



# Efecto de los polifenoles sobre la longevidad

Trabajo Fin de Grado

Curso 2021-22

Tutor: Sandro Ramón Argüelles Castilla

Alumna: Carmen González López

Grado en Biología

Departamento de Fisiología

## Índice

Resumen/Abstract	2
1. Introducción	3
2. Marco teórico	4
2.1 Envejecimiento vs. longevidad	4
2.2 Algunas enfermedades relacionadas a la edad	6
2.3 Estrategias no farmacológicas y farmacológicas	10
2.4 Polifenoles	12
a. Ácidos fenólicos	12
b. Estilbenos	13
c. Lignanos	13
d. Alcoholes fenólicos	13
e. Flavonoides	13
3. Resultados y discusión	15
3.1 Mecanismos moleculares por los cuales los polifenoles tienen un efecto positivo sobre la longevidad	15
a. Inestabilidad genómica	15
b. Desgaste de los telómeros	16
c. Alteraciones epigenéticas	16
d. Pérdida de proteostasis	17
e. Desregulación de los sistemas de detección de nutrientes	17
f. Disfunción mitocondrial	19
g. Senescencia celular	19
h. Agotamiento de células madre	20
i. Alteración de la comunicación intracelular	21
3.2 Beneficios de la dieta mediterránea, rica en polifenoles, sobre longevidad	22
3.3 Estudios preclínicos y clínicos con polifenoles	23
4. Conclusiones	25
5. Bibliografía	26

## RESUMEN

Son numerosos los estudios realizados en los últimos años que demuestran los efectos beneficiosos de los polifenoles en la población en general y de la longeva en especial. En este contexto, este trabajo estudia los tratamientos y la prevención de diversas enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento en una población cada vez más longeva. Presentamos a modo de marco teórico el estado de la cuestión, en cuanto a la definición de envejecimiento vs. longevidad y el tipo de enfermedades y tratamientos que utilizamos para su control. Además, en esta revisión bibliográfica, se sintetizan los principales mecanismos moleculares que tienen lugar en el organismo humano durante el proceso del envejecimiento, así como las propiedades y el potencial terapéutico de los polifenoles como el resveratrol (efectos antioxidantes) y de la dieta mediterránea. El trabajo demuestra la importancia de las numerosas investigaciones actuales preocupadas por la nutrición y la alimentación rica en polifenoles para el control del envejecimiento o promoción de la longevidad.

**Palabras clave:** Polifenoles, longevidad, envejecimiento, tratamientos farmacológicos, tratamientos no farmacológicos, mecanismos moleculares del envejecimiento.

## ABSTRACT

There are many studies that have shown over the last years the beneficial effects of polyphenols for the general public and specifically for the older generations. This paper studies the treatments and the diversity of chronic illnesses associated with aging populations. We explain the status of this issue in terms of the definition of aging versus longevity and the types of illnesses as well as treatments used for their control. This bibliographic revision has also studied the main molecular mechanisms that take place in the human body during the aging process, as well as the properties and therapeutic potential of polyphenols, such as resveratrol (antioxidant effects), and the Mediterranean diet. This thesis demonstrates the importance of the numerous investigations concerned about nutrition and foods rich in polyphenols for aging control and longevity promotion.

**Keywords:** Polyphenols, longevity, aging, pharmacological treatments, non-pharmacological treatments, hallmarks of aging.

## 1. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento humano y, por tanto, la longevidad, se ha convertido en un tema de investigación habitual en los últimos años, debido al aumento de la esperanza de vida, a sus repercusiones como crecimiento poblacional y, sobre todo, en las cuestiones que tienen que ver con la salud y con el cuidado del deterioro del cuerpo durante el proceso del envejecimiento. El concepto de longevidad, a diferencia del envejecimiento, tiene que ver con larga vida o vivir por un largo espacio de tiempo, pero también a vivir de forma saludable.

Según las Estadísticas Sanitarias Mundiales (World Health Organization, 2020), en los años 2000 y 2015 ha aumentado la esperanza de vida en cinco años. Así, en 2015 la esperanza media de vida era de 71,4 años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado una lista con la esperanza media de vida de cada país en 2018, ordenada de forma descendente y situándose entre los tres primeros: Japón, España y Suiza, con 85,6; 83,7 y 83,1 años; respectivamente. Ante este hecho, la preocupación por la salud a lo largo de toda nuestra vida es una de las mayores inquietudes de los investigadores actuales. Prevenir las enfermedades crónicas asociadas al proceso del envejecimiento y mejorar la salud de nuestros mayores es uno de los retos de nuestra sociedad.

En nuestra propuesta, nos centramos en los compuestos polifenólicos, que son el grupo más extenso de antioxidantes en nuestra dieta -aunque también se mencionan otros mecanismos de prevención de enfermedades crónicas asociadas al proceso del envejecimiento (farmacológicos y no farmacológicos)-. En los últimos años se ha demostrado que una dieta rica en polifenoles vegetales puede mejorar la salud y disminuir la incidencia de enfermedades. Como se indica más adelante, las características de los polifenoles para controlar la actividad de diferentes enzimas y para interferir consecuentemente en mecanismos de señalización y en distintos procesos celulares, puede deberse, al menos en parte, a las características fisicoquímicas de estos compuestos, que les posibilitan actuar en distintas reacciones metabólicas celulares de óxido-reducción. Sus características antioxidantes son las responsables de muchos de sus efectos beneficiosos. Este Trabajo de Fin de Grado tiene como objetivo general describir los efectos beneficiosos de los polifenoles sobre la longevidad. Además, se detallan los mecanismos moleculares por los cuales los polifenoles tienen efecto positivo sobre la

misma y se dan a conocer los beneficios de la dieta mediterránea, rica en polifenoles, que contribuye a la promoción de la longevidad. Asimismo, se expone la aplicabilidad clínica, es decir, los estudios preclínicos y clínicos con polifenoles.

## 2. MARCO TEÓRICO

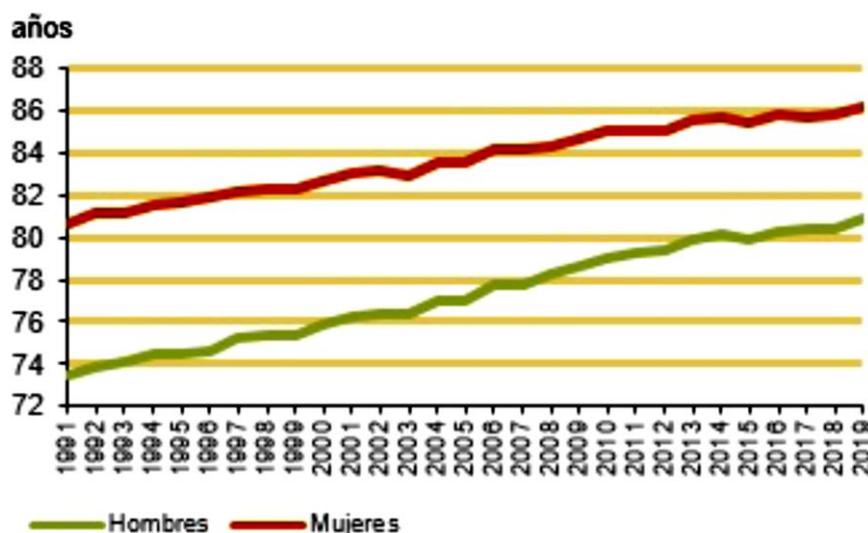
### 2.1 Envejecimiento vs. longevidad

Se entiende por envejecimiento la pérdida progresiva de función de tejidos y órganos que experimentan todos los seres vivos con el paso del tiempo (Liguori *et al.*, 2018). Este fenómeno multifactorial puede producirse a distintos ritmos en diversas especies; no obstante, los organismos de una misma especie también pueden envejecer a ritmos dispares debido a que están sometidos a una interacción dinámica con el ambiente que los rodea (Carmona & Michan, 2016). Este conjunto de cambios desencadena la acumulación de daño molecular y celular que conlleva a la pérdida de homeostasis. Concretamente, según la Teoría de Radicales Libres, propuesta por Harman en 1956, el envejecimiento se basa en la acumulación de compuestos reactivos de oxígeno (ROS, reactive oxygen species) en macromoléculas como ADN, proteínas y lípidos. Esto da lugar a una pérdida gradual del balance de óxido-reducción, en una interferencia de patrones de expresión génica y pérdida de la capacidad funcional de la célula, conduciendo al envejecimiento e incluso a la muerte (Liguori *et al.*, 2018).

Así, la esperanza de vida podría de alguna forma ser aumentada al disminuir el grado de los fenómenos oxidantes. Esto se lograría con la mejora de los hábitos higiénico-dietéticos y con el aumento de las defensas antioxidantes. El desequilibrio en los sistemas antioxidantes del organismo conlleva a la oxidación de las biomoléculas e inhibe su estructura y su función normal. Las especies reactivas de oxígeno poseen uno o más electrón(es) desapareado(s) en su orbital externo, dotándolo(s) con una gran capacidad de interacción con diversas moléculas (Luo *et al.*, 2020). El aumento en los niveles de ROS inducirá unos mecanismos de reparación defectuosos que provocarán el envejecimiento. El proceso de envejecimiento tiene carácter natural y gradual. Este se identifica por el deterioro fisiológico que se traduce en el declive del organismo y, como consecuencia, supone un factor de riesgo en la aparición de enfermedades crónicas asociadas con la edad. Esta susceptibilidad a enfermedades incrementará ya que, como se observa en la gráfica de la Figura 1, la esperanza de vida en España aumenta, la población llega a la

etapa de la vejez y las investigaciones en este período vital pueden y deben ser cada vez más abundantes, eficaces y preventivas.

