

Artículo de Revisión

Propiedades beneficiosas de los terpenos iridoides sobre la salud

Beneficial health properties of iridoids terpenes

López Carreras, N.¹; Miguel, M.²; Aleixandre, A.¹

1 Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España.

2 Instituto de Investigación en Ciencias de Alimentación (CIAL, CSIC-UAM), Madrid, España.

RESUMEN

Algunos componentes de los alimentos presentan actividad biológica y pueden producir un efecto beneficioso sobre la salud. Aquellos que provienen de las plantas se conocen con el nombre de fitoquímicos. Muchos de estos compuestos proceden de la condensación del isopreno y presentan la estructura propia de los terpenos. Entre ellos, destacan algunos monoterpenos bicíclicos derivados del geraniol, que se denominan iridoides.

Los iridoides pueden encontrarse como estructuras abiertas (secoiridoides), o cerradas (iridoides propiamente dichos), y generalmente aparecen en forma de heterósidos, mayoritariamente como glucósidos. Estos compuestos presentan propiedades beneficiosas sobre la función hepática y biliar. También han mostrado actividad antiinflamatoria, antimicrobiana, antitumoral y antiviral, y se han utilizado como antídoto en el envenenamiento producido tras el consumo de hongos venenosos del género *Amanita*. Distintas plantas como el olivo, el harpagófito, la valeriana, la genciana y el fresno contienen principios activos de naturaleza iridoí-

dica. Todas estas plantas se han empleado con frecuencia en la medicina popular de distintas culturas. Sus hojas, tubérculos, raíces y semillas, así como los extractos correspondientes, siguen considerándose una fuente farmacológica muy atractiva. En el momento actual, se ha conseguido caracterizar y aislar algunos de los iridoides responsables de su actividad. Esta revisión se ocupa del origen de los iridoides y describe sus rutas biosintéticas. Asimismo, señala las características y propiedades más importantes de cada una de las plantas mencionadas, e indica los principales iridoides que se han aislado de ellas.

PALABRAS CLAVE

Fitoquímicos, Iridoides, Terpenos.

ABSTRACT

Food components can have biological activity and healthy properties. Some of them, produced by plants, are named phytochemicals. The diversity of phytochemicals is amazing and this term refers in fact to a wide variety of compounds. Some of them, biosynthesized from isoprene, are named terpenes, and an important group of bicyclic monoterpenes, derived from geraniol, are named iridoids.

Iridoids can have open structures (secoiridoids) or closed structures (really iridoids) and they appear usually as heteroside compounds, in particular as glycosides. They have beneficial effects on liver and biliary function. Moreover, they have also demonstrated

Correspondencia:

Dra. M^a Amaya Aleixandre de Artiñano
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
Tel: + 34 91 3941475 Fax + 34 91 3941475
e-mail: amaya@med.ucm.es

anti-inflammatory, antibacterial, anti-carcinogenic and antiviral activity, and they can be used as antidote in mushroom intoxications, in particular, those caused by *Amanita* type. Iridoids are present in particular in plants such as olive, harpagophytum, the valerian plant, the gentian plant and the ash tree. All these plants have been reported to be used as traditional medicine in many cultures. Nowadays, their leaves, tubercles, roots, seeds, and extracts are also considered important for pharmacology, and some of their active compounds have been identified. This review refers to the origin and biosynthetic pathways of iridoids. It describes the characteristics and properties of the plants mentioned above, and it also mentions the principal iridoids isolated from them.

KEY WORDS

Phytochemicals, Iridoids, Terpenes.

INTRODUCCIÓN: COMPONENTES ALIMENTARIOS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA

A lo largo de la historia, la humanidad se ha ido concienciando de que los hábitos alimenticios influyen en el desarrollo de ciertas enfermedades. Distintos estudios epidemiológicos han conseguido que se imponga el consumo de dietas más saludables y la población considera hoy día los alimentos desde una nueva perspectiva, ya que numerosos trabajos científicos han avalado a sus componentes como ingredientes de interés para la salud. Además de las propiedades nutricionales, los componentes de los alimentos pueden ejercer distintas actividades biológicas, y pueden producir un efecto beneficioso sobre una o varias funciones específicas en el organismo¹. En los últimos años, estos componentes alimentarios con actividad biológica se están utilizando para desarrollar nuevos alimentos denominados alimentos funcionales. La tabla 1 es una recopilación de los distintos tipos de componentes alimentarios con actividad biológica. Algunos de ellos provienen de las plantas y se conocen con el nombre de fitoquímicos. Nos ocuparemos a continuación de estos compuestos denominados fitoquímicos, y más concretamente de los terpenos iridoideos (Tabla 1).

FITOQUÍMICOS: TERPENOS IRIDOIDEOS

Se conoce como fitoquímicos a una serie de sustancias con actividad biológica que se encuentran en las plantas. Muchas de estas sustancias ayudan a la

planta a sobrevivir y actúan como hormonas o enzimas. Otras, simplemente proporcionan color, olor y/o sabor a la planta. La función básica de los fitoquímicos es en realidad ayudar a la planta a protegerse de los radicales libres, insectos, parásitos y virus, y también ayudarla a protegerse del daño general que puede sufrir a lo largo de su vida. Asimismo, parece posible que los fitoquímicos puedan producir algunos efectos protectores en el organismo humano cuando se incorporan a él con la dieta. La clasificación de los fitoquímicos se realiza basándose en su estructura química, así como en la actividad biológica que presentan (Tabla 2). Dentro de los principales compuestos considerados hasta el día de hoy como fitoquímicos, podemos encontrar, entre otros, los terpenos (p.e. carotenoides y saponinas), los polifenoles (p.e. flavonoides), los fitoestrógenos (isoflavones y lignanos), los compuestos azufrados (p.e. glucosinolatos), los polisacáridos (glucanos) y los fitoesteroles. No se conocen todavía bien las bases moleculares de la mayoría de los fitoquímicos, ni tampoco sus interacciones con otros componentes dietéticos, pero está bastante claro que las estructuras de muchos corresponden a compuestos que han probado su eficacia en distintas enfermedades y su función saludable en el organismo humano.

Con el nombre de terpenos o isoprenoides se conoce a un conjunto de sustancias que conforman uno de los grupos de fitoquímicos más difundido. Estos compuestos tienen un origen biosintético común y, aunque con estructuras químicas muy distintas, todos ellos proceden de la condensación del isopreno (2-metil-1,3-butadieno), un hidrocarburo de 5 átomos de carbono (Figura 1). Los terpenos se encuentran principalmente en los alimentos de color verde, en productos derivados de la soja y en los cereales.

