



**Universitat**  
de les Illes Balears

**Título:**

“Compuestos bioactivos en el adobo de ajo, perejil y limón. Efectos sobre la salud”

AUTOR: *Juana Maria Bestard Moyá*

**Memoria del Trabajo de Fin de Máster**

Máster Universitario en Nutrigenómica y Nutrición Personalizada

(Especialidad/Itinerario): B

De la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Curso Académico 2015-2016

*Fecha: 30/06/2016*

*Nombre Tutor del Trabajo: M. Luisa Bonet Piña*



# Índice

<b>1. Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>2. Características generales del ajo, el perejil y el limón.....</b>	<b>4</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>6</b>
<b>4. Métodos y Materiales.....</b>	<b>7</b>
<b>5. Resultados .....</b>	<b>8</b>
5.1. Ajo .....	8
5.2. Perejil .....	13
5.3. Limón .....	16
<b>6. Ajo, perejil y limon, sus bioactivos en las alegaciones de salud evaluados por EFSA. 20</b>	
<b>7. Conclusiones y Perspectivas.....</b>	<b>21</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>23</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

---

El aliño de ajo, perejil y limón es uno de los más utilizados en la gastronomía española. La mezcla de estos tres ingredientes es de interés nutricional. Interesa conocer las propiedades funcionales de salud de los alimentos que componen este aderezo. Para ello, en este trabajo se realiza una revisión bibliográfica de cada uno de ellos, a fin de conocer más sobre sus propiedades y conocer el efecto de sus bioactivos en relación a dianas de salud.

Actualmente, los conceptos básicos de nutrición están experimentando un cambio significativo. En las últimas décadas, el concepto clásico de "nutrición adecuada", es decir, aquella que aporta, a través de los alimentos, los nutrientes (hidratos de carbono, proteínas, grasas, vitaminas y minerales) suficientes para satisfacer las necesidades orgánicas particulares de los seres humanos, tiende a ser sustituido por el de "nutrición óptima". Esta calificación incorpora la potencialidad de los alimentos para promocionar la salud, mejorar el bienestar y reducir el riesgo de desarrollar enfermedades. En este ámbito aparecen los alimentos funcionales. En Europa, el primer documento de consenso sobre conceptos científicos en relación con este tipo de alimentos fue elaborado en 1999 por un grupo de expertos coordinados por el International Life Sciences Institute (ILSI) (37).

Las plantas condimentarias o especias, que constituyen los saborizantes y colorantes naturales tienen una aplicación cada vez mayor en la industria alimentaria. Los aderezos son aquellos productos elaborados que se utilizan para sazonar la comida y otorgarle mejor aroma y sabor. También se los denomina salsas o aliños. Entre los más difundidos figuran la mayonesa y el ketchup, que durante larguísimo tiempo fueron elaborados de forma casera, hasta que sus versiones industrializadas conquistaron el mercado haciendo el gusto de los consumidores.

El aliño de ajo, limón y perejil es también un ejemplo de aliño español casero muy extendido, que, si bien no se presenta habitualmente en el mercado en forma de preparado comercial, es conocido por sus propiedades aromatizantes y saborizantes.

## 2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL AJO, EL PEREJIL Y EL LIMÓN

---

**El ajo (*Allium sativum*).** El ajo es un miembro de la familia de las liliáceas. El ajo, ha sido utilizado como un ingrediente alimentario medicinal desde la Antigüedad. Es una de las hierbas documentadas más antiguas utilizadas para el mantenimiento de la salud y el tratamiento de diversas enfermedades, cultivada en Asia, China y en la antigua Grecia. Además de sus beneficios cardiovasculares, el ajo ha sido utilizado tradicionalmente para reforzar el sistema inmunológico y la salud gastrointestinal, y ya fue utilizado como diurético según lo registrado por Hipócrates, el padre de la medicina moderna. Hoy en día, esta hierba es probablemente la planta medicinal más ampliamente investigada (93). El ajo es un foco de atención médica y clínica debido a los efectos terapéuticos de sus compuestos orgánicos que contienen azufre (89). Entre los fitoquímicos

componentes bioactivos del ajo responsables de las distintas propiedades benéficas para la salud, se pueden mencionar los fructanos, los flavonoides y los compuestos organoazufrados. Los mismos otorgan propiedades que constituyen el sustento para la fabricación de diversos productos con fines terapéuticos. Por sus propiedades el ajo es considerado por algunos un alimento funcional y además de su consumo en fresco, se usa para elaborar diversos subproductos industriales, entre ellos destaca el ajo deshidratado. El polvo de ajo se emplea para consumo como condimento, y para la elaboración de fitofármacos. Un atributo de calidad valorado en el polvo de ajo es que tenga elevados contenidos de principios bioactivos (69)

La composición indicada por USDA (2016) para 100g de ajo fresco es: 55,58g de agua, 149 kJ de energía, 6,36 g de proteína, lípidos totales 0,5 g; carbohidratos (por diferencia) 33,06 g; fibra (total dietaria) 2,1 y azúcares totales, 1 g.; de los minerales, se destacan el potasio (401mg), el calcio (181mg), el sodio (17mg), el fósforo (153mg), el magnesio (25mg), el hierro (1,7mg) y el zinc (1,16mg), entre otros. Los contenidos de vitaminas mencionadas por esta misma fuente son C (total ácido ascórbico) 31,2 mg; vitamina K (1,7mg) y la vitamina B-6 (1,23 mg) y con alrededor de 1mg, encontramos otras vitaminas como la niacina, tiamina y otras con menores contenidos.

**El perejil (*Petroselinum crispum* L.)** es una especie muy popular de hortalizas en Europa, se encuentra ampliamente extendida y es fácil de cultivar. El perejil es una hortaliza anual o bianual perteneciente a la familia de las Umbelíferas (Apiaceae), originaria de los países que rodean la región mediterránea oriental. Su nombre científico es *Petroselinum sativum* Hoffm., posee otros sinónimos latinos tales como, *Petroselinum crispum* (Mill) Nyman ex A. W. Hill empleado en las normas AFNOR, *Apium petroselinum* L. o *Carum petroselinum* (L.) Benth. And Hook. O *Petroselinum hortense* Hoffm (48). Posee pequeñas y oscuras semillas con un contenido de aceite volátil. *Petroselinum crispum* se cultiva en todo el mundo debido a su uso en la industria alimentaria, fabricación de perfumes, jabones y cremas. Sus principales constituyentes incluyen cumarinas, furanocoumarinas (bergapteno, Imperatori), ácido ascórbico, carotenoides, flavonoides, apiola, diversos compuestos terpenoicos, propanoides fenilos y tocoferol (48). Debido a estos componentes, parece poseer un número de posibles emblemas medicinales que incluye, antimicrobiano, antianémico, anticoagulante, antihiperlipidémico, antihepatotóxico, antihipertensivo, hipoglucemiante, , anti oxidante y actividades estrogénicas. Los usos medicinales del perejil son numerosos y desde antiguo se le conoce como diurético, el apiol tiene propiedades espasmolíticos, vasodilatador, antiespasmódico, y expectorante (4). Su uso como planta medicinal, se remonta a la época de los antiguos griegos y romanos, iniciándose en el siglo XVI en Italia, posteriormente su cultivo como planta alimenticia, se extiende a Alemania, otros países de Europa y posteriormente a América (49). En Marruecos, el perejil se utiliza sobre todo como un elixir para el tratamiento de la hipertensión arterial, la diabetes, las enfermedades cardíacas y renales. Se emplean las partes frescas o secas (deshidratadas o liofilizadas) y los granos para la extracción de aceites esenciales. El perejil es considerado una hierba culinaria para la aromatización de salsas, sopas o platos preparados sobre todo como guarnición y adorno. Las hojas se utilizan como condimento. Tiene propiedades alimenticias y culinarias muy conocidas, así podemos señalar que es una rica fuente de vitaminas A, B y C, de calcio, niacina y riboflavina (4).

La composición indicada por USDA (2016) para 100g de perejil fresco es: 87,71g de agua, 36 kj de energía, 2,97 g de proteína, lípidos totales 0,79 g; carbohidratos (por diferencia) 6,33 g; fibra (total dietaria) 3,3 y azúcares totales, 0,85 g.; de los minerales, se destacan el potasio (554mg), el calcio (138mg), el sodio (56mg), el fósforo (58mg), el magnesio (50mg) y el hierro (6,20mg), entre otros. Los contenidos de vitaminas mencionadas por esta misma fuente son C (total ácido ascórbico), 133mg; el niacina (1,31mg), E (alfa tocoferol) 0,75 mg; la vitamina A con 8424IU; 1640 de vitamina K y con alrededor de 1mg, encontramos otras vitaminas como la riboflavina y la vitamina B-6 y otras con menores contenidos.

El consumo de esta hierba puede presentar efectos secundarios dado su gran contenido de ácido oxálico, un componente implicado en la formación de piedras en el riñón y en deficiencias nutricionales, posee propiedades antiestamínicas (4).

**El limón (Citrus Limón)** pertenece al género *Citrus* de la familia Rutaceae. El genero *Citrus* es el cultivo de árboles frutales más importante en el mundo y el limón es el tercero más importante de especies cítricas. Los atributos sensoriales de las frutas (color, sabor dulce, amargor, y la astringencia) constituyen propiedades organolépticas y comerciales decisivas. Las especies *Citrus* se consumen principalmente como materias primas frescas o para zumos. Además, las frutas *Citrus* también se pueden utilizar en las industrias de alimentos, bebidas, cosméticos y farmacéuticos como aditivos, especias, ingredientes cosméticos y fármacos quimioprolifaxis. Las frutas cítricas son una buena fuente de nutrición con una amplia cantidad de vitamina C. Además, los frutos son abundantes en otros macronutrientes, incluyendo azúcares, fibra dietética, potasio, ácido fólico, calcio, niacina, tiamina, vitamina B6, fósforo, magnesio, cobre, riboflavina y ácido pantoténico. Varios estudios pusieron de relieve al limón como una fruta-promoción importante de la salud rica en compuestos fenólicos, así como vitaminas, minerales, fibra dietética, aceites y carotenoides esenciales. El limón como fruta tiene un fuerte valor comercial para el mercado de productos frescos y la industria alimentaria.

El contenido en monoterpenos del limón es vario, siendo el principal monoterpeno identificado como limoneno (75%), seguido de  $\gamma$ -terpineno (11%) y  $\beta$ -pineno. El limoneno es ampliamente utilizado en bebidas y la industria de los cosméticos, y tiene propiedades anticancerígenas (64).

La composición indicada por USDA (2016) en 100g de limón: 88,98 g de agua, 29 kj de energía, 1,10 g de proteína, lípidos totales 0,3 g; carbohidratos (por diferencia) 9,32 g; fibra (total dietaria) 2,8 y azúcares totales, 2,5 g.; de los minerales, se destacan el potasio (138mg), el calcio (26mg), el sodio (2mg), el fósforo (16mg), el magnesio (8mg) y el hierro (0,60mg), entre otros. Los contenidos de vitaminas mencionadas por esta misma fuente son C (total ácido ascórbico), 53mg; choline, total (5,1 mg); niacina (0,1mg), encontramos otras vitaminas como acido pantoteico y la vitamina B-6 y otras, con menores contenidos.

### 3. OBJETIVO

---

En el presente estudio se pretende conocer las características de los bioactivos presentes en el aderezo formado por ajo, perejil y limón en relación a la salud metabólica y otros aspectos fisiológicos de interés.

En particular, se analizarán los bioactivos principales contenidos en dichos ingredientes en relación con los siguientes puntos finales (*endpoints*) en relación con la salud y capacidades/respuestas fisiológicas:

- Obesidad/adiposidad
- Aterosclerosis/ colesterol / hipertensión/ estrés oxidativo
- Diabetes/insulina
- Práctica de actividad física/ejercicio /recuperación tras el ejercicio
- Funciones cognitivas/memoria.

