

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

EL CONSUMO DE MANZANAS CONTRIBUYE A PREVENIR EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y CÁNCER: ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS Y MECANISMOS DE ACCIÓN

APPLE CONSUMPTION HELPS TO PREVENT CARDIOVASCULAR DISEASES AND CANCER: EPIDEMIOLOGY AND MODE OF ACTION

Iván Palomo G. (1), José Antonio Yuri S. (2), Rodrigo Moore-Carrasco (1),
Álvaro Quilodrán P. (2), Amalia Neira E. (2)

- (1) Programa de Investigación en Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular (PIFRECV), Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunohematología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Talca, Chile.
(2) Centro de Pomáceas, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Talca, Talca, Chile.

ABSTRACT

Consumption of fruit and vegetables has the potential to reduce non transmissible diseases (NTD), such as cardiovascular diseases (CVD) and cancer, which are major public health concerns. Chile is a major apple producer and exporter in the world. Its production is concentrated in the sixth (O'Higgins) and seventh (Maule) regions of Central Chile. Phenolics and flavonoids are responsible for apple's high antioxidant activity. Many epidemiologic studies have shown that a diet rich in apples can reduce cardiovascular events (myocardial infarct and stroke) and some type of cancers. The mechanisms involved are not well understood. Nevertheless, antioxidants are key-players. Some of their in-vitro activities are inhibition of low-density lipoprotein (LDL) oxidation, cholesterol levels reduction, endothelium protection, reduction of neoplastic cells proliferation and apoptosis activation. As a consequence, daily apple consumption campaigns in the country should be implemented, as well as funding research focused on molecular mechanisms involved in its antioxidant activity.

Key words: antioxidants, cancer, cardiovascular diseases, phenolics, apple fruit.

Este trabajo fue recibido el 13 de Octubre de 2009 y aceptado para ser publicado el 15 de Junio de 2010.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades no transmisibles (ENT), entre las que se encuentran las cardiovasculares (ECV) y el cáncer, representan un problema de salud pública a nivel mundial (1), situación de la que Chile no está ajeno (2-4). Varios estudios han mostrado la alta prevalencia de factores de riesgo de ENT en la población adulta chilena (5, 6). En el desarrollo de las ENT participan diversas causales, tales como el sedentarismo y la alimentación no saludable. Respecto a este último aspecto se sabe que en Chile el consumo de frutas y hortalizas está muy por

debajo (<200 g/día) de lo recomendado (>400 g/día) (7).

Como una forma de contribuir a los programas de promoción del consumo de frutas y hortalizas, esta revisión muestra las propiedades específicas de las manzanas asociadas a la prevención de ENT.

GENERALIDADES SOBRE LA MANZANA

El manzano (*Malus domestica* Borkh.) es un cultivo de zonas climáticas templadas-frías (8). En Chile, se concentra principalmente entre los 34,5° y 38,4° Latitud Sur, constituyendo la Región del Maule el epicentro actual de

su cultivo (9). En cuanto a la superficie plantada, ocupa el tercer lugar, después de la vid de mesa y el palto, con un total de 37.200 ha (10). En términos de exportación, las manzanas representaron la temporada 2008/09 un 17% del total de fruta fresca exportada desde Chile, con más de 726.000 toneladas, siendo Royal Gala, Red Delicious, Granny Smith y Fuji, los principales cultivares (cv) (11). Lo anterior corresponde al 55% del total de la manzana producida, en tanto el remanente es derivado a la industria para proceso (30-35%) y sólo el 10-15% para consumo fresco interno.

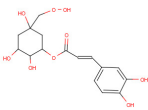
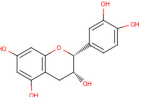
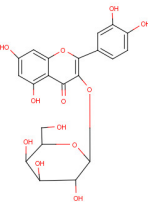
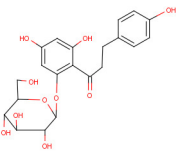
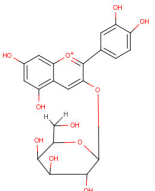
El consumo de manzanas frescas en Chile se estima entre los 7-9 kg/ per cápita/año, cifra muy inferior a lo que se consume en Europa, con alrededor de 20 kg/per

cápita/año (12).

