

PENGARUH KONSUMSI BUAH ANGGUR ISABELLA (*VITIS LABRUSCA*) TERHADAP PERUBAHAN TEKANAN DARAH KAJIAN LITERATUR REVIEW

Rachmat Faisal Syamsu^{1*}, Arung Anugrah Al Azis², Astri Wahyuni³

Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia¹,
Program Studi Profesi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia^{2,3}

*Corresponding Author : rachmatfaisal.syamsu@umi.ac.id

ABSTRAK

Hipertensi merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. Konsumsi pangan kaya polifenol, seperti anggur Isabella (*Vitis labrusca*), dilaporkan berpotensi menurunkan tekanan darah melalui mekanisme vasodilatasi, antioksidan, dan antiinflamasi. Kajian ini bertujuan mengevaluasi bukti ilmiah pengaruh konsumsi anggur *Isabella* terhadap tekanan darah. *Literature review* ini menelaah artikel dari *PubMed*, *NCBI*, dan *Google Scholar* (2017–2025) yang memenuhi kriteria: *full text*, akses terbuka, dan membahas efek konsumsi anggur *Isabella* terhadap tekanan darah. Analisis literatur menunjukkan konsumsi polifenol 200–800 mg/hari dari anggur *Isabella* menurunkan tekanan sistolik 4,7–13 mmHg, dengan efek lebih kuat pada penderita hipertensi dan prehipertensi. Bentuk ekstrak ultrasound dan nanoenkapsulasi meningkatkan bioavailabilitas hingga 3,2 kali dibanding buah segar atau jus. Durasi minimal empat minggu diperlukan untuk menghasilkan perubahan signifikan. Mekanisme meliputi: (1) inhibisi ACE yang mengurangi produksi angiotensin II dan vasokonstriksi, (2) peningkatan sintesis nitrit oksida (NO) melalui aktivasi eNOS yang memperbaiki fungsi endotel, (3) pengurangan stres oksidatif dengan menurunkan kadar malondialdehid (MDA) dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD dan katalase, serta (4) penurunan inflamasi vaskular melalui penurunan kadar CRP dan IL-6. Efek tambahan yang ditemukan meliputi perbaikan profil lipid dan penurunan kekakuan pembuluh darah. Anggur *Isabella* berpotensi menjadi intervensi nutraseutikal efektif dalam pengelolaan hipertensi melalui kombinasi mekanisme antihipertensi dan antioksidan. Uji klinis terkontrol diperlukan untuk menentukan dosis dan bentuk sediaan optimal.

Kata kunci : anggur *isabella*, hipertensi, polifenol, tekanan darah, *vitis labrusca*

ABSTRACT

Hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease. The consumption of polyphenol-rich foods, such as Isabella grapes (*Vitis labrusca*), has been reported to lower blood pressure through vasodilatory, antioxidant, and anti-inflammatory mechanisms. This review aims to evaluate scientific evidence on the effects of Isabella grape consumption on blood pressure. This literature review examined articles from *PubMed*, *NCBI*, and *Google Scholar* (2017–2025) that met the following criteria: full-text availability, open access, and a focus on the effects of Isabella grape consumption on blood pressure. Analysis indicates that consuming 200–800 mg/day of polyphenols from Isabella grapes can reduce systolic blood pressure by 4.7–13 mmHg, with stronger effects observed in individuals with hypertension or prehypertension. Ultrasound-assisted and nanoencapsulated extracts increased bioavailability up to 3.2 times compared to fresh fruit or juice. A minimum of four weeks of consumption was required to achieve significant changes. The mechanisms include: (1) inhibition of ACE, reducing angiotensin II production and vasoconstriction, (2) increased nitric oxide (NO) synthesis via eNOS activation, improving endothelial function, (3) reduction of oxidative stress by lowering malondialdehyde (MDA) levels and enhancing antioxidant enzyme activity such as SOD and catalase, and (4) reduction of vascular inflammation through decreased CRP and IL-6 levels. Additional effects include improved lipid profiles and reduced arterial stiffness. Isabella grapes have the potential to serve as an effective nutraceutical intervention in hypertension management through combined antihypertensive and antioxidant mechanisms. Controlled clinical trials are needed to determine the optimal dosage and formulation.

