

DERLEME

Ferah Armutcu¹
Mehmet Namuslu¹
Ramazan Yüksel²
Mehmet Kaya³

¹Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Ankara

²Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, Ankara

³Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Ankara

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Ferah Armutcu
Turgut Özal Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Biyokimya AD
Anadolu Bulvarı 16/A
Yenimahalle-Ankara
Tel: 0312 3977400-7150
E-posta: drferah@gmail.com

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Zeytinyağı ve Sağlık: Biyoaktif Bileşenleri, Antioksidan Özellikleri ve Klinik Etkileri

ÖZET

Akdeniz ülkeleri, kardiyovasküler hastalık ve kanser bakımından diğer Avrupa ülkelerinden daha düşük ölüm oranlarına sahiptir. Akdeniz diyetinde diyet yağının temel kaynağını oluşturan zeytinyağının düzenli tüketiminin, insan sağlığı üzerine çeşitli yararlı etkileri olduğu düşünülmektedir. Zeytinyağı tüketimine atfedilen biyolojik özellikler kısmen onun fenolik bileşenleriyle ilişkili olup aslında zeytinyağı fenoliklerinin doğrudan veya dolaylı antioksidan etkileriyle, oleik asit ve squalen gibi diğer bileşenlerine bağlıdır. Zeytinyağında tespit edilen ve miktarı bilinen temel fenolik bileşikler, tümü antioksidan özelliklere sahip; *basit fenoller* (hidroksitirozol, tirozol), *sekoiridoidler* (oleuropein) ve *lignanlar* şeklinde üç grupta yer alır. Bu maddelerden son iki sınıf en yoğun doğal zeytinyağı fenollerini içerir. Geleneksel Akdeniz topluluklarında görüldüğü gibi uygun şekilde tüketildiği zaman ekstra sızma zeytinyağının yararlı olduğu teyit edilmiştir. Pek çok kanıt; Akdeniz diyetinin sağlık etkilerinde zeytinyağı ve bileşenlerinin önemli ölçüde katkısı olduğunu göstermekle birlikte, bu etkilerin tedaviden daha çok önleyici yönde olduğunu göstermektedir. Bu makale zeytinyağı fenolikleri ve diğer biyoaktif bileşenlerinin potansiyel yararlı etkilerini destekleyen kanıtları özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Zeytinyağı, Biyolojik etkinliği, Antioksidanlar, Tedavi

Olive Oil and Health: Bioactive Constituents, Antioxidant Properties and Clinical Implications

ABSTRACT

Mediterranean countries have lower rates of mortality from cardiovascular disease and cancer than other European countries. Olive oil is the major source of dietary fat in the Mediterranean diet, and its regular consumption is thought to have various beneficial effects on human health. The biological features ascribed to olive oil consumption are associated in part to its phenolics constituents, and mainly linked to the direct or indirect antioxidant activity of olive oil phenolics and other components such as oleic acid and squalene. The major phenolic compounds identified and quantified in olive oil belong to three groups which all of them have potent antioxidant properties; simple phenols (hydroxytyrosol, tyrosol), secoiridoids (oleuropein) and the lignans. Among these substances the last two classes include the most concentrate phenols of virgin olive oil. As observed in traditional Mediterranean populations, it has been confirmed that extra virgin olive oil is beneficial when consumed properly. Many evidence indicates, however, that olive oil and its components contribute significantly to the health benefits of the Mediterranean diet, with more of an effect on prevention than treatment. This paper summarizes the evidence supporting the potentially beneficial effects of olive oil phenolics and other bioactive components.

Key Words: Olive oil, Biological Activity, Antioxidants, Treatment

GİRİŞ

Zeytinyağı özellikle akdeniz havzası ve komşu bölgelerde yaygın olarak yetişen ve ilk bilgilerin Romalılar ve Yunan mitolojisine kadar uzandığı zeytin ağacının (*Olea europaea*) meyvası, zeytinden elde edilir (1). Bu bitkisel yağ zeytinin yetiştirildiği Akdenizi kuşatan ülkelerde sıklıkla “Akdeniz diyeti” olarak bilinen ve düşük kronik dejeneratif hastalık insidansına sahip olma eğiliminden sorumlu diyet yağının esas kaynağıdır (2,3).

