

‘hayatın damlası...’



Abidin Tatlı®

**Researcher Writer
Degustation, Instructor And Degustator**

Polifenoller ve İnsan Sağlığı Hastalığın Önlenmesi ve Eylem Mekanizmaları

ÜRÜN GRUBU
MARKA
AMBALAJLAR

YÜKSEK POLİFENOLLER
ABİDİN TATLI
250 ML - 500 ML

ABİDİN TATLI YÜKSEK POLİFENOLLÜ BEBEK + NATÜREL SIZMA ZEYTİNYAĞLARI

Zeytinyağı markamızın yaşam damlası “Sağlıklı Natürel Sızma Zeytinyağı” adını verdiğimiz kategoriye düşmektedir. Yüksek seviyede Polifenoller içerdiği ve son dönemde yeni onaylanmış düzenleme olan “**AB Sağlık Beyanı**”na uygundur.

2012 yılında, Avrupa Birliği, Zeytinyağı Polifenollerini ile ilgili sağlık talebini onaylayarak bu kategorideki Zeytinyağlarına "**Hayatın Damlası**" ismini verdi.

Polifenoller ve İnsan Sağlığı

Hastalığın Önlenmesi ve Eylem Mekanizmaları

David Vauzour, Ana Rodriguez-Mateos, Giulia Corona, Maria Jose Oruna-Concha ve
Jeremy P. E. Spencer *

ÖZET

Polifenoller, bitkilerde her yerde bulunur ve düzenli tüketimleri, kanser, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve nörodejeneratif bozukluklar gibi birtakım kronik hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Doğrudan antioksidan etkiler göstermek yerine, polifenollerin bu faydalı özellikleri ifade ettikleri mekanizmalar, normal ve patolojik koşullar altında hücre işlevine aracılık eden hücresel sinyal yolları ve ilgili makine ile olan etkileşimlerini içeriyor gibi görünmektedir. Biz, MAP kinazı (ERK, JNK, p38) ve PI3 kinaz / Akt sinyal dizileri gibi iki yolla etkileşimlerinin, normal ve anormal hücre fonksiyonlarını etkileyebileceğini, böylece başlatma ve ilerleme sürecindeki hücresel süreçleri etkilediğini gösteriyoruz. Kanser, CVD ve nörodejenerasyon. Örneğin, nöronlarda ERK'yi aktive etme yetenekleri, her ikisi de Alzheimer hastalığının progresyonunu etkileyen nöronal sağkalımı ve bilişsel güçlenmelerin ilerlemesine neden olurken, vasküler endotel hücrelerinde polifenoller tarafından ERK aktivasyonu, nitrik oksit üretimini, kan basıncını ve nihai olarak CVD'ı etkiler risk. Bu derlemenin odak noktası, kanser, kardiyovasküler hastalık ve nörodejenerasyonun önlenmesinde polifenollerin oynadığı role genel bir bakış sağlamaktır. Epidemiyolojik veriler, insan müdahalesi çalışma bulguları ve bu eylemleri destekleyen hayvan ve in vitro çalışmalar sunmaktayız ve her durumda, hücresel seviyedeki eylemlerinin fizyolojik etkilerini nasıl desteklediğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: polifenoller, kanser, kardiyovasküler hastalık, nörodejenerasyon, ileri glikasyon son ürünleri, sinyal yolları

1. Giriş

Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek diyetle alınan polifenollerin, kardiyovasküler hastalık (KVH), spesifik kanser formları [1] ve nörodejeneratif hastalıklar [2] dahil olmak üzere bir dizi hastalık riski ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Özellikle, flavonoidler olarak bilinen bir grup polifenol, birçok insan, hayvan ve in vitro çalışmada faydalı etkiler ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır [3]. Kardiyovasküler sağlık ile ilgili olarak flavonoidler, lipid metabolizmasını değiştirir [4], düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu inhibe eder [5], aterosklerotik lezyon oluşumunu azaltabilir [6] trombosit agregasyonunu inhibe eder [7], vasküler hücre adezyon molekül ekspresyonunu azaltabilir [8], Endotel fonksiyonunu iyileştirir [9] ve kan basıncını düşürür [10]. Bununla birlikte, flavonoidlerin yararlı kognitif etkiler göstermeleri ve spesifik yaşla ilişkili nörodejenerasyonu [11] tersine çevirmek ve tümör hücrelerinde apoptozu indüklemeye yeteneği de dahil olmak üzere çeşitli kanser önleyici etkiler göstermek olduğu gösterilmiştir [12,13,14], Kanser hücre proliferasyonunu inhibe etmekte [15,16] ve anjiyogenezi ve tümör hücrelerinin istilasını önlemektedir [17]. Bu gözden geçirme, bu üç kronik hastalık bağlamında polifenollerin rolüne ilişkin kanıtları ve bununla birlikte, etkinliklerini in vivo uyguladıkları olası modları ayrıntılarıyla açıklayacaktır.

2. POLİFENOLLER VE KANSER

Kanser, hücre büyümesi ve metabolizmasının kontrolünde bir bozuklukla ilişkili bir grup hastalık anlamına gelir [18]. Gerçektende, hücresel proliferasyonun dengesiz kontrolü, kanser hücrelerinin temel bir özelliğidir ve bu nedenle, kanser hücresi çoğalmasını inhibe edebilen herhangi bir molekül potansiyel bir kemo önleyici madde olarak da yararlı olabilir [19,20,21,22]. Göğüs (çoğunlukla kadınlar), akciğer, kolorektal ve prostat kanseri tüm yeni vakaların yarısından çoğunu oluştursa da, birçok farklı kanser türü vardır. Meyve ve sebzelerin günlük olarak yüksek bir miktarda alınmasının kanserin başlamasını ve progresyonunu önlemesine yardımcı olduğuna inanılmaktadır.

Vaka kontrol çalışmaları, son 20 yılda düzenli meyve ve sebze tüketimi ile çeşitli kanser türlerinin gelişimi arasında ters korelasyon gösterdi [23,24]. Daha yakın zamanlarda, büyük kohort araştırmalarından elde edilen veriler, bu epidemiyolojik birliktelikleri doğrulamak için bazı yollar atmıştır [25,26,27,28,29]. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda meyve ve sebze alımından dolayı mesane, pankreas ve mide kanseri insidansında herhangi bir azalma olmadığını bildiren ve yakın tarihli bir epidemiyolojik çalışmanın hayır ya da hayır için kanıt sağladığı yönünde bir tartışma olduğu belirtilmektedir [30,31,32]. Az, meyve ve sebze alımı ile toplam kanser riski arasındaki ilişki [25,33]. Buna rağmen belirli meyvelerin veya sebzelerin veya bunlarda bulunan spesifik polifenollerin kanser gelişimine karşı, özellikle de en yüksek konsantrasyonda olacak gastrointestinal sistemde koruyucu etkileri gösterebileceği düşünülmektedir. Aslında birçok çalışma, çeşitli polifenol bakımından zengin meyvelerin ve sebzelerin kolon kanseri gelişimine karşı koruyucu olarak etkili olduğunu göstermiştir [34,35].

Hücresele seviyede çay, kırmızı şarap, kakao, meyve suları ve zeytinyağında bulunan polifenollerin karsinogeneze ve tümör gelişimine etkisi hakkında iyi kanıtlar vardır [36]. Örneğin, reaktif ara maddeler [37] ile aktif karsinojenleri ve mutajenleri [38] etkileştirebilirler, hücre döngüsü ilerlemesini kontrol etmede rol oynayan anahtar proteinlerin aktivitesini modüle edebilirler [39] ve birçok kansere bağlı genlerin ekspresyonunu etkileyebilirler [40]. Belki de en önemlisi, yeşil çay flavanollerinin antikanser özellikleri hayvan modellerinde [41], insan hücre çizgilerinde [42] ve insan müdahale çalışmalarında [43] bildirilmiştir. Ayrıca, safra yollarının [44], mesane [45], göğüs [46] ve kolonun [47] kanser riskini önemli ölçüde azaltmak için yeşil çay tüketimi önerilmiştir. Yeşil çay ile ilişkili anti kanser özelliklerinin birçoğunda, apoptozu indüklediği ve hücre döngüsü düzenleyici proteinlerin ekspresyonunu değiştirerek kanser hücresi büyümesini inhibe ettiği gösterilen flavanol, epigallocatekin galat (EGCG) aracılığıyla olduğuna inanılmaktadır Hücre çoğalması, transformasyon ve metastazda rol alan sinyal proteinleri [48]. Flavonoidlere ilaveten, fenolik alkoller, lignanlar ve secoiridoidler (hepsi zeytinyağında yüksek konsantrasyonda bulunur) anti-kanserojen etkileri indüklediği düşünülmektedir [49] ve hayvanlarda geniş bağırsak kanseri hücresi modellerinde [50] bildirilmiştir [51,52] ve insanlarda [49]. Bu etkilere, zeytinyağı fenoliklerinin insan kolon adenokarsinom hücrelerindeki başaltımı, terfi ettirmeyi ve metastazını inhibe etme kabiliyeti ve [53,54] önemli olan COX-2 ve Bcl-2 proteinlerinin ekspresyonunu aşağı regüle etme yeteneği aracılığıyla edebilir Kolorektal karsinogenezdeki rolü [50] (Şekil 1).

Polifenoller, kanserojenik ajanların uzaklaştırılması [37,49], kanser hücresi sinyalizasyonunun modülasyonu [48,55] ve hücre döngüsü ilerlemesinin modüle edilmesi [15,16], apoptozun teşvik edilmesi de dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla bu anti kanser etkilerini uygulayabilir [12, 13, 14] ve enzimatik aktivitelerin düzenlenmesi [56]. Örneğin, polifenollerle glutatyon peroksidaz, katalaz, NADPH-kuinon oksidoredüktaz, glutatyon S-transferaz ve / veya sitokrom P450 enzim aktivitesinin artırılması, kanserojenik ajanların detoksifikasyonuna yardımcı olabilir [57]. Dahası, kanser hücresinde yer alan sinyal yollarının [58, 59, 60] (yani, MAPK kinaz ve PI3 Kinaz) aktivitesini modüle edebilirler.

Çoğalma [61,62,63]. MAPK sinyal yolağı, geniş bir insan kanser spektrumundaki hücrelerin büyümesini ve hayatta kalmasını düzenleyen merkezi rolü ve transkripsiyon sonrası ve transkripsiyon sonrası rolünü temel alarak, antikanser tedavileri için cazip bir yol olarak görülmüştür [64] COX-2'nin aktivasyonu [65] (Şekil 1).

Bu bağlamda, bazı polifenollerin, p38 / CREB sinyallemesinin inhibisyonu, COX-2 ekspresyonunda bir düşüş ve bir G2 / M faz hücre döngüsü bloğunun uyarılması yoluyla kolon adenokarsinoma hücrelerinin büyümesi üzerinde güçlü bir inhibitör etki gösterdiği gösterilmiştir [55]. Buna ek olarak, hidroksitirazol [66], epikateşin ve dimer B2 [67]'nin, ERK1 / 2 fosforilasyonunu ve aşağı akım siklin D1 ekspresyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği, hücre döngüsü ilerlemesinde bir blok oluşturduğu gösterilmiştir (Şekil 1).

Alternatif olarak, hidroksitirazol ve EGCG gibi çay flavanollerini gibi polifenollerin, kolorektal kanserde kolorektal neoplazi ile ilişkili COX-2 aşırı ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir [68,69,70,71].

Polifenollerin, kronik hastalığa karışan hücrelerel sinyal yollarıyla etkileşimi. Flavonoid ile indüklenen aktivasyon ve / veya MAP kinaz ve PI3 kinaz sinyallemesinin inhibisyonu, gen ekspresyonunu yönlendiren transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açar. Örneğin, flavonoidler ile ERK / Akt ve aşağı akım transkripsiyon faktörü CREB'nin aktivasyonu nöronal canlılığı ve sinaptik plastisitenin nörodejeneratif süreçleri etkileyebilecek değişiklikleri teşvik edebilir. JNK, ASK1 ve p38 yollarının polifenole bağlı inhibisyonu hem nöronlarda hem de apoptozun inhibisyonuna ve mikroglia (indirgenmiş iNOS'ta nöroinflamatuvar reaksiyonların azalmasına) yol açar

Ifade ve HAYIR • serbest bırakma). Alternatif olarak, sinyalleme ile etkileşimleri, vaskülatürde nitrik oksit salımını kontrol eden ve dolayısıyla KVH riskini etkileyen eNOS gibi proteinlerin doğrudan aktivasyonuna neden olabilir.

Tümörler ayrıca, proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonuna ve gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE'lerin) ortaya çıkmasına yol açabilen, glikoz alımındaki bir artış ve yüksek bir glikoliz oranı ile karakterizedir. Nitekim, çeşitli insan tümörlerinde AGE'lerin, N-karboksimetilysin (CML) ve argipirimidin'in ölçümü, kanser ilerlemesindeki rolüne bağlıdır [72]. Bazı polifenoller hem in vivo hem de in vitro AGE oluşumuna karşı koymak için önerilmiştir ve bu nedenle bunların karsinogenez üzerindeki etkilerini sınırlayabilir [73,74,75,76]. Dahası, RAGE gibi AGE'ler için reseptörler, kanser hücresi invazyonu ve metastazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamıştır [77,78] (Şekil 2) ve EGCG gibi flavoller RAGE ile ilgili bloke ederek kanser hücre çoğalmasını inhibe edebilir Sinyal verme [79].