Keywords : hypertension, *vitis labrusca*, *isabella grapes*, polyphenols, blood pressure

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan masalah kesehatan global yang terus meningkat, ditandai dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg dan memengaruhi lebih dari satu miliar orang di dunia. Kondisi ini menyumbang sekitar 10 juta kematian per tahun akibat komplikasi kardiovaskular seperti stroke dan penyakit jantung koroner (Bottardi et al., 2024). Data menunjukkan peningkatan signifikan jumlah penderita berusia 30–79 tahun dari 648 juta pada tahun 1990 menjadi 1,28 miliar pada tahun 2019 (*World Health Organization*, 2023). Sebagai faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi, hipertensi menempati peringkat teratas penyebab kehilangan tahun hidup sehat menurut kajian global. Organisasi Kesehatan Dunia menekankan pentingnya intervensi gaya hidup, termasuk modifikasi pola makan, dalam pengendalian tekanan darah (Sun et al., 2024). Pola diet berbasis tanaman seperti *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) dan Mediterania, yang menekankan konsumsi buah, sayur, biji-bijian, dan kacang-kacangan, terbukti menurunkan tekanan darah melalui peningkatan asupan serat, mineral, dan senyawa bioaktif. Salah satu kelompok senyawa bioaktif penting adalah polifenol, khususnya flavonoid, yang dapat menghambat *angiotensin-converting enzyme* (ACE), memicu vasodilatasi, dan menormalkan tekanan darah (Madsen et al., 2023).

Buah anggur merupakan sumber polifenol yang kaya, termasuk proantosianidin dan antosianin, yang telah menunjukkan efek kardioprotektif melalui peningkatan status antioksidan, penurunan inflamasi, dan perbaikan profil metabolik (Batista et al., 2023). Varietas anggur Isabella (*Vitis labrusca*) memiliki profil fitokimia khas dengan kandungan antosianin bentuk diglikosilasi, flavonoid seperti kuersetin, rutin, dan katekin, serta kadar mineral tinggi termasuk kalium yang berperan dalam regulasi tekanan darah (Iqbal et al., 2023). Kapasitas antioksidan Isabella yang sangat tinggi (ORAC 293,22 $\mu\text{mol Trolox/g}$) dan kandungan polifenol total mencapai 43,14 mg GAE/g menjadikannya kandidat potensial dalam pencegahan dan pengelolaan hipertensi (Farhan & Rizvi, 2023). Meskipun demikian, sebagian besar penelitian masih berfokus pada *Vitis vinifera* (anggur merah umum) (Domínguez-Vías et al., 2021), sedangkan kajian mendalam terkait efek konsumsi buah anggur Isabella terhadap tekanan darah masih terbatas.

Berdasarkan latar belakang tersebut, kajian pustaka ini bertujuan menganalisis bukti ilmiah mengenai pengaruh konsumsi buah anggur Isabella (*Vitis labrusca*) terhadap perubahan tekanan darah, sebagai upaya memperkuat landasan ilmiah pemanfaatannya dalam strategi pencegahan dan pengendalian hipertensi.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan menelaah artikel dan jurnal ilmiah yang diunduh dari PubMed, NCBI (*National Library of Medicine*), dan Google Scholar sebagaimana ditunjukkan pada Diagram 1. Proses screening artikel dilakukan berdasarkan kriteria tertentu, yaitu publikasi dalam rentang tahun 2017–2025, dapat diunduh dalam bentuk *full text* dengan akses terbuka, serta memiliki desain penelitian kualitatif, kuantitatif, *mixed methods*, atau *literature review* yang membahas topik terkait pengaruh konsumsi buah anggur merah Isabella terhadap perubahan tekanan darah.