### Evolución de la esperanza de vida al nacimiento



*Figura 1. Evolución de la esperanza de vida al nacimiento. Brecha de género. España.<sup>1</sup>*

El envejecimiento de la población mundial supone todo un reto. Por este motivo, la Asamblea General de las Naciones Unidas ha decretado el intervalo de años entre 2021 y 2030 como “Década del Envejecimiento Saludable”. La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el envejecimiento saludable como el proceso de fomentar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez (Rudnicka *et al.*, 2020). Durante este periodo, tienen como objetivo desarrollar una acción conjunta para impulsar un estilo de vida más saludable en las personas mayores, sus entornos familiares y las comunidades en las que residen. Lo que se conoce como envejecimiento activo está relacionado con la longevidad o la duración de la vida, ya que pretende fomentar vidas más largas y saludables mediante distintas estrategias como ejercicio físico, alimentación y/o intervenciones farmacológicas (Carmona & Michan, 2016).

El envejecimiento de la población tiene consecuencias negativas, dado que cuantos más años vivimos, más expuestos estamos a enfermedades crónicas asociadas con la edad tales como enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedades neurodegenerativas, degeneración macular (DMRE) y cáncer (Liguori *et al.*, 2018) entre otras, como se detalla en el siguiente punto.

<sup>1</sup> Imagen modificada de: Instituto Nacional de Estadística, 2021

## 2.2 Enfermedades crónicas asociadas a la edad

A más edad, mayor vulnerabilidad y mayores cambios metabólicos: la piel pierde elasticidad, los huesos se vuelven más frágiles y el funcionamiento cognitivo comienza a verse afectado. Aparecen enfermedades, trastornos y/o patologías que afectan a la calidad de vida del mayor. Las personas mayores constituyen un grupo de riesgo ante la aparición de determinadas enfermedades geriátricas crónicas sobrevenidas con la edad. Hay que tener en cuenta que existen algunas enfermedades más comunes que otras; por ese motivo, en Tabla 1 se recogen las más frecuentes en los adultos mayores.

**Tabla 1.** Algunas de las enfermedades crónicas asociadas a la edad más frecuentes junto con las características en las que difieren y los estudios.

<b>Enfermedades crónicas asociadas a la edad</b>	
<b>Cáncer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La carcinogénesis se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células cancerígenas, observándose la escasez de enzimas antioxidantes como desencadenante.</li> <li>• Estudios afirman que ROS daña directa o indirectamente a distintos compartimentos celulares y junto a citoquinas inflamatorias activan el factor de transcripción NFκB, el cual induce la expresión de genes involucrados en la proliferación, apoptosis y carcinogénesis. Por tanto, el estrés oxidativo, el daño en el ADN y los procesos inflamatorios están interconectados (Tremi <i>et al.</i>, 2021).</li> </ul>
<b>Enfermedades cardiovasculares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se caracterizan por el engrosamiento de la pared vascular y la deposición de colágeno progresiva, conduciendo a una insuficiencia cardíaca. Son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas mayores, siendo la aterosclerosis un componente determinante para que esto ocurra (Costantino <i>et al.</i>, 2016).</li> <li>• Estudios han comprobado que la tolerancia al estrés oxidativo se reduce con la edad debido a la disminución en la concentración de enzimas antioxidantes como la enzima superóxido dismutasa (SOD). De esta forma, la acumulación</li> </ul>

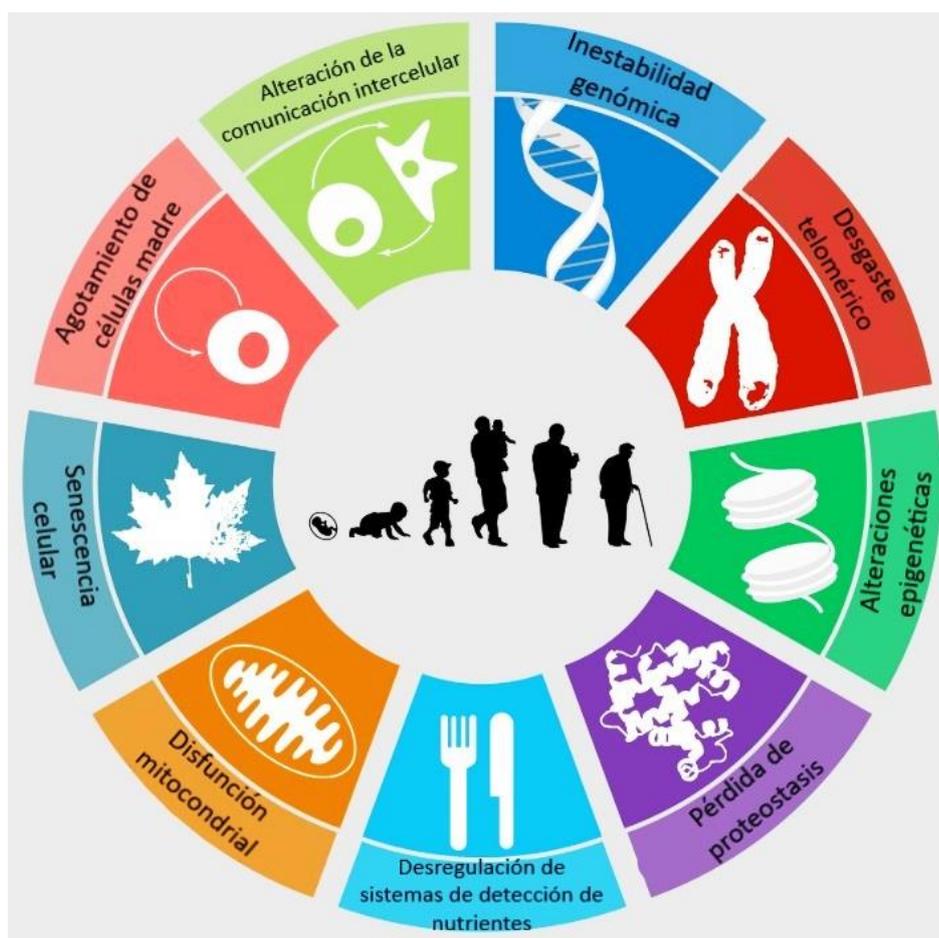
	<p>de ROS puede contribuir al desarrollo de alteraciones cardiovasculares (Donato <i>et al.</i>, 2018).</p>
<p><b>Diabetes mellitus (tipo 1 y 2)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se caracteriza por el aumento de la formación de radicales libres y el aumento de glucosa intracelular (hiperglucemia crónica en los tejidos), que conducen a un incremento en los niveles de concentración de ROS.</li> </ul> <p>Las altas concentraciones de ROS sobrepasan la capacidad antioxidante de las células para neutralizarlo y, como resultado, genera un desequilibrio entre los sistemas oxidativos y antioxidantes que da lugar a enfermedades crónicas como la diabetes (Liguori <i>et al.</i>, 2018).</p>
<p><b>Enfermedades neurodegenerativas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se caracteriza por el daño oxidativo que se produce en las células neuronales, así como el descenso en la reserva antioxidante y la acumulación de especies reactivas. Como consecuencia, se produce ese desequilibrio del que hablábamos anteriormente, dando lugar a este tipo de enfermedades (Cobb, 2017).</li> <li>• Estudios sugieren que el aumento de los biomarcadores de estrés oxidativo se relaciona con el aumento de los niveles de citoquinas inflamatorias y ambos asociados con un bajo rendimiento cognitivo en personas mayores.</li> </ul> <p>Todas estas afecciones tienen en común la neuroinflamación, generada por la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias asociada con la edad, y los escasos niveles de sistemas antioxidantes que presentan las personas mayores. Dotándolos de gran vulnerabilidad frente al estrés oxidativo, provocando graves consecuencias en la calidad y la duración de la vida de las mismas (Baierle <i>et al.</i>, 2015).</p> <p><u>Enfermedad de Alzheimer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se caracteriza por la acumulación de <math>\beta</math>-amiloide formando placas amiloides o seniles y los cúmulos de formas hiperfosforiladas de las proteínas Tau, conocidos por ovillos neurofibrilares. Ambos agregados proteicos insolubles limitan</li> </ul>

	<p>el funcionamiento normal de las neuronas, desencadenando el aumento de la muerte neuronal (Trevisan <i>et al.</i>, 2019).</p> <p><u>Enfermedad de Parkinson</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se caracteriza por la degeneración de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, causando depósitos intracelulares de la proteína <math>\alpha</math>-Sinucleína (cuerpos de Lewy).</li> <li>• Estudios destacan que son varios los mecanismos que se encuentran implicados: la disfunción mitocondrial, los mecanismos defectuosos de eliminación de proteínas y la neuroinflamación (Kouli <i>et al.</i>, 2018).</li> </ul> <p><u>Enfermedad de Huntington</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se caracteriza por una mutación del gen de la Huntingtina, localizado en el cromosoma 4 y que presenta una serie de expansiones de tripletes CAG. Los pacientes que poseen el gen mutado presentan una modificación en el fragmento de la poliglutamina en la proteína Huntingtina que conduce a la degeneración de las neuronas GABAérgica y a un metabolismo energético mitocondrial erróneo.</li> <li>• Estudios muestran que el aumento en los niveles de ROS induce un incremento de glutamato en este conjunto de neuronas, lo que resulta tóxico. Los principales síntomas que provocan la Huntingtina mutante son los trastornos motores, como Baile de San Vito, cognitivos y psiquiátricos de carácter progresivo (Nguyen &amp; Weydt, 2021).</li> </ul>
<p><b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se caracteriza por la inflamación crónica de las vías respiratorias, la pérdida de unidades alvéolo-capilares y la pérdida progresiva de la función pulmonar. Es considerada la tercera causa de muerte en el mundo (Easter <i>et al.</i>, 2020).</li> <li>• Estudios sugieren que el humo de los cigarrillos u otros gases tóxicos aceleran el envejecimiento y la inflamación crónica del pulmón mediante la activación de citoquinas proinflamatorias que inducen la respuesta inmune (Cortopassi <i>et al.</i>, 2017).</li> </ul>

### Enfermedad renal crónica (ERC)

- Se caracteriza por la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), que tiene lugar con el paso de los años (Glasscock & Rule, 2016).

