

Il profilo nutrizionale della fragola ed il suo impatto sulla salute dell'uomo

Luca Mazzone¹, Francesca Giampieri¹, Jacopo Diamanti², Franco Capocasa², José Miguel Alvarez-Suarez¹, Massimiliano Gasparrini¹, Francesca Balducci², Maurizio Battino¹ e Bruno Mezzetti^{2*}

¹Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona

²Dipartimento di Scienze Agrarie, Alimentari ed Ambientali, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Ricezione: 7 dicembre 2012; accettazione: 7 febbraio 2013

Strawberry nutritional value and its impact on human health

Abstract. The association of a diet rich in fruit and vegetables and a reduction in the incidence of several chronic pathologies, including obesity, infections, cardiovascular and neurological diseases, and cancer has been often highlighted by many epidemiologic studies. In particular, berries have an important role among fruits because of their high phytochemical content. The most common and important berry consumed in the Mediterranean diet is strawberry, and it assumes an important role in the prevention of such chronic pathologies. This beneficial effect on the human health is due to its high content of bioactive compounds, like vitamin C, folate and phenolic constituents, most of which express relevant antioxidant capacities *in vitro* and *in vivo*. The content of all these phytochemical compounds is a measure of the Nutritional Quality of the fruit.

The main phenolic compounds detected in strawberry are flavonoids (anthocyanins, flavanols and flavonols), hydrolyzable tannins (ellagitannins and gallotannins), and phenolic acids (hydroxybenzoic acids and hydroxycinnamic acids), with condensed tannins (proanthocyanidins) being the minor constituents. Anthocyanins in strawberries are the best known polyphenolic compounds and quantitatively the most important; in fact, more than 25 different anthocyanin pigments have been described in strawberries of different varieties and selections and pelargonidin-3-glucoside is the major anthocyanin. Instead, the ellagitannins content and composition in foodstuffs have been characterized only recently. The representative ellagitannins in strawberries is sanguin H-6. As previously stated, strawberries also contain small amounts of other phenolic compounds, like flavonol (derivatives of quercetin and kaempferol, with quercetin derivatives being the most abundant), fla-

vanols (catechins and condensed tannins or procyanidins) and a variety of phenolic acids that occur as derivatives of hydroxycinnamic acid and hydroxybenzoic acid.

The phenolic content and the total antioxidant capacity in fruits and vegetables vary according to numerous factors, some of which may be controlled to optimize their quality. In particular, the polyphenol composition, the anthocyanin profile, and the total antioxidant capacity of strawberries varies throughout their growth and stage of ripening. Moreover, the genetic background and environmental conditions play an important role in strawberry characteristics, because the content of micronutrients and phytochemicals may greatly vary from cultivar to cultivar and depend on cultural practices. Furthermore, storage can influence micronutrient and phytochemical profiles of the strawberry, and storage temperature seems to be one of the key factors. It has been demonstrated that fruit processing also influences antioxidant substances, in particular in the processing in which the use of heat is necessary.

This review focuses on the nutrient and phytochemical contents of the strawberry and on factors affecting the composition of this fruit. An overview on the bioavailability and metabolism of the most abundant strawberry phytochemicals after consumption is also presented, and the currently hypothesized health benefits related to strawberry consumption is reviewed, with particular attention to recent evidence on the impact of berries on cardiovascular health and cancer prevention.

Key words: berries; nutritional quality, health validation.

Introduzione

L'associazione tra una dieta ricca di frutta e verdura e una ridotta incidenza di diverse patologie croni-

che quali obesità, infezioni, malattie cardiovascolari, neurologiche e cancro, è stata ampiamente dimostrata attraverso numerosi studi epidemiologici (Hung *et al.*, 2004). Tra questi alimenti, i piccoli frutti (o *berries*) presentano un elevato contenuto di composti fitochimici (Halvorsen *et al.*, 2006), come la vitamina C, i folati e i composti fenolici (Proteggente *et al.*, 2002) che esprimono proprietà antiossidanti sia *in vivo* che *in vitro* (Scalzo *et al.*, 2005; Tulipani *et al.*, 2009b; Giampieri *et al.*, 2012c; Chiva-Blanch e Visioli, 2012). La fragola (*Fragaria x ananassa*, Duch) è senza dubbio uno dei piccoli frutti più studiati dal punto di vista genomico, agronomico e nutrizionale, e sicuramente uno dei più diffusi sul mercato sia come prodotto fresco che trasformato (marmellate, succhi, gelatine). Proprio per l'importante valore economico e commerciale che questo frutto assume e per le sue comprovate proprietà benefiche nel prevenire l'insorgenza di patologie croniche (Basu *et al.*, 2010; Giampieri *et al.*, 2012a), questa review si pone l'obiettivo di fornire una conoscenza più approfondita e completa dei principali composti fitochimici che conferiscono elevato valore nutrizionale nelle fragole, determinando i fattori che influiscono sul loro contenuto all'interno del frutto e accennando ai meccanismi fisiologici con i quali vengono assorbiti ed esplicano le loro proprietà nell'uomo.

Nutrienti

I composti fitochimici presenti all'interno della fragola determinano il suo profilo nutrizionale (tab. 1) conferendole diverse proprietà nutraceutiche; la quantità e la qualità di queste numerose sostanze influenzano la Qualità Nutrizionale (QN) del frutto e il suo effetto preventivo nei confronti di numerose patologie croniche (Giampieri *et al.*, 2012b).

Innanzitutto, il contenuto di fibre vegetali (2,4 g/100 g) svolge una serie di azioni positive sulla salute: il loro effetto saziante, oltre che contribuire alla riduzione dell'apporto calorico nella dieta (si ricorda che la fragola è un alimento con un contenuto calorico piuttosto basso: una dose di circa 100 g fornisce appena 32 kcal), permette anche la regolazione dell'indice glicemico, rallentando la velocità di digestione. Questo effetto di riduzione della glicemia è ulteriormente accentuato dall'elevata concentrazione di fruttosio (> del 50% degli zuccheri totali). In misura minore, le fragole sono una fonte naturale di acidi grassi essenziali, ed in particolare i semi sono ricchi di acidi grassi insaturi (dei quali oltre il 95% è rappresentato dai monoinsaturi o MUFA) (U.S. Department of Agriculture, 2010).

L'elevato contenuto di vitamina C rende la fragola una delle principali fonti alimentari di questo composto e la rendono particolarmente rilevante dal punto di vista nutrizionale. La presenza di vitamina C infatti è un fattore determinante nella valutazione della QN del

Tab. 1 - Composizione nutrizionale delle fragole fresche. Adattato dall' U.S. Department of Agriculture, Agriculture Research Service.

Tab. 1 - Nutrient composition of fresh strawberries. Adapted from the U.S. Department of Agriculture, Agriculture Research Service

Tipologia	Nutriente	Quantità per 100 g di frutto
	Energia (kcal)	32,0
	Acqua (g)	90,95
	Ceneri (g)	0,40
Macro-elementi	Proteine (g)	0,67
	Lipidi totali (g)	0,30
	Carboidrati (g)	7,68
	Fibre alimentari (g)	2,0
	Zuccheri (g)	4,89
	Saccarosio (g)	0,47
	Glucosio (g)	1,99
	Fruttosio (g)	2,44
Minerali	Calcio (mg)	16,0
	Ferro (mg)	0,41
	Magnesio (mg)	13,0
	Fosforo (mg)	24,0
	Potassio (mg)	153,0
	Sodio (mg)	1,0
	Zinco (mg)	0,14
	Rame (mg)	0,048
	Manganese (mg)	0,386
	Selenio (µg)	0,4
Vitamine	Vitamina C (mg)	58,8
	Tiamina (mg)	0,024
	Riboflavina (mg)	0,022
	Niacina (mg)	0,386
	Acido pantotenico (mg)	0,125
	Vitamina B6 (mg)	0,047
	Folato (µg)	24,0
	Colina (mg)	5,7
	Betaina (mg)	0,2
	Vitamina B12 (µg)	0,0
	Vitamina A, RAE (µg)	1,0
	Luteina + zeaxantina (µg)	26,0
	Vitamina E, α-tocoferolo (mg)	0,29
	β-tocoferolo (mg)	0,01
	γ-tocoferolo (mg)	0,08
	δ-tocoferolo (mg)	0,01
Vitamina K, fillochinone (µg)	2,2	

frutto e la sua concentrazione è un parametro di riferimento per il confronto ed il miglioramento genetico delle varietà commerciali. Oltre alla presenza di vitamina C, anche l'alta concentrazione di folati (20-25 µg/100 g di peso secco, una delle più alte concentrazioni registrate tra i frutti) assume un ruolo preponderante nella definizione della QN. Per fare un esempio, un consumo di 250 g di frutto permette di assumere circa 60 µg di folati, che corrispondono al 30% della dose giornaliera raccomandata. I folati risultano essere un micronutriente essenziale in una serie di processi biologici, come la sintesi degli acidi nucleici e la rimetilazione dell'omocisteina in metionina, e un adeguato apporto alimentare di folati svolge un ruolo cruciale nella promozione della salute e nella prevenzione delle malattie associate alla loro carenza, come l'anemia megaloblastica ed alcuni tipi di cancro; inoltre, è consigliabile alle donne in età fertile di aumentare la dose giornaliera di folati (600 µg/giorno negli USA, 400 µg/giorno in europa) per prevenire le drammatiche complicazioni durante la gravidanza, soprattutto nei primi stadi di sviluppo fetale, dovute proprio alla carenza di folati (come, ad esempio, la spina bifida). L'importanza della fragola come fonte naturale di folati, però, è stata riconosciuta solamente di recente (Tulipani *et al.*, 2008c).

Vale però la pena ricordare che, nonostante l'attenzione sia rivolta soprattutto ai potenziali effetti benefici di questi due abbondanti composti, nella fragola sono presenti, seppur in misura minore, altre vitamine, come la tiamina (B1), la riboflavina (B2), la niacina (B3), la vitamina B6, la vitamina K, la vitamina A e la vitamina E (tab. 1). La fragola inoltre è una fonte eccellente di microelementi, in particolare manganese: una porzione di circa 150 g può fornire più del 20% del fabbisogno giornaliero; la stessa dose, è in grado di apportare il 5% del fabbisogno di potassio (presente in quantità di circa 153 mg/100 g) e risulta essere una buona fonte di iodio, magnesio, ferro e fosforo.

