

# FLAVONÓIDES E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: AÇÃO ANTIOXIDANTE

FLAVONOIDS AND CARDIAC DISEASE: ANTIOXIDANT ACTION

VANESSA PATROCÍNIO DE OLIVEIRA\*, ANA CRISTINA ROCHA ESPESCHIT\*, MARIA DO CARMO GOUVEIA PELUZIO\*\*

## RESUMO

As doenças cardiovasculares ainda são a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Além dos conhecidos métodos de prevenção e cura, estudos vêm demonstrando o efeito de substâncias antioxidantes na prevenção dessas doenças, entre elas os flavonóides. Esses compostos têm estrutura fenólica e estão distribuídos no reino vegetal em diversas espécies. A atividade antioxidante dos flavonóides é atribuída a seus radicais fenólicos que atuam como doadores de prótons. Parecem inibir também as reações formadoras de radicais livres, como a reação de Fenton. Diversos estudos laboratoriais e epidemiológicos vêm demonstrando a ação dos flavonóides como poderoso antioxidante, atuando significativamente na redução do risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

**Palavras-chave:** Flavonóides; Doenças cardiovasculares/prevenção & controle; Antioxidantes.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares englobam uma magnitude de doenças que vão além da arteriosclerose, incluindo cardiopatias isquêmicas e doença arterial coronariana. Essas doenças têm como sua principal causa a obstrução de vasos devido à formação de depósitos de gordura (xantoma), diminuindo a luz vascular.<sup>1</sup>

As doenças cardíacas, distribuídas ao redor do planeta, chegam a custar ao governo americano \$95 bilhões de dólares por ano em tratamento cirúrgico e emergencial.<sup>2</sup> No Brasil, são a principal causa de morte da população.<sup>3</sup> Os fatores de risco clássicos: alta taxa de colesterol na lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) no sangue e dieta rica em gorduras explicam dois terços dos casos clínicos.<sup>4</sup> Porém, muitos fatores na gênese do ateroma ainda não estão bem esclarecidos e vão além da alta concentração de gorduras como o colesterol.<sup>5,6,7</sup>

A placa de ateroma é formada por uma lesão vascular que induz a agregação monocitária na íntima, onde ocorre sua ativação em macrófagos. Os macrófagos endocitam as moléculas de LDL-c, principalmente as moléculas anômalas que não são degradadas, acumulando-se no citoplasma da célula, formando as células espumosas, elemento característico do início da lesão.<sup>5</sup> De modo geral, a oxidação da LDL-c no plasma sanguíneo é baixa, devido à ação de substâncias antioxidantes.<sup>6</sup>

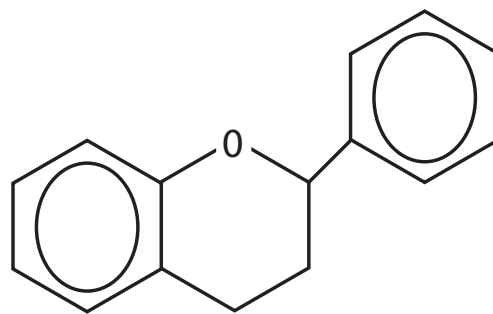
Existem vários tipos de substâncias com ação antioxidante: *alfa-tocoferol*, *beta-caroteno*, ácido ascórbico, metais antioxidantes, probucol, flavonóides, entre outros.

Os flavonóides são espécies não-nutritivas presentes em alimentos do reino vegetal, como chás, maçã, cebola, uva, brócolis, chicória, aipo e vinho. Tem sua atividade antioxidante atribuída aos radicais fenólicos de sua estrutura.

## OS FLAVONÓIDES: ESTRUTURA E FONTES ALIMENTARES

Possuem estrutura básica formada por C6-C3-C6 (Fig. 1).<sup>8</sup> Dependendo do número, lugar e combinação dos grupamentos participantes da molécula, os flavonóides podem ser classificados em: antocianinas, flavonas, flavonóis, auronas, caconas, isoflavonas, flavononas, catequinas e dihidroflavonois.<sup>8</sup>

Os flavonóides são compostos fenólicos encontrados em diversos alimentos do reino vegetal, como maçã, repolho, uva, cebola, brócolis, chicória, aipo, chá, soja e cacau.<sup>1, 6,8,9,10,11</sup>



**Figura 1** - Estrutura básica dos flavonóides

Fonte: Cook e Sammans (1996)

Os flavonóides possuem várias atividades biológicas, como ação antiinflamatória, antiviral, antibacteriana, antialérgica e vasodilatadora, e estão associados à prevenção de doenças crônicas, como o câncer e as doenças cardiovasculares.<sup>1,6,8</sup> Suas fontes alimentares são várias, entre elas citam-se:

\* Acadêmicas, Curso de Nutrição, Universidade Federal de Viçosa.