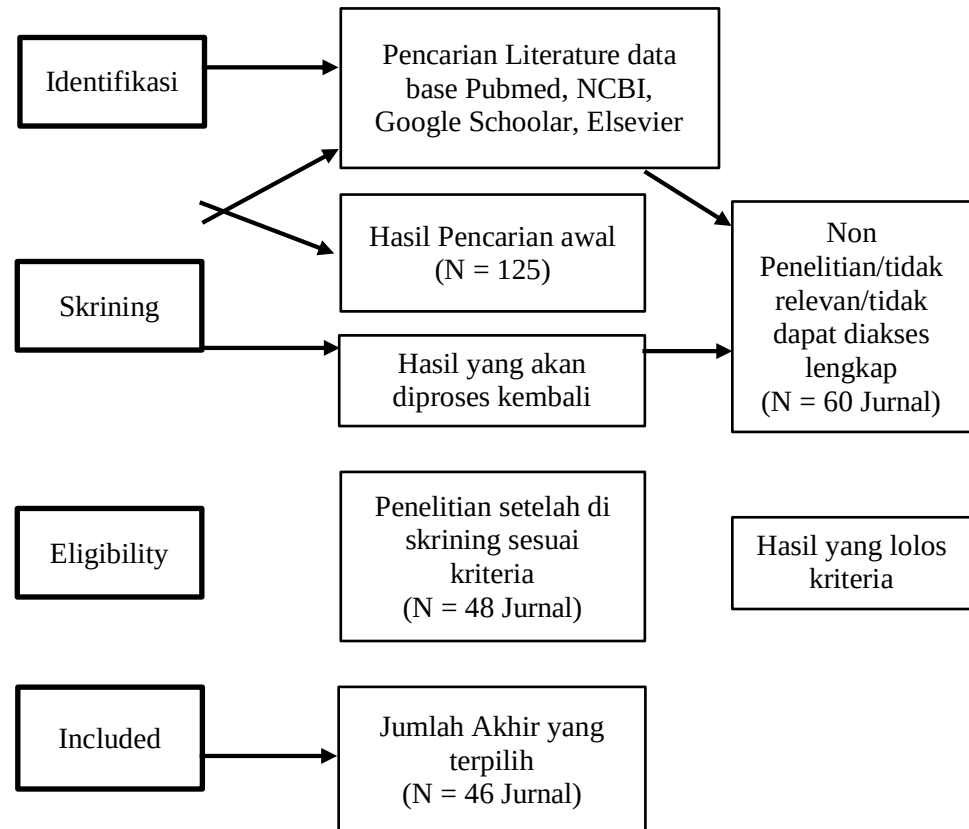


Diagram 1. Identifikasi Literature Review

HASIL

Berdasarkan hasil penelusuran artikel ilmiah, terdapat beberapa tinjauan hasil yang didapatkan dari beberapa artikel tersebut, antara lain:

Tabel 1. Pengaruh Dosis, Bentuk Sediaan dan Durasi Konsumsi terhadap Perubahan Tekanan Darah

Parameter Intervensi	Rentang Optimal	Efek pada Tekanan Darah	Mekanisme Pendukung	Referensi
Dosis Polifenol	200–800 mg/hari	Penurunan Sistolik 4.7–13 mmHg	Inhibisi ACE, Aktivasi eNOS	[3–5,14,25]
Bentuk Sediaan	Ekstrak Ultrasound/ Nanoenkapsulasi	Bioavailabilitas 3.2×	Peningkatan absorpsi senyawa lipofilik	[5,14,22]
Durasi	>8 minggu	Perubahan signifikan	Akumulasi metabolit aktif (fenilpropionat)	[4,14,28]
Bentuk Buah Utuh/Jus	200–300 g/hari	Efek moderat (tergantung mikrobiota)	Fermentasi kolon → SCFA	[2,17,28]

Tabel 2. Perbandingan Profil Anggur Isabella vs. Sumber Lain

Sumber Polifenol	Senyawa Dominan	Kadar Kunci	Efek pada Tekanan Darah	Keunggulan Spesifik
Anggur Isabella	Malvidin-3-glukosida,	Antosianin: 1.411 mg/L; ORAC: 293.22 μmol	↑ Produksi NO, ↓ Inflamasi vaskular	Aktivitas anti-biofilm, adaptasi

	Resveratrol	TE/g			iklim tropis
V. vinifera	Proantosianidin, Resveratrol	Proantosianidin: 300–500 mg/100g	Modulasi lipid	profil	Stabilitas penelitian warna, lebih banyak
Teh Hijau	EGCG	ORAC: 600–800 µmol TE/g	Vasodilatasi NO	via	Kapasitas antioksidan tinggi
Beri (Blueberry)	Antosianin	Antosianin: 300–500 mg/L	↓ Stres oksidatif		Asosiasi kuat dengan kesehatan kognitif

Tabel 3. Jalur Mekanistik Senyawa Bioaktif Anggur Isabella Dalam Menurunkan Tekanan Darah