Oltre ai nutrienti appena citati, la fragola contiene una serie di composti fitochimici detti "non-nutrizionali", rappresentati in particolar modo dalla ampia classe dei polifenoli (tab. 2).

Composti fitochimici nelle fragole

I polifenoli sono una classe estesa ed eterogenea di composti "non-nutrizionali" biologicamente attivi; quelli maggiormente presenti nella fragola sono i flavonoidi (principalmente antocianine, in secondo luogo flavonoli e flavanoli), seguiti dai tannini idrolizzabili (ellagitannini e gallotannini) e da costituenti minori

come gli acidi fenolici (acido idrossibenzoico e idrossicinnamico) e i tannini condensati (proantocianidine).

Antocianine

Le antocianine, come già accennato, sono i composti fenolici delle fragole più abbondanti e maggiormente conosciuti (Lopes da Silva *et al.*, 2002): fino ad oggi, sono stati descritti più di 25 tipi diversi di antocianine da numerose varietà e selezioni (Lopes da Silva *et al.*, 2007). Le principali antocianine presenti nella fragola, indipendentemente dai fattori genetici e ambientali, sono la pelargonidina-3-glucoside (Pg 3-glu) e, in misura molto minore, la cianidina-3-glucoside (Cy 3-glu) (Bridle e Garcia-Viguera, 1997). Inoltre, lo zucchero più comune all'interno della struttura delle antocianine della fragola risulta essere il glucosio, anche se in alcune cultivars sono stati rilevati rutosio, arabinosio e ramnosio (Lopes da Silva *et al.*, 2007; Bridle e Garcia-Viguera, 1997). Il contenuto di antocianine all'interno del frutto fresco varia da 150 a 600 mg/kg (Clifford, 2000; Lopes-da-Silva *et al.*, 2002; Castro *et al.*, 2002), ma alcuni ricercatori hanno rilevato valori anche superiori a 800 mg/kg (Garcia-Viguera *et al.*, 1998).

Ellagitannini

Gli ellagitannini (ETs), insieme con le antocianine, rappresentano i composti fenolici più abbondanti nelle fragole (Aaby *et al.*, 2005). Dal punto di vista chimico, gli ETs sono esteri dell'acido esaidrossidifenico e del glucosio e si possono presentare in diverse strutture: come monomeri (ad esempio glicosidi dell'acido ellagico), come oligomeri (sanguin H-6, l'ET più comune nella fragola) e come polimeri complessi. Gli ETs, insieme ai gallotannini, costituiscono il gruppo dei tannini idrolizzabili; questi, in seguito a reazione di idrolisi, rilasciano acido ellagico (EA) permettendo la formazione di diversi metaboliti. Nonostante gli ETs siano stati spesso descritti come principi attivi presenti all'interno delle piante (Quideau, 2009), il loro contenuto e la loro composizione sono stati analizzati negli alimenti solamente di recente. Per quanto riguarda le fragole, alcuni studi hanno riportato che il contenuto di ETs si aggira tra 25 e 59 mg/100 g di frutta fresca (Aaby *et al.*, 2007; Hakkinen e Torronen, 2000).

Altre sostanze polifenoliche

Oltre ai composti già citati, la fragola contiene anche altre sostanze polifenoliche. Il contenuto in flavonoli e la loro composizione, ad esempio, è stata oggetto di diversi studi (Hakkinen e Torronen, 2000); nelle fragole sono stati individuati quelli derivati dal caempferolo e, soprattutto, dalla quercetina: il loro

Tab. 2 - Composizione polifenolica delle fragole.
 Tab. 2 - Polyphenolic composition reported in strawberries.

Classe	Gruppo	Composto	Riferimenti	
Flavonoidi	Antociani	Cianidina-3-glucoside	Lopes da silva <i>et al.</i> , 2007; Aaby <i>et al.</i> , 2007; Tulipani <i>et al.</i> , 2008; Wang e Millner, 2009	
		Cianidina-3-rutinoside	Lopes da silva <i>et al.</i> , 2007	
		Cianidina-3-malonilglucoside	Lopes da silva <i>et al.</i> , 2007	
		Cianidina-3-malonilglucosil-5-glucoside	Lopes da silva <i>et al.</i> , 2007	
		Pelargonidina-3-galattoside	Lopes da silva <i>et al.</i> , 2007	
		Pelargonidina-3-glucoside	Lopes da silva <i>et al.</i> , 2007; Aaby <i>et al.</i> , 2007; Tulipani <i>et al.</i> , 2008; Wang e Millner, 2009	
		Pelargonidina-3-rutinoside	Lopes da silva <i>et al.</i> , 2007, Tulipani <i>et al.</i> , 2008; Wang e Millner, 2009)	
		Pelargonidina-3-arabinoside	Lopes da silva <i>et al.</i> , 2007	
		Pelargonidina-3,5-diglucoside	Lopes da silva <i>et al.</i> , 2007	
		Pelargonidina-3-malilglucoside	Lopes da silva <i>et al.</i> , 2007; Tulipani <i>et al.</i> , 2008	
		Pelargonidina-3-malonilglucoside	Lopes da silva <i>et al.</i> , 2007; Aaby <i>et al.</i> , 2007	
		Pelargonidina-3-acetilglucoside	Lopes da silva <i>et al.</i> , 2007	
		Pelargonidina-disaccaride (esoso + pentoso) acilato con acido acetico	Lopes da silva <i>et al.</i> , 2007	
	5-piranopelargonidina-3-glucoside	Aaby <i>et al.</i> , 2007		
	Flavonoli	Flavonoli	Quercitina-3-glucuronide	Aaby <i>et al.</i> , 2007; Wang e Millner, 2009
			Quercitina-3-malonilglucoside	Aaby <i>et al.</i> , 2007
			Quercitina-rutinoside	Aaby <i>et al.</i> , 2007
			Quercitina-glucoside	Aaby <i>et al.</i> , 2007
			Quercitina-glucuronide	Aaby <i>et al.</i> , 2007
			Campferolo-3-glucoside	Aaby <i>et al.</i> , 2007; Wang e Millner, 2009
			Campferolo-3-malonilglucoside	Aaby <i>et al.</i> , 2007
			Campferolo-cumaril-glucoside	Aaby <i>et al.</i> , 2007
	Flavanoli	Flavanoli	Proantocianidina B1 (EC-4,8-C)	Aaby <i>et al.</i> , 2007
			Proantocianidine trimere (EC-4,8-EC-4,8-C)	Aaby <i>et al.</i> , 2007
			Proantocianidina B3 (C-4,8-C)	Aaby <i>et al.</i> , 2007
			(+)-catechina	Aaby <i>et al.</i> , 2007
	Acidi fenolici	Acidi idrossicinnamici	<i>p</i> -cumaril esoso	Aaby <i>et al.</i> , 2007
	Tannini idrolizzabili	Ellagitannini	Ellagitannini	Aaby <i>et al.</i> , 2007
			Bis-HDDP-glucosio	Aaby <i>et al.</i> , 2007
Galloil-HDDP-glucosio			Aaby <i>et al.</i> , 2007	
HDDP-galloil-glucosio			Aaby <i>et al.</i> , 2007	
Galloil-bis-HDDP-glucosio			Aaby <i>et al.</i> , 2007	
Dimero del galloil-bis-HDDP			Aaby <i>et al.</i> , 2007	
Sanguiin H-6			Aaby <i>et al.</i> , 2007	
Metil-EA-pentosio coniugati			Aaby <i>et al.</i> , 2007	
Acido ellagico pentoside			Aaby <i>et al.</i> , 2007	
Acido ellagico			Aaby <i>et al.</i> , 2007	

HDDP, gallilbis-esaidrossidifenoil

contenuto medio si aggira tra 0,5 e 1,4 mg/100g di frutto fresco. In alcune cultivars, sono stati identificati anche flavonoli acilati come la quercetina-3-malonilglucoside, il caempferolo-3-malonilglucoside e il caempferolo-cumarilglucoside (Aaby *et al.*, 2007).

I flavanoli sono l'unica classe di flavonoidi che in natura non si presentano nella forma glicosilata. Nelle fragole, è possibile trovarli in forma monomerica (come i flavan-3-oli) o polimerica, come tannini condensati o procianidine (PCs). Queste ultime sono state spesso individuate nella polpa e negli acheni del frutto, anche se in modeste quantità. Possiedono numerose attività fisiologiche come proprietà antiossidanti (sia dirette che indirette), antimicrobiche, anti-allergiche, anti-ipertensive e inibitorie nei confronti dell'attività di alcuni enzimi e recettori (Santos-Buelga e Scalbert, 2000). Il contenuto di flavan-3-oli varia da 6 a 126 µg/g di frutto fresco (Heinonen *et al.*, 1998; Maatta *et al.* 2004).

Infine, nelle fragole è possibile trovare una serie di acidi fenolici derivati dall'acido idrossicinnamico (HCA, come l'acido caffeico) e dall'acido idrossibenzoico (HBA, come l'acido gallico) (Aaby *et al.*, 2007). In particolare, il contenuto di acido p-cumarico varia tra 2,9 e 4,9 mg/100 g di frutto fresco, l'acido caffeico tra 0,139 e 0,42 mg/100 g di frutto fresco, l'acido ferulico tra 0,20 e 0,25 mg/100 g di frutto fresco, l'acido p-idrossibenzoico tra 4,4 e 6,3 mg/100 g di frutto fresco e l'acido gallico tra 2,1 e 5,3 mg/100 g di frutto fresco (Mattila *et al.*, 2006).