Gelişmiş Glcation Endproducts (AGEs) ve flavonoidlerin oluşumunu inhibe edebilecek sitelerin oluşumu (*). Bunlar, monosakarit otoksidezasyonu, glikasyon, glikoksidasyon ve AGE reseptör bağlanmasını içerir ve bu da iltihap mediatörlerinin aktivasyonu ve salınımı ile sonuçlanır.

3. POLİFENOLLER VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

Kalp ve damar hastalığı (KVH), özellikle koroner kalp hastalığı ve inme, gelişmiş ülkelerde ölümlerin önemli bir nedenidir [80]. CVD, çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin başlangıç, ilerleme ve gelişmesinde rol oynadığı, kronik, çok etmenli bir hastalıktır. Örneğin, sigara, yüksek doymuş yağ diyetleri ve fiziksel hareketsizlik, KVH riskini artırdığı bilinen iyi bilinen çevresel faktörlerdir [81,82,83,84]. Bu dizi ve faktörlerin çeşitliliği, örneğin belirli bir diyet besin maddesi gibi bireysel bir faktörün KVH'nin ilerlemesine olan etkisini keşfetmeyi zorlaştırıyor. Buna rağmen, sayısız epidemiyolojik ve beşeri müdahale çalışmaları, meyveler, sebzeler, kakao, çay ve şarap gibi polifenol bakımından zengin gıdaların düzenli tüketilmesinin insanlarda kalp-koruyucu etkileri olabileceğini önermektedir [85,86,87,88,89,90,91,92,93,94]. Prospektif çalışmalar, flavonoidlerin, flavonların ve flavanollerin alımı ile koroner arter hastalığı [95] ve antosiyanin ve flavanon alımının azalması ile KVH'ye bağlı mortalitenin azalması arasında bir korelasyon olduğunu

göstermiştir[90]. Dahası, meta analizler günde üç bardak çay tüketiminin KVH riskini %11 düşürdüğünü [96] ve düzenli, orta düzeyde kırmızı şarap tüketiminin KVH riski% 32 oranında azaldığını gösterdi [97]. Bununla birlikte, KVH bağlamında hangi polifenollerin aktif veya en aktif oldukları üzerinde önemli tartışmalar devam etmektedir. Nitekim, yakın tarihli bir sistematik inceleme soya ve kakao flavonoidlerinin kardiyovasküler riski azaltmada en etkili etkiye sahip olduğu [98], diğer polifenollerin ise etkisiz olduğu sonucuna varmıştır [87,99,100,101]. Bu tutarsızlıkların nedenleri, farklı beslenme alımı anketleri ve gıda kompozisyon tablolarının kullanılması, incelenen polifenol seviyeleri ve türleri arasındaki farklılıklar ve iyi beslenen popülasyonlar ve popülasyonlar gibi araştırılan popülasyon farklılıkları gibi bir dizi faktöre bağlı olabilir Yüksek polifenol alımı etkisi göstermez [102].

Çeşitli insan, hayvan ve hücre çalışmaları, polifenollerin trombosit agregasyonunu inhibe ederek endotel fonksiyonunu [108,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121] iyileştirerek kan basıncını [98,106,107,108,109,110,111] düşürerek anti oksidan savunmasının indüksiyonu [103,104,105] yoluyla vasküler sistem üzerinde yararlı etkiler gösterebileceğini ileri sürmüştür [107,122,123,124] ve düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonu [105,125] ve inflamatuvar yanıtları azaltarak [126,127]. Panama'daki San Blas Adası'ndaki Kuna Amerinds'te, günlük olarak flavanol içeren kakao alımı, hipertansiyon ve KVH görülme sıklığını belirlemede nedensel bir faktör olarak bulundu [128]. Bu bulguları destekleyen son üç meta-analiz, flavanol açısından zengin kakao- lonun kan basıncını düşüren kapasitesini doğruladı [98,106,110]. Yüksek siyah çay tüketimi ve azalan kan basıncı arasında bir korelasyon rapor edilmesine rağmen [129,130], çay polifenollerinin etkileri daha az tutarlı olduğunu ortaya koymuştur; raporlar hem kan basıncını düşürdüğünü [131] hem de hayvan modellerinde hiçbir etkiye sahip olmadığını belirtmektedir [132]. Ayrıca kakaolu bu çalışmaların aksine, çay tüketiminin kan basıncına olan kısa vadeli etkisini araştıran insan müdahale çalışmaları, olumlu etkileri göstermekte başarısız olmuştur [133,134,135,136] ve kırmızı şarap ya da üzümün tansiyon üzerindeki etkileri konusunda tutarsız veriler bulunmaktadır [88,89,111,137,138,139,140]. Bununla birlikte, genel olarak, endotel fonksiyonları ve KVH riski açısından kakao, mor üzüm suyu, çay ve kırmızı şarap tüketiminin kısa vadeli ve uzun vadeli faydalarını destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır. [104.108.112.113.114.115.133.135.141.142.143.144.145.115.133].

Vasküler fonksiyon üzerine polifenollerin harekete geçirilmesi için önerilen bir mekanizma, nitrik oksit sentaz (eNOS) düzeylerini ve aktivitesini modüle ederek endotele olan nitrik oksit (NO) biyo yararlanımı [112,146,147,148,149,150] içerir (Şekil 1). Bunun için polifenollerin fizyolojik konsantrasyonlarını kullanarak aortik halka deneyleri, polifenollerin endotel bağımlı gevşemeye neden olduğunu göstermiştir [148,151,152,153,154,155,156].

Vasküler nitrik oksidin bu düzenlenmesi, polifenollerin, eNOS fosforilasyonu ve takip eden NO üretimi üzerine PI3-kinaz / Akt yolu ve hücre içi Ca + 2 gibi kinaz sinyal yolları ile etkileşime girme kabiliyetini içerdiği düşünülmektedir [157,158] (Şekil 1). eNOS'u aktive etmenin yanı sıra birçok polifenolün, prostasiklin üretimini indüklemek, endotelin-1 ve endotel NADPH oksidaz [149,159,160,161,162] 'yi inhibe etmek ve anjiyogenezi ve vasküler hücrelerin ve matris metalloproteinazın migrasyonunu ve çoğalmasını inhibe etmek için eNOS ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (MMP) aktivasyonu [158]. Ayrıca trombosit agregasyonunu [163,164] kakao, mor üzüm suyu, kırmızı şarap, siyah çay, kahve ve frenk üzümü müdahalelerinin trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu akut ve kronik olarak inhibe etmesiyle önlediği öne sürülmüştür [107,122,123,164,165,166,167,168,169]. Son olarak, flavanoller ve flavonoller, RAGE ile MAPK sinyali düzenlemesi ve NF-kB gibi transkripsiyon faktörlerinin aşağı regülasyonu yoluyla AGE ile ilişkili vasküler hasarı [170,171] önlemek için etki gösterebilir ve NADPH oksidazın baskılanmasına yol açabilir [173].

4. POLİFENOLLER VE NÖRODEJENERASYON

Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklar, yaşla birlikte hem Alzheimer hastalığının [174,175] hem de Parkinson hastalığının [175,176,177] prevalansının artması nedeniyle yaşlanan toplumlarımızda artan bir problemi temsil etmektedir. Bu ve diğer nörodejeneratif bozukluklar, nöroinflamasyon, glutamaterjik eksitotoksisite, oksidatif stres artışları, demir ve / veya endojen antioksidanların tükenmesi gibi çok faktöryel olaylar tarafından tetiklenir [178,179,180]. Bu hastalıkların beslenme modülasyonu açısından, epidemiyolojik çalışmalar, ılımlı şarap tüketiminin Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere bazı yaşa bağlı nörolojik hastalıkların insidansını azaltabileceğini önermektedir [181,182,183]. Ayrıca, flavonoid açısından zengin gıdalar ve / veya içeceklerin düzenli olarak alınması demans riskinde% 50 azalma ile ilişkilendirilmiştir [184], yaşla birlikte bilişsel performansın korunması [185,186], Alzheimer hastalığının başlangıcında bir gecikme [187] ve Parkinson hastalığının gelişme riskinde azalma [2] bulunmaktadır.

Birçok çalışma, sistemik dolaşımdaki polifenollerin biyoyararlanımı bildirmiştir [188,189,190,191]. Beyindeki biyoyararlanım dereceleri ile ilgili olarak daha az bilinirken, hesperetin, naringenin ve bunların in vivo metabolitleri gibi flavanonların, ilgili in vitro ve in situ modellerde BBB'yi aştığı gösterilmiştir [192]. Dahası, yaban mersini ile beslenmeyi takiben sıçan [193] ve domuz [194,195]'in korteksinde ve serebellumunda birkaç antosiyanin de tespit edilmiştir. Birlikte, bu sonuçlar polifenollerin yapılarına bağlı olarak değişen derecelerde olsa da BBB'yi çaprazlama kabiliyetine sahip olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, bu bileşiklerin doğrudan nöroprotektif ve nöromodülatör etkiler için aday olması muhtemeldir.

Flavonoidler savunmasız nöronların korunması, varolan nöronal fonksiyonun artırılması ya da nöronal rejenerasyonu uyarmak da dahil olmak üzere beyni çeşitli şekillerde korumak için harekete geçebilir [196]. Örneğin polifenollerin nöronları oksidatif strese karşı koruduğu gösterilmiştir [197] ve A β ile uyarılan nöronal hasar [198] ve polifenol açısından zengin Ginkgo biloba ekstrelerinin hipokampal nöronları nitrik oksitten koruyarak nöroprotektif oldukları gösterilmiştir [199]- ve beta-amiloid kaynaklı nörotoksisite [200]. Dahası, antosiyaninler ve izoflavonlar [201,202] normal [203] ve anormal beyin yaşlanması sırasında birikim AGE'leriyle ilişkili nörodejenerasyonu azaltabilir [204]. Parkinson hastalığı bağlamında, turuncgil flavanon tangeretin'in, 6-hidroksidopamin lezyonunu takiben, nigro-striatal bütünlüğü ve işlevselliği koruması, Parkinson'la ilişkili altta yatan patolojiye karşı potansiyel bir nöroprotektif ajan görevi görebileceğini düşündürmektedir.

Hastalık [205]. Flavonoidlerin ortaya çıkardığı nörokorumaya ek olarak, kafeik asit ve tirosol gibi fenolik bileşiklerin in vitro 5-S-sisteinil-dopamin [206] ve peroksinitrit nörotoksisitesine [207] karşı koruma sağladığı da gösterilmiştir.

Ayrıca, bellek, öğrenme ve genel bilişsel yeteneği iyileştiren polifenol potansiyeline giderek artan bir ilgi vardır [208,209,210,211]. İnsan araştırmaları sebze ve meyvelerin hafıza [212,213,214] ve depresyonu [215] etkileyebileceğini ve çileklerin, özellikle de yaban mersini ve çileklerin yaşla ilişkili durumun tersine çevrilmesinde etkili olduğunu düşündüren geniş bir hayvan davranışı kanıtı olduğunu ileri sürmüşlerdir [216,217,218,219,220,221], nesne tanıma belleğini iyileştirmede [222] ve engelleyici korku koşullamasını modüle etmekte [220,221]. Flavonoid açısından zengin gıdaların ve içeceklerin yaşlı hayvanlarda psikomotor etkinlik üzerindeki olumlu etkileri de bildirilmiştir [217,223]. Çileklere ek olarak, çayın [35,224], nar [225], Ginkgo biloba [226,227,228,229,230,231,232,233,234,235] ve quercetin, rutin [236] ve fisetin [237] gibi saf flavonoidlerin nöronal ve davranışsal yaşlanmanın tersine çevrilmesinde faydalı olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca, Ginkgo biloba, yüksek doz alımlı sıçanlarda, yaşlanmış farelerde pasif kaçınma öğrenmenin kısa süreli olmasına rağmen uzun vadeli olmamasına neden olan inhibitör kaçınma koşullanmasını desteklediği gösterilmiştir [238,239].

Polifenollerin kognisyon ve nörodejeneratif süreçlere olan etkileri, gen ekspresyonunu etkileyen ve hücre ölüm mekanizmalarına müdahale eden nöronal ve glial sinyal yolları ile etkileşimleri yoluyla ortaya çıkmaktadır [233,234]. Örneğin, flavonoidler, p38 veya ERK1 / 2 [226,240] gibi MAPK sinyal zincirlerinin inhibisyonu yoluyla protein ve lipid kinaz sinyal yollarının [209,232,234] doğrudan modülasyonunu uygulayabilir (Şekil 1). Flavonoidlerin bu kinazlar üzerindeki etkileri, p38 sinyaline yanıt veren ve iNOS indüksiyonunda rol alan [242] nükleer faktör-Kappa B (NF-κB) [202,241] de dahil olmak üzere aşağı akım transkripsiyon faktörlerini [240] etkileyebilir [242]. Bu, SSS'de nöroinflamatuvar cevabın belirlenmesinde sinyal yolları, transkripsiyon faktörleri ve sitokin üretimi arasında karşılıklı etkileşimin olabileceğini düşündürmektedir (Şekil 1). Buna ek olarak, nöronal sinyaller üzerindeki flavonoidlerin eylemleri, AGE'ler tarafından indüklenen nörotoksositeye karşı koruma yeteneğine aracılık edebilir [243].