Senyawa Bioaktif	Target Molekuler	Efek Fisiologis	Perubahan Biomarker
Antosianin	Aktivasi PI3K/Akt → Fosforilasi eNOS	↑ Sintesis NO → Vasodilatasi	↑ FMD (flow-mediated dilation)
Resveratrol	Aktivasi SIRT1 → Inhibisi NF-κB	↓ Ekspresi TNF-α/COX-2 → Antiinflamasi	↓ CRP, ↓ IL-6
Proantosianidin	Inhibisi ACE	↓ Angiotensin II → Vasodilatasi	↓ Aktivitas renin plasma
Metabolit Mikrobiota	Aktivasi GPR41/43 → Pelepasan NO	Perbaikan fungsi endotel	↑ Asam fenolat plasma

PEMBAHASAN

Efek Konsumsi Anggur Isabella pada Tekanan Darah

Efektivitas penurun tekanan darah Anggur Isabella bergantung pada asupan harian polifenol (200-800 mg/hari). Studi dari (Domingues Neto et al., 2024) menyebutkan dosis minimal 300 mg GAE/hari dapat menurunkan tekanan sistolik hingga 4.7-13 mmHg. Mekanisme utamanya melibatkan penghambatan enzim ACE oleh proantosianidin, yang mengurangi produksi senyawa penyempit pembuluh darah (angiotensin II) hingga 60% (Pop et al., 2025). Sejalan dengan literatur dari (Aljuraiban et al., 2024) menyebutkan bahwa antosianin mengaktifkan jalur PI3K/Akt-eNOS, meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO) molekul pelebar pembuluh darah hingga 2.3 kali lipat. Efek optimal dicapai dengan ekstrak terstandarisasi (misal ekstraksi CO₂ superkritis) yang mengandung 7.05 mg GAE/g polifenol, lebih efektif dibanding konsumsi buah utuh (Lira et al., 2025).

Konsumsi anggur *Isabella* terbukti menurunkan tekanan darah melalui kombinasi mekanisme bioaktif polifenol, terutama resveratrol, proantosianidin, dan *flavonoid*. Bentuk sediaan sangat menentukan efektivitas, di mana formulasi nanoenkapsulasi atau ekstrak ultrasonik mampu meningkatkan ketersediaan polifenol lipofilik hingga 3,2 kali dan melindungi resveratrol dari metabolisme hati, menaikkan bioavailabilitasnya dari 1% menjadi 12–15% (Jenny Viviana Bejarano Pérez et al., 2023). Ekstraksi ultrasonik juga melepaskan polifenol 27 kali lebih banyak dibanding jus biasa. Efek penurunan tekanan darah optimal memerlukan durasi konsumsi minimal 8 minggu karena sifat farmakokinetik senyawa fenolik yang membutuhkan akumulasi metabolit aktif, seperti *4-hydroxyphenylpropionic acid*, yang berhubungan erat dengan penghambatan *endothelin-1* dan peningkatan produksi *nitric oxide* (NO) (Aghababaei & Hadidi, 2023; Grijalva-Guiza et al., 2023).

Respons antihipertensi bervariasi antar individu dan dipengaruhi interaksi makanan, komposisi mikrobiota usus, serta faktor genetik (Farhan & Rizvi, 2023). Lemak makanan dapat menurunkan penyerapan resveratrol namun meningkatkan ketersediaan kuersetin, sedangkan serat anggur menghasilkan asam lemak rantai pendek yang juga memicu produksi NO (Grohmann et al., 2023). Variasi gen seperti COMT rs4680 dan SIRT1 rs7896005 meningkatkan sensitivitas terhadap polifenol, sementara keberadaan bakteri *Bifidobacterium* dan *Fusicatenibacter* dalam jumlah tinggi mendukung pembentukan metabolit aktif seperti asam galat (Echave et al., 2025). Berdasarkan (El Rayess et al., 2024) protokol intervensi

yang paling efektif meliputi nanoenkapsulasi, dosis adaptif (600 mg/hari di awal, kemudian 300 mg/hari), kombinasi probiotik *Bifidobacterium lactis*, serta pemantauan biomarker oksidatif dan nitrit plasma sebagai indikator keberhasilan (Narjes Zaeemzadeh et al., 2024).