Capacità antiossidante

La capacità antiossidante dei frutti è considerata un parametro fondamentale per la descrizione della loro qualità nutrizionale e un indicatore della presenza di sostanze bioattive, responsabili del potenziale effetto benefico sulla salute, all'interno della matrice alimentare. Il valore di questo parametro è strettamente correlato alla presenza di sostanze, come la vitamina C e i composti fenolici, dalla spiccata attività di scavenging radicalico nei confronti dei ROS (Specie Reattive dell'Ossigeno). Numerosi autori hanno pubblicato delle liste indicanti i valori di Capacità Antiossidante Totale (TAC) di diversi alimenti (Halvorsen *et al.*, 2006; Proteggente *et al.*, 2002; Halvorsen *et al.*, 2002). Da questi risultati, è emerso come i cosiddetti *berries* si posizionino tra le fonti alimentari con i più alti valori di fenoli totali e di TAC (fino a 4 volte più elevati rispetto ad altri frutti, 10 volte più delle verdure e addirittura 40 volte più dei cereali) (Halvorsen *et al.*, 2002). In particolare, le fragole hanno una capacità antiossidante molto maggiore

(da 2 a 11 volte) rispetto a mele, pesche, pere, uva, pomodori, arance o kiwi.

Un aspetto di fondamentale importanza da tenere in considerazione nella determinazione della TAC di un frutto è il contributo che ogni singolo composto fitochimico è in grado di apportare. Uno studio di questo genere è stato effettuato da Tulipani *et al.* (2008a) su cinque cultivar commerciali (Alba, Irma, Patty, Adria e Sveva) e quattro selezioni di fragola. In questo lavoro, è stato dimostrato che la vitamina C è uno dei principali antiossidanti presenti nella fragola ed è responsabile da sola per più del 30% della TAC degli estratti analizzati, seguita dalle antocianine (che contribuiscono per il 25-40% alla TAC) e infine da altri composti come i derivati dell'acido ellagico e i flavonoli. Quanto appena esposto dimostra che la TAC della fragola è fortemente correlata al contenuto totale di vitamina C e di sostanze fenoliche, in particolare di antocianine ed ET (fig. 1).

Fattori che influiscono sulla concentrazione di composti fitochimici nelle fragole

Fattori genetici

Il contenuto fenolico e la TAC nei frutti e nella verdura sono soggetti a variazioni in seguito a numerosi fattori genetici, ambientali e tecnologici, alcuni dei quali possono essere controllati per ottimizzare la QN (Diamanti *et al.*, 2010; Manach *et al.*, 2004; Diamanti *et al.*, 2012a,b). In particolare, nelle fragole il background genetico ha un ruolo di notevole importanza nella determinazione della QN, in quanto il contenuto di micronutrienti e composti fitochimici può variare di molto tra una cultivar ed un'altra. Per esempio, in uno studio di Tulipani *et al.* (2008a) sono stati posti a confronto nove genotipi diversi di fragola, ed è stata trovata una differenza di 1,8 volte tra il valore più alto e quello più basso del contenuto totale di polifenoli. Questo tipo di variabilità è stata osservata anche da Scalzo *et al.* (2005) in uno studio effettuato confrontando la TAC della fragola selvatica (*Fragaria vesca*) con quella di sei differenti varietà di fragola coltivata (*Fragaria x ananassa*). I risultati hanno confermato che la TAC è fortemente influenzata sia dalla specie che dalla cultivar, evidenziando anche che i valori della specie selvatica sono più alti di circa 2,5 volte rispetto alla media delle cultivar commerciali, mentre lo studio di Diamanti *et al.* (2012b) ha messo in evidenza come anche le varietà del germoplasma locale possono rappresentare una importante fonte di geni utili per migliorare le caratteristiche nutrizionali dei frutti. Il ruolo delle risorse genetiche e del miglioramento genetico nel portare

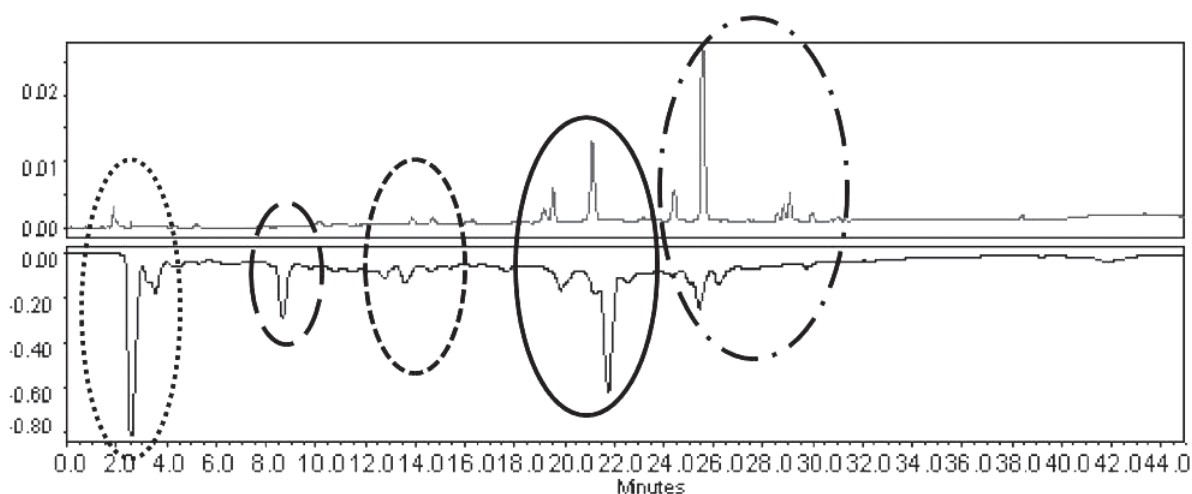


Fig. 1 - Nella parte superiore della figura è rappresentato il cromatogramma, ottenuto tramite HPLC-DAD, dei composti antiossidanti contenuti all'interno della fragola, mentre nella parte inferiore i picchi negativi corrispondono alla capacità dei composti sopra individuati di estinzione del radicale ABTS, e quindi forniscono una stima della TAC (grafico ottenuto mediante FIA-ABTS).

- In questa regione si sono individuati la vitamina C ed altri antiossidanti fortemente polari, che insieme sono responsabili della maggior parte della TAC, come dimostrato dal grafico più in basso;
- — — — In questa seconda regione sono stati individuati composti antiossidanti polari appartenenti alla classe degli acidi fenolici;
- - - - - Nella terza regione sono stati individuati acidi idrossicinnamici, soprattutto derivati dell'acido p-cumarico, e flavanoli;
- — — — Nella quarta regione sono stati individuati antociani, in particolare derivati della pelargonidina e della cianidina. La pelargonidina-3-glucoside da sola è responsabile del 25-40% della TAC.
- ■ — ■ — Nell'ultima regione sono stati riconosciuti derivati dell'acido ellagico e flavonoli (derivati della quercetina e del camferolo). Non sono stati individuati picchi corrispondenti agli ellagitannini; questa evidenza suggerisce che essi possono essere facilmente convertiti ad acido ellagico.

Adattato da Tulipani *et al.*, 2008a.

Fig. 1 - At the top of the figure, the HPLC-DAD chromatogram of strawberry antioxidant compounds is represented; below, negative peaks indicate the capacity of upper antioxidant compounds to quench the ABTS radical, providing an estimation of the TAC (graph obtained using FIA-ABTS).

- In this area, vitamin C and other strong polar antioxidants were identified; they are together responsible of most of the TAC, as demonstrated by the chromatogram below.
 - — — — In the second area, polar antioxidant compounds belonging to phenolic acids were detected;
 - - - - - In the third area hydroxycinnamic acids were identified, in particular p-coumaric acid derivatives and flavanols;
 - — — — In the fourth area, anthocyanins were detected, in particular pelargonidin and cyanidin derivatives. Pelargonidin-3-glucoside by itself is responsible of the 25-40% of TAC.
 - ■ — ■ — In the last area, ellagic acid derivatives and flavonols (quercetin and kaempferol derivatives) were identified. Peaks corresponding to ellagitannins were not identified; this evidence suggests that they can easily be converted into ellagic acid.
- Adapted from Tulipani *et al.*, 2008a.

all'ottenimento di nuove varietà di fragola capaci di combinare qualità sensoriale con quella nutrizionale è stato dimostrato da un lungo programma di miglioramento genetico, avviato dall'Università Politecnica delle Marche, comprendendo la valutazione da progenie ottenute da combinazioni d'incrocio inter-specifiche (*F. x ananassa x F. virginiana glauca*) e intra-specifiche (varietà coltivate di fragola) (Diamanti *et al.*, 2012a).

Fattori ambientali

Il valore nutrizionale delle fragole può essere influenzato anche dalle condizioni pedo-climatiche di coltivazione, come ad esempio il tipo di terreno, l'esposizione ai raggi solari e il livello di umidità, che possono influire sulla quantità di micronutrienti e composti fitochimici. Inoltre, nella valutazione del

contenuto di polifenoli e della TAC del frutto è necessario considerare i differenti metodi di coltivazione applicati. Diversi studi, infatti, hanno dimostrato che la coltivazione della fragola in *compost socks* (Wang e Millner, 2009) o in file baulate coperte con film plastico in coltura protetta (Wang *et al.*, 2002) hanno un contenuto di fenoli, flavonoidi, antocianine e una capacità di scavenging dei ROS significativamente più alta rispetto a quelle coltivate con un sistema tradizionale in pieno campo. Infine, anche il profilo e le concentrazioni delle antocianine possono variare a causa di diversi fattori. Come è stato dimostrato in diversi studi (Lopes da Silva *et al.*, 2007; Meyers *et al.*, 2003), le diverse varietà di fragola e in differenti annate di raccolta possono indurre una notevole variabilità soprattutto nelle concentrazioni delle principali antocianine, che variano da 200 a 600 mg/kg FW (Cy

3-gluc, Pg 3-gluc, Pg 3-rut). Quindi, nella valutazione del contenuto dei composti fenolici e delle antocianine come possibili indicatori della QN del frutto, è indispensabile tenere conto della loro variabilità, anche all'interno della stessa varietà. Una certa quota della variabilità, inoltre, potrebbe essere dovuta alle diverse tecniche di estrazione applicate per ottenere l'estratto di fragole analizzato.