Se han identificado una serie de mecanismos moleculares o sellos característicos del envejecimiento, tales como: inestabilidad genómica, desgaste de telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, desregulación de la detección de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre y alteración de la comunicación intercelular (Figura 2). Además, estos mecanismos pueden servir para la identificación de biomarcadores del envejecimiento, los cuales tienen que cumplir las siguientes características: deben tener lugar durante el envejecimiento natural; su aumento experimental debe acelerar el envejecimiento y su disminución retrasa el deterioro del organismo y mejora la esperanza de vida.



**Figura 2.** Mecanismos moleculares asociados al envejecimiento.<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Imagen modificada de: López-Otín et al., 2013.

De esta forma, el control del envejecimiento (*vs.* longevidad) se ha convertido en objeto de estudio de muchos investigadores. En la actualidad, es posible abordar diversas estrategias, tanto no farmacológicas como farmacológicas, con el fin de mejorar la calidad de vida de las personas longevas.

### 2.3 Estrategias no farmacológicas y farmacológicas

Algunos tratamientos no farmacológicos para el control del envejecimiento son los siguientes:

- La **restricción calórica** es una de las terapias no farmacológicas más estudiadas debido a las diversas investigaciones que aprueban su eficacia en animales modelo. La restricción calórica (RC) consiste en la reducción del 50% de la ingesta de las calorías habituales, sin prescindir de los nutrientes esenciales. Numerosos estudios afirman que la RC es una terapia para el control del envejecimiento muy eficaz, ya que regula diversos procesos moleculares como la función mitocondrial, el daño celular producido por el estrés oxidativo y la autofagia (Pifferi & Aujard, 2019). Concretamente, la autofagia es responsable del suministro de energía y la modulación de la respuesta al estrés oxidativo. Dichos procesos retrasan el desarrollo de enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento (Yessenkyzy *et al.*, 2020). En la figura 3 se detallan los beneficios de la restricción calórica en diversas condiciones relacionadas con el envejecimiento.



**Figura 3.** La restricción calórica (RC) frena la aparición de enfermedades relacionadas con la edad.<sup>3</sup>

<sup>3</sup> Imagen modificada de: Balasubramanian *et al.*, 2017.

- Otro tratamiento no farmacológico que aumenta la longevidad es el **ejercicio físico** tanto anaeróbico como aeróbico, que evita la aparición de diversas atrofiás musculares y alteraciones cardiovasculares. El ejercicio es considerado un método de prevención de enfermedades crónicas y muerte prematura (Mora & Valencia, 2018).

- El **entrenamiento cognitivo** presenta efectos positivos en el rendimiento cerebral, por lo que supone una prevención en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas mencionadas con anterioridad (Raichlen *et al.*, 2020). Además de estos tratamientos, existen muchos otros entre los que se encuentran la musicoterapia o la terapia del sueño.

Algunos tratamientos farmacológicos para la promoción de la longevidad son los siguientes:

- Una de las terapias farmacológicas más conocidas es la **rapamicina**. La rapamicina es un macrólido con función inmunosupresora y anticancerígena producido por la bacteria *Streptomyces hygroscopicus*. Algunas investigaciones han determinado su capacidad para inhibir el crecimiento celular, siendo la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR, mammalian target of rapamycin) el eje principal para que este proceso ocurra. Igualmente, numerosos estudios han demostrado la función reguladora de la familia de proteínas TOR en los sistemas de detección de nutrientes, factores de crecimiento y estados energéticos. Es por ello por lo que el uso de la rapamicina en animales de experimentación tiene efectos positivos sobre la esperanza de vida y las enfermedades crónicas asociadas a la edad (Selvarani *et al.*, 2021).

- Otra de las terapias farmacológicas es la **melatonina**, hormona cuya función es regular los ciclos circadianos del organismo. La melatonina tiene poder antioxidante y mantiene el correcto funcionamiento mitocondrial, pero su síntesis se reduce con el paso de los años. Además, puede actuar como agente pro o antiinflamatorio según las necesidades del organismo. De esta forma, existen múltiples evidencias de que la melatonina es una estrategia que permitirá alcanzar un envejecimiento saludable (Rüdiger Hardeland, 2019).

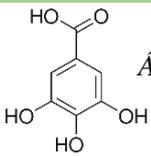
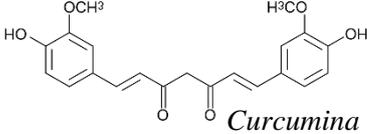
- Por último, cabe destacar el papel de los **polifenoles** como posible tratamiento farmacológico para la promoción de la longevidad. Estos compuestos son metabolitos secundarios de plantas sintetizados en respuestas al daño producido por agentes externos

como patógenos o estrés abiótico, por lo que participan en la defensa debido a sus propiedades antibióticas y antifúngicas. Además, llevan a cabo diversas funciones como la pigmentación, la activación de mecanismos de reparación de daños, la resistencia a patógenos, así como la estabilidad oxidativa. Los polifenoles se pueden encontrar en múltiples frutas, verduras, cereales y bebidas, por lo que se encuentran ampliamente distribuidos en nuestra dieta. A nivel celular, no se distribuyen de una forma igualitaria, sino que los polifenoles insolubles se localizan en las paredes celulares y los solubles en las vacuolas (Cobb, 2017). Asimismo, varias investigaciones han concluido que los polifenoles tienen propiedades en el control del envejecimiento, debido a su capacidad antioxidante. En el siguiente punto se verán estos compuestos con más detalle.

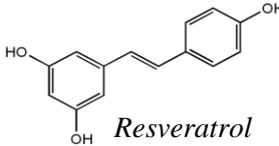
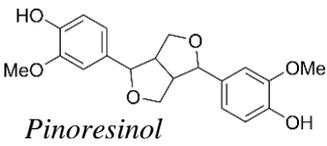
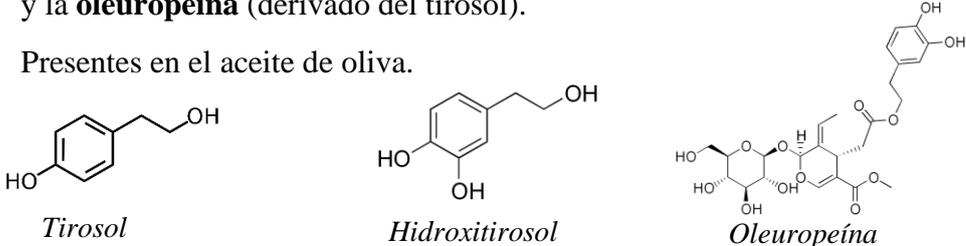
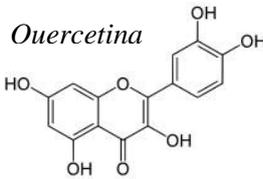
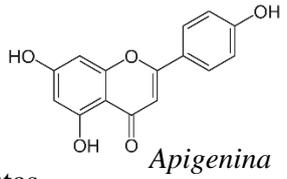
## 2.4 Polifenoles

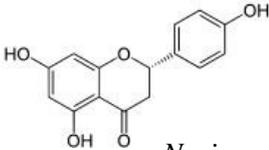
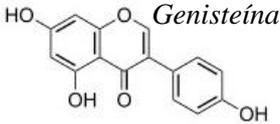
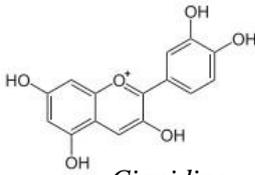
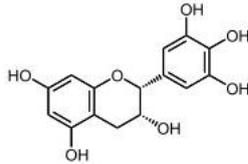
La capacidad antioxidante del plasma está relacionada con la ingesta de alimentos antioxidantes, por lo que múltiples estudios confirmaron que la reducción de los efectos del envejecimiento es directamente proporcional a una dieta rica en polifenoles. La actividad antirradicales libres de los polifenoles está ampliamente descrita, constituyendo los antioxidantes más potentes presentes en nuestra dieta. Los polifenoles pueden clasificarse según el número de anillos fenólicos y los elementos estructurales que poseen en su estructura. De esta forma, se dividen en 5 grupos: ácidos fenólicos, estilbenos, lignanos, alcoholes fenólicos y flavonoides (Alcaide Molina, 2015). A continuación, se representan los 5 grandes grupos de compuestos polifenólicos, junto a sus principales representantes y fuentes dietéticas (Tabla 2).