\*\* Profª Adjunto, Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa.

Endereço para correspondência  
Drª Maria do Carmo Gouveia Peluzio  
Av. P.H. Rolfs, s/n  
Departamento de Nutrição e Saúde - Campus UFV - Viçosa - MG  
Cep: 36.570-000  
E-mail: mpeluzio@ufv.br

**Chás:** os chás possuem considerável quantidade de flavonóides, apesar desta ainda não ser precisa, e constitui a principal fonte de flavonóides da dieta oriental. O consumo de chá é um hábito antigo, principalmente na população oriental, sendo considerada a segunda bebida mais consumida no mundo, depois da água.<sup>10,12,13</sup> Existem dois tipos principais de chás: chá verde (*Camellia senensis*) consumido quase que exclusivamente na Ásia e em países norte-africanos, cujos principais flavonóides são as catequinas e flavonol glicosídico; chá preto, representando aproximadamente 80% do consumo no mundo inteiro, cujos flavonóides são as catequinas que, com o processo de fermentação, são enzimaticamente oxidadas, formando teaflavona e bisflavodisand thearubigin.<sup>10,11</sup> Em estudos animais, tanto o chá preto como o chá verde parecem apresentar a mesma eficácia na prevenção da tumorigênese.<sup>14</sup>

**Uvas e vinhos:** os compostos polifenólicos são encontrados em maior quantidade em vinhos tintos (1000-4000mg/l) que em vinhos brancos (200-300mg/l), estando em sua maioria solubilizados em água.<sup>11</sup> Os principais flavonóides das uvas e, conseqüentemente, dos vinhos são os flavonóis, ácidos fenólicos, antocianinas, encontrados na casca, e catequinas, encontradas nas sementes e polpa. Também são encontradas proantocianinas<sup>15</sup>, epicatequina, malvidina, cianidina, miricetina e quercitina.<sup>16</sup>

**Cacau:** os compostos fenólicos do cacau são os flavonóis monoméricos, epicatequina, procianidina oligomérica, flavona, antocianina e quercitina glicosídica.<sup>11</sup>

**Soja:** os principais flavonóides da soja são a isoflavona e seus derivados daidzeína, genisteína e gliciteína.<sup>17</sup>

## HIPÓTESE OXIDATIVA DA LDL E AÇÃO DOS FLAVONÓIDES ANTIOXIDANTES

A hipótese da modificação da LDL-c é subdividida em dois estágios: a primeira fase ocorre antes da ativação monocitária e caracteriza-se pela baixa peroxidação lipídica e alteração da Apo B; nesse estágio, a LDL-c é minimamente oxidada (MM-LDL-OX).<sup>7</sup> A segunda fase inicia-se com a ativação de monócitos em macrófagos e forma-se a LDL-c altamente oxidada (LDL-OX) que, além da oxidação lipídica, sofre oxidação protéica. Essa LDL-c modificada passa a não ser mais reconhecida pelos receptores de membranas celulares comuns, sendo reconhecida por receptores acetilados (removedores, scavengers) e/ou oxidados presentes nos macrófagos, que tem sua captação aumentada. A LDL-OX, além da formação das células espumosas, induz efeitos biológicos diversos (inflamação especializada), podendo acentuar a lesão endotelial e ativação de suas células (liberação de ânion superóxidos formando endoperóxidos cíclicos e prostaglandinas).<sup>18</sup>

O processo de oxidação da LDL-c ocorre em cascata, com a mediação de espécies reativas de oxigênio (ROS), processo catalisado por metais de transição ou ceruloplasmina. Inicia-se com os ácidos graxos poliinsaturados dos fosfolípidos da superfície da lipoproteína, propagando-se até o colesterol e, por fim, degradando a Apo B 100. As ROS reagem com o hidrogênio de ácidos graxos poliinsaturados, formando o radical lipídico, que reage com o oxigênio, formando radical peróxido, que gera mais radicais livres, formando uma cascata de eventos oxidativos.<sup>6</sup>