Figura 1. Estructura química del isopreno.

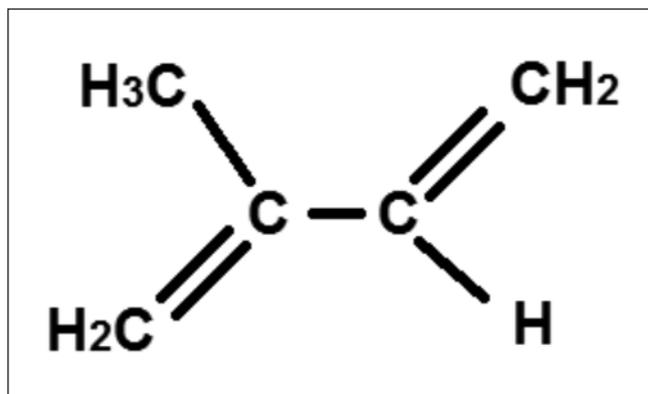


Tabla 1. Componentes alimentarios con actividad biológica: naturaleza y propiedades.

| COMPONENTE BIOACTIVO | PROPIEDADES | REFERENCIAS |
|---|--|-------------|
| <p>ÁCIDOS GRASOS</p> <p>Ácido linoleico conjugado (CLA)</p> <p>Ácidos grasos poliinsaturados ω-3</p> | <p>Anticancerígena</p> <p>Prevención de enfermedades cardiovasculares</p> | 2,3 |
| <p>FIBRA DIETÉTICA</p> <p>Soluble</p> <p>Insoluble</p> | <p>Anticancerígena</p> <p>Antihipertensiva</p> <p>Hipoglucemiante</p> <p>Hipocolesterolemiante</p> | 4 |
| <p>FITOQUÍMICOS</p> <p>Fitosteroles</p> <p>Polifenoles</p> <p>Terpenos</p> <p>Tioles</p> | <p>Antihipertensiva</p> <p>Antiinflamatoria</p> <p>Antioxidante</p> <p>Hipocolesterolemiante</p> | 5 |
| <p>PROBIÓTICOS</p> | <p>Anticancerígena</p> <p>Antimicrobiana</p> <p>Mejoran desórdenes gastrointestinales</p> | 6 |
| <p>PREBIÓTICOS</p> | <p>Anticancerígena</p> <p>Regulación del tracto intestinal</p> | 7,8 |
| <p>PROTEÍNAS Y PÉPTIDOS</p> | <p>Anticancerígena</p> <p>Antioxidante</p> <p>Hipocolesterolemiante</p> <p>Mejora del metabolismo óseo</p> | 9,10 |
| <p>VITAMINAS Y MINERALES</p> | <p>Anticancerígena</p> <p>Antihipertensiva</p> <p>Antioxidante</p> <p>Mejora del metabolismo óseo</p> | 11 |

La ruta biosintética de los terpenos se muestra en la figura 2. Se inicia por condensación de dos moléculas de Acetil coenzima A (AcCoA), dando acetoacetil-CoA (AcAcCoA), que a su vez se condensa con otra molécula de AcCoA originando 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). El tioéster de la CoA A se reduce para formar el aldehído correspondiente, y el mevaldehído (MVA) se reduce nuevamente para convertirse en ácido mevalónico (3,5-dihidroxi-3-metilvaleriánico, MEV). Con la intervención de dos moléculas de adenosin trifosfato (ATP), el mevalonato se fosforila primero, originando sucesivamente mevalonato fosforilado (MEV-P) y mevalonato bifosforilado (MEV-PP), y se descarboxila después para dar como productos los precursores de los terpenos, el pirofosfato de isopentenilo (IPP) y su isómero el pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP), que es un compuesto altamente

reactivo. Las enzimas que participan en esta ruta son las siguientes: Acetoacetil-CoA sintetasa (AACoAS), 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa (HMGCAS), 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGCAR), Mevalonato quinasa (MEVK), Fosfomevalonato quinasa (PMK), Mevalonato 5-difosfato descarboxilasa (MDD), Difosfato de isopentenilo isomerasa (IPPI).

La condensación, mediante unión "cabeza-cola" de los dos últimos precursores de los terpenos mencionados, el IPP y su isómero DMAPP, origina el geranil-pirofosfato (GPP), que posee 10 átomos de carbono y que es a su vez precursor de un gran número de principios activos vegetales (monoterpenos, iridoides, algunos alcaloides, etc). El acoplamiento al GPP de nuevas unidades de IPP origina moléculas de mayor peso molecular, pudiendo incrementar el número de carbonos en gru-

Tabla 2. Fitoquímicos más estudiados por sus propiedades beneficiosas sobre la salud humana.

| FITOQUÍMICOS | | PROPIEDADES | REFERENCIAS |
|--------------|-----------------------------|---|-------------|
| TERPENOS | Iridoides | Amebicida Antiinflamatoria Antimicrobiana | 12,13 |
| | Saponinas | Anticancerígena Antiinflamatoria Hipocolesterolemiantes | 14 |
| | Carotenoides | Antioxidante Prevención de degeneración macular Prevención de enfermedades cardiovasculares | 15 |
| FITOSTEROLES | Esteroles | Hipocolesterolemiantes Prevención de enfermedades cardiovasculares | 16 |
| POLIFENOLES | Isoflavonas | Hipocolesterolemiantes Prevención de enfermedades cardiovasculares | 17 |
| | Lignanos | Anticancerígena Prevención de enfermedades cardiovasculares | 17,18 |
| | Flavonoides | Anticancerígena Antioxidante Prevención de enfermedades cardiovasculares | 19 |
| | Antocianinas | Antioxidante | 20 |
| | Catequinas | Antiagregantes Antiinflamatorias Antiulcéricas Antivirales | 21 |
| | Taninos | Antioxidante | 22 |
| TIOLES | Compuestos organosulfurados | Anticancerígena | 23 |

pos de cinco. Así se forman los sesquiterpenos (C-15), diterpenos (C-20), triterpenos (C-30), etc (Figura 2). En esta revisión nos centraremos en un grupo de monoterpenos denominado iridoides.