**Tabla 2.** Los distintos grupos y subgrupos de polifenoles junto con la estructura molecular de un compuesto típico de cada subgrupo. <sup>4</sup>

<i>Polifenoles</i>		
<p><b>Ácidos fenólicos</b> (Finicelli <i>et al.</i>, 2018)</p>	<p><u>Ácidos hidroxibenzoicos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El principal representante es el <b>ácido gálico</b>.</li> <li>• Presente en las moras y el té.</li> </ul>	 <p>Ácido gálico</p>
	<p><u>Ácidos hidroxicinámicos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El principal representante es la <b>curcumina</b>.</li> <li>• Presente en las nueces y el café.</li> </ul>	 <p>Curcumina</p>

<sup>4</sup> Imagen modificada de: (Serra *et al.*, 2018)

<p><b>Estilbenos</b></p> <p>(Méndez-Del Villar <i>et al.</i>, 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El principal representante es el <b>resveratrol</b>.</li> <li>• Presente en las uvas, el vino y los arándanos.</li> <li>• Su mecanismo de acción se centra en disminuir la inflamación, el almacenamiento de grasas, la oxidación de lípidos y mejorar la función mitocondrial.</li> </ul>	 <p><i>Resveratrol</i></p>
<p><b>Lignanós</b></p> <p>(Jenkins <i>et al.</i>, 2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El principal representante es el <b>pinoresinol</b>.</li> <li>• Presente en el aceite de oliva.</li> <li>• Su mecanismo de acción se centra en la reducción de la inflamación y la regulación en la oxidación de lípidos.</li> <li>• Las bacterias intestinales los metabolizan obteniendo enterodiol y enterolactona.</li> </ul>	 <p><i>Pinoresinol</i></p>
<p><b>Alcoholes fenólicos</b></p> <p>(Medina-Remón <i>et al.</i>, 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los principales representantes son el <b>tirosol</b>, el <b>hidroxitirosol</b> y la <b>oleuropeína</b> (derivado del tirosol).</li> <li>• Presentes en el aceite de oliva.</li> </ul>	 <p><i>Tirosol</i>      <i>Hidroxitirosol</i>      <i>Oleuropeína</i></p>
<p><b>Flavonoides</b></p> <p>(Alcaide Molina, 2015)</p>	<p>Son los más comunes en la dieta y, por tanto, los más estudiados.</p> <p><u>Flavonoles</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El principal representante es la <b>quercetina</b>.</li> <li>• Presentes en las cebollas, el brócoli y el puerro.</li> <li>• Su mecanismo de acción se centra en disminuir los niveles celulares de ROS debido a que pueden capturarlos directamente, ya que interviene en la actividad de las enzimas antioxidantes y de las moléculas no enzimáticas que actúan contra los radicales libres.</li> <li>• Cabe destacar que su síntesis depende de la exposición de la luz solar, por lo que habrá diferencias en su concentración.</li> </ul> <p><u>Flavonas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los principales representantes son la <b>apigenina</b> y la <b>luteolina</b>.</li> <li>• Presentes en múltiples cereales y en la piel de las frutas.</li> </ul>	 <p><i>Quercetina</i></p>  <p><i>Apigenina</i></p>

	<p><u>Flavononas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los principales representantes son la <b>naringenina</b>, la <b>hesperidina</b> y el <b>eriodictiol</b>.</li> <li>• Presentes en tomates, menta y cítricos.</li> </ul>	 <p>Naringenina</p>
	<p><u>Isoflavonas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los principales representantes son la <b>genisteína</b> y la <b>gliciteína</b>.</li> <li>• Presentes exclusivamente en leguminosas, siendo la soja la principal fuente dietética.</li> </ul>	 <p>Genisteína</p>
	<p><u>Antocianidinas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El principal representante es la <b>cianidina</b>.</li> <li>• Presentes en cereales, vino tinto, berenjenas, cerezas y manzanas.</li> </ul>	 <p>Cianidina</p>
	<p><u>Flavanoles</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El principal representante es la <b>epigallocatequina</b>, de tipo flavan-3-ol.</li> <li>• Presentes en el vino, el chocolate y el té.</li> </ul>	 <p>Epigallocatequina</p>

La capacidad antioxidante está relacionada con la estructura del polifenol, concretamente el número de grupos hidroxilos fenólicos y del estado de hidroxilación de sus anillos aromáticos. Además de la propiedad antioxidante que poseen todos los polifenoles en común, se encuentran asociadas a otras propiedades esenciales en el organismo como antiinflamatoria, antitrombótica y antitumoral (Sadowska-Bartosz & Bartosz, 2014). Esta última propiedad se explica debido a la relación que existe entre la inflamación crónica y el desarrollo de múltiples tumores. Los polifenoles tienen un impacto positivo en la salud en general y, en especial, en el del grupo de personas longevas, ya que disminuyen el riesgo de padecer trastornos crónicos relacionados con la edad, mejoran el funcionamiento del tejido endotelial, así como la inhibición de la agregación plaquetarias.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1 Mecanismos moleculares por los cuales los polifenoles tienen efecto positivo sobre la longevidad

##### *a. Inestabilidad genómica*

Con el paso del tiempo, el genoma acumula daños por agentes endógenos y exógenos. Estas lesiones en el ADN superan a los mecanismos de reparación provocando inestabilidad genómica. Concretamente, el ADN mitocondrial (ADNmt) es el más susceptible al daño oxidativo debido a que en la cadena respiratoria se origina un flujo de radicales libres. El cerebro, el músculo esquelético y el corazón son los tejidos más afectados ya que sus células poseen un número elevado de mitocondrias, con mayor requerimiento energético (Zapico & Ubelaker, 2016). Estudios realizados en ratas Wistar, alimentadas con diferentes fuentes de grasas, concluyeron que tanto las ratas jóvenes y adultas que fueron suministradas con aceite de oliva virgen presentaron menos roturas de doble cadena en el ADN en linfocitos en relación con las ratas que les suministraron aceite de girasol. Llegando a la conclusión de que los polifenoles que contienen el aceite de oliva virgen, así como el hidroxitirosol, el tirosol, la oleuropeína y el oleocantal, son los responsables de que el daño fuera significativamente menor (Fernández Del Río *et al.*, 2016). Otros estudios determinaron que el tratamiento de las células HeLa con extractos de polifenoles obtenidos del aceite de oliva previene el daño del ADN inducido por las especies reactivas de oxígeno, como el  $H_2O_2$ . Este efecto protector puede deberse a la eliminación de radicales libres y a la mejora de los sistemas de defensa antioxidantes, característicos de los polifenoles (Erol *et al.*, 2012).

##### *b. Desgaste de los telómeros*

Los telómeros corresponden con los extremos de los brazos de los cromosomas, que terminan en copias en tándem con secuencias TTAGGG. Estas secuencias se pierden cada vez que se replica, por lo que es necesaria la telomerasa, una enzima capaz de sintetizar estas repeticiones para llevar a cabo la replicación de forma correcta. Si la telomerasa no funciona correctamente, puede provocar el acortamiento de los telómeros, siendo este un factor de riesgo en la aparición de síndromes del envejecimiento prematuro y las enfermedades asociadas con la edad, como arterioesclerosis. Por el contrario, si existe una sobreexpresión de la telomerasa, puede inhibir el envejecimiento, pero también puede provocar carcinogénesis (Aunan *et al.*, 2016). Numerosos estudios determinaron que la

actividad de la telomerasa estaba modulada negativamente por la inflamación y el estrés oxidativo (Boccardi *et al.*, 2013). Debido al efecto antioxidante común en los polifenoles, diversos estudios determinaron que los individuos que seguían la dieta mediterránea, rica en polifenoles, presentaban menor estrés oxidativo intracelular y un menor porcentaje de células con acortamiento de los telómeros en comparación con otras dietas (Marin *et al.*, 2012). Se sabe que el resveratrol induce el mantenimiento de los telómeros mediante la activación de la helicasa y la telomerasa sin afectar a la proliferación celular. Actualmente, no existen estudios clínicos *in vivo* que demuestren los efectos del resveratrol en el mantenimiento de los telómeros (Li *et al.*, 2018).

#### *c. Alteraciones epigenéticas*

La epigenética se define como todos los factores no genéticos que intervienen en la regulación heredable de la expresión génica y en el desarrollo de un individuo, es decir, un conjunto de mecanismos que modulan la expresión de genes. Algunos de estos mecanismos son la metilación de ADN, las modificaciones postraduccionales de histonas y el ARN no codificante. Los procesos epigenéticos son dinámicos y pueden verse afectados por factores externos como el ejercicio y la dieta, siendo la dieta el factor más estudiado en la epigenética (Fernández Del Río *et al.*, 2016). Estudios realizados en *Mus musculus* que fueron suministrados con genisteína demostraron que este polifenol es capaz de restaurar la función del promotor Klotho, proteína que participa en el control del envejecimiento, mediante la inhibición de la desacetilación de la histona 3 (Arora *et al.*, 2020). Además, el hidroxitirosol contribuye a mejorar el proceso de envejecimiento a través de modificaciones epigenéticas que afectan a la metilación del ADN promoviendo la longevidad y un envejecimiento saludable (de Pablos *et al.*, 2019).

#### *d. Pérdida de proteostasis*

La proteostasis engloba la síntesis, el plegado, la desagregación y la degradación de las proteínas. Su mantenimiento está relacionado con el envejecimiento saludable y su pérdida provoca el mal funcionamiento de la autofagia y la agregación de proteínas mal plegadas. De esta forma, múltiples patologías relacionadas con la edad están asociadas a la desregulación del mantenimiento de las proteínas, como enfermedades neurodegenerativas (Shannon *et al.*, 2021). Los polifenoles, como la oleuropeína y el oleocantal, están implicados en la regulación de la proteostasis celular a través de la

activación de la proteína desacetilasa SIRT1 y la mejora de la autofagia mediante mTOR. Además, mediante estos mecanismos los polifenoles pueden reducir la agregación amiloide (Aunan *et al.*, 2016).

*e. Desregulación de la detección de nutrientes*

Este mecanismo molecular lleva a cabo un papel fundamental en la regulación de los procesos que sustentan el crecimiento, la reproducción y el envejecimiento. Existen diversas vías de detección de nutrientes, así como insulina/ factor de crecimiento insulínico tipo 1 [IGF-1] (IIS), diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), proteína quinasa activada por monofosfato de adenina (AMPK) y sirtuinas. Concretamente, la reducción de la vía IIS está relacionada con un aumento de la longevidad en ratones. Además, la disminución de la misma está mediada por los factores de transcripción FoxO, desempeñando un papel crucial en el envejecimiento y en las respuestas al estrés oxidativo (Du & Zheng, 2021). De hecho, FoxO promueve la longevidad mediante el aumento de la sensibilidad a la insulina, la disminución de la inflamación, la mejora de la función mitocondrial y la inhibición de ciertos oncogenes. La disfunción de la vía IIS se encuentra asociada con el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas relacionadas con la edad, así como diabetes o cáncer (Mathew *et al.*, 2017).