Maturazione

La composizione polifenolica delle fragole varia in funzione del grado di maturazione e del periodo di raccolta che viene preso in considerazione. Ad esempio, solitamente nella polpa dei frutti acerbi si registra una concentrazione di composti fenolici ed una capacità antiossidante maggiore rispetto ad un frutto maturo. In uno studio recente (Tulipani *et al.*, 2011b), sono state messe a confronto quattro cultivar in tre diversi tempi di raccolta (frutti acerbi verdi, frutti rosa e frutti rossi maturi) ed è stato rilevato che le fragole acerbe di ogni genotipo hanno un contenuto maggiore di composti fenolici rispetto ai frutti rosa e rossi. Al contrario, i livelli di vitamina C possono registrare un aumento nelle fragole color rosso scuro, anche se non sempre è statisticamente significativo (Tulipani *et al.*, 2008b). Anche il profilo antocianico varia nel corso della maturazione, ma con una tendenza opposta a quella degli altri composti fenolici. Infatti, in tutte le cultivar gli antociani si accumulano nelle fragole quando il frutto si colora di rosso, mentre nei frutti rosa sono state rilevate quantità molto minori, fino ad una totale assenza nei frutti verdi (Tulipani *et al.*, 2011b; Wang e Lin, 2000). Infine, anche la capacità antiossidante cambia durante il periodo di maturazione e durante la conservazione, con lo stesso trend con cui cambiano le concentrazioni dei composti fenolici. Come alcuni studi confermano, infatti, la TAC della fragola decresce gradualmente durante la maturazione; questa riduzione è stata correlata alla forte diminuzione dei tannini, mentre il lieve incremento della concentrazione degli antiossidanti polari non fenolici, come la vitamina C, non riesce a contrastare il trend negativo (Tulipani *et al.*, 2011b; Wang e Lin, 2000).

Conservazione

La conservazione a breve termine influenza fortemente sia la QN che i profili dei micronutrienti e dei composti fitochimici delle fragole; la temperatura di conservazione sembra essere uno dei fattori chiave nella modificazione della stabilità degli antiossidanti fenolici nei frutti durante il periodo post-raccolta. Alcuni autori hanno studiato i cambiamenti nella composizione fenolica e antocianica e nella capacità

antiossidante dei berries durante la fase di conservazione (Tulipani *et al.*, 2008b; Piljac-Zegarac e Samec, 2011). In particolare, in uno di questi studi (Tulipani *et al.*, 2008b) è stato dimostrato che il principale effetto della conservazione (due giorni a 4°C e un giorno a temperatura ambiente, al buio) nelle cultivar analizzate è avvenuto a carico dei folati, i quali aumentano in tutti i genotipi studiati. Per quanto riguarda la QN, il contenuto di flavonoidi risulta significativamente più elevato nei frutti dopo una conservazione di breve durata (Tulipani *et al.*, 2008b; Piljac-Zegarac e Samec, 2011). Inoltre, il contenuto fenolico totale e le antocianine nelle fragole possono aumentare se viene incrementata la temperatura e allungato il tempo di mantenimento. Kalt *et al.* (1999) hanno infatti dimostrato che le fragole conservate per otto giorni a 30 °C mostrano un aumento delle antocianine fino a 6,8 volte rispetto a quelle conservate a temperature minori. Allo stesso modo, altri autori hanno dimostrato che conservando per 7 giorni le fragole a 10°C piuttosto che a 0 °C o a 5 °C, si registrano quantità più elevate sia di fenoli totali che di antocianine (Jin *et al.*, 2011).

La conservazione a breve termine influisce in maniera positiva anche sulla TAC della fragola, in quanto le reazioni che avvengono nel frutto nel periodo di post-raccolta possono facilitare la formazione di composti con maggiore capacità antiossidante, anche quando caratteristiche come il gusto e l'odore risultano particolarmente deteriorate (Tulipani *et al.*, 2008b). Inoltre, maggiore è la durata e la temperatura di conservazione e maggiore è l'aumento della capacità antiossidante del frutto. Una temperatura alta (10 °C) per sette o più giorni, ad esempio, sembra migliorare la TAC (Jin *et al.*, 2011), anche se questa temperatura così elevata non permette di ottenere fragole che risultino ottimali dal punto di vista della qualità commerciale. Da questi studi emerge come l'effetto delle pratiche di conservazione possa influire sulla composizione chimica, dunque sulla capacità antiossidante, dei frutti. In particolare, i lavori suggeriscono come una conservazione a temperatura ambiente o superiore influenzi positivamente il metabolismo fenolico aumentando la capacità antiossidante, e quindi l'effetto benefico di questi frutti nei confronti della salute dell'uomo, in particolare per le conservazioni di breve durata. In questi casi, però, l'alta temperatura di conservazione influisce negativamente sulle caratteristiche commerciali del frutto, come l'odore ed il gusto, rendendoli non graditi al consumatore (Tulipani *et al.*, 2008b; Jin *et al.*, 2011). La migliore soluzione risulta quindi essere una conservazione a temperatura refrigerata, che mantiene le caratteristi-

che di gusto ed aroma dei frutti migliorandone anche la qualità nutrizionale.

In generale, quindi, la TAC può aumentare o rimanere costante (Piljac-Zegarac e Samec, 2011) durante la conservazione del frutto.

Trasformazione

Le fragole solitamente sono consumate come prodotto fresco, ma sul mercato sono disponibili molti prodotti alimentari derivanti dalla loro trasformazione industriale, come succhi, nettari, purè, marmellate e gelatine. In generale, gli studi che hanno analizzato la QN dei prodotti trasformati rispetto alle fragole fresche hanno notato una diminuzione strettamente correlata alla durata e al tipo di processo di trasformazione, come ad esempio il riscaldamento utilizzato durante la produzione di marmellate. Hartmann *et al.* (2008) hanno studiato l'influenza delle differenti fasi di trasformazione sui parametri di qualità delle fragole ed hanno trovato che lo scongelamento, la riduzione in poltiglia e soprattutto la pastorizzazione mostrano un effetto negativo sul contenuto di vitamina C, fenoli totali e antocianine, mentre la TAC viene solo leggermente decrementata. Klopoteck *et al.* (2005) hanno effettuato uno studio su succhi, nettare, vino e purè di fragole, ottenendo una riduzione di tutti i parametri analizzati (contenuto totale di fenoli, antocianine, vitamina C e TAC) in tutti i prodotti trasformati, ma in misura minore nel purè, ottenuto con meno processi di trasformazione e senza l'applicazione della pastorizzazione. Infine, Bursac Kovacevic *et al.* (2009) hanno osservato che durante il processo di trasformazione del frutto in marmellata, i composti fenolici diminuiscono del 45-63%, i flavonoidi del 10-36% e i non-flavonoidi del 7-40%, mentre in uno studio di Hakkinen *et al.* (2000) la perdita è stata di circa il 15-20% per i flavonoidi e del 20% per il contenuto ellagico totale.

I risultati di questi studi mostrano in maniera inequivocabile che sarebbe auspicabile ridurre al minimo le fasi di trasformazione industriale ed i trattamenti al frutto fresco per evitarne una drastica riduzione del potere nutrizionale.

Biodisponibilità e metabolismo dei principali composti fitochimici delle fragole

Le dimostrazioni dei potenziali effetti positivi esercitati dai composti fitochimici della fragola nella promozione della salute e nella prevenzione delle malattie sono in continuo aumento; proprio per questo dunque sta diventando di cruciale importanza capire come questi vengono assorbiti e metabolizzati *in vivo*.

Antocianine

Attraverso gli studi finora condotti *in vitro* ed *in vivo* (Talavera *et al.*, 2004; Matuschek *et al.*, 2005) è stato possibile stabilire solo in parte i meccanismi alla base dell'assorbimento e del metabolismo degli antociani.

La letteratura disponibile suggerisce che il pH è uno dei fattori che influisce sulla struttura dei polifenoli; in condizioni gastriche infatti (pH 1-2) questi composti sono mantenuti nella loro forma stabile ed è proprio nello stomaco che inizia il loro assorbimento. Una volta raggiunto il fegato i composti assorbiti e i loro metaboliti epatici possono entrare nel sistema circolatorio o tornare all'intestino attraverso la bile. Gli antociani che non vengono assorbiti dallo stomaco raggiungono l'intestino dove trovano un lieve pH alcalino che li converte in una serie di forme molecolari (McGhie e Walton, 2007); queste sono solo parzialmente assorbite nel digiuno per essere sottoposte poi a reazioni di coniugazione che avvengono non solo nell'intestino, ma anche nel fegato e nel rene (fig. 2).

Tra i vari antociani presenti nella fragola, quello che presenta una maggiore biodisponibilità è la pelargonidina-glucoside; prova di questo è l'elevato quantitativo di composti derivati dalla pelargonidina che vengono escreti, in rapporto alla dose ingerita (Wu *et al.*, 2005).

Ad oggi, sono pochi gli studi pubblicati sulla biodisponibilità e sulla farmacocinetica degli antociani delle fragole (Mullen *et al.*, 2008; Carkeet *et al.*, 2008); tali lavori suggeriscono che meno del 2% degli antociani che vengono ingeriti attraverso un moderato apporto di frutta sono escreti attraverso le urine durante le 24 h immediatamente successive all'assunzione, nonostante esista una forte correlazione tra la dose di antocianine assunte con la dieta e la loro escrezione (Mullen *et al.*, 2008; Carkeet *et al.*, 2008).

Così come accade per gli altri piccoli frutti (Stoner *et al.*, 2005), anche nel plasma vengono rilevate basse concentrazioni di questi composti (Mullen *et al.*, 2008); questo dato può significare che la grande quantità di antociani ingeriti sembra sfuggire all'assorbimento nella parte superiore intestinale per raggiungere così il colon, dove questi vengono sottoposti all'azione della popolazione microbica presente capace di modificare notevolmente la loro struttura molecolare.

Rivestirà quindi grande importanza la possibilità di effettuare nuove indagini sui fattori che influenzano la biodisponibilità, il metabolismo, la distribuzione tissutale e l'accumulo di questi composti e dei loro metaboliti, per poter così aprire un'altra possibile strada che metta in relazione il consumo di fragole alla salute umana.

