

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η επίδραση των πολυφαινολών στην παχυσαρκία και στις συναφείς με αυτή νόσους

Η παχυσαρκία είναι μια μεταβολική διαταραχή που συνδέεται με το συστηματικό οξειδωτικό stress (OS) λόγω υπερπαραγωγής ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS) και χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού. Χαρακτηρίζεται από έκκριση προφλεγμονωδών αδιποκινών και κυτταροκινών, και περιορισμό των αντιφλεγμονωδών αδιποκινών, ενώ και η δυσβίωση του μικροβιώματος του εντέρου σχετίζεται με την ανάπτυξη φλεγμονής επί παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία είναι σοβαρή νόσος δημόσιας υγείας γιατί συσχετίζεται με πολλαπλές συννοσηρότητες. Επειδή στο σχετιζόμενο με την παχυσαρκία OS υπάρχει ανισορροπία μεταξύ των προοξειδωτικών και των αντιοξειδωτικών μορίων, όπως του μονοξειδίου του αζώτου (NO), φαίνεται ότι τα διαιτητικά συστατικά των φυτικών τροφών που επιδεικνύουν βιολογικές αντιοξειδωτικές δράσεις μπορούν να μετριάσουν το OS και τη χρόνια φλεγμονή στην παχυσαρκία. Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στις μοριακές οδούς των πολυφαινολών για τον μετριασμό της παχυσαρκίας, και των σχετικών συννοσηροτήτων, μέσω της μείωσης του OS και της χρόνιας φλεγμονής. Συμπερασματικά, διατροφικές βιοδραστικές ενώσεις, όπως οι κατεχίνες, η κερκετίνη, η κουρκουμίνη και η ρεσβερατρόλη, συνιστούν ελπιδοφόρες στρατηγικές, με μειωμένη τοξικότητα. Ως εκ τούτου, αποτελεσματικά και ασφαλή νέα φάρμακα θα μπορούσαν μελλοντικά να αναπτυχθούν μέσω της αυξημένης κατανόησης των φυσιολογικών και των μοριακών μηχανισμών σηματοδότησής τους για τη ρύθμιση της όρεξης και τη θεραπεία της παχυσαρκίας.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από υπερβολική ή μη φυσιολογική συσσώρευση λίπους στο σώμα, ώστε το άτομο να χαρακτηρίζεται ως παχύσαρκο με δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$.¹ Η παχυσαρκία είναι χρόνια νόσος, η οποία έχει λάβει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας εδώ και δεκαετίες και ο επιπολασμός της συνεχίζει να αυξάνεται ώστε να επιβαρύνει εκατομμύρια άτομα στις μέρες μας,² ενώ αυξάνει σημαντικά τη νοσηρότητα και μπορεί να οδηγήσει σε 5–10 έτη μείωσης του προσδόκιμου ζωής.³ Η παχυσαρκία προκαλεί σημαντικές αλλοιώσεις στα λιποκύτταρα, με σημαντική αύξηση των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και ελάττωση των αντιοξειδωτικών στον λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα τη δημιουργία συστηματικού

οξειδωτικού stress και χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού στον λιπώδη ιστό.^{1,4} Υπάρχουν πολλές πρωτογενείς πηγές ενδογενών ενδοκυτταρικών ROS, περιλαμβανομένων των μιτοχονδρίων, του stress στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER), της ενεργοποίησης των μονοπατιών του οξειδωτικού stress και της αυξημένης ρύθμισης της δραστηριότητας της οξειδάσης NADPH (NOX).^{5,6} Συγκεκριμένα, το οξειδωτικό stress (OS) συμβαίνει όταν η παραγωγή των ROS υπερβαίνει τους αντιοξειδωτικούς αμυντικούς μηχανισμούς.¹ Η απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως του TNF-α και της ιντερλευκίνης 6, και η ελαττωμένη παραγωγή της αδιπονεκτίνης δημιουργούν μια χρόνια συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση και OS, που επηρεάζουν τη ρύθμιση των μεταβολικών οδών, με αποτέλεσμα την εμφάνιση συννοσηροτήτων της παχυσαρκίας, όπως του μεταβολικού

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2025, 42(5):585–593
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2025, 42(5):585–593

Φ.Ν. Βάρρα,^{1,2}
Μ. Βάρρας,³
Β.Κ. Βάρρα,⁴
Σ. Γκούζγκος,¹
Π. Θεοδόσης-Νόμπελος¹

¹Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο
Frederick, Λευκωσία, Κύπρος
²Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο
Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη
³Τέταρτο Μαιευτικό-Γυναικολογικό
Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Ελενα
Βενιζέλου», Αθήνα
⁴Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο
Πατρών, Πάτρα

The effect of polyphenols on
obesity and its related diseases

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Κατεχίνες
Κερκετίνη
Παχυσαρκία
Πολυφαινόλες
Ρεσβερατρόλη

Υποβλήθηκε 27.5.2024
Εγκρίθηκε 29.6.2024

συνδρόμου, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), των καρδιαγγειακών επιπλοκών, της δυσλιπιδαιμίας και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD).^{1,7,8}

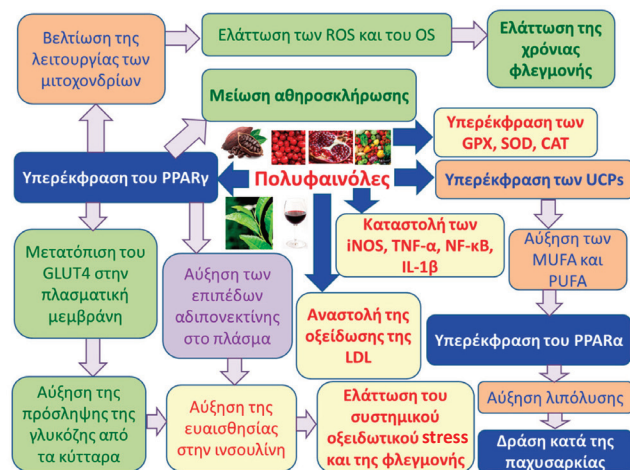
Ο περιορισμός της οξειδωτικής κατάστασης με τη μείωση της παραγωγής των ROS καθίσταται αναγκαίος για την αντιμετώπιση των αρνητικών επιπτώσεων της παχυσαρκίας και των συνοδών παθήσεων της με τη λήψη αντιοξειδωτικών προσλαμβανόμενων με τη διαίτα και φαρμάκων με αντιφλεγμονώδες και αντιοξειδωτικό δυναμικό.⁵ Τα διατροφικά αντιοξειδωτικά με αντιφλεγμονώδες και αντιοξειδωτικό δυναμικό μπορεί να βελτιώσουν ουσιαστικά την ανισορροπία της οξειδοαναγωγής που δημιουργείται στην παχυσαρκία.^{5,9} Ως εκ τούτου, στην παρούσα ανασκόπηση θα αποσαφηνιστούν τα διαφορετικά κυτταρικά μονοπάτια βάσει των οποίων τα διάφορα πολυφαινόλικά διατροφικά αντιοξειδωτικά με αντιφλεγμονώδες και αντιοξειδωτικό δυναμικό αναιρούν την οξειδωτική κατάσταση των κυττάρων και βελτιώνουν τον φαινότυπο της παχυσαρκίας και των συνοδών της νοσημάτων.

2. ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΕΣ

Οι πολυφαινόλες αντιπροσωπεύουν τύπους αντιοξειδωτικών φυτικής προέλευσης που μπορούν να βρεθούν συνήθως σε τροφές, όπως το cranberry, το κόκκινο κρασί, τα λαχανικά, τα δημητριακά ολικής άλεσης, το πράσινο τσάι, ο καφές, το κακάο και πολλά άλλα (εικ. 1).¹⁰ Αν και οι άμεσοι μηχανισμοί που διέπουν τη δράση των πολυφαινολών επί της παχυσαρκίας είναι ακόμη ασαφείς, μελέτες έχουν δείξει ότι οι πολυφαινόλες αναστέλλουν τη διαφοροποίηση

των λιποκυττάρων και περιορίζουν την παχυσαρκία και ιδιαίτερα τις συννοσηρότητες οι οποίες σχετίζονται με αυτή.¹¹ Οι μακροχρόνιες πλούσιες σε πολυφαινόλες δίαιτες συμβάλλουν στην απώλεια σωματικού βάρους, προάγοντας τη β-οξειδωση των λιπαρών οξέων, ρυθμίζοντας τη διαφοροποίηση και τη λιπογένεση και διεγείροντας τη λιπόλυση, αφού έχει δειχθεί ότι αναστέλλουν και τη δραστηριότητα του ενζύμου της παγκρεατικής λιπάσης.¹² Επίσης, οι πολυφαινόλες έχουν την ικανότητα να επάγουν τη μιτοχονδριακή βιογένεση, μέσω αποακετυλίωσης του PPAR-γ συνενεργοποιητή-1α (PGC-1α).^{13,14} Επί πλέον, οι πολυφαινόλες μειώνουν τη χρόνια φλεγμονή που σχετίζεται με την παχυσαρκία, ενισχύουν τον βασικό μεταβολικό ρυθμό, την ενεργειακή δαπάνη και τη θερμογένεση, και ενεργοποιούν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα.^{11,15}

Επίσης, έχει δειχθεί ότι οι πολυφαινόλες επηρεάζουν την ανάπτυξη ωφέλιμων βακτηρίων μέσω των αλληλεπιδράσεών τους με το μικροβίωμα του εντέρου και μέσω της ικανότητάς τους να βελτιώνουν την εντερική διαπερατότητα, με αύξηση πολλών πρωτεϊνών διακυτταρικής σύνδεσης (TJ proteins) και μείωση αρκετών ιντερλευκινών και κυτταροκινών.¹⁶ Παρά το γεγονός ότι οι πολυφαινόλες απορροφώνται ελάχιστα, λόγω χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας και ταχείας μεταβολισμού, η τακτική διαιτητική πρόσληψη πολυφαινολών περίπου 1–2 g/ημέρα έχει συσχετιστεί με την πρόληψη χρόνιων μεταβολικών παθήσεων, όπως οι φλεγμονώδεις διαταραχές, ο ΣΔ2, οι καρδιαγγειακές παθήσεις (CVDs), οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες και ο καρκίνος.^{11,17,18} Οι πολυφαινόλες είναι ικανές να δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες, να ρυθμίζουν τα αντιοξειδωτικά ένζυμα και να μειώνουν την έκφραση των ενζύμων που σχετίζονται με τη δημιουργία των ROS, όπως της NOX (NADPH οξειδάση) και της iNOS (επαγωγήμη συνθετάση του NO).^{11,17,19} Επίσης, εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες, δίνοντας περισσότερα του ενός ηλεκτρόνια (ή άτομα υδρογόνου, αντίστοιχα),²⁰ ενώ μπορούν να λειτουργήσουν και ως συναντιοξειδωτικά με βιταμίνες.²¹ Επί πλέον, αναστέλλουν τον κλάδο μονοοξυγενάσης του κυτοχρώματος P450, στον καταρράκτη του αραχιδονικού οξέος,²² ενώ προάγουν και την ανοσία, επηρεάζοντας την ενεργοποίηση αρκετών ενδοκυτταρικών οδών σηματοδότησης, όπως των NF-κΒ, MAPK, PI3K/AKT, IKK/JNK και JAK/STAT,^{11,23,24} και μειώνουν τη σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως των TNF-α, IL-1β, IL-8 και IL-12.²³



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση των μηχανισμών δράσης των πολυφαινολών κατά της παχυσαρκίας και των πιθανών επιπλοκών της. ROS: Δραστικές μορφές οξυγόνου, OS: Οξειδωτικό stress, iNOS: Επαγωγήμη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου, GPX: Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, SOD: Υπεροξειδική διουμυτάση, CAT: Καταλάση

2.2. Κατεχίνες

Οι κατεχίνες είναι φλαβονόλες της οικογένειας των φλαβονοειδών πολυφαινολών που βρίσκονται σε ποικιλία φυτών, όπως είναι το πράσινο τσάι, τα σταφύλια, το κόκκινο

κρασί, το κακάο, τα κουκιά και τα φρούτα.^{11,25} Οι κατεχίνες μειώνουν σημαντικά το οξειδωτικό stress και τη φλεγμονή, αφ' ενός αυξάνοντας την έκφραση αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPX), της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) και της καταλάσης (CAT), και αφ' ετέρου μειώνοντας την ενεργοποίηση των iNOS, TNF- α , NF- κ B και IL-1 β (εικ. 1).^{26,27} Ακόμα, η κατανάλωση πράσινου τσαγιού φαίνεται να έχει σημαντικά ευνοϊκά αποτελέσματα στη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της LDL χοληστερόλης.²⁸ Ως εκ τούτου, οι κατεχίνες από το πράσινο τσάι θα μπορούσαν να ασκήσουν προστατευτικά αποτελέσματα έναντι εκφυλιστικών καταστάσεων και της στεφανιαίας νόσου, αφού εκχυλίσματα πράσινου τσαγιού μειώνουν το OS και βελτιώνουν τους βιοδείκτες που σχετίζονται με τη φλεγμονή.^{25,29}

Η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη-3 (EGCG) είναι κύρια εκπρόσωπος της κατηγορίας και εμφανίζει ποικίλα ευεργετικά αποτελέσματα, περιλαμβανομένων των αντιοξειδωτικών, των αντιφλεγμονωδών και των αντιθρομβωτικών δράσεων της. Φαίνεται να βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω μειωμένης έκκρισης, από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αγγειοσυσταλτικών ουσιών, όπως της ενδοθηλίνης-1 (ET-1).^{25,30,31} Επί πλέον, η EGCG αναστέλλει τους μεταγραφικούς παράγοντες που είναι ευαίσθητοι στην οξειδοαναγωγή, περιλαμβανομένου του πυρηνικού NF- κ B και της πρωτεΐνης ενεργοποιητή-1 (AP-1).^{25,32} Ενεργοποιεί τον παράγοντα 2 που σχετίζεται με τον πυρηνικό παράγοντα ερυθροειδούς-2 (Nrf2), μέσω της ενεργοποίησης της PI3K, η οποία αυξάνει τα επίπεδα αποτοξινωτικών-αντιοξειδωτικών ενζύμων, επάγοντας το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα, ενώ παρουσιάζει και ευεργετικά αποτελέσματα σε πολλαπλές διαβητικές επιπλοκές.^{33,34}