También cabe mencionar la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), serina/treonina quinasa que regula diversos procesos celulares como la síntesis proteica y lipídica, autofagia, inflamación y la función mitocondrial. Estudios recientes han determinado que cumple una función importante en el envejecimiento, concretamente su inhibición aumenta la longevidad. De hecho, existen diversos estudios en los que se ha demostrado que la inhibición del complejo mTORC1 con rapamicina es el único tratamiento conocido que aumenta la vida útil en todos los organismos modelo estudiados y retrasa la aparición de enfermedades crónicas. Sin embargo, se ha demostrado que compuestos polifenólicos como la epigallocatequina, presente en el té verde, tiene un efecto similar a la rapamicina, ya que inhibe el complejo mTORC1 (Pazoki-Toroudi *et al.*, 2016). Asimismo, la disminución en los niveles de mTOR supone una mejora en el desarrollo de patologías relacionadas con la edad (Weichhart, 2018).

A diferencia de las vías IIS y mTOR, que detectan la abundancia de nutrientes, la AMPK y las sirtuinas detectan la escasez de nutrientes. Concretamente, la AMPK es una quinasa que actúa como sensor de energía. La activación de AMPK lleva a una reducción en la utilización de ATP y a un aumento en la producción de energía. La sobreexpresión de esta quinasa supone un aumento de la esperanza de vida (Carmona & Michan, 2016). Estudios *in vitro* concluyeron que una dosis de 5-20 micromolar ( $\mu\text{M}$ ) de cúrcuma aumentaba la fosforilación y activación de AMPK. La cúrcuma, cuyo rizoma es rico en compuestos polifenólicos como la curcumina, interviene en el mantenimiento de la homeostasis mitocondrial, promoviendo así la longevidad (Wang *et al.*, 2014). Además, diversos estudios determinaron que el hidroxitirosol provoca la activación de AMPK desencadenando la disminución de la lipólisis y el aumento de la protección antioxidante del organismo (de Pablos *et al.*, 2019).

Otros estudios confirmaron que el pterostilbeno, presente en arándanos y uvas, actúa como un potente modulador de SIRT1. Este polifenol posee propiedades en el control del envejecimiento ya que activa la vía SIRT1/FoxO (Li *et al.*, 2018). Además, el hidroxitirosol también activa SIRT1, provocando una disminución de los niveles de mTOR y desencadenando una mayor protección antioxidante (de Pablos *et al.*, 2019). Concretamente, existen siete tipos de sirtuinas en los compartimentos celulares, siendo SIRT1 la más estudiada ya que modula la expresión de diversos genes y la función de proteínas involucradas en diversas vías moleculares. Las sirtuinas pueden modificar el proteoma y se encargan de mantener la homeostasis celular, determinante para alcanzar un envejecimiento activo y sano (Lee *et al.*, 2019).

#### *f. Disfunción mitocondrial*

A medida que las células y los organismos envejecen, la eficacia de la cadena respiratoria tiende a disminuir, incrementando la fuga de electrones y disminuyendo la generación de ATP. La relación entre la disfunción mitocondrial y el envejecimiento se ha descrito. Diversos estudios confirman que el estrés oxidativo representa la causa y/o la consecuencia de la disfunción mitocondrial, siendo el daño oxidativo el desencadenante del envejecimiento y del desarrollo de enfermedades crónicas asociadas (Kudryavtseva *et al.*, 2016). Estudios realizados en ratones APP/PS1 transgénicos, a los que le suministraron dosis de hidroxitirosol, mostraron una disminución del deterioro neuronal

y una mejora en el rendimiento cognitivo tras reducir el estrés oxidativo mitocondrial y la disfunción mitocondrial, mejorando la producción de ATP y supervivencia celular en ratones enfermos (Peng *et al.*, 2016). Recientemente, se han llevado a cabo otros estudios *in vitro* para la determinación de los efectos de los polifenoles sobre la función mitocondrial. Para ello se utilizaron ratas en las que se indujeron una cardiopatía diabética, las cuales presentaban una disminución de la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD). Tras el tratamiento con naringenina, polifenol presente en el fruto de la bergamota, se observó un aumento de la actividad de SOD. Esta enzima es considerada uno de los sistemas de defensa antioxidante más importantes en nuestro organismo (Maiuolo *et al.*, 2021).

*g. Senescencia celular*

La senescencia celular se define como el proceso irreversible en el que una célula deja de dividirse y sufre alteraciones fenotípicas, como cambios en la cromatina. En concreto, se encuentra asociada a la acumulación de daño en el ADN no telomérico. En el pasado, la senescencia era considerada como un mecanismo para proteger al organismo cuando las células dañadas con inestabilidad cromosómica continúan dividiéndose. Actualmente, la senescencia celular también se ha asociado con el envejecimiento y a las enfermedades relacionadas con la edad (Aunan *et al.*, 2016). En un experimento realizado con ratones transgénicos, los cuales desarrollaron obesidad e hipercolesterolemia, generaron posteriormente un grave deterioro de la función renal y un aumento de los marcadores renales de senescencia. Tras el tratamiento con quercetina, compuesto polifenólico perteneciente al grupo de flavonoles, se ha comprobado el aumento de la oxigenación cortical renal y disminución de los niveles de creatinina en plasma (marcador relacionado con enfermedades renales). De esta forma se ha determinado que la quercetina posee "efectos antisenescentes", mejorando el funcionamiento renal (Kim *et al.*, 2019).

Además, se han llevado a cabo estudios *in vitro* para el análisis de los mecanismos antisenescentes de los polifenoles en la piel. Para ello se analizaron distintos tipos celulares, como fibroblastos y queratinocitos, tras un tratamiento de 0,1-10 milimolar (mM) de ácido gálico. Tras el tratamiento de este ácido fenólico se observaron una disminución de los niveles de IL-6 (citoquina inflamatoria), junto con una disminución de la producción de ROS y de la fosforilación de la proteína activadora 1 (AP-1), factor

de transcripción que regula la expresión génica en respuesta al estrés. Esto sugiere que los polifenoles pueden prevenir la senescencia celular y, en consecuencia, prevenir o ralentizar el desarrollo de enfermedades de la piel asociadas a la edad (Csekes & Račková, 2021).

#### *h. Agotamiento de las células madre*

Las células madre se encuentran en todo el organismo, y su declive funcional debido a cambios metabólicos y epigenéticos contribuye a la caída del potencial regenerativo de los tejidos, siendo una de las características más evidentes del envejecimiento. El agotamiento de las células madre conduce a diversas enfermedades crónicas, así como anemia, osteoporosis o sarcopenia (la pérdida muscular asociada al envejecimiento). Estudios recientes sugieren que el rejuvenecimiento de las células madre puede revertir el fenotipo del envejecimiento a nivel del organismo (López-Otín *et al.*, 2013). Además, la desregulación metabólica durante el envejecimiento provoca cambios en la función mitocondrial y en las vías de detección de nutrientes que afectan directamente a la regulación epigenética de la expresión de múltiples genes a través de cambios en la modificación de las histonas y metilación del ADN. Estos cambios epigenéticos pueden conducir a cambios transcripcionales en las células madre, que pueden dar lugar a la senescencia y al agotamiento de las células madre. Estos mecanismos ofrecen un vínculo directo entre la desregulación metabólica y epigenética como principales impulsores del envejecimiento de las células madre (Ren *et al.*, 2017).

Otros estudios indican que la apigenina, flavona presente en el aceite oliva, puede prevenir la pérdida ósea en modelos *in vitro*. La apigenina inhibe la producción de citoquinas osteoclastógenas en los osteoblastos, mientras que en los osteoclastos podría inhibir la resorción ósea y la apoptosis. Estos resultados confirman que los compuestos polifenólicos pueden minimizar los riesgos asociados a la osteoporosis y la consiguiente pérdida ósea relacionada con el envejecimiento (Fernández Del Río *et al.*, 2016).

*i. Alteración de la comunicación intercelular*

La comunicación celular puede ser endocrina, neuroendocrina, neuronal e inflamatoria, siendo este último uno de los eventos de comunicación intercelular más importantes, cuyas causas pueden ser el aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) o el aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias. Las reacciones inflamatorias tienden a aumentar con la edad, siendo la inflamación crónica responsable de numerosas enfermedades como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Por tanto, la inflamación está estrechamente relacionada con la morbilidad y la mortalidad de las personas mayores. De esta forma, la dieta mediterránea, rica en polifenoles, puede conseguir frenar o reducir las reacciones inflamatorias que tienden a aumentar con el paso de los años. Se han llevado a cabo diversos estudios para conocer el potencial antiinflamatorio del aceite de oliva y sus compuestos fenólicos, principal representante de la dieta mediterránea. Para ello, utilizaron ratas alimentadas con aceite de girasol y aceite de oliva virgen, de las cuales se estudiaron sus niveles de plasmaproteínas. Destacaron cambios significativos en 16 proteínas que desempeñan diferentes funciones en la inflamación, el transporte de lípidos, la coagulación y la protección antioxidante. Se llegó a la conclusión de que la ingesta de aceite de oliva virgen, rico en polifenoles como el hidroxitirosol o la oleuropeína, tiene mayores beneficios en la longevidad, mejorando el estado antioxidante, el estado antiinflamatorio y el perfil lipídico (Santos-González *et al.*, 2012).

### 3.2 Beneficios de la dieta mediterránea, rica en polifenoles sobre la longevidad

La dieta mediterránea es considerada uno de los modelos alimenticios más saludables del mundo gracias a la combinación de alimentos ricos en antioxidantes y compuestos antiinflamatorios. Actualmente, este hábito de alimentación es considerado uno de los más cosmopolitas en las cocinas internacionales y se caracteriza por el alto consumo de verduras, frutas, legumbres, frutos secos y aceite de oliva virgen extra, así como el consumo moderado de vino. Diversos estudios han demostrado que existe una relación entre el seguimiento de esta dieta y un menor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. Estas propiedades protectoras frente al estrés oxidativo, al daño en el ADN y a los procesos inflamatorios, pueden estar relacionadas con el contenido de los polifenoles en los alimentos (Finicelli *et al.*, 2018).