Os flavonóides atuam como removedores dos íons superóxidos e radicais hidroxil e “doam” átomo de hidrogênio para o radical peroxil, formando o radical flavonol. Também atuam quelando metais participantes da reação de Fenton, produtora de espécies reativas de oxigênio.<sup>8,9,10,11</sup>

## EFEITO DO PROCESSAMENTO E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Os flavonóides, com sua capacidade antioxidante, podem contribuir significativamente para a saúde humana, reduzindo o risco de doenças cardiovasculares<sup>7,19</sup>, além de seus efeitos biológicos como antibacteriano, antiviral<sup>20</sup>, antiinflamatório, antialérgico<sup>21</sup> e vasodilatador<sup>22</sup>. Porém, os resultados das pesquisas são ainda contraditórios e põem em dúvida essa bioatividade no organismo, podendo haver alguma alteração nessas substâncias, quando processadas.

Liebert et al.<sup>19</sup> mostraram que, ao se submeter chá verde e preto a diferentes condições de fervura e processamento (folhas de chá picadas e cortadas), a capacidade antioxidante, assim como o conteúdo de substâncias polifenólicas, aumenta com o tempo de fervura e quando as folhas do chá são picadas antes da fervura.<sup>19</sup>

Dekker et al.<sup>23</sup> estudaram a atividade antioxidante do suco de maçã e do chá depois do processamento, utilizando ratos (machos) com lipoperoxidação induzida. Concluíram que o processo convencional de se produzir o suco reduz significativamente a quantidade de flavonóides. Já na infusão de chá, a atividade antioxidante é afetada de acordo com o tempo e temperatura de infusão<sup>23</sup>.

Langley-Evans<sup>13</sup> estudou diferentes tipos de preparações de chá verde e preto. Levando em consideração o preparo doméstico mais comum, analisou a atividade antioxidante usando a redução do clorideto de ferro ligado ao cromóforo. Concluiu que a máxima capacidade antioxidante foi obtida em chás feitos com água em infusão a 90°C por dois minutos e adicionado ou não a leite desnatado.<sup>13</sup>

Talcott e Lee<sup>24</sup> estudaram a conservação da concentração de flavonóides e capacidade antioxidante de vinhos e sucos feitos à base de uva *vitis rotundifolia*. Observaram que tanto o vinho branco como o tinto tinham teor mais alto de polifenóis após estoque de 60 dias do que

os sucos feitos sob prensa. A capacidade antioxidante é mais afetada pelo tempo de estoque que a temperatura de armazenamento. Ressaltaram, portanto, que os métodos de processamento têm influência na concentração de flavonóides antioxidantes e que também a fermentação e o tempo de estoque têm importância na manutenção da capacidade antioxidante dos produtos.<sup>24</sup>

## ESTUDOS DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DOS FLAVONÓIDES

### Estudos *in vitro*

Estudos *in vitro* mostraram a grande capacidade de flavonóides inibirem a oxidação da LDL-c, chegando a ser superior à de antioxidantes clássicos, como o alfa-tocoferol.<sup>25</sup> Apesar dessa alta capacidade antioxidante, não se sabe ao certo qual seria o mecanismo de ação desses compostos. Cook e Samman<sup>8</sup> sugeriram que os flavonóides podem reduzir a formação de ROS ou proteger o alfa-tocoferol da LDL-c contra a oxidação.

Estudo feito por Cherubini et al.<sup>10</sup> utilizaram os principais antioxidantes polifenólicos do chá, denominados BTL (black tea polifenols) e BTP (black tea extract). Adicionaram esses produtos ao plasma humano, com substâncias pró-radicais livres, comprovando que a epicatequina gálica (EGEG) contida nos extratos de BTL e BTP reduziram a peroxidação no plasma. Nesse experimento a ação de flavonóides foi a de removedores de radical peróxil.<sup>10</sup>

No estudo desenvolvido por Moridani et al.<sup>26</sup>, mostrou-se que flavonóides complexados com metais como o Cu<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> e Fe<sup>3+</sup> obtiveram mais atividade removedora de radical superóxido que os flavonóides não complexados.<sup>26</sup>

Verstraeten et al.<sup>27</sup> estudaram o efeito antioxidante de determinados polifenóis (epicatequina e catequina) sobre a membrana de lipossomos. Quando induziram a oxidação dos lipossomos por ROS, os polifenóis inibiram a oxidação lipídica devido à sua interação com grupos hidroxil dos fosfolipídeos da membrana. Assim, concluíram que flavonóides e procianidinas podem reduzir a oxidação de membranas celulares por restringirem o acesso de ROS e a cascata de eventos da oxidação lipídica à matriz hidrofóbica da membrana.<sup>27</sup>

### Estudos *in vivo*

Estudos epidemiológicos correlacionaram a ingestão de flavonóides de chá e vinho com baixos índices de doenças cardiovasculares.<sup>7,11</sup> No entanto, os resultados desses estudos, comparados aos procedidos em laboratório com animais ou humanos, ainda apresentam controvérsias.