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

---

Se realiza una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos como Beca, EFSA, Google, Google Académico, PubMed, PubChem, USDA, para la búsqueda de la literatura asociada a nuestro objetivo.

En una primera aproximación, se inicia una búsqueda general en PubMed en referencia al ajo "Garlic", al perejil "Parsley" y al limón "Lemon" de manera que se identifican y revisan algunos artículos de revisión que nos informan de los bioactivos presentes en cada uno de estos alimentos que conforman el adobo.

A continuación, se buscan artículos científicos en Medline en los que se establezca una relación entre los bioactivos de cada uno de los ingredientes del adobo (ajo, perejil y limón) en relación a las diferentes dianas de salud que son objeto de este estudio indicadas en el apartado 3.

Los bioactivos más significativos del ajo identificados son los compuestos de la familia de sulfuros, sulfuro de dialilo (DADS) y trisulfuro de dialilo (DATS). El polvo de ajo machacado seco contiene aliina y disulfuro de dialilo (DAS). Se procede a buscar evidencias científicas que nos relacionen estos bioactivos con las dianas de salud de interés.

Los compuestos bioactivos principales identificados en el perejil (*Petroselinum Crispum*) son: los flavonoides y en particular apigenina, apiin y 6 "-Acetylapiin; compuestos fenólicos en el aceite esencial, principalmente miristicina y apiol; y cumarinas (23). Se procede a buscar bibliografía que establezca relación entre los principales bioactivos - la apigenina apiin, apiol y miristicina - con los puntos finales de salud de interés.

Los principales bioactivos del limón se buscan en relación a las distintas dianas de salud que nos interesan en este estudio, en primer lugar se realiza la búsqueda en relación a la hesperidina y seguidamente a la naringenina.

Se elabora un amplio Anexo en una hoja de Excel en el que se recogen los artículos científicos revisados y las principales características y conclusiones de cada uno de estos estudios. En este Anexo se registran los datos de ID de cada bioactivo según Pubchem compound, la ID de cada alimento según BEDCA, y se recogen, según los artículos de investigación encontrados, las funciones de cada bioactivo como marcadores de salud, se especifican sus dianas y las condiciones en que se ha realizado el estudio, junto con su ID en PubMed y términos de búsqueda.

Asimismo se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre aliños, adobos y aderezos comerciales en Google y Google Académico, así como, de aliños con ajo y otros, ajo y perejil, perejil y otros, perejil y limón.

Por último, se procede a la búsqueda en la web de la EFSA (European Food Safety Authority) para conocer las alegaciones de salud en relación a los bioactivos de los alimentos que componen el adobo.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. El ajo, (*Allium sativum*)

**Principales bioactivos identificados:** Los resultados obtenidos de la búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos sobre ajo y sus componentes bioactivos, se ha encontrado que los compuestos del ajo se pueden dividir en varios grupos o familias de compuestos, destacamos la **Aliina** (S-alil-cisteína sulfóxido), identificada por primera vez por Stoll y Seebeck en 1947, es considerado el principal principio específico de ajo. La aliina se puede encontrar en el ajo intacto y en su forma reducida **S-alil-cisteína** (SAC) como componente principal en el extracto de ajo envejecido (AGE, *aged garlic extract*). Este extracto se prepara a partir de ajo natural envejecido durante 20 meses para reducir su sabor áspero e irritante y su olor, contiene una potente actividad antioxidante, tiene una mayor concentración de compuestos orgánicos de azufre, y es un eliminador de radicales libres. El extracto envejecido de ajo (AGE), contiene muchos de los compuestos bioactivos que se encuentran en el ajo fresco incluyendo los derivados solubles en agua de alilo amino ácidos, sulfuros de alilo liposolubles estables, flavonoides y saponinas, y lo más importante y, en gran medida, S -allil cisteina (SAC) y S-allilmercaptocisteina (SAMC). Durante el proceso de envejecimiento, los compuestos inestables de ajo fresco incluyendo aliina se convierten en compuesto estable incluyendo S-alil cisteína (SAC) y diversos compuestos solubles en agua con efecto antioxidante potente (54). En promedio, un bulbo de ajo contiene hasta un 0,9% de G-glutamilcisteinas y hasta 1.8% de aliina. En los destilados de aceites de ajo, los compuestos de la familia de sulfuro son los compuestos principales, **sulfuro de dialilo** (DAS) y **trisulfuro de dialilo** (DATS). El polvo de ajo machacado secado contiene aliina y **disulfuro de dialilo** (DADS), el contenido promedio de aliina presente en el polvo de ajo es de 0,8%, sin embargo, el ajo crudo contiene alrededor de 3,7 mg / g de aliina. Se destacan como principales componentes precursores de la aliina, en la preparación sintética de un componente de ajo, el alil metil cisteína, el **tiosulfato de dialilo** (alicina).

Los bioactivos del ajo encontrados en las referencias bibliográficas en relación con las dianas de salud de interés y su identificación en Pubchem se recogen en la Tabla 1.

ID Pubchem bioactivos del ajo		
BIOACTIVO	BIOACTIVE	Pubchem ID
Disulfuro de dialilo (DADS)	Diallyl Disulphide (DADS)	16590
Sulfuro de dialilo	Diallyl sulfide (DAS)	11617
Trisulfuro de dialilo DATS	Diallyl trisulphide (DATS)	16135



S-Allil_cisteina ( SAC)	S-Allyl cysteine (SAC)	98280
S-Alil_cisteina-sulfoxido (aliina)	Sulfóxido de S-allylcysteine (alliin)	87310
Alicina	Allicin	65036
S-metilico de L-cisteina (SMC)	S-methyl L-cysteine (SMC)	24417
N-acetilcisteína (NAC)	N-acetylcysteine (NAC)	12035
S-etilcisteína (SEC)	S-ethylcysteine (SEC)	92185
thiacremonone	thiacremonone	539170

**Tabla 1.**

**Actividad biológica:** Las evidencias científicas encontradas en la búsqueda genérica del ajo en relación a las distintas dianas de salud de interés son más extensas que las encontradas en relación a cada bioactivo en particular. En la bibliografía encontrada sobre el ajo se ha encontrado explícito la relación de un bioactivo determinado o varios y su papel frente a los distintos puntos finales en relación a la salud.

Se encuentran relaciones de los bioactivos del ajo con el cáncer en bastantes artículos, si bien, no se hace mención a ello por no ser objeto de este estudio.

Los resultados recogidos de la búsqueda de bibliografía actualizada sobre los bioactivos en relación a las dianas de salud han sido; Alicina con la obesidad, el colesterol, la hipertensión y la capacidad cognitiva. Sulfóxido de S-alil-cisteina sulfóxido (aliina) en relación a la presión sanguínea, diabetes y capacidad cognitiva, el S-allil-cisteína (SAC) en relación al colesterol, aterosclerosis, obesidad, diabetes y capacidad cognitiva. Trisulfuro de dialilo (DATS) con el estrés oxidativo, aterosclerosis y colesterol y el disulfuro de dialilo (DADS) en relación con el colesterol, aterosclerosis, obesidad, diabetes, resistencia y capacidad cognitiva.

De la búsqueda de los bioactivos del ajo en relación a una diana de salud concreta ha dado menos resultados que la búsqueda genérica, especialmente en relación a performance y ejercicio. En la búsqueda de los bioactivos, Aliina, Alicina, DADS, DATS, en relación ha esta diana de salud no ha generado ningún resultado. Mientras que la búsqueda genérica del ajo en relación al ejercicio ha sido algo más fructífero y ha generado 2 resultados.

La búsqueda de los bioactivos del ajo en relación a función cognitiva se ha obtenido un solo resultado de la Alicina y ninguno de la Aliina, DATS, SMC y SAC, y se han generado dos resultados en relación a DADS. En la búsqueda genérica del ajo en relación a la capacidad cognitiva ha dado algunos resultados más. Se puede consultar con más detalle en el Anexo incluido en el CD.

Los resultados recopilados de los distintos bioactivos del ajo en relación a las dianas salud de interés, son los que se resumen en la Tabla 2 ordenados por orden de publicación de PMID. En el Anexo incluido en el CD que se adjunta en la contraportada se incluyen los detalles de los artículos revisados.

Leyenda; PA (presión arterial), OB (obesidad), ANTIOX (antioxidante), ATR (aterosclerosis) CLT (colesterol), EXE (ejercicio), CGT (capacidad cognitiva), DB (diabetes).
---

BIOACTIVO	PMID	REFERENCIAS CIENTIFICAS	DIANAS DE SALUD								
			PA	OBD	ANTIOX	ATR	CLT	E X E	C GT	DB	
Alliin	1506036	Antidiabetic effects of S-allyl cysteine sulphoxide isolated from garlic <i>Allium sativum</i> Linn									DB
SAC	9088912	Beneficial effects of aged garlic extract on learning and memory impairment in the senescence-accelerated mouse.								C GT	
DAS/DADS /SEC/NAC	12784861	Protective action on human LDL against oxidation and glycation by four organosulfur compounds derived from garlic.				ATR					
Alliin	14643581	The effects of allicin on weight in fructose-induced hyperinsulinemic, hyperlipidemic, hypertensive rats		OBD							
SAC	15161248	Antioxidative and antiglycative effects of six organosulfur compounds in low-density lipoprotein and plasma			ANTIOX	ATR					
Garlic Oil	15261977	Effect of garlic ( <i>Allium sativum</i> ) on lipid peroxidation in experimental myocardial infarction in rats			ANTIOX						
DADS	15881870	Effect of garlic ( <i>Allium sativum</i> ) oil on exercise tolerance in patients with coronary artery disease							E X E		
DATS/DADS	15936752	Effects of garlic oil and diallyl trisulfide on glycemic control in diabetic rats									DB
Alliin	16320801	Effects of garlic on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus									DB
SAC	16484553	Garlic and cardiovascular disease: a critical review					CLT				
SAC	16484559	Suppression of LDL oxidation by garlic compounds is a possible mechanism of cardiovascular health benefit.				ATR					
SAC	17085291	Antidiabetic effect of garlic ( <i>Allium sativum</i> L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats									DB
Alliin	17328819	Effects of anethum graveolens and garlic on lipid profile in hyperlipidemic patients					CLT				
Alliin	19053859	Repeated administration of fresh garlic increases memory retention in rats								C GT	
SAC	20576413	Antidiabetic effect of S-allylcysteine: Effect on plasma and tissue glycoproteins in experimental diabetes									DB
CPSSA	20591093	S-allyl-mercapto-captopril: a novel compound in the treatment of Cohen-Rosenthal diabetic hypertensive rats	PA								DB
Alliin	21794123	Garlic improves insulin sensitivity and associated metabolic syndromes in fructose fed rats									DB
Alliin	21840827	Effect of garlic on high fat induced obesity.		OBD							
Alliin	21918057	Reduction of body weight by dietary garlic is associated with an increase in uncoupling protein mRNA expression and activation of AMP-activated protein kinase in diet-induced obese mice		OBD							
Garlic Capsules	21959822	Garlic ( <i>Allium sativum</i> ) supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients.									DB