Αυτό συμβαίνει καθώς η EGCG εμφανίζει μιμητικές της ινσουλίνης δράσεις, διεγείρει τη μετατόπιση του μεταφορέα της γλυκόζης (GLUT4) στην κυτταρική μεμβράνη μέσω της οδού σηματοδότησης PI3K/AKT και αυξάνει την κυτταρική πρόσληψη γλυκόζης.³⁵ Αντίστοιχα, στους μύς ασθενών με ΣΔ2 υπάρχουν ενδείξεις ότι η EGCG βελτιώνει την ομοιοσταση της γλυκόζης και αναστέλλει τη λιπογένεση και την ηπατική γλυκονογένεση³⁷ και ότι σε δοσοεξαρτώμενη θεραπεία βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ευαισθησία σε αυτή.³⁶ Σε παρόμοια βάση, έχει δείχθει ότι στον ΣΔ2 τα εκχυλίσματα πράσινου τσαγιού ενισχύουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε παχύσαρκους ασθενείς και βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο.³⁷ Σε παχύσαρκους επίμυες υπό δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, συμπλήρωμα γαλλικής επιγαλλοκατεχίνης αύξησε την προσαρμοστική θερμογένεση και την έκφραση γονιδίων, όπως του PPAR γ , και περιόρισε την αντοχή στη γλυκόζη,¹⁹

ενώ σε άλλη μελέτη η κατανάλωση πλούσιας σε επicateχίνη τροφής συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα του ινσουλινοτρόπου παράγοντα-1 (IGF-1).³⁸ Στο πλαίσιο του μεταβολισμού των λιπιδίων, η EGCG φαίνεται να αυξάνει τη β-οξείδωση, να μειώνει την περιεκτικότητα σε τριγλυκερίδια στα λιποκύτταρα και να περιορίζει την έκφραση ενζύμων της λιπογένεσης.^{39,40}

2.3. Κερκετίνη

Η κερκετίνη (3,5,7,3',4'-πενταϋδροξυ-2-φαινυλοχρωμεν-4-όνη) είναι μια φλαβονόλη, της υποομάδας των φλαβονοειδών,⁴¹ και βρίσκεται σε φρούτα, λαχανικά και στο τσάι. Η *per os* απορρόφησή της είναι περιορισμένη λόγω πτωχής υδατοδιαλυτότητας και διευκολύνεται μέσω του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 1 (SGLT1), ενώ ο μεταβολισμός πρώτης δόδου σε ανενεργούς μεταβολίτες και η ταχεία απέκκρισή της περιορίζουν ακόμη περισσότερο την παραμονή της στην κυκλοφορία.^{42,43}

Η κερκετίνη έχει αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αγγειοδιασταλτικές, αντιδιαβητικές ιδιότητες, καθώς και δράσεις κατά της παχυσαρκίας, όπως υποχοληστερολαιμικές και αντιαθηροσκληρωτικές ιδιότητες.^{44,45} Οι ιδιότητες της κερκετίνης σχετίζονται, εν μέρει, με την ικανότητά της να εκκαθαρίζει τις ROS και να προστατεύει από το OS έμμεσα και άμεσα.^{46,47} Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η πρωτεΐνη KEAP1 (πρωτεΐνη-1, παρόμοια με το ECH, που σχετίζεται με την ακολουθία Kelch) συνδέεται με τον μεταγραφικό παράγοντα NRF2 (πυρηνικό παράγοντα ερυθροειδούς-2) στο κυτταρόπλασμα, οδηγώντας σε κυτταροπλασματική αποικοδόμηση του NRF2. Ωστόσο, σε κύτταρα που εκτίθενται σε OS, ο NRF2 σταθεροποιείται και μετατοπίζεται στον πυρήνα, όπου συνδέεται με στοιχεία αντιοξειδωτικής απόκρισης και ενεργοποιεί τη μεταγραφή αντιοξειδωτικών γονιδίων.^{48,49} Η χρήση κερκετίνης οδηγεί σε διαταραχή του συμπλέγματος NRF2-KEAP1 και επακόλουθη μη σύνδεση με την KEAP1,⁵⁰ γεγονός που έχει ως συνέπεια την απελευθέρωση και την ενίσχυση της δράσης του NRF2^{51,52} και τη μείωση των επιπέδων της μηλονικής διαλδεΐδης στον ορό (malondialdehyde, MDA).⁵³

Επί πλέον, η κερκετίνη μειώνει τη φλεγμονή περιορίζοντας την απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως είναι η IL-6, η IL-1 β , η IL-8 και ο TNF- α , και χυμοκινών (όπως της MCP-1). Εμφανίζει προστατευτικές επιδράσεις στη δυσλειτουργία των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, ρυθμίζοντας και διατηρώντας την υγεία του αγγειακού συστήματος,⁴³ ενώ αυξάνει και τη βιογένεση των μιτοχονδρίων και μειώνει το ενδοπλασματικό stress του ενδοθηλίου.^{43,54} Σε *in vitro* μελέτες έχει βρεθεί ότι η

επαγόμενη από την κερκετίνη αυτοφαγία βελτιώνει την ποιότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων και αυξάνει την παραγωγή του NO.^{55,56} Επίσης, η κερκετίνη επάγει προοδευτική, δόσοεξαρτώμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης μέσω των αγγειοδιασταλτικών της επιδράσεων και της ανασταλτικής της δράσης στα κανάλια ασβεστίου,⁵⁷ ενώ άλλη μελέτη κατέδειξε ότι μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα των ενδοκυτταρικών δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) στο αγγειακό ενδοθήλιο φυσιολογικών αλλά και υπερτασικών πειραματόζων.⁵⁸ Επί πλέον, *in vitro* και *in vivo* μελέτες υποστηρίζουν τις ανασταλτικές επιδράσεις της κερκετίνης στο ένζυμο μετατροπής της αγγειοτασίνης (ACE), συμπλοκοποιώντας ένα μόριο ψευδαργύρου στην ενεργό περιοχή του ενζύμου. Αντίστοιχα, έρευνα σε επίμυες που τρέφονταν με εμπλουτισμένη σε χοληστερόλη δίαιτα έδειξε ότι η κερκετίνη ασκεί καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα έναντι της καρδιακής διαστολικής δυσλειτουργίας, η οποία προκλήθηκε από υψηλή σε χοληστερόλη δίαιτα. Η εν λόγω προστατευτική δράση της κερκετίνης μπορεί να οφείλεται στην ικανότητά της να αποτρέπει τη συσσώρευση χοληστερόλης, αναστέλλοντας τη μείωση των επιπέδων ATP και οδηγώντας σε υπερέκφραση της πρωτεΐνης αποσύζευξης 2 (UCP2), η οποία σχετίζεται με την αύξηση των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA) και των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA), τα οποία ενδέχεται να αυξήσουν την έκφραση και του PPAR- α .^{59,60} Μελέτη σε ανθρώπινα μακροφάγα κύτταρα ανέφερε ότι η κερκετίνη μειώνει τη συγκέντρωση της χοληστερόλης και εμποδίζει τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, μέσω της ενίσχυσης της έκφρασης του μεταφορέα χοληστερόλης ABCA1 και του μεταγραφικού παράγοντα PPAR- γ .⁶¹ Επίσης, η κερκετίνη δρα κατά της ox-LDL, μειώνοντας την επαγόμενη από την ox-LDL διήθηση του λίπους και την πρόσληψή της από τα μακροφάγα,⁶² ενώ έχει βρεθεί να δεσμεύει την έκφραση της μεταλλοπρωτεϊνάσης-1 στα ανθρώπινα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω της εξωκυτταρικά ρυθμιζόμενης κινάσης (extracellular signal-regulated kinase, ESRK).⁶³ Επομένως, πολυφαινόλες, όπως η κερκετίνη, φαίνεται ότι μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη μείωση του επιπολασμού της αθηροσκλήρωσης και να συμβάλλουν στη σταθεροποίηση της αθηροσκληρωτικής πλάκας.^{61,63}

