

# Polifenollerden Zengin Besinler ve Hipertansiyon

## Foods Rich in Polyphenols and Hypertension

<sup>ID</sup> Buse BAKIR<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Gizem AYTEKİN ŞAHİN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri, TÜRKİYE

**ÖZET** Sistolik kan basıncının 140 mmHg ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması olarak tanımlanan hipertansiyon, Türkiye’de önemli bir halk sağlığı problemidir. Hipertansiyonun önlenmesinde beslenme alışkanlıkları büyük önem taşımaktadır. Polifenollerden zengin çay, şarap, üzüm, kakao, zeytinyağı, soya gibi yiyecek ve içeceklerin diyetle düzenli olarak tüketilmesinin kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu koruyucu etkiler; süperoksit anyon temizleme ve vasküler oksidatif stresi azaltma gibi fonksiyonları ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada, polifenollerden zengin besinlerin kan basıncı üzerine etkileri özetlenmiştir.

**ABSTRACT** Hypertension, defined as systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg and diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg, is an important public health problem in Turkey. Nutritional habits have a great importance in the prevention of hypertension. It is thought that regular consumption of foods and beverages such as tea, wine, grapes, cocoa, olive oil and soy, rich in polyphenols, have protective effects on the cardiovascular system. These protective effects have been associated with functions such as superoxide anion scavenging and vascular oxidative stress reduction. In this review, the effects of foods rich in polyphenols on blood pressure are summarized.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon; kan basıncı; polifenoller

**Keywords:** Hypertension; blood pressure; polyphenols

Uygun şartlarda iki veya daha fazla kez ölçülen sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerlerinin 140/90 mmHg veya daha yüksek olması olarak tanımlanan hipertansiyon, prevalansı dünya genelinde 1,3 milyarı aşan önemli bir halk sağlığı sorunudur.<sup>1</sup> Yapılan çalışmalar sonucunda, 2010 yılında dünyada hipertansif erişkin sayısının 1,39 milyar (%31) olduğu bildirilerek, gereken müdahaleler yapılmazsa bu sayının 2025 yılında 1,56 milyarı aşacağı öngörülmektedir.<sup>2,3</sup>

Hipertansiyon, dünyada olduğu gibi Türkiye’de de önemini koruyan kronik bir hastalıktır. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından 26 ilde yürütülen, Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması [Prevalence, Awareness and Treatment of Hypertension in Turkey (PatenT-1)] sonuçlarına göre, 2003 yılında Türkiye’de hipertansiyon prevalansı %31,8 (erkeklerde %27,5, kadınlarda %36,1) iken,

2012 yılında PatenT-2 sonuçlarına göre %30,3 (erkeklerde %28,4, kadınlarda %32,3) olarak belirlenmiştir.<sup>4,5</sup> Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, önümüzdeki 25 yıl içinde kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde, tedavi maliyetlerinin 47 trilyon dolara kadar çıkabileceği tahmin edilmekte ve bu durumun düşük ve orta gelirli ülkelerde daha şiddetli olacağı düşünülmektedir.<sup>6</sup>

Hipertansiyon, beslenme alışkanlıklarının önemli rol oynadığı ve büyük ölçüde önlenebilen bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (National Heart, Lung, and Blood Institute) tarafından geliştirilen Hipertansiyonu Önlemek İçin Diyetel Yaklaşımlar [Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)] diyetinin kan basıncı üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir.<sup>7</sup> Bu beslenme planında sebze ve meyveler, az yağlı süt ürünleri, beyaz et ve tam tahılların tüketimi tercih edilerek

**Correspondence:** Buse BAKIR

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** buse.bkr.92@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences.

**Received:** 30 Nov 2018

**Received in revised form:** 23 Jan 2019

**Accepted:** 24 Jan 2019

**Available online:** 04 Feb 2019

2536-4391 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

protein oranı bir miktar artırılmış; toplam, doymuş yağ ve kolesterol ile basit karbonhidratlar sınırlandırılmıştır.<sup>8</sup> Benzer şekilde, DASH diyetinin örnek alındığı Akdeniz beslenme biçimi de sebze ve meyveler ile tam tahılların tüketimini, kırmızı et yerine çoğunlukla balık tercih edilmesini ve yağ türlerinden zeytinyağı kullanımını önermektedir.<sup>9</sup> Her ikisi de içeriğindeki sebze ve meyveler, tam tahıllar ve zeytinyağı nedeni ile polifenollerin daha yüksek düzeyde alındığı beslenme modelleri olarak hipertansiyonun tıbbi beslenme tedavisinde büyük önem taşımaktadır.

Hipertansiyon bulguları görülse bile, komplikasyonlar ortaya çıkmadan teşhis edilerek doğru şekilde tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Hipertansiyonun farmakolojik tedavisinde antihipertansif etki gösteren tiazid diüretikleri, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim [angiotensin converting enzyme (ACE)] inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri gibi pek çok ilaç grubu kullanılmaktadır.<sup>10</sup> Türkiye’de yapılan çalışmalarda, hipertansif hastaların tıbbi tedaviye ek olarak çeşitli tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri de kullandıkları görülmüştür. Limon ve sarımsak en sık başvurulan besinler olmakla birlikte; lavanta, maydanoz, kekik, biberiye, ısırgan otu ve kiraz sapı gibi pek çok bitkisel ürün kullanımı da dikkat çekmiştir.<sup>11-13</sup> Hipertansif hastaların bu ürünlere başvurma sebepleri ise genellikle “tıbbi tedaviden daha ucuz olması”, “ilaç tedavisine destek olacağına umulması”, “ilaç tedavisinin işe yaramadığı” veya “yan etkilerinin daha az olacağı düşüncesi” olarak belirtilmiştir.<sup>11</sup>

Kardiyovasküler hastalığı bulunan ve/veya hipertansiyon riski altındaki bireylere yönelik beslenme önerileri, genellikle tuz tüketiminin azaltılması ve fitokimyasallardan zengin sebze, meyve tüketiminin artırılması yönünde olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, sebze ve meyve tüketiminin SKB ve DKB ile ters ilişkili olduğu, ancak rafine tahıl tüketiminin yüksek SKB ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>14,15</sup> Diğer yandan; kakao, çay, şarap ve zeytinyağı gibi polifenollerden zengin besinlerin tüketimi ile hipertansiyon riski arasında ters bir ilişki olduğu düşünülmektedir.<sup>16</sup>