Garlic Capsules	<b>21959822</b>	Garlic ( <i>Allium sativum</i> ) supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients.									DB
DATS	<b>22137902</b>	Diallyl trisulfide suppresses the adipogenesis of 3T3-L1 preadipocytes through ERK activation.		OBD							
thiacremonone	<b>22405697</b>	Thiacremonone, a sulfur compound isolated from garlic, attenuates lipid accumulation partially mediated via AMPK activation in 3T3-L1 adipocytes.		OBD							
SAC	<b>22541895</b>	Antidiabetic effect of S-allylcysteine: effect on thyroid hormone and circulatory antioxidant system in experimental diabetic rats									DB
SAC	<b>23346301</b>	Aged garlic extract enhances exercise-mediated improvement of metabolic parameters in high fat diet-induced obese rats.		OBD							
Garlic Capsules	<b>23378779</b>	Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, anti-inflammatory and adenosine deaminase- lowering effects of garlic in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity.									DB
SAC	<b>23457127</b>	Effect of garlic extract on blood glucose level and lipid profile in normal and alloxan diabetic rabbits									DB
Extract of stem	<b>23606129</b>	Beneficial effects of <i>Allium sativum</i> L. stem extract on lipid metabolism and antioxidant status in obese mice fed a high-fat diet.		OBD							
DAS	<b>23713527</b>	Effects of garlic consumption on physiological variables and performance during exercise in hypoxia							E X E		
DADS	<b>23732363</b>	Diallyl disulfide impairs hippocampal neurogenesis in the young adult brain									C GT
DADS	<b>23856496</b>	Can garlic oil ameliorate diabetes-induced oxidative stress in a rat liver model? A correlated histological and biochemical study.									DB
SAC	<b>23923607</b>	Aqueous extract of <i>Allium sativum</i> L bulbs offer nephroprotection by attenuating vascular endothelial growth factor and extracellular signal-regulated kinase-1 expression in diabetic rats.									DB
SAC	<b>24062606</b>	S-Allyl cysteine improves nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats via regulation of hepatic lipogenesis and glucose metabolism									DB
SAC	<b>24134394</b>	Ameliorating effects of aged garlic extracts against Aβ-induced neurotoxicity and cognitive impairment									C GT
SMC	<b>24392369</b>	Study the effect of s-methyl L-cysteine on lipid metabolism in an experimental model of diet induced obesity		OBD							DB
SAC	<b>24476027</b>	Effect of garlic on lipid profile and expression of LXR alpha in intestine and liver of hypercholesterolemic mice						CLT			DB
SAC	<b>24719626</b>	S-allylcysteine Improves Streptozotocin-Induced Alterations of Blood Glucose, Liver Cytochrome P450 2E1, Plasma Antioxidant System, and Adipocytes Hormones in Diabetic Rats									DB

DADS/DATS	<b>24857364</b>	Garlic essential oil protects against obesity-triggered nonalcoholic fatty liver disease through modulation of lipid metabolism and oxidative stress.		OBD						
Allicin	<b>25489404</b>	Garlic powder intake and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials	PA			ATR				
allicin/DATS	<b>25961060</b>	Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds.	PA	OBD	ANTIOX	ATR				
DADS	<b>26023549</b>	Effect of diallyl disulphide on diabetes induced dyslipidemia in male albino rats								DB
SAC	<b>26088761</b>	High doses of garlic extract significantly attenuated the ratio of serum LDL to HDL level in rat-fed with hypercholesterolemia diet					CLT			
Allicin	<b>26288480</b>	Dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes by allicin							C GT	
SAC	<b>26786785</b>	Anti-diabetic and anti-oxidant potential of aged garlic extract (AGE) in streptozotocin-induced diabetic rats.								DB
Alliin/DADS	<b>23690831</b>	Role of garlic usage in cardiovascular disease prevention: an evidence-based approach.					CLT			
Alliin	<b>25525386</b>	Potential of garlic ( <i>Allium sativum</i> ) in lowering high blood pressure: mechanisms of action and clinical relevance.	PA							

**Tabla 2**

Según las evidencias científicas encontradas, la respuesta y la eficacia de la administración de suplementos de ajo en relación a los factores que intervienen en la aterosclerosis, la presión arterial, parece ser dependiente de factores genéticos y factores dietéticos individuales, con reducciones de PAS de hasta 40 mm Hg en los que mejor responden (93). La eficacia antioxidante del extracto de ajo ejerce una acción antioxidante por barrido de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la mejora de las enzimas antioxidantes celulares, tales como superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa. Los derivados del ajo, compuestos orgánicos de azufre en relación a la propia aterosclerosis, inhiben la peroxidación lipídica, presentan capacidad para aumentar la resistencia a la oxidación de LDL, son potentes agentes para la protección de LDL contra la oxidación y la glicación (56). El tratamiento con extracto de ajo en relación al colesterol, sugiere que puede disminuir el nivel de colesterol en la sangre, como LDL y puede mejorar el perfil de lípidos en sangre en un grado significativo (89). En cuanto a la obesidad, La administración de los diferentes compuestos orgánicos de azufre del ajo en relación a la obesidad, sugiere que hay una disminución del perfil de lípidos y reducción del peso corporal. En relación a la diabetes, algunos de los bioactivos del ajo dan una acción mejoradora dependiente de la dosis en los indicadores de la diabetes, así como, conducen a la disminución del nivel de glucosa en sangre y al aumento de nivel de insulina en plasma. El bioactivo SAC podría administrarse de forma segura a largo plazo con pocos efectos secundarios para la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus (105). El efecto del ajo en relación a la actividad física es poco destacado. Por último, en cuanto al efecto del ajo en la capacidad cognitiva comentar que muestra un potencial para mejorar la disminución de la función cognitiva y de la pérdida de memoria asociada con la enfermedad de Alzheimer. Se adjunta la documentación detallada en el Anexo (CD).

## 5.2 Perejil (*Petroselinum Crsipum*)

**Principales bioactivos identificados:** Los resultados obtenidos de la búsqueda de bibliográfica actualizada de los bioactivos del perejil en las diferentes bases de datos, destacan compuestos flavonoides en particular la **apigenina**, es un flavonoide de origen vegetal que posee diversas propiedades clínicamente relevantes tales como anti-inflamatorios, antiplaquetas, y actividades antitumorales. La Apigenina, es el compuesto bioactivo del perejil del que más resultados se han encontrado.

Otros bioactivos del perejil, el **apinin**, 6-acetylapiin y el **apiol** no han generado resultados a considerar y en relación a la **miristicina** se han encontrado algunas referencias. La miristicina (1-alil-5-metoxi-3,4-metilendioxi-benceno) es un compuesto activo aromático, las evidencias científicas encontradas sobre este bioactivo son apenas reseñables en relación a los puntos finales de salud que son de interés en esta revisión. Más información en el Anexo (CD).

En cuanto a las cumarinas, bioactivos presentes también en el perejil están más bien relacionadas con mecanismos de defensa y no se han encontrado evidencias científicas de interés, en relación a dianas de salud que nos ocupan.

Los bioactivos del perejil encontrados en las distintas fuentes bibliográficas en relación a las dianas de salud que son de interés para nuestro estudio y su identificación en Pubchem se recogen en la Tabla 3.

ID Pubchem bioactivos del perejil		
BIOACTIVO	BIOACTIVE	Pubchem ID
Apigenina (API)	Apigenin (API)	79730
Miristicina	Myristicin	4276

**Tabla 3**

**Actividad biológica:** De la Apigenina se han encontrado evidencias científicas en relación a la capacidad antioxidante y diabetes mayoritariamente. Los resultados en relación a la obesidad, aterosclerosis, colesterol, presión sanguínea y capacidad cognitiva han sido menos y nulos en relación a la capacidad de ejercicio.

La búsqueda genérica no ha generado muchos resultados y ha sido más fructífera la búsqueda en PubMed de cada uno de los bioactivos en relación a las dianas de salud que se revisan en este estudio.

Los resultados recopilados de los distintos bioactivos del perejil en relación a los puntos finales de salud de interés, son los que se resumen en la Tabla 4 ordenados por orden de publicación de PMID. En el Anexo incluido en el CD que se adjunta en la contraportada se incluyen los detalles de los artículos revisados.

Leyenda; PA (presión arterial), OBD (obesidad), ANTIOX (antioxidante), ATR (aterosclerosis) CLT (colesterol), EXE (ejercicio), CGT (capacidad cognitiva), DB (diabetes).

BIOACTIVO	PMID	REFERENCIAS CIENTIFICAS	DIANAS DE SALUD							
			PA	OBD	ANTIOX	ATR	CLT	EXE	C GT	DB
apigenin	4573323	Protective effect of apigenin against oxidative stress-induced damage in osteoblastic cells			ANTIOX					
apigenin	9459373	Effects of the flavonoids quercetin and apigenin on hemostasis in healthy volunteers: results from an in vitro and a dietary supplement study.				ATR				
apigenin	10615220	Effect of parsley ( <i>Petroselinum crispum</i> ) intake on urinary apigenin excretion, blood antioxidant enzymes and biomarkers for oxidative stress in human subjects			ANTIOX					
apigenin	12913280	Effects of <i>Petroselinum crispum</i> extract on pancreatic B cells and blood glucose of streptozotocin-induced diabetic rats								DB
apigenin	15742348	.Effects of parsley ( <i>Petroselinum crispum</i> ) on the liver of diabetic rats: a morphological and biochemical study								DB
apigenin	16109301	Apigenin decreases hemin-mediated heme oxygenase-1 induction			ANTIOX					
apigenin	16223573	Effects of parsley ( <i>Petroselinum crispum</i> ) extract versus glibornuride on the liver of streptozotocin-induced diabetic rats.								DB
apigenin	16280217	Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity.							C GT	
apigenin	17976266	Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavone) regulates hyperglycaemia, thyroid dysfunction and lipid peroxidation in alloxan-induced diabetic mice.								DB
apigenin	18558413	Inhibition of superoxide anion-mediated impairment of endothelium by treatment with luteolin and apigenin in rat mesenteric artery.			ANTIOX					
apigenin	19195861	Dietary flavonoid apigenin inhibits high glucose and tumor necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in human endothelial cells								DB
apigenin	19549516	Apigenin protects endothelium-dependent relaxation of rat aorta against oxidative stress			ANTIOX					
apigenin	21991618	Anti-inflammatory effect of myristicin on RAW 264.7 macrophages stimulated with polyinosinic-polycytidylic acid		OBD						
miristicin	21991618	Anti-inflammatory effect of myristicin on RAW 264.7 macrophages stimulated with polyinosinic-polycytidylic acid		OBD						
apigenin	22223348	Apigenin attenuates 2-deoxy-D-ribose-induced oxidative cell damage in HIT-T15 pancreatic $\beta$ -cells			ANTIOX					
apigenin	22944717	Flavonoids purified from parsley inhibit human blood platelet aggregation and adhesion to collagen under flow				ATR				

apigenin	23010607	Attenuation of oxidative damage and inflammatory responses by apigenin given to mice after irradiation			ANTIOX						
apigenin	23172919	Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD+ase CD38: implications for cellular NAD+ metabolism, protein acetylation, and treatment of metabolic syndrome.		OBD							DB
apigenin	23966081	Neuroprotective, anti-amyloidogenic and neurotrophic effects of apigenin in an Alzheimer's disease mouse model								C GT	
apigenin	24508143	Synthesis, nitric oxide release, and $\alpha$ -glucosidase inhibition of nitric oxide donating apigenin and chrysin derivatives									DB
apigenin	25087727	Neuroprotective and neurotrophic effects of Apigenin and Luteolin in MPTP induced parkinsonism in mice								C GT	
apigenin	25136826	The flavones apigenin and luteolin induce FOXO1 translocation but inhibit gluconeogenic and lipogenic gene expression in human cells			ANTIOX						DB
apigenin	25208641	Apigenin mediated protection of OGD-evoked neuron-like injury in differentiated PC12 cells			ANTIOX						
apigenin	25960827	Apigenin Attenuates Atherogenesis through Inducing Macrophage Apoptosis via Inhibition of AKT Ser473 Phosphorylation and Downregulation of Plasminogen Activator Inhibitor-2					ATR				
apigenin	26186996	Apigenin Attenuates $\beta$ -Receptor-Stimulated Myocardial Injury Via Safeguarding Cardiac Functions and Escalation of Antioxidant Defence System.			ANTIOX						
apigenin	26487830	Curcumin and Apigenin - novel and promising therapeutics against chronic neuroinflammation in Alzheimer's disease								C GT	
apigenin	26629041	Apigenin attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats via suppressing oxidative stress and nitric oxide synthase pathway.								C GT	DB
apigenin	26782361	Protective Effects of Apigenin Against Paraquat-Induced Acute Lung Injury in Mice			ANTIOX						
apigenin	26790189	Attenuation of oxidative stress of erythrocytes by the plant-derived flavonoids vitexin and apigenin			ANTIOX						
apigenin	26801071	Apigenin and naringenin regulate glucose and lipid metabolism, and ameliorate vascular dysfunction in type 2 diabetic rats									DB
apigenin	27144896	Anti-oxidant and anti-inflammatory effects of apigenin in a rat model of sepsis: an immunological, biochemical, and histopathological study.			ANTIOX						

apigenin	27213439	Apigenin Ameliorates Dyslipidemia, Hepatic Steatosis and Insulin Resistance by Modulating Metabolic and Transcriptional Profiles in the Liver of High-Fat Diet-Induced Obese Mice		OBD			CLT			
----------	----------	---	--	-----	--	--	-----	--	--	--