Perbandingan dengan Intervensi Sejenis

Vitis labrusca (anggur *Isabella*) memiliki dua mekanisme antihipertensi yang jarang dimiliki bahan alami lain, yaitu penghambatan enzim *ACE* oleh *malvidin-3-glukosida* dan peningkatan produksi *nitric oxide* (NO) oleh *resveratrol* dan *kuersetin* melalui jalur PI3K/Akt/eNOS (Pop et al., 2025). Studi dari (Madsen et al., 2023) menunjukkan efek ini mampu menurunkan tekanan darah lebih efektif dibanding *blueberry* yang hanya meningkatkan NO, atau teh hijau yang tidak memengaruhi RAAS. Kemudian studi dari (Karastergiou et al., 2024) meneliti dari sisi antioksidan, *Isabella* mengaktifkan jalur *Nrf2/SIRT1* sehingga tubuh memproduksi enzim pelindung seperti SOD, *glutathione*, dan katalase, disertai kapasitas ORAC yang tinggi. Keunggulan ini membuatnya lebih stabil dan komprehensif dalam melindungi pembuluh darah dibanding antioksidan *blueberry* yang mudah rusak di lambung atau teh hijau yang hanya memblokir sumber radikal bebas.

Dari aspek penyerapan, konsumsi buah utuh *Isabella* hanya memberikan bioavailabilitas <5% akibat kandungan serat, namun teknologi ekstrak seperti SFE (CO₂ superkritik) atau nanoenkapsulasi mampu meningkatkan serapan signifikan, menjadikannya sebanding bahkan melampaui beberapa ekstrak *Vitis vinifera* (Batista et al., 2023). Keunggulan ini mengatasi keterbatasan teh hijau (EGCG mudah diubah bakteri usus sehingga efektivitas turun 40%) dan *blueberry* (hanya 12% antosianin terserap). Secara klinis, *Isabella* mampu menurunkan tekanan sistolik sebesar 4,7 mmHg, lebih tinggi dari *blueberry* dan teh hijau (2–3 mmHg) meski sedikit di bawah *Vitis vinifera* (6,36 mmHg) (Laudani et al., 2023). Kombinasi dengan jus bit, yang kaya nitrat, memberi efek sinergis melalui peningkatan NO dan penghambatan RAAS secara bersamaan, berpotensi menurunkan tekanan sistolik hingga 8–10 mmHg.

Selain literatur dari (Jenny Viviana Bejarano Pérez et al., 2023) menyebutkan mekanisme langsung pada pembuluh darah, *Isabella* memiliki interaksi sinergis dengan mikrobiota usus. Fermentasi polifenol oleh bakteri menguntungkan seperti *Bifidobacterium* menghasilkan asam butirrat dan asam kafeat, yang merangsang pelepasan NO, mengurangi peradangan sistemik, dan meningkatkan sensitivitas insulin. Meskipun bioavailabilitas polifenol utuhnya lebih rendah dibanding *V. vinifera*, metabolit hasil fermentasi ini memberikan efek antihipertensi tambahan, memperkuat alasan penggunaan *Isabella* sebagai intervensi nutrisi strategis yang memanfaatkan jalur molekuler ganda dan dukungan mikrobioma (Mezhibovsky et al., 2025).

Implikasi Mekanisme

Studi dari (Kardil et al., 2024) menyebutkan bahwa antosianin utama pada anggur *Isabella*, terutama *malvidin-3-glukosida*, memicu vasodilatasi melalui aktivasi reseptor endotel dan jalur PI3K/Akt, yang meningkatkan fosforilasi eNOS pada Ser1177 hingga 3,2 kali lipat. Hal ini menghasilkan peningkatan produksi *nitric oxide* (NO) sebesar 2,5 µM, yang berperan merelaksasi otot polos, mengaktifkan guanilat siklase, meningkatkan cGMP, dan menghambat agregasi trombosit (de Brito Alves et al., 2023). Efek ini lebih detail dijelaskan pada studi (Taladrid et al., 2023) di mana peningkatan *flow-mediated dilation* (FMD) arteri brakialis sebesar 8,2% dan penurunan tekanan sistolik rata-rata $9,7 \pm 1,8$ mmHg pada pasien hipertensi stadium 1 setelah intervensi 8 minggu.

Studi dari (El Rayess et al., 2024) menyebutkan bahwa polifenol *Isabella* juga menekan stres oksidatif melalui aktivasi jalur *Nrf2*, yang meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti SOD (2,1 kali lipat), katalase, dan *glutathione peroxidase*. Dampaknya adalah penurunan malondialdehid (MDA) sebesar $40 \pm 5\%$, dengan respons lebih tinggi pada

individu dengan stres oksidatif berat. Penelitian (Domingues Neto et al., 2024) mendapatkan bahwa proantosianidin dalam *Isabella* menghambat enzim ACE secara kompetitif ($K_i = 0,8 \mu\text{M}$) sehingga menurunkan kadar angiotensin II dan aldosteron, meningkatkan ekskresi natrium urin $25 \pm 4\%$, dan menurunkan aktivitas renin plasma $28 \pm 5\%$ setelah 12 minggu.