Em alguns estudos, os efeitos dos flavonóides foram relatados como significantes, diminuindo o colesterol sé-

rico<sup>10,28</sup>, índice aterogênico<sup>28,29</sup>, peso e deposição de lipídeos no fígado de ratos e hamsters.<sup>28</sup>

Tanto os flavonóides encontrados no chá verde quanto no chá preto apresentaram redução da oxidação da LDL-c25. Em ratos alimentados com 2,5% de chá verde na dieta, por longo tempo observou-se a redução de triglicérides e colesterol, aumento na atividade enzimática da superóxido dismutase, sem danos no fígado e nos rins.<sup>30</sup> Estudos justificam a redução do colesterol plasmático pela precipitação do mesmo e eliminação fecal<sup>31</sup> e até mesmo a alteração da atividade enzimática na biossíntese do colesterol.<sup>32</sup>

Em coelhos alimentados com dieta suplementada com citrusflavonóides (5% de narangina e 15% de naringerina) observou-se diminuição plasmática de colesterol, LDL-c e redução da atividade da enzima acil colesterol coenzima A aciltransferase (ACAT) hepática. Também se verificou redução nas estrias gordurosas das aortas dos coelhos, sugerindo efeito antiaterogênico dos flavonóides.<sup>33</sup>

Estudo com rato ODS (que não sintetizam ácido ascórbico) examinou a capacidade de os flavonóides do chá verde modificarem a oxidação da LDL-c. Os ratos receberam dieta contendo 25mg de ácido ascórbico por quilograma de dieta. Além de 25mg de ácido, a dieta continha 8g de flavonóides do chá verde por quilograma da dieta. Verificou-se que a dieta contendo flavonóides diminuiu a oxidação da LDL-c através do seu efeito na recuperação do  $\alpha$ -tocoferol da LDL-c e/ou ácido ascórbico.<sup>9</sup>

Estudos citados por Dufresne et al.<sup>12</sup> mostraram que quando humanos foram submetidos a consumo agudo de chá, não houve efeito ou este foi de forma insignificante. Sugeriram que esse fato poderia ser explicado pela baixa bioatividade desses polifenóis em humanos. Ainda, sugeriram que o consumo sistemático desses compostos poderia ter ação protetora.<sup>12</sup>

No estudo de Rotterdam<sup>7</sup> foram avaliados 7.983 homens e mulheres com 55 anos de idade, durante 34 meses, associando-se idade, sexo, índice de massa corporal, fumo, educação, alcoolismo e consumo de café, chá, vitaminas antioxidantes e total de energia. Verificou-se uma associação inversa entre o consumo de chá e a intensidade da aterosclerose aórtica. Essa associação foi maior em mulheres que em homens.<sup>7</sup> Stein et al.<sup>33</sup> estudaram o efeito dos flavonóides contidos no vinho tinto e suco de uvas sobre a vasodilatação em aortas de ratos e artérias coronarianas humanas. Relataram que o consumo de vinho ou suco de uva, em curto prazo, melhorou o fluxo mediato da vasodilatação e diminuiu a susceptibilidade da LDL-c à oxidação, concluindo que o consumo de produtos das uvas pode proteger o organismo contra doenças cardiovasculares.<sup>34</sup>

Young et al.<sup>34</sup> perceberam que uma alta ingestão de uva-passa e suco de maçã tinha efeito pró-oxidante nas proteínas do plasma, apesar de a taxa de oxidação lipídica ter diminuído.