**Tabla 4**

Según las evidencias científicas recopiladas en referencia al perejil, comentar en relación a los factores que intervienen en la aterosclerosis, la eficacia antioxidante que se manifiesta en la inhibición de la inflamación y el estrés oxidativo. La administración de perejil, concretamente el flavonoide apigenina, frente a las patologías de aterosclerosis, sugiere un beneficioso efecto antiplaquetario que disminuye la trombosis y las enfermedades cardiovasculares. En relación al colesterol, la administración de perejil produce una reducción de los ácidos grasos libres, colesterol total y mejora la dislipemia y la esteatosis hepática, si bien, las evidencias científicas encontradas al respecto son escasas. En cuanto a la diabetes la administración de perejil, implica un marcado efecto beneficioso, disminuye significativamente los niveles de glucosa en sangre, disminuye el índice de resistencia a la insulina y mejora la tolerancia a la glucosa, puede mejorar la glucosa y el metabolismo lipídico. El efecto del extracto de perejil sobre la obesidad sugiere un efecto beneficioso, reduce el contenido de lípidos en el hígado, si bien en las dosis utilizadas parece insuficiente para afectar al peso corporal y la adiposidad. En cuanto a la repercusión del extracto de perejil sobre la capacidad cognitiva, puede mejorar el aprendizaje y el deterioro de la memoria, asociada a la enfermedad de Alzheimer. Por último, como ya se había comentado en el apartado anterior no se han encontrado artículos científicos que establezcan relación entre el perejil y la capacidad de ejercicio. Se adjunta la documentación detallada en el Anexo (CD).

### 5.3 El limón (Citrus Limón)

Principales bioactivos identificados: El resultado de la búsqueda de bibliográfica actualizada sobre los bioactivos del limón, han generado como resultado dos bioactivos mayoritarios, la **hesperidina** y **naringenina**. La hesperidina ingerida por vía oral (HES) se hidroliza en **hesperetina** conjugada en el tracto gastrointestinal y durante la absorción. Conjugados de hesperetina son los principales metabolitos circulantes en el plasma de humanos y de ratas. La hesperidina glucosil (GHES es un derivado de HES soluble en agua, previene la hipertensión arterial a través de la mejora de la disfunción endotelial en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) (120).

Las Flavanonas son las formas principales en los flavonoides cítricos y son mucho más abundantes en cáscaras y semillas de cítricos que en los tejidos. Formas flavanonas en cítricos se producen como glucósidos (naringina, narirutin, hesperidina) y aglicosidos (naringenina, hesperetina). Las formas aglicosidos tales como naringenina y hesperetina se absorben más eficazmente que las formas de glucósido lo que resulta en concentraciones más altas de las formas aglicosiladas en plasma, orina y bilis (60). La suplementación de naringina y naringenina ha demostrado ser eficaz para el tratamiento del síndrome metabólico y la obesidad en modelos animales. La dosis utilizada en los estudios en animales no se puede conseguir en los ensayos en humanos, sin embargo, debe establecerse una recomendación dietética del consumo de cítricos, y concretamente para la naringenina como compuesto puro (3)



Los bioactivos del limón encontrados en las referencias bibliográficas actualizadas y su identificación en Pubchem se recogen en la Tabla 5

ID Pubchem bioactivos del limón		
BIOACTIVO	BIOACTIVE	PubChem CID
Hesperidina	Hesperidin	10621
Naringenina	Naringenin	439246
Hesperitina	Hesperetin	72281

Tabla 5

**Actividad biológica:** Los resultados encontrados en referencia a la hesperidina y naringenina son estudios mayoritariamente relativos a la naranja y al pomelo, los que hacen referencia al limón son los menos. Los estudios científicos realizados sobre estos bioactivos utilizan en la mayoría de casos extractos o compuestos de fórmula, más que fruta fresca.

En esta revisión se recopilan las funciones metabólicas de estos bioactivos en relación a los puntos finales de salud de interés, no siendo siempre estudios realizados expresamente con el limón, sino con bioactivos presentes en los cítricos que pueden ser naturales o sintéticos.

De los bioactivos Hesperidina y Naringenina se han encontrado evidencias científicas en relación a la Aterosclerosis (colesterol, antioxidante, estrés oxidativo), obesidad, diabetes, relativa al ejercicio y función cognitiva (memoria). Se adjunta documentación detallada en el Anexo (CD).

Los resultados recopilados de los distintos bioactivos del limón en relación a las dianas de salud de interés, son los que se resumen en la Tabla 6 ordenados por orden de publicación de PMID. En el Anexo incluido en el CD que se adjunta en la contraportada se incluyen los detalles de los artículos revisados.

Leyenda; PA (presión arterial), OBD (obesidad), ANTIOX (antioxidante), ATR (aterosclerosis) CLT (colesterol), EXE (ejercicio), CGT (capacidad cognitiva), DB (diabetes),

BIOACTIVO	PMID	REFERENCIAS CIENTIFICAS	DIANAS DE SALUD								
			PA	OBD	ANTIOX	ATR	CLT	EXE	C GT	DB	
Hesperidin	9688172	Protective effects of lemon flavonoids on oxidative stress in diabetic rats.			ANTIOX						DB
Hesperidin	11352979	Secretion of hepatocyte apoB is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP.					CLT				
Hesperidin	11678440	Effect of hesperetin, a citrus flavonoid, on the liver triacylglycerol content and phosphatidate phosphohydrolase activity in orotic acid-fed rats.					CLT				
Hesperidin	12482628	Lipid-lowering efficacy of hesperetin metabolites in high-cholesterol fed rats.					CLT				

Hesperidin	12873489	Hypocholesterolemic activity of hesperetin derivatives.					CLT			
Hesperidin	15186844	Evaluation of hesperetin 7-O-lauryl ether as lipid-lowering agent in high-cholesterol-fed rats					CLT			
Hesperidin	15975156	Differential inhibition of oxidized LDL-induced apoptosis in human endothelial cells treated with different flavonoids.					CLT			
Hesperidin	16483743	Activity and mRNA levels of enzymes involved in hepatic fatty acid oxidation in mice fed citrusflavonoids.					CLT			
Hesperetin	17701078	Hesperetin attenuates the highly reducing sugar-triggered inhibition of osteoblast differentiation.								DB
Glucosyl hesperidin	18388414	Short-term effects of glucosyl hesperidin and hesperetin on blood pressure and vascular endothelial function in spontaneously hypertensive rats.	PA							
Hesperetin	18433790	Antioxidative effects of hesperetin against 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced oxidative stress in mice.				ANTIOX				
Hesperidin	18492823	Dietary flavonoids differentially reduce oxidized LDL-induced apoptosis in human endothelial cells: role ofMAPK- and JAK/STAT-signaling.					ATR			
Hesperetin y Hesperidin	19023542	Neuroprotective effects of chronic hesperetin administration in mice.				ANTIOX				
Naringenin	19592617	Naringenin prevents dyslipidemia, apolipoprotein B overproduction, and hyperinsulinemia in LDL receptor-null mice with diet-induced insulin resistance.								DB
Hesperetin y Hesperidin	19966469	Hypoglycemic and hypolipidemic effects of hesperidin and cyclodextrin-clathrated hesperetin in Goto-Kakizaki rats with type 2 diabetes.								DB
Naringenin	20110573	Naringenin decreases progression of atherosclerosis by improving dyslipidemia in high-fat-fed low-density lipoprotein receptor-null mice.					ATR			
Hesperidin	20553191	Comparison of hesperetin and its metabolites for cholesterol-lowering and antioxidative efficacy in hypercholesterolemic hamsters.					CLT			
Naringenin	20603175	Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the flavonoid naringenin in mice.						EXE	CGT	
Hesperetin	21134734	Hesperetin protects against oxidative stress related hepatic dysfunction by cadmium in rats.				ANTIOX				
Hesperetin, naringenin	21345233	Citrus flavonoids repress the mRNA for stearyl-CoA desaturase, a key enzyme in lipid synthesis and obesity control, in rat primary hepatocytes.		OBD						
Hesperetin y Hesperidin	21486081	Effect of hesperetin against oxidative stress via ER- and TrkA-mediated actions in PC12 cells.								CGT
Hesperidin	21639684	Antioxidant activity of Citrus limon essential oil in mouse hippocampus.				ANTIOX				
Naringenin	22234849	Antihyperglycemic and antioxidant effects of a flavanone, naringenin, in streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetic rats.								DB

Hesperidin	22429094	Hesperetin upregulates ABCA1 expression and promotes cholesterol efflux from THP-1 macrophages						CLT			
Naringenin	22898296	Naringenin ameliorates Alzheimer's disease (AD)-type neurodegeneration with cognitive impairment (AD-TNDCI) caused by the intracerebroventricular-streptozotocin in rat model								CGT	
Hesperetin	22967957	Hesperetin ameliorates hyperglycemia induced retinal vasculopathy via anti-angiogenic effects in experimental diabetic rats.									DB
Naringenin	22999973	Participation of antioxidant and cholinergic system in protective effect of naringenin against type-2 diabetes-induced memory dysfunction in rats.								CGT	
Hesperidin	23194620	Effects of fruit juices of Citrus sinensis L. and Citrus limon L. on experimental hypercholesterolemia in the rat.						CLT			
Naringenin	23269394	Naringenin prevents cholesterol-induced systemic inflammation, metabolic dysregulation, and atherosclerosis in Ldlr <sup>-/-</sup> mice.		OBD							
Naringenin	23333096	Citrus flavonoid naringenin inhibits TLR2 expression in adipocytes.		OBD							
Hesperetin	23376836	Hesperetin rescues retinal oxidative stress, neuroinflammation and apoptosis in diabetic rats.									DB
Hesperetin-7-O-β-d-glucuronide	23831969	Hesperidin metabolite hesperetin-7-O-glucuronide, but not hesperetin-3'-O-glucuronide, exerts hypotensive, vasodilatory, and anti-inflammatory activities.	PA								
Naringenin	23841752	Ameliorative effect of naringenin on hyperglycemia-mediated inflammation in hepatic and pancreatic tissues of Wistar rats with streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetes mellitus.									DB
Naringenin	23901657	Effect of naringenin on learning and memory ability on model rats with Alzheimer disease.								CGT	
Naringenin	23983791	Naringenin inhibits adipogenesis and reduces insulin sensitivity and adiponectin expression in adipocytes.		OBD							
Hesperidin	24009869	Hesperetin Stimulates Cholecystokinin Secretion in Enteroendocrine STC-1 Cells.		OBD							
Hesperetin, naringenin	24239748	Molecular mechanisms of citrus flavanones on hepatic gluconeogenesis.									DB
Naringenin	24412302	Naringenin inhibits α-glucosidase activity: a promising strategy for the regulation of postprandial hyperglycemia in high fat diet fed streptozotocin induced diabetic rats.									DB
Hesperidin	24418882	Effects of continuous ingestion of hesperidin and glucosyl hesperidin on vascular gene expression in spontaneously hypertensive rats.	PA								
Hesperidin	25015459	In vitro/in vivo effect of Citrus limon (L. Burm. f.) juice on blood parameters, coagulation and anticoagulation factors in rabbits.						ATR			
Naringenin	25022990	Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action.		OBD							
Naringenin	25450363	Naringenin suppresses macrophage infiltration into adipose tissue in an early phase of high-fat diet-induced obesity.		OBD							
Naringenin	25774553	Naringenin prevents obesity, hepatic steatosis, and glucose intolerance in male mice independent of fibroblast growth factor 21.		OBD							DB