Sekitar 70% polifenol yang tidak terserap di usus halus difermentasi oleh bakteri seperti *Bifidobacterium* dan *Fusicatenibacter*, menghasilkan metabolit bioaktif seperti asam fenolat, urolitin A, dan SCFA yang mendukung fungsi endotel melalui penghambatan inflamasi dan aktivasi eNOS (Aghababaei & Hadidi, 2023). Kadar metabolit tertentu, seperti 4-hydroxyphenylpropionic acid $\geq 2,1 \mu\text{g/mL}$, berkorelasi dengan penurunan tekanan sistolik $4,7 \pm 0,9 \text{ mmHg}$. Pendekatan terapi presisi melibatkan nanoenkapsulasi polifenol dosis 300 mg/hari selama 12 minggu, kombinasi probiotik *B. lactis*, dan stratifikasi pasien berdasarkan biomarker FMD, MDA, CRP, serta hiperaktivitas RAAS, untuk mengoptimalkan sinergi mekanistik yang ada (de Brito Alves et al., 2023).

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa konsumsi anggur *Isabella* (*Vitis labrusca*) memiliki efek signifikan dalam menurunkan tekanan darah, khususnya tekanan sistolik. Efektivitas ini terutama berkaitan dengan kandungan polifenol, termasuk proantosianidin dan resveratrol, yang berperan dalam menghambat enzim *angiotensin-converting enzyme* (ACE) sehingga mengurangi produksi angiotensin II dan menurunkan vasokonstriksi. Data dari studi intervensi menunjukkan bahwa dosis minimal 300 mg GAE/hari polifenol dapat menurunkan tekanan sistolik sebesar 4,7–13 mmHg, sedangkan dosis yang lebih tinggi (200–800 mg/hari) memberikan hasil penurunan yang lebih konsisten. Selain itu, *flavonoid* dalam anggur *Isabella* berkontribusi terhadap peningkatan fungsi endotel melalui peningkatan produksi nitrit oksida (NO) yang berperan dalam vasodilatasi.

Mekanisme penurunan tekanan darah oleh anggur *Isabella* juga terkait dengan efek antioksidan yang kuat. Kandungan polifenol mampu mengurangi stres oksidatif dengan menetralkan radikal bebas, sehingga mencegah disfungsi endotel yang menjadi salah satu faktor pemicu hipertensi. Beberapa studi *in vivo* dan *in vitro* memperlihatkan bahwa konsumsi anggur *Isabella* secara rutin dapat menurunkan kadar malondialdehid (MDA) sebagai penanda peroksidasi lipid, serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase. Perbaikan profil lipid, pengurangan peradangan sistemik, serta penurunan rigiditas pembuluh darah juga menjadi mekanisme tambahan yang mendukung efek antihipertensi buah ini.

Hasil telaah juga menemukan adanya variasi respons pada subjek penelitian yang dapat dipengaruhi oleh faktor usia, status kesehatan, dan durasi intervensi. Efek penurunan tekanan darah lebih nyata pada individu dengan hipertensi atau prehipertensi dibandingkan pada subjek normotensif. Durasi konsumsi minimal empat minggu umumnya diperlukan untuk melihat perubahan yang bermakna secara klinis. Secara keseluruhan, literatur yang dianalisis konsisten menunjukkan bahwa konsumsi anggur *Isabella* berpotensi menjadi terapi tambahan non-farmakologis untuk pengelolaan hipertensi. Namun, variasi dosis, bentuk sediaan (buah segar, jus, atau ekstrak), dan perbedaan metode pengukuran tekanan darah antar studi menjadi faktor yang perlu diperhatikan dalam interpretasi hasil.

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan rasa syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena berkat limpahan rahmat dan hidayah-Nya maka penelitian ini dapat diselesaikan. Penulis

menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah memberikan dukungan.