5. ÖZET

Polifenoller, bitkilerde her yerde bulunur ve dolayısıyla insan diyetinde nispeten yüksek miktarlarda tüketilirler. Son 20 yılda, birkaç sınıf polifenolik bileşiğin, özellikle flavonoidlerin potansiyel sağlık etkileri açısından önemli miktarda veri ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, polifenollerin biyoyararlanımının makul anlayışları ve bu gibi faydaları in vivo uyguladıkları mekanizmalar da tespit edilmiştir. Bu mekanizmaların, hücrelerin normal işleyişinde önemli olan bir dizi hücresel sinyal yolağı ile etkileşim içerdiği düşünülmektedir. Bu tür etkileşimler, bu yolları, kronik hastalık ilerlemesiyle ilgili çeşitli patojenik süreçleri kontrol edecek şekilde modüle ettiği görülmektedir. Bu bağlamda, polifenoller, özellikle flavonoidler, bir MAPK inhibitörü olan PD98059 ve bir fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3) inhibitörü olan LY294002 gibi hücre sinyalleme kaskadlarının inhibitörlerine yapısal olarak benzer. Nitekim, ikinci inhibitör quercetin'in yapısına göre modellendi [244]. LY294002 ve quercetin, enzimin ATP bağlama cebine sığar ve B halkasındaki hidroksil gruplarının sayısının ve ikamesinin ve C2-C3 bağının doymamışlığının derecesinin, bu özel biyoaktivitenin önemli belirleyicileri olduğu görülür. Bu bağlamda, quercetin ve bazı in vivo metabolitlerinin, quercetin ve onun metabolitleri ile tutarlı olan ve PI3-kinaz aktivitesini inhibe eden bir etki mekanizması olan Akt / protein kinaz B (PKB) sinyal yollarını [245] inhibe ettiği önerilmiştir.

Polifenollerin hücrelerle nasıl etkileşime girdiğini daha iyi anlamamıza rağmen, hassas hücresel hedefler ve etki mekanizmaları oluşturulabilmesi için hala uzun bir yol var. Biyolojik belirteç değerlendirmeleri ve farmakolojik araçların in vivo kullanımı (yani, spesifik enzim inhibitörleri, reseptör agonistleri veya antagonistleri) yoluyla çeşitli kanıtlar kanıtları çeşitli potansiyel etki mekanizmalarını göstermiş olsa da kapsamlı bir ispat ve kesin bir anlayış henüz kurulmamıştır. Bu, temelde, polifenollerin biyolojik aktivitelerini in vivo uyguladığı etki mekanizmalarının aydınlatılmasını amaçlayan in vitro araştırmalardan elde edilen güncel verilerle ilgili önemli sınırlamalara ilişkindir. Çoğu durumda, in vitro veri, polifenol biyo aktivitesi ile ilgili olarak, bitki / gıda özütlerinin veya izole edilmiş yerli bileşiklerin direkt kullanımı yoluyla elde edilmiştir, bu polifenollerin maruz kaldığı absorpsiyon ve metabolizma süreçlerini hesaba katmayan bir uygulamadır insanlarda. Bu nedenle, aynı hücre sistemlerinde polifenollerin fizyolojik metabolitlerinin aktivitesi ile ilgili herhangi bir veri toplanmamışsa, sayısız polifenolü vücuttaki eylemler ile ilişkilendiren in vitro verilerin zenginliğini ve çeşitli hastalık süreçlerine etkilerini yorumladığında dikkatli olunmalıdır. Örneğin insanlarda belirli bir polifenolün emilmesine dair bir kanıt bulunmuyorsa, kardiyovasküler sistem ve/veya beyin kültürlü hücrelerine maruz bırakılarak biyolojik etkileri konusunda anlamlı bir fikir sahibi olabilir mi? Spesifik istisnalar vardır, örneğin polifenollerin absorpsiyon ve metabolizma geçirmeksizin hücrelerle doğrudan temasa gelebileceği gastrointestinal sistem. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotu da yaygın şekilde metabolize olduğunda, in vivo bir etki mekanizması üzerinde sonuçlanmadan önce bu etkileri göz önüne alması gerekirken, polifenollerin ve polifenol ekstraktlarının

kolon kanseri hücreleri üzerindeki etkilerini araştırmak belki de ilgilidir. Bu ve diğer kısıtlamalar, in vitro verilerin, flavanollerin ve procyanidinlerin, insanlardaki in vivo etkilerin anlamalı iç görüşü ve mekanik anlayışı üzerindeki biyolojik etkileri üzerindeki çevirisini önemli ölçüde engellemektedir.

İnsanlarda polifenollerin biyolojik fonksiyonları için olan olay birikimi devam ederken, özellikle de uzun vadeli beslenme ve insan sağlığı açısından tüketimleri ile ilgili açık ve tartışmasız olumlu sağlık etkileri bulunduğu dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, bazı durumlarda, uygun besin veri tabanlarının olmaması ve / veya uygun olmayan bir şekilde kontrol edilen bir çalışma popülasyonu kullanılması nedeniyle kesin sonuçlar vermeyi başaramamıştır.

En güçlü verilerin çoğu, özellikle de KVH ile ilgili olarak, çoğu durumda uygun kontroller ve değerlendirilen gıdaların tanımlanmış bir polifenol içeriğinden yoksun olan kısa süreli insan çalışmaları üzerine kurulmuştur. Hastalıkla bağlantılı fizyolojik son noktaları değerlendirmeyi amaçlayan daha iyi tanımlanmış insan müdahale çalışmalarına ek olarak, polifenollerin biyoyararlanımı konusunda, özellikle gıda matrislerinin emilim üzerindeki etkileri ve yaş, cinsiyet ve genotip üzerindeki etkisi üzerinde daha fazla araştırma yapılması da gereklidir. Hem emilim hem de metabolizma Bu çalışmalar in vivo aktiviteden sorumlu fizyolojik metabolik formların belirlenmesine yardımcı olmak için ve aynı zamanda polifenol alımının yeterli biyolojik belirteçlerini tanımlamaya yardımcı olması için gereklidir. Bu nedenle, günümüzde, polifenollerin insan sağlığını iyileştirme potansiyeline ilişkin geniş literatür cesaret verici olmakla birlikte, polifenollerin tam ve net rolünü değerlendirmek için uygun kontrollerle daha uzun süreli, rastgele, kontrollü, beslenme müdahaleleri denemeleri yapılmalıdır. Kronik insan hastalıklarını önleme konusunda oynarlar. Bu çalışmaların sonuçları nihai olarak, kronik hastalık riskini önlemede polifenollerin etkililiği ile ilgili spesifik diyet tavsiyeleri yapmak ve çeşitli kronik hastalıklara karşı yeni ajanlar olarak polifenollerini tam olarak doğrulamak için kullanılabilir.

ABİDİN TATLI YÜKSEK POLİFENOL NATÜREL SIZMA ZEYTİNYAĞLARI



Her derde deva bu altın sıvı doğru üretilip, doğru depolanıp ve doğru ambalajla elinize ulaştığında adeta kıymetli bir hazinedir. Bu ürünümüz güney ege'nin en yoğun aromalı zeytin çeşitlerinden çok özenli bir şekilde toplanıp, birkaç saat içerisinde işlenmek üzere serin bir ortamda sıkım ünitesine ulaştırılmış, yine özenli bir şekilde temizlenmiş, sıcaklık ve nemden arındırılmış sistemde kısa süreli bir sıkım işlemine tabi tutulan sağlıklı zeytin tanelerinden elde edilmiştir.

Şişenin kapağını açtığınızda eşsiz çiçek kokuları meyve aromaları alacaksınız. Ayvalık, Memecik, Domat çeşitlerinin yoğun aromasını ve hafifliğini anında hissedeceksiniz.

Bu ürün; özel olarak bütün duysal ve kimyasal analizlerden geçirilerek üstün aroma ve kalitesi uzmanlar tarafından onaylanmıştır. Zeytinyağının diğer yağlara üstünlüğünü sağlayan temel bileşenlerden biri tekli ve çoklu doymamış yağ asiti miktarıdır. Doymamış yağ asiti miktarı vücuttaki kan kolesterolünün dengeleyicisidir. Bir diğer fark sağlayan grup fenollerdir. Fenoller yağa aromasını vermesi yanında zeytinyağına sağlık iksiri özelliğini katan gruptur. Zeytinyağınız ne kadar fazla fresh ve aromatik ise bilin ki o kadar iyi bir sağlık iksiri satın almış olursunuz. Biz üretimimiz esnasında fenollerin zeytinyağımızın bünyesinde kalabilmesi için sıkımda düşük ısı ve düşük devir uyguluyoruz. Mümkün olan en kısa sürede enzimlerin yağı bozma etkisi başlamadan yağımızı elde ediyoruz.

Ülkemizin çeşitlerinden Ayvalık, Gemlik ve Delice'den üretilen, kimyasal ve duysal analizleri yapılarak tüketiciyle buluşturulan nadide ürünlerimizdendir.

Özellikle etiketlerine baktığınızda her çeşide özel baskı ve koyu renkli şişelerde ışığı engelleyen, tüketiciye bozulmadan ulaştırılması hedeflenen ürün gamını görüyorsunuz.

Her çeşidin ayrı özelliklerini barındıran **Abidin Tatlı** yüksek polifenol natürel sızma zeytinyağları; soğuk sıkım tekniği ile elde edildiği için, zeytin meyvesinde bulunan antioksidan ve fenollerini kaybetmez. Buna bağlı olarak da acılık ve yakıcılığı yüksek seviyededir. Zeytinyağında dilinizde hissedilen acılık ile boğazınızda hissedilen yakıcılık olumlu özellik olup yağın kalite kriterini gösteren unsurlardandır. Ürünlerde çeşide göre meyvemsi aromalar (Çimen, yeşil elma, enginar, badem, yeşil muz, çiçek) yüksek yoğunlukta olup dengeli bir natürel sızma zeytinyağıdır.

ABİDİN TATLI YÜKSEK POLİFENOLLÜ BEBEK YAĞI

Anne ve Bebeklere Özel Natürel Sızma Zeytinyağı, kalitesi ve toplam polifenol içeriği korunarak özenle üretilmiştir. Anne ve Bebeklere Özel Natürel Sızma Zeytinyağı'nın olumlu etkileridir.

Anne Bebek Sağlığı Bebeğinizi zeytinyağı ile besleyin!

Miniğinizin sağlıklı bir şekilde büyümesi için elinizden gelen her şeyi yapabilirsiniz. Beslenmesi onun büyüme ve gelişiminde önemli bir yer tutar. Bebek beslenmesi ve sonrası dönemdeki çocuk



beslenmesi, yaşam boyu sağlığı etkileyen ilk adımlardır. Büyüme ve gelişmenin en hızlı sürdüğü yaşamın ilk yıllarındaki doğru beslenme

çocuğun gelecek yıllardaki sağlık durumu ile doğrudan ilintilidir. Bebeklerde ilk 6 ay anne sütünün mucizevi bileşimi ve geliştirici etkisinden sonra yavaş yavaş tamamlayıcı besinlere geçilmelidir. 6'ncı aydan sonra anne sütü veya devam sütüyle beraber tamamlayıcı besinlere geçerken, yeni başlanan farklı her besin sindirim sistemine tek tek tanıtılmalıdır.



Meyveler, yoğurt, sebze derken zeytinyağı anneler tarafından genelde 'enerji verici' etkisi düşünülerek bebek beslenmesine ekleniyor. Ancak zeytinyağının bebek beslenmesindeki yeri sadece enerji verip büyümeyi sağlamasıyla sınırlı değildir. Bebek beslenmesinde zeytinyağının önemi...

Bir tatlı kaşığı enerji veriyor

Zeytinyağının dumanlanma noktası düşüktür. Bu da yüksek derecelerde yağın yanacağı anlamına geliyor. Bebek beslenmesinde zararlı olmaması için zeytinyağını; yemek piştikten sonra ekleyin. Bebeğiniz için ek gıdaya başladığınızda ve sıra sebzelere geldiğinde vitaminlerin emilimi için mutlaka zeytinyağı kullanın. Sebze yemeklerine veya pürelerine eklenen zeytinyağı hem bebeğe enerji verir hem de lezzet açısından da tüketimi kolaylaştırıyor. Enerji sağlayarak büyüme ve gelişmesine de destek olacaktır. Sebze yemeklerine, çorbalara 1 tatlı kaşığı kadar eklenebilir.

Lütfen Dikkat; Isı ve ışıktan koruyun.