Bajo el nombre de iridoides, se agrupan una serie de monoterpenos bicíclicos (C10) derivados biosintéticamente del monoterpeno geraniol, que presentan como estructura básica común un esqueleto de átomos de carbono, el 1-isopropil-2,3-dimetilciclopentano, denominado iridano. El núcleo iridano se encuentra frecuentemente fusionado con un heterociclo formado por seis átomos, de los cuales uno es oxígeno, y a este conjunto estructural se le denomina iridoide. Su denominación

surge al haberse detectado por primera vez en las hormigas del género *Iridomirmex*. Los iridoides pueden encontrarse como estructuras abiertas, por escisión del enlace entre los carbonos 1 y 5 del esqueleto de iridano (secoiridoides), o cerradas (iridoides propiamente dichos). Generalmente aparecen en forma de heterósidos, y mayoritariamente como glucósidos (Figura 3).

Los iridoides poseen diversas propiedades beneficiosas. Estos compuestos presentan capacidad para mejorar la función hepática²⁴ y capacidad para estimular la excreción de ácidos biliares²⁵, así como actividad antimicrobiana^{13,26}, actividad antitumoral²⁷, actividad antiviral²⁸ y actividad antiinflamatoria²⁹. Se utilizan ade-

Figura 2. Ruta biosintética de los terpenos.

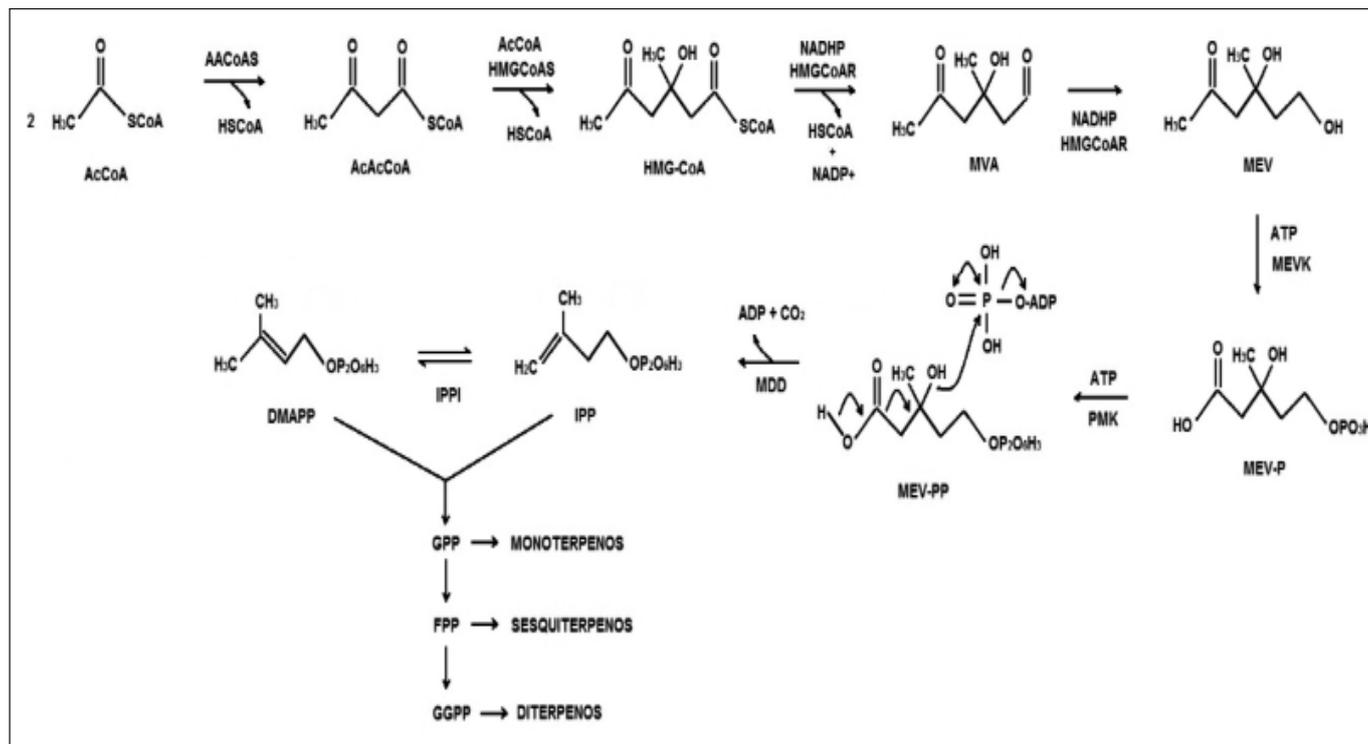
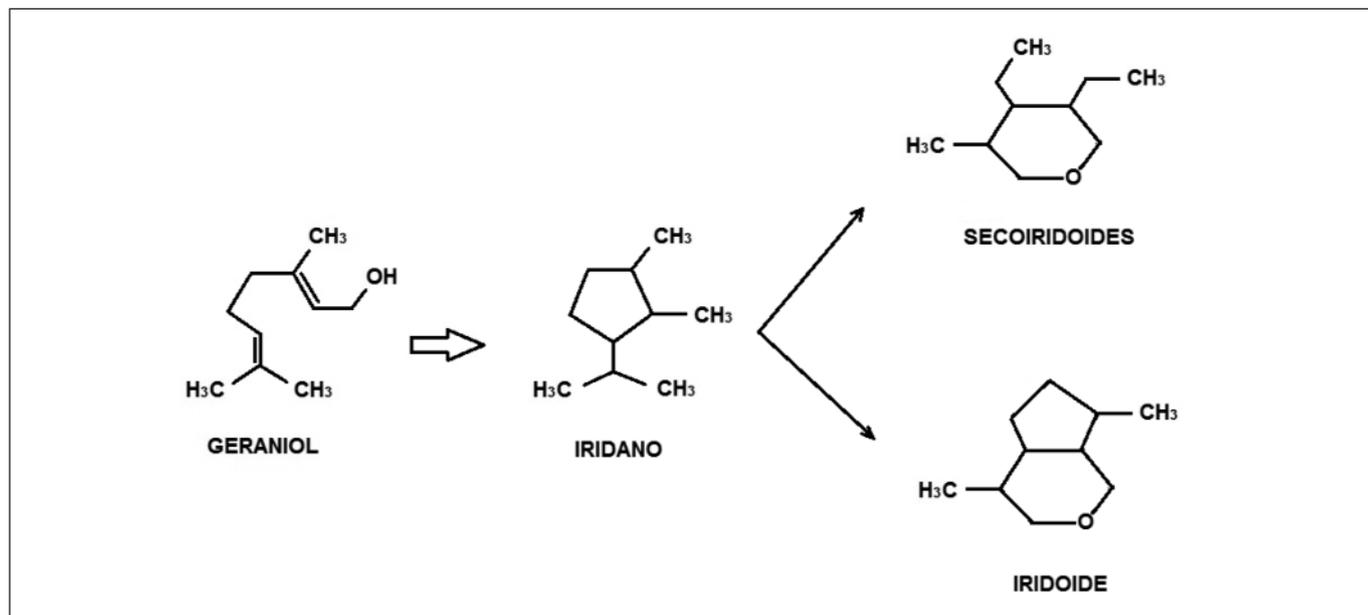