## POLİFENOLLERDEN ZENGİN BESİNLER VE KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİLERİ

Polifenollerden zengin yiyecek ve içeceklerin düzenli tüketilmesinin kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etki gösterdiği ileri sürülmektedir.<sup>17</sup> Polifenollerin potansiyel olumlu etkileri, vasküler oksidatif stresi azaltma fonksiyonları ile ilişkilendirilmektedir. Polifenoller, reaktif oksijen türlerini temizleyerek, endojen antioksidan enzim sistemlerini uyararak ve ksantin ve NAD(P)H oksidazları inhibe ederek etki göstermektedirler. Ayrıca, polifenoller nitrik oksit (NO) üretimini artırmakta, endotelde NO aracılı vazodilatasyonu sağlamaktadırlar.<sup>16</sup>

### 1. YEŞİL ÇAY

*Camellia sinensis* bitkisinden üretilen yeşil çay; flavonoidlerin zengin kaynaklarından olup, dünya genelinde yaygın olarak tüketilen bir içecektir. Yeşil çayın sağlık üzerine olumlu etkileri, epikateşin ve epigallokateşin gallat gibi zengin kateşin içeriği ile ilişkilendirilmektedir. Kateşinler; çay yapraklarının %30-50’sini, toplam flavonoidlerin ise %90’ını oluşturmaktadır.<sup>18</sup> Yapılan çalışmalarda, yeşil çay ekstraktının anjiyotensin II, prostaglandinler, endotelin I (ET-1), prostasiklin ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör gibi mediyatörleri düzenleyerek vasküler homeostazı ve tonusu sürdürdüğü belirlenmiştir.<sup>19-21</sup>

Yapılan bir çalışmada, yaş aralığı 21-70 yıl olan 111 sağlıklı erişkin birey iki gruba ayrılarak, üç ay süreyle çalışma grubuna kapsül olarak günde iki kez 400 mg kateşin ekstraktı, kontrol grubuna selüloz verilmiş, çalışma sonunda kateşin verilen grupta SKB’nin anlamlı şekilde düştüğü saptanmıştır.<sup>22</sup> Benzer şekilde, hipertansif bireylerle yapılan bir diğer çalışmada da üç ay boyunca yeşil çay ekstraktı ile desteklenen grupta SKB ve DKB düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiştir.<sup>23</sup> Sone ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise hafif şişman ve obez bireyler iki gruba ayrılmış, müdahale grubuna 400 mg kateşin içeren içecek, kontrol grubuna ise 100 mg kateşin içeren içecek verilmiştir. Ancak, dokuz haftanın sonunda her iki grupta da kan basıncı düzeylerinde önemli düşüşler olmadığı görülmüştür.<sup>24</sup>

## 2. SİYAH ÇAY

Siyah çayın hipertansiyona bağlı endotel disfonksiyona karşı koruyucu etkiyi endoplazmik retikulum stresini azaltarak oluşturduğu ileri sürülmekle birlikte, siyah çay tüketimi ile kan basıncı arasındaki etkileşim mekanizmaları hâlen tartışılmaktadır.<sup>25</sup>

Kesitsel bir çalışmada, günlük 100 mL çay tüketiminin SKB düzeyinde anlamlı düşüş (-0,6 mmHg) sağladığı, daha fazla çay tüketiminin daha düşük SKB ve DKB düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>26</sup> Bu sonucu destekler şekilde, randomize kontrollü bir çalışmada da altı ay boyunca her biri 429 mg polifenol (başlıca flavonoid) içeren siyah çaydan 3 fincan/gün tüketiminin gece boyunca (22:00-06:00 saatleri arasında) ölçülen ortalama SKB ve DKB değerlerini  $\approx$ %10 oranında düşürdüğü gözlenmiştir.<sup>27</sup> On bir randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde de 4-5 fincan/gün siyah çay tüketiminin SKB ve DKB düzeylerini 1-2 mmHg düşürebileceği gösterilmiş, bu küçük etkinin bile kardiyovasküler hastalıklardan korunmada önemli olabileceği vurgulanmıştır.<sup>28</sup> Bununla birlikte, siyah çayda da oldukça önemli düzeyde bulunan kafeinin kan basıncını yükseltici etkisi olsa da kan basıncı üzerine olumlu etkilerin çayda bulunan diğer bileşenlerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir.<sup>29,30</sup>

## 3. HİBİSKUS

Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Kuzey Afrika'da oldukça yaygın olarak kullanılan bitkilerden biri olan hibiskus (*Hibiscus sabdariffa*) pek çok kronik hastalığın tedavisinde rol almakta olup, çoğunlukla çay şeklinde tüketilmektedir. Hibiskusun özellikle diyabetik bireylerde kan glukoz ve lipid düzeylerini düşürücü etkileri bilinmektedir.<sup>31</sup> Ayrıca, antihipertansif etkisi de pek çok araştırmacının dikkatini çekmekte ve çalışmalara konu olmaktadır.<sup>32,33</sup>

Hibiskus alkaloidler, L-askorbik asit, antosiyanin, quersetin, beta-karoten, hibiskus asit, hibissitrin, pektin gibi birçok kimyasal bileşeni yapısında bulundurmaktadır.<sup>34</sup> Yapılan bir çalışmada, hibiskusun içeriğindeki antosiyanin nedeni ile antihipertansif ilaçlarla kıyaslanabilir şekilde hipotansif etki gösterdiği saptanmıştır.<sup>32</sup> Ayrıca, hibiskusun antioksidan

özelliği ve yüksek potasyum içeriğinin de antihipertansif etkisine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.<sup>35</sup>

