti pušača i osoba s zloupotrebom alkohola.³⁴ Pretile osobe su imale nisku povezanost, što bi se moglo objasniti promjenom u crijevnom mikrobionu i narušenom biokonverzijom flavonoida u debelom crijevu.^{34,35} Dvostruko slijepo randomizovano kontrolisano istraživanje u Mađarskoj među osobama sa infarktomiokarda ustanovilo je da unos resveratrola (bez konzumiranja alkohola) usporava razvoj ateroskleroze kod osoba sa koronarnom arterijskom bolešću.³⁶ Istraživanje među 558 muškaraca starosti 40–49 godina s povišenim ukupnim holesterolom u serumu i/ili visokim koronarnim rizikom utvrdilo je da konzumacija voća i bobičastog voća bogatog polifenolima može usporiti napredovanje ateroskleroze karotidnih arterija.³⁷ Metaanaliza 7 studija, koje su uključivale 133 učesnika koji su koristili raznovrsnu hranu i suplemente bogate hidroksitirozolom, kvercetinom i resveratrolom (45–1015 mg/100 g), u trajanju do 145 dana, ustanovile su redukciju lipida i inflamatornih markera.³⁸

S druge strane, istraživanje miševa s uklonjenim genom Apolipoproteina E u Sjedinjenim Američkim Državama utvrdilo je da polifenoli crvenog vina ne smanjuju veličinu formiranog aterosklerotskog plaka, kao ni sadržaj kolagena u istim.³⁹ Slično istraživanje u Kanadi uočilo je da katehin u mladim miševa štiti od razvoja ateroskleroze.⁴⁰ U starijih miševa s razvijenim aterosklerotskim plakom katehin pogoduje daljoj endotelnoj disfunkciji i adheziji leukocita.⁴⁰ Sistematski pregled i metaanaliza 35 prospektivnih kohortnih istraživanja u Češkoj uočila je da umjereno pijenje crnog čaja, manje od 4 šolje dnevno, ima ateroprotektivan učinak, dok konzumacija od 4 do 6 šolja dnevno predisponira aterosklerozu.⁴⁰ Ovaj učinak je uslovljen sadržajem kofeina u crnom čaju.⁴¹ U istom istraživanju je postojala značajna inverzna korelacija između pijenja zelenog čaja i razvoja ateroskleroze u azijskoj, ali ne i zapadnoj populaciji.⁴¹

Istraživanja u Kini utvrdila su da konzumiranje voća bogatog polifenolima nema ateroprotektivni učinak u osoba s visokim rizikom od kardiovaskularnih bolesti.⁴² Jedan od mogućih razloga je da više od četvrtine navedene populacije ima hiperglikemiju koja se pogoršava visokim unosom fruktoze.⁴²

Zaključak

Polifenoli mogu smanjiti oksidativni stres, upalu zida krvnog suda, proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija i endotelnu disfunkciju. Značajan broj istraživanja ukazuje na sposobnost određenih polifenola da odgode razvoj ateroskleroze. Samim tim, suplementacija polifenolima predstavlja potencijalnu alternativu tradicionalnim farmakološkim sredstvima s relativno ograničenim nuspojavama. Široka upotreba polifenola zahtijeva dalja istraživanja biodostupnosti, apsorpcije i transformacije. Neophodno je utvrđivanje učinka pojedinačnih polifenola, kao i interakcije s drugim bioaktivnim jedinjenjima, definisanje dijetalnog referentnog unosa i sigurnost upotrebe u određenim subpopulacijama.

Literatura

1. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*. 2010; 2(12): 1231–46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257627/>
2. Balta V. Bioraspoloživost, metabolizam i antioksidacijska sposobnost polifenola u organima miša C57BL/6, doktorska disertacija. Prirodoslovno-matematički fakultet, biološki odsjek Sveučilišta u Zagrebu. 2018. Dostupno na: <https://core.ac.uk/download/pdf/185641849.pdf>.
3. Truzzi F, Tibaldi C, Zhang Y, Dinelli G, D Amen E. An Overview on Dietary Polyphenols and Their Biopharmaceutical Classification System (BCS). *Int J Mol Sci*. 2021; 22(11): 5514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8197262/>
4. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009; 2(5): 270–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2835915/>
5. Kamenjašević M, Oršolić N, Matković A, Matković BR. Učinkovitost polifenolne prehrane na zdravlje i funkcionalnu sposobnost sportaša i rekreativaca. *Hrvat. Športskomed. Vjesn*. 2017; 32: 5–21. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/197945>
6. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*. 2016; 5: e47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5465813/>.
7. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 79 (5): 727–747. Available at: <https://academic.oup.com/ajcn/article/79/5/727/4690182>