Figura 3. Estructura de los iridoides.



más como antídoto en el envenenamiento producido tras el consumo de hongos venenosos del género *Amanita*. Concretamente, la aucubina, un glucósido iridoide presente en las hojas de la *Aucuba japonica*, protege frente al daño hepático causado por este género de hongos³⁰.

Existen en la naturaleza algunas plantas con propiedades farmacológicas, que resultan útiles precisamente porque contienen principios activos de naturaleza iridoídica. Entre las más importantes, destacan el olivo, el harpagófito, la valeriana, la genciana y el fresno, un árbol rico en iridoides que, como las anteriores plantas,

se ha utilizado mucho en la medicina popular. A continuación explicaremos brevemente las características y propiedades más importantes de cada una de estas plantas.

PLANTAS QUE CONTIENEN TERPENOS IRIDOIDES

Olivo

Las hojas de olivo (*Olea europaea L.*, familia *Oleaceae*) contienen principalmente iridoideas; más concretamente secoiridoideas. El secoiridoide mayoritario es el oleuropeósido, también conocido como oleuropeína, que es un compuesto amargo responsable en gran medida de la actividad antioxidante de las hojas de esta planta. Este glucósido se hidroliza por acción enzimática (β -glucosidasa) en 3,4 dihidroxifeniletanol, más conocido como hidroxitirosol (fitoquímico con importantes propiedades antioxidantes)³¹. La primera referencia científica sobre la aplicación terapéutica de extractos de hojas de olivo data del año 1854 y hace mención a su eficacia en el tratamiento de la fiebre y la malaria³². Hoy en día, a las hojas del olivo, se les atribuyen también otras bioactividades. Se ha demostrado que los secoiridoideas y sus derivados (oleuropeína e hidroxitirosol), presentes en estas hojas y en el aceite de oliva, tienen actividad antimicrobiana *in vitro*, y estos compuestos podrían por ello tener aplicación en el tratamiento de infecciones intestinales y respiratorias en el hombre³³. Asimismo, en los últimos años, se ha comprobado que las hojas del olivo tienen otras propiedades beneficiosas y presentan actividad antihipertensiva, hipoglucemiante, antiinflamatoria y antioxidante. Estas propiedades se han demostrado en estudios con animales y también en algunos ensayos clínicos³⁴⁻³⁷. Algunos extractos de hojas del olivo poseen además propiedades antivirales *in vitro* sobre el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y estos extractos parece además que pueden ser útiles en el tratamiento del herpes zoster³⁸.

Harpagófito

El harpagófito (*Harpagophytum procumbens L.*, familia *Pedaliaceae*) es una planta nativa del continente africano, especialmente distribuida en Namibia y en el desierto de Kalahari. Vulgarmente se le conoce como "Garra del diablo", ya que sus frutos son cápsulas leñosas recubiertas de espinas ganchudas y aceradas. Sus tubérculos secos se utilizaron tradicionalmente en la medicina popular por los nativos para el tratamiento de

la fiebre, la indigestión, la malaria, las alergias, el cáncer de piel, el reuma y la artritis^{39,40}. Desde su introducción en Europa en el año 1900, los tubérculos secos de esta planta se han utilizado también para recuperar el apetito y aliviar la acidez estomacal. Asimismo, se han seguido utilizando para reducir el dolor y la inflamación en personas con artritis y otros trastornos inflamatorios^{12,41-46}. Algunos investigadores han asociado los efectos beneficiosos de esta planta con la presencia en ella de glucósidos iridoideas tales como el harpagósido y el pagósido⁴⁷⁻⁵⁰.

Valeriana

La valeriana (*Valeriana officinalis L.*, familia *Valerianaceae*) es una de las plantas más conocidas para uso medicinal. Incluye más de 200 especies y se conoce por sus múltiples efectos farmacológicos, entre los cuales destacan los efectos sedantes, ansiolíticos, anti-depresivos y antiespasmódicos⁵¹⁻⁵⁴. Algunos autores han sugerido además que el valtrato (1β , 7β - diisovaleroloxi 11 - acetoxi), principal secoiridoide de la valeriana, podría tener actividad antiviral *in vitro* sobre el VIH⁵⁵. Muy recientemente, se han aislado e identificado dos nuevos iridoideas de las raíces de *Valeriana officinalis L.* (volvaltrato A y volvaltrato B) y tres nuevos sesquiterpenos (E-(-)-3,4-epoxivalerenal, E-(-)-3,4-epoxivalerenil acetato y la mononorvalerenona)⁵⁶.

Genciana

La genciana (*Gentiana lutea L.*, familia *Gentianaceae*) es un arbusto que forma parte de numerosos preparados de hierbas estimulantes gástricas. La raíz de esta planta posee compuestos amargos que estimulan las papilas gustativas. Estos compuestos producen por ello una liberación refleja de saliva y jugos gastrointestinales que incrementan el apetito⁵⁷. El sabor amargo de la raíz, y de la planta en general, se debe a la presencia de glucósidos secoiridoideas (swertiamarina, gentiopicrosina, amarogentina y swerosido) que le confieren propiedades beneficiosas sobre el sistema digestivo, facilitando las digestiones (eupéptico), estimulando el apetito, aumentando la secreción hepática de bilis y facilitando la expulsión de la bilis retenida en la vesícula biliar (efecto colerético y colagogo)^{58,59}. No sólo los secoiridoideas son responsables de los efectos biológicos de la genciana. Existen otros componentes en esta planta, tales como el ácido longánico, un iridoide con actividad antiinflamatoria²⁹, o las xantonas (gentisina e isogentisina) y los glucósidos de xantonas (gentiósidos), que también mues-