Zeytinyağı (*olivea oleum*) zeytinin çekirdeğiyle birlikte sıkılarak, hiçbir kimyasal işlem görmeden elde edilen şeffaf, yeşilimsi/sarımtırak ve aromatik bir sıvıdır (4). Uluslar arası zeytinyağı konseyi, zeytinyağını; *sızma* zeytinyağı, *rafine* zeytinyağı, *zeytinyağı*, ve *prina* (*olive-pomace*) zeytinyağı şeklinde sınıflandırmaktadır. *Sızma* zeytinyağı (*virgin olive oil*), zeytin ağacı meyvesinden, yağ içeriğinde herhangi bir değişikliğe yol açmayan, sadece mekanik ve fiziksel yollarla (soğuk presleme tekniği) elde edilmektedir. *Sızma* zeytinyağı, yıkama, dekantasyon (*tortudan ayırma*), santrifüj ve filtrasyon dışında herhangi bir işleme tabi tutulmaz. *Sızma* zeytinyağı da, asitlik derecesine göre; *ekstra sızma* (*extra virgin*) zeytinyağı, *sızma* (*virgin*) zeytinyağı ve *natürel* (*doğal*) zeytinyağı (maksimum serbest asitliği, sırasıyla; 1.0 g, 2.0 g ve 3.3 g/100 g) şeklinde sınıflandırılmaktadır. *Sızma* zeytinyağının asitliği 3.0 değerini aşarsa, yağdaki başlıca fenolik bileşikler ve daha az oranda skualen gibi bileşenlerinin kaybolduğu ileri sürülmektedir (5,6).

Sızma zeytinyağı, diğer zeytinyağları ile karşılaştırıldığında; çevresel strese cevapta meyveyi koruyan, çoğu polar minör bileşenlerin oluşturduğu fenolik yapılaraya sahip bileşikler tutma bakımından eşsiz bir diyet yağı olarak kabul edilir (4,7). Çeşitli faktörler, örneğin; çeşit, coğrafi bölge, tarım teknikleri, iklim şartları, meyve olgunluğu, meyve depolama, işleme ve yağ depolama yöntemleri vb. durumlar zeytinyağı lezzetini etkilemektedir (8,9).

Zeytinyağının temel (major) bileşenleri yağ asitleri olup, totalin; %55-83'ü TDYA; özellikle oleik asit, %4-20'si ÇDYA ve %8-14'ü doymuş yağ asitlerinden meydana gelir. Zeytinyağı yüksek oranda TDYA içermekle birlikte oldukça önemli biyolojik özellikleri olan diğer minör bileşenlere de sahiptir. Total içeriğin %1-2'sini oluşturan ve iki sınıfa ayrılan minör bileşenleri; *i.* sabunlaşmayan (yağın sabunlaşma sonrası çözücülerle çıkartılabilen) fraksiyon; skualen ve diğer triterpenler, steroller, tokoferol ve pigmentler içerirken; *ii.* solübl fraksiyon; fenolik bileşikler içerir. Minör bileşenler total yağ ağırlığının yaklaşık %2'si olmasına rağmen içeriğinde 230'dan fazla kimyasal bileşik bulunmaktadır (Tablo 1) (10,11).

Genel terapötik özelliklerine katkı yapabilmeyen değişik bileşenleri ile adeta *fonksiyonel gıda* olarak değerlendirilen zeytinyağının yüksek oranda TDYA'nin yanı sıra, polifenolik bileşikler, skualen ve alfa-tokoferol gibi fitokimyasallar için önemli bir kaynak olduğu da bilinmektedir (12).