Η κερκετίνη εμφανίζει και σημαντικό αντιδιαβητικό δυναμικό, διατηρώντας την ομοιόσταση της γλυκόζης μέσω των αλληλεπιδράσεών της με μοριακούς στόχους στο λεπτό έντερο, στο πάγκρεας, στους σκελετικούς μυς, στον λιπώδη ιστό και στο ήπαρ. Μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αναστέλλοντας την εντερική απορρόφηση γλυκόζης, διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης και την κυτταρική πρόσληψη γλυκόζης, και βελτιώνοντας τη διαχείριση της

τελευταίας από τους περιφερικούς ιστούς.^{42,48} Επομένως, η χορήγηση κερκετίνης σε διαβητικούς επίμυες (προκαλούμενους από στρεπτοζοτοκίνη) μείωσε τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα και βελτίωσε την ανοχή σε αυτή.^{64,65} Επί πλέον, η θεραπεία με κερκετίνη ελάττωσε τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων και προστάτευσε από το OS, μειώνοντας την υπεροξειδωση των λιπιδίων και αποκαθιστώντας τα επίπεδα της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD), της καταλάσης, της γλουταθειόνης (GSH), των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης πλάσματος,⁶⁶ αλλά και τη δραστηριότητα των ενζύμων εξοκινάση και γλυκοκινάση,⁶⁵ που εμπλέκονται στη διαχείριση της γλυκόζης. Η κερκετίνη δείχνει να ενεργοποιεί και την έκφραση μορίων σηματοδότησης της ινσουλίνης, όπως η κινάση φωσφατιδυλινοσιτόλης-3 (PI3K) και το υπόστρωμα-1 του υποδοχέα ινσουλίνης (IRS-1), με αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης,⁶⁷ ενώ προωθεί και τη σύνθεση ηπατικού γλυκογόνου, ενεργοποιώντας την AKT (πρωτεϊνική κινάση B) και τη SIRT1 (sirtuin-1),⁶⁸ που σχετίζονται με αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη⁶⁹ και αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης. Πιθανόν η δράση αυτή να είναι αλληλένδετη με την αντιοξειδωτική, καθώς μείωση του οξειδωτικού φόρτου φαίνεται να βελτιώνει την υπεργλυκαιμία και την υπερτριγλυκεριδαίμια.⁷⁰ Επίσης, η κερκετίνη ενεργοποιεί την ενεργοποιημένη από μονοφωσφορική αδενοσίνη πρωτεϊνική κινάση (AMPK) στο ήπαρ, μειώνοντας την έκφραση γλυκογονικών ισοενζύμων, όπως της φωσφοενολοπυροσταφυλικής καρβοξυλάσης (PEPCK) και της φωσφατάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6Pase).⁷¹ Σε σκελετικά μυϊκά κύτταρα ποντικού έχει δειχθεί ότι η θεραπεία με κερκετίνη προκαλεί τη μετατόπιση του GLUT4 στην πλασματική μεμβράνη και αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από αυτά (εικ. 1).⁷² Σε διαβητικούς ασθενείς, η από του στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων κερκετίνης μείωσε τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}), καθώς και την αντίσταση στην ινσουλίνη, και προήγαγε τη σύνθεση γλυκογόνου και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνοντας και τη δραστηριότητα της α -γλυκοσιδάσης.⁷³

Σε πολλές μελέτες έχει προταθεί ότι η κερκετίνη αποτρέπει τη λιπογένεση, ενδεχομένως και μέσω της δράσης της σε λιπογενείς πρωτεΐνες, όπως η C/EBP β (CCAAT/ενισχυτική πρωτεΐνη- β), η C/EBP α (CCAAT/ενισχυτική πρωτεΐνη- α), η PPAR γ και η FABP4 (πρωτεΐνη-4 που δεσμεύει τα λιπαρά οξέα).^{74,75} Επίσης, έχει προταθεί ότι η κερκετίνη θα μπορούσε να μειώσει τόσο την *de novo* σύνθεση των λιπαρών οξέων και της τριακυλογλυκερόλης (TAG) όσο και τη συσσώρευση λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα, μέσω της ρύθμισης της οδού σηματοδότησης της ινσουλίνης, προσφέροντας προστασία και από συνοδές της παχυσαρκίας καταστάσεις, όπως η NAFLD.^{76,77}

2.4. Κουρκουμίνη

Η κουρκουμίνη είναι μια αντιοξειδωτική πολυφαινολική ένωση με ικανότητα βελτίωσης του φαινότυπου της παχυσαρκίας. *In vitro* φαίνεται να αμαυρώνει τα λευκά λιποκύτταρα αυξάνοντας τα επίπεδα της ορμονοευαίσθητης λιπάσης και της καρβοξυλάσης του ακετυλο-συνενζύμου Α, ενισχύοντας τη λιπόλυση.⁷⁸ Η κουρκουμίνη περιορίζει σε μεγάλο βαθμό την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπεργλυκαιμία, την υπερλιπιδαιμία και τις συννοσηρότητες που σχετίζονται με την παχυσαρκία.⁷⁹ Σειρά ερευνητικών στοιχείων υποδηλώνουν ότι η κουρκουμίνη μπορεί να ρυθμίσει διάφορους στόχους που εμπλέκονται στην παχυσαρκία και στις μεταβολικές ασθένειες, αφ' ενός μέσω της καταστολής του NF-κΒ και αφ' ετέρου μέσω της ρύθμισης των φλεγμονωδών κυτταροκινών.^{80,81} Μετα-ανάλυση αποκάλυψε ότι η κουρκουμίνη, η οποία είναι και συμπλοκοποιητής μετάλλων, εξουδετερώνει άμεσα τις ROS και ρυθμίζει πολλά ένζυμα, ενώ έχει και τη δυνατότητα να μειώνει την υπεροξειδωση των λιπιδίων του πλάσματος, αυξάνοντας το συνολικό αντιοξειδωτικό δυναμικό.⁸²