La dieta mediterránea fue reconocida como "patrimonio cultural inmaterial de Francia e Italia, Grecia, España y Marruecos, respectivamente" por la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) en 2010, con el fin de preservar las características de la biodiversidad local de los países mediterráneos y promover hábitos de alimentación beneficiosos para la salud humana. España, un país que se encuentra bañado por el mar Mediterráneo, se encuentra favorecido y sigue estos patrones de alimentación. Por esta razón, puede explicarse que España sea el segundo país con mayor esperanza de vida en el mundo, y por consecuencia, con mayor población longeva. Algunos estudios que han evidenciado el papel de la dieta mediterránea sobre la longevidad incluyen entre sus resultados: una mayor longitud de los telómeros de los leucocitos debido al aumento en la actividad de la telomerasa; un menor nivel plasmático de citoquinas proinflamatorias; y una reducción del estrés oxidativo (Boccardi *et al.*, 2013). Otros estudios recientes afirman que, tanto hombres como mujeres, seguidores de la dieta mediterránea tienen un menor riesgo, aproximadamente del 10-20%, de morir por enfermedades cardiovasculares, cáncer, entre otras (Di Daniele *et al.*, 2017). Por esta razón, son evidentes los beneficios de la adherencia de la dieta mediterránea en la prevención y la ralentización del progreso de enfermedades crónicas asociadas a la edad.

No obstante, hay que destacar que los polifenoles son metabolizados en gran medida por nuestro organismo, por lo que los resultados de los múltiples ensayos clínicos pueden que no reflejen las situaciones celulares reales, siendo la absorción en el tracto gastrointestinal de estos compuestos polifenólicos la pieza clave, afectando en gran medida a su biodisponibilidad. Además, hay que tener en cuenta las diferencias de cada organismo en la microbiota intestinal y la farmacocinética, es decir, el conjunto de los procesos que sufre un fármaco en el organismo. Por este motivo, los datos que se han obtenido de los diversos estudios clínicos realizados en los últimos años son incompletos, por lo que requieren una mayor investigación (Yessenkyzy *et al.*, 2020).

### 3.3 Estudios preclínicos y clínicos con polifenoles

Debido a que las enfermedades crónicas asociadas a la edad contribuyen a acelerar el envejecimiento, su control puede ser una buena estrategia para favorecer la longevidad. A continuación, se indican algunos estudios que muestran como los polifenoles pueden ser beneficiosos para el control de enfermedades crónicas asociadas a la edad.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo. A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento de estas patologías, su incidencia sigue aumentando. Por lo tanto, se utilizan otras estrategias farmacológicas como el resveratrol, polifenol cuyos estudios *in vitro* o en animales modelos presentan múltiples efectos positivos sobre la hipertensión, la aterosclerosis, diversas cardiopatías e insuficiencias cardíacas. Los efectos positivos del resveratrol se deben a su capacidad de modular vías moleculares como SIRT1, AMPK y enzimas antioxidantes (Zordoky *et al.*, 2014). A pesar de los prometedores beneficios del resveratrol en modelos animales, no existen tantos estudios clínicos en humanos. Algunos de los ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias concluyeron que tras una dosis de resveratrol, 10mg/día durante 90 días, disminuía los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL) (Magyar *et al.*, 2012). Otros estudios clínicos desarrollados en hombres con sobrepeso y mujeres postmenopáusicas que habían desarrollado hipertensión determinaron que el resveratrol mejora la vasodilatación (Zordoky *et al.*, 2014).

Otro polifenol con propiedades de cardioprotección es el pterostilbeno. Este estilbano muestra efectos beneficiosos en la reducción de las lipoproteínas plasmáticas y el colesterol, evitando la apoptosis de las células endoteliales vasculares causada por la lipoproteína de baja densidad oxidada (oxoLDL). Estudios realizados *in vitro* han demostrado las propiedades en el control del envejecimiento del pterostilbeno, mediante la modulación de la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo, la apoptosis y la expresión génica. Los resultados de los ensayos clínicos en humanos concluyen que reduce considerablemente la presión arterial en adultos (Estrela *et al.*, 2013).

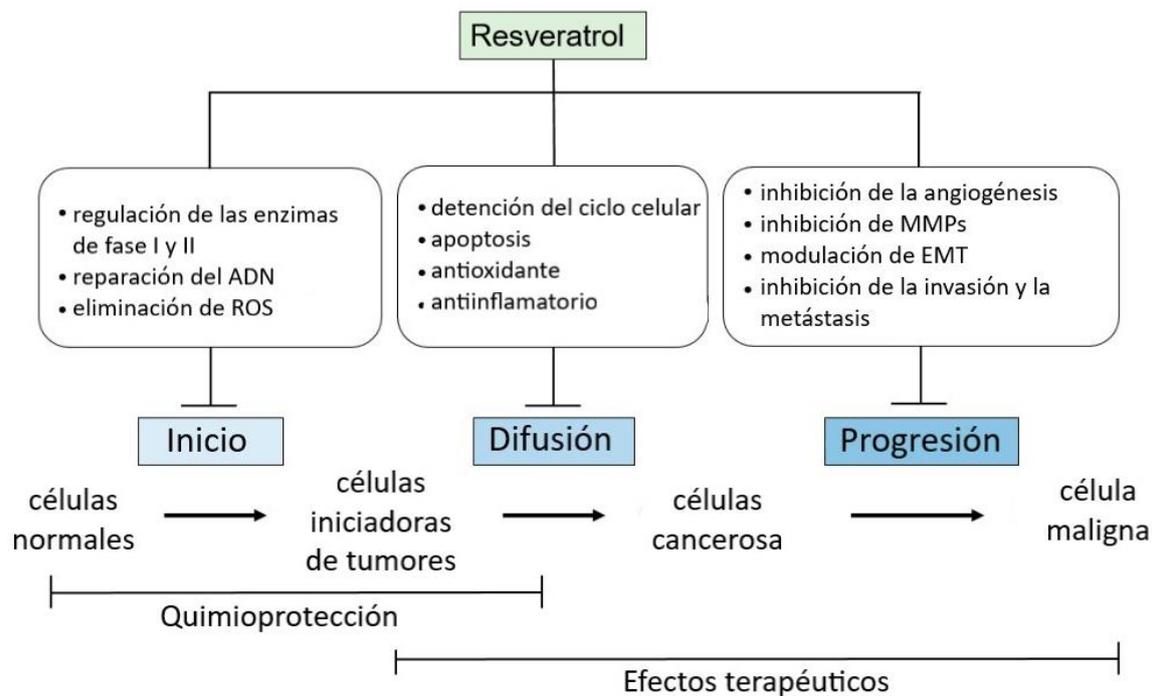
Además, múltiples estudios confirman que la ingesta de polifenoles procedentes del aceite de oliva, así como oleocantal y oleuropeína, están asociados a un menor riesgo de sufrir trastornos cardiovasculares. Concretamente, en estudios *in vivo* se ha observado

que tras la ingesta de estos polifenoles disminuye la probabilidad de desarrollar una cardiopatía coronaria (Romani *et al.*, 2019). Posteriormente, se han realizado análisis en pacientes para determinar los efectos de oleuropeína. El ensayo se centró en 20 pacientes sanos y se les administró 20mg de oleuropeína antes de las comidas. Tras esto, los resultados concluyeron que debido a las propiedades antioxidantes del polifenol era capaz de mejorar el perfil de glucosa postprandial (Carnevale *et al.*, 2018).

Las enfermedades neurodegenerativas provocan un gran deterioro en la calidad de vida de los pacientes. Por tanto, existen múltiples líneas de investigación para estudiar los tratamientos farmacológicos que ayuden a frenar su aparición o el desarrollo de estas enfermedades. Estudios determinaron que el resveratrol disminuye los niveles de MMP9 (metaloproteasa de matriz 9) en el líquido cefalorraquídeo, marcador relacionado con la apoptosis celular (Moussa *et al.*, 2017). Además, otros estudios sugieren que otro polifenol con propiedades neuroprotectoras es la mangiferina. Este compuesto polifenólico presente en mangos es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que es considerado una terapia contra el daño neuronal (Liu *et al.*, 2021). Concretamente, el tratamiento de 100nM de mangiferina disminuyó los niveles celulares de especies reactivas del oxígeno (ROS) en neuronas corticales (Walia *et al.*, 2021).

La relación entre la actividad anticáncer y la estructura de los compuestos polifenólicos se ha estudiado en múltiples estudios *in vitro* e *in vivo*. Concretamente, el resveratrol es uno de los componentes más estudiados debido a que posee muy baja toxicidad y múltiples dianas moleculares. Este hecho lo dota de una gran capacidad como método anticarcinógeno y antineoplásicos. Esta capacidad anticancerígena se basa en la inhibición del estrés oxidativo, la inflamación y la proliferación de células cancerosas, así como la activación de mecanismos de muerte celular dirigida (Ko *et al.*, 2017). Otros estudios clínicos demostraron que la administración de resveratrol de 2,5 g/día durante 29 días en pacientes sanos daba lugar a una reducción de los niveles en sangre de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3 (IGFBP-3). Los altos niveles circulantes de IGF-1 y IGFB-3 se encuentran relacionados con el riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer, como cáncer de mama o colorrectal (Brown *et al.*, 2010).

Estos resultados confirman la actividad anticancerígena del resveratrol, como se observa en la figura 4, son diversos los mecanismos moleculares en los que interviene este compuesto polifenólico.



**Figura 4.** Los efectos anticancerígenos del resveratrol.<sup>5</sup> ROS: especies reactivas de oxígeno; MMPs: metaloproteasas de matriz; EMT: transición epitelio-mesénquima.