Tablo 1. Zeytinyağında bulunan major ve minör bileşen fraksiyonlar ve alt bileşenleri (11)

Major bileşenler (sabunlaşabilir fraksiyon); Oleik asit, palmitik asit, linoleik asit, stearik asit, palmitoleik asit, linolenik asit, miristik asit
Minör bileşenler (sabunlaşmayan fraksiyon);
1. Gliserit olmayan esterler ve mumlar
2. Alifatik alkoller
3. Triterpen alkoller: eritrodiole ve uvaol
4. Steroller: β -sitosterol, kampesterol, stigmasterol, vd.
5. Hidrokarbonlar: skualen, uçucu hidrokarbonlar (fenantren, piren, florantren), karotenoidler (β -karoten ve likopen)
6. Pigmentler: klorofiller ve feofitinler (a ve b)
7. Uçucu bileşikler
8. <i>Fenolik bileşikler</i> :
a) Lipofilik: Tokoferoller ve tokotrienler (α , β , γ ve δ)
b) Hidrofilik: Fenolik asitler; benzoik, gallik, vanilik asit gibi benzoik; sinamik, kafeik, kumarik asit vb. sinamik türler
Fenolik alkoller; hidroksitirozol, tirozol ve glikozidleri
<i>Sekoiridoidler</i> ; oleuropein ve aglikonu, ligstroside aglikon, hidroksitirozol ve tirozol ile ilişkili dekarboksimetil elenolik asidin dialdehidik formu
<i>Lignanlar</i> ; 1-pinorezinol ve 1-asetoksinorezinol
Flavonoidler: apigenin, luteolin

ZEYTİNYAĞI MAJOR BİLEŞENLERİNDEN OLEİK ASİT

Zeytinyağının major bileşenleri sabunlaşabilen / gliserit fraksiyonu olarak da bilinmekte olup, triaçilgliseroller total yağ ağırlığının yaklaşık %98'ini oluşturmaktadır. Oleik asit, zeytinyağındaki yağ asitlerinin %70-80'ini oluştururken, minör bileşenler ağırlığın yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır (Şekil 1). Rafine işlemi bu bileşiklerin kaybına yol açtığı için minör bileşenler daha çok *sızma* zeytinyağında mevcuttur. Zeytinyağının lipit profili üzerine olumlu faydaları konusunda ilk rapor 2004 yılında İspanya'da gerçekleşen “Birinci Uluslararası Zeytinyağı ve Sağlık” konferansında açıklanmıştır. Sağlıkla ilgili olumlu etkileri genel olarak yüksek oranda TDYA (oleik asit) içermesiyle ilişkilidir (1,12).

Tablo 2. 100 gr zeytinyağı (~109 mL) için besin değerleri

Toplam enerji	885 kcal
Karbonhidrat ve protein	0 g
Yağ	100 g
Doymuş	14 g
Tekli doymamış	73 g
Çoklu doymamış	11 g
Omega 3 – Omega 6 yağ	< 1.5 g – 3.5-21 g
E vitamini	14 mg
K vitamini	62 μ g

Uluslararası standartlara göre (*sızma* ve *rafine*) zeytinyağı için önerilen yağ asidi içerikleri; %56-83 oleik, %7.5-20 palmitik, %3.5-20 linoleik, %0.5-3.5, stearik, %0.3-0.5 palmitoleik, %0-1.5 linolenik, %0-0.5 miristik asitten ve çok daha az miktarlarda diğer yağ asitlerinden oluşmalıdır.