Naringenin	26148826	Naringenin improves learning and memory in an Alzheimer's disease rat model: Insights into the underlying mechanisms.									CGT	
Naringenin	26573879	Citrus flavonoid, naringenin, increases locomotor activity and reduces diacylglycerol accumulation in skeletal muscle of obese ovariectomized mice.		OBD								
Hesperetin y Hesperidin	26634048	Bioconversion of Citrus unshiu peel extracts with cytolase suppresses adipogenic activity in 3T3-L1 cells.		OBD								

**Tabla 6**

Según las evidencias científicas revisadas, la respuesta y la eficacia de la administración de preparados de limón en forma de extractos puros en relación a los factores que intervienen en la aterosclerosis y la presión arterial, se ve disminuida dependiente de la dosis, ejerce de hipotensor y previene la hipertensión arterial por la regulación de la expresión de genes relacionados con la modulación del tono vascular. En referencia al colesterol inhibe la biosíntesis de colesterol y la esterificación y aumenta la excreción fecal del colesterol, viendo significativamente reducidas las concentraciones totales de colesterol y triglicéridos en el plasma, así mismo, es un potente agente antiaterogénico pues inhibe la acumulación intracelular de especies reactivas de oxígeno de oxidación de LDL. Los bioactivos del limón frente a la diabetes presentan capacidad para normalizar el metabolismo de la glucosa mediante la alteración de las actividades de las enzimas reguladoras de glucosa y la reducción de los niveles de lípidos. Alivia pues, la inflamación hiperglucemia mediada por diabetes. En cuanto a la obesidad, inhibe la adipogénesis de manera dependiente de la dosis, reduce el contenido de adiposidad y triglicéridos en el tejido adiposo y disminuyen el aumento de peso. Manifiestan un efecto anti-adipogénico a través de la inhibición de factores de transcripción adipogénicos clave. Los resultados en relación a la capacidad de recuperación tras el ejercicio no han sido relevantes, dado que solo se ha encontrado un único estudio científico que haga referencia. Los beneficios de los bioactivos del limón en la capacidad cognitiva y memoria caben resaltar que disminuyen o atenúan el deterioro del aprendizaje y la memoria, mediante la mitigación de la peroxidación lipídica y la apoptosis, es pues el limón, un potencial agente en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Se adjunta documentación detallada en el Anexo (CD).

## 6. Ajo, perejil, limón y sus bioactivos en las alegaciones de salud en alimentos evaluadas por la EFSA

Se ha consultado la base de datos de la EFSA, en relación a los bioactivos de los ingredientes que componen este adobo, tanto en las alegaciones autorizadas como no autorizadas.

Se ha realizado una primera búsqueda sobre el alimento, garlic, parsley y lemon sin encontrar resultados. Seguidamente se ha procedido a una búsqueda de los bioactivos de cada uno de los alimentos. De los bioactivos del ajo y del perejil no se han encontrado alegaciones de salud, ni

autorizadas ni no autorizadas. Lo que nos induce a pensar que están considerados botánicos. Conocemos que la EFSA todavía no se ha pronunciado en relación a los botánicos.

De los bioactivos del limón, se han encontrado alegaciones de salud no autorizadas de la hesperidina y naringenina. De la hesperidina está registrado un efecto en relación a la salud de los huesos, así como, que ayuda a mantener los niveles de colesterol en sangre normales. Ambos efectos reivindicados sobre la salud por este alimento no se ha justificado según manifiesta el registro sobre declaraciones nutricionales y de salud de la EFSA. Se ha encontrado en el registro de los claims, la **naringina** (presente en la piel de los cítricos y es un precursor de la naringenina), del que hay declarado un efecto sobre la salud en los huesos, efecto reivindicado por este alimento que no se ha justificado.

De la búsqueda en el registro de EU sobre las alegaciones nutricionales y de salud de la EFSA, se puede concluir que los bioactivos del adobo (ajo, perejil y limón) han sido apenas evaluados por la EFSA

## 7. CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS

---

De la información recopilada a través de diferentes fuentes bibliográficas, los resultados más significativos se han encontrado en relación al ajo, para el que se sugiere una actividad antioxidante y por lo tanto una repercusión beneficiosa frente a enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo; un efecto inhibidor de la peroxidación lipídica, lo que previene la aterosclerosis; un efecto hipocolesterolémico; un efecto potencial como agente anti-obesidad; y una actividad en la mejora de la hiperglucemia, resultando en un efecto antidiabético. Además, el extracto de ajo (AGE) con actividad antioxidante puede mejorar el deterioro cognitivo en contra del déficit neuronal inducido, y posee una amplia gama de actividades beneficiosas para los trastornos neurodegenerativos, en particular la enfermedad de Alzheimer (AD) (32). Cabrían más estudios para confirmar su papel en este sentido y en relación a la presión arterial. En consecuencia, en base a la información que aquí se ilustra, existen diversas preparaciones que dan origen a diferentes combinaciones de compuestos organoazufrados para la prevención o disminución de diversas patologías (69).

De los resultados más representativos hallados en referencia al perejil se puede sugerir una importante capacidad antioxidante del perejil y por tanto frente a enfermedades derivadas del estrés oxidativo. Hay que destacar un marcado efecto beneficioso sobre la diabetes, quizás su mayor potencial, por su efecto antidiabético y hepatoprotector significativo. Cabrían más estudios para confirmar su efecto sobre la expresión de los genes lipolíticos y lipogénicos y la disminución de las actividades de las enzimas responsables de la síntesis de ésteres de triglicéridos y de colesterol en el hígado, así como, su efecto protector de las neuronas dopaminérgicas, mejorando la degeneración en enfermedades neurodegenerativas.

De la información recogida del limón, cabe reseñar su capacidad antiaterogénica por sus propiedades hipocolesterolémicas, efecto hipotensor, actúa como protector cardiovascular y reduce la aterosclerosis un 70% según los resultados mostrados en el estudio de Mulvihill EE. Destacar también su efecto antidiabético, actuando como inhibidor de la gluconeogénesis, amortigua

la respuesta glucémica postprandial, mejorando la hiperinsulinemia y la intolerancia a la glucosa. Sus propiedades frente a la obesidad son interesantes puesto que inhibe la adipogénesis actuando sobre la expresión de proteínas en adipocitos y manifiesta una reducción en el aumento de peso. Por último, mencionar su potencial como protector de enfermedades neurodegenerativas, pues protege frente a déficits cognitivos, lesión neuronal y estrés oxidativo.

De forma conjunta tras la realización de una búsqueda bibliográfica actualizada podemos concluir que todos estos estudios demuestran sistemáticamente un beneficio importante de los bioactivos presentes en el adobo de ajo, perejil y limón. Como valoración global de los resultados más significativos, del conjunto (ajo, perejil y limón) destaca su efecto beneficioso en el metabolismo por sus propiedades antioxidantes y por tanto con capacidad para reducir las patologías relacionadas con el estrés oxidativo y la aterosclerosis, y su capacidad antidiabética. Si bien, en relación a su función como anti-obesidad, como protector de la degeneración cognitiva y en relación al ejercicio no se pueden sacar conclusiones generales del aderezo en lo que al conjunto se refiere. A pesar de que se han registrado evidencias positivas de los bioactivos del adobo en relación a estos puntos finales de salud se precisan de más estudios que justifiquen con más contundencia estos resultados.

Resaltar que en su conjunto el adobo reúne propiedades que lo hacen de interés para la diabetes, pues el bioactivo presente en el ajo (SAC), podría administrarse de forma segura a largo plazo con pocos efectos secundarios para la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus (105), del mismo modo la apigenina que tiene un potencial para regular la diabetes mellitus, y también los flavonoides cítricos con todo su potencial como agentes terapéuticos para combatir enfermedades cardiovasculares, la diabetes y otras enfermedades crónicas (72). La inhibición de la vía de gluconeogénesis por flavanonas cítricos, de manera similar a la de la metformina, puede representar una nueva estrategia terapéutica atractiva para la diabetes tipo 2 (20).

**Perspectiva.** Nuestra principal perspectiva de futuro se focaliza en los resultados de este estudio que confirman una relación entre el consumo del adobo y posibles beneficios para la salud. De manera que permiten enfocar una línea de estudio de los efectos del adobo de ajo, perejil y limón sobre la salud en humanos. La existencia de estudios en humanos que fundamentaran y avalaran efectos beneficiosos sobre la salud permitiría la posibilidad de plantear a la EFSA una alegación de salud y, con ello, poder elaborar, por ejemplo, un complemento alimenticio que pueda ser considerado como un alimento funcional. No obstante, hay pocos estudios al respecto realizados en humanos de momento, la mayoría de estudios aquí recogidos se han realizado en animales. De los 123 estudios que aquí se ilustran solo 16 han sido realizados en humanos (12 del ajo y 4 del perejil).

Considerando los efectos beneficiosos de los compuestos bioactivos de cada uno de los ingredientes de este adobo sobre la diabetes y trastornos asociados, sería interesante comprobar si dicho efecto se extrapola al adobo en su conjunto en futuros estudios, de manera que esta idea se vea respaldada mediante diversas evidencias científicas en lo que a estudios en humanos se refiere.

Por otra parte, beneficios de los bioactivos presentes en este aderezo como su potencial anti-obesidad y protector frente a enfermedades neurodegenerativas sería también una línea de