Una de las características beneficiosas de la manzana para la salud humana es su actividad antioxidante, la que se debe fundamentalmente a su contenido en fenoles y flavonoides (13). Los primeros se han categorizado en cinco grupos principales: ácidos hidrocínámicos, flavanoles, flavonoles, dihidrochalconas y antocianinas (tabla 1)(14). Los flavonoides se sintetizan a partir de los aminoácidos fenilalanina y tirosina, formándose los ácidos cinámico y p-hidroxicinámico, los que al condensarse con acetato dan lugar a la estructura del cinamol de los flavonoides; luego se generan las formas glicosiladas y sulfatadas (15). La actividad antioxidante de los flavonoides está dada por los grupos hidroxifenólicos, dobles

TABLA 1

Compuestos fenólicos descritos en manzanas.

Grupo	Ejemplos	Estructura
Ácido hidrocínámico	Ácido clorogénico	 Ácido clorogénico
Flavanoles	Catequina Epicatequina Procianidina B2 y otras	 Epicatequina
Flavonoles	Q 3-galactósido Q 3-glúcósido Q 3-xilósido Q 3-arabinósido Q 3-ramnósido	 Q 3-galactósido
Dihidrochalconas	Floridizina	 Floridizina
Antocianina	Cianidina 3-galactósido	 Cianidina 3-galactósido

Adaptada de Khanizadeh S et al (14).
Q, Quercetina

enlaces y grupos cetónicos (16).

El contenido de flavonoides en la fruta se ve influenciado por diferentes factores tales como el cultivar (17), nutrición mineral de la planta (18), zona climática donde se desarrolla (19), almacenaje refrigerado (20) y tipo de tejido (piel o pulpa) (21, 22). Respecto a esto último, hemos observado que la actividad antioxidante, es 4 a 15 veces mayor en la piel que en la pulpa, dependiendo del cultivar (23).

Algunas manzanas, en respuesta al exceso de radiación solar, sintetizan más fenoles en la cara expuesta, con una consecuente mayor actividad antioxidante (24), situación que se observa en la tabla 2. La fruta que presenta daño por sol, generalmente es descartada para exportación, a pesar de su mayor contenido fenólico.

La capacidad antioxidante total (CAT) de la manzana es superior a otras frutas, siendo para el cv Red Delicious de 47.7 μM Trolox Equivalentes (TE)/g, versus otras tales como pera (19.1 μM TE/g), durazno (18.6 μM TE/g), naranja (18.1 μM TE/g), uva de mesa (15.5 μM TE/g) y kiwi (9.2 μM TE/g). Casos particulares se presentan en frutas como cereza y arándano, donde sus valores de CAT son similares o superiores a los que presentan las manzanas, con 33.6 y 62.2 μM TE/g, respectivamente, aunque con un nivel de consumo muy inferior (25).

En el organismo humano, la transformación de los flavonoides ocurre en el hígado y en el colon. Los flavonoides y compuestos derivados de la biotransformación que ocurre en este último, pueden conjugarse con ácido glucurónico, sulfatos o glicina (26). Los conjugados que son solubles en agua pueden ser excretados en la orina (27).

Se ha visto que el procesamiento de manzanas, ya sea para transformarla en jugo o deshidratado, ha causado una significativa baja tanto en el contenido fenólico,

como en su actividad antioxidante (17, 28), hecho que ha sido corroborado en nuestro centro, al utilizar piel deshidratada de manzanas cv Fuji, donde se observó una disminución de aproximadamente un 45% (datos no publicados). En estudios realizados con el cv. Jonagold, se ha observado una disminución de alrededor del 90% de la actividad antioxidante presente en la fruta fresca tras la elaboración de jugo natural, quedando parte importante de dicha actividad retenida en la pomasa (29). Igualmente, Price et al., presentan estudios que muestran que en jugos producidos a partir de tres variedades de manzana, contienen de 10 a 12,7% del total de flavonoles contenidos en la fruta, quedando el resto en la pomasa (30).

Por otra parte, Spanos et al. (31) han afirmado que la degradación fenólica se puede prevenir mediante un tratamiento de alta temperatura inicial por corto tiempo (initial high-temperature short-time, HTST), realizado inmediatamente después del prensado.

En Chile, según estudios realizados por el Centro de Pomáceas (CP) de la Universidad de Talca, algunos jugos naturales de manzana presentes en el mercado, mostraron 3 a 3,5 veces menor cantidad de fenoles, comparada con la fruta natural completa. Se ha observado que la cantidad de ácido clorogénico, un tipo de fenol, disminuye en 50% tras la elaboración del jugo (29). Al igual que en el contenido de fenoles, en ensayos realizados en el CP, se pudo determinar que la actividad antioxidante en manzana fresca, medida por el método DPPH (captura del radical libre 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl), fue tres veces superior a la encontrada en el jugo. De acuerdo a nuestros resultados, la disminución en el contenido de fenoles y su actividad antioxidante, serían consecuencia principalmente del proceso de molienda en las plantas procesadoras (datos no mostrados). Adicionalmente, se ha visto que la conservación de los jugos causa la

TABLA 2

Concentración de fenoles y actividad antioxidante en tres cultivares de manzanas, sanas y con daño por sol.