2.5. Ρεσβερατρόλη

Η ρεσβερατρόλη (3,5,4'-τριυδροξυστιλβένιο) είναι μια μη φλαβονοειδής πολυφαινόλη που απαντάται στη φύση ως φυτοαλεξίνη. Παράγεται από φυτικές πηγές, όπως η φλούδα κόκκινων σταφυλιών, τα μήλα, τα βατόμουρα, τα δαμάσκηνα και τα φιστίκια.⁸³ Η ρεσβερατρόλη υφίσταται ταχύ μεταβολισμό στο λεπτό έντερο και από τη μικροχλωρίδα του εντέρου, η οποία οδηγεί σε χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα στο πλάσμα και ενδεχομένως σε μείωση της αποτελεσματικότητας της.⁸⁴ Η κατανάλωση ρεσβερατρόλης ρυθμίζει άμεσα τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου με αύξηση των συμβιωτικών βακτηρίων (όπως *Bacteroidetes*) και μείωση των ευκαιριακών παθογόνων (όπως *Escherichia coli*).⁸⁵ Στην πραγματικότητα, η ρεσβερατρόλη μειώνει τα επίπεδα του τριμεθυλαμινο-N-οξειδίου (TMAO), το οποίο συνδέεται με παθήσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία μέσω της μικροχλωρίδας του εντέρου.⁸⁵ Σε ζωικά μοντέλα, η ρεσβερατρόλη έχει δείχθει ότι ενισχύει τη σκελετική μυϊκή αντοχή κατά τη διάρκεια σωματικών ασκήσεων, με σημαντική αύξηση της αερόβιας ικανότητας και της κατανάλωσης οξυγόνου.⁸⁶ Επίσης, σε ζωικά μοντέλα η λήψη συμπληρώματος ρεσβερατρόλης διέγειρε τη λειτουργία της μιτοχονδριακής βιογένεσης⁸⁷ και η χορήγησή της σε τρωκτικά έχει βρεθεί ότι βελτιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων και περιορίζει τη NAFLD.⁸⁸ Στους

ανθρώπους, η ρεσβερατρόλη μπορεί να βελτιώσει το λιπιδικό προφίλ των τριγλυκεριδίων⁸⁹ και της χοληστερόλης,⁹⁰ μειώνοντας τη λιπώδη διήθηση του ήπατος.⁹¹ Περιέργως, τα ευεργετικά αποτελέσματα της ρεσβερατρόλης στους εν λόγω βιοχημικούς βιοδείκτες δεν παρατηρήθηκαν σε εξαιρετικά χαμηλές (75 mg/ημέρα) ή εξαιρετικά υψηλές δόσεις (3.000 mg/ημέρα).⁹² Η ρεσβερατρόλη μπορεί να αναστείλει άμεσα το PPARγ ή έμμεσα μέσω της SIRT1, με αποτέλεσμα μειωμένη λιπογένεση στα προλιποκύτταρα και στον λευκό λιπώδη ιστό (WAT) και αυξημένη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό.^{86,93} Επί πλέον, οδηγεί σε μειωμένη γλυκόλυση στους μυς και στο ήπαρ μέσω της αποακετυλίωσης του PGC1α, ενός βασικού ρυθμιστή του ενεργειακού μεταβολισμού, προκαλώντας αυξημένο καταβολισμό των λιπιδίων.⁸⁷ Επίσης, βελτιώνει στους ανθρώπους την ευαισθησία στην ινσουλίνη,⁹⁰ η οποία πιθανόν να οφείλεται στην προκαλούμενη μείωση των προφλεγμονωδών δεικτών⁸⁹ και στη συνακόλουθη μείωση του OS, που οδηγεί σε πιο αποτελεσματική σηματοδότηση της ινσουλίνης μέσω της οδού Akt.⁹⁴ Συγκεκριμένα, η χορήγηση ρεσβερατρόλης ασκεί αντιοξειδωτική δράση στον κύκλο οξειδοαναγωγής που προκαλεί ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα Nrf2 και αυξημένη δραστηριότητα της SOD (δισμουτάσης υπεροξειδίου),⁸⁶ ενώ έχει δείχθει να μειώνει την αρτηριακή πίεση και να βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία.⁹⁵

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι πολυφαινόλες που λαμβάνονται είτε με δίαιτα είτε ως συμπληρώματα διατροφής, λόγω των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους βελτιώνουν τη χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που σχετίζεται με την παχυσαρκία και μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης του ΣΔ2, της υπέρτασης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, συνιστώντας ελπιδοφόρες στρατηγικές, καθώς στερούνται τοξικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αποδοχή και η χρήση των δραστικών συστατικών κατά της παχυσαρκίας, με αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, θα μπορούσε να αυξηθεί δραματικά λόγω της συμβολής τους στην παράλληλη βελτίωση των συννοσηροτήτων της παχυσαρκίας που σχετίζονται με τις μεταβολικές διαταραχές. Η αυξημένη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στις οδούς σηματοδότησης για τη ρύθμιση της όρεξης και του αισθήματος κορεσμού θα μπορούσε να συμβάλλει στην ανάπτυξη νέων ασφαλών και αποτελεσματικών ουσιών και φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας με ταυτόχρονες αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

ABSTRACT

The effect of polyphenols on obesity and its related diseases

F.N. VARRA,^{1,2} M. VARRAS,³ V.K. VARRA,⁴ S. GKOUZGOS,¹ P. THEODOSIS-NOBELOS¹¹Pharmacy Department, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, Cyprus, ²Medical School, Democritus University of Thrace, Alexandroupoli, ³Fourth Department of Obstetrics and Gynecology, "Elena Venizelou" General Hospital, Athens, ⁴Pharmacy Department, School of Health Sciences, University of Patras, Patras, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2025, 42(5):585–593*

Obesity is a metabolic disorder which is associated with systemic oxidative stress (OS), mediated by the hyperproduction of reactive oxygen species (ROS) and chronic state of low-grade inflammation. Obesity is characterized by secretion of pro-inflammatory adipokines and cytokines, and decrease in anti-inflammatory adipokines, whilst dysbiosis of the gut microbiome is a critical factor for the development of the obesity-related inflammation. Obesity is a serious public health disease due to its association to multiple co-morbidities. Because obesity-related OS is connected to an imbalance between pro-oxidants and antioxidants, such as nitric oxide (NO), dietary components of plant foods endowed with biological antioxidant activities have been proposed to attenuate the OS and the inflammatory state in obesity. This review focuses on the possible molecular pathways of polyphenols in mitigating obesity and related co-morbidities, through a decrease in OS and related inflammation. In conclusion, nutritional bioactive compounds, such as catechins, quercetin, curcumin and resveratrol are promising strategies with low toxicity and adverse effects. Highly effective, better tolerated and safe new anti-obesity medications could be developed through an increased understanding of their physiological and molecular mechanisms and signaling pathways for the appetite regulation and the treatment of obesity.