<sup>5</sup> Imagen modificada de: Ko et al., 2017.

#### 4. CONCLUSIONES

Cada vez se sabe más acerca de los distintos compuestos polifenólicos que juegan un papel crucial en nuestra longevidad. Tanto es así, que su estudio ha confirmado que en un futuro cercano podrían considerarse como potenciales herramientas terapéuticas contra algunas de las patologías crónicas asociadas a la edad, ya sea como parte de la dieta o como suplementos alimenticios. Gracias a dichas investigaciones la aparición y el desarrollo de diversas enfermedades podrían verse afectadas favorablemente, suponiendo un gran avance en la calidad de vida de las personas más longevas. Además, la investigación de los polifenoles ha supuesto un desarrollo en la búsqueda de los múltiples mecanismos moleculares involucrados en el envejecimiento y el desarrollo de enfermedades asociadas a la edad. En esta revisión bibliográfica, se han citado algunas de las vías moleculares que presentan una mayor importancia, así como los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para frenar el deterioro en las funciones fisiológicas de nuestro organismo.

Por este motivo, hay que concienciar a los adolescentes y los adultos en los múltiples beneficios de seguir una dieta rica en polifenoles, como la dieta Mediterránea, para alcanzar una vejez de una forma saludable y activa. Son innumerables los estudios *in vitro* e *in vivo* en animales modelos que se centran en una gran variedad de polifenoles y sus efectos individuales en determinadas enfermedades. Por la gran extensión de los estudios se ha recogido información de forma general de los compuestos polifenólicos con mayor interés entre la comunidad científica y que han mostrado resultados esperanzadores debido a su gran capacidad antioxidante. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados en humanos son limitados ya que la controversia producida en la recopilación de los resultados y a la posible toxicidad en la ingesta de altas dosis de polifenoles.

Debido a la gran esperanza de vida que existe en nuestro país, es necesario profundizar en la investigación de los polifenoles para favorecer la calidad de vida de la población y facilitar que las personas más longevas estén exentas de padecer diversas enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Alcaide Molina, A. . (2015). *Caracterización de polifenoles y su acción sobre sirtuínas en modelos de inflamación intestinal y cáncer* [Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla]. Depósito de Investigación Universidad de Sevilla [en línea]. [Consultado en Abril 2022]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11441/68135>
2. Arora, I., Sharma, M., Sun, L. Y., & Tollefsbol, T. O. (2020). *The Epigenetic Link between Polyphenols, Aging and Age-Related Diseases*. *Genes*, 11(1094). <https://doi.org/10.3390/genes11091094>
3. Aunan, J. R., Watson, M. M., Hagland, H. R., & Søreide, K. (2016). *Molecular and biological hallmarks of ageing*. *British Journal of Surgery*, 103(2), 29–46. <https://doi.org/10.1002/bjs.10053>
4. Baierle, M., Nascimento, S. N., Moro, A. M., Brucker, N., Freitas, F., Gauer, B., Durgante, J., Bordignon, S., Zibetti, M., Trentini, C. M., Duarte, M. F., Grune, T., Breusing, N., & Garcia, S. C. (2015). *Relationship between Inflammation and Oxidative Stress and Cognitive Decline in the Institutionalized Elderly*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 1-12 <https://doi.org/10.1155/2015/804198>
5. Balasubramanian, P., Howell, P. R., & Anderson, R. M. (2017). *Aging and Caloric Restriction Research: A Biological Perspective With Translational Potential*. *EBioMedicine*, 21, 37–44. <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2017.06.015>
6. Boccardi, V., Esposito, A., Rizzo, M. R., Marfella, R., & Barbieri, M. (2013). *Mediterranean Diet, Telomere Maintenance and Health Status among Elderly*. *PLoS ONE*, 8(4), 62781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062781>
7. Brown, V. A., Patel, K. R., Viskaduraki, M., Crowell, J. A., Perloff, M., Booth, T. D., Vasilinin, G., Sen, A., Schinas, A. M., Piccirilli, G., Brown, K., Steward, W. P., Gescher, A. J., & Brenner, D. E. (2010). *Repeat Dose Study of the Cancer Chemopreventive Agent Resveratrol in Healthy Volunteers: Safety, Pharmacokinetics, and Effect on the Insulin-like Growth Factor Axis*. *Cancer Research*, 70(22), 9003–9011. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2364>
8. Carmona, J. J., & Michan, S. (2016). *Biology of healthy aging and longevity*. *Revista de Investigación Clínica*, 68(1), 7–16. PMID: 27028172
9. Carnevale, R., Silvestri, R., Loffredo, L., Novo, M., Cammisotto, V., Castellani, V., Bartimoccia, S., & Nocella, C. (2018). *Oleuropein, a component of extra virgin olive oil, lowers postprandial glycaemia in healthy subjects*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84, 1566–1574. <https://doi.org/10.1111/bcp.13589>
10. Cobb, D. T. (2017). *Polyphenols : food sources, bioactive properties, and antioxidant effects*. New York: Nova Publishers. ISBN : 9781536100426
11. Cortopassi, F., Gurung, P., & Pinto-Plata, V. (2017). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Elderly Patients*. *Clinics in Geriatric Medicine*, 33(4), 539–552. <https://doi.org/10.1016/J.CGER.2017.06.006>
12. Costantino, S., Paneni, F., & Cosentino, F. (2016). *Ageing, metabolism and cardiovascular disease*. *The Journal of Physiology*, 594(8), 2061–2073. <https://doi.org/10.1113/JP270538>
13. Csekés, E., & Račková, L. (2021). *Molecular Sciences Skin Aging, Cellular Senescence and Natural*

- Polyphenols*. International Journal of Molecular Sciences, 22(23),1264. <https://doi.org/10.3390/ijms222312641>
14. de Pablos, R. M., Espinosa-Oliva, A. M., Hornedo-Ortega, R., Cano, M., & Arguelles, S. (2019). *Hydroxytyrosol protects from aging process via AMPK and autophagy; a review of its effects on cancer, metabolic syndrome, osteoporosis, immune-mediated and neurodegenerative diseases*. Pharmacological Research, 143, 58–72. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2019.03.005>
  15. Di Daniele, N. D., Noce, A., Vidiri, M. F., Moriconi, E., Marrone, G., D'Urso, G., Tesaro, M., Rovella, V., & De Lorenzo, A. D. (2017). *Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity*. Oncotarget, 8(5), 8947–8979. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13553>
  16. Donato, A. J., Machin, D. R., & Lesniewski, L. A. (2018). *Cardiovascular Disease, Arterial Stiffness, Endothelial Function, and Aging*. Circulation Research, 123(7), 825–848 <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312563>
  17. Du, S., & Zheng, H. (2021). *Role of FoxO transcription factors in aging and age-related metabolic and neurodegenerative diseases*. Cell & Bioscience 11, 188. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00700-7>
  18. Easter, M., Bollenbecker, S., Barnes, J. W., & Krick, S. (2020). *Molecular Sciences Targeting Aging Pathways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. International Journal of Molecular Sciences, 21(18), 6924. <https://doi.org/10.3390/ijms21186924>
  19. Erol, Ö., Arda, N., & Erdem, G. (2012). *Phenols of virgin olive oil protects nuclear DNA against oxidative damage in HeLa cells*. Food and Chemical Toxicology, 50(10), 3475–3479. <https://doi.org/10.1016/J.FCT.2012.07.048>
  20. Estrela, J. M., Ortega, A., Mena, S., Rodriguez, M. L., & Asensi, M. (2013). *Pterostilbene: Biomedical applications*. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 50(3), 65–78. <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.805182>
  21. Fernández Del Río, L., Gutiérrez-Casado, E., Varela-López, A., & Villalba, J. M. (2016). *Olive Oil and the Hallmarks of Aging*. Molecules, 21(2), 163. <https://doi.org/10.3390/molecules21020163>
  22. Finicelli, M., Squillaro, T., Cristo, F. Di, Salle, A. Di, Mariarosa, |, Beatrice Melone, A., Galderisi, U., & Peluso, G. (2018). *Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: Evidence and perspectives*. Journal of Cellular Physiology, 234(5), 5807–5826 <https://doi.org/10.1002/jcp.27506>
  23. Glasscock, R. J., & Rule, A. D. (2016). *Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease*. Nephron, 134, 25–29. <https://doi.org/10.1159/000445450>
  24. Instituto Nacional de Estadística. (2021). *Esperanza de vida. Mujeres y hombres en España 2021* [en línea]. [Consultado en Abril 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/uc/CaxC9mOY>
  25. Jenkins, D. J. A., Kendall, C. W. C., & Sievenpiper, J. L. (2021). *Plant Polyphenols Lignans and Cardiovascular Disease*. Journal of the American College of Cardiology, 78(7), 679–682. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2021.06.014>
  26. Kim, S. R., Jiang, K., Ogrodnik, M., Chen, X., Zhu, X. Y., Lohmeier, H., Ahmed, L., Tang, H., Tchkonina, T., Hickson, L. T. J., Kirkland, J. L., & Lerman, L. O. (2019). *Increased renal cellular senescence in murine high-fat diet: effect of the senolytic drug quercetin*. Translational Research, 213, 112–123. <https://doi.org/10.1016/J.TRSL.2019.07.005>