	Fenoles totales (mg / g de peso fresco)		Actividad antioxidante (mg / g de peso fresco)	
	Sana	Dañada	Sana	Dañada
Galaxy	2.9±0.2	4.5±0.7	1.8±0.2	2.8±0.2
Fuji	1.5±0.2	2.0±0.3	1.5±0.1	2.0±0.3
Granny Smith	2.6±0.3	5.2±0.3	2.4±0.4	4.1±0.4

Fuente: Centro de Pomáceas. Universidad de Talca. Temporada 2009 - 2010.

disminución en la concentración de compuestos con actividad antioxidante, expresado por la degradación de hasta 60% de quercetinas y floretina glicósido, tras un período de 9 meses a 25°C (31).

Una forma de conservación de los compuesto fenólicos en manzanas, sería mediante un golpe térmico en agua hirviendo por un lapso de 10 segundos y posterior enfriado (blanqueado), para luego someterla a procesamiento, como por ejemplo el deshidratado (32).

La manzana es una fruta utilizada ampliamente en repostería. Sin embargo poco se conoce de los cambios que sufren los fenoles y su capacidad antioxidante durante los procesos de cocción. En un trabajo en el cual se incorporó piel de manzana en la elaboración de bollos (muffins), se determinó una pérdida de entre un 20 y 60% de fenoles, según su tipo, posterior al horneado (25).

En cuanto a la ingesta de suplementos antioxidantes, se ha visto que éstos no tendrían el mismo efecto que al hacerlo como fruta natural (33).

MANZANAS Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (ECV)

Estudios epidemiológicos

Entre las ECV de tipo isquémicas se encuentran el Infarto agudo de miocardio (IAM), el accidente cerebro vascular y la enfermedad vascular periférica. En todas ellas ocurre un proceso aterotrombótico que se inicia por el desarrollo de aterosclerosis, el cual se caracteriza por un estado inflamatorio y degenerativo crónico de las arterias (34, 35).

Estudios epidemiológicos han mostrado que el consumo de frutas y hortalizas contribuye a mejorar la salud humana y a disminuir el riesgo cardiovascular (36, 37). En dicho contexto, varios autores han mostrado un efecto protector de las manzanas (38, 39).

En una investigación que evaluó la relación entre flavonoides y mortalidad cardiovascular, la ingesta de manzanas se asoció en forma inversa con IAM, especialmente en mujeres (40, 41). Otro trabajo llevado a cabo en más de 30.000 mujeres, mostró que los flavonoides presentes en las manzanas, disminuyeron el riesgo CV en aquellas postmenopáusicas (42). También se ha observado una relación entre un alto consumo de esta fruta y menor riesgo de enfermedad cerebrovascular (43). Por otra parte, existen evidencias que indican que el consumo de manzanas disminuye la probabilidad de desarrollar eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus, lo que también se ha observado con quercetinas (44, 45). Asimismo, se ha visto que el consumo de esta fruta se asocia con pérdida de peso corporal y disminución de la glicemia (46).

Mecanismos

Aún cuando los mecanismos por los cuales las manzanas disminuyen el riesgo CV no son totalmente conocidos, hay evidencias que relacionan su favorable efecto en la salud humana a su alto contenido en antioxidantes (38).

a) Efecto sobre el colesterol y lipoproteínas. Inhibición de la oxidación de LDL. Se ha observado que la ingesta de manzanas protege de la oxidación a las LDL (47). In vitro, el efecto fue mayor cuando se usó jugo de manzana completa o piel de la misma, que cuando se utilizó sólo jugo de pulpa (48).