Hibiskus çayı tüketiminin kan basıncı üzerine etkisinin değerlendirildiği randomize kontrollü, çift kör bir çalışmada; yaş aralığı 30-70 yıl olan, pre-hipertansiyonu ve hipertansiyonu bulunan, ancak antihipertansif tedavi almayan 65 hasta altı hafta boyunca günde üç kez 240 mL hibiskus çayı/standart çay tüketmek üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma sonunda, hibiskus çayı tüketen grupta hem SKB hem de DKB düzeylerinin diğer gruba kıyasla anlamlı olarak azaldığı, başlangıçta SKB daha yüksek olan bireylerin hibiskus tedavisine daha fazla yanıt verdiği görülmüştür.<sup>36</sup> Benzer şekilde, hafif hipertansif diyabetik bireylerin bir ay boyunca günde iki kez 240 mL hibiskus çayı veya siyah çay tüketmek üzere iki gruba ayrıldığı bir çalışmada da hibiskus çayı tüketen grupta SKB'nin anlamlı şekilde düştüğü, siyah çay tüketen grupta ise anlamlı şekilde yükseldiği gözlenmiştir.<sup>31</sup> Bir diğer çalışmada, metabolik sendromlu bireyler üç gruba ayrılmış; bir gruba yalnızca diyet tedavisi, bir gruba yalnızca hibiskus ekstraktı içeren kapsül (100 mg/gün), diğer gruba da diyet tedavisine ek olarak hibiskus ekstraktı içeren kapsül (100 mg/gün) verilmiştir. Bir ay süren çalışmanın sonunda, diyete ek olarak, hibiskus kapsülü alan grupta hem SKB hem de DKB düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğü saptanmıştır.<sup>37</sup>

## 4. KAHVE

Kahve, vatanı Etiyopya olan *Coffea arabica L.* veya diğer *Coffea* türlerinin kurutulmuş tohumlarıdır.<sup>38</sup> İçeriği ağacın cinsine göre değişmekle birlikte, yeşil kahve çekirdekleri; klorojenik asit, fenolik asit ve polifenollerden zengindir.<sup>39</sup>

Literatürde, kahve tüketiminin kan basıncını yükselttiğine dair çalışmalar bulunmaktadır.<sup>40</sup> Bir meta-analiz çalışmasında, kahvenin kafein içeriği nedeni ile kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir.<sup>41</sup> Bir diğer meta-analiz çalışmasında da düzenli olarak günde 1-3 kupa (1 kupa  $\approx$ 237 mL) kahve tüketiminin hipertansiyon riskinde hafif artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>42</sup> Diğer yandan, başka bir meta-analiz çalışmasında ise kahve tüketimi ile kan basıncı arasında bir ilişki bulunmamıştır.<sup>43</sup>

İnsan ve hayvan çalışmalarında, kahve polifenollerinden biri olan klorojenik asidin antihipertansif özellikleri olduğu gösterilmiştir.<sup>44,45</sup> Bu etkiyi endotelial veya vasküler fonksiyonu geliştirerek sağladığı öne sürülmüştür.<sup>46,47</sup> Klorojenik asidin endotel fonksiyon ve kan basıncı üzerine akut etkilerini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, katılımcılara 400 mg (2 fincan kahve eş değeri) klorojenik asit verilmiş; çalışma sonunda SKB ve DKB düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü, ancak NO düzeyi ve endotel fonksiyon belirteçlerinde bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir. Araştırmacılar, elde ettikleri sonuçlara göre, klorojenik asidin kan basıncını kısa süreli olarak düşürebileceğini, bu etki devam ettirilebilirse kardiyovasküler sağlık üzerine olumlu etkiler sağlayabileceğini bildirmişlerdir.<sup>48</sup>

Klorojenik asitten zengin yeşil kahve ile siyah kahvenin kardiyovasküler belirteçler üzerine etkisinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da siyah kahve tüketimine kıyasla iki hafta boyunca yeşil kahve tüketiminden sonra arteriyel esneklik ve SKB düzeyi anlamlı olarak azalır iken, beden kitle indeksi ve enerji alımı bakımından gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler ışığında, yeşil kahvenin kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol altına almada etkili olabileceği vurgulanmıştır.<sup>49</sup>

## 5. KAKAO

Kakao, *Theobroma* ağacının yağlı tohumları olan kakao çekirdeklerinden ekstrakte edilmektedir. Kan basıncını düşürücü etkilere sahip olduğu düşünülen flavonollerden, özellikle epikateşin, kateşin ve prosiyanidinlerden zengin olduğu bilinmektedir.<sup>50,51</sup> Kakao ürünlerinde 460-610 mg/kg kadar flavonol bulunmaktadır.<sup>52</sup> Bitter çikolata (%50-85), sütlü çikolatadan (%20-30) daha yüksek oranda kakao içermektedir ve farklı işlemler kakaonun flavonol içeriğini etkilemektedir. Bununla birlikte, flavonollerin içeriği ve bileşimi, kullanılan kakao çekirdeklerinin çeşidine, olgunluğuna ve üretim aşamalarına bağlı olarak değişmektedir.<sup>53</sup> Taze ve fermente edilmiş kakao çekirdekleri yaklaşık %10 flavonol içerirken (100 mg/g), bitter çikolatada bu oran %0,5'tir.<sup>54</sup>

Kakao ve kakao içeren besinlerin (özellikle bitter çikolata) tüketiminin kan basıncı üzerine olumlu

etkileri rapor edilmiştir.<sup>55</sup> Randomize kontrollü 20 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, en az iki hafta flavon-3-olenden zengin kakao ürünlerinin tüketiminin hem SKB hem de DKB düzeylerinde anlamlı düşüş sağladığı belirlenmiştir.<sup>53</sup> Kakaonun hipotansif etkisinin NO aktivasyonunu ve/veya NO biyoyararlılığını artırmasından ve antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>55</sup>

Kakao ve polifenol içeriği yüksek bitter çikolatanın kan basıncı üzerine etkisini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışmada, 60 diyabetik hipertansif birey sekiz hafta boyunca 25 g/gün bitter çikolata veya beyaz çikolata tüketmek üzere iki gruba ayrılmış; beyaz çikolata tüketen gruba kıyasla bitter çikolata tüketen grupta SKB (-5,9 ±6,25; -1,07 ±7,97 mmHg) ve DKB (-6,4 ±6,25; 0,17 ±7,9 mmHg) düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür.<sup>56</sup> Öte yandan, postmenopozal ve diyabetik 93 kadının bir yıl boyunca 27 g/gün flavonoidle zenginleştirilmiş çikolata veya plasebo tüketecek olan iki grupta değerlendirildiği bir çalışmada ise gruplar arasında SKB, DKB, ACE, NO, ET-1 ve NO:ET1 değerlerinde önemli farklılıklar saptanmamıştır.<sup>57</sup>