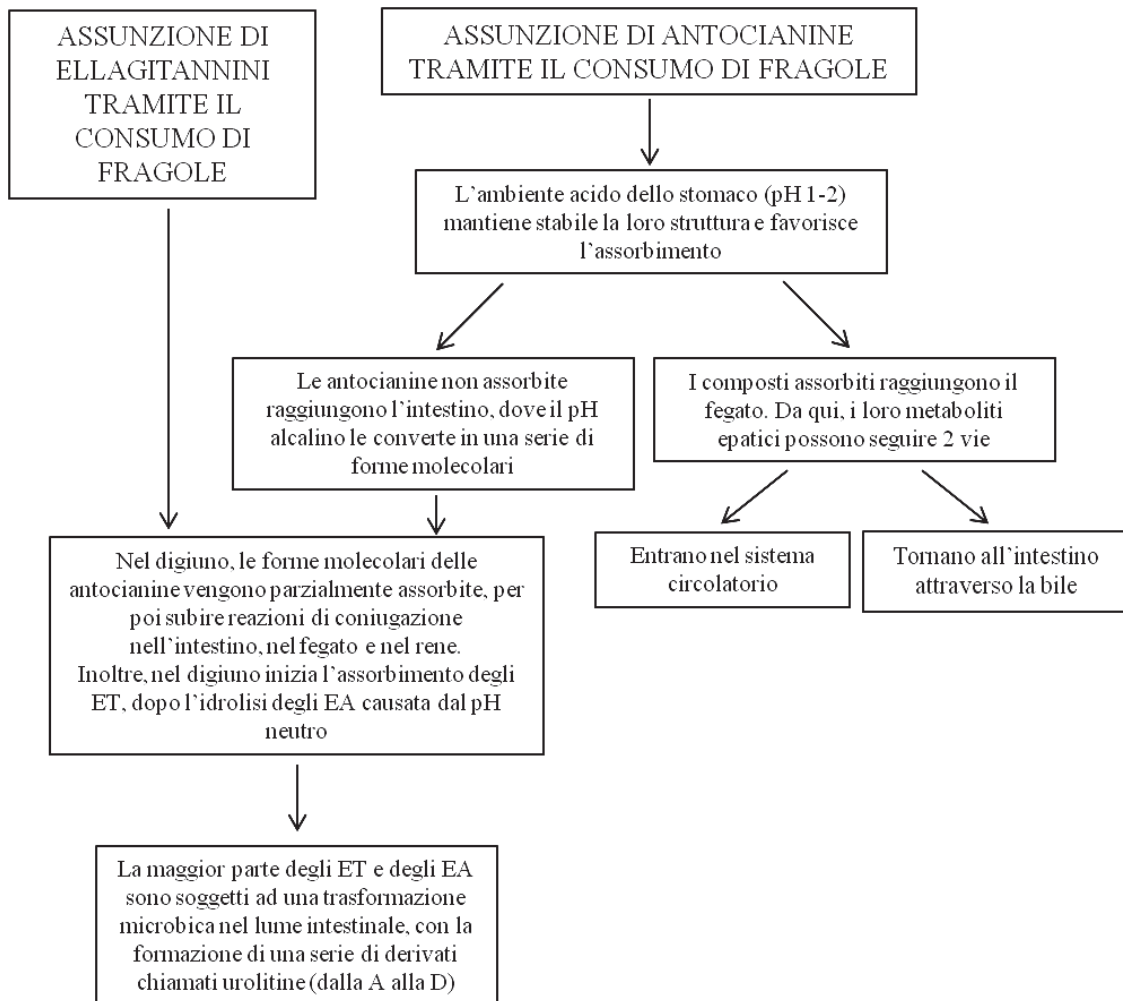


Fig. 2 - Assorbimento e metabolismo delle antocianine e degli ellagitannini.
 Fig. 2 - Absorption and metabolism of anthocyanins and ellagitannins.

Ellagitannini

Le attuali conoscenze riguardanti l'assorbimento cellulare e il destino metabolico degli ET e degli EA liberi nel tratto gastrointestinale, così come la distribuzione dei principali metaboliti nelle urine, nella bile, nelle feci, nel sangue e nei tessuti, derivano da esperimenti condotti sia *in vitro* (Larrosa *et al.*, 2006) che *in vivo* (Stoner *et al.*, 2005). È stato infatti dimostrato che è lo stomaco il primo sito per l'assorbimento degli EA del cibo, nonostante i meccanismi di trasporto coinvolti non siano stati del tutto chiariti.

Gli ET invece, non vengono assorbiti come tali; il loro assorbimento inizia nel digiuno dopo l'idrolisi degli EA causata dall'ambiente a pH neutro.

Nonostante siano diverse le vie metaboliche che concorrono al metabolismo globale degli ET, è possibile affermare che la maggior parte di questi e degli EA sono soggetti ad una trasformazione microbica che avviene nel lume intestinale, attraverso un processo che porta alla formazione di una serie di derivati chiamati comunemente urolitine (dalla A alla D) (fig. 2).

Per quanto riguarda la farmacocinetica degli ET nell'uomo, sono stati condotti diversi studi nel corso degli ultimi anni; nonostante questo però, sono poche le indagini indirizzate in modo specifico verso la biodisponibilità e il metabolismo di quelli delle fragole. Probabilmente le differenze nella matrice alimentare e nella struttura degli ET sono i principali fattori che contribuiscono alla differente biodisponibilità di questi elementi.

Fragole e salute

L'attività biologica dei frutti e in particolare dei piccoli frutti è stata a lungo studiata tramite modelli *in vitro* e *in vivo* (Tulipani *et al.*, 2009a ; Hannum, 2004; Alvarez-Suarez *et al.*, 2011). In letteratura però si trovano ancora pochi studi che hanno trattato in maniera specifica l'attività biologica delle fragole: gli effetti positivi sulla salute umana ipotizzabili in seguito ad una assunzione di fragole sono stati quindi estrapolati da studi su altri piccoli frutti con un profilo antociani-

co ed ellagitanninico simile oppure da studi direttamente condotti con composti specifici puri (come la cianidina).

Alcuni possibili effetti benefici riguardano la prevenzione dalle infiammazioni, dallo stress ossidativo, dalle malattie cardiovascolari (CVD) e neurodegenerative, da alcuni tipi di tumori, dal diabete di tipo 2 e dall'obesità.

Fragole e malattie cardiovascolari

L'aggiunta dei piccoli frutti alla dieta può influenzare positivamente i diversi fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, inibendo l'infiammazione e l'aggregazione piastrinica, migliorando la funzione endoteliale e il profilo dei lipidi plasmatici, modulando il metabolismo degli eicosanoidi, esercitando un'azione di scavenger contro i radicali liberi e aumentando la resistenza all'ossidazione delle LDL (lipoproteine a bassa densità) (Basu *et al.*, 2010). Alcuni studi epidemiologici hanno infatti suggerito che le fragole possono avere particolari effetti positivi nei confronti del sistema cardiovascolare, soprattutto nelle donne (Huntley, 2009). Lo Iowa Women's Health Study, uno studio prospettico condotto su 34.489 donne in sovrappeso in post-menopausa, ha messo in evidenza l'esistenza di una correlazione inversa tra l'assunzione di fragola e la mortalità a seguito di CVD, dopo 16 anni di monitoraggio (Mink *et al.*, 2007). Uno stesso tipo di studio però (Women's Health Study) (Sesso *et al.*, 2007), condotto su 26.966 donne sovrappeso in post-menopausa, non ha invece mostrato alcun tipo di correlazione tra l'assunzione di fragola e il rischio di CVD, probabilmente a causa del consumo di frutta piuttosto modesto nella popolazione studiata (da uno a tre volte a settimana).

Il consumo di fragole può influenzare i rischi legati alle malattie cardiovascolari attraverso diversi meccanismi. Sicuramente uno di questi è dovuto alla capacità antiossidante che hanno le fragole. Queste rappresentano infatti una ricca fonte di antiossidanti alimentari molto potenti *in vitro*, come la vitamina C, i polifenoli e il 2,5 -dimetil-4-idrossi-3-[2H] furanone, un nuovo costituente responsabile del sapore dolce della fragola che mostra notevoli proprietà antiossidanti *in vitro* e una elevata biodisponibilità *in vivo* (Henning *et al.*, 2010).

Oltre a studi *in vitro*, alcuni esperimenti sono stati condotti su modelli animali, su uomini sani e su soggetti con fattori di rischio per malattie cardiovascolari.

Pajk *et al.* (2006) hanno condotto uno studio *in vivo* nei suini in cui è stata valutata la variazione del potenziale antiossidante a seguito del consumo di fragole, mele e pomodori. L'obiettivo era quello di valu-

tare la capacità di questi alimenti di ridurre lo stress ossidativo a seguito dell'introduzione nella dieta di un certo quantitativo di olio di lino, particolarmente ricco in acidi grassi polinsaturi.

Lo stress ossidativo e lo stato antiossidante totale degli animali sono stati valutati all'inizio e alla fine del periodo sperimentale della durata di 22 giorni, attraverso la misurazione del danno al DNA nelle cellule del sangue, della concentrazione di malondialdeide nel plasma e nelle urine, dello stato antiossidante totale, della concentrazione di tocoferolo nel plasma e della concentrazione di glutazione perossidasi negli eritrociti. I risultati ottenuti supportano l'ipotesi che la somministrazione di fragole riduce notevolmente lo stress ossidativo, diminuendo la formazione di malondialdeide e proteggendo le cellule del sangue dal danno al DNA.

Per quanto riguarda gli studi sugli esseri umani, questi hanno evidenziato un aumento significativo nella TAC plasmatica dopo una assunzione di fragole sia acuta (Tulipani *et al.*, 2009b) che prolungata (Tulipani *et al.*, 2011a); questo dato è probabilmente riconducibile all'aumento proprio nel plasma della vitamina C. Inoltre, un significativo aumento nella resistenza delle LDL alla perossidazione (Henning *et al.*, 2010) e degli eritrociti al danno ossidativo (Tulipani *et al.*, 2011b) si sono registrati anche dopo periodi relativamente lunghi di consumo di fragole (2-3 settimane).

Questi risultati sono in accordo con quanto è emerso da studi *in vitro*; in questi lavori è stato infatti suggerito che gli antociani dei berries sono in grado di esercitare una interazione protettiva con i doppi strati lipidici delle membrane cellulari, anche nelle cellule endoteliali, prevenendo così l'insorgere di modificazioni associate a malattie cardiovascolari.

Oltre agli effetti antiossidanti, le fragole possono avere altri meccanismi di azione per esplicare i propri effetti positivi sulla salute dell'uomo.