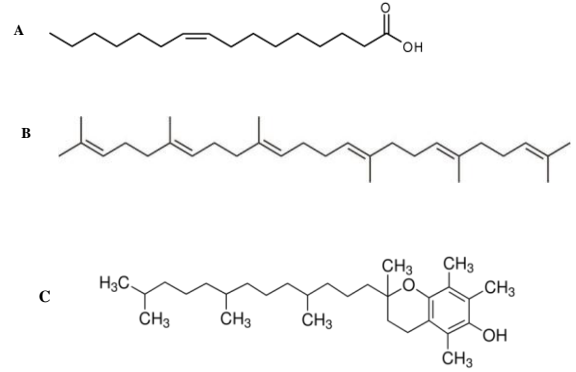
Zeytinyağında, tekli doymamış, çoklu doymamış ve doymuş yağ asidi oranları ortalama olarak sırasıyla, %73, %11 ve %14 şeklindedir (Tablo 2) (13,14). Temel yağ alım kaynağı zeytinyağı olduğundan, Akdeniz diyetinde TDYA (oleik asit) oranı yüksek, doymuş yağ asitleri ise düşüktür (15). Bir tek doymamış bağına sahip olan oleik asit, oksidasyona daha az yatkın olduğundan, yüksek içeriği zeytinyağının antioksidan etkisine, yüksek stabilite ve uzun raf ömrüne katkıda bulunmaktadır (16). Zeytinyağındaki oleik asit ve fenolik bileşiklerin antioksidan aktiviteleri hem deneysel hem de insan çalışmalarıyla gösterilmiştir (1,10). Tekli doymamış yağ asidi (oleik ve linoleik asit) tüketimi plazma LDL düzeylerinde azalma ve HDL düzeylerinde artış ile ilişkili olduğu gibi, oleattan zengin LDL'nin oksidasyona linoleattan zengin LDL'ye göre daha az yatkın olduğu gösterilmiştir (17,18). Diyetler oleik asit içeriğinin HDL'de azalma olmaksızın, okside LDL, LDL kolesterol ve TG düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (19,20). Ochoa ve arkadaşları (21) tavşan kalbi mitokondrisinde lipit peroksidasyonuna karşı sızma zeytinyağındaki sabunlaşan ve sabunlaşmayan fraksiyonların önemine değinirken, Ramirez-Tortosa ve arkadaşları da (22), aterom plak oluşumuna karşı zeytinyağının antioksidan etkisinden sadece oleik asitin sorumlu olmadığını rapor etmişlerdir. Akdeniz diyeti ve TDYA bol zeytinyağı "non-alkolik yağlı karaciğer" (NASH) hastalığının primer önlenmesinde de rol oynar (23). Oleik asitin kanser üzerine etkisini inceleyen *in vitro* ve *in vivo* bazı çalışmalarda, kanseri önlemede rol oynadığını bildirilmiş ise de, bunun yağ stabilitesi üzerine (oksidatif stresi önleyen) yağ asitlerinin sekonder etkisine ya da doğrudan antikanser etkisine bağlı olup olmadığı tartışmalıdır (1,24). Kolorektal neoplazide zeytinyağı, oleik asidin etkisi konusunda *in vitro* deneyler gerçekleştiren, Llor ve arkadaşları (25), zeytinyağının apoptozis ve hücre farklılaşmasını indüklediği, COX-2 ve Bcl-2 ekspresyonunu aşağı doğru düzenlediği sonucuna varmışlardır. Menendez ve arkadaşları (26) tarafından yapılan *in vitro* çalışmalar, meme kanseri hücre dizilerinde oleik asitin etkisini incelemiş, sonuçlar oleik asitin kemoprolifaktik olarak cesaret verici etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