Disminución de colesterol. El efecto protector de las manzanas respecto a las ECV, está dado en parte por su capacidad para disminuir el nivel de colesterol sérico (49). También se ha observado que la ingesta de manzanas disminuye el desarrollo de aterosclerosis en ratones (50) y hamsters (51). Personas con IMC corporal relativamente alto que recibieron cápsulas con extracto de polifenoles de manzanas diariamente por tres meses, mostraron disminución del nivel de colesterol total y LDL-c (52). Estudios preliminares desarrollados por nuestro grupo de trabajo han mostrado la misma tendencia. Por otra parte, se ha observado que ratas wistar, con una alimentación rica en polifenoles de manzanas, presentaron efecto antiadipogénico (53), hipocolesterolémico y antiaterogénico, posiblemente debido al estímulo del catabolismo del colesterol e inhibición de su absorción intestinal (54). Más recientemente, Lam et al. (55), plantearon que polifenoles derivados de manzanas, favorecen la distribución de colesterol no esterificado en lipoproteínas; específicamente actúan inhibiendo la actividad de las proteínas transportadoras de ésteres de colesterol.

b) Efecto sobre el endotelio. En hombres sanos que ingirieron extracto de quercetina o epicatequina, ambos compuestos presentes en las manzanas en concentraciones equivalentes a una dieta rica en flavonoides, se observó una mejor función endotelial (56). En estudios in vitro se ha observado que los flavonoides mejoran la disponibilidad de NO y protegen a las células endoteliales de apoptosis; in vivo, por su parte, previene la disfunción endotelial, reduce la presión sanguínea y el estrés oxidativo (57). Extractos de manzana disminuyen la señalización NF-kappaB, lo que se asocia al efecto antioxidante de los flavonoides (58).

c) Efecto sobre las células musculares lisas. Es conocido que la proliferación de las células musculares lisas son un paso clave en el proceso aterotrombótico; éstas se multiplican y migran hacia la placa aterogénica interactuando con otras células para formar la placa definitiva. En este contexto, distintos investigadores han

estudiado el efecto de los flavonoides principalmente del vino, también presentes en las manzanas, sobre este tipo de células y su capacidad de proliferar y migrar (59-61).

MANZANAS Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Estudios epidemiológicos

La prevención de las ECV y el cáncer parecen tener un común denominador, debido a que en ambos procesos patológicos tiene importancia el estado de oxidación y la proliferación celular (62). Estudios epidemiológicos han mostrado que el consumo de frutas y hortalizas reduce el riesgo a desarrollar algunos tipos de cáncer (63). En dicho contexto, varias investigaciones han mostrado un efecto protector por parte de las manzanas (64-70).

MECANISMOS

A pesar que existen numerosos antecedentes del efecto anticancerígeno de la manzana (66), aún no se sabe lo suficiente sobre los mecanismos involucrados. Con la información que se encuentra disponible en la literatura científica, se pueden distinguir dos tipos de mecanismos globales del efecto anticancerígeno: disminución de la proliferación celular y activación de la apoptosis.

Disminución de la proliferación celular. En cada una de las fases del ciclo celular (G1, G2, S y M), existen proteínas que regulan, entre otros procesos, el paso de una fase del ciclo a otra; así, a modo de ejemplo, las proteínas ciclina D1 y Cdk4, participan en el paso de la fase G1 a la fase S. En este sentido, extractos de manzana (>20 mg/mL), son capaces de inhibir estas proteínas, disminuyendo la proliferación de células tumorales (71), fenómeno que también ha sido observado *in vivo* (72). La ingesta de manzana implica además el consumo de fibras, como las pectinas (polímeros de ácido galacturónico), las que son utilizadas por bacterias saprófitas del colon, obteniéndose de ellas un aumento de la concentración de butirato, molécula que causa la inhibición de la enzima histona deacetilasa, lo que provoca un alza en el número de histonas acetiladas, con el consiguiente desempaquetamiento de la cromatina. Esto permite que se expresen ciertos genes supresores de tumores e inhibidores de la fase G1 del ciclo celular en células de cáncer de colon (73, 74).

Activación de la apoptosis. La apoptosis puede activarse por al menos dos vías: extrínseca (asociada a proteína Fas) e intrínseca o mitocondrial (asociada a la liberación de citocromo c). Se ha observado que quercetinas obtenidas de manzanas pueden activar la caspasa 3 y la vía de las MAPK, induciendo apoptosis de las células tumorales (75). Por otra parte, se ha demostrado *in vivo* que extractos frescos de manzana

disminuyen significativamente la proteína Bcl-2, con función anti-apoptótica y aumenta la proteína Bax, con acción pro-apoptótica (72). También se ha observado que la administración de procianidina de manzana en ratones inhibe la proliferación de células tumorales induciendo la apoptosis, por activación de la caspasa -3 a través de la vía mitocondrial (76). Efecto similar fue observado al administrar fracciones de extractos de manzanas, con un elevado contenido de procianidina a ratas, a las cuales se les había inducido cáncer de colon (77). Phloretina, un polifenol de la manzana, es capaz de activar la apoptosis de células Hep G2 (hepatoma), la que fue evidenciada por fragmentación del ADN (78), proceso que estaría mediado por la inhibición del transportador de glucosa tipo II (GLUT 2), lo que ocasionaría en la célula la activación de la caspasa 8 y la liberación de citocromo c desde las mitocondrias y posterior apoptosis (79).