Bebek beslenmesinde kullanılacak zeytinyağı çeşidi ise asit oranı 0,3-0,5 arasında olan sızma zeytinyağı olmalıdır. Zeytinyağının herhangi bir oksidasyona uğramaması için saklama koşullarına çok dikkat edilmelidir. Işık ve yüksek ısıdan uzak tutulmalıdır. Işık geçiren cam veya plastik şişelerdekiler değil, mutlaka ışık geçirmeyen ambalajda olan zeytinyağını aldığınızdan emin olun. Serin bir yerde, koyu renk camlı bir şişe ya da kavanozda saklamak zeytinyağını en sağlıklı saklama yöntemidir.



Abidin Tatlı yüksek polifenol natürel sızma zeytinyağlarını salata, meze, soğuk zeytinyağlı yemekler, et yemekleri, balık ve beyaz etlerde kullandığınızda ayrı bir lezzet dünyasına geçeceksiniz. Özellikle bu üst sınıf yağların çiğ tüketilmesini tavsiye edilmektedir.

Abidin Tatlı yüksek polifenol natürel sızma zeytinyağı 2013 yılında çıktığı yolda; 2014 yılında düzenlenen 7.Ulusal Zeytindostu Derneği Kalite Ödülü yarışmasında **ALTIN Madalya** olarak başarısını kanıtlamıştır. 2016 yılında düzenlenen 9.Ulusal Zeytindostu Derneği Kalite Ödülü yarışmasında **ALTIN Madalya** olarak başarısını kanıtlamıştır. 2017 yılında düzenlenen 10.Ulusal Zeytindostu Derneği Kalite Ödülü yarışmasında **ALTIN Madalya** olarak başarısını kanıtlamıştır. 2017 yılında düzenlenen 10.Ulusal Zeytindostu Derneği Kalite Ödülü yarışmasında **JÜRİ ÖZEL ÖDÜLÜ** olarak başarısını kanıtlamıştır. **Ayrıca;** 2018 yılında düzenlenen 11.Ulusal Zeytindostu Derneği Kalite Ödülü yarışmasında **ALTIN Madalya** olarak başarısını kanıtlamıştır. 2018 yılında düzenlenen 11.Ulusal Zeytindostu Derneği Kalite Ödülü yarışmasında **GÜMÜŞ Madalya** olarak başarısını kanıtlamıştır. 2020 yılında düzenlenen 13.Ulusal Zeytindostu Derneği Kalite Ödülü yarışmasında **ALTIN Madalya** olarak başarısını kanıtlamıştır.

Zeytinyağı besin öğeleri tablosu (100 gr için)

Kalori	:884 kcal
Lif(g)	:0
Protein (g)	:0
Kalsiyum (g)	:0
Doymuş Yağ asiti (%)	:15
Doymamış yağ (%)	:85

Kimyasal Analiz Sonuçları

Sınıf	: Natürel Sızma Zeytinyağı
Serbest Yağ Asitliği(oleik asit cinsinden %)	: 0,3
Peroksit değeri (Peroksit değeri(meq gr O2/kg)	: 5

Yağ Asitleri Kompozisyonu (%)

Miristik asit	: 0,02
Palmitik asit	: 13,67
Palmitoleik asit	: 0,94
Heptadekanoik asit	: 0,15
Heptadeseonoik asit	: 0,24
Stearik asit	: 2,64
Oleik asit	: 70,50
Linoleik asit	: 10,21
Linolenik asit	: 0,62
Araşidik asit	: 0,43
Gadoleik asit	: 0,30
Behenikasit	: 0,13

Sterol kompozisyonu (%)

Cholesterol	:
Brassicasterol	:
Campesterol	:
Stigmasterol	:
Delta 7 stigmastenol	:

Toplam Beta sitosterol+sitostenol+delta 5 avenosterol
Delta5-24 stigmastadienol(toplam) : 94,32
Eritrodiol+ uvaol (toplam steroller içinde %) : 2,2
ECN 42 farkı: : 0,006

Duyusal Analiz Sonuçları

Meyvemsilik :4
Acılık :4
Yakıcılık :5
Polifenol :455

Ayvalık, Gemlik ve Delice çeşitlerinin eşsiz çiçek aromaları mevcuttur.

Tattığınız da badem, çağla tadı alırken kokusunda bergamot çiçeği aroması hakimdir.

Acılık ve yakıcılık ülkemiz yağlarının ortalamasının üzerinde olması zeytinyağının fenol maddelerini kaybetmeden korunduğunun belirtisi olmakla birlikte zeytinyağının işlenmesinde soğuk sıkım tekniğinin uygulandığını göstermektedir. Böylece bu üründe zeytinyağına işlenen memecik çeşidinin kendine özgü acılık, yakıcılık ve meyvemsilik gibi olumlu duysal özellik seviyelerini, uygun koşullarda saklanması koşulu ile raf ömrü boyunca koruyacağına emin olabiliriz.

Ürün Ayrıntıları

250 ml - 500 ml Renkli Cam Ambalajlı Üründür.

Erken Hasat Ürünüdür.

Soğuk Sıkım Ürünüdür.

Kimyasal ve Duyusal Analizleri Yapılmış Üründür.

Kalite Ödüllü Üründür.



Kaynaklar

1. Kuriyama S., Shimazu T., Ohmori K., Kikuchi N., Nakaya N., Nishino Y., Tsubono Y., Tsuji I. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: The Ohsaki study. *JAMA*. 2006;296:1255–1265. doi: 10.1001/jama.296.10.1255. [PubMed] [Cross Ref]
2. Checkoway H., Powers K., Smith-Weller T., Franklin G.M., Longstreth W.T., Jr., Swanson P.D. Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *Am. J. Epidemiol.* 2002;155:732–738. [PubMed]
3. Schroeter H., Spencer J.P., Rice-Evans C., Williams R.J. Flavonoids protect neurons from oxidized low-density-lipoprotein-induced apoptosis involving c-Jun N-terminal kinase (JNK), c-Jun and caspase-3. *Biochem. J.* 2001;358:547–557. doi: 10.1042/0264-6021:3580547. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
4. Zern T.L., Wood R.J., Greene C., West K.L., Liu Y., Aggarwal D., Shachter N.S., Fernandez M.L. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J. Nutr.* 2005;135:1911–1917. [PubMed]
5. Jeong Y.J., Choi Y.J., Kwon H.M., Kang S.W., Park H.S., Lee M., Kang Y.H. Differential inhibition of oxidized LDL-induced apoptosis in human endothelial cells treated with different flavonoids. *Br. J. Nutr.* 2005;93:581–591. [PubMed]
6. Fuhrman B., Volkova N., Coleman R., Aviram M. Grape powder polyphenols attenuate atherosclerosis development in apolipoprotein E deficient (E0) mice and reduce macrophage atherogenicity. *J. Nutr.* 2005;135:722–728. [PubMed]
7. Hubbard G.P., Wolfram S., de Vos R., Bovy A., Gibbins J.M., Lovegrove J.A. Ingestion of onion soup high in quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in man: A pilot study. *Br. J. Nutr.* 2006;96:482–488. [PubMed]
8. Ludwig A., Lorenz M., Grimbo N., Steinle F., Meiners S., Bartsch C., Stangl K., Baumann G., Stangl V. The tea flavonoid epigallocatechin-3-gallate reduces cytokine-induced VCAM-1 expression and monocyte adhesion to endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;316:659–665. [PubMed]
9. Hallund J., Bugel S., Tholstrup T., Ferrari M., Talbot D., Hall W.L., Reimann M., Williams C.M., Wiinberg N. Soya isoflavone-enriched cereal bars affect markers of endothelial function in postmenopausal women. *Br. J. Nutr.* 2006;95:1120–1126. [PubMed]
10. Hodgson J., Croft K. Dietary flavonoids: Effects on endothelial function and blood pressure. *J. Sci. Food Agric.* 2006;86:2492–2498.
11. Joseph J.A., Shukitt-Hale B., Denisova N.A., Bielinski D., Martin A., McEwen J.J., Bickford P.C. Reversals of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive, and motor behavioral deficits with blueberry, spinach, or strawberry dietary supplementation. *J. Neurosci.* 1999;19:8114–8121. [PubMed]
12. Mantena S.K., Baliga M.S., Katiyar S.K. Grape seed proanthocyanidins induce apoptosis and inhibit metastasis of highly metastatic breast carcinoma cells. *Carcinogenesis*. 2006;27:1682–1691. [PubMed]
13. Fabiani R., De Bartolomeo A., Rosignoli P., Servili M., Montedoro G.F., Morozzi G. Cancer chemoprevention by hydroxytyrosol isolated from virgin olive oil through G1 cell cycle arrest and apoptosis. *Eur. J. Cancer Prev.* 2002;11:351–358. [PubMed]
14. Fini L., Hotchkiss E., Fogliano V., Graziani G., Romano M., De Vol E.B., Qin H., Selgrad M., Boland C.R., Ricciardiello L. Chemopreventive properties of pinoresinol-rich olive oil involve a selective activation of the ATM-p53 cascade in colon cancer cell lines. *Carcinogenesis*. 2008;29:139–146. [PubMed]
15. Corona G., Deiana M., Incani A., Vauzour D., Dessi M.A., Spencer J.P. Hydroxytyrosol inhibits the proliferation of human colon adenocarcinoma cells through inhibition of ERK1/2 and cyclin D1. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009;53:897–903. [PubMed]
16. Wang W., Heideman L., Chung C.S., Pelling J.C., Koehler K.J., Birt D.F. Cell-cycle arrest at G2/M and growth inhibition by apigenin in human colon carcinoma cell lines. *Mol. Carcinog.* 2000;28:102–110. [PubMed]
17. Piao M., Mori D., Satoh T., Sugita Y., Tokunaga O. Inhibition of endothelial cell proliferation, *in vitro* angiogenesis, and the down-regulation of cell adhesion-related genes by genistein. Combined with a cDNA microarray analysis. *Endothelium*. 2006;13:249–266. doi: 10.1080/10623320600903940. [PubMed] [Cross Ref]
18. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57–70. [PubMed]
19. D'Archivio M., Santangelo C., Scazzocchio B., Vari R., Filesi C., Masella R., Giovannini C. Modulatory effects of polyphenols on apoptosis induction: Relevance for cancer prevention. *Int. J. Mol. Sci.* 2008;9:213–228. [PMC free article] [PubMed]
20. Guo W., Kong E., Meydani M. Dietary polyphenols, inflammation, and cancer. *Nutr. Cancer*. 2009;61:807–810. doi: 10.1080/01635580903285098. [PubMed] [Cross Ref]
21. Kampa M., Nifli A.P., Notas G., Castanas E. Polyphenols and cancer cell growth. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2007;159:79–113. [PubMed]
22. Stoner G.D., Mukhtar H. Polyphenols as cancer chemopreventive agents. *J. Cell. Biochem. Suppl.* 1995;22:169–180. [PubMed]