Aviran et al.<sup>29</sup>, em estudo com humanos, relataram que, após o consumo de suco de romã, houve redução da agregação de LDL- c e aumento de 20% da atividade de uma HDL esterase, protegendo a molécula contra a peroxidação lipídica. Quando o estudo foi realizado em camundongos Apo E deficientes, houve redução da oxidação da LDL-c pelos macrófagos peritonais e também do tamanho da lesão aterosclerótica. Os resultados levaram à conclusão que os antioxidantes do suco de romã têm ação antiaterogênica.<sup>6</sup>

Quando Cui et al.<sup>35</sup> estudaram o efeito do consumo de uvas na reperfusão após isquemia cardíaca, em ratos machos, perceberam que houve proteção do coração quando o consumo era de 100 ou 200mg de uva/Kg de peso, mostrando o efeito benéfico dos antioxidantes presentes na uva. Auger et al.<sup>28</sup>, avaliando hamsters hipercolesterolêmicos, descobriram que, apesar do etanol complementar o efeito benéfico das substâncias polifenólicas do vinho tinto, o consumo de vinho tinto sem álcool pode prevenir o desenvolvimento de aterosclerose.

## CONCLUSÃO

Os flavonóides são substâncias de grande importância para a saúde, principalmente no que diz respeito às suas propriedades antioxidantes. Vários estudos demonstram o efeito cardioprotetor dessas substâncias fenólicas, refletido principalmente na redução da LDL-c e da peroxidação lipídica das lipoproteínas. No entanto, a quantidade e o tempo necessários de consumo de fontes de flavonóides para a obtenção dos efeitos benéficos desses compostos ainda são incertos, havendo necessidade de mais estudos para verificar-se o efeito do consumo regular, de uma possível suplementação e das fontes de flavonóides mais disponíveis ao consumo dos brasileiros, já que as principais fontes citadas na literatura (uva e chá) não fazem parte do nosso hábito alimentar.

## ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the main cause of death in Brazil and in the world. Beyond the known kinds of prevention and cure, some studies are showing the capacity of antioxidant substances to prevent these diseases, inside this group there are the flavonoids. These compounds have a phenolic structure and they are spread in the nature in a lot of vegetable's species. The antioxidant flavonoids activity has been attributed by their phenolic radicals that works as protons-donating. The flavonoids can also inhibit free radicals production reactions as Fenton's Reaction. Experimental and epidemiologic studies show the capacity of flavonoids as a powerful antioxidant. They can reduce the risk of development of cardiovascular disease.

**Key-words:** Flavonoids; Cardiovascular Disease/prevention & control; Antioxidants.

## REFERÊNCIAS

1. Grundy SM. Absorption and metabolism of dietary cholesterol. Annual Review of Nutrition, Palo Alto, 1983; 3: 71-96.
2. Lefer DJ, Granger N. Oxidative stress and cardiac disease. Am J of Medicine 2000; 109: 315-23.
3. <http://www.saude.gov.br/bvs>. <capitulado em dezembro de 2003>.
4. Maxwell SRJ. Coronary artery disease- free radical damage, antioxidant protection and the role of homocysteine. Basic Research in Cardiology 2000; 95: 165-71.
5. Vieira EC. Doenças nutricionais. In: Bogliollo. Patologia Geral. 2ed. Belo Horizonte: Guanabara Koogan; 1998: 273-96.
6. Batolouni M. Hipótese oxidativa da aterosclerose e emprego dos antioxidantes na doença arterial coronariana. Arq Bras Cardiol 1997; 68: 55-61.
7. Geleijnse JM, Launer LJ, Hofman A, Pols Hap, Witteman J. Tea flavonoids may protect against atherosclerosis; the Rotterdam study. Am Med Soc 1999; 159: 2170- 2174.
8. Cook NC, Sammans S. Flavonoids- Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. J Nutr Biochem 1996; 7: 66-76.
9. Kasaoka S, Hase K, Morita T, Kiriya S. Green tea flavonoids inhibits the LDL oxidation on osteogenic disorders rats fed a marginal ascorbic acid diet. J Nutr Biochem 2002; 13:96-102
10. Cherubini A, Beal MF, Frei B. Black tea increase the resistance of human plasma to lipid peroxidation. Free Radical Biology Medicine 1999; 27: 381-87.
11. Dreosti IE. Antioxidant polyphenols in tea, cocoa and wine. Nutrition 2000; 16 : 692-94.
12. Dufresne CJ, Farnworth ER. A review of latest research findings on the health promotion properties of tea. J Nutr Biochem 2001; 12: 404-421.
13. Langley-Evans SC. Antioxidant potential of green tea and black tea using the ferric reducing power (FRAP) assay. International J of Food science and Nutrition 2000; 51: 181-88.
14. Wiseman S, Mulder T, Rietveld A. Tea flavonoids: bioavailability *in vivo* and the effects on cell signaling pathways *in vitro*. Antioxidant & Redox Signalling 2001; 3:1009-1021.
15. <http://www.oxiline.com.br/Alimentosfuncionais.pdf> <capitulado em dezembro de 2003>
16. <http://winexperts.terra.com.br/arquivos/saude4.html> <capitulado em dezembro de 2003>
17. Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology and implications for human health of soy isoflavones. American Journal of Nutrition 1998; 134: 1333S- 1343S.
18. Jialal I & Devaraj S. The role of oxidized low density lipoprotein in atherosclerosis. J. Nutr 1996; 126: 1053S-1057S
19. Liebert M, Licht V, Böhm V, Biisch R. antioxidant properties and total phenolics content of green and black tea under diffe-