## 6. NAR

Nar; ellagitanninler, antosiyaninler, fenolik asitler ve çeşitli uçucu bileşikler içeren polifenol kaynağı bir meyvedir. Narın insülin duyarlılığını artırarak hipoglisemik etki gösterdiği ve kan lipid profilini iyileştirdiği bilinmektedir.<sup>58</sup> Özellikle nar suyu tüketimi çeşitli çalışmalarda hipertansiyon ile de ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, iki hafta boyunca 50 mL/gün nar suyu tüketimi ile serum ACE aktivitesinin %35, SKB düzeyinin ise %5 oranında düştüğü belirlenmiştir.<sup>59</sup> Benzer şekilde, yaş aralığı 30-50 yıl olan sağlıklı bireylerle yürütülen bir çalışmada da dört hafta boyunca 330 mL/gün nar suyu tüketimi ile ortalama SKB'nin 3,14 mmHg, DKB'nin 2,33 mmHg düştüğü gösterilmiştir.<sup>60</sup> Ek olarak, düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)] kolesterol oksidasyonunun hipertansiyon dâhil pek çok kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk oluşturduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, nar suyunun LDL kolesterol oksidasyonu sonucu azalan NO biyoyararlılığını artırdığı da gösterilmiştir.<sup>61</sup>



## 7. ÜZÜM

Üzümdeki fenolik bileşikler flavonoidler ve non-flavonoidler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Flavonoller, flavan-3-oller, antosiyaninler, dihidroflavonol ve proantosiyanidinler üzümde en çok bulunan flavonoidler olarak bilinmektedir.<sup>62-65</sup> Flavonoller, üzümde ağırlıklı olarak kateşin, epikateşin ve proantosiyanidinler şeklinde bulunmakta olup, özellikle de kırmızı üzümde toplam fenolik içeriğin %13-30'unu oluşturmaktadır.<sup>66</sup>

Metabolik sendromlu 24 erkek ile yapılan bir çalışmada, katılımcılara bir ay boyunca üzüm tozu veya plasebo verilmiş; çalışma sonunda üzüm tozu alan grubun SKB düzeyinde plasebo alan gruba göre anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca, SKB'deki değişimin NO konsantrasyonundaki değişim ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.<sup>67</sup> Ek olarak, pre-hipertansif ve orta düzeyde hipertansif bireylerin üç ay boyunca 200 mg/gün üzüm tozu, 400 mg/gün üzüm tozu ve plasebo tüketmek üzere üç gruba ayrıldığı başka bir çalışmada, 200 mg üzüm tozu alan grubun DKB düzeyinin plasebo grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuş, üzüm tozu desteğinin herhangi bir yan etkiye neden olmadan endotel fonksiyonu iyileştirebileceği vurgulanmıştır.<sup>68</sup> Üzümde yüksek oranda bulunan resveratrol de anti-inflamatuar, antikoagülan ve hipolipidemik etkileri nedeni ile kardiyovasküler hastalıklardan korunmada ve tıbbi beslenme tedavisinde dikkat çekmektedir. Ancak, diyabetik ve hipertansif erkeklerle yürütülen bir çalışmada, katılımcılara bir yıl boyunca verilen resveratrolle zenginleştirilmiş üzüm ekstraktının SKB ve DKB düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.<sup>40</sup> Diğer yandan, Terauchi ve ark. tarafından, 40-60 yaşlarında 91 kadın ile yürütülen çalışmada ise dört hafta sonunda plasebo alanlara kıyasla hem düşük doz (100 mg/gün) hem de yüksek doz (200 mg/gün) proantosiyanidin içeren kapsül alanların SKB ve DKB düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>69</sup>

## 8. ŞARAP

Kırmızı şarap koyu renkli üzüm çeşitlerinden üretilen; flavonoller (mirisetin, kemferol ve kuersetin), flavan-3-oller (kateşin, epikateşin), proantosiyanidinler, çeşitli fenolik asitler (gallik asit, kaftarik

asit, kafeik asit, p-kumarik asit) ve resveratrolde zengin bir içecektir.<sup>70</sup> Şaraptaki proantosiyanidinler gibi bazı bileşenlerin antioksidan etkisinin C ve E vitamininden 50 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>71</sup>

Pek çok epidemiyolojik çalışma verilerine göre elde edilen sonuçlar, genellikle ılımlı düzeyde alkolü içecek tüketiminin, tüm nedenlere bağlı mortalite oranını azaltabileceği yönündedir. Özellikle kırmızı şarap; NO, siklik guanozin monofosfat düzeylerinin ve biyolojik aktivitelerinin artırılması amacıyla endotel bağımlı vazodilatasyonu sağlayarak kan basıncının düşürülmesinde etkili olduğundan, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu bilinmektedir.<sup>72-74</sup> Sağlığı olumlu etkileyen bileşenin ise öncelikle resveratrol olduğu düşünülmektedir.<sup>75</sup> Deneysel çalışmalarda, trans-resveratrolün, antiinflamatuar özelliğiyle kardiyovasküler sistemi koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir.<sup>76</sup> Öte yandan, kırmızı şaraptaki alkolün de yüksek yoğunluklu lipoprotein konsantrasyonunu artırarak, fibrinojen seviyesini düşürerek, alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenaz aracılı reaksiyonlar yoluyla NADH üreterek bu koruyucu etkiye katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir.<sup>77,78</sup>

Yaş aralığı 26-49 yıl olan altı erkek katılımcı ile yürütülen bir çalışmada, 1'er g/kg kırmızı şarap, etanol ve polifenol ekstraktlarının tüketiminden 30 dk sonra NO konsantrasyonunun yükseldiği ve kan basıncı düzeylerinin düştüğü gözlemlenmiştir.<sup>79</sup> Bu bulgulara paralel şekilde, 60 hipertansif bireyle yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada da dört hafta süresince üzüm ekstraktına ek olarak kırmızı şarap ekstraktı alan grupta, yalnız üzüm ekstraktı alan gruba kıyasla ambulatuar SKB/DKB düzeylerinin daha düşük olduğu ve plazma ET-1 konsantrasyonunun %10 azaldığı görülmüştür.<sup>80</sup>