23. Franceschi S., Parpinel M., La Vecchia C., Favero A., Talamini R., Negri E. Role of different types of vegetables and fruit in the prevention of cancer of the colon, rectum, and breast. *Epidemiology*. 1998;9:338–341. [PubMed]
24. La Vecchia C., Chatenoud L., Franceschi S., Soler M., Parazzini F., Negri E. Vegetables and fruit and human cancer: Update of an Italian study. *Int. J. Cancer*. 1999;82:151–152. [PubMed]
25. Benetou V., Orfanos P., Lagiou P., Trichopoulos D., Boffetta P., Trichopoulou A. Vegetables and fruits in relation to cancer risk: Evidence from the Greek EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008;17:387–392. [PubMed]
26. Feskanich D., Ziegler R.G., Michaud D.S., Giovannucci E.L., Speizer F.E., Willett W.C., Colditz G.A. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:1812–1823. [PubMed]
27. Zhang S.M., Hunter D.J., Rosner B.A., Giovannucci E.L., Colditz G.A., Speizer F.E., Willett W.C. Intakes of fruits, vegetables, and related nutrients and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000;9:477–485. [PubMed]
28. Gonzalez C.A., Pera G., Agudo A., Bueno-de-Mesquita H.B., Ceroti M., Boeing H., Schulz M., Del Giudice G., Plebani M., Carneiro F., et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) *Int. J. Cancer*. 2006;118:2559–2566. doi: 10.1002/ijc.21678. [PubMed] [Cross Ref]
29. Favero A., Parpinel M., Franceschi S. Diet and risk of breast cancer: Major findings from an Italian case-control study. *Biomed. Pharmacother.* 1998;52:109–115. [PubMed]
30. Larsson S.C., Andersson S.O., Johansson J.E., Wolk A. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: A prospective cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008;17:2519–2522. [PubMed]
31. Larsson S.C., Hakansson N., Naslund I., Bergkvist L., Wolk A. Fruit and vegetable consumption in relation to pancreatic cancer risk: A prospective study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006;15:301–305. [PubMed]
32. Botterweck A.A., van den Brandt P.A., Goldbohm R.A. A prospective cohort study on vegetable and fruit consumption and stomach cancer risk in The Netherlands. *Am. J. Epidemiol.* 1998;148:842–853. [PubMed]
33. Boffetta P., Couto E., Wichmann J., Ferrari P., Trichopoulos D., Bueno-de-Mesquita H.B., van Duijnhoven F.J., Buchner F.L., Key T., Boeing H., et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) *J. Natl. Cancer Inst.* 2010;102:529–537. doi: 10.1093/jnci/djq072. [PubMed] [Cross Ref]
34. Martinez M.E. Primary prevention of colorectal cancer: Lifestyle, nutrition, exercise. *Recent Results Cancer Res.* 2005;166:177–211. [PubMed]
35. Li Q., Zhao H.F., Zhang Z.F., Liu Z.G., Pei X.R., Wang J.B., Cai M.Y., Li Y. Long-term administration of green tea catechins prevents age-related spatial learning and memory decline in C57BL/6 J mice by regulating hippocampal cyclic amp-response element binding protein signaling cascade. *Neuroscience*. 2009;159:1208–1215. [PubMed]
36. Middleton E., Jr., Kandaswami C., Theoharides T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000;52:673–751. [PubMed]
37. Duthie S.J., Dobson V.L. Dietary flavonoids protect human colonocyte DNA from oxidative attack *in vitro*. *Eur. J. Nutr.* 1999;38:28–34. doi: 10.1007/s003940050043. [PubMed] [Cross Ref]
38. Calomme M., Pieters L., Vlietinck A., Vanden Berghe D. Inhibition of bacterial mutagenesis by Citrus flavonoids. *Planta Med.* 1996;62:222–226. [PubMed]
39. Plamann B., Fritsche M., Rimpler H., Brandner G., Hess R.D. Flavonoids activate wild-type p53. *Oncogene*. 1996;13:1605–1614. [PubMed]
40. van Erk M.J., Roepman P., van der Lende T.R., Stierum R.H., Aarts J.M., van Bladeren P.J., van Ommen B. Integrated assessment by multiple gene expression analysis of quercetin bioactivity on anticancer-related mechanisms in colon cancer cells *in vitro*. *Eur. J. Nutr.* 2005;44:143–156. doi: 10.1007/s00394-004-0503-1. [PubMed] [Cross Ref]
41. Khan W.A., Wang Z.Y., Athar M., Bickers D.R., Mukhtar H. Inhibition of the skin tumorigenicity of (±)-7β,8α-dihydroxy-9α,10α-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene by tannic acid, green tea polyphenols and quercetin in Sencar mice. *Cancer Lett.* 1988;42:7–12. [PubMed]
42. Takada M., Nakamura Y., Koizumi T., Toyama H., Kamigaki T., Suzuki Y., Takeyama Y., Kuroda Y. Suppression of human pancreatic carcinoma cell growth and invasion by epigallocatechin-3-gallate. *Pancreas*. 2002;25:45–48. [PubMed]
43. Inoue M., Tajima K., Mizutani M., Iwata H., Iwase T., Miura S., Hirose K., Hamajima N., Tominaga S. Regular consumption of green tea and the risk of breast cancer recurrence: Follow-up study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC), Japan. *Cancer Lett.* 2001;167:175–182. [PubMed]

44. Takada M., Ku Y., Habara K., Ajiki T., Suzuki Y., Kuroda Y. Inhibitory effect of epigallocatechin-3-gallate on growth and invasion in human biliary tract carcinoma cells. *World J. Surg.* 2002;26:683–686.[PubMed]
45. Rieger-Christ K.M., Hanley R., Lodowsky C., Bernier T., Vemulapalli P., Roth M., Kim J., Yee A.S., Le S.M., Marie P.J., Libertino J.A., Summerhayes I.C. The green tea compound, (–)-epigallocatechin-3-gallate downregulates N-cadherin and suppresses migration of bladder carcinoma cells. *J. Cell. Biochem.* 2007;102:377–388. doi: 10.1002/jcb.21299. [PubMed] [Cross Ref]
46. Leong H., Mathur P.S., Greene G.L. Inhibition of mammary tumorigenesis in the C3(1)/SV40 mouse model by green tea. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008;107:359–369. [PubMed]
47. Larsen C.A., Dashwood R.H. Suppression of Met activation in human colon cancer cells treated with (–)-epigallocatechin-3-gallate: Minor role of hydrogen peroxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009;389:527–530. [PMC free article] [PubMed]
48. Khan N., Afaq F., Saleem M., Ahmad N., Mukhtar H. Targeting multiple signaling pathways by green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Res.* 2006;66:2500–2505. [PubMed]
49. Owen R.W., Giacosa A., Hull W.E., Haubner R., Spiegelhalder B., Bartsch H. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur. J. Cancer.* 2000;36:1235–1247. [PubMed]
50. Llor X., Pons E., Roca A., Alvarez M., Mane J., Fernandez-Banares F., Gassull M.A. The effects of fish oil, olive oil, oleic acid and linoleic acid on colorectal neoplastic processes. *Clin. Nutr.* 2003;22:71–79. doi: 10.1054/clnu.2002.0627. [PubMed] [Cross Ref]
51. Bartoli R., Fernandez-Banares F., Navarro E., Castella E., Mane J., Alvarez M., Pastor C., Cabre E., Gassull M.A. Effect of olive oil on early and late events of colon carcinogenesis in rats: Modulation of arachidonic acid metabolism and local prostaglandin E(2) synthesis. *Gut.* 2000;46:191–199.[PMC free article] [PubMed]
52. Solanas M., Hurtado A., Costa I., Moral R., Menendez J.A., Colomer R., Escrich E. Effects of a high olive oil diet on the clinical behavior and histopathological features of rat DMBA-induced mammary tumors compared with a high corn oil diet. *Int. J. Oncol.* 2002;21:745–753. [PubMed]
53. Gill C.I., Boyd A., McDermott E., McCann M., Servili M., Selvaggini R., Taticchi A., Esposto S., Montedoro G., McGlynn H., Rowland I. Potential anti-cancer effects of virgin olive oil phenols on colorectal carcinogenesis models *in vitro*. *Int. J. Cancer.* 2005;117:1–7. [PubMed]
54. Hashim Y.Z., Rowland I.R., McGlynn H., Servili M., Selvaggini R., Taticchi A., Esposto S., Montedoro G., Kaisalo L., Wahala K., Gill C.I. Inhibitory effects of olive oil phenolics on invasion in human colon adenocarcinoma cells *in vitro*. *Int. J. Cancer.* 2008;122:495–500. [PubMed]
55. Corona G., Deiana M., Incani A., Vauzour D., Dessi M.A., Spencer J.P. Inhibition of p38/CREB phosphorylation and COX-2 expression by olive oil polyphenols underlies their anti-proliferative effects. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007;362:606–611. [PubMed]
56. Adams L.S., Chen S. Phytochemicals for breast cancer prevention by targeting aromatase. *Front. Biosci.* 2009;14:3846–3863. [PubMed]
57. Khan S.G., Katiyar S.K., Agarwal R., Mukhtar H. Enhancement of antioxidant and phase II enzymes by oral feeding of green tea polyphenols in drinking water to SKH-1 hairless mice: Possible role in cancer chemoprevention. *Cancer Res.* 1992;52:4050–4052. [PubMed]
58. Dhillon A.S., Hagan S., Rath O., Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene.* 2007;26:3279–3290. [PubMed]
59. Hopfner M., Schuppan D., Scherubl H. Growth factor receptors and related signalling pathways as targets for novel treatment strategies of hepatocellular cancer. *World J. Gastroenterol.* 2008;14:1–14.[PMC free article] [PubMed]
60. Ramos S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: Dietary polyphenols and signalling pathways. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008;52:507–526. [PubMed]
61. Fang J.Y., Richardson B.C. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2005;6:322–327. [PubMed]
62. Wang W., Wang X., Peng L., Deng Q., Liang Y., Qing H., Jiang B. CD24-dependent MAPK pathway activation is required for colorectal cancer cell proliferation. *Cancer Sci.* 2010;101:112–119. [PubMed]
63. Corona G., Spencer J.P., Dessi M.A. Extra virgin olive oil phenolics: Absorption, metabolism, and biological activities in the GI tract. *Toxicol. Ind. Health.* 2009;25:285–293. doi: 10.1177/0748233709102951. [PubMed] [Cross Ref]
64. Sebolt-Leopold J.S., Herrera R. Targeting the mitogen-activated protein kinase cascade to treat cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2004;4:937–947. [PubMed]
65. Tsatsanis C., Androulidaki A., Venihaki M., Margioris A.N. Signalling networks regulating cyclooxygenase-2. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2006;38:1654–1661. [PubMed]
66. Guichard C., Pedruzzi E., Fay M., Marie J.C., Braut-Boucher F., Daniel F., Grodet A., Gougerot-Pocidalo M.A., Chastre E., Kotelevets L., Lizard G., Vandewalle A., Driss F., Ogier-Denis E. Dihydroxyphenylethanol induces apoptosis by activating serine/threonine protein phosphatase PP2A and promotes the endoplasmic reticulum stress response in human colon carcinoma cells. *Carcinogenesis.* 2006;27:1812–1827. [PubMed]

67. Lee S.Y., Munerol B., Pollard S., Youdim K.A., Pannala A.S., Kuhnle G.G., Debnam E.S., Rice-Evans C., Spencer J.P. The reaction of flavanols with nitrous acid protects against N-nitrosamine formation and leads to the formation of nitroso derivatives which inhibit cancer cell growth. *Free Radic. Biol. Med.* 2006;40:323–334. [PubMed]
68. Adhami V.M., Malik A., Zaman N., Sarfaraz S., Siddiqui I.A., Syed D.N., Afaq F., Pasha F.S., Saleem M., Mukhtar H. Combined inhibitory effects of green tea polyphenols and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on the growth of human prostate cancer cells both *in vitro* and *in vivo*. *Clin. Cancer Res.* 2007;13:1611–1619. [PubMed]
69. Banerjee S., Manna S., Mukherjee S., Pal D., Panda C.K., Das S. Black tea polyphenols restrict benzopyrene-induced mouse lung cancer progression through inhibition of Cox-2 and induction of caspase-3 expression. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2006;7:661–666. [PubMed]
70. Kumar N., Shibata D., Helm J., Coppola D., Malafa M. Green tea polyphenols in the prevention of colon cancer. *Front. Biosci.* 2007;12:2309–2315. [PubMed]
71. Chell S., Kadi A., Williams A.C., Paraskeva C. Mediators of PGE2 synthesis and signalling downstream of COX-2 represent potential targets for the prevention/treatment of colorectal cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006;1766:104–119. [PubMed]
72. van Heist J., Niessen H., Hoekman K., Schalkwijk C. Advanced glycation end products in human cancer tissues: Detection of Nepsilon-(carboxymethyl)lysine and argpyrimidine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005;1043:725–733. [PubMed]
73. Bengmark S. Advanced Glycation and Lipoxidation End Products–Amplifiers of Inflammation: The Role of Food. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2007;31:430–440. [PubMed]
74. Kiho T., Usui S., Hirano K., Aizawa K., Inakuma T. Tomato paste fraction inhibiting the formation of advanced glycation end-products. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2004;1:200–205. [PubMed]
75. Lo C.-Y., Li S., Tan D., Pan M.-H., Sang S., HO C.-T. Trapping reactions of reactive carbonyl species with tea polyphenols in simulated physiological conditions. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006;50:1118–1128. [PubMed]
76. Sang S., Shao X., Bai N., Lo C.-Y., Yang C., HO C.-T. Tea polyphenol (–)-Epigallocatechin-3-Gallate: A new trapping agent of reactive dicarbonyl species. *Chem. Res. Toxicol.* 2007;20:1862–1870. [PubMed]
77. Kuniyasu H., Oue N., Wakikawa A., Shigeishi N., Matsutani N., Kuraoka K., Ito R., Yokozaki H., Yasui W. Expression of receptors for advanced glycation end-products (RAGE) is closely associated with the invasive and metastatic activity of gastric cancer. *J. Pathol.* 2001;196:163–170. [PubMed]
78. Sparvero L., Asafu-Adjei D., Kang R., Tang D., Amin N., Im J., Rutledge R., Lin B., Amoscato A., Zeh H., Lotze M. RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE Ligands, and their role in Cancer and Inflammation. *J. Transl. Med.* 2009;7:17. doi: 10.1186/1479-5876-7-17. [PMC free article][PubMed] [Cross Ref]
79. Takada M., Ku Y., Toyama H., Suzuki Y., Kuroda Y. Suppressive effects of tea polyphenol and conformational changes with receptor for advanced glycation end products (RAGE) expression in human hepatoma cells. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:928–931. [PubMed]
80. WHO: Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet N°317. [(accessed on 10 September 2009)]. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
81. Ambrose J.A., Barua R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:1731–1737. [PubMed]
82. Jia C.P., Chen M.J., Huang S.Z., Zeng Y.T. A study of inductive effect of hemin on expression of the beta-globin genes in K562 cells. *Yi Chuan.* 2002;24:399–402. [PubMed]
83. Tanasescu M., Leitzmann M.F., Rimm E.B., Willett W.C., Stampfer M.J., Hu F.B. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA.* 2002;288:1994–2000. [PubMed]
84. Twisk J., Gillian-Daniel D.L., Tebon A., Wang L., Barrett P.H., Attie A.D. The role of the LDL receptor in apolipoprotein B secretion. *J. Clin. Invest.* 2000;105:521–532. [PMC free article] [PubMed]
85. Arts I.C., Jacobs D.R., Jr., Harnack L.J., Gross M., Folsom A.R. Dietary catechins in relation to coronary heart disease death among postmenopausal women. *Epidemiology.* 2001;12:668–675. [PubMed]
86. Hertog M.G., Feskens E.J., Hollman P.C., Katan M.B., Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: The Zutphen Elderly Study. *Lancet.* 1993;342:1007–1011. [PubMed]
87. Hertog M.G., Feskens E.J., Kromhout D. Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk. *Lancet.* 1997;349:699. [PubMed]
88. Hertog M.G., Kromhout D., Aravanis C., Blackburn H., Buzina R., Fidanza F., Giampaoli S., Jansen A., Menotti A., Nedeljkovic S., et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch. Intern. Med.* 1995;155:381–386. [PubMed]
89. Knekt P., Jarvinen R., Reunanen A., Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: A cohort study. *BMJ.* 1996;312:478–481. [PMC free article] [PubMed]
90. Mink P.J., Scrafford C.G., Barraj L.M., Harnack L., Hong C.P., Nettleton J.A., Jacobs D.R., Jr. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: A prospective study in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;85:895–909. [PubMed]
91. Nakachi K., Matsuyama S., Miyake S., Suganuma M., Imai K. Preventive effects of drinking green tea on cancer and cardiovascular disease: Epidemiological evidence for multiple targeting prevention. *Biofactors.* 2000;13:49–54. [PubMed]