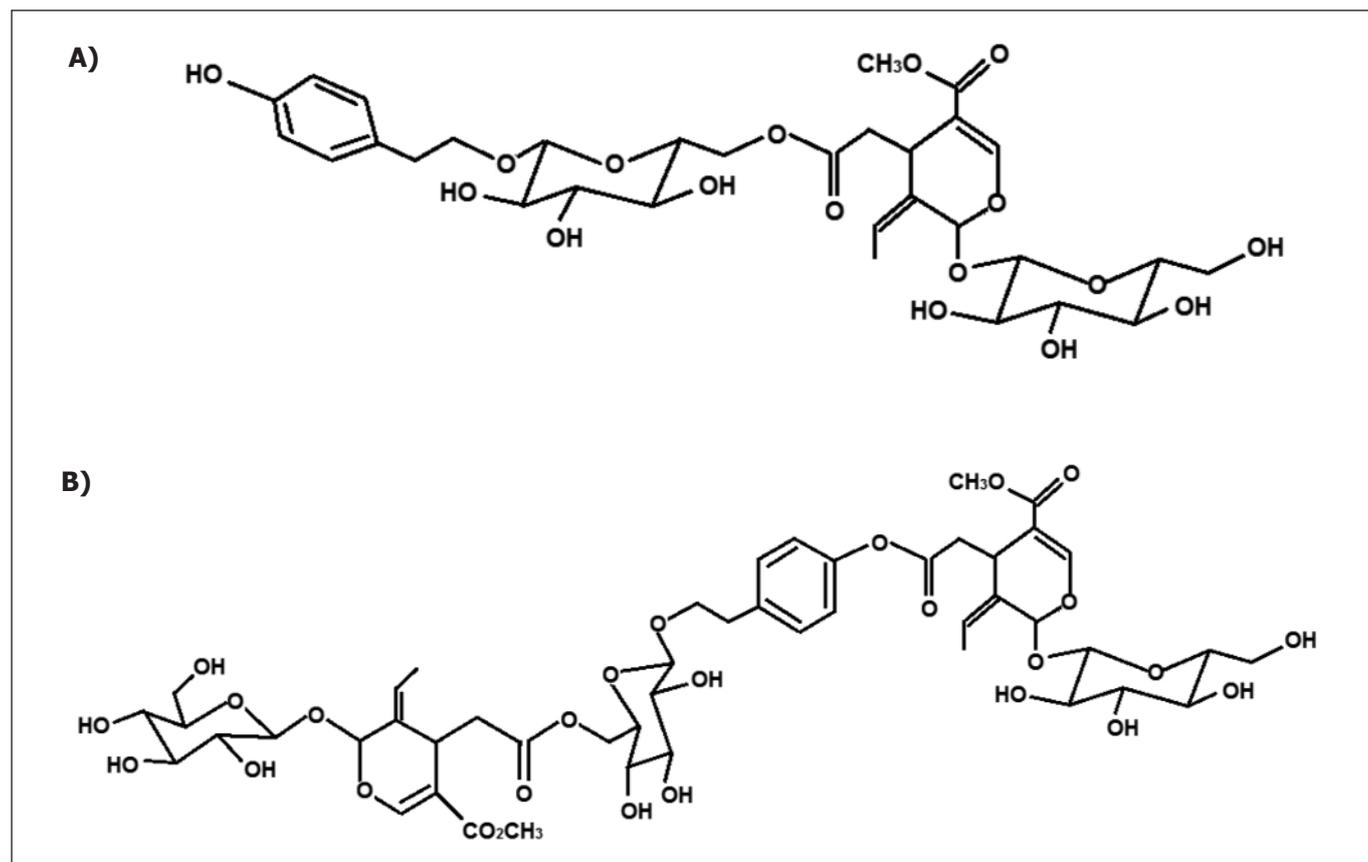
tran bioactividad. Se ha comprobado que las xantonas y los glucósidos de xantonas son potentes inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) de tipo A y B *in vitro*⁶⁰. Además, recientemente se ha demostrado que la isogentisina posee efectos protectores contra el daño endotelial causado por el tabaquismo⁶¹.

Fresno

El fresno común o fresno europeo (*Fraxinus excelsior* L., familia *Oleaceae*) es un árbol de hoja caduca distribuido en las zonas templadas de Asia y Europa. También se distribuye en el norte de África, por la zona sudeste de Marruecos. Sus semillas se han utilizado como condimento culinario y en la medicina popular tradicional⁶²⁻⁶⁶. Los extractos de estas semillas se sabe que tienen propiedades antioxidantes⁶⁷⁻⁶⁹, antiinflamatorias^{70,71}, antireumáticas^{71,72}, analgésicas⁷³ y antipiréticas⁷⁴. Los extractos acuosos de estas semillas se sabe además que son muy potentes para disminuir los niveles plasmáticos de glucosa, pero no modifican los niveles de insulina^{66,75-77}. El efecto hipoglucemiante de las

semillas de fresno se ha sugerido que podría relacionarse con su capacidad para inhibir la reabsorción tubular renal de la glucosa⁶⁶, y también que podría relacionarse con una inhibición de la diferenciación de los adipocitos y una activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo α (PPAR α)⁷⁸. Sin embargo, aún no existen estudios concluyentes sobre su bioactividad. Se ha señalado recientemente que *Fraxinus excelsior* L. presenta efectos diuréticos^{76,79}, y que sus extractos acuosos disminuyen la presión arterial sistólica de las ratas espontáneamente hipertensas⁷⁶. Durante los últimos años, se han aislado iridoides muy diferentes en las semillas del fresno común. La caracterización de muestras de un extracto de fresno denominado FraxiPure™, indicó que la nuzenida y el G13, cuyas estructuras aparecen en la figura 4, eran probablemente los secoiridoides mayoritarios en esta planta⁷⁷. Estos iridoides se volvieron a aislar recientemente en las semillas de *Fraxinus excelsior* L., y se aislaron además dos nuevos glucósidos secoiridoides en estas semillas, denominados excelsido A y excelsido B. Mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y espec-

Figura 4. Estructura química de la nuzenida (A) y del G13 (B).



trometría de masas (MS) se identificaron las siguientes estructuras para el excelsido A y excelsido B: "(2S, 4S, 3E) -metil 3-etiliden-4-dihidro-2H-pirano-5-carboxilato" y "(2S, 4S, 3E) -metil 3-etiliden -4-[2- [2-(4-hidroxifenil) etil] oxi -2-oxoetil] -2-[(6-O-β-D-glucopiranosil-β-D-glucopiranosil) oxi] -3,4-dihidro -2H-pirano -5-carboxilato". Aparte de los citados compuestos, se identificaron además otros seis compuestos con estructura conocida: G15, ligustrósido, oleósido 11-metil éster, dimetil éster oleósido, 1'''-O-beta-d-glucosilformosido y salidrósido⁷⁸.