8. Abdulsalam H, Alfarisi H, Hamad Mohamed ZB, Bin Ibrahim M. Basic pathogenic mechanisms of atherosclerosis. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2022; 9: 1: 359–371. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2314808X.2020.1769913>
9. Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol*. 2002; 7(1): 40–53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716189/>
10. Leiva E, Wehinger S, Guzmán L, Orrego R. Role of Oxidized LDL in Atherosclerosis. In (Ed.). *Hypercholesterolemia*. IntechOpen. 2015. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/47808>
11. Crowther MA. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 2005(1): 436–441. Available at: <https://ashpublications.org/hematology/article/2005/1/436/19259/Pathogenesis-of-Atherosclerosis>
12. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New Risk Factors for Atherosclerosis and Patient Risk Assessment. *Circulation*. 2004; 109(23supl 1): 15–19. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000131513.33892.5b>
13. Chen Y, She Y, Shi X, Zhang X, Wang R, Menl K. Green tea catechin: does it lower blood cholesterol? *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*. 2020; 559: 012027. Available at: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/559/1/012027/pdf>
14. Zheng XX, Xu YL, Li SH, Liu XX, Hui R, Huang XH. Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 94(2): 601–610. Available at: <https://academic.oup.com/ajcn/article/94/2/601/4597944v>
15. Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective Effects of Dietary Polyphenols. *The Journal of Nutrition*. 2005; 135(10): 2291–2294. Available at: <https://academic.oup.com/jn/article/135/10/2291/4669864>
16. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: 7432797. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5055983/>
17. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*. 2018; 10(11): 1618. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266803/>
18. Andriantsitohaina R, Auger C, Chataigneau T, Étienne-Selloum N, Li H, Martínez M et al. Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols. *British Journal of Nutrition*. 2012; 108(9): 1532–1549. Available at: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/molecular-mechanisms-of-the-cardiovascular-protective-effects-of-polyphenols/19A4A5654AD711DAA76CAE-61C5957B69>
19. Araim O, Ballantyne J, Waterhouse AL, Sumpio BE. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation with red wine and red wine polyphenols. *Journal of Vascular Surgery*. 2002; 35(6): 1226–1232. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741521402396848>

20. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15464042/>
21. Cheng YC, Sheen JM, Hu WL, Hung YC. Polyphenols and Oxidative Stress in Atherosclerosis-Related Ischemic Heart Disease and Stroke. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/8526438/>
22. Storniolo CE, Rosello-Catafau J, Pinto X, Mitjavila MT, Moreno JJ. Polyphenol fraction of extra virgin olive oil protects against endothelial dysfunction induced by high glucose and free fatty acids through modulation of nitric oxide and endothelin-1. *Redox Biology.* 2014; 2: 971–977. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/8526438/>
23. Mathur S, Devaraj S, Grundy SM, Jialal I. Cocoa Products Decrease Low Density Lipoprotein Oxidative Susceptibility but Do Not Affect Biomarkers of Inflammation in Humans. *The Journal of Nutrition.* 2002; 132(12): 3663–3667. Available at: <https://academic.oup.com/jn/article/132/12/3663/4712128>
24. Suzuki-Sugihara N, Kishimoto Y, Saita E et al. Green tea catechins prevent low-density lipoprotein oxidation via their accumulation in low-density lipoprotein particles in humans, *Nutrition Research.* 2016; 36(1): 16–23. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0271531715002699>
25. Chen JH, Lee MS, Wang CP, Hsu CC, Lin HH. Autophagic effects of Hibiscus sabdariffa leaf polyphenols and epicatechin gallate (ECG) against oxidized LDL-induced injury of human endothelial cells. *European Journal of Nutrition.* 2017; 56(5): 1963–1981. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00394-016-1239-4>
26. Vauzour D, Rodriguez-Mateos A, Corona G, Oruna-Concha MJ, Spencer JP. Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanisms of action. *Nutrients.* 2010; 2(11): 1106–31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257622/>
27. Loke WM, Proudfoot JM, Hodgson JM, McKinley AJ, Hime N, Magat M et al. Specific dietary polyphenols attenuate atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice by alleviating inflammation and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(4): 749–57. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/atvba-ha.109.199687>
28. Guo W, Kim SH, Wu D, Li L, Ortega EF, Thomas M. et al. Dietary Fruit and Vegetable Supplementation Suppresses Diet-Induced Atherosclerosis in LDL Receptor Knockout Mice, *The Journal of Nutrition.* 2021; 151(4): 902–910. Available at: <https://academic.oup.com/jn/article/151/4/902/6131865>
29. Fuhrman B, Volkova N, Coleman R, Aviram M. Grape Powder Polyphenols Attenuate Atherosclerosis Development in Apolipoprotein E Deficient (E0) Mice and Reduce Macrophage Atherogenicity. *The Journal of Nutrition.* 2005; 135(4): 722–728. Available at: <https://academic.oup.com/jn/article/135/4/722/4663757>
30. Bullon P, Quiles JL, Morillo JM, Rubini C, Goteri G, Granados-Principal S. Gingival vascular damage in atherosclerotic rabbits: Hydroxytyrosol and squalene benefits. *Food*