- ret brewing conditions. *European Food Research and Technology* 1999; 208: 217-220.
20. Middleton E, Jr and Kandaswami C. The impact of plant flavonoids on mammalian biology: Implications for immunity, inflammation and cancer. In *The flavonoids: Advances in research since 1986* (HARBORNE JB). Chapman and Hall, London, UK 1993: 619-652.
  21. Hope WC, Welton AF, Fielder-naggy C, Batula-Bernardo C, Coffey, JW. In vitro inhibition of the biosynthesis of slow substances of anaphylaxis (SRS-A) and lipoxygenase activity of quercetin. *Biochem Pharmacol* 1983; 32: 367-371.
  22. Duarte R, Vizcaino FP, Utrilla P, Jimenez J, Tamargo J, Zarzuerrlo A. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure activity relationships. *Biochem Pharmacol* 1993; 24:857-862.
  23. Dekker M, Verkerk R, Van Der Sluis AA, et al. Analysing the antioxidant activity of food product: Processing and matrix effect. *Toxicology* 1999; 13: 797-799.
  24. Talcott ST, Lee JH. Ellagic acid and flavonoid antioxidant content of muscadine wine and juice. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 3186-3192.
  25. Vinson JA, Jang J, Dabbagh YA, Serry M, Cai S. Plant polyphenols exhibit lipoprotein-bound antioxidant activity using an in vitro oxidation model for heart disease. *J Agric Food Chem* 1995; 43: 2798-2799.
  26. Mridani MY, Pourahmad J, Bui H, Siraki A, O'Brien PJ. Dietary flavonoids iron complexes as cytoprotective superoxide radical scavengers. *Free Radical Biol Med* 2003; 34: 243-253.
  27. Verstraeten SV, Keen C, Schimitsz HH, Fraga CG, Oteiza PI. Flavan-3-ols and procyanidins protect liposomes against lipid oxidation and disruption of bilayer structure. *Free Radical Biol Med* 2003; 34: 84-92.
  28. Auger C, Caporiccio B, Landrault N, Teissedre PL, Laurent C, Cros G, Besançon P, Rouanet J. Red wine phenolics reduce plasma lipids and apolipoprotein B and prevents early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic Golden Syrian Hamsters (*Mesocricetus auratus*). *J Nutr* 2002; 132: 1207- 1213.
  29. Aviran M, Dornfeld L, Rosenblat, et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and plaque aggregation: studies in human and in atherosclerotic apolipoprotein E- deficient mice. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1062-1076.
  30. Lin YL, Cheng CY, Lin YP, Lan YW, Juan LM, Lin JK. Hypolipidemic effect of green tea leaves through induction of antioxidant and phase II enzymes including superoxide dismutase, catalase, and glutathione S-transferase in rats. *J Agric Food Chem* 1998; 46: 44-46.
  31. Chopra M, Thurnham DI. Antioxidants and lipoprotein metabolism. *Proc Nutr Soc* 1999; 58:663-671.
  32. Lee CH, Jeong TS, Choi YK, et al. Anti-atherogenic effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, associated with hepatic ACAT and aortic VCAM-1 and MCP-1 in high cholesterol-fed rabbits. *Biochem and Biophysical Research Communications* 2001; 284: 681-688.
  33. Stein JH, Keevil JG, Wiebe AD, Aeschlimann S, Folts JD. Purple grape juice improves endothelial functions and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100: 1050-55.
  34. Young JF, Nielser SE, Haraldsdóttir J, et al. effect of juice intake on urinary quercetin excretion and biomarkers of oxidative status. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 69: 87-94.
  35. Cui J, Cordis GA, Tosaki A, Maulik N, Das DK. Reduction of myocardial ischemia reperfusion injury with regular consumption of grapes. *Annals of the New York Academy of Science* 2002; 957: 302-7.