La nuzenida y el G13 están presentes también en otras plantas distintas del fresno. Varios estudios han caracterizado la nuzenida en las semillas del fruto del olivo (aceituna). Se han estudiado las distintas partes de este fruto y se ha comprobado que contiene diferentes compuestos fenólicos, tales como flavonoides y secoiridoideos⁸⁰. En 1999 Maurizio Servili et al. caracterizaron la nuzenida en las semillas de las aceitunas procedentes de tres cultivos italianos ("Moraiolo", "Leccino" y "Coratina"). La nuzenida era el compuesto fenólico que aparecía más concentrado en los tres cultivos⁸¹. Recientemente, se ha publicado un artículo que demuestra la presencia de nuzenida en las semillas de las aceitunas de seis cultivos portugueses: "Bical", "Cobrançosa", "Lentisca", "Madural", "Santulhana" y "Verdeal Transmontana". También en este caso, la nuzenida junto con el 11-metil oleósido de nuzenida, eran los principales compuestos fenólicos detectados⁸².

La nuzenida y el G13 también se han aislado de otras plantas como el fruto del Aligustre (*Ligustrum lucidum* Ait., familia Oleaceae), que es un arbusto de hoja perenne procedente de China. La nuzenida y el G13 son en realidad los principales secoiridoideos con estructura glucosídica del fruto del Aligustre, y se ha comprobado que ambos tienen una importante actividad antioxidante, siendo el G13 el que mayor actividad presenta⁸³. Más recientemente, estos compuestos han mostrado efectos protectores en ratas con estrés oxidativo inducido por butilhidroxitolueno⁸⁴. Hasta este momento, no existen sin embargo muchos estudios sobre la actividad biológica de nuzenida y G13, y tampoco se sabe a ciencia cierta si los efectos biosaludables del fresno pueden relacionarse con el contenido que esta planta tiene de estos secoiridoideos.

CONCLUSIONES

Los terpenos iridoideos constituyen un grupo de fitoquímicos muy importante, ya que están presentes en

muchas plantas con efectos beneficiosos para la salud, tales como el olivo, el harpagófito, la valeriana, la geniana y el fresno. Estas plantas han mostrado principalmente propiedades antioxidantes, analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias, antirreumáticas, antiinfecciosas, sedantes, ansiolíticas, antidepresivas, antiespasmódicas, eupépticas, estimulantes del apetito y coleréticas. Los extractos de fresno también se ha visto más recientemente que son capaces de disminuir la glucemia y que presentan efectos diuréticos y antihipertensivos. Se han aislado y caracterizado estructuralmente algunos iridoideos en estos extractos que podrían ser los principales componentes bioactivos. Es importante en realidad investigar la bioactividad de los extractos de las plantas mencionadas, y también ampliar el conocimiento y la caracterización de los distintos terpenos iridoideos presentes en ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diplock AT, Charleux JL, Crozier-Willi G, Kok FJ, Rice-Evans C, Roberfroid M, Stahl W, Viña-Ribes J. Functional food science and defence against reactive oxidative species. *Br J Nutr* 1998; 80: 77-112.
2. Davidson MH, Kling D, Maki KC. Novel developments in omega-3 fatty acid-based strategies. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22: 437-444.
3. Ichihara H, Zako K, Komizu Y, Goto K, Ueoka R. Therapeutic effects of hybrid liposomes composed of phosphatidylcholine and docosahexaenoic acid on the hepatic metastasis of colon carcinoma along with apoptosis in vivo. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 901-905.
4. Sánchez D, Moulay L, Muguerza B, Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Effect of a soluble cocoa fiber-enriched diet in Zucker fatty rats. *J Med Food* 2010; 13: 621-628.
5. Quiñones M, Sánchez D, Muguerza B, Miguel M, Aleixandre A. Mechanisms for antihypertensive effect of CoccoanOX, a polyphenol-rich cocoa powder, in spontaneously hypertensive rats. *Food Res Int* 2011; 44: 1203-1208.
6. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V, Akbarian-Moghari A. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci* 2011; 94: 3288-3294.
7. Freitas KD, Amancio OM, De Moraes MB. High-performance inulin and oligofructose prebiotics increase the intestinal absorption of iron in rats with iron deficiency anaemia during the growth phase. *Br J Nutr* 2011; 15: 1-9.
8. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Coxam V, Davicco MJ, Léotoing L, Wittrant Y, Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM, Meheust A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010; 104: 1-63.