- and Chemical Toxicology. 2009; 47(9): 2327–2331. Available at: <https://www.science-direct.com/science/article/abs/pii/S0278691509002968?via%3Dihub>
31. Martínez-González MA, Salas-Salvado J, Estruch R, Corella D, Fito M, Ros E. Benefits of the Mediterranean diet: insights from the PREDIMED study. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2015; 58(1): 50–60. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033062015000286?via%3Dihub>
 32. Medina-Remón A, Casas R, Tresserra-Rimbau A, Ros E, Martínez-González MA, Fito M et al. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83: 114–128. Available at: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12986>
 33. Moreno-Luna, Rocio Muñoz-Hernandez, Maria L. Miranda, Alzenira F. Costa, Luis Jimenez-31. Jimenez R, Vallejo-Vaz AJ, Muriana FJG, Villar J, Stiefel P. Olive Oil Polyphenols Decrease Blood Pressure and Improve Endothelial Function in Young Women with Mild Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2012; 25(12): 1299–1304. Available at: <https://academic.oup.com/ajh/article/25/12/1299/231681>
 34. Dalgaard F, Bondonno NP, Murray K, Bondonno CP, Lewis JR, Croft KD et al. Associations between habitual flavonoid intake and hospital admissions for atherosclerotic cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Lancet Planet Health*. 2019; 3: 450–59. Available at: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2542-5196%2819%2930212-8>
 35. Cassidy A, Minihane AM. The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105(1): 10–22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5183723/>
 36. Magyar K, Halmosi R, Palfi A, Feher G, Czopf L, Fulop A et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012; 50(3): 179–87. Available at: https://www.researchgate.net/publication/221743193_Cardioprotection_by_resveratrol_A_human_clinical_trial_in_patients_with_stable_coronary_artery_disease
 37. Ellingsen I, Hjerkin E, Seljeflot I, Arnesen H, Tonstad S. Consumption of fruit and berries is inversely associated with carotid atherosclerosis in elderly men. *British Journal of Nutrition*. 2008; 99(3): 674–681. Available at: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/consumption-of-fruit-and-berries-is-inversely-associated-with-carotid-atherosclerosis-in-elderly-men/FAC71CD83395EA2436A-0191BED21C442>
 38. Speer H, D’Cunha NM, Botek M, McKune AJ, Sergi D, Georgousopoulou D et al. The Effects of Dietary Polyphenols on Circulating Cardiovascular Disease Biomarkers and Iron Status: A Systematic Review. *Nutrition and Metabolic Insights*. 2019; 12. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1178638819882739>
 39. Bentzon JF, Skovenborg E, Hansen C, Møller J, Saint-Cricq de Gaulejac N, Proch J. Red Wine Does Not Reduce Mature Atherosclerosis in Apolipoprotein E–Deficient Mice. *Circulation*. 2001; 103(12): 1681–1687. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.103.12.1681>

40. Gendron ME, Théorêt JF, Mamarbachi AM, Drouin A, Nguyen A, Bolduc W. Late chronic catechin antioxidant treatment is deleterious to the endothelial function in aging mice with established atherosclerosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2010; 298: 6, H2062–H2070. Available at: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.00532.2009>
41. Yang X, Dai H, Deng R, Zhang Z, Quan Y, Giri M, Shen J. Association between tea consumption and prevention of coronary artery disease: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Front Nutr.* 2022; 9: 1021405. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9729734/?fbclid=IwAR24VI7k7PsCKfDNULjkmZtZBJ-4D7Eza-oTgxDVV-UpHqtzE1TFh5I_lzY8
42. Zhu F, Qin Y, Bi Y, Su J, Cui L, Luo P et al. Fresh vegetable and fruit consumption and carotid atherosclerosis in high-cardiovascular-risk population: a cross-sectional study in Jiangsu, China. *Cad Saude Publica.* 2021; 37(5): e00033020. Available at: <https://www.scielosp.org/article/csp/2021.v37n5/e00033020/>