ZEYTİNYAĞI MİNÖR BİLEŞENLERİ

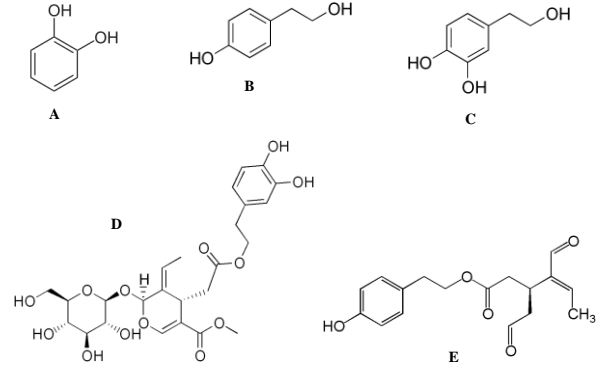
1. Skualen

Skualen, doğada çoğu zaman rastlanan bir triterpen hidrokarbon olup kolesterol biyosentezinde önemli bir ara üründür (Şekil 1). Hem bitki hem hayvanlarda, çok farklı miktarlarda bulunur. Zeytinyağında yüksek skualen içeriğinin (~430 mg/kg; %0.2-0.7) diğer gıdalara kıyasla (diğer sıvı yağlarda <%0.03), zeytinyağının kanser riskini azaltıcı etkisinde temel bir faktör olduğu düşünülmektedir (1,16). Tüm vücutta yaygın dağılımına rağmen, çoğu deriye geçtiğinden sebumda yüksek düzeylerde (%12), adipoz dokuda ise daha düşük (<%0.04) düzeylerde skualen bulunur. Yapısı nedeniyle skualen muhtemelen, hidroksil radikallerinden çok singlet oksijen türlerini temizlemekte, yüksek skualen konsantrasyonunun kemoprotektif bir etki sağlayabildiği deride, yüksek

düzeyde UV radyasyona maruz kalma, karsinogenik singlet oksijen oluşumuna neden olmaktadır (27).



Şekil 1. Zeytinyağı temel bileşiklerinden *Oleik asit* (A), minör bileşenlerin hidrokarbon sınıfında yer alan *Skualen* (B) ve lipofilik özellikli fenolik bileşiklerden; *Alfa-tokoferol*'ün (C) kimyasal yapısı



Şekil 2. *Katekol* (A) halka yapısı, zeytinyağı fenolik bileşiklerinden; *Tirozol* (B) ile *Hidroksitirozol* (C), sekoiridoid grubu bileşiklerden *Oleuropein* (D) ve onunla ilişkili bir diğer bileşik *Oleokantal*'ın (E) kimyasal yapısı

Akdeniz diyetinde yüksek miktarlarda bulunan skualenin, bu diyeti tüketen toplumlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda deri kanserinin düşük insidansından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Hayvan çalışmaları, topikal skualenin kimyasal olarak indüklenen deri kansinomları üzerine inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda diyete skualen ilavesinin serum skualen düzeylerinde %80 oranında bir artış ve hepatik HMG-KoA redüktaz inhibisyonu ile sonuçlandığı; *in vitro* deney ve hayvan modellerinde skualen için önerilen tümör inhibe edici rolün HMG-KoA redüktaz inhibisyonundan ileri geldiği bildirilmiştir (1,16,27). Kolonik mukozal hücrelerde azoksimetan ile indüklenen aberant kript odaklarını HMG-KoA redüktaz inhibisyonu ile baskıladığı düşünülen diyetler skualenin, alternatif olarak; tümör promosyonu ile indüklenen safra asitleri biyosentezini modüle etmesi de mümkündür (28). HMG-KoA redüktaz inhibisyonu "ras onkogenini" hücre membranlarına tekrar lokalize eden ve sinyal iletili

fonksiyonunu, dolayısıyla prenilasyon için gerekli olan farnesil pirofosfatı da azaltmaktadır. Skualen ile HMG-KoA redüktaz inhibisyonu, yağlı karaciğer oluşumuna karşı koruyucu mekanizmalar arasında da yer almaktadır (23).

2. Alfa-tokoferol

Zeytinyağında bulunan temel vitamin E formu total tokoferollerin yaklaşık %95'ini teşkil eden (kalan %5'i beta ve gama tokoferoller) α -tokoferoldür (14). Sızma zeytinyağında total tokoferol içeriği yaklaşık 200 mg/kg (%0.2) veya 98-370 mg/kg aralığındadır (29). Vitamin E'nin vücutta emilimi için yüksek düzey ÇDYA gerekmektedir ise de, zeytinyağında ÇDYA düzeyleri düşüktür (30). Zeytinyağındaki temel antioksidanlar karotenoidler ve polifenolik bileşikler olup, primer polifenoller de oleuropein, hidroksitirozol ve α -tokoferoldür. Lipofilik bileşiklerin (tokoferoller) aksine sızma zeytinyağında hidrofilik (fenolik) bileşiklerin oksidatif stabilite ile yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (15,31). Vitamin E'nin aktif formu olarak bilinen α -tokoferol (Şekil 1) oksidatif bozulmaya karşı oldukça dirençlidir (32). Zeytinyağında görece düşük konsantrasyonlarda varlığına rağmen günlük tüketim insan vücudundaki tüm antioksidan içeriği artırarak hücreleri serbest radikallere ve lipit peroksidasyonuna karşı korur (33). Ayrıca, eksojen antioksidanların vücuttaki mevcut antioksidanların düzeyini artırarak, dejeneratif hastalıklara karşı korunmaya katkı sağladığı bilinmektedir (34).