investigación prometedora de la que todavía no hay suficiente evidencia científica, y en particular en lo que respecta a estudios en humanos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Abdultawab SA<sup>1</sup>, Ayuob NN. ¿Can garlic oil ameliorate diabetes-induced oxidative stress in a rat liver model? A correlated histological and biochemical study. *Food Chem. Toxicol* 2013 Sep; 59: 650-6.
- 2 Akiyama S<sup>1</sup>, Katsumata S, Suzuki K, Nakaya Y, Ishimi Y, Uehara M. Hypoglycaemic and hypolipidemic effects of hesperidin and cyclodextrin-clathrated hesperetin in Goto-Kakizaki rats with type 2 diabetes. *Biosci Biotechnology Biochem*. 2009 Dec;73(12):2779-82. Epub 2009 Dec 7.
- 3 Alam MA<sup>1</sup>, Subhan N<sup>2</sup>, Rahman MM<sup>3</sup>, Uddin SJ<sup>4</sup>, Reza HM<sup>3</sup>, Sarker SD<sup>5</sup>. Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *Adv Nutr*. 2014 Jul 14;5(4):404-17
- 4 Ana Ofelia Curioni. Calidad y control de una empresa Pymes dedicada a la producción de perejil deshidratado. Universidad Tecnológica Nacional Buenos Aires. Tesis en Ingeniería de Calidad. 2009
- 5 Annadurai T<sup>1</sup>, Muralidharan AR, Joseph T, Hsu MJ, Thomas PA, Geraldine P. Antihyperglycemic and antioxidant effects of a flavanone, naringenin, in streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *J Physiol Biochem*. 2012 Sep;68(3):307-18
- 6 Annadurai T<sup>1</sup>, Thomas PA, Geraldine P. Ameliorative effect of naringenin on hyperglycemia-mediated inflammation in hepatic and pancreatic tissues of Wistar rats with streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetes mellitus. *Free Radic Res*. 2013 Oct;47(10):793-803.
- 7 Ashraf R<sup>1</sup>, Aamir K, Shaikh AR, Ahmed T. Effects of garlic on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Med Coll Ayub Abbottabad* 2005 Jul-Sep; 17 (3): 60-4.
- 8 Ashraf R<sup>1</sup>, Khan RA, Ashraf I. Garlic (*Allium sativum*) supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients. *Pak J Pharm Sci*. 2011 Oct; 24 (4): 565-70
- 9 Assini JM<sup>1</sup>, Mulvihill EE, Burke AC, Sutherland BG, Telford DE, Chhoker SS, Sawyez CG, Drangova M, Adams AC, Kharitonov A, Pin CL, Huff MW. Naringenin prevents obesity, hepatic steatosis, and glucose intolerance in male mice independent of fibroblast growth factor 21. *Endocrinology*. 2015 Jun;156(6):2087-102.
- 10 Assini JM<sup>1</sup>, Mulvihill EE, Sutherland BG, Telford DE, Sawyez CG, Felder SL, Chhoker S, Edwards JY, Gros R, Huff MW. Naringenin prevents cholesterol-induced systemic inflammation, metabolic deregulation, and atherosclerosis in *Ldlr*<sup>-/-</sup> mice. *J Lipid Res*. 2013 Mar;54(3):711-24
- 11 Bolkent S<sup>1</sup>, Yanardag R, Ozsoy-Sacan O, Karbulut-O Bulan. Effects of parsley (*Petroselinum crispum*) on the liver of diabetic rats: a morphological and biochemical study. *Phytother Res*. 2004 Dec; 18 (12): 996-9.
- 12 Bumke Vogt-C<sup>1</sup>, Osterhoff MA<sup>1</sup>, Borchert A<sup>2</sup>, Guzmán Pérez-V<sup>3</sup>, Sarem Z<sup>2</sup>, Birkenfeld AL<sup>4</sup>, Bähr V<sup>4</sup>, Pfeiffer AF<sup>1</sup>. The flavones apigenin and luteolin induce FOXO1 translocation but inhibit gluconeogenic and lipogenic gene expression in human cells. *PLoS One* 2014 Ago 19; 9 (8): e104321.
- 13 Buwa CC<sup>1</sup>, Mahajan UB, Patil CR, Goya SN. Buwa CC<sup>1</sup>, Mahajan UB, Patil CR, Goya SN. Apigenin Attenuates  $\beta$ -Receptor-Stimulated Myocardial Injury Via Safeguarding Cardiac Functions and Escalation of Antioxidant Defence System. *Cardiovasc Toxicol*. 2015 Jul 18
- 14 Campêlo LM<sup>1</sup>, Gonçalves FC, Feitosa CM, de Freitas RM. Antioxidant activity of Citrus lemon essential oil in mouse hippocampus. *Pharm Biol*. 2011 Jul;49(7):709-15.
- 15 Cha JY<sup>1</sup>, Cho YS, Kim I, Anno T, Rahman SM, Yanagita T. Effect of hesperetin, a citrus flavonoid, on the liver triacylglycerol content and phosphatidate phosphohydrolase activity in orotic acid-fed rats. *Plant Foods Hum Nutr*. 2001;56(4):349-58.
- 16 Choi EJ<sup>1</sup>, Ahn WS. Neuroprotective effects of chronic hesperetin administration in mice. *Arch Pharm Res*. 2008 Nov;31(11):1457-62
- 17 Choi EJ<sup>1</sup>. Antioxidative effects of hesperetin against 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced oxidative stress in mice. *Life Sci*. 2008 May 23;82(21-22):1059-64.
- 18 Choi EM<sup>1</sup>, Kim YH. Hesperetin attenuates the highly reducing sugar-triggered inhibition of osteoblast differentiation. *Cell Biol Toxicol*. 2008 Jun;24(3):225-31. Epub 2007 Aug 14.
- 19 Choi GS<sup>1</sup>, Lee S, Jeong TS, Lee MK, Lee JS, Jung UJ, Kim HJ, Park YB, Bok SH, Choi MS. Evaluation of hesperetin 7-O-lauryl ether as lipid-lowering agent in high-cholesterol-fed rats. *Bioorg Med Chem*. 2004 Jul 1;12(13):3599-605.
- 20 Constantin RP<sup>1</sup>, Constantin RP<sup>2</sup>, Bracht A<sup>3</sup>, Yamamoto NS<sup>4</sup>, Ishii-Iwamoto EL<sup>5</sup>, Constantin J<sup>6</sup>. Molecular mechanisms of citrus flavanones on hepatic gluconeogenesis. *Fitoterapia*. 2014 Jan;92:148-62.
- 21 Ebrahimi T<sup>1</sup>, Behdad B<sup>2</sup>, Abbasi MA<sup>3,4</sup>, Rabati RG<sup>5</sup>, Fayyaz AF<sup>6</sup>, Behnod V<sup>7</sup>, Asgari A<sup>8</sup>. High doses of garlic extract significantly attenuated the ratio of serum LDL to HDL level in rat-fed with hypercholesterolemia diet. *Diagn Pathol*. 2015 Jun 20;10:74.
- 22 Escande C<sup>1</sup>, Nin V, Price NL, Capellini V, Gomes AP, Barbosa MT, O'Neil L, White TA, Sinclair DA, Chini EN. Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD<sup>+</sup>ase CD38: implications for cellular NAD<sup>+</sup> metabolism, protein acetylation, and treatment of metabolic syndrome. *Diabetes*. 2013 Apr;62(4):1084-93.
- 23 Farzaei MH, Abbasabadi Z, Ardekani MR, Rahimi R, Parsley: a review of ethno pharmacology, photochemistry and biological activities. *J Chin Med de est*. 2013 Dec; 33 (6): 815-26.

- 24 Gadi D<sup>1</sup>, Bnouham M, Aziz M, Ziyat A, Legssyer A, Bruel A, Berrabah M, Legrand C, Fauvel--Lafeve F, Mekhfi H. Flavonoids purified from parsley inhibit human blood platelet aggregation and adhesion to collagen under flow. *J Complement Integr Med* 2012 Ago 10; 9.
- 25 Ghofrani S1, Joghataei MT2, Mohseni S3, Baluchnejadmojarad T4, Bagheri M5, Khamse S6, Roghani M7. Naringenin improves learning and memory in an Alzheimer's disease rat model: Insights into the underlying mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2015 Oct 5;764:195-201
- 26 Guo H<sup>1</sup>, Kong S, Chen W, Dai Z, Lin T, Do J, Li S, Xie Q, Su Z, Xu Y, Lai X. Apigenin mediated protection of OGD-evoked neuron-like injury in differentiated PC12 cells. *Neurochem Res*. 2014 Nov; 39 (11): 2197-210
- 27 Haider S<sup>1</sup>, Naz N, Khaliq S, Perveen T, Haleem DJ. Repeated administration of fresh garlic increases memory retention in rats. *J Med Food*. 2008 Dec; 11 (4): 675-9
- 28 Huang CN1, Horng JS, Yin MC. Ant oxidative and antiglycative effects of six organosulfur compounds in low-density lipoprotein and plasma. *J Agric Food Chem*. 2004 Jun 2;52(11):3674-8
- 29 Huong DT<sup>1</sup>, Takahashi Y, Ide T. Activity and mRNA levels of enzymes involved in hepatic fatty acid oxidation in mice fed citrus flavonoids. *Nutrition*. 2006 May;22(5):546-52. Epub 2006 Feb 14
- 30 Hwang SL<sup>1</sup>, Yen GC. Effect of hesperetin against oxidative stress via ER- and TrkA-mediated actions in PC12 cells. *J Agric Food Chem*. 2011 May 25;59(10):5779-85.
- 31 Janssen K<sup>1</sup>, Mensik RP, Cox FJ, Harryvan JL, Hovenier R, Hollman PC, Katan MB. Effects of the flavonoids quercetin and apigenin on haemostasis in healthy volunteers: results from an in vitro and a dietary supplement study. *Am J Clin Nutr* 1998 Feb; 67 (2): 255-62.
- 32 Jeong JH, Jeong HR, Jo YN, Kim HJ, Shin JH, Heo HJ<sup>1</sup>. Ameliorating effects of aged garlic extracts against A $\beta$ -induced neurotoxicity and cognitive impairment. *BMC Complement Altern Med*. 2013 Oct 18;13:268.
- 33 Jeong TS<sup>1</sup>, Kim EE, Lee CH, Oh JH, Moon SS, Lee WS, Oh GT, Lee S, Bok SH. Hypocholesterolemic activity of hesperetin derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003 Aug 18;13(16):2663-5
- 34 Jeong YJ<sup>1</sup>, Choi YJ, Kwon HM, Kang SW, Park HS, Lee M, Kang YH. Differential inhibition of oxidized LDL-induced apoptosis in human endothelial cells treated with different flavonoids. *Br J Nutr*. 2005 May;93(5):581-91
- 35 Ji ST<sup>1</sup>, Kim MS, Parque HR, Lee E, Lee Y, Jang YJ, Kim SA, Lee J. Diallyl disulfide impairs hippocampus neurogenesis in the young adult brain. *Toxicol. Lett* 2013 Jul 31; 221 (1): 31-8.
- 36 Jin BH<sup>1</sup>, Qian LB, Chen S, Li J, Wang HP, Bruce IC, Lin J, Xia Q. Apigenin protects endothelium-dependent relaxation of rat aorta against oxidative stress. *Eur J Pharmacol* 2009 Ago 15; 616 (1-3): 200
- 37 Jonas DA<sup>1</sup>, Antignac E, Antoine JM, Classen HG, Huggett A, Knudsen I, Mahler J, Ockhuizen T, Smith M, Teuber M, Walker R, De Vogel P. The safety assessment of novel foods. Guidelines prepared by ILSI Europe Novel Food Task Force. *Food Chem Toxicol*. 1996 Oct; 34(10):931-40.
- 38 Jung UJ<sup>1</sup>, Cho YY<sup>2</sup>, Choi MS<sup>3</sup>. Apigenin Ameliorates Dyslipidemia, Hepatic Steatosis and Insulin Resistance by Modulating Metabolic and Transcriptional Profiles in the Liver of High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients*. 2016 May 19; 8 (5). pii: E305.
- 39 Karamese M<sup>1</sup>, Erol SA<sup>2</sup>, Albayrak M<sup>3</sup>, Findik Guvendi G<sup>4</sup>, Aydin E<sup>5</sup>, Aksak Karamese S<sup>6</sup> Anti-oxidant and anti-inflammatory effects of apigenin in a rat model of sepsis: an immunological, biochemical, and histopathological study. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2016 Jun; 38 (3): 228-37
- 40 Ke JY1,2, Cole RM1, Hamad EM3, Hsiao YH1, Cotten BM1,2, Powell KA4, Belury MA1,2. Citrus flavonoid, naringenin, increases locomotor activity and reduces diacylglycerol accumulation in skeletal muscle of obese ovariectomized mice. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Feb;60(2):313-24.
- 41 Khan MB<sup>1</sup>, Khan MM, Khan A, Ahmed ME, Ishrat T, Tabassum R, Vaibhav K, Ahmad A, Islam F. Naringenin ameliorates Alzheimer's disease (AD)-type neurodegeneration with cognitive impairment (AD-TNDCI) caused by the intracerebroventricular-streptozotocin in rat model. *Neurochem Int*. 2012 Dec;61(7):1081-93
- 42 Kim EJ<sup>1</sup>, Lee DH, Kim HJ, Lee SJ, Ban JO, Cho MC, Jeong SA, Yang Y, Hong JT. Thiocremone, a sulphur compound isolated from garlic, attenuates lipid accumulation partially mediated via AMPK activation in 3T3-L1 adipocytes. *J Nutr Biochem*. 2012 Dec; 23 (12): 1552-8.
- 43 Kim HJ<sup>1</sup>, Jeon SM, Lee MK, Cho YY, Kwon EY, Lee JH, Choi MS Comparison of hesperetin and its metabolites for cholesterol-lowering and ant oxidative efficacy in hypercholesterolemic hamsters. *J Med Food*. 2010 Aug;13(4):808-14
- 44 Kim HK<sup>1</sup>, Jeong TS, Lee MK, Park YB, Choi MS. Lipid-lowering efficacy of hesperetin metabolites in high-cholesterol fed rats. *Clin Chim Acta*. 2003 Jan;327(1-2):129-37.
- 45 Kim HY1, Park M, Kim K, Lee YM, Rhyu MR. Hesperetin Stimulates Cholecystokinin Secretion in Enteroendocrine STC-1 Cells. *Biomol Ther (Seoul)*. 2013 Mar;21(2):121-5.
- 46 Kim I1, Kim HR, Kim JH, Om AS. Beneficial effects of *Allium sativum* L. stem extract on lipid metabolism and antioxidant status in obese mice fed a high-fat diet. *J Sci Food Agric*. 2013 Aug 30;93(11):2749-57.
- 47 Kim MJ<sup>1</sup>, Kim Hong Kong. Effect of garlic on high fat induced obesity. *Acta Biol Hung*. 2011 Sep; 62 (3): 244-54.
- 48 Kojuri J<sup>1</sup>, Vosoughi AR, Akrami M. Effects of anethum grave lens and garlic on lipid profile in hyperlipidemic patients. *Lipids Health Dis*. 2007 Mar 1;6:5.
- 49 Krarup, C.; Moreira; I. Hortalizas de estación fría. *Biología y diversidad cultural*. Universidad Católica de Chile. Facultad de Agronomía e Ingeniería Forestal, Santiago, Chile. 1998.
- 50 Kreydiyyeh S1, Usta J. Diuretic effect and mechanism of action of parsley. *J Ethnopharmacol*. 2002 Mar;79(3):353-7.
- 51 Kumar B1, Gupta SK, Srinivasan BP, Nag TC, Srivastava S, Saxena R. Hesperetin ameliorates hyperglycemia-induced retinal vasculopathy via anti-angiogenic effects in experimental diabetic rats. *Vasc Pharmacol*. 2012 Nov-Dec;57(5-6):201-7
- 52 Kumar B1, Gupta SK, Srinivasan BP, Nag TC, Srivastava S, Saxena R, Jha KA. Hesperetin rescues retinal oxidative stress, neuroinflammation and apoptosis in diabetic rats. *Microvasc Res*. 2013 May;87:65-74