Ciò che rimane più difficile da fare è riuscire ad estrapolare i dati ottenuti *in vitro* per riprodurli *in vivo*; fino ad oggi, infatti, sono stati ottenuti pochi risultati dai soggetti con fattori di rischio per CVD.

Un recente studio effettuato su 72 soggetti di mezza età con almeno 3 fattori di rischio per CVD (Erlund *et al.*, 2008) ha mostrato come il consumo di berries sia in grado di aumentare il colesterolo HDL e di diminuire la pressione arteriosa, apportando inoltre favorevoli cambiamenti nella funzione piastrinica e diminuendo dunque in generale i rischi per CVD, portandoli così a livelli normali.

Un altro studio interventistico condotto su una popolazione femminile con elevato rischio per CVD

(Basu *et al.*, 2009), ha coinvolto 16 donne di mezza età con almeno 3 parametri per la diagnosi di sindrome metabolica.

Queste sono state sottoposte a quattro settimane di supplementazione con fragole, in quantità di 2 tazze di frutta al giorno (ogni tazza contenente circa 25 grammi di polvere liofilizzata di frutto), per verificare se i lipidi del sangue, la glicemia, lo stress ossidativo e il rischio di infiammazione si fossero ridotti.

E' stato interessante notare come l'aggiunta di fragole alla dieta abbia esercitato un effetto in generale ipocolesterolemizzante e di abbassamento della perossidazione lipidica.

Inoltre il consumo di fragole è stato proposto come un interessante arricchimento alimentare per migliorare l'efficacia delle diete designate per ridurre il rischio di malattie coronariche (Jenkins *et al.*, 2008).

In questo studio, 28 degli 85 soggetti iperlipidemici che avevano già seguito una alimentazione povera di colesterolo per 2 anni e mezzo, sono stati sottoposti ad una ulteriore supplementazione quotidiana con fragole (454 grammi al giorno) o con un equivalente quantitativo calorico di pane di crusca di avena, con un periodo di washout di 2 settimane tra i diversi interventi.

Oltre a migliorare gli effetti antiossidanti della dieta e ad aumentare la riduzione del danno ossidativo alle LDL (diminuendo il rischio delle malattie coronariche e abbassando i lipidi nel sangue), la supplementazione con fragola è in grado di migliorare l'appetibilità della dieta stessa e di facilitare il rispetto di quelle terapeutiche a lungo termine.

Tutte queste osservazioni mettono in evidenza come le azioni antiossidanti, antinfiammatorie e gli effetti protettivi verso le CVD esercitati dalle fragole, necessitano di ulteriori studi per confermarne la veridicità anche nell'uomo. Inoltre, gli ulteriori potenziali benefici funzionali, come il contributo alla gestione alimentare dell'iperglicemia legata al diabete di tipo 2 e alle complicazioni correlate all'ipertensione, devono essere confermati attraverso l'implementazioni di altre indagini.

Fragole e cancro

Numerosi studi hanno dimostrato come i berries possano svolgere una potenziale attività chemiopreventiva (Seeram, 2008). In particolare, alcune indagini si sono concentrate sull'efficacia delle fragole e dei lamponi neri nell'inibire *in vitro* sia le trasformazioni che la proliferazione cellulare (Xue *et al.*, 2001; Han *et al.*, 2005), e nel diminuire la progressione, sia tardiva che precoce, di tumori indotti sperimentalmente in modelli animali (Duncan *et al.*, 2009).

Alcuni studi condotti sull'uomo hanno fornito poche ma utilissime informazioni in merito al ruolo protettivo che le fragole e gli estratti di lampone nero esercitano sulla carcinogenesi. Ad esempio, è stato studiato il ruolo che il consumo di fragole esercita nella formazione della N-nitrosodimetilamina, cancerogena negli esseri umani, a seguito della somministrazione di nitrato in combinazione con una dieta ricca di ammine (Chung *et al.*, 2002). È stata osservata una riduzione di escrezione di N-nitrosodimetilamina negli esseri umani del 70%, rispetto ai controlli, a seguito dell'immediata assunzione di fragole successiva alla dieta.

Per quanto riguarda comunque l'attività chemiopreventiva in diversi stadi della carcinogenesi, diversi costituenti e micronutrienti dei *berries*, come vitamine (A, C, E ed acido folico) e precursori vitaminici, minerali (calcio e selenio), fibre alimentari e sostanze fitochimiche (carotenoidi, fitosteroli, esteri triterpenici e diversi polifenoli), hanno mostrato in tale direzione un'attività sia complementare che sovrapposta (Han *et al.*, 2005; Duthie, 2007).

A tali effetti concorrono sicuramente gli EA, che rappresentano la componente fenolica principalmente associata all'azione chemiopreventiva; queste infatti sembrano funzionare come anticancerogeno nelle fasi di avvio e in quelle immediatamente successive dello sviluppo tumorale, come evidenziato da esperimenti condotti *in vitro* e *in vivo* (Losso *et al.*, 2004). Per quanto riguarda i folati, alcuni studi hanno evidenziato una stretta correlazione tra l'incidenza di alcuni tipi di cancro e il deficit di questi micronutrienti (Cravo *et al.*, 1998, Terry *et al.*, 2002); tale tipo di relazione potrebbe essere collegata proprio alla carenza di metionina, coinvolta nei processi di regolazione genica e di riparazione del DNA, la cui bassa concentrazione dovuta al deficit di folati potrebbe avere un ruolo nell'eziologia del tumore. Inoltre, un aumento dei livelli plasmatici di omocisteina è stato associato ad un maggior rischio di altre patologie croniche e di malattie cardiovascolari, ma il meccanismo con il quale l'apporto di folati possa ridurre la loro incidenza è ancora in fase di studio. In un recente lavoro, Tulipani *et al.* (2008c) hanno confermato come le fragole, rispetto agli altri frutti, siano una importante fonte naturale di folati, e come il miglioramento genetico possa essere uno strumento fondamentale per aumentare il loro contenuto all'interno del frutto. Nello stesso studio, inoltre, soggetti sani sono stati sottoposti a 2 settimane di consumo acuto di fragole allo scopo di verificare lo status dei folati e il livello di omocisteina nel plasma. Nonostante i risultati abbiano evidenziato come un breve periodo di supple-

mentazione di fragole non porti a variazioni significative dello status dei folati e del livello di omocisteina nel plasma, questa ricerca può essere considerata come uno studio “pilota” da tenere in considerazione per sviluppare nel futuro ricerche mirate a verificare l’effetto di una somministrazione prolungata di fragole a gruppi di soggetti con un deficit di folati già noto. In generale però gli studi sull’uomo sono piuttosto rari, e ulteriori indagini sono fortemente consigliate.

I meccanismi coinvolti nell’azione chemiopreventiva svolta dai composti bioattivi dei piccoli frutti sono però molteplici. Tra questi, l’attività antiossidante è stata a lungo considerata il meccanismo d’azione primario nell’inibizione della mutagenesi e delle prime fasi dello sviluppo del cancro, sfruttando la capacità dei diversi composti di inibire l’azione dei ROS e di diminuire il danno ossidativo al DNA (stimolando enzimi antiossidanti, inibendo la modificazione del DNA indotta dal carcinoma e favorendo la riparazione del DNA (Hue *et al.*, 2001).

Senza dubbio dunque il meccanismo antiossidante gioca un ruolo cruciale nell’azione antitumorale; studi più recenti hanno inoltre evidenziato il ruolo delle sostanze fitochimiche nel modulare processi cellulari associati alla progressione del cancro, come la proliferazione e la differenziazione cellulare, l’apoptosi, l’arresto del ciclo cellulare, le comunicazioni cellula-cellula (Seeram *et al.*, 2006), l’infiammazione (Wang *et al.*, 2005) e l’angiogenesi (Duthie, 2007). La conoscenza dei meccanismi alla base degli effetti antitumorali esercitati dai piccoli frutti rimane però ancora piuttosto limitata.

Oltre a questo, rimane da capire come agiscono gli altri potenziali meccanismi dell’attività antitumorale delle fragole, come ad esempio la capacità di interferire con l’assorbimento o l’attivazione di carcinogeni ambientali, quella di indurre l’attivazione di enzimi di disintossicazione, quella di sensibilizzare selettivamente le cellule tumorali a trattamenti di chemioterapia (limitando così il fenomeno di resistenza ai farmaci) e quella di inibire determinate famiglie di enzimi implicate nella metastasi.

Conclusioni

Le fragole contengono dunque molti componenti importanti per la salute come vitamine, minerali, folati e fibre, e sono inoltre una ricca fonte di composti fitochimici, rappresentati principalmente dai polifenoli.

I composti fenolici sono noti proprio per le loro proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, anche se recenti ricerche hanno messo in evidenza nuovi interessanti aspetti da tenere in considerazione. È stato

infatti dimostrato come la loro bioattività possa estendersi anche ad altri ambiti, apportando vari benefici di tipo cardiovascolare, antiproliferativo e neurologico.

Stanno crescendo inoltre le prove ottenute da esperimenti condotti *in vitro* sull’assorbimento, sul metabolismo e in particolare sulla distribuzione tissutale delle componenti fenoliche della fragola. Riuscire a esprimere questi risultati anche *in vivo* sarebbe di fondamentale importanza per garantire una maggiore comprensione dei meccanismi e dei fattori che governano la biodisponibilità di queste sostanze, in modo tale da consentire lo sviluppo di nuove ‘fragole funzionali’ che permettano ai consumatori di ottenere benefici sempre maggiori per la salute, percependo anche un beneficio edonistico dalle elevate caratteristiche sensoriali.

Riassunto

La fragola è un frutto di consumo comune e di particolare importanza all’interno della dieta mediterranea, per il suo elevato contenuto di nutrienti essenziali e sostanze fitochimiche benefiche, che sembrano avere attività biologicamente rilevanti sulla salute umana. Tra queste sostanze, gli antociani e gli ellagitannini rappresentano i composti antiossidanti più importanti. Nonostante i singoli composti fitochimici siano stati studiati per le loro attività biologiche, rimangono ancora carenti gli studi che provano l’effetto dei frutti interi sull’uomo. In questa review, vengono presi in esame l’apporto nutrizionale ed il contenuto dei biocomposti della fragola, ed il ruolo con cui l’epoca di raccolta, il genotipo e le modalità di conservazione influenzano la qualità nutrizionale del frutto. Particolare attenzione, infine, è stata rivolta sull’assorbimento, sul metabolismo e sulle possibili attività benefiche della fragola sulla salute umana.