Key words: Catechins, Obesity, Polyphenols, Quercetin, Resveratrol

Βιβλιογραφία

1. VARRA FN, VARRAS M, VARRA VK, THEODOSIS-NOBELOS P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediating treatment options (Review). *Mol Med Rep* 2024, 29:95
2. BOUTARI C, MANTZOROS CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: As its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism* 2022, 133:155217
3. FRUH SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017, 29(Suppl 1):S3–S14
4. MARSEGLIA L, MANTI S, D'ANGELO G, NICOTERA A, PARISI E, DI ROSA G ET AL. Oxidative stress in obesity: A critical component in human diseases. *Int J Mol Sci* 2014, 16:378–400
5. TUN S, SPAINHOWER CJ, COTTRILL CL, LAKHANI HV, PILAI SS, DILIP A ET AL. Therapeutic efficacy of antioxidants in ameliorating obesity phenotype and associated comorbidities. *Front Pharmacol* 2020, 11:1234
6. OLIVEIRA DE ALMEIDA AJP, OLIVEIRA JCPL, DA SILVA PONTES LV, DE SOUZA JÚNIOR JF, GONÇALVES TAF, DANTAS SH ET AL. ROS: Basic concepts, sources, cellular signaling, and its implications in aging pathways. *Oxid Med Cell Longev* 2022, 2022:1225578
7. ZATTERALE F, LONGO M, NADERI J, RACIT GA, DESIDERIO A, MIELE C ET AL. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front Physiol* 2020, 10:1607
8. MITROVIC B, GLUVIC ZM, OBRADOVIC M, RADUNOVIC M, RIZZO M, BANACH M ET AL. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: Where do we stand today? *Arch Med Sci* 2023, 19:884–894
9. SHAREBIANI H, KERAMAT S, CHAVOSHAN A, FAZELI B, STANEK A. The influence of antioxidants on oxidative stress-induced vascular aging in obesity. *Antioxidants (Basel)* 2023, 12:1295
10. FRAGA CG, CROFT KD, KENNEDY DO, TOMÁS-BERBERÁN FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct* 2019, 10:514–528
11. PÉREZ-TORRES I, GASTREJÓN-TÉLLEZ V, SOTO ME, RUDIO-RUIZ ME, MANZANO-PECH L, GUARNER-LANS V. Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity. *Int J Mol Sci* 2021, 22:1786
12. GULUA L, NIKOLAISHVILI L, JGENTI M, TURMANIDZE G, DZNELADZE G. Polyphenol content, anti-lipase and antioxidant activity of teas made in Georgia. *Ann Agrar Sci* 2018, 16:357–361
13. BOLCA S, VAN DE WIELE T, POSSEMIERS S. Gut metabolites govern health effects of dietary polyphenols. *Curr Opin Biotechnol* 2013, 24:220–225
14. HAMIDIE RDR, SHIBAGUCHI T, YAMADA T, KOMA R, ISHIZAWA R, SAITOY ET AL. Curcumin induces mitochondrial biogenesis by in-

- creasing cyclic AMP levels via phosphodiesterase 4A inhibition in skeletal muscle. *Br J Nutr* 2021, 126:1642–1650
15. CASTRO-BARQUERO S, LAMUELA-RAVENTÓS RM, DOMÉNECH M, ESTRUCH R. Relationship between Mediterranean dietary polyphenol intake and obesity. *Nutrients* 2018, 10:1523
 16. CORRÊA TAF, ROGERO MM, HASSIMOTTO NMA, LAJOLO FM. The two-way polyphenols-microbiota interactions and their effects on obesity and related metabolic diseases. *Front Nutr* 2019, 6:188
 17. COSTA C, TSATAKIS A, MAMOULAKIS C, TEODORO M, BRIGUGLIO G, CARUSO E ET AL. Current evidence of the effect of dietary polyphenols intake on chronic diseases. *Food Chem Toxicol* 2017, 110:286–299
 18. KAPOLOU A, KARANTONIS HC, RIGOPOULOS N, KOUTELIDAKIS AE. Association of mean daily polyphenols intake with Mediterranean diet adherence and anthropometric indices in healthy Greek adults: A retrospective study. *Appl Sci* 2021, 11:4664
 19. LEIHERER A, MÜNDLEIN A, DREXEL H. Phytochemicals and their impact on adipose tissue inflammation and diabetes. *Vascul Pharmacol* 2013, 58:3–20
 20. TSAO R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients* 2010, 2:1231–1246
 21. BERTELLI A, BIAGI M, CORSINI M, BAINI G, CAPPELLUCCI G, MIRALDI E. Polyphenols: From theory to practice. *Foods* 2021, 10:2595
 22. KAMPSCHULTE N, ALASMER A, EMPL MT, KROHN M, STEINBERG P, SCHEBB NH. Dietary polyphenols inhibit the cytochrome P450 monooxygenase branch of the arachidonic acid cascade with remarkable structure-dependent selectivity and potency. *J Agric Food Chem* 2020, 68:9235–9244
 23. YAHFOUFI N, ALSADI N, JAMBI M, MATAR C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients* 2018, 10:1618
 24. CUNHA LR, MUNIZ-JUNQUEIRA MI, DOS SANTOS BORGES TK. Impact of polyphenols in phagocyte functions. *J Inflamm Res* 2019, 12:205–217
 25. BERNATONIENE J, KOPUSTINSKIENE DM. The role of catechins in cellular responses to oxidative stress. *Molecules* 2018, 23:965
 26. FAN FY, SANG LX, JIANG M. Catechins and their therapeutic benefits to inflammatory bowel disease. *Molecules* 2017, 22:484
 27. IGHODARO OM, AKINLOYE OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defense grid. *Alexandria Med J* 2018, 54:287–293
 28. ONAKPOYA I, SPENCER E, HENEGHAN C, THOMPSON M. The effect of green tea on blood pressure and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014, 24:823–836
 29. CHACKO SM, THAMBI PT, KUTTAN R, NISHIGAKI I. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chin Med* 2010, 5:13
 30. POTENZA MA, MARASCIULO FL, TARQUINIO M, TIRAVANTI E, COLAN TUONO G, FEDERICI A ET AL. EGCG, a green tea polyphenol, improves endothelial function and insulin sensitivity, reduces blood pressure, and protects against myocardial I/R injury in SHR. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, 292:E1378–E1387
 31. LI X, LI S, CHEN M, WANG J, XIE B, SUN Z. (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits starch digestion and improves glucose homeostasis through direct or indirect activation of PXR/CAR-mediated phase II metabolism in diabetic mice. *Food Funct* 2018, 9:4651–4663
 32. LAKSHMI SP, REDDY AT, KODIDHELA LD, VARADACHARYULU NC. The tea catechin epigallocatechin gallate inhibits NF- κ B-mediated transcriptional activation by covalent modification. *Arch Biochem Biophys* 2020, 695:108620
 33. NA HK, KIM EH, JUNG JH, LEE HH, HYUN JW, SURH YJ. (-)-epigallocatechin gallate induces Nrf2-mediated antioxidant enzyme expression via activation of PI3K and ERK in human mammary epithelial cells. *Arch Biochem Biophys* 2008, 476:171–177
 34. PAN C, ZHOU S, WU J, LIU L, SONG Y, LI T ET AL. NRF2 plays a critical role in both self and EGCG protection against diabetic testicular damage. *Oxid Med Cell Longev* 2017, 2017:3172692
 35. WEN L, WU D, TAN X, ZHONG M, XING J, LI W ET AL. The role of catechins in regulating diabetes: An update review. *Nutrients* 2022, 14:4681
 36. GAN L, MENG ZJ, XIONG RB, GUO JQ, LU XC, ZHENG ZW ET AL. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate ameliorates insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease mice. *Acta Pharmacol Sin* 2015, 36:597–605
 37. YU J, SONG P, PERRY R, PENFOLD C, COOPER AR. The effectiveness of green tea or green tea extract on insulin resistance and glycemic control in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab J* 2017, 41:251–262
 38. SI H, FU Z, BABU PVA, ZHEN W, LEROITH T, MEANEY MP ET AL. Dietary epicatechin promotes survival of obese diabetic mice and *Drosophila melanogaster*. *J Nutr* 2011, 141:1095–1100
 39. CASANOVA E, SALVADÓ J, CRESCENTI A, GIBERT-RAMOS A. Epigallocatechin gallate modulates muscle homeostasis in type 2 diabetes and obesity by targeting energetic and redox pathways: A narrative review. *Int J Mol Sci* 2019, 20:532
 40. KHIEWKAMROP P, SURANGKUL D, SRIKUMMOOL M, RICHERT L, PEKTHONG D, PARHIRA S ET AL. Epigallocatechin gallate triggers apoptosis by suppressing *de novo* lipogenesis in colorectal carcinoma cells. *FEBS Open Bio* 2022, 12:937–958
 41. ANSARI P, CHOUDHURY ST, SEIDEL V, RAHMAN AB, AZIZ MA, RICHI AE ET AL. Therapeutic potential of quercetin in the management of type-2 diabetes mellitus. *Life (Basel)* 2022, 12:1146
 42. CHEN X, YIN OQP, ZUO Z, CHOW MSS. Pharmacokinetics and modeling of quercetin and metabolites. *Pharm Res* 2005, 22:892–901
 43. PAPAKYRIAKOPOULOU P, VELIDAKIS N, KHATTAB E, VALSAMI G, KORAKIANITIS I, KADOGLU NP. Potential pharmaceutical applications of quercetin in cardiovascular diseases. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022, 15:1019
 44. DAVID AVA, ARULMOLI R, PARASURAMAN S. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacogn Rev* 2016, 10:84–89
 45. HOSSEINI A, RAZAVI BM, BANACH M, HOSSEINZADEH H. Quercetin and metabolic syndrome: A review. *Phytother Res* 2021, 35:5352–5364
 46. SOTIROPOULOU M, KATSAROS I, VAILAS M, LIDORIKI I, PAPATHEODORIDIS GV, KOSTOMITSOPOULOS NG ET AL. Nonalcoholic fatty liver disease: The role of quercetin and its therapeutic implications. *Saudi J Gastroenterol* 2021, 27:319–330
 47. HASAN AA, TATARSKIY V, KALININA E. Synthetic pathways and the