- 53 Kumar R<sup>1</sup>, Chhatwal S, Arora S, Sharma S, Singh J, Singh N, Bhandari V, Khurana A Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, anti-inflammatory and adenosine deaminase- lowering effects of garlic in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013; 6: 49-56.
- 54 Kumar S<sup>1</sup> Dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes by allicin. *Indian J Pharmacol.* 2015 Jul-Aug; 47 (4): 444-6
- 55 Kwak JS<sup>1</sup>, Kim JY<sup>2</sup>, Paek JE<sup>1</sup>, Lee YJ<sup>1</sup>, Kim HR<sup>3</sup>, Park DS<sup>3</sup>, Kwon O<sup>4</sup>. Garlic powder intake and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutr Res Pract.* 2014 Dec;8(6):644-54
- 56 Lai YS<sup>1</sup>, Chen WC, Ho CT, Lu KH, Lin SH, Tseng HC, Lin SY, Sheen LY. Garlic essential oil protects against obesity-triggered nonalcoholic fatty liver disease through modulation of lipid metabolism and oxidative stress. *J Agric Food Chem* 2014 Jun 25; 62 (25): 5897-906.
- 57 Lau BH<sup>1</sup> Suppression of LDL oxidation by garlic compounds is a possible mechanism of cardiovascular health benefit. *J Nutr.* 2006 Mar;136(3 Suppl):765S-768S
- 58 Lee JY, Parque W. Anti-inflammatory effect of myristicin on RAW 264.7 macrophages stimulated with polyinosinic-polycytidylic acid. *Molecules.* 2011; 16 (8): 7132-42.
- 59 Lee MS<sup>1</sup>, Kim IH, Kim CT, Kim Y. Reduction of body weight by dietary garlic is associated with an increase in uncoupling protein mRNA expression and activation of AMP-activated protein kinase in diet-induced obese mice. *J Nutr.* 2011 Nov; 141 (11): 1947-1953.
- 60 Lii CK<sup>1</sup>, Huang CY, Chen HW, Chow MI, Lin YR, Huang CS, Tsai CW. Diallyl trisulfide suppresses the adipogenesis of 3T3-L1 preadipocytes through ERK activation. *Food Chem Toxicol.* 2012 Mar; 50 (3-4): 478-84
- 61 Lim HL, Yeo E<sup>1</sup>, Song E<sup>1</sup>, Chang YH<sup>1</sup>, Han BK<sup>2</sup>, Choi HJ<sup>2</sup>, Hwang JI. Bioconversion of Citrus unshiu peel extracts with cytolase suppresses adipogenic activity in 3T3-L1 cells. *Nutr Res Pract.* 2015 Dec;9(6):599-605
- 62 Lio A<sup>1</sup>, Ohguchi K, linuma M, Nozawa Y, Ito M. Hesperetin upregulates ABCA1 expression and promotes cholesterol efflux from THP-1 macrophages. *J Nat Prod.* 2012 Apr 27;75(4):563-6
- 63 Liu CT<sup>1</sup>, Hse H, Lii CK, Chen PS, Sheen LY. Effects of garlic oil and diallyl trisulfide on glycemic control in diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2005 Jun 1; 516 (2): 165-73.
- 64 Luan RL<sup>1</sup>, Meng XX<sup>2</sup>, Jiang W<sup>3</sup> Protective Effects of Apigenin Against Paraquat-Induced Acute Lung Injury in Mice. *Inflam.* 2016 Apr; 39 (2): 752-8.
- 65 Lückner J<sup>1</sup>, El Tamer MK, Schwab W, Verstappen FW, van der Plas LH, Bouwmeester HJ, Verhoeven HA. Monoterpene biosynthesis in lemon (*Citrus lemon*). cDNA isolation and functional analysis of four monoterpene synthases. *Eur J Biochem.* 2002 Jul;269(13):3160-71.
- 66 Ma J<sup>1</sup>, Yang WQ, Zha H, Yu HR. Effect of naringenin on learning and memory ability on model rats with Alzheimer disease. *Zhong Yao Cai.* 2013 Feb;36(2):271-6
- 67 Ma X<sup>1</sup>, Li YF, Gao Q, YE ZG, Lu XJ, Wang HP, Jiang HD, Bruce IC, Xia Q. Inhibition of superoxide anion-mediated impairment of endothelium by treatment with luteolin and apigenin in rat mesenteric artery. *Life Sci.* 2008 Jul 18; 83 (3-4): 110-7
- 68 Mahmood S<sup>1</sup>, Hussain S<sup>2</sup>, Malik F<sup>2</sup>. Critique of medicinal conspicuousness of Parsley (*Petroselinum crispum*): a culinary herb of Mediterranean region. *Pak J Pharm Sci.* 2014 Jan;27(1):193-202.
- 69 Mao XY<sup>1</sup>, Yu J<sup>1</sup>, Liu ZQ<sup>1</sup>, Zhou HH<sup>1</sup>. Apigenin attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats via suppressing oxidative stress and nitric oxide syntheses pathway. *Int J Clin Exp Med* 2015 Sep 15; 8 (9):
- 70 María Florencia Greco. Estudio de procesos de deshidratación industrial de ajo con la finalidad de preservar alicina como principio bioactivo. Universidad Nacional de Cuyo. Tesis de Grado. Mendoza - 2011
- 71 Miyake Y<sup>1</sup>, Yamamoto K, Tsujihara N, Osawa T. Protective effects of lemon flavonoids on oxidative stress in diabetic rats. *Lipids.* 1998 Jul;33(7):689-95.
- 72 Mohammadi A, Oshaghi EA<sup>1</sup> Effect of garlic on lipid profile and expression of LXR alpha in intestine and liver of hypercholesterolemic mice. *J Diabetes Metab Disorders,* 2014 Ene 29; 13 (1): 20
- 73 Morin B<sup>1</sup>, Nichols LA, Zalasky KM, Davis JW, Manthey JA, Holland LJ. The citrus flavonoids hesperetin and nobiletin differentially regulate low density lipoprotein receptor gene transcription in HepG2 liver cells. *J Nutr.* 2008 Jul; 138(7):1274-81.
- 74 Morris DM<sup>1</sup>, Beloni RK, Wheeler HE. Effects of garlic consumption on physiological variables and performance during exercise in hypoxia. *Appl Physiol Nutr Metab* 2013 Apr; 38 (4): 363-7
- 75 Mulvihill EE<sup>1</sup>, Allister EM, Sutherland BG, Telford DE, Sawyez CG, Edwards JY, Markle JM, Hegele RA, Huff MW. Naringenin prevents dyslipidemia, apolipoprotein B overproduction, and hyperinsulinemia in LDL receptor-null mice with diet-induced insulin resistance. *Diabetes.* 2009 Oct;58(10):2198-210.
- 76 Mulvihill EE<sup>1</sup>, Assini JM, Sutherland BG, DiMattia AS, Khami M, Koppes JB, Sawyez CG, Whitman SC, Huff MW. Naringenin decreases progression of atherosclerosis by improving dyslipidemia in high-fat-fed low-density lipoprotein receptor-null mice. *Arterioscler Thrombi Vasc Biol.* 2010 Apr;30(4):742-8
- 77 Nielsen SE<sup>1</sup>, JF Joven, Daneshvar B, Lauridsen ST, Knuthsen P, Sandström B, Dragsted LO. Effect of parsley (*Petroselinum crispum*) intake on urinary apigenin excretion, blood antioxidant enzymes and biomarkers for oxidative stress in human subjects. *Br J Nutr.* 1999 Jun; 81 (6): 447-55
- 78 Nishiyama N<sup>1</sup>, Moriguchi T, Saito H Beneficial effects of aged garlic extract on learning and memory impairment in the senescence-accelerated mouse. *Exp Gerontol.* 1997 Jan-Apr; 32 (1-2): 149-60
- 79 NNichols LA<sup>1</sup>, Jackson DE, Manthey JA, Shukla SD, Holland LJ. Citrus flavonoids repress the mRNA for stearoyl-CoA desaturase, a key enzyme in lipid synthesis and obesity control, in rat primary hepatocytes. *Lipids Health Dis.* 2011 Feb 23;10:36.
- 80 Ou CC<sup>1</sup>, Tsao SM, Lin MC, Yin MC. Protective action on human LDL against oxidation and glycation by four organosulfur compounds derived from garlic. *Lipids.* 2003 Mar;38(3):219-24.