27. Ko, J.-H., Sethi, G., Um, J.-Y., Shanmugam, M. K., Arfuso, F., Kumar, A. P., Bishayee, A., & Ahn, K. S. (2017). *The Role of Resveratrol in Cancer Therapy*. International Journal of Molecular Sciences, 18(12), 2589. <https://doi.org/10.3390/ijms18122589>
28. Kouli, A., Torsney, K. M., Van Geest Centre, J., & Repair, B. (2018). *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. En: *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* (1). Brisbane: Codon Publications. <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018>
29. Kudryavtseva, A. V., Krasnov, G. S., Dmitriev, A. A., Alekseev, B. Y., Kardymon, O. L., Sadritdinova, A. F., Fedorova, M. S., Pokrovsky, A. V., Melnikova, N. V., Kaprin, A. D., Moskalev, A. A., & Snezhkina, A. V. (2016). *Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer*. Oncotarget, 7(29), 44879–44905. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9821>
30. Lee, S. H., Lee, J. H., Lee, H. Y., & Min, K. J. (2019). *Sirtuin signaling in cellular senescence and aging*. BMB Reports, 52(1), 24–34. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.1.290>
31. Li, Y. R., Li, S., & Lin, C. C. (2018). *Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity*. BioFactors, 44(1), 69–82. <https://doi.org/10.1002/BIOF.1400>
32. Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). *Oxidative stress, aging, and diseases*. Clinical Interventions in Aging, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
33. Liu, T., Song, Y., & Hu, A. (2021). *Neuroprotective mechanisms of mangiferin in neurodegenerative diseases*. Drug Development Research, 82(4), 494–502. <https://doi.org/10.1002/ddr.21783>
34. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). *The hallmarks of aging*. Cell, 153(6), 1194. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.05.039>
35. Luo, J., Mills, K., le Cessie, S., Noordam, R., & van Heemst, D. (2020). *Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next?*. Ageing Research Reviews, 57, 100982. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2019.100982>
36. Magyar, K., Halmosi, R., Palfi, A., Feher, G., Czopf, L., Fulop, A., Battyany, I., Sumegi, B., Toth, K., & Szabados, E. (2012). *Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease*. Clinical Hemorheology and Microcirculation, 50(3), 179–187. <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1424>
37. Maiuolo, J., Carresi, C., Gliozzi, M., Musolino, V., Scarano, F., Coppoletta, A. R., Guarnieri, L., Nucera, S., Cardamone, A., Serra, M., Mollace, R., Tavernese, A., & Mollace, V. (2021). *Effects of Bergamot Polyphenols on Mitochondrial Dysfunction and Sarcoplasmic Reticulum Stress in Diabetic Cardiomyopathy*. Nutrients, 13(7), 2476. <https://doi.org/10.3390/nu13072476>
38. Marin, C., Delgado-Lista, J., Ramirez, R., Carracedo, J., Caballero, J., Perez-Martinez, P., Gutierrez-Mariscal, F. M., Garcia-Rios, A., Delgado-Casado, N., Cruz-Teno, C., Yubero-Serrano, E. M., Tinahones, F., Malagon, M. D. M., Perez-Jimenez, F., & Lopez-Miranda, J. (2012). *Mediterranean diet reduces senescence-associated stress in endothelial cells*. Age, 34(6), 1309–1316. <https://doi.org/10.1007/S11357-011-9305-6>
39. Mathew, R., Pal Bhadra, M., & Bhadra, U. (2017). *Insulin/insulin-like growth factor-1 signalling (IIS) based regulation of lifespan across species*. Biogerontology, 18(1), 35–53.

- <https://doi.org/10.1007/S10522-016-9670-8>
40. Medina-Remón, A., Casas, R., Tresserra-Rimbau, A., Ros, E., Martínez-González, M. A., Estruch, R., Fitó, M., Corella, D., Salas-Salvadó, J., & Lamuela-Raventós, R. M. (2017). *Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83, 114–128. <https://doi.org/10.1111/bcp.12986>
  41. Méndez-Del Villar, M., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Pérez-Rubio, K. G., & Lizárraga-Valdez, R. (2014). *Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion*. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 12(10), 497–501. <https://doi.org/10.1089/MET.2014.0082>
  42. Mora, J. C., & Valencia, W. M. (2018). *Exercise and Older Adults*. *Clinics in Geriatric Medicine*, 34(1), 145–162. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.08.007>
  43. Moussa, C., Hebron, M., Huang, X., Ahn, J., Rissman, R. A., Aisen, P. S., & Turner, R. S. (2017). *Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease*. *Journal of Neuroinflammation*, 12(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0779-0>
  44. Nguyen, H. H. P., & Weydt, P. (2021). *Huntington Disease*. *Medizinische Genetik*, 30(2), 246–251. <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0190-6>
  45. Pazoki-Toroudi, H., Amani, H., Ajami, M., Nabavi, S. F., Braidy, N., Kasi, P. D., & Nabavi, S. M. (2016). *Targeting mTOR signaling by polyphenols: A new therapeutic target for ageing*. *Ageing Research Reviews*, 31, 55–66. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2016.07.004>
  46. Peng, Y., Hou, C., Yang, Z., Jia, L., Liu, J., Tang, Y., Shi, L., Long, J., & Liu, J. (2016). *Hydroxytyrosol mildly improve cognitive function independent of APP processing in APP/PS1 mice*. *Molecular Nutrition and Food Research*, 60(11), 2331–2342. <https://doi.org/10.1002/MNFR.201600332>
  47. Pifferi, F., & Aujard, F. (2019). *Caloric restriction, longevity and aging: Recent contributions from human and non-human primate studies*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 95, 109702. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109702>
  48. Raichlen, D. A., Bharadwaj, P. K., Nguyen, L. A., Franchetti, M. K., Zigman, E. K., Solorio, A. R., & Alexander, G. E. (2020). *Effects of simultaneous cognitive and aerobic exercise training on dual-task walking performance in healthy older adults: Results from a pilot randomized controlled trial*. *BMC Geriatrics*, 20(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-1484-5>
  49. Ren, R., Ocampo, A., Liu, G., & Izpisua, J. C. (2017). *Regulation of Stem Cell Aging by Metabolism and Epigenetics*. *Cell Metabolism*, 26(3), 460–474. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2017.07.019>
  50. Romani, A., Ieri, F., Urciuoli, S., Noce, A., Marrone, G., Nediani, C., & Bernini, R. (2019). *Health Effects of Phenolic Compounds Found in Extra-Virgin Olive Oil, By-Products, and Leaf of Olea europaea L*. *Nutrients*, 11(8), 1776. <https://doi.org/10.3390/nu11081776>
  51. Rüdiger Hardeland. (2019). *Aging, Melatonin, and the Pro-and Anti-Inflammatory Networks*. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1223. <https://doi.org/10.3390/ijms20051223>
  52. Rudnicka, E., Napierała, P., Smolarczyk, R., & Grymowicz, M. (2020). *The World Health Organization approach to healthy ageing*. *Maturitas*, 139, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.018>
  53. Sadowska-Bartosz, I., & Bartosz, G. (2014). *Effect of Antioxidants Supplementation on Aging and*

- Longevity*. BioMed Research International, 2014, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2014/404680>
54. Santos-González, M., López-Miranda, J., Pérez-Jiménez, F., Navas, P., & Villalba, J. M. (2012). *Dietary oil modifies the plasma proteome during aging in the rat*. *Age*, 34(2), 341–358. <https://doi.org/10.1007/S11357-011-9239-Z>
55. Selvarani, R., Mohammed, S., & Richardson, A. (2021). *Effect of rapamycin on aging and age-related diseases-past and future*. *GeroScience*, 43, 1135–1158. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00274-1>
56. Serra, D., Almeida, L. M., & Dinis, T. C. P. (2018). *Dietary polyphenols: A novel strategy to modulate microbiota-gut-brain axis*. *Trends in Food Science & Technology*, 78, 224–233. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.06.007>
57. Shannon, O. M., Ashor, A. W., Scialo, F., Saretzki, G., Martin-Ruiz, C., Lara, J., Matu, J., Griffiths, A., Robinson, N., Lillà, L., Stevenson, E., Stephan, B. C. M., Miniñane, A. M., Siervo, M., & Mathers, J. C. (2021). *Mediterranean diet and the hallmarks of ageing*. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75(8), 1176–1192. <https://doi.org/10.1038/S41430-020-00841-X>
58. Tremi, I., Nowsheen, S., Aziz, K., Siva, S., Ventura, J., Hatzi, V. I., Martin, O. A., & Georgakilas, A. G. (2021). *Inflammation and oxidatively induced DNA damage: A synergy leading to cancer development*. En *Cancer : oxidative stress and dietary antioxidants*. 2ª edición, 131–147. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819547-5.00013-4>
59. Trevisan, K., Cristina-Pereira, R., Silva-Amaral, D., & Aversi-Ferreira, T. A. (2019). *Theories of aging and the prevalence of Alzheimer's disease*. *BioMed Research International*, 2019(2), 1–9. <https://doi.org/10.1155/2019/9171424>
60. Walia, V., Chaudhary, S. K., & Kumar Sethiya, N. (2021). *Therapeutic potential of mangiferin in the treatment of various neuropsychiatric and neurodegenerative disorders*. *Neurochemistry International*, 143, 104939. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104939>
61. Wang, S., Moustaid-Moussa, N., Chen, L., Shastri, A., Su, R., Bapat, P., Kwun, I. S., & Shen, C. L. (2014). *Novel insights of dietary polyphenols and obesity*. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.09.001>
62. Weichhart, T. (2018). *mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review*. *Gerontology*, 64, 127–134. <https://doi.org/10.1159/000484629>
63. World Health Organization. (2020). *World Health Statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. World Health Organization, 44(8). <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>
64. Yessenkyzy, A., Saliev, T., Zhanaliyeva, M., Masoud, A.-R., Umbayev, B., Sergazy, S., Krivykh, E., Gulyayev, A., & Nurgozhin, T. (2020). *Polyphenols as Caloric-Restriction Mimetics and Autophagy Inducers in Aging Research*. *Nutrients*, 12(5), 1344. <https://doi.org/10.3390/nu12051344>
65. Zapico, S. C., & Ubelaker, D. H. (2016). *Relationship between mitochondrial DNA mutations and aging. Estimation of age- At-death*. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 71(4), 445–450. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLV115>
66. Zordoky, B. N. M., Robertson, I. M., & Dyck, J. R. B. (2014). *Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases*. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1852(6), 1155–1177. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.10.016>