## 9. ZEYTİNYAĞI

Zeytinyağı, zeytin ağacının meyvesi olan zeytinden (*Olea europaea L.*, *Oleaceae* familyasından) elde edilmektedir. Sızma zeytinyağı, zeytin tanelerinin yalnızca mekanik basınç uygulandıktan sonra yağın özelliklerini değiştirmeyen yıkama, dekantasyon, santrifüj ve filtrasyon işlemleri uygulanarak elde edilen türüdür. Sızma zeytinyağı temel olarak sabunla-

şabilen (%98) ve sabunlaşamayan (%1-2) olmak üzere iki fraksiyondan oluşmaktadır.<sup>81,82</sup> Sabunlaşamayan fraksiyon başlıca steroller, hidrokarbonlar (skualen ve karotenoidler), uçucu bileşikler, triterpenik ve alifatik alkoller, pigmentler (klorofil) ve fenolik bileşikler olmak üzere 230'dan fazla bileşik içermektedir.<sup>83,84</sup> Yapılan bir meta-analizde, yüksek fenolik içeriğe sahip zeytinyağının SKB ve okside LDL'yi düşürmede olumlu etkiler sağlayabileceği rapor edilmiştir.<sup>85</sup> Buna paralel olarak, başka bir meta-analizde de zeytinyağının inflamasyon belirteçlerinin konsantrasyonunun azalmasında, endotel fonksiyonun iyileşmesinde yararlı etkiler gösterdiği, bu yüzden Akdeniz beslenme biçiminin koruyucu etkilerine katkıda bulunan önemli bir bileşen olduğu vurgulanmıştır.<sup>86</sup>

## 10. SOYA

Soya fasulyesi, iyi kalite protein ve izoflavonlar gibi faydalı bileşenler içermektedir.<sup>87</sup> Epidemiyolojik çalışmalarda, düzenli olarak yüksek miktarda soya alımı daha düşük hipertansiyon, serebral infarktüs ve inme prevalansı ile ilişkilendirilmiştir.<sup>88,89</sup> Soya izoflavonları (genistein, daidzein ve glistein), endotelial NO sentazı aktive etmekte ve insan endotel hücrelerinde prostasiklin salımını uyarmak için serum kapasitesini artırmaktadır.<sup>90,91</sup>

Bir meta-analiz çalışmasında, oral izoflavon takviyesinin, başlangıçta akış aracılı dilatasyon düzeyleri yüksek olan postmenopozal kadınlarda endotel fonksiyonunu iyileştirmede, ancak düşük bazal akış aracılı dilatasyon seviyeleri olan kadınlarda anlamlı düzelmeler sağladığı gösterilmiştir.<sup>92</sup> Benzer şekilde, iskemik inme geçiren hastalara soya izoflavonlarının oral takviyesinin ardından endotel disfonksiyonunda düzelme olduğu gözlenmiştir.<sup>93</sup>

Soya izoflavonlarından olan genistein; endotel bağımlı akış aracılı dilatasyon gelişimini sağlamakta, postmenopozal kadınlarda meme ve uterusu zararlı bir östrojenik etki göstermeden vazomotor semptomlar ve bazı kardiyovasküler risk belirteçleri üzerinde olumlu etkiler göstermektedir.<sup>94-97</sup> Metabolik sendromlu postmenopozal kadınlarla altı ay boyunca yürütülen bir çalışmada, katılımcılar iki gruba ayrılarak bir gruba 54 mg/gün genistein, diğer gruba plasebo verilmiş ve Akdeniz beslenme düzenine uymaları is-

tenmiştir. Çalışmanın sonunda, genistein verilen grupta SKB ve DKB değerlerinin anlamlı şekilde düştüğü ve akış aracılı dilatasyon fonksiyonunda iyileşme olduğu gözlenmiştir.<sup>98</sup> Daidzein ise soyada en fazla bulunan ikinci izoflavondur. Bir hayvan çalışmasında, daidzeinin endotel fonksiyonu iyileştirdiği ve oksidatif stresi azalttığı bildirilmiştir.<sup>99</sup> Diğer yandan, pre-hipertansif veya tedavi edilmemiş hipertansiyonu olan postmenopozal kadınlarla yürütülen bir çalışmada, soya veya ayrıştırılmış daidzeinin kan basıncı ve vasküler fonksiyon belirteçleri üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.<sup>87</sup>

## SONUÇ

Pek çok gözlemsel ve deneysel çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, polifenollerden zengin bir beslenme düzeninin kan basıncı üzerinde olumlu etkilere sahip olabileceği ve hipertansiyonun önlenmesinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Araştırma sonuçları; Akdeniz beslenme biçimi, DASH diyeti gibi bitkisel besin öğelerinin ağırlıklı olduğu diyetlerin hipertansiyon üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösterdiğinden, hipertansiyon riskinin azaltılması için sebze ve meyve tüketiminin artırılması önerilmektedir. Bu sebeple polifenol içeriği yüksek meyveler, kakao içeren besinler, yeşil çay, soya ve ürünleri gibi besinlerin yeterli ve dengeli bir diyet içerisinde düzenli olarak tüketilmesinin yanı sıra yemeklerde de Akdeniz beslenme biçiminde önemli yeri olan zeytinyağının tercih edilmesi önem taşımaktadır. Çay ve kahve tüketiminin kan basıncı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalarda tutarsızlıklar dikkate alınarak, kafein içeriği yüksek olan bu içeceklerin hem diüretik etkileri hem de kan basıncını yükseltme potansiyeli nedeni ile fazla tüketiminden kaçınılması gerekmektedir. Öte yandan, hiçbir besinin mucizevi olmadığı, polifenollerden zengin besinlerin de hipertansiyonun tıbbi tedavisine yardımcı olacak tıbbi beslenme tedavisi çerçevesinde yeterli, dengeli ve düzenli olarak tüketilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

### Teşekkür

*Derlememizi okuyup değerlendiren saygıdeğer hocamız Prof. Dr. Habibe ŞAHİN'e katkılarından dolayı teşekkürlerimizi sunarız.*