9. Ishimi Y. Soybean isoflavones in bone health. *Forum Nutr* 2009; 61: 104-116.
10. Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP Jr, Weltzien EK, Castillo AL, Caan BJ. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118: 395-405.
11. Popa M, Niculita P, Ghidurus M, Criste RD, Habean M. Dietary antioxidant effect of vitamin E on different swine tissues. *Archiva Zootechnica* 2006; 9: 116-121.
12. Lanhers MC, Fleurentin J, Mortier F, Vinche A, Younos C. Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of *Harpagophytum procumbens*. *Planta Med* 1992; 58: 117-123.
13. Brett J West, Stephen K Palmer, Shixin Deng, Afa K Palu. Antimicrobial Activity of an Iridoid Rich Extract from *Morinda citrifolia* Fruit. *Current Research J Biol Sci* 2012; 4: 52-54.
14. Cheng-Yu T, Yue-Hwa C, Yi-Wen C, Wen-Hsuan H, Shyh-Hsiang L. Effect of soy saponin on the growth of human colon cancer cells. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3371-3376.
15. Quesada S, Azoifeifa G, Jatunov S, Jiménez G, Navarro L, Gómez G. Carotenoids composition, antioxidant activity and glycemic index of two varieties of *Bactris gasipaes*. *Emir J Food Agric* 2011; 23: 482-489.
16. Hallikainen M, Kurl S, Laakso M, Miettinen TA, Gylling H. Plant stanol esters lower LDL cholesterol level in statin-treated subjects with type 1 diabetes by interfering the absorption and synthesis of cholesterol. *Atherosclerosis* 2011; 217: 473-478.
17. Cano A, García-Pérez MA, Tarín JJ. Isoflavones and cardiovascular disease. *Maturitas* 2010; 67: 219-226.
18. Peterson J, Dwyer J, Adlercreutz H, Scalbert A, Jacques P, McCullough ML. Dietary lignans: physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction. *Nutr Rev* 2010; 68: 571-603.
19. Toda S. Polyphenol Content and Antioxidant Effects in Herb Teas. *Chin Med* 2011; 2: 29-31.
20. Lin-Hua W, Zeng-Lai X, Di D, Shan-An H, Hong Y. Protective Effect of Anthocyanins Extract from Blueberry on TNBS-Induced IBD Model of Mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011: 525-562.
21. Song JM, Lee KH, Seong BL. Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. *Antiviral Res* 2005; 68: 66-74.
22. Soares S, André Sousa A, Nuno Mateus N, Victor de Freitas V. Effect of Condensed Tannins Addition on the Astringency of Red Wines. *Chem Senses* 2012; 37: 191-198.
23. Wolfgang WH, Wolfram P. Thiols and the chemoprevention of cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 404-409.
24. Chang IM, Ryu JC, Park YC, Yun HS, Yang KH. Protective activities of AU against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Drug Chem Toxicol* 1983; 6: 443-453.
25. Miyagoshi M, Amagaya S, Ogihara Y. Choleric actions of iridoid compounds. *Pharmacobiodyn* 1988; 11: 186-189.
26. Davini E, Iavarone C, Trogolo C, Aureli P, Pasolini B. The quantitative isolation and antimicrobial activity of the aglycone of aucubin. *Phytochem* 1986; 25: 2420-2422.
27. Konoshima T, Takasaki M, Tokuda H, Nishino H. Cancer chemopreventive activity of an iridoid glycoside, 8-acetylharpagide, from *Ajuga decumbens*. *Cancer Lett* 2000; 157: 87-92.
28. Chang IM. Antiviral activity of aucubin against Hepatitis B virus replication. *Phytother Res* 1997; 11: 189-192.
29. Recio MC, Giner RM, Manez S, & Rios JL. Structural considerations on the iridoids as anti-inflammatory agents. *Planta Med*; 60: 232-234.
30. Chang IM, Yamaura Y. Aucubin: a new antidote for poisonous *Amanita* mushrooms. *Phytother Res* 1993; 7: 53-56.
31. Zhu L, Liu Z, Feng Z, Hao J, Shen W, Li X, Sun L, Sharman E, Wang Y, Wertz K, Weber P, Shi X, Liu J. Hydroxytyrosol protects against oxidative damage by simultaneous activation of mitochondrial biogenesis and phase II detoxifying enzyme systems in retinal pigment epithelial cells. *J Nutr Biochem* 2010, 21: 1089-1098.
32. Hanbury D. On the febrifuge properties of the olive (*Olea Europaea*, L). *Pharm J Provincial Trans* 1854; 353-354.
33. Bisignano G, Tomaino A, Lo Cascio R, Crisafi G, Uccella N, Saija A. On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 971-974.
34. Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Abdallah DM, Nassar NN, Okpanyi SN, Kreuter MH. Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats. *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 797-802.
35. Somova LI, Shode FO, Ramnandan P, Nadar A. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *J Ethnopharmacol* 2003; 84: 299-305.
36. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, Scoditti E, Storelli C, Visioli F, Distanti A, De Caterina R. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 622-629.
37. Vissers MN, Zock PL, Katan MB. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenols in humans: a review. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 955-965.
38. Lee-Huang S, Zhang L, Huang PL, Chang YT, Huang PL. Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 307: 1029-1037.
39. Watt JM, BreYer-Brandwijk MG. *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern Africa*. Livingston Press 1962; 2: 830-832.
40. Stewart KM, Cole D. The commercial harvest of devil's claw (*Harpagophytum* spp.) in southern Africa: The devil's in the details. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 225-236.
41. Grahame R, Robinson BV. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*): pharmacological and clinical studies. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 632.