- therapeutic potential of quercetin and curcumin. *Int J Mol Sci* 2022, 23:14413
48. BAIRD L, YAMAMOTO M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway. *Mol Cell Biol* 2020, 40:e00099–20
 49. LEE S, HU L. Nrf2 activation through the inhibition of Keap1-Nrf2 protein-protein interaction. *Med Chem Res* 2020, 29:846–867
 50. LUO X, WENG X, BAO X, BAI X, LV Y, ZHANG S ET AL. A novel anti-atherosclerotic mechanism of quercetin: Competitive binding to KEAP1 via Arg483 to inhibit macrophage pyroptosis. *Redox Biol* 2022, 57:102511
 51. VÁSQUEZ-ESPINAL A, YAÑEZ O, OSORIO E, ARECHE C, GARCÍA-BELTRÁN O, RUIZ LM ET AL. Theoretical study of the antioxidant activity of quercetin oxidation products. *Front Chem* 2019, 7:818
 52. RASHIDI Z, ALEYASIN A, ESLAMI M, NEKOONAM S, ZENDEDEL A, BAH-AMREZAIE M ET AL. Quercetin protects human granulosa cells against oxidative stress via thioredoxin system. *Reprod Biol* 2019, 19:245–254
 53. AL-ZHARANI M, MUBARAK M, RUDAYNI HA, AL-DOAISI AA, ABD-ELWAHAB MM, AL-EISSA MS. Quercetin as a dietary supplementary flavonoid alleviates the oxidative stress induced by lead toxicity in male Wistar rats. *Nutrients* 2023, 15:1888
 54. SUGANYA N, MANI KP, SIREESH D, RAJAGURU P, VAIRAMANI M, SURESH T ET AL. Establishment of pancreatic microenvironment model of ER stress: Quercetin attenuates β -cell apoptosis by invoking nitric oxide-cGMP signaling in endothelial cells. *J Nutr Biochem* 2018, 55:142–156
 55. PEREIRA SC, PARENTE JM, BELO VA, MENDES AS, GONZAGA NA, VALE GT ET AL. Quercetin decreases the activity of matrix metalloproteinase-2 and ameliorates vascular remodeling in renovascular hypertension. *Atherosclerosis* 2018, 270:146–153
 56. ANDRIANTSITOHAINA R, DULUC L, CARCÍA-RODRÍGUEZ JC, GIL-DEL VALLE L, GUEVARA-GARCIA M, SIMARD G ET AL. Systems biology of antioxidants. *Clin Sci (Lond)* 2012, 123:173–192
 57. PEREZ-VIZCAINO F, DUARTE J, JIMENEZ R, SANTOS-BUELGA C, OSUNA A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep* 2009, 61:67–75
 58. LIN X, HAN T, FAN Y, WU S, WANG F, WANG C. Quercetin improves vascular endothelial function through promotion of autophagy in hypertensive rats. *Life Sci* 2020, 258:118106
 59. CASTILLO RL, HERRERA EA, GONZALEZ-CANDIA A, REYES-FARIAS M, LA JARA N, PEÑA JP ET AL. Quercetin prevents diastolic dysfunction induced by a high-cholesterol diet: Role of oxidative stress and bioenergetics in hyperglycemic rats. *Oxid Med Cell Longev* 2018, 2018:7239123
 60. CASTREJÓN-TELLEZ V, RODRÍGUEZ-PÉREZ JM, PÉREZ-TORRES I, PÉREZ-HARMÁNDEZ N, CRUZ-LAGUNAS A, GUARNER-LANS V ET AL. The effect of resveratrol and quercetin treatment on PPAR mediated uncoupling protein (UCP)-1, 2, and 3 expression in visceral white adipose tissue from metabolic syndrome rats. *Int J Mol Sci* 2016, 17:1069
 61. SUN L, LI E, WANG F, WANG T, QIN Z, NIU S ET AL. Quercetin increases macrophage cholesterol efflux to inhibit foam cell formation through activating PPAR γ -ABCA1 pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2015, 8:10854–10860
 62. JIANG YH, JIANG LY, WANG YC, MA DF, LI X. Quercetin attenuates atherosclerosis via modulating oxidized LDL-induced endothelial cellular senescence. *Front Pharmacol* 2020, 11:512
 63. SONG L, XU M, LOPES-VIRELLA MF, HUANG Y. Quercetin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells through extracellular signal-regulated kinase. *Arch Biochem Biophys* 2001, 391:72–78
 64. YANG DK, KANG HS. Anti-diabetic effect of cotreatment with quercetin and resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomol Ther (Seoul)* 2018, 26:130–138
 65. SHI GJ, LI Y, CAO QH, WU HX, TANG XY, GAO XH ET AL. *In vitro* and *in vivo* evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: A systematic review of the literature. *Biomed Pharmacother* 2019, 109:1085–1099
 66. MAHESH T, MENON VP. Quercetin alleviates oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother Res* 2004, 18:123–127
 67. FONTANA PEREIRA DF, CAZAROLLI LH, LAVADO C, MENGATTO V, FIGUEIREDO MSRB, GUEDES A ET AL. Effects of flavonoids on α -glucosidase activity: Potential targets for glucose homeostasis. *Nutrition* 2011, 27:1161–1167
 68. PENG X, ZHOU R, WANG B, YU X, YANG X, LIU K ET AL. Effect of green tea consumption on blood pressure: A meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Sci Rep* 2014, 4:6251
 69. ISIDE C, SCAFURO M, NEBBIOSO A, ALTUCCI L. SIRT1 activation by natural phytochemicals: An overview. *Front Pharmacol* 2020, 11:1225
 70. JEONG SM, KANG MJ, CHOI HN, KIM JH, KIM JI. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice. *Nutr Res Pract* 2012, 6:201–207
 71. ZHOU M, WANG S, ZHAO A, WANG K, FAN Z, YANG H ET AL. Transcriptomic and metabolomic profiling reveals synergistic effects of quercetin and resveratrol supplementation in high fat diet fed mice. *J Proteome Res* 2012, 11:4961–4971
 72. BORGHI SM, MIZOKAMI SS, PINHO-RIBEIRO FA, FATTORI V, CRESPIGIO J, CLEMENTE-NAPIMOGA JT ET AL. The flavonoid quercetin inhibits titanium dioxide (TiO₂)-induced chronic arthritis in mice. *J Nutr Biochem* 2018, 53:81–95
 73. YOUL E, BARDY G, MAGOUS R, CROS G, SEJALON F, VIRSOLVY A ET AL. Quercetin potentiates insulin secretion and protects INS-1 pancreatic β -cells against oxidative damage via the ERK1/2 pathway. *Br J Pharmacol* 2010, 161:799–814
 74. SEO MJ, LEE YJ, HWANG JH, KIM KJ, LEE BY. The inhibitory effects of quercetin on obesity and obesity-induced inflammation by regulation of MAPK signaling. *J Nutr Biochem* 2015, 26:1308–1316
 75. FUNAKOSHI T, KANZAKI N, OTSUKA Y, IZUMOT, SHIBATA H, MACHIDA S. Quercetin inhibits adipogenesis of muscle progenitor cells *in vitro*. *Biochem Biophys Rep* 2017, 13:39–44
 76. LI X, WANG R, ZHOU N, WHANG X, LIU Q, BAI Y ET AL. Quercetin improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation *in vitro* in a NAFLD cell model. *Biomed Rep* 2013, 1:71–76
 77. YING HZ, LIU YH, YU B, WANG ZY, ZANG JN, YU CH. Dietary quercetin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis induced by a high-fat diet in gerbils. *Food Chem Toxicol* 2013, 52:53–60
 78. LONE J, CHO JH, KIM SW, YUN JW. Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes. *J*