Dado que la oxidación del ADN puede ser un punto de inicio en el proceso carcinogénico, Le Marchand et al. (65) han propuesto que dietas ricas en quercetina y naringinina (flavonoides), pueden proteger contra ciertas formas de cáncer pulmonar; en este caso el mecanismo involucrado sería inhibición de la enzima citocromo P450.

FUTURO

Conocido el efecto beneficioso del consumo de manzanas para la salud humana, se mantiene pendiente el desafío de implementar estrategias que permitan impulsar el mayor consumo de la fruta fresca, con piel, por parte de la población chilena. Por otra parte, se debe apoyar las investigaciones de los mecanismos por los cuales los componentes de la manzana disminuyen el riesgo de sufrir ECV y cáncer. Asimismo, para los innovadores se les plantea: (a) conseguir variedades que presenten mayor concentración en componentes bioactivos de interés, (b) crear nuevos alimentos funcionales con presencia de manzanas o parte de ellas y (c) desarrollar otros productos que contengan parte de las manzanas, como grageas y cremas. Lo anterior, junto con el baja carga de agroquímicos de la fruta chilena, permitirá aumentar el valor agregado de la manzana, contribuyendo así a convertir a Chile en potencia agroalimentaria.

RESUMEN

Las enfermedades no transmisibles (ENT), especialmente las cardiovasculares (ECV) y el cáncer, representan un grave problema de salud pública. Es conocido que el consumo de frutas y hortalizas disminuye el riesgo de sufrir dichas enfermedades. El manzano (*Malus domestica* Borkh.) se cultiva en Chile en una amplia zona geográfica, concentrándose principalmente en las

regiones sexta y séptima. La actividad antioxidante de la manzana se debe principalmente a su contenido en fenoles y flavonoides. Varios estudios epidemiológicos han mostrado que el consumo de manzanas puede prevenir el desarrollo de ECV (infarto agudo de miocardio y enfermedad cerebro vascular) y ciertos tipos de cáncer. Los mecanismos por los cuales se producen dichos efectos, no están totalmente aclarados, sin embargo la participación de los antioxidantes es fundamental. Entre los principales hallazgos se han descrito, en relación a ECV: inhibición de la oxidación de low-density lipoprotein (LDL), disminución de colesterol total y protección de endotelio; y en relación a cáncer: disminución de la proliferación de células neoplásicas y activación de la apoptosis de las mismas. Debido al incuestionable efecto protector para la salud humana que presenta la ingesta de manzana, se deben impulsar estrategias que apunten a incentivar su consumo diario en el país. Asimismo, se deben seguir estudiando los principios activos y los mecanismos moleculares.

Palabras clave: antioxidantes, cáncer, enfermedades cardiovasculares, fenoles, manzanas.

Dirigir la correspondencia a:

Doctor
Iván Palomo G.
Departamento de Bioquímica Clínica
e Inmunohematología,
Facultad Ciencias de la Salud
Universidad de Talca
Talca, Chile.
P.O. box: 747, Talca, Chile
Teléfono: 56-71-200493
Fax : 56-71-200488
E-mail: ipalomo@utalca.cl