42. Costa De Pasquale R, Busa G, Circosta C. Harpagophytum procumbens DC. III. Effects on hyperkinetic ventricular arrhythmias by reperfusion. *J Ethnopharmacol* 1985; 13: 193–199.
43. Occhiuto F, Circosta C, Ragusa S, Ficarra P, Costa De Pasquale R. A drug used in traditional medicine: Harpagophytum procumbens DC. IV. Effects on some isolated muscle preparations. *J Ethnopharmacol* 1985; 13: 201–208.
44. Moussard C, Alber D, Toubin MM, Thevenon N, Henry JC. Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of Harpagophytum procumbens. *Planta Med* 1992; 58: 117–123.
45. Soulimani R, Younos C, Mortier F, Derrieu C. The role of stomachal digestion on the pharmacological activity of plant extracts, using as an example extracts of Harpagophytum procumbens. *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72: 1532–1536.
46. Baghdikian B, Lanhers MC, Fleurentin J, Ollivier E, Maillard C, Balabsard G, Mortier F. An analytical study, anti-inflammatory and analgesic effects of Harpagophytum procumbens and Harpagophytum zeyheri. *Planta Med* 1997; 63: 171–176.
47. El-Naggar LJ, Beal JL. Iridoids, a review. *J Nat Prod* 1980; 43: 649–707.
48. Kikuchi T, Matsuda S, Kubo Y, Namba T. New iridoids from Harpagophytum procumbens DC. *Chem Pharm Bull* 1983; 31: 2296–2301.
49. Boje K, Lechtenberg M, Nahrstedt A. New and known iridoid and phenylethanoid glycosides from Harpagophytum procumbens and their in vitro inhibition of human leukocyte elastase. *Planta Med* 2003; 69: 820–825.
50. Qi J, Chen JJ, Cheng ZH, Zhou JH, Yu BY, Qiu SX. Iridoid glycosides from Harpagophytum procumbens DC. (devil's claw). *Phytochem* 2006; 67: 1372–1377.
51. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1982; 17: 65–71.
52. Morazzoni, P. Bombardelli, E. *Valeriana officinalis*: traditional use and recent evaluation of activity. *Fitoterapia* 1995; 66: 99–112.
53. Miguel H, Feistel B, Hartwig S, Romanus L, Mirjam H, Hilke W. Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. *Phytomedicine* 2008; 15: 2–15.
54. Hazelhoff B, Malingre TM, Meijer DK. Antispasmodic effects of valeriana compounds: an in-vivo and in-vitro study on the guinea-pig ileum. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1982; 257: 274–287.
55. Murakami N, Ye Y, Kawanishi M, Aoki S, Kudo N, Yoshida M, Nakayama EE, Shioda T, Kobayashi M. New Rev-transport inhibitor with anti-HIV activity from *Valeriana Radix*. *Bioorg Med Chem Lett* 2002; 12: 2807–2010.
56. Wang PC, Hu JM, Ran XH, Chen ZQ, Jiang HZ, Liu YQ, Zhou J, Zhao YX. Iridoids and sesquiterpenoids from the roots of *Valeriana officinalis*. *J Nat Prod* 2009; 72: N1682-5.
57. Dingermann T, Hiller K, Schneider G, Zündorf I. *Arzneidrogen*. Spektrum Akademischer Verlag 2004.
58. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines: A Guide for Health-Care Professionals*. Pharmaceutical Press 1996; 239–240.
59. Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y, Baser KHC. Effects of gentiopicroside, sweroside and swertiamarine, secoiridoids from gentian (*Gentiana lutea* ssp. *symphyandra*), on cultured chicken embryonic fibroblasts. *Planta Med* 2006; 72: 289–294.
60. Haraguchi H, Tanaka Y, Kabbash A, Fujioka T, Ishizu T, Yagi A. Monoamine oxidase inhibitors from *Gentiana lutea*. *Phytochem* 2004; 65: 2255–2260.
61. Schmieder A, Schwaiger S, Csordas A, Backovic A, Messner B, Wick G, Stuppner H, Bernhard D. Isogentisin - A novel compound for the prevention of smoking-caused endothelial injury. *Atheroscler* 2007; 194: 317–325.
62. Hedrick UP. *Sturtevant's Notes on Edible Plants*. Dept Agr Annu Rep 1919; 282–283.
63. Parsa A. Medicinal plants and plant origin in Iran III. *Plant Foods Hum Nutr* 1959; 6: 137–156.
64. Kunkel G. *Plants for Human Consumption: An annotated checklist of the edible phanerogams and ferns*. 1984; 393.
65. Boisvert C. *Plantes et Remèdes Naturels*, Aubanel, 2003.
66. Eddouks M, Maghrani M. Phlorizin-like effect of *Fraxinus excelsior* in normaland diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2004; 94: 149–154.
67. Meyer B, Schneider W, Elstner EF. Antioxidative properties of alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior*, *Populus tremula* and *Solidago virgaurea*. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 174–176.
68. Schempp H, Weiser D, Elstner EF. Biochemical model reactions indicative of inflammatory processes. Activities of extracts from *Fraxinus excelsior* and *Populus tremula*. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 362–372.
69. Middleton P, Stewart F, Al-Qahtani S, Egan P, O'Rourke C, Abdulrahman A, Byres M, Middleton M, Kumarasamy Y, Shoeb M, Nahar L, Delazar A, Sakder D. Antioxidant, antibacterial activities and general toxicity of *Alnus glutinosa*, *Fraxinus excelsior* and *Pavaper rhoeas*. *Int J Pharm Res* 2005; 2: 81–86.
70. El-Ghazaly M, Khayyal MT, Okpanyi SN, Arens-Corell M. Study of the anti-inflammatory activity of *Populus tremula*, *Solidago virgaurea* and *Fraxinus excelsior*. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 333–336.
71. Von Kruedener S, Schneider W, Elstner EF. A combination of *Populus tremula*, *Solidago virgaurea* and *Fraxinus excelsior* as an anti-inflammatory and antirheumatic drug. A short review. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 169–171.
72. Gundermann KJ, Müller J. Phytodolor-effects and efficacy of a herbal medicine. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157: 343–347.
73. Okpanyi SN, Schirpke-von Paczensky R, Dickson D. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect of various plant extracts and their combinations in an animal model. *Arzneimittelforschung* 1989; 39: 698–703.
74. Strehl E, Schneider W, Elstner EF. Inhibition of dihydrofolate reductase activity by alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior*, *Populus tremula* and *Solidago virgaurea*. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 172–173.

75. Maghrani M, Zeggwagh NA, Lemhadri A, El Amraoui M, Michel JB, Eddouks M. Study of the hypoglycaemic activity of *Fraxinus excelsior* and *Silybum marianum* in an animal model of type 1 diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 2004; 91: 309-316.
76. Eddouks M, Maghrani M, Zeggwagh NA, Haloui M, Michel JB. *Fraxinus excelsior* L. vokes a hypotensive action in normal and spontaneously hypertensive rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 99: 49-54.
77. Visen P, Saraswat B, Visen A, Roller M, Bily A, Mermet C, He K, Bai N, Lemaire B, Lafay S, Ibarra A. Acute effects of *Fraxinus excelsior* L. seed extract on postprandial glycemia and insulin secretion on healthy volunteers. *J Ethnopharmacol* 2009; 126: 226-232.
78. Bai N, He K, Ibarra A, Bily A, Roller M, Chen X, Ruhl R. Iridoids from *Fraxinus excelsior* with adipocyte differentiation-inhibitory and PPAR-alpha activation activity. *J Nat Prod* 2010; 73: 2-6.
79. Wright CI, Van-Buren L, Kroner CI, Koning MMG. Herbal medicines as diuretics: A review of the scientific evidence. *J Ethnopharmacol* 2007; 114: 1-31.
80. Macheix JJ, Fleuriet A, Billot J. *Fruit Phenolics*. CRC press 1990; 1-126.
81. Servili M, Baldioli M, Selvaggini R, Macchioni A, Montedoro GF. Phenolic Compounds of Olive Fruit: One and Two Dimensional Nuclear Magnetic Resonance Characterization of Nuzhenide and Its Distribution in the Constitutive Parts of Fruit. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 12-18.
82. Silva S, Gomes L, Leitão F, Bronze M, Coelho AV, Vilas Boas L. Secoiridoids in olive seed: characterization of nuzhenide and 11-methyl oleosides by liquid chromatography with diode array and mass spectrometry. *Grasas y aceites* 2010; 61: 157-164.
83. Li Y, Zuo Y, Sun WJ. Study on antioxidant activity of two major secoiridoid glucosides in the fruits of *Ligustrum lucidum* Ait. *Zhong Yao Cai* 2007; 30: 543-546.
84. Fu G, Ip FC, Pang H, Ip NY. New secoiridoid glucosides from *Ligustrum lucidum* induce ERK and CREB phosphorylation in cultured cortical neurons. *Planta Med* 2010; 76: 998-1003.