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyesi veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

## KAYNAKLAR

- Bloch MJ. Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(10):753-4. [Crossref] [PubMed]
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016;134(6):441-50. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Öztürk A. [Epidemiology of Hypertension]. Öztürk Y, Günay O, Aykut M, editörler. *Halk Sağlığı Genel Bilgiler.* 1. Baskı. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Yayınları; 2011. p.973-91.
- Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the patent study) in 2003. *J Hypertens.* 2005;23(10):1817-23. [Crossref] [PubMed]
- Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması-PatenT2; 2012. p.64.
- Ganna A, Ingelsson E. 5 year mortality predictors in 498,103 UK biobank participants: a prospective population-based study. *Lancet.* 2015;386(9993):533-40. [Crossref]
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1117-24. [Crossref] [PubMed]
- U.S. Department of Health and Human Services. Your Guide to Lowering Your Blood Pressure with DASH. NIH Publication No: 06-4082. ABD: National Institutes of Health; 2016. p.55.
- Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(6 Suppl):1321S-3S. [Crossref] [PubMed]
- Harnden K. Hypertension. In: Gandy J, ed. *Manuel of Dietetic Practice.* 5<sup>th</sup> ed. West Sussex: British Dietetic Association; 2014. p.788-96.
- Efe D, Akça NK, Kiper S, Aydın G, Gümüş K. [Supportive methods used by the individuals with hypertension to decrease blood pressure]. *Spatula DD.* 2012;2(4):207-12. [Crossref]
- Biçen C, Elver Ö, Erdem E, Kaya C, Karataş A, Dilek M, et al. [Herbal product use in hypertension patients]. *J Exp Clin Med.* 2012;29(2):109-12. [Crossref]
- Bahar Z, Kizilci S, Beşer A, Besen DB, Gördes N, Ersin F, et al. [Herbal therapies used by hypertensive patients in Turkey]. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2012;10(2):292-8. [Crossref]
- Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J et al. [Prospective Study of Nutritional Factors, Blood Pressure, and Hypertension Among US Women]. *Hypertension* 1996;27(5):1065-72. [Crossref] [PubMed]
- Alonso A, de la Fuente C, Martín-Arnau AM, de Irala J, Martínez JA, Martínez-González MA. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Br J Nutr.* 2004;92(2):311-9. [Crossref] [PubMed]
- Medina-Remón A, Tresserra-Rimbau A, Valderas-Martinez P, Estruch R, Lamuela-Raventos RM. Polyphenol consumption and blood pressure. In: Watson R, Preedy V, Zibadi S, eds. *Polyphenols in Human Health and Disease.* 1<sup>st</sup> ed. Massachusetts: Academic Press; 2014. p.971-87. [Crossref]
- Quiñones M, Miguel M, Alexandre A. Beneficial effects of polyphenols on cardiovascular disease. *Pharmacol Res.* 2013;68(1):125-31. [Crossref] [PubMed]
- Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens LC. The chemistry of tea flavonoids. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1997;37(8):693-704. [Crossref] [PubMed]
- Hügel HM, Jackson N, May B, Zhang AL, Xue CC. Polyphenol protection and treatment of hypertension. *Phytotherapy.* 2016;23(2):220-31. [Crossref] [PubMed]
- Bhardwaj P, Khanna D. Green tea catechins: defensive role in cardiovascular disorders. *Chin J Nat Med.* 2013;11(4):345-53. [Crossref]
- Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanism. *Circ Res.* 2007;100(2):158-73. [Crossref] [PubMed]
- Nantz MP, Rowe CA, Bukowski JF, Percival SS. Standardized capsule of *Camellia sinensis* lowers cardiovascular risk factors in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition.* 2009;25(2):147-54. [Crossref] [PubMed]
- Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M, Stepien M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res.* 2012;32(6):421-7. [Crossref] [PubMed]
- Sone T, Kuriyama S, Nakaya N, Hozawa A, Shimazu T, Nomura K, et al. Randomized controlled trial for an effect of catechin-enriched green tea consumption on adiponectin and cardiovascular disease risk factors. *Food Nutr Res.* 2011;55. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- San Cheang W, Yuen Ngai C, Yen Tam Y, Yu Tian X, Tak Wong W, Zhang Y, et al. Black tea protects against hypertension-associated endothelial dysfunction through alleviation of endoplasmic reticulum stress. *Sci Rep.* 2015;5:10340. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Alkerwi A, Sauvageot N, Crichton GE, Elias MF. Tea, but not coffee consumption, is associated with components of arterial pressure. the observation of cardiovascular risk factors study in Luxembourg. *Nutr Res.* 2015;35(7):557-65. [Crossref] [PubMed]
- Hodgson JM, Croft KD, Woodman RJ, Puddey IB, Fuchs D, Draijer R, et al. Black tea lowers the rate of blood pressure variation: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(5):943-50. [Crossref] [PubMed]