BIBLIOGRAFÍA

1. Popkin BM: An overview on the nutrition transition and its health implications: the Bellagio meeting. *Public Health Nutr.* 2002; 5: 93-103.
2. Albala C, Vio F, Kain J and Uauy R: Nutrition transition in Chile: determinants and consequences. *Public Health Nutr.* 2002; 5: 123-8.
3. Vio F, Albala, C., Crovetto, M.: Promoción de salud en la transición epidemiológica de Chile. *Rev Chil Nutr.* 2000; 27: 21-9.
4. Albala C, Vio F, Kain J and Uauy R: Nutrition transition in Latin America: the case of Chile. *Nutr Rev.* 2001; 59: 170-6.
5. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2003. Departamento de Salud Pública de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Informe Técnico. 2003.
6. Palomo I, Icaza G, Mujica V, et al.: Prevalence of cardiovascular risk factors in adult from Talca, Chile. *Rev Med Chil.* 2007;135: 904-12.
7. Vio F, Zacarías, I., González, D.: Implementación de un programa de promoción del consumo de frutas y verduras: corporación 5 al día Chile. En *Contribución de la política agraria al consumo de frutas y verduras en Chile: Un compromiso con la nutrición y la salud de la población.* Olivares, S., Leporati, M., Villalobos, P., Barría, L. Editores.: p. 25-42, 2008.
8. Ferree D, Warrington, J.J.: *Apples: botany, production and uses.* CAB International Cambridge, Massachusetts: p660, 2003.
9. Gil G: *Fruticultura. El Potencial Productivo.* 3ª Edición. Ediciones Universidad Católica de Chile. p.342, 2000.
10. ODEPA-CIREN: VII Censo Agropecuario. 2007.
11. Decofrut SA: *ExporData Yearbook.* p. 715, 2008.
12. Belrose Inc: *World Apple Review 2009 Edition* Pullman, USA, 139 p. 2009.
13. Vrhovsek U, Rigo A, Tonon D and Mattivi F: Quantitation of polyphenols in different apple varieties. *J Agric Food Chem.* 2004; 52: 6532-8.
14. Khanizadeh S, Tsao, R., Rekika, D., Yang, R., Charles, MT., Rupasinghe, HPV.: Polyphenol composition and total antioxidant capacity of selected apple genotypes for processing. *J. Food Composition Analysis.* 2008; 21: 396-401.
15. Muñoz A, Ramos, F. : Componentes fenólicos de la dieta y sus propiedades biomedicinales. *Rev Horizonte Méd.* 2007; 7: 23-31.
16. Martínez-Flores S, González-Gallegos, J., Culebras, JM., Tuñon, MJ. : Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp.* 2002;17: 271-8.
17. van der Sluis AA, Dekker M and van Boekel MA: Activity and concentration of polyphenolic antioxidants in apple juice. 3. Stability during storage. *J Agric Food Chem.* 2005;53:1073-80.
18. Awad M, de Jager, A.: Relationships between fruit nutrients and concentrations of flavonoids and chlorogenic acid in Elstar apple skin. *Scientia Hort.* 2002;92:265-76.
19. McGhie TK, Hunt M and Barnett LE: Cultivar and growing region determine the antioxidant polyphenolic concentration and composition of apples grown in New Zealand. *J Agric Food Chem.* 2005;53: 3065-70.
20. Golding JB, McGlasson WB, Wyllie SG and Leach DN: Fate of apple peel phenolics during cool storage. *J Agric Food Chem.* 2001;49:2283-9.