3. Fenolik Bileşikler

Hidroksitirozol: Zeytinyağında sağlık için önemli yararları olan çok sayıda fenol bileşiği de bulunmaktadır. Otuzdan fazla fenolik bileşiğin kaynağı olan zeytinyağındaki toplam fenolik içeriğin kg başına 196-500 mg düzeylerinde olduğu, bazı kaynaklarda ise bu miktarın 40-1000 mg/kg arasında değişliklik gösterdiği bildirilmiştir (14,17,30). Değişik yayınlarda gözlenen miktarlar arasındaki tutarsızlığa sebep olarak, kullanılan yöntemlerin farklı olması gösterilmektedir (11,16). Montedoro ve arkadaşları (35) İtalyan zeytinyağları için geniş bir aralık (50-1000 mg/kg) bildirmişler ise de, sızma zeytinyağında total fenolik bileşik değerinin 232 ± 15 mg/kg olduğu rapor edilmiştir (30). Fenol konsantrasyonu da, zeytinyağı lezzeti gibi; çevresel büyüme şartları, yağ üretim yöntemi ve depolama şartları başta olmak üzere bir dizi faktöre bağlıdır (1,9). *Lignanlar* zeytinyağında en yüksek oranda bulunan fenolik bileşikler olup, onu oleuropein kaynaklı basit fenoller (hidroksitirozol ve tirozol) ve *sekoiridoidler* (oleuropein, ligstrosid aglikon ve bunların her birinin dekarboksile dialdehit türevleri) izlemektedir (11,36). Zeytinyağındaki her bir fenolik bileşik oto-oksidasyonu inhibe etmekte olup, basit fenoller, sekoiridoidler ve lignanlar sızma zeytinyağındaki total fenollerin %47'sini oluşturmaktadır (33,37).

Oleuropein: Oleuropein, kumarin benzeri bileşiklerin spesifik bir grubu olan Oleaceae'da bol bulunan sekoiridoidlere ait bir bileşiktir (Şekil 2). Yalnız zeytin ağacı gibi bitkilerde bulunan ve terpenlerin sekonder

metabolizmasından üretilen sekoiridoidler moleküler yapısında elenolik asidin glukozidik veya aglikonik şekillerinin varlığı ile karakterizedir. Oleuropein, elenolik asit ve dihidroksifeniletanolün esteri iken, genellikle hidroksitirozol olarak bilinen 3,4-DHPEA, oleuropeinin başlıca yıkım ürünü, bir diğer ifade ile oleuropein öncülüdür. Hidroksitirozol asetat bir diğer hidroksitirozol türevidir, verbaskozit ise hidroksitirozol ve kafeik asitin konjuge bir glukozididir (11,38). Zeytin meyvesinde en bol fenolik bileşik oleuropein kuru ağırlığın %14'ünü oluşturmaktadır (39). Olgunlaşma aşamasında oleuropein enzimatik ve enzimatik olmayan hidrolize uğrayarak sızma zeytinyağındaki hidroksitirozol gibi basit fenolik bileşikler oluşturur (7). Zeytin meyvesi yanında yapraklarında da bulunan ve oleuropein gibi diğer fenolik bileşiklerle birlikte bulunan hidroksitirozolün zeytinyağındaki miktarı 113.7-381.2 mg/kg arasında değişmektedir (40,41). Zeytinyağında daha yüksek polifenol içeriğine sahip olduğundan son zamanlarda zeytin yaprağı başta olmak üzere *alperujo* (pirina) ve (yağ elde etme sürecinde oluşan) *zeytin karasuyu* konusuna da ilginin arttığı gözlenmektedir (42,43).