28. Greyling A, Ras RT, Zock PL, Lorenz M, Hopman MT, Thijssen DH, et al. The effect of black tea on blood pressure: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(7):e103247. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Rogers PJ, Smith JE, Heatherley SV, Pleydell-Pearce CW. Time for tea: mood, blood pressure and cognitive performance effects of caffeine and theanine administered alone and together. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;195(4):569-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. da Silva Punto M. Tea: a new perspective on health benefits. *Food Res Int*. 2013;53(2):558-67. [[Crossref](#)]
31. Mozaffari-Khosravi H, Jalali-Khanabadi BA, Afkhami-Ardekani M, Fatehi F, Noori-Shadkham M. The effects of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on hypertension in patients with type II diabetes. *J Hum Hypertens*. 2009;23(1):48-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Herrera-Arellano A, Miranda-Sánchez J, Avila-Castro P, Herrera-Alvarez S, Jiménez-Ferrer JE, Zamilpa A, et al. Clinical effects produced by a standardized herbal medicinal product of *hibiscus sabdariffa* on patients with hypertension. A randomized, double-blind, lisinopril-controlled clinical trial. *Planta Med*. 2007;73(1):6-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Mojiminiyi FB, Dikko M, Muhammad BY, Ojorbor PD, Ajagbonna OP, Okolo RU, et al. Anti-hypertensive effect of an aqueous extract of the calyx of *Hibiscus sabdariffa*. *Fitoterapia*. 2007;78(4):292-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Da-Costa-Rocha I, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. *Hibiscus sabdariffa* L.-a phytochemical and pharmacological review. *Food Chem*. 2014;165:424-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Mojiminiyi FB, Audu Z, Etuk EU, Ajagbonna OP. Attenuation of salt-induced hypertension by aqueous calyx extract of *Hibiscus sabdariffa*. *Niger J Physiol Sci*. 2012;27(2):195-200.
36. McKay DL, Chen CY, Saltzman E, Blumberg JB. *Hibiscus sabdariffa* L. tea (tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults. *J Nutr*. 2010;140(2):298-303. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Gurrola-Díaz CM, García-López PM, Sánchez-Enríquez S, Troyo-Sanromán R, Andrade-González I, Gómez-Leyva JF. Effects of *Hibiscus sabdariffa* extract powder and preventive treatment (diet) on the lipid profiles of patients with metabolic syndrome (MeSy). *Phytomedicine*. 2010;17(7):500-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Şar S. [The place of the coffee in our healthy and social life]. *Lokman Hekim Journal*. 2012;2(2):35-44.
39. Brezová V, Šleboďová A, Staško A. Coffee as a source of antioxidants: an EPR study. *Food Chem*. 2009;114(3):859-68. [[Crossref](#)]
40. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, Dávalos A, Gil-Zamorano J, González M, et al. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Res*. 2013;72:69-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2005;23(5):921-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L, Chen L. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(6):1212-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Steffen M, Kuhle C, Hensrud D, Erwin PJ, Murad MH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30(12):2245-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Suzuki A, Kagawa D, Fujii A, Ochiai R, Tokimitsu I, Saito I. Short- and long-term effects of ferulic acid on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2002;15(4 Pt 1):351-7. [[Crossref](#)]
45. Kozuma K, Tsuchiya S, Kohori J, Hase T, Tokimitsu I. Antihypertensive effect of green coffee bean extract on mildly hypertensive subjects. *Hypertens Res*. 2005;28(9):711-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Suzuki A, Fujii A, Yamamoto N, Yamamoto M, Ohminami H, Kameyama A, et al. Improvement of hypertension and vascular dysfunction by hydroxyhydroquinone-free coffee in a genetic model of hypertension. *FEBS Lett*. 2006;580(9):2317-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Ochiai R, Jokura H, Suzuki A, Tokimitsu I, Ohishi M, Komai N, et al. Green coffee bean extract improves human vasoreactivity. *Hypertens Res*. 2004;27(10):731-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Mubarak A, Bondonno CP, Liu AH, Considine MJ, Rich L, Mas E, et al. Acute effects of chlorogenic acid on nitric oxide status, endothelial function, and blood pressure in healthy volunteers: a randomized trial. *J Agric Food Chem*. 2012;60(36):9130-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Revuelta-Iniesta R, Al-Dujaili EAS. Consumption of green coffee reduces blood pressure and body composition by influencing 11 $\beta$ -HSD1 enzyme activity in healthy individuals: a pilot crossover study using green and black coffee. *Biomed Res Int*. 2014;9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Corti R, Flammer AJ, Hollenberg NK, Lüscher TF. Cocoa and cardiovascular health. *Circulation*. 2009;119(10):1433-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Heiss C, Kelm M. Chocolate consumption, blood pressure, and cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2010;31(13):1554-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Fernández-Murga L, Tarín JJ, García-Perez MA, Cano A. The impact of chocolate on cardiovascular health. *Maturitas*. 2011;69(4):312-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Ried K, Fakler P, Stocks NP. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD008893. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Chaitman BR, Schmitz HH, Keen CL. Cocoa flavanols and cardiovascular health. *US Cardiology*. 2006;2(1):1-5.
55. Ludovici V, Barthelmes J, Nägele MP, Enseleit F, Ferri C, Flammer AJ, et al. Cocoa, blood pressure, and vascular function. *Front Nutr*. 2017;4:36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Rostami A, Khalili M, Haghighat N, Eghtesadi S, Shidfar F, Heidari I, et al. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves blood pressure in patients with diabetes and hypertension. *ARYA Atheroscler*. 2015;11(1):21-9.
57. Curtis PJ, Potter J, Kroon PA, Wilson P, Dhataria K, Sampson M, et al. Vascular function and atherosclerosis progression after 1 y of flavonoid intake in statin-treated postmenopausal women with type 2 diabetes: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(5):936-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Medjakovic S, Jungbauer A. Pomegranate: a fruit that ameliorates metabolic syndrome. *Food Funct*. 2013;4(1):19-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis*. 2001;158(1):195-8. [[Crossref](#)]
60. Lynn A, Hamadeh H, Leung WC, Russell JM, Barker ME. Effects of pomegranate juice supplementation on pulse wave velocity and blood pressure in healthy young and middle-aged men and women. *Plant Foods Hum Nutr*. 2012;67(3):309-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. de Nigris F, Williams-Ignarro S, Botti C, Sica V, Ignarro LJ, Napoli C. Pomegranate juice reduces oxidized low-density lipoprotein downregulation of endothelial nitric oxide synthase in human coronary endothelial cells. *Nitric Oxide*. 2006;15(3):259-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Ali K, Maltese F, Choi YH, Verpoorte R. Metabolic constituents of grapevine and grape-derived products. *Phytochem Rev*. 2010;9(3):357-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]



63. Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Review of the pharmacological effects of vitis vinifera (Grape) and its bioactive compounds. *Phytother Res.* 2009;23(9):1197-204. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Xia EQ, Deng GF, Guo YJ, Li HB. Biological activities of polyphenols from grapes. *Int J Mol Sci.* 2010;11(2):622-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. He F, Mu L, Yan GL, Liang NN, Pan QH, Wang J, et al. Biosynthesis of anthocyanins and their regulation in colored grapes. *Molecules.* 2010;15(12):9057-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
66. Cantos E, Espín JC, Tomás-Barberán FA. Varietal differences among the polyphenol profiles of seven table cultivars studied by LC-DAD-MS-MS. *J Agric Food Chem.* 2002;50(20):5691-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Barona J, Aristizabal JC, Blesso CN, Volek JS, Fernandez ML. Grape polyphenols reduce blood pressure and increase flow-mediated vasodilation in men with metabolic syndrome. *J Nutr.* 2012;142(9):1626-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Vaisman N, Niv E. Daily consumption of red grape cell powder in a dietary dose improves cardiovascular parameters: a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Int J Food Sci Nutr.* 2015;66(3):342-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Terauchi M, Horiguchi N, Kajiyama A, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, et al. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on menopausal symptoms, body composition, and cardiovascular parameters in middle-aged women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Menopause.* 2014;21(9):990-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Brown L, Kroon PA, Das DK, Das S, Tosaki A, Chan V, et al. The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(9):1513-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
71. Szajdek A, Borowska EJ. Bioactive compounds and health-promoting properties of berry fruits: a review. *Plant Foods Hum Nutr.* 2008;63(4):147-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. de Lorimier AA. Alcohol, wine, and health. *Am J Surg.* 2000;180(5):357-61. [[Crossref](#)]
73. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Mamelle N, Monjaud I, Touboul P, et al. Effect of a Mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutriments. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(5):1103-8. [[Crossref](#)]
74. Flesch M, Schwarz A, Böhm M. Effects of red and white wine on endothelium-dependent vasorelaxation of rat aorta and human coronary arteries. *Am J Physiol.* 1998;275(4 Pt 2):H1183-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
75. Garcia-Alonso M, Minihane AM, Rimbach G, Rivas-Gonzalo JC, de Pascual-Teresa S. Red wine anthocyanins are rapidly absorbed in humans and affect monocyte chemoattractant protein 1 levels and antioxidant capacity of plasma. *J Nutr Biochem.* 2009;20(7):521-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
76. Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay aging in metazoans. *Nature.* 2004;430(7000):686-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
77. Bello AT, Bora NS, Lange LG, Bora PS. Cardioprotective effects of alcohol: mediation by human vascular alcohol dehydrogenase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;203(3):1858-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
78. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ.* 1999;319(7224):1523-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
79. Matsuo S, Nakamura Y, Takahashi M, Ouchi Y, Hosoda K, Nozawa M, et al. Effect of red wine and ethanol on production of nitric oxide in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 2001;87(8):1029-31. [[Crossref](#)]
80. Draijer R, de Graaf Y, Slettenaar M, de Groot E, Wright CI. Consumption of a polyphenol-rich grape-wine extract lowers ambulatory blood pressure in mildly hypertensive subjects. *Nutrients.* 2015;7(5):3138-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
81. Covas MI, de la Torre R, Fitó M. Scientific evidence of the benefits of virgin olive oil for human health. *Medicina Balear.* 2014;29(2):39-46.
82. Food & Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/World Health Organization (WHO). Standard for Olive Oils and Olive Pomace Oils. Codex Stan 33-1981. Codex Alimentarius; 2015. p.9.
83. Granados-Principál S, Quiles JL, Ramirez-Tortosa CL, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa MC. Hydroxytyrosol: from laboratory investigations to future clinical trials. *Nutr Rev.* 2010;68(4):191-206. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
84. Bulotta S, Celano M, Lepore SM, Montalcini T, Pujja A, Russo D. Beneficial effects of the olive oil phenolic components oleuropein and hydroxytyrosol: focus on protection against cardiovascular and metabolic diseases. *J Transl Med.* 2014;3(12):219. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
85. Hohmann CD, Cramer H, Michalsen A, Kessler C, Steckhan N, Choi K, et al. Effects of high phenolic olive oil on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2015;22(6):631-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
86. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of olive oil on markers of inflammation and endothelial function—a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2015;7(9):7651-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
87. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Tomlinson B, Ho S, To K, et al. Effect of whole soy and purified daidzein on ambulatory blood pressure and endothelial function a 6-month double-blind, randomized controlled trial among Chinese postmenopausal women with prehypertension. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(10):1161-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
88. Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, Okada K, Inoue M, Tsugane S. Association of dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations: The Japan Public Health Center-Based (JPHC) study cohort I. *Circulation.* 2007;116(22):2553-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
89. Yang G, Shu XO, Jin F, Zhang X, Li HL, Li Q, et al. Longitudinal study of soy food intake and blood pressure among middle-aged elderly Chinese women. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(5):1012-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
90. Mann GE, Rowlands DJ, Li FY, de Winter P, Siow RC. Activation of endothelial nitric oxide synthase by dietary isoflavones: role of NO in Nrf2-mediated antioxidant gene expression. *Cardiovasc Res.* 2007;75(2):261-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
91. Garcia-Martinez MC, Hermenegildo C, Tarín JJ, Cano A. Phytoestrogens increase the capacity of serum to stimulate prostacyclin release in human endothelial cells. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(8):705-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
92. Li SH, Liu XX, Bai YY, Wang XJ, Sun K, Chen JZ, et al. Effect of oral isoflavone supplementation on vascular endothelial function in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(2):480-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
93. Chan YH, Lau KK, Yiu KH, Li SW, Chan HT, Fong DY, et al. Reduction of C-reactive protein with isoflavone supplement reverses endothelial dysfunction in patients with ischemic stroke. *Eur Heart J.* 2008;29(22):2800-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
94. Atteritano M, Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3068-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

95. Marini H, Bitto A, Altavilla D, Burnett BP, Polito F, Di Stefano V, et al. Efficacy of genistein aglycone on some cardiovascular risk factors and homocysteine levels: a follow-up study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(5):332-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
96. D'Anna R, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause.* 2009;16(2):301-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
97. Squadrito F, Altavilla D, Crisafulli A, Saitta A, Cucinotta D, Morabito N, et al. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Med.* 2003;114(6):470-6. [[Crossref](#)]
98. Irace C, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Polito F, Adamo EB, et al. Genistein and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(10):1025-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
99. Roghani M, Vaez Mahdavi MR, Jalali-Nadoushan MR, Baluchnejadmojarad T, Naderi G, Roghani-Dehkordi F, et al. Chronic administration of daidzein, a soybean isoflavone, improves endothelial dysfunction and attenuates oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother Res.* 2013;27(1):112-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]