92. Rein D., Paglieroni T.G., Pearson D.A., Wun T., Schmitz H.H., Gosselin R., Keen C.L. Cocoa and wine polyphenols modulate platelet activation and function. *J. Nutr.* 2000;130:2120S–2126S. [PubMed]
93. Renaud S., de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992;339:1523–1526. doi: 10.1016/0140-6736(92)91277-F. [PubMed] [Cross Ref]
94. Yochum L., Kushi L.H., Meyer K., Folsom A.R. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.* 1999;149:943–949. [PubMed]
95. Arts I.C., Hollman P.C. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;81:317S–325S. [PubMed]
96. Peters U., Poole C., Arab L. Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2001;154:495–503. [PubMed]
97. Di Castelnuovo A., Rotondo S., Iacoviello L., Donati M.B., De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation.* 2002;105:2836–2844. [PubMed]
98. Hooper L., Kroon P.A., Rimm E.B., Cohn J.S., Harvey I., Le Cornu K.A., Ryder J.J., Hall W.L., Cassidy A. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88:38–50. [PubMed]
99. Lin J., Rexrode K.M., Hu F., Albert C.M., Chae C.U., Rimm E.B., Stampfer M.J., Manson J.E. Dietary intakes of flavonols and flavones and coronary heart disease in US women. *Am. J. Epidemiol.* 2007;165:1305–1313. [PubMed]
100. Rimm E.B., Katan M.B., Ascherio A., Stampfer M.J., Willett W.C. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann. Intern. Med.* 1996;125:384–389. [PubMed]
101. Sesso H.D., Gaziano J.M., Liu S., Buring J.E. Flavonoid intake and the risk of cardiovascular disease in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:1400–1408. [PubMed]
102. Vita J.A. Polyphenols and cardiovascular disease: Effects on endothelial and platelet function. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;81:292S–297S. [PubMed]
103. Rein D., Lotito S., Holt R.R., Keen C.L., Schmitz H.H., Fraga C.G. Epicatechin in human plasma: *In vivo* determination and effect of chocolate consumption on plasma oxidation status. *J. Nutr.* 2000;130:2109–2114. [PubMed]
104. Stein J.H., Keevil J.G., Wiebe D.A., Aeschlimann S., Folts J.D. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1999;100:1050–1055. [PubMed]
105. Wan Y., Vinson J.A., Etherton T.D., Proch J., Lazarus S.A., Kris-Etherton P.M. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001;74:596–602. [PubMed]
106. Desch S., Schmidt J., Kobler D., Sonnabend M., Eitel I., Sareban M., Rahimi K., Schuler G., Thiele H. Effect of cocoa products on blood pressure: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Hypertens.* 2010;23:97–103. [PubMed]
107. Erlund I., Koli R., Alfthan G., Marniemi J., Puukka P., Mustonen P., Mattila P., Jula A. Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;87:323–331. [PubMed]
108. Grassi D., Necozione S., Lippi C., Croce G., Valeri L., Pasqualetti P., Desideri G., Blumberg J.B., Ferri C. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension.* 2005;46:398–405. [PubMed]
109. Taubert D., Roesen R., Lehmann C., Jung N., Schomig E. Effects of low habitual cocoa intake on blood pressure and bioactive nitric oxide: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:49–60. [PubMed]
110. Taubert D., Roesen R., Schomig E. Effect of cocoa and tea intake on blood pressure: A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2007;167:626–634. [PubMed]
111. Park Y.K., Kim J.S., Kang M.H. Concord grape juice supplementation reduces blood pressure in Korean hypertensive men: Double-blind, placebo controlled intervention trial. *Biofactors.* 2004;22:145–147. [PubMed]
112. Heiss C., Dejam A., Kleinbongard P., Schewe T., Sies H., Kelm M. Vascular effects of cocoa rich in flavan-3-ols. *JAMA.* 2003;290:1030–1031. [PubMed]
113. Heiss C., Finis D., Kleinbongard P., Hoffmann A., Rassaf T., Kelm M., Sies H. Sustained increase in flow-mediated dilation after daily intake of high-flavanol cocoa drink over 1 week. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007;49:74–80. [PubMed]
114. Heiss C., Kleinbongard P., Dejam A., Perre S., Schroeter H., Sies H., Kelm M. Acute consumption of flavanol-rich cocoa and the reversal of endothelial dysfunction in smokers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46:1276–1283. [PubMed]
115. Engler M.B., Engler M.M., Chen C.Y., Malloy M.J., Browne A., Chiu E.Y., Kwak H.K., Milbury P., Paul S.M., Blumberg J., Mietus-Snyder M.L. Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. *J. Am. Coll. Nutr.* 2004;23:197–204. [PubMed]

116. Schroeter H., Heiss C., Balzer J., Kleinbongard P., Keen C.L., Hollenberg N.K., Sies H., Kwik-Urbe C., Schmitz H.H., Kelm M. Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103:1024–1029. [PMC free article] [PubMed]
117. Wang-Polagruto J.F., Villablanca A.C., Polagruto J.A., Lee L., Holt R.R., Schrader H.R., Ensunsa J.L., Steinberg F.M., Schmitz H.H., Keen C.L. Chronic consumption of flavanol-rich cocoa improves endothelial function and decreases vascular cell adhesion molecule in hypercholesterolemic postmenopausal women. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006;47(Suppl. 2):S177–S186; discussion S206–S209. doi: 10.1097/00005344-200606001-00013. [PubMed] [Cross Ref]
118. Grassi D., Mulder T.P., Draijer R., Desideri G., Molhuizen H.O., Ferri C. Black tea consumption dose-dependently improves flow-mediated dilation in healthy males. *J. Hypertens.* 2009;27:774–781. [PubMed]
119. Widlansky M.E., Hamburg N.M., Anter E., Holbrook M., Kahn D.F., Elliott J.G., Keaney J.F., Jr., Vita J.A. Acute EGCG supplementation reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Nutr.* 2007;26:95–102. [PMC free article] [PubMed]
120. Cuevas A.M., Guasch V., Castillo O., Iribarra V., Mizon C., San Martin A., Strobel P., Perez D., Germain A.M., Leighton F. A high-fat diet induces and red wine counteracts endothelial dysfunction in human volunteers. *Lipids.* 2000;35:143–148. [PubMed]
121. Papamichael C., Karatzis E., Karatzi K., Aznaouridis K., Papaioannou T., Protogerou A., Stamatelopoulou K., Zampelas A., Lekakis J., Mavrikakis M. Red wine's antioxidants counteract acute endothelial dysfunction caused by cigarette smoking in healthy nonsmokers. *Am. Heart J.* 2004;147:E5.[PubMed]
122. Pearson D.A., Paglieroni T.G., Rein D., Wun T., Schramm D.D., Wang J.F., Holt R.R., Gosselin R., Schmitz H.H., Keen C.L. The effects of flavanol-rich cocoa and aspirin on ex vivo platelet function. *Thromb. Res.* 2002;106:191–197. doi: 10.1016/S0049-3848(02)00128-7. [PubMed] [Cross Ref]
123. Rein D., Paglieroni T.G., Wun T., Pearson D.A., Schmitz H.H., Gosselin R., Keen C.L. Cocoa inhibits platelet activation and function. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;72:30–35. [PubMed]
124. Keevil J.G., Osman H.E., Reed J.D., Folts J.D. Grape juice, but not orange juice or grapefruit juice, inhibits human platelet aggregation. *J. Nutr.* 2000;130:53–56. [PubMed]
125. Mathur S., Devaraj S., Grundy S.M., Jialal I. Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans. *J. Nutr.* 2002;132:3663–3667.[PubMed]
126. Mao T.K., van de Water J., Keen C.L., Schmitz H.H., Gershwin M.E. Modulation of TNF-alpha secretion in peripheral blood mononuclear cells by cocoa flavanols and procyanidins. *Dev. Immunol.* 2002;9:135–141. [PMC free article] [PubMed]
127. Schramm D.D., Karim M., Schrader H.R., Holt R.R., Kirkpatrick N.J., Polagruto J.A., Ensunsa J.L., Schmitz H.H., Keen C.L. Food effects on the absorption and pharmacokinetics of cocoa flavanols. *Life Sci.* 2003;73:857–869. [PubMed]
128. Hollenberg N.K., Martinez G., McCullough M., Meinking T., Passan D., Preston M., Rivera A., Taplin D., Vicaria-Clement M. Aging, acculturation, salt intake, and hypertension in the Kuna of Panama. *Hypertension.* 1997;29:171–176. [PubMed]
129. Stensvold I., Tverdal A., Solvoll K., Foss O.P. Tea consumption. relationship to cholesterol, blood pressure, and coronary and total mortality. *Prev. Med.* 1992;21:546–553. doi: 10.1016/0091-7435(92)90062-M. [PubMed] [Cross Ref]
130. Yang Y.C., Lu F.H., Wu J.S., Wu C.H., Chang C.J. The protective effect of habitual tea consumption on hypertension. *Arch. Intern. Med.* 2004;164:1534–1540. [PubMed]
131. Negishi H., Xu J.W., Ikeda K., Njelekela M., Nara Y., Yamori Y. Black and green tea polyphenols attenuate blood pressure increases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Nutr.* 2004;134:38–42.[PubMed]
132. Uchida S., Ozaki M., Akashi T., Yamashita K., Niwa M., Taniyama K. Effects of (–)-epigallocatechin-3-O-gallate (green tea tannin) on the life span of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* 1995;22:S302–S303. doi: 10.1111/j.1440-1681.1995.tb02928.x. [PubMed][Cross Ref]
133. Duffy S.J., Keaney J.F., Jr., Holbrook M., Gokce N., Swerdlow P.L., Frei B., Vita J.A. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:151–156. [PubMed]
134. Hodgson J.M., Puddey I.B., Burke V., Beilin L.J., Jordan N. Effects on blood pressure of drinking green and black tea. *J. Hypertens.* 1999;17:457–463. [PubMed]
135. Hodgson J.M., Puddey I.B., Burke V., Watts G.F., Beilin L.J. Regular ingestion of black tea improves brachial artery vasodilator function. *Clin. Sci. (Lond.)* 2002;102:195–201. doi: 10.1042/CS20010120.[PubMed] [Cross Ref]
136. Bingham S.A., Vorster H., Jerling J.C., Magee E., Mulligan A., Runswick S.A., Cummings J.H. Effect of black tea drinking on blood lipids, blood pressure and aspects of bowel habit. *Br. J. Nutr.* 1997;78:41–55.[PubMed]