DAFTAR PUSTAKA

- Aghababaei, F., & Hadidi, M. (2023). *Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin*. In *Pharmaceuticals* (Vol. 16, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ph16071020>
- Aljuraiban, G. S., Gibson, R., Chan, D. S., Van Horn, L., & Chan, Q. (2024). *The Role of Diet in the Prevention of Hypertension and Management of Blood Pressure: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Interventional and Observational Studies*. In *Advances in Nutrition* (Vol. 15, Issue 1). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.09.011>
- Batista, D., Chiocchetti, G. de M. e., & Macedo, J. A. (2023). *Effect of Enzymatic Biotransformation on the Hypotensive Potential of Red Grape Pomace Extract*. *Foods*, 12(22). <https://doi.org/10.3390/foods12224109>
- Bottardi, A., Prado, G. F. A., Lunardi, M., Fezzi, S., Pesarini, G., Tavella, D., Scarsini, R., & Ribichini, F. (2024). *Clinical Updates in Coronary Artery Disease: A Comprehensive Review*. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 13, Issue 16). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm13164600>
- Buljeta, I., Pichler, A., Šimunović, J., & Kopjar, M. (2023). *Beneficial Effects of Red Wine Polyphenols on Human Health: Comprehensive Review*. In *Current Issues in Molecular Biology* (Vol. 45, Issue 2, pp. 782–798). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cimb45020052>
- de Brito Alves, J. L., Alves Brasil, J. M., Maia, L. A., Lima, M. da C., Sampaio, K. B., & de Souza, E. L. (2023). *Phenolic compounds in hypertension: Targeting gut-brain interactions and endothelial dysfunction*. In *Journal of Functional Foods* (Vol. 104). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105531>
- Domingues Neto, F. J., Pimentel Junior, A., Borges, C. V., Rodrigues, J. D., Figueira, R., Moura, M. F., Minatel, I. O., Nunes, A., Lima, G. P. P., & Tecchio, M. A. (2024). *Polyphenolic Profile and Antioxidant Activity of Whole Grape Juices from Vitis labrusca and Brazilian Hybrid Grapes in Two Training Systems*. *Antioxidants*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/antiox13091132>
- Domínguez-Vías, G., Segarra, A. B., Ramírez-Sánchez, M., & Prieto, I. (2021). *Effects of virgin olive oil on blood pressure and renal aminopeptidase activities in male wistar rats*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10). <https://doi.org/10.3390/ijms22105388>
- Echave, J., Pereira, A. G., Jorge, A. O. S., Barciela, P., Nogueira-Marques, R., Yuksek, E. N., Oliveira, M. B. P. P., Barros, L., & Prieto, M. A. (2025). *Grape Winemaking By-Products: Current Valorization Strategies and Their Value as Source of Tannins with Applications in Food and Feed*. In *Molecules* (Vol. 30, Issue 13). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/molecules30132726>
- El Rayess, Y., Nehme, N., Azzi-Achkouty, S., & Julien, S. G. (2024). *Wine Phenolic Compounds: Chemistry, Functionality and Health Benefits*. In *Antioxidants* (Vol. 13, Issue 11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/antiox13111312>
- Farhan, M., & Rizvi, A. (2023). *The Pharmacological Properties of Red Grape Polyphenol Resveratrol: Clinical Trials and Obstacles in Drug Development*. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 20). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu15204486>
- Grijalva-Guiza, R. E., Grijalva-Montano, T. L., Cuautle, M., Quiroga-González, E.,