Parole chiave: Piccoli frutti, qualità nutrizionale, validazione dei benefici.

Bibliografia

- AABY K., EKEBERG D., SKREDE G., 2007. *Characterization of Phenolic Compounds in Strawberry (Fragaria x ananassa) Fruits by Different HPLC Detectors and Contribution of Individual Compounds to Total Antioxidant Capacity*. J Agr Food Chem, 55: 4395-4406.
- AABY K., SKREDE G., WROLSTAD R.E., 2005. *Phenolic composition and antioxidant activities in flesh and achenes of strawberries (Fragaria ananassa)*. J Agr Food Chem, 53: 4032-40.
- ALVAREZ-SUAREZ J.M., DEKANSKI D., RISTIC S., RADONJIC N.V., PETRONIJEVIC N.D., GIAMPIERI F., ASTOLFI P., GONZALEZ-PARAMAS A.M., SANTOS-BUELGA C., TULIPANI S., QUILES J.L., MEZZETTI B., BATTINO M., 2011. *Strawberry polyphenols attenuate ethanol-induced gastric lesion in rats by activation*

- of antioxidant enzymes and attenuation of MDA increase. *PLoS ONE*, 6(10): e25878. doi:10.1371/journal.pone.0025878
- BASU A., RHONE M., LYONS T.J., 2010. *Berries: emerging impact on cardiovascular health*. *Nutrition Rev*, 68: 168–177.
- BASU A., WILKINSON M., PENUGONDA K., SIMMONS B., BETTS N.M., LYONS T.J., 2008. *Freeze-dried strawberry powder improves lipid profile and lipid peroxidation in women with metabolic syndrome: baseline and post intervention effects*. *Nutrition J*, 8: 43.
- BRIDLE P., GARCIA-VIGUERA C., 1997. *Analysis of anthocyanins in strawberries and elderberries. A comparison of capillary zone electrophoresis and HPLC*. *Food Chem*, 59: 299-304.
- BURSAC KOVACEVIC D., LEVAY B., DRAGOVIC-UZELAC V., 2009. *Free Radical Scavenging Activity and Phenolic Content in Strawberry Fruit and Jam*. *Agriculturae Conspectus Scientificus*, 74 (3): 155-159.
- CARKEET C., CLEVIDENCE B.A., NOVOTNY J.A., 2008. *Anthocyanin excretion by humans increases linearly with increasing strawberry dose*. *J Nutr*, 138: 897-902.
- CASTRO I., GONCALVES O., TEIXEIRA J.A., VICENTE A.A., 2002. *Comparative study of Selva and Camarosa strawberries from the commercial market*. *J Food Sci*, 67: 2132-2137.
- CHIVA-BLANCH G., VISIOLI F., 2012. *Polyphenols and health: moving beyond antioxidants*. *J Berry Res*, 2: 63-71.
- CHUNG M.J., LEE S.H., SUNG N.J., 2002. *Inhibitory effect of whole strawberries, garlic juice or kale juice on endogenous formation of N-nitrosodimethylamine in humans*. *Cancer Letters*, 182: 1-10.
- CLIFFORD M.N., 2000. *Anthocyanins-nature, occurrence and dietary burden*. *J Sci Food Agr*, 80: 1063-1072.
- CRAVO M.L., PINTO A.G., CHAVES P., CRUZ J.A., LAGE P., NOBRE LEITAO C., COSTA MIRA F., 1998. *Effect of folate supplementation on DNA methylation of rectal mucosa in patients with colonic adenomas: correlation with nutrient intake*. *Clinical Nutrition*, 17: 45-49.
- DIAMANTI J., CAPOCASA F., BATTINO M., MEZZETTI B., 2010. *Evaluation of F. x ananassa intra-specific and inter-specific back-crosses to generate new genetic material with increased fruit nutritional quality*. *J Berry Res*, 1: 103-114.
- DIAMANTI J., CAPOCASA F., BALDUCCI F., BATTINO M., HANCOCK J., MEZZETTI B., 2012a. *Increasing strawberry fruit sensorial and nutritional quality using wild and cultivated germplasm*. *PLoS ONE*, 7(10): e46470. doi:10.1371/journal.pone.0046470
- DIAMANTI J., CAPOCASA F., DENOYES B., PETIT A., CHARTIER P., FAEDI W., MALTONI M.L., BATTINO M., MEZZETTI B., 2012b. *Standardized method for evaluation of strawberry (Fragaria x ananassa) germplasm collections as a genetic resource for fruit nutritional compounds*. *J Food Compos Anal*, In Press, Corrected Proof, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfca.2012.07.007>
- DUNCAN F.J., MARTIN J.R., WULF B.C., STONER G.D., TOBER K.L., OBERYSZYN T.M., KUSEWITT D.F., VAN BUSKIRK A.M., 2009. *Topical treatment with black raspberry extract reduces cutaneous UVB-induced carcinogenesis and inflammation*. *Cancer Prevention Research*, 2: 665-672.
- DUTHIE S.J., 2007. *Berry phytochemicals, genomic stability and cancer: evidence for chemoprotection at several stages in the carcinogenic process*. *Mol Nutr Food Res*, 51: 665-674.
- ERLUND I., KOLI R., ALFTHAN G., MARNIEMI J., PUUKKA P., MUSTONEN P., MATTILA P., JULA A., 2008. *Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol*. *Am J Clin Nutr*, 87: 323-331.
- GARCIA-VIGUERA C., ZAFRILLA P., TOMAS-BARBERAN F.T., 1998. *The use of acetone as an extraction solvent for anthocyanins from strawberry fruits*. *Phytochemical Analysis*, 9:274-277.
- GIAMPIERI F., ALVAREZ-SUAREZ J.M., MAZZONI L., ROMANDINI S., BOMPADRE S., DIAMANTI J., CAPOCASA F., MEZZETTI B., QUILES J.L., FERREIRO M.S., TULIPANI S., BATTINO M., 2012a. *The potential impact of strawberry on human health*. *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters*, DOI:10.1080/14786419.2012.706294
- GIAMPIERI F., TULIPANI S., ALVAREZ-SUAREZ J.M., QUILES J.L., MEZZETTI B., BATTINO M., 2012b. *The strawberry: Composition, nutritional quality, and impact on human health*. *Nutrition*, 28: 9-19.
- GIAMPIERI F., ALVAREZ-SUAREZ J.M., TULIPANI S., GONZALES-PARAMAS A.M., SANTOS-BUELGA C., BOMPADRE S., QUILES J.L., MEZZETTI B., BATTINO M., 2012c. *Photoprotective potential of strawberry (Fragaria x ananassa) extract against UV-A irradiation damage on human fibroblasts*. *J Agr Food Chem*, 60: 2322-2327.
- HAKKINEN S.H., TORRONEN A.R., 2000a. *Content of flavonols and selected phenolic acids in strawberries and Vaccinium species: influence of cultivar, cultivation site and technique*. *Food Res Int*, 33: 517-524.
- HAKKINEN S.H., KARENlampi S.O., MYKKANEN H.M., TORRONEN A.R., 2000b. *Influence of domestic processing and storage on flavonol contents in berries*. *J Agr Food Chem*, 48: 2960-2965.
- HALVORSEN B.L., HOLTE K., MYHRSTAD M.C.W., BARIKMO I., HVATTUM E., REMBERG S.F., WOLD A.B., HAFFNER K., BAUGER A.H., ANDERSEN L.F., MOSKAUG O., JACOBS D.R. JR, BLOMHOF R., 2002. *A systematic screening of total antioxidants in dietary plants*. *J Nutr*, 132: 461-471.
- HALVORSEN B., CARLSEN M.H., PHILLIPS K.M., BOHN S.K., HOLTE K., JACOBS D.R. JR, BLOMHOF R., 2006. *Content of redox-active compounds (ie, antioxidants) in food consumed in the United States*. *Am J Clin Nutr*, 84: 95-135.
- HAN C.H., DING H.M., CASTO B., STONER G.D., D'AMBROSIO S.M., 2005. *Inhibition of the growth of premalignant and malignant human oral cell lines by extracts and components of black raspberries*. *Nutrition and Cancer*, 51: 207-217.
- HANNUM S.M., 2004. *Potential impact of strawberries on human health: a review of the science*. *Cr Rev Food Sci Nutr*, 44: 1-17.
- HARTMANN A., PATZ C.D., ANDLAUER W., DIETRICH H., LUDWIG M., 2008. *Influence of Processing on Quality Parameters of Strawberry*. *J Agr Food Chem*, 56: 9484-9489.
- HEINONEN I.M., MEYER A.S., FRENKEL E.N., 1998. *Antioxidant activity of berry phenolics on human low-density lipoprotein and liposome oxidation*. *J Agr Food Chem*, 46: 4107-4112.
- HENNING S.M., SEERAM N.P., ZHANG Y., LI L., GAO K., LEE R.P., WANG D.C., ZERLIN A., KARP H., THAMES G., KOTLERMAN J., LI Z., HEBER D., 2010. *Strawberry consumption is associated with increased antioxidant capacity in serum*. *J Med Food*, 13: 116-122.
- HUNG H.C., JIANG R., HU F.B., HUNTER D., SMITH-WARNER S.A., COLDITZ G.A., ROSNER B., SPIEGELMAN D., WILLETT W.C., 2004. *Fruits and vegetable intake and risk of major chronic disease*. *J Nat Cancer Inst*, 96: 1577-1584.
- HUNTLEY A.L., 2009. *The health benefits of berry flavonoids for menopausal women: cardiovascular disease, cancer and cognition*. *Maturitas*, 63: 297-301.
- JENKINS D.J.A., NGUYENA T.H., KENDALLA C.W.C., FAULKNERA D.A., BASHYAMA B., KIM I.J., IRELAND C., PATEL D., VIDGEN E., JOSSE A.R., SESSO H.D., BURTON-FREEMAN B., JOSSE R.G., LEITER L.A., SINGER W., 2008. *The effect of strawberries in a cholesterol-lowering dietary portfolio*. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 57: 1636-1644.
- JIN P., WANG S.Y., WANG C.Y., ZHENG Y., 2011. *Effect of cultural system and storage temperature on antioxidant capacity and phenolic compounds in strawberries*. *Food Chem*, 124(1): 262-270.
- KALT W., FORNEY C.F., MARTIN A., PRIOR R.L., 1999. *Antioxidant capacity, vitamin C, phenolics, and anthocyanins after fresh storage of small fruits*. *J Agr Food Chem*, 47: 4638-4644.
- KLOPOTEK Y., OTTO K., BOHM V., 2005. *Processing Strawberries to Different Products Alters Contents of Vitamin C, Total Phenolics, Total Anthocyanins, and Antioxidant Capacity*. *J Agr Food Chem*, 53: 5640-5646.