- Nutr Biochem* 2016, 27:193–202
79. AGGARWAL BB. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annu Rev Nutr* 2010, 30:173–199
 80. AGGARWALL BB, SHISHODIA S, SANDUR SK, PANDEY MK, SETHI G. Inflammation and cancer: How hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006, 72:1605–1621
 81. SINGH S, AGGARWAL BB. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane) [corrected]. *J Biol Chem* 1995, 270:24995–25000
 82. JAKUBCZYK K, DRUŽGA A, KATARZYNA J, SKONIECZNA-ŻYDECKA K. Antioxidant potential of curcumin – a meta-analysis of randomized clinical trials. *Antioxidants (Basel)* 2020, 9:1092
 83. KOUSHKI M, AMIRI-DASHATAN N, AHMADI N, ABBASZADEH HA, REZAEI-TAVIRANI M. Resveratrol: A miraculous natural compound for diseases treatment. *Food Sci Nutr* 2018, 6:2473–2490
 84. GALINIAK S, AEBISHER D, BARTUSIK-AEBISHER D. Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochim Pol* 2019, 66:13–21
 85. SCHUGAR RC, SHIH DM, WARRIER M, HELSLEY RN, BURROWS A, FERGUSON D ET AL. The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 regulates obesity and the beiging of white adipose tissue. *Cell Rep* 2017, 19:2451–2461
 86. SPINGER M, MOCO S. Resveratrol and its human metabolites – effects on metabolic health and obesity. *Nutrients* 2019, 11:143
 87. LAGOUGE M, ARGMANN C, GERHART-HINES Z, MEZIANE H, LERIN C, DAUSSIN F ET AL. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 2006, 127:1109–1122
 88. LIGT M, TIMMERS S, SCHRAUWEN P. Resveratrol and obesity: Can resveratrol relieve metabolic disturbances? *Biochim Biophys Acta* 2015, 1852:1137–1144
 89. TIMMERS S, KONINGS E, BILET L, HOUTKOOPER RH, VAN DE WEIJERT, GOOSSENS GH ET AL. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab* 2011, 14:612–622
 90. HUANG H, CHEN G, LIAO D, ZHU Y, PU R, XUE X. The effects of resveratrol intervention on risk markers of cardiovascular health in overweight and obese subjects: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2016, 17:1329–1340
 91. HEEBØLL S, KREUZFELDT M, HAMILTON-DUTOIT S, POULSEN MK, STØDKILDE-JØRGENSEN H, MØLLER HJ ET AL. Placebo-controlled, randomised clinical trial: High-dose resveratrol treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2016, 51:456–464
 92. YOSHINO J, CONTE C, FONTANA L, MITTENDORFER B, IMAI SI, SCHECHTMAN KB ET AL. Resveratrol supplementation does not improve metabolic function in nonobese women with normal glucose tolerance. *Cell Metab* 2012, 16:658–664
 93. HOUTKOOPER RH, PIRINEN E, AUWERX J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012, 13:225–238
 94. BRASNYÓ P, MOLNÁR GA, MOHÁS M, MARKÓ L, LACZY B, CSEH J ET AL. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr* 2011, 106:383–389
 95. DYCK GJB, RAJ P, ZIEROTH S, DYCK JRB, EZEKOWITZ JA. The effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease and heart failure: A narrative review. *Int J Mol Sci* 2019, 20:904

Corresponding author:

P.Theodosis-Nompelos, 7 Y. Frederickou street, 1036 Pallouriotisa, Nicosia, Cyprus
e-mail: hsc.np@frederick.ac.cy