137. Knekt P., Isotupa S., Rissanen H., Heliovaara M., Jarvinen R., Hakkinen S., Aromaa A., Reunanen A. Quercetin intake and the incidence of cerebrovascular disease. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000;54:415–417. [PubMed]
138. Andrade A.C., Cesena F.H., Consolim-Colombo F.M., Coimbra S.R., Benjo A.M., Krieger E.M., Luz P.L. Short-term red wine consumption promotes differential effects on plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol, sympathetic activity, and endothelial function in hypercholesterolemic, hypertensive, and healthy subjects. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64:435–442. [PMC free article] [PubMed]
139. Spaak J., Merlocco A.C., Soleas G.J., Tomlinson G., Morris B.L., Picton P., Notarius C.F., Chan C.T., Floras J.S. Dose-related effects of red wine and alcohol on hemodynamics, sympathetic nerve activity, and arterial diameter. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008;294:H605–H612. [PubMed]
140. Hansen A.S., Marckmann P., Dragsted L.O., Finne Nielsen I.L., Nielsen S.E., Gronbaek M. Effect of red wine and red grape extract on blood lipids, haemostatic factors, and other risk factors for cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005;59:449–455. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602107. [PubMed] [Cross Ref]
141. Hodgson J.M., Burke V., Puddey I.B. Acute effects of tea on fasting and postprandial vascular function and blood pressure in humans. *J. Hypertens.* 2005;23:47–54. [PubMed]
142. Agewall S., Wright S., Doughty R.N., Whalley G.A., Duxbury M., Sharpe N. Does a glass of red wine improve endothelial function? *Eur. Heart J.* 2000;21:74–78. doi: 10.1053/euhj.1999.1759. [PubMed] [Cross Ref]
143. Hashimoto M., Kim S., Eto M., Iijima K., Ako J., Yoshizumi M., Akishita M., Kondo K., Itakura H., Hosoda K., Toba K., Ouchi Y. Effect of acute intake of red wine on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Am. J. Cardiol.* 2001;88:1457–1460. [PubMed]
144. Karatzis K., Papamichael C., Aznaouridis K., Karatzis E., Lekakis J., Matsouka C., Boskou G., Chiou A., Sitara M., Feliou G., Kontoyiannis D., Zampelas A., Mavrikakis M. Constituents of red wine other than alcohol improve endothelial function in patients with coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 2004;15:485–490. [PubMed]
145. Whelan A.P., Sutherland W.H., McCormick M.P., Yeoman D.J., de Jong S.A., Williams M.J. Effects of white and red wine on endothelial function in subjects with coronary artery disease. *Intern. Med. J.* 2004;34:224–228. [PubMed]
146. Appeldoorn M.M., Venema D.P., Peters T.H., Koenen M.E., Arts I.C., Vincken J.P., Gruppen H., Keijer J., Hollman P.C. Some phenolic compounds increase the nitric oxide level in endothelial cells *in vitro*. *J. Agric. Food Chem.* 2009;57:7693–7699. [PubMed]
147. Schmitt C.A., Dirsch V.M. Modulation of endothelial nitric oxide by plant-derived products. *Nitric Oxide.* 2009;21:77–91. [PubMed]
148. Fitzpatrick D.F., Hirschfield S.L., Ricci T., Jantzen P., Coffey R.G. Endothelium-dependent vasorelaxation caused by various plant extracts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995;26:90–95. [PubMed]
149. Wallerath T., Deckert G., Ternes T., Anderson H., Li H., Witte K., Forstermann U. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2002;106:1652–1658. doi: 10.1161/01.CIR.0000029925.18593.5C. [PubMed] [Cross Ref]
150. Leikert J.F., Rathel T.R., Wohlfart P., Cheynier V., Vollmar A.M., Dirsch V.M. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. *Circulation.* 2002;106:1614–1617. [PubMed]
151. Karim M., McCormick K., Kappagoda C.T. Effects of cocoa extracts on endothelium-dependent relaxation. *J. Nutr.* 2000;130:2105S–2108S. [PubMed]
152. Chin-Dusting J.P., Fisher L.J., Lewis T.V., Piekarska A., Nestel P.J., Husband A. The vascular activity of some isoflavone metabolites: Implications for a cardioprotective role. *Br. J. Pharmacol.* 2001;133:595–605. [PMC free article] [PubMed]
153. Fitzpatrick D.F., Bing B., Rohdewald P. Endothelium-dependent vascular effects of Pycnogenol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998;32:509–515. [PubMed]
154. Fitzpatrick D.F., Hirschfield S.L., Coffey R.G. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am. J. Physiol.* 1993;265:H774–H778. [PubMed]
155. Karamsetty M.R., Klinger J.R., Hill N.S. Phytoestrogens restore nitric oxide-mediated relaxation in isolated pulmonary arteries from chronically hypoxic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001;297:968–974. [PubMed]
156. Woodman O.L., Chan E. Vascular and anti-oxidant actions of flavonols and flavones. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2004;31:786–790. [PubMed]
157. Lorenz M., Wessler S., Follmann E., Michaelis W., Dusterhoft T., Baumann G., Stangl K., Stangl V. A constituent of green tea, epigallocatechin-3-gallate, activates endothelial nitric oxide synthase by a phosphatidylinositol-3-OH-kinase-, cAMP-dependent protein kinase-, and Akt-dependent pathway and leads to endothelial-dependent vasorelaxation. *J. Biol. Chem.* 2004;279:6190–6195. [PubMed]
158. Stoclet J.C., Chataigneau T., Ndiaye M., Oak M.H., El Bedoui J., Chataigneau M., Schini-Kerth V.B. Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur. J. Pharmacol.* 2004;500:299–313. [PubMed]
159. Corder R., Douthwaite J.A., Lees D.M., Khan N.Q., Viseu Dos Santos A.C., Wood E.G., Carrier M.J. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature.* 2001;414:863–864. [PubMed]

160. Khan N.Q., Lees D.M., Douthwaite J.A., Carrier M.J., Corder R. Comparison of red wine extract and polyphenol constituents on endothelin-1 synthesis by cultured endothelial cells. *Clin. Sci. (Lond.)* 2002;103(Suppl. 48):72–75. [PubMed]
161. Steffen Y., Gruber C., Schewe T., Sies H. Mono-O-methylated flavanols and other flavonoids as inhibitors of endothelial NADPH oxidase. *Arch. Biochem. Biophys.* 2008;469:209–219. doi: 10.1016/j.abb.2007.10.012. [PubMed] [Cross Ref]
162. Steffen Y., Schewe T., Sies H. Epicatechin elevates nitric oxide in endothelial cells via inhibition of NADPH oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007;359:828–833. [PubMed]
163. Pignatelli P., Pulcinelli F.M., Celestini A., Lenti L., Ghiselli A., Gazzaniga P.P., Violi F. The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intracellular production of hydrogen peroxide. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;72:1150–1155. [PubMed]
164. Freedman J.E., Parker C. III, Li L., Perlman J.A., Frei B., Ivanov V., Deak L.R., Iafrafi M.D., Folts J.D. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation.* 2001;103:2792–2798. [PubMed]
165. Natella F., Nardini M., Belevi F., Pignatelli P., Di Santo S., Ghiselli A., Violi F., Scaccini C. Effect of coffee drinking on platelets: Inhibition of aggregation and phenols incorporation. *Br. J. Nutr.* 2008;100:1276–1282. [PubMed]
166. Steptoe A., Gibson E.L., Vuononvirta R., Hamer M., Wardle J., Rycroft J.A., Martin J.F., Erusalimsky J.D. The effects of chronic tea intake on platelet activation and inflammation: A double-blind placebo controlled trial. *Atherosclerosis.* 2007;193:277–282. [PubMed]
167. Gresele P., Pignatelli P., Guglielmini G., Carnevale R., Mezzasoma A.M., Ghiselli A., Momi S., Violi F. Resveratrol, at concentrations attainable with moderate wine consumption, stimulates human platelet nitric oxide production. *J. Nutr.* 2008;138:1602–1608. [PubMed]
168. Holt R.R., Actis-Goretti L., Momma T.Y., Keen C.L. Dietary flavanols and platelet reactivity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006;47(Suppl. 2):S187–S196; discussion S206–S209. doi: 10.1097/00005344-200606001-00014. [PubMed] [Cross Ref]
169. Murphy K.J., Chronopoulos A.K., Singh I., Francis M.A., Moriarty H., Pike M.J., Turner A.H., Mann N.J., Sinclair A.J. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:1466–1473. [PubMed]
170. Peppas M., Raptis S. Advanced glycation end products and cardiovascular disease. *Curr. Diabetes Rev.* 2008;4:92–100. [PubMed]
171. Schramm D., German J. Potential effects of flavonoids on the etiology of vascular disease. *J. Nutr. Biochem.* 1998;9:560–566.
172. Huang S.-M., Wu C.-H., Yen G.-C. Effects of flavonoids on the expression of the pro-inflammatory response in human monocytes induced by ligation of the receptor for AGEs. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006;50:1129–1139. [PubMed]
173. Kim J., Lee E., Kim D., Yu B., Chung H. Kaempferol modulates pro-inflammatory NF- κ B activation by suppressing advanced glycation endproducts-induced NADPH oxidase. *Age (Dordr.)* 2010;32:197–208. doi: 10.1007/s11357-009-9124-1. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
174. Hy L.X., Keller D.M. Prevalence of AD among whites: A summary by levels of severity. *Neurology.* 2000;55:198–204. [PubMed]
175. Nussbaum R.L., Ellis C.E. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1356–1364. [PubMed]
176. de Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:525–535. [PubMed]
177. Tanner C.M., Goldman S.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol. Clin.* 1996;14:317–335. [PubMed]
178. Barzilai A., Melamed E. Molecular mechanisms of selective dopaminergic neuronal death in Parkinson's disease. *Trends Mol. Med.* 2003;9:126–132. [PubMed]
179. Jellinger K.A. Cell death mechanisms in neurodegeneration. *J. Cell. Mol. Med.* 2001;5:1–17. [PubMed]
180. Spire T.L., Hannan A.J. Nature, nurture and neurology: Gene-environment interactions in neurodegenerative disease. FEBS Anniversary Prize Lecture delivered on 27 June 2004 at the 29th FEBS Congress in Warsaw. *FEBS J.* 2005;272:2347–2361. doi: 10.1111/j.1742-4658.2005.04677.x. [PubMed] [Cross Ref]
181. Lindsay J., Laurin D., Verreault R., Hebert R., Helliwell B., Hill G.B., McDowell I. Risk factors for Alzheimer's disease: A prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am. J. Epidemiol.* 2002;156:445–453. [PubMed]
182. Orgogozo J.M., Dartigues J.F., Lafont S., Letenneur L., Commenges D., Salamon R., Renaud S., Breteler M.B. Wine consumption and dementia in the elderly: A prospective community study in the Bordeaux area. *Rev. Neurol. (Paris)* 1997;153:185–192. [PubMed]
183. Truelsen T., Thudium D., Gronbaek M. Amount and type of alcohol and risk of dementia: The Copenhagen City Heart Study. *Neurology.* 2002;59:1313–1319. [PubMed]

184. Commenges D., Scotet V., Renaud S., Jacqmin-Gadda H., Barberger-Gateau P., Dartigues J.F. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur. J. Epidemiol.* 2000;16:357–363. doi: 10.1023/A:1007614613771.[PubMed] [Cross Ref]
185. Letenneur L., Proust-Lima C., Le G.A., Dartigues J.F., Barberger-Gateau P. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am. J. Epidemiol.* 2007;165:1364–1371. [PubMed]
186. Morris M.C., Evans D.A., Tangney C.C., Bienias J.L., Wilson R.S. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology.* 2006;67:1370–1376. [PMC free article][PubMed]
187. Dai Q., Borenstein A.R., Wu Y., Jackson J.C., Larson E.B. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: The Kame Project. *Am. J. Med.* 2006;119:751–759. [PMC free article] [PubMed]
188. Crozier A., Jaganath I.B., Clifford M.N. Dietary phenolics: Chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat. Prod. Rep.* 2009;26:1001–1043. [PubMed]
189. Manach C., Scalbert A., Morand C., Remesy C., Jimenez L. Polyphenols: Food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;79:727–747. [PubMed]
190. Manach C., Williamson G., Morand C., Scalbert A., Remesy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;81:230–242.[PubMed]
191. Williamson G., Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;81:243–255. [PubMed]
192. Youdim K.A., Qaiser M.Z., Begley D.J., Rice-Evans C.A., Abbott N.J. Flavonoid permeability across an *in situ* model of the blood-brain barrier. *Free Radic. Biol. Med.* 2004;36:592–604. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.023. [PubMed] [Cross Ref]
193. Passamonti S., Vrhovsek U., Vanzo A., Mattivi F. Fast access of some grape pigments to the brain. *J. Agric. Food Chem.* 2005;53:7029–7034. [PubMed]
194. Kalt W., Blumberg J.B., McDonald J.E., Vinqvist-Tymchuk M.R., Fillmore S.A., Graf B.A., O'Leary J.M., Milbury P.E. Identification of anthocyanins in the liver, eye, and brain of blueberry-fed pigs. *J. Agric. Food Chem.* 2008;56:705–712. [PubMed]
195. Milbury P.E., Kalt W. Xenobiotic metabolism and berry flavonoid transport across the blood-brain barrier. *J. Agric. Food Chem.* 2010;58:3950–3956. [PubMed]
196. Youdim K.A., Joseph J.A. A possible emerging role of phytochemicals in improving age-related neurological dysfunctions: A multiplicity of effects. *Free Radic. Biol. Med.* 2001;30:583–594. [PubMed]
197. Inanami O., Watanabe Y., Syuto B., Nakano M., Tsuji M., Kuwabara M. Oral administration of (-)-catechin protects against ischemia-reperfusion-induced neuronal death in the gerbil. *Free Radic. Res.* 1998;29:359–365. [PubMed]
198. Luo Y., Smith J.V., Paramasivam V., Burdick A., Curry K.J., Buford J.P., Khan I., Netzer W.J., Xu H., Butko P. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the *Ginkgo biloba* extract EGb761. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99:12197–12202. [PMC free article] [PubMed]
199. Bastianetto S., Zheng W.H., Quirion R. The *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects and rescues hippocampal cells against nitric oxide-induced toxicity: Involvement of its flavonoid constituents and protein kinase C. *J. Neurochem.* 2000;74:2268–2277. [PubMed]
200. Tchantchou F., Xu Y., Christen Y., Luo Y. EGb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2007;21:2400–2408. [PubMed]
201. Hsieh H.-M., Wua W.-M., Hu M.-L. Soy isoflavones attenuate oxidative stress and improve parameters related to aging and Alzheimer's disease in C57BL/6J mice treated with D-galactose. *Food Chem. Toxicol.* 2009;47:625–632. [PubMed]
202. Shan Q., Lu J., Zheng Y., Li J., Zhou Z., Hu B., Zhang Z., Fan S., Mao Z., Wang Y.-J., Ma D. Purple Sweet Potato Color Ameliorates Cognition Deficits and Attenuates Oxidative Damage and Inflammation in Aging Mouse Brain Induced by D-Galactose. *J. Biomed. Biotechnol.* 2009;2009:564737. [PMC free article][PubMed]
203. Munch G., Thome J., Foley P., Schinzel R., Riederer P. Advanced glycation endproducts in ageing and Alzheimer's disease. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1997;23:134–143. [PubMed]
204. Ramasamy R., Vannucci S., Yan S., Herold K., Yan S., Schmidt A. Advanced glycation end products and RAGE: A common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation. *Glycobiology.* 2005;15:16–28. doi: 10.1093/glycob/cwi053. [PubMed] [Cross Ref]
205. Datla K.P., Christidou M., Widmer W.W., Rooprai H.K., Dexter D.T. Tissue distribution and neuroprotective effects of citrus flavonoid tangeretin in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2001;12:3871–3875. [PubMed]
206. Vauzour D., Corona G., Spencer J.P. Caffeic acid, tyrosol and p-coumaric acid are potent inhibitors of 5-S-cysteinyl-dopamine induced neurotoxicity. *Arch. Biochem. Biophys.* 2010;501:106–111. doi: 10.1016/j.abb.2010.03.016. [PubMed] [Cross Ref]