ZEYTINYAĞINDAKİ ANTIOKSIDANLARIN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Farklı nedenlere bağlı dış kaynaklı olanlara maruziyetin yanı sıra, insan vücudunda metabolizma sonucu sürekli üretilen ROT, başta endojen enzimler olmak üzere antioksidanlar tarafından kontrol edilmektedir. Eksternal oksidan maddelere maruz kalma ya da savunma mekanizmalarında bir yetersizlik sonucu bu reaktif türler aşırı üretildiği zaman, birçok biyomolekülde (DNA, proteinler, lipidler) hasar oluşturabilir. Oksidatif strese bağlı hasarın, kalp damar hastalıkları, kanser ve bazı kronik hastalıkların riskinde bir artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (16,24). Son yıllarda özellikle Akdeniz ülkeleri başta olmak üzere, kronik hastalıklarda mortalite oranları ile antioksidan içerikli sebze-meyve alımı arasındaki ters ilişkiye dikkat çeken çok sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır (15,30). Akdeniz diyetinin önemli bir bileşeni olan zeytinyağının özellikle antioksidan içeriğinin bu ilişkideki rolüne dikkat çekilmektedir (3). Zeytinyağındaki üç ana fenolik bileşikden hidroksitirozol ve oleuropein, tirozolden farklı olarak katekol (2-hidroksifenol) yapısına sahip olup, katekol grubuna (Şekil 2) sahip bileşiklerin antioksidan aktivite gösterdiği bilinmektedir (1,44). Bu ortodifenol veya katekolik gruplar, moleküller arası hidrojen bağları oluşturarak serbest radikalleri stabilize etmektedir (45). Serbest radikalleri temizleyen ve güçlü antioksidanlar olarak kabul edilen her iki fenol bileşiği de, LDL oksidasyonunu inhibe etmekte ve mikro-mol aralığında doza bağımlı aktivite göstermektedir. Antioksidan aktivitesi, endojen E vitamini ile eksojen DMSO ve BHT gibi antioksidanlardan daha güçlü olan, hidroksitirozol ve oleuropeinin, hidrojen peroksit, hipokloröz asit ve süperoksit gibi çeşitli oksidanlar ve serbest radikalleri süpürüp temizlediği gösterilmiştir (44,46). Oleuropeine göre daha hidrofilik olan

hidroksitirozolün membran yüzeyine yakın aköz peroksil radikallerinin temizleyicisi, oleuropeinin ise membran içindeki zincir uzatan lipit peroksil radikallerin bir temizleyicisi olarak görev yaptığı ileri sürülmüştür (47). Çalışmalar, hidroksitirozolün hidrojen peroksit ile indüklenen sitotoksisteyi, lipit peroksidasyon zincir kırıcı inhibitör olarak ve demir iyonlarını bağlayarak önleyebildiğini göstermiştir (48,49). Demir gibi metaller üzerine güçlü şelatlayıcı etkiye sahip olduğundan, hidroksitirozolün ilişkili reaksiyonlardan türeyen ROT oluşumunu azalttığı da rapor edilmiştir (50,51).

İlk olarak Salami ve arkadaşları tarafından LDL lipoproteinlerde düşük izoprostan ve TBARS düzeylerinin bu antioksidan bileşiğin LDL lipoproteinleri peroksidasyondan koruyucu etkilerine bağlı olduğu bildirilmiş (52), daha sonra yapılan benzer *in vitro* ve deneysel çalışma sonuçları hidroksitirozolün bu etkilerini doğrulamıştır (53-55). Bir diğer çalışmada zeytin fenoller ve metabolitlerinin vitamin C ve E ile karşılaştırıldığında lipit ve protein oksidasyonunun daha etkili inhibitörleri olduğunu göstermiştir (