21. Drogoudi P, Michailidis, Z., Pantelidis, G.: Peel and flesh antioxidant content and harvest quality characteristics of seven apple cultivars. . *Scientia Hort.* 2008;115: 149-53.
22. Yuri JA, Neira, A., Quilodran, A.: La piel de manzana. *Calidad Nutritiva. Rev Indualimentos.* 2008;11: 62-5.
23. Yuri JA, Neira A, Quilodran A, Motomura Y, Palomo I. Antioxidant activity and total phenolics concentration in apple peel and flesh is determined by cultivar and agroclimatic growing regions in Chil. *International Journal of Food, Agriculture & Environment* 2009; 513 - 517.
24. Motomura Y, Neira, A., Yuri, J.A.: Daño por sol: ¿un regalo del sol?. *Pomáceas Boletín Técnico.* Universidad de Talca. 2008;8:1-3.
25. Wu X, Beecher GR, Holden JM, Haytowitz DB, Gebhardt SE and Prior RL: Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. *J Agric Food Chem.* 2004;52: 4026-37.
26. Prasain JK and Barnes S: Metabolism and bioavailability of flavonoids in chemoprevention: current analytical strategies and future prospectus. *Mol Pharm.* 2007; 4: 846-64.
27. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A and Remesy C: Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 230S-42S.
28. van der Sluis AA, Dekker M and Jongen WM: Flavonoids as bioactive components in apple products. *Cancer Lett.* 1997; 114:107-8.
29. Van Der Sluis AA, Dekker M, Skrede G and Jongen WM: Activity and concentration of polyphenolic antioxidants in apple juice. 1. Effect of existing production methods. *J Agric Food Chem.* 2002; 50: 7211-9.
30. Price KR, Prosser, T., Richetin, A.M.F. and Rhodes, M.J.C.: A comparison of the flavonol content and composition in dessert, cooking and cider-making apples; distribution within the fruit and effect of juicing. . *Food Chem.* 1999; 66: 489-94.
31. Spanos GA, Wrolstad, E.R., and Heatherbell, D.A. : Influence of processing and storage on the phenolic composition of Apple juice. *J Agric Food Chem.* 1990; 38: 1572-9.
32. Wolfe KL and Liu RH: Apple peels as a value-added food ingredient. *J Agric Food Chem.* 2003; 51: 1676-83.
33. Eberhardt MV, Lee CY and Liu RH: Antioxidant activity of fresh apples. *Nature.* 2000; 405: 903-4.
34. Gresele P and Agnelli G: Novel approaches to the treatment of thrombosis. *Trends Pharmacol Sci.* 2002; 23: 25-32.
35. Steinberg D: The pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part IV: the 1984 coronary primary prevention trial ends it--almost. *J Lipid Res.* 2006; 47:1-14.
36. Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE, et al.: The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2001;134: 1106-14.
37. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S and Dallongeville J: Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr.* 2006;136:2588-93.
38. Boyer J and Liu RH: Apple phytochemicals and their health benefits. *Nutr J.* 2004;3:5.
39. Sesso HD, Gaziano JM, Liu S and Buring JE: Flavonoid intake and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 1400-8.
40. Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A and Maatela J: Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ.* 1996; 312: 478-81.
41. Arts IC, Jacobs DR, Jr., Harnack LJ, Gross M and Folsom AR: Dietary catechins in relation to coronary heart disease death among postmenopausal women. *Epidemiol.* 2001;12: 668-75.
42. Mink PJ, Scrafford CG, Barraj LM, et al.: Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 895-909.
43. Knekt P, Isotupa S, Rissanen H, et al.: Quercetin intake and the incidence of cerebrovascular disease. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54: 415-7.
44. Song Y, Manson JE, Buring JE, Sesso HD and Liu S: Associations of dietary flavonoids with risk of type 2 diabetes, and markers of insulin resistance and systemic inflammation in women: a prospective study and cross-sectional analysis. *J Am Coll Nutr.* 2005;24: 376-84.
45. Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, et al.: Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr.* 2002;76: 560-8.
46. Conceicao de Oliveira M, Sichieri R and Sanchez Moura A: Weight loss associated with a daily intake of three apples or three pears among overweight women. *Nutrition.* 2003;19:253-6.
47. Hyson D, Studebaker-Hallman D, Davis PA and Gershwin ME: Apple juice consumption reduces plasma low-density lipoprotein oxidation in healthy men and women. *J Med Food.* 2000; 3:159-66.
48. Pearson DA, Tan CH, German JB, Davis PA and Gershwin ME: Apple juice inhibits human low density lipoprotein oxidation. *Life Sci.* 199;64:

- 1913-20.
49. Leontowicz H, Gorinstein S, Lojek A, et al.: Comparative content of some bioactive compounds in apples, peaches and pears and their influence on lipids and antioxidant capacity in rats. *J Nutr Biochem.* 2002;13: 603-10.
 50. Auclair S, Silberberg M, Gueux E, et al.: Apple polyphenols and fibers attenuate atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Agric Food Chem.* 2008;56: 5558-63.
 51. Decorde K, Teissedre PL, Auger C, Cristol JP and Rouanet JM: Phenolics from purple grape, apple, purple grape juice and apple juice prevent early atherosclerosis induced by an atherogenic diet in hamsters. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52: 400-7.
 52. Nagasako-Akazome Y, Kanda T, Ohtake Y, Shimasaki H and Kobayashi T: Apple polyphenols influence cholesterol metabolism in healthy subjects with relatively high body mass index. *J Oleo Sci.* 2007;56: 417-28.
 53. Nakazato K, Song H and Waga T: Effects of dietary apple polyphenol on adipose tissues weights in Wistar rats. *Exp Anim.* 2006;55: 383-9.
 54. Osada K, Suzuki T, Kawakami Y, et al.: Dose-dependent hypocholesterolemic actions of dietary apple polyphenol in rats fed cholesterol. *Lipids.* 2006;41:133-9.
 55. Lam CK, Zhang Z, Yu H, Tsang SY, Huang Y and Chen ZY: Apple polyphenols inhibit plasma CETP activity and reduce the ratio of non-HDL to HDL cholesterol. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52:950-8.
 56. Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM, McKinley AJ, Puddey IB and Croft KD: Pure dietary flavonoids quercetin and (-)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2008;88: 1018-25.
 57. Perez-Vizcaino F, Duarte J and Andriantsitohaina R: Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radic Res.* 2006;40: 1054-65.
 58. Davis PA, Polagruto JA, Valacchi G, et al.: Effect of apple extracts on NF-kappaB activation in human umbilical vein endothelial cells. *Exp Biol Med.* (Maywood) 2006;231:594-8.
 59. Negrao MR, Keating E, Faria A, Azevedo I and Martins MJ: Acute effect of tea, wine, beer, and polyphenols on ecto-alkaline phosphatase activity in human vascular smooth muscle cells. *J Agric Food Chem.* 2006;54: 4982-8.
 60. Ouyang P, Peng WL, Lai WY and Xu AL: [Green tea polyphenols inhibit low-density lipoprotein-induced proliferation of rat vascular smooth muscle cells]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2004;24: 975-9.
 61. Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, et al.: Red wine polyphenols inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells and downregulate expression of cyclin A gene. *Circulation.* 2000;101: 805-11.
 62. Argiles JM, Carbo N, Costelli P and Lopez-Soriano FJ: Prevention of cancer and cardiovascular diseases: a common strategy? *Med Res Rev.* 1998;18: 139-48.
 63. World Health Organization W: Diet nutrition and the prevention of chronic disease. 2003.
 64. Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, et al.: Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1812-23.
 65. Le Marchand L, Murphy SP, Hankin JH, Wilkens LR and Kolonel LN: Intake of flavonoids and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92: 154-60.
 66. Jedrychowski W and Maugeri U: An apple a day may hold colorectal cancer at bay: recent evidence from a case-control study. *Rev Environ Health.* 2009;24: 59-74.
 67. Gallus S, Talamini R, Giacosa A, et al.: Does an apple a day keep the oncologist away? *Ann Oncol.* 2005;16: 1841-4.
 68. Wang L, Lee IM, Zhang SM, Blumberg JB, Buring JE and Sesso HD: Dietary intake of selected flavonols, flavones, and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle-aged and older women. *Am J Clin Nutr.* 2009;89: 905-12.
 69. Campbell G, Pickles T and D'Yachkova Y: A randomised trial of cranberry versus apple juice in the management of urinary symptoms during external beam radiation therapy for prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003;15: 322-8.
 70. Yaneva MP, Botushanova AD, Grigorov LA, Kokov JL, Todorova EP and Krachanova MG: Evaluation of the immunomodulatory activity of Aronia in combination with apple pectin in patients with breast cancer undergoing postoperative radiation therapy. *Folia Med (Plovdiv).* 2002; 44: 22-25.
 71. Sun J and Liu RH: Apple phytochemical extracts inhibit proliferation of estrogen-dependent and estrogen-independent human breast cancer cells through cell cycle modulation. *J Agric Food Chem.* 2008;56: 11661-7.
 72. Liu JR, Dong HW, Chen BQ, Zhao P and Liu RH: Fresh apples suppress mammary carcinogenesis and proliferative activity and induce apoptosis in mammary tumors of the Sprague-Dawley rat. *J Agric Food Chem.* 2009;57: 297-304.
 73. Waldecker M, Kautenburger T, Daumann H, et al.:

- Histone-deacetylase inhibition and butyrate formation: Fecal slurry incubations with apple pectin and apple juice extracts. *Nutrition*. 2008;24: 366-74.
74. Bravo A, Alfonso, JJ., et al.: Butirato y carcinogénesis colorrectal. *Cirugía Española*. 2000;68: 57-64.
75. Galluzzo P, Martini C, Bulzomi P, et al.: Quercetin-induced apoptotic cascade in cancer cells: antioxidant versus estrogen receptor alpha-dependent mechanisms. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53: 699-708.
76. Miura T, Chiba M, Kasai K, et al.: Apple procyanidins induce tumor cell apoptosis through mitochondrial pathway activation of caspase-3. *Carcinogenesis*. 2008;29: 585-93.
77. Gosse F, Guyot S, Roussi S, et al.: Chemopreventive properties of apple procyanidins on human colon cancer-derived metastatic SW620 cells and in a rat model of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2005;26: 1291-5.
78. Yang KC, Tsai CY, Wang YJ, et al.: Apple polyphenol phloretin potentiates the anticancer actions of paclitaxel through induction of apoptosis in human hep G2 cells. *Mol Carcinog* 2009;48: 420-31.
79. Wu CH, Ho YS, Tsai CY, et al.: In vitro and in vivo study of phloretin-induced apoptosis in human liver cancer cells involving inhibition of type II glucose transporter. *Int J Cancer*. 2009;124: 2210-9.