207. Vauzour D., Vafeiadou K., Corona G., Pollard S.E., Tzounis X., Spencer J.P. Champagne wine polyphenols protect primary cortical neurons against peroxynitrite-induced injury. *J. Agric. Food Chem.* 2007;55:2854–2860. [PubMed]
208. Spencer J.P. Food for thought: The role of dietary flavonoids in enhancing human memory, learning and neuro-cognitive performance. *Proc. Nutr. Soc.* 2008;67:238–252. [PubMed]
209. Spencer J.P. Flavonoids: Modulators of brain function? *Br. J. Nutr.* 2008;99(E-Suppl. 1):ES60–ES77. [PubMed]
210. Rendeiro C., Spencer J.P., Vauzour D., Butler L.T., Ellis J.A., Williams C.M. The impact of flavonoids on spatial memory in rodents: From behaviour to underlying hippocampal mechanisms. *Genes Nutr.* 2009;4:251–270. [PMC free article] [PubMed]
211. Vauzour D., Vafeiadou K., Rodriguez-Mateos A., Rendeiro C., Spencer J.P. The neuroprotective potential of flavonoids: A multiplicity of effects. *Genes Nutr.* 2008;3:115–126. [PMC free article] [PubMed]
212. Krikorian R., Nash T.A., Shidler M.D., Shukitt-Hale B., Joseph J.A. Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment. *Br. J. Nutr.* 2010;103:730–734. [PubMed]
213. Macready A.L., Kennedy O.B., Ellis J.A., Williams C.M., Spencer J.P., Butler L.T. Flavonoids and cognitive function: A review of human randomized controlled trial studies and recommendations for future studies. *Genes Nutr.* 2009;4:227–242. [PMC free article] [PubMed]
214. How P.S., Cox R., Ellis J.A., Spencer J.P.E. The impact of plant-derived flavonoids on mood, memory and motor skills in UK adults. *Proc. Nutr. Soc.* 2007;66:87A.
215. Krikorian R., Shidler M.D., Nash T.A., Kalt W., Vinqvist-Tymchuk M.R., Shukitt-Hale B., Joseph J.A. Blueberry supplementation improves memory in older adults. *J. Agric. Food Chem.* 2010;58:3996–4000. [PMC free article] [PubMed]
216. Joseph J.A., Shukitt-Hale B., Denisova N.A., Prior R.L., Cao G., Martin A., Taglialatela G., Bickford P.C. Long-term dietary strawberry, spinach, or vitamin E supplementation retards the onset of age-related neuronal signal-transduction and cognitive behavioral deficits. *J. Neurosci.* 1998;18:8047–8055. [PubMed]
217. Joseph J.A., Shukitt-Hale B., Denisova N.A., Bielinski D., Martin A., McEwen J.J., Bickford P.C. Reversals of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive, and motor behavioral deficits with blueberry, spinach, or strawberry dietary supplementation. *J. Neurosci.* 1999;19:8114–8121. [PubMed]
218. Casadesus G., Shukitt-Hale B., Stellwagen H.M., Zhu X., Lee H.G., Smith M.A., Joseph J.A. Modulation of hippocampal plasticity and cognitive behavior by short-term blueberry supplementation in aged rats. *Nutr. Neurosci.* 2004;7:309–316. [PubMed]
219. Williams C.M., El Mohsen M.A., Vauzour D., Rendeiro C., Butler L.T., Ellis J.A., Whiteman M., Spencer J.P. Blueberry-induced changes in spatial working memory correlate with changes in hippocampal CREB phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Free Radic. Biol. Med.* 2008;45:295–305. [PubMed]
220. Ramirez M.R., Izquierdo I., do Carmo Bassols Raseira M., Zuanazzi J.A., Barros D., Henriques A.T. Effect of lyophilised *Vaccinium* berries on memory, anxiety and locomotion in adult rats. *Pharmacol. Res.* 2005;52:457–462. [PubMed]
221. Barros D., Amaral O.B., Izquierdo I., Geracitano L., do Carmo Bassols Raseira M., Henriques A.T., Ramirez M.R. Behavioral and genoprotective effects of *Vaccinium* berries intake in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006;84:229–234. [PubMed]
222. Goyarzu P., Malin D.H., Lau F.C., Taglialatela G., Moon W.D., Jennings R., Moy E., Moy D., Lippold S., Shukitt-Hale B., Joseph J.A. Blueberry supplemented diet: Effects on object recognition memory and nuclear factor-kappa B levels in aged rats. *Nutr. Neurosci.* 2004;7:75–83. [PubMed]
223. Shukitt-Hale B., Carey A., Simon L., Mark D.A., Joseph J.A. Effects of Concord grape juice on cognitive and motor deficits in aging. *Nutrition.* 2006;22:295–302. [PubMed]
224. Chan Y.C., Hosoda K., Tsai C.J., Yamamoto S., Wang M.F. Favorable effects of tea on reducing the cognitive deficits and brain morphological changes in senescence-accelerated mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2006;52:266–273. [PubMed]
225. Hartman R.E., Shah A., Fagan A.M., Schwetye K.E., Parsadanian M., Schulman R.N., Finn M.B., Holtzman D.M. Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* 2006;24:506–515. [PubMed]
226. Bhat N.R., Zhang P., Lee J.C., Hogan E.L. Extracellular signal-regulated kinase and p38 subgroups of mitogen-activated protein kinases regulate inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α gene expression in endotoxin-stimulated primary glial cultures. *J. Neurosci.* 1998;18:1633–1641. [PubMed]
227. Clostre F. Ginkgo Biloba extract (EGb 761). State of knowledge in the dawn of the year 2000. *Ann. Pharm. Fr.* 1999;57:1S8–1S88. [PubMed]
228. Cohen-Salmon C., Venault P., Martin B., Raffalli-Sebille M.J., Barkats M., Clostre F., Pardon M.C., Christen Y., Chapouthier G. Effects of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) on learning and possible actions on aging. *J. Physiol. Paris.* 1997;91:291–300. doi: 10.1016/S0928-4257(97)82409-6. [PubMed] [Cross Ref]

229. Diamond B.J., Shiflett S.C., Feiwei N., Matheis R.J., Noskin O., Richards J.A., Schoenberger N.E. *Ginkgo biloba* extract: Mechanisms and clinical indications. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2000;81:668–678.[PubMed]
230. Itil T.M., Eralp E., Ahmed I., Kunitz A., Itil K.Z. The pharmacological effects of *Ginkgo Biloba*, a plant extract, on the brain of dementia patients in comparison with tacrine. *Psychopharmacology.* 1998;34:391–396. [PubMed]
231. Shif O., Gillette K., Damkaoutis C.M., Carrano C., Robbins S.J., Hoffman J.R. Effects of *Ginkgo biloba* administered after spatial learning on water maze and radial arm maze performance in young adult rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006;84:17–25. doi: 10.1016/j.pbb.2006.04.003. [PubMed] [Cross Ref]
232. Spencer J.P. The interactions of flavonoids within neuronal signalling pathways. *Genes Nutr.* 2007;2:257–273. [PMC free article] [PubMed]
233. Vauzour D., Vafeiadou K., Rice-Evans C., Williams R.J., Spencer J.P. Activation of pro-survival Akt and ERK1/2 signalling pathways underlie the anti-apoptotic effects of flavanones in cortical neurons. *J. Neurochem.* 2007;103:1355–1367. [PubMed]
234. Williams R.J., Spencer J.P., Rice-Evans C. Flavonoids: Antioxidants or signalling molecules? *Free Radic. Biol. Med.* 2004;36:838–849. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001. [PubMed] [Cross Ref]
235. Winter J.C. The effects of an extract of *Ginkgo biloba*, EGb 761, on cognitive behavior and longevity in the rat. *Physiol. Behav.* 1998;63:425–433. doi: 10.1016/S0031-9384(97)00464-2. [PubMed] [Cross Ref]
236. Pu F., Mishima K., Irie K., Motohashi K., Tanaka Y., Orito K., Egawa T., Kitamura Y., Egashira N., Iwasaki K., Fujiwara M. Neuroprotective effects of quercetin and rutin on spatial memory impairment in an 8-arm radial maze task and neuronal death induced by repeated cerebral ischemia in rats. *J. Pharmacol. Sci.* 2007;104:329–334. [PubMed]
237. Maher P., Akaishi T., Abe K. Flavonoid fisetin promotes ERK-dependent long-term potentiation and enhances memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006;103:16568–16573. [PMC free article] [PubMed]
238. Stoll S., Scheuer K., Pohl O., Muller W.E. *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity in the aging mouse. *Pharmacopsychiatry.* 1996;29:144–149. [PubMed]
239. Topic B., Hasenohrl R.U., Hacker R., Huston J.P. Enhanced conditioned inhibitory avoidance by a combined extract of *Zingiber officinale* and *Ginkgo biloba*. *Phytother. Res.* 2002;16:312–315. doi: 10.1002/ptr.870. [PubMed] [Cross Ref]
240. Vafeiadou K., Vauzour D., Lee H.Y., Rodriguez-Mateos A., Williams R.J., Spencer J.P. The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury. *Arch. Biochem. Biophys.* 2009;484:100–109. [PubMed]
241. Wang X., Chen S., Ma G., Ye M., Lu G. Genistein protects dopaminergic neurons by inhibiting microglial activation. *Neuroreport.* 2005;16:267–270. [PubMed]
242. Bhat N.R., Feinstein D.L., Shen Q., Bhat A.N. p38 MAPK-mediated transcriptional activation of inducible nitric-oxide synthase in glial cells. Roles of nuclear factors, nuclear factor kappa B, cAMP response element-binding protein, CCAAT/enhancer-binding protein-beta, and activating transcription factor-2. *J. Biol. Chem.* 2002;277:29584–29592. [PubMed]
243. Lee S.-J., Lee K.-W. Protective Effect of (–)-Epigallocatechin Gallate against Advanced Glycation Endproducts-Induced Injury in Neuronal Cells. *Biol. Pharm. Bull.* 2007;30:1369–1373. [PubMed]
244. Vlahos C.J., Matter W.F., Hui K.Y., Brown R.F. A specific inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, 2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (LY294002) J. *Biol. Chem.* 1994;269:5241–5248.[PubMed]
245. Spencer J.P., Rice-Evans C., Williams R.J. Modulation of pro-survival Akt/protein kinase B and ERK1/2 signaling cascades by quercetin and its *in vivo* metabolites underlie their action on neuronal viability. *J. Biol. Chem.* 2003;278:34783–34793. [PubMed]

2020 İstanbul, Türkiye
www.abidintatli.com.tr

ZEYTİNE DAİR “HAYATIN DAMLASI”



Olivasa

OLIVASA GIDA KOZ. SAN. VE TİC. LTD. ŞTİ.

+90 850 303 68 60

+90 533 456 63 60

asolivasa@gmail.com

www.olivasa.com.tr - www.olivasa.net

 **zeytinyağı**
Akademi

ZEYTİNYAĞI AKADEMİSİ

+90 212 909 09 46

+90 533 456 63 60

zeytinyagiakademisi@gmail.com

www.zeytinyagiakademisi.org