- 81 Ozsoy-Sacan O 1 , Yanardag R , Orak H , Ozgey Y , Yarat A , Tunali T . Effects of parsley (*Petroselinum crispum*) extract versus glibornuride on the liver of streptozotocin-induced diabetic rats. . J Ethnopharmacol 2006 Mar 8; 104 (1-2):
- 82 Padiya R <sup>1</sup> , Khatua TN , Bagul PK , Kuncha M , Banerjee SK. Garlic improves insulin sensitivity and associated metabolic syndromes in fructose fed rats. Nutr Metab (Lond) 2011 Jul 27; 8: 53
- 83 Panda S 1 , Kar A . Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavone) regulates hyperglycaemia, thyroid dysfunction and lipid peroxidation in alloxan-induced diabetic mice. . J Pharm Pharmacol 2007 Nov; 59 (11): 1543-8
- 84 Pari L1, Shagirtha K. Hesperetin protects against oxidative stress related hepatic dysfunction by cadmium in rats. Exp Toxicol Pathol. 2012 Jul;64(5):513-20.
- 85 Patil SP 1 , Jain PD 1 , Sancheti JS 1 , Ghumatkar PJ 1 , Tambe R 1 , Sathaye S 2 . Neuroprotective and neurotrophic effects of Apigenin and Luteolin in MPTP induced parkinsonism in mice. Neurofarmacologia. 2014 Nov; 86: 192-202.
- 86 Priscilla DH1, Roy D1, Suresh A1, Kumar V1, Thirumurugan K2. Naringenin inhibits  $\alpha$ -glucosidase activity: a promising strategy for the regulation of postprandial hyperglycemias' in high fat diet fed streptozotocin induced diabetic rats. Chem Biol Interact. 2014 Mar 5;210:77-85
- 87 Qidwai W<sup>1</sup>, Ashfaq T. Role of garlic usage in cardiovascular disease prevention: an evidence-based approach. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:125649.
- 88 Rahat Kumar , 1 Simran Chhatwal , 1 Sahiba Arora , 2 Sita Sharma , 3 Jaswinder Singh , 1 Narinder Singh , 1 Vikram Bhandari , 1 y Ashok Khurana 4 . Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, anti-inflammatory and adenosine deaminase-lowering effects of garlic in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity. Diabetes Metab Syndr Obes. 2013;6:49-5
- 89 Rahigude A1, Bhutada P, Kaulaskar S, Aswar M, Otari K. Participation of antioxidant and cholinergic system in protective effect of naringenin against type-2 diabetes-induced memory dysfunction in rats. Neuroscience. 2012 Dec 13;226:62-72.
- 90 Rahman K<sup>1</sup>, Lowe GM. Garlic and cardiovascular disease: a critical review. J Nutr. 2006 Mar; 136(3 Suppl):736S-740S.
- 91 Ren B <sup>1</sup> , Qin W <sup>1</sup> , Wu F <sup>2</sup> , Wang S <sup>1</sup> , Pan C <sup>1</sup> , Wang L <sup>1</sup> , Zeng B <sup>3</sup> , Ma S <sup>1</sup> , Liang J <sup>3</sup> . Apigenin and naringenin regulate glucose and lipid metabolism, and ameliorate vascular dysfunction in type 2 diabetic rats. . Eur J Pharmacol 2016 Feb 15; 773: 13-23.
- 92 Riaz A 1 , Khan RA 2 , Mirza T 3 , Mustansir T 3 , Ahmed M 4 . In vitro/in vivo effect of Citrus lemon (*L. Burm. f.*) juice on blood parameters, coagulation and anticoagulation factors in rabbits. . Pak J Pharm Sci 2014 Jul; 27 (4): 907-15.
- 93 Richard AJ1, Amini-Vaughan Z, Ribnicky DM, Stephens JM. Naringenin inhibits adipogenesis and reduces insulin sensitivity and adiponectin expression in adipocytes. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:549750
- 94 Ried K1, Fakler P1. Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure: mechanisms of action and clinical relevance. Integr Blood Press Control. 2014 Dec 9;7:71-82
- 95 Rithidech KN <sup>1</sup> , Tungjai M , Reungpatthanaphong P , Honikel L , Simon SR . Attenuation of oxidative damage and inflammatory responses by apigenin given to mice after irradiation. . Mutat Res 2012 Dic 12; 749 (1-2): 29-38
- 96 Sambu NK 1 , Kashinath RT 1 , Ambekar JG 1 Effect of diallyl disulphide on diabetes induced dyslipidemia in male albino rats. . J Clin Diagn Res 2015 Apr; 9 (4): BF01-3.
- 97 Saravanan G <sup>1</sup> , Ponmurugan P , Senthil Kumar GP , Rajarajan T. Antidiabetic effect of S-allylcysteine: Effect on plasma and tissue glycoproteins in experimental diabetes. Phytomedicine. 2010 Dec 1; 17 (14): 1086-9.
- 98 Saravanan G <sup>1</sup> , Ponmurugan P . Beneficial effect of S-allylcysteine (SAC) on blood glucose and pancreatic antioxidant system in streptozotocin diabetic rats. Pl Alim Hum Nutr. 2010 Dec; 65 (4): 374-8.
- 99 Saravanan G 1 , Ponmurugan P 2 . S-allylcysteine Improves Streptozotocin-Induced Alterations of Blood Glucose, Liver Cytochrome P450 2E1, Plasma Antioxidant System, and Adipocytes Hormones in Diabetic Rats. Endocrinal Metab Int J 2013 Oct 1; 11 (4): e10927.
- 100 Saravanan G 1 , Ponmurugan P. Antidiabetic effect of S-allylcysteine: effect on thyroid hormone and circulatory antioxidant system in experimental diabetic rats. J Complications de la Diabetes. 2012 Jul-Aug; 26 (4): 280-5.
- 101 Seo DY <sup>1</sup> , Lee S , Figueroa A , Kwak YS , Kim N , Rhee BD , Ko KS , Bang SA , Baek YH , Han J. Aged garlic extract enhances exercise-mediated improvement of metabolic parameters in high fat diet-induced obese rats. Nutr Res Pract. 2012 Dec; 6 (6): 513-9
- 102 Sheela CG 1 , Augusti KT Antidiabetic effects of S-allyl cysteine sulphoxide isolated from garlic *Allium sativum* Linn. Indian J Exp Biol 1992 Jun; 30 (6): 523-6
- 103 Sher A <sup>1</sup> , Fakhar-ul-Mahmood M , Shah SN , Bukhsh S , Murtaza G Effect of garlic extract on blood glucose level and lipid profile in normal and alloxan diabetic rabbits. Adv Clin Exp Med. 2012 Nov-Dec; 21 (6): 705-11.
- 104 Shiju TM 1 , Rajkumar R , Rajesh GN , Viswanathan P Aqueous extract of *Allium sativum* L bulbs offer nephroprotection by attenuating vascular endothelial growth factor and extracellular signal-regulated kinase-1 expression in diabetic rats. Indian J Exp Biol 2013 Feb; 51 (2): 139-48.
- 105 Suh KS <sup>1</sup> , Oh S , Woo JT , Kim SW , Kim JW , Kim YS , Chon S Apigenin attenuates 2-deoxy-D-ribose-induced oxidative cell damage in HIT-T15 pancreatic  $\beta$ -cells. Biol. Pharm Bull 2012; 35 (1): 121-6
- 106 Takemura S1, Minamiyama Y, Kodai S, Shinkawa H, Tsukioka T, Okada S, Azuma H, Kubo S. S-Allyl cysteine improves nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats via regulation of hepatic lipogenesis and glucose metabolism. J Clin Biochem Nutr. 2013 Sep;53(2):94-101
- 107 Thomson M <sup>1</sup> , Al-Qattan KK <sup>2</sup> , JSD <sup>3</sup> , Ali M <sup>4</sup> Anti-diabetic and anti-oxidant potential of aged garlic extract (AGE) in streptozotocin-induced diabetic rats. BMC complement Altern Med 2016 Ene 19; 16: 17.
- 108 Trovato A<sup>1</sup>, Monforte MT, Barbera R, Rossitto A, Galati EM, Forestieri AM Effects of fruit juices of Citrus sinensis L. and Citrus lemon L. on experimental hypercholesterolemia in the rat. Phytomedicine. 1996 Jan;2(3):221-7.
- 109 Un Abate 1 , Yang G , Wong RJ , Schroder H , Stevenson DK , Dennerly PA . Apigenin decreases hemin-mediated heme oxygenase-1 induction. . Free Radic Biol Med 2005 Sep 15; 39 (6)
- 110 Un Adersen 1 , Gauguin B , Gudiksen L , Jäger AK. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity. J Ethnopharmacol 2006 Abr 6; 104 (3): 418-22

- 111 Un Eidi<sup>1</sup>, Eidi M, Esmaeili E. Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum* L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*. 2006 Nov; 13 (9-10): 624-9.
- 112 Un Elkayam<sup>1</sup>, Mirelman D, Peleg E, Wilchek M, Miron T, Rabinkov A, Oron-Herman M, Rosenthal T. The effects of allicin on weight in fructose-induced hyperinsulinemic, hyperlipidemic, hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2003 Dec; 16 (12): 1053-6
- 113 Un F, Cao X, Qu H, Wang S. Attenuation of oxidative stress of erythrocytes by the plant-derived flavonoids vitexin and apigenin. *Pharmazie*. 2015 Nov; 70 (11): 724-32.
- 114 Venigalla M1, Gyengesi E2, Münch G3. Curcumin and Apigenin - novel and promising therapeutics against chronic neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2015 Aug;10(8):1181-5.
- 115 Verma SK<sup>1</sup>, Rajeevan V, Jain P, Bordia A Effect of garlic (*Allium sativum*) oil on exercise tolerance in patients with coronary artery disease. *Indian J Physiol Pharmacol* 2005 Ene; 49 (1): 115-8
- 116 Wang QQ 1, Cheng N 2, Yi BM 2, Peng SM 3, Zou XQ 2. Synthesis, nitric oxide release, and  $\alpha$ -glucosidase inhibition of nitric oxide donating apigenin and chrysin derivatives. *Bioorg Med Chem* 2014 Mar 1; 22 (5): 1515-1521
- 117 Wilcox LJ<sup>1</sup>, Borradaile NM, de Dreu LE, Huff MW. Secretion of hepatocyte apoB is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP. *J Lipid Res*. 2001 May;42(5):725-34.
- 118 Yamagata K 1, Miyashita A, Matsufuji H, Chino M. Dietary flavonoid apigenin inhibits high glucose and tumour necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in human endothelial cells. *J Nutr Biochem*. 2010 Feb; 21 (2): 116-24
- 119 Yamamoto M 1, Suzuki A, Hase T. Short-term effects of glucosyl hesperidin and hesperetin on blood pressure and vascular endothelial function in spontaneously hypertensive rats.. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2008 Feb; 54 (1): 95-8.
- 120 Yamamoto M<sup>1</sup>, Jokura H, Hashizume K, Ominami H, Shibuya Y, Suzuki A, Hase T, Shimotoyodome A. Hesperidin metabolite hesperetin-7-O-glucuronide, but not hesperetin-3'-O-glucuronide, exerts hypotensive, vasodilatory, and anti-inflammatory activities *Food Funct*. 2013 Sep;4(9):1346-51.
- 121 Yamamoto M<sup>1</sup>, Jokura H, Suzuki A, Hase T, Shimotoyodome A. Effects of continuous ingestion of hesperidin and glucosyl hesperidin on vascular gene expression in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013; 59 (5):470-3.
- 122 Yanardağ R<sup>1</sup>, Bolkent S, Tabakoğlu-A Oğuz, Ozsoy-O SACAN. Effects of *Petroselinum crispum* extract on pancreatic B cells and blood glucose of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull*. 2003 Aug; 26 (8): 1206-1210.
- 123 Yi LT1, Li CF, Zhan X, Cui CC, Xiao F, Zhou LP, Xie Y. Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the flavonoid naringenin in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Oct 1;34(7):1223-8.
- 124 Yoshida H1, Watanabe H2, Ishida A2, Watanabe W3, Narumi K4, Atsumi T5, Sugita C2, Kurokawa M6. Naringenin suppresses macrophage infiltration into adipose tissue in an early phase of high-fat diet-induced obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Nov 7;454(1):95-101
- 125 Yoshida H<sup>1</sup>, Watanabe W, Oomagari H, Tsuruta E, Shida M, Kurokawa M. Citrus flavonoid naringenin inhibits TLR2 expression in adipocytes. *J Nutr Biochem*. 2013 Jul;24(7):1276-84.
- 126 Younis f 1, mirelman d, rabinkov a, rosenthal t. s-allyl-mercapto-captopril: a novel compound in the treatment of cohen-rosenthal diabetic hypertensive rats. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010 Jun; 12 (6): 451-5.
- 127 Zeng P 1, Liu B 2, Wang Q 3, Fan Q 3, Diao JX 3, Tang J 4, Fu XQ 5, Sun XG 6. Apigenin Attenuates Atherogenesis through Inducing Macrophage Apoptosis via Inhibition of AKT Ser473 Phosphorylation and Downregulation of Plasminogen Activator Inhibitor-2. *Cell óxido Med Longev*. 2015; 2015: 379.538
- 128 Zhao L 1, Wang JL, Liu R, Li XX, Li JF, Zhang L Neuroprotective, anti-amyloidogenic and neurotrophic effects of apigenin in an Alzheimer's disease mouse model. *Moléc*. 2013 Aug 19; 18 (8): 9949-65