- LARROSA M., TOMÀS-BARBERÀN F.A., ESPÍN J.C., 2006. *The hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid which induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway*. J Nutr Biochem, 17: 611-625.
- LOPES DA SILVA F., DE PASCUAL TERESA S., RIVAS-GONZALO J.C., SANTOS-BUELGA C., 2002. *Identification of anthocyanin pigments in strawberry (cv. Camarosa) by LC using DAD and ESI-MS detection*. Eur Food Res Technol, 214: 248-253.
- LOPES DA SILVA F., ESCRIBANO-BAILON M.T., PEREZ ALONSO J.J., RIVAS-GONZALO J., SANTOS-BUELGA C., 2007. *Anthocyanin pigments in strawberry*. LWT-Food Sci Technol, 40: 374-382.
- LOSSO J., BANSODE R., TRAPPEY A., BAWADI H., TRUAX R., 2004. *In vitro antiproliferative activities of ellagic acid*. J Nutr Biochem, 15: 672-678.
- MAATTA K.R., KAMAL-ELDIN A., TORRONEN A.R., 2004. *Identification and quantification of phenolic compounds in berries of Fragaria and Rubus species (Family Rosaceae)*. J Agr Food Chem, 52: 6178-6187.
- MANACH C., SCALBERT A., MORAND C., RÉMÉSY C., JIMÉNEZ L., 2004. *Polyphenols: food sources and bioavailability*. Am J Clin Nutr, 79 (5): 727-747.
- MATTILA P., HELLSTROM J., TORRONEN R., 2006. *Phenolic acids in berries, fruits, and beverages*. J Agr Food Chem, 54: 7193-99.
- MATUSCHEK M.C., HENDRIKS W.H., MCGHIE T.K., REYNOLDS G.W., 2005. *The jejunum is the main site for absorption for anthocyanins in mice*. J Nutr Biochem, 17: 31-36.
- MCGHIE T.K., WALTON M.C., 2007. *The bioavailability and absorption of anthocyanins: towards a better understanding*. Molecular Nutrition and Food Research, 51: 702-713.
- MEYERS K.J., WATKINS C.B., PRITTS M.P., HAI-LIU R., 2003. *Antioxidant and antiproliferative activities of strawberries*. J Agr Food Chem, 51: 6887-6892.
- MINK P.J., SCRAFFORD C.G., BARRAJ L.M., HARNACK L., HONG C.P., NETTLETON J.A., JACOBS D.R. JR., 2007. *Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women*. Am J Clin Nutr, 85: 895-909.
- MULLEN W., EDWARDS C.A., SERAFINI M., CROZIER A., 2008. *Bioavailability of pelargonidin-3-O-glucoside and its metabolites in humans following the ingestion of strawberries with and without cream*. J Agr Food Chem, 56: 713-719.
- PAJK T., REZAR V., LEVART A., SALOBIR J., 2006. *Efficiency of apples, strawberries, and tomatoes for reduction of oxidative stress in pigs as a model for humans*. Nutrition, 22: 376-384.
- PILJAC-ŽEGARAC J., ŠAMEC D., 2011. *Antioxidant stability of small fruits in postharvest storage at room and refrigerator temperatures*. Food Res Int, 44 (1): 345-350.
- PROTEGGENTE A.R., PANNALA A.S., PAGANGA G., VAN BUREN L., WAGNER E., WISEMAN S., VAN DE PUT F., DACOMBE C., RICE-EVANS C.A., 2002. *The antioxidant activity of regularly consumed fruits and vegetables reflects their phenolic and vitamin C composition*. Free Radical Research, 36: 217-233.
- QUIDEAU S., 2009. *Ed. Chemistry and Biology of Ellagitannins: An Underestimated Class of Bioactive Plant Polyphenols*. World Scientific Publishing (Singapore).
- SANTOS-BUELGA C., SCALBERT A., 2000. *Proanthocyanidins and tanninlike compounds – nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health*. J Sci Food Agr, 80: 1094-1117.
- SCALZO J., POLITI A., PELLEGRINI N., MEZZETTI B., BATTINO M., 2005. *Plant genotype affects total antioxidant capacity and phenolic contents in fruit*. Nutrition, 21: 207-213.
- SEERAM N.P., ADAMS L.S., ZHANG Y., LEE R., SAND D., SCHEULLER H.S., HEBER D., 2006. *Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro*. J Agr Food Chem, 54: 9329-9339.
- SEERAM N.P., 2008. *Berry fruits for cancer prevention: current status and future prospects*. J Agr Food Chem, 56: 630-635.
- SESSO H.D., GAZIANO J.M., JENKINS D.J., BURING J.E., 2007. *Strawberry intake, lipids, C-reactive protein, and the risk of cardiovascular disease in women*. J Am Coll Nutr, 26: 303-310.
- STONER G.D., SARDO C., APSELOFF G., MULLETT D., WARGO W., POUND V., SINGH A., SANDERS J., AZIZ R., CASTO B., SUN X., 2005. *Pharmacokinetics of anthocyanins and ellagic acid in healthy volunteers fed freeze-dried black raspberries daily for 7 days*. J Clin Pharmacol, 45: 1153-1164.
- TALAVÉRA S., FELGINES C., TEXIER O., BESSON C., MANACH C., LAMAISON J.L., RÉMÉSY C., 2004. *Anthocyanins are efficiently absorbed from the small intestine in rats*. J Nutr, 134: 2275-79.
- TERRY P., JAIN M., MILLER A.B., HOWE G.R., ROHAN T.E., 2002. *Dietary intake of folic acid and colorectal cancer risk in a cohort of women*. Int J Cancer, 97: 864-867.
- TULIPANI S., ALVAREZ-SUAREZ J.M., BUSCO F., BOMPADRE S., MEZZETTI B., BATTINO M., 2011a. *Strawberries improve plasma antioxidant status and erythrocyte resistance to oxidative hemolysis*. Food Chem, 128: 180-186.
- TULIPANI S., MARZABAN G., HERNDL A., LAIMER M., MEZZETTI B., BATTINO M., 2011b. *Influence of environmental and genetic factors on health-related compounds in strawberry*. Food Chem, 124: 906-913.
- TULIPANI S., MEZZETTI B., BATTINO M., 2009a. *Impact of strawberries on human health: insight into marginally discussed bioactive compounds for the Mediterranean diet*. Public Health Nutrition, 12: 1656-1662.
- TULIPANI S., MEZZETTI B., CAPOCASA F., BOMPADRE S., BEEKWILDER J., RIC DE VOS C.H., CAPANOGLU E., BOVY A., BATTINO M., 2008a. *Antioxidants, Phenolic Compounds, and Nutritional Quality of Different Strawberry Genotypes*. J Agr Food Chem, 56 (3): 696-704.
- TULIPANI S., ROMANDINI S., ALVAREZ-SUAREZ J.M., CAPOCASA F., MEZZETTI B., BUSCO F., BAMONTI F., NOVEMBRINO C., BATTINO M., 2008c. *Folate content in different strawberry genotypes and folate status in healthy subjects after strawberry consumption*. BioFactors, 34: 47-55.
- TULIPANI S., ROMANDINI S., BATTINO M., BOMPADRE S., CAPOCASA F., MEZZETTI B., 2008b. *Variation in strawberry micronutrients, phytochemical and antioxidant profiles: the combined effect of genotype and storage*. ISHS Acta Hort. 842: VI International Strawberry Symposium.
- TULIPANI S., ROMANDINI S., BUSCO F., BOMPADRE S., MEZZETTI B., BATTINO M., 2009b. *Ascorbate, not urate, modulates the plasma antioxidant capacity after strawberry intake*. Food Chem, 117: 181-188.
- U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE, AGRICULTURE RESEARCH SERVICE. *USDA National Nutrient for Standard References, Release 23. Fruits and Fruit Juices*. In Nutrient Data Laboratory Home Page. Page reports: 785-787.
- WANG S.Y., LIN H.S., 2000. *Antioxidant Activity in Fruits and Leaves of Blackberry, Raspberry, and Strawberry Varies with Cultivar and Developmental Stage*. J Agr Food Chem, 48(2): 140-146.
- WANG S.Y., FENG R.T., LU Y.J., BOWMAN L., DING M., 2005. *Inhibitory effect of activator protein1, nuclear factor-kappaB, and cell transformation by extracts of strawberries (Fragaria X ananassa Duch)*. J Agr Food Chem, 53: 4187-93.
- WANG S.Y., MILLNER P., 2009. *Effect of Different Cultural System on Antioxidant Capacity, Phenolic Content, and Fruit Quality of Strawberries (Fragaria x ananassa Duch.)*. J Agr Food Chem, 57: 9651-9657.
- WANG S.Y., ZHENG W., GALLETTA G.J., 2002. *Cultural System Affects Fruit Quality and Antioxidant Capacity in Strawberries*. J Agr Food Chem, 50: 6534-6542.
- WU X., PITTMAN H.E., MCKAY S., PRIOR R.L., 2005. *Aglycones and sugar moieties alter anthocyanin absorption and metabolism after berry consumption in weanling pigs*. J Nutr, 135: 2417-2424.
- XUE H., AZIZ R.M., SUN N., CASSADY J.M., KAMENDULIS L.M., XU Y., STONER G.D., KLAUNIG J.E., 2001. *Inhibition of cellular transformation by berry extracts*. Carcinogenesis, 22: 351-356.