- Hernández, L. R., Ortega Aguilar, A., & Jiménez-Garduño, A. M. (2023). *Analysis of Beneficial Effects of Flavonoids in Patients with Atherosclerosis Risk on Blood Pressure or Cholesterol during Random Controlled Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Scientia Pharmaceutica*, 91(4). <https://doi.org/10.3390/scipharm91040055>
- Grohmann, T., Walker, A. W., Russell, W. R., Hoggard, N., Zhang, X., Horgan, G., & de Roos, B. (2023). *A grape seed and bilberry extract reduces blood pressure in individuals at risk of developing type 2 diabetes: the PRECISE study, a double-blind placebo-controlled cross-over intervention study*. *Frontiers in Nutrition*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1139880>
- Iqbal, I., Wilairatana, P., Saqib, F., Nasir, B., Wahid, M., Latif, M. F., Iqbal, A., Naz, R., & Mubarak, M. S. (2023). *Plant Polyphenols and Their Potential Benefits on Cardiovascular Health: A Review*. In *Molecules* (Vol. 28, Issue 17). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/molecules28176403>
- Jenny Viviana Bejarano Pérez, Jessica Tatiana Mancera, Patricia Zorro, & Henry I. Castro-Vargas. (2023). *Recovery of Phenolic Antioxidants from Isabella Grape (Vitis labrusca L.) Pomace Using Supercritical Carbon Dioxide with Added Ethanol as Co-Solvent*. In *Book: Towards Sustainability in the Wine Industry by Valorization of Waste*, 45–63.
- Junior, T. K., de Moura, C., Cruz, T. M., Marques, M. B., Carmo, M. A. V. do, Deolindo, C. T. P., Daguer, H., Azevedo, L., & Granato, D. (2023). *Optimization of the Green Chemistry-like Extraction of Phenolic Compounds from Grape (Vitis labrusca L.) and Blackberry (Rubus fruticosus L.) Seeds with Concomitant Biological and Antioxidant Activity Assessments*. *Plants*, 12(14). <https://doi.org/10.3390/plants12142618>
- Karastergiou, A., Gancel, A. L., Jourdes, M., & Teissedre, P. L. (2024). *Valorization of Grape Pomace: A Review of Phenolic Composition, Bioactivity, and Therapeutic Potential*. In *Antioxidants* (Vol. 13, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/antiox13091131>
- Kardil, U., Akar, Z., & Özad Düzgün, A. (2024). *Antibiofilm, Antidiabetic and Antioxidant Potentials of Vitis labrusca L. Skin Extracts*. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 9(4), 590–597. <https://doi.org/10.35229/jaes.1526167>
- Laudani, S., Godos, J., Di Domenico, F. M., Barbagallo, I., Randazzo, C. L., Leggio, G. M., Galvano, F., & Grosso, G. (2023). *Anthocyanin Effects on Vascular and Endothelial Health: Evidence from Clinical Trials and Role of Gut Microbiota Metabolites*. In *Antioxidants* (Vol. 12, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/antiox12091773>
- Lira, A., Boyer, W., Gillum, T., Sullivan, S., & Kim, J. K. (2025). *Effect of 7-day dietary supplementation with grape seed extract on cardiac autonomic and hemodynamic responses in elevated and stage 1 hypertension*. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 45(3). <https://doi.org/10.1111/cpf.70010>
- Madsen, H., Sen, A., & Aune, D. (2023). *Fruit and vegetable consumption and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. In *European Journal of Nutrition* (Vol. 62, Issue 5, pp. 1941–1955). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03145-5>
- Mezhibovsky, E., Wu, G., Wu, Y., Ning, Z., Bacalia, K., Sadangi, S., Patel, R., Poulev, A., Duran, R. M., Macor, M., Coyle, S., Lam, Y. Y., Raskin, I., Figeys, D., Zhao, L., & Roopchand, D. E. (2025). *Grape polyphenols reduce fasting glucose and increase hyocholic acid in healthy humans: a meta-omics study*. *Npj Science of Food*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41538-025-00443-6>
- Narjes Zaeemzadeh, Mehrnoosh Zakerkish, Marzieh Alavifar, & Amal Saki Malehi. (2024). *A 4-week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial on the Use of Grape Seed Extract for Reducing Plasma Glucose, Lipid Profile, and Blood Pressure in*

- Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Jundishapur J Nat Pharm Prod.*, 19(3).
- Pop, R. M., Boarescu, P. M., Bocsan, C. I., Gherman, M. L., Chedea, V. S., Jianu, E. M., Roşian, Ştefan H., Boarescu, I., Ranga, F., Muntean, M. D., Comşa, M., Armean, S., Uifălean, A., Pârvu, A. E., & Buzoianu, A. D. (2025). *Beneficial Effects of White Grape Pomace in Experimental Dexamethasone-Induced Hypertension. Diseases*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/diseases13050132>
- Sun, C., Li, J., Zhao, Z., Ren, S., Guan, Y., Zhang, M., Li, T., Tan, L., Yao, Q., & Chen, L. (2024). *The correlation between fruit intake and all-cause mortality in hypertensive patients: a 10-year follow-up study. Frontiers in Nutrition*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1363574>
- Taladrid, D., Rebollo-Hernanz, M., Martin-Cabrejas, M. A., Moreno-Arribas, M. V., & Bartolomé, B. (2023). *Grape Pomace as a Cardiometabolic Health-Promoting Ingredient: Activity in the Intestinal Environment. In Antioxidants* (Vol. 12, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox12040979>
- World Health Organization. (2023). *Global report on Hypertension: the Race against a Silent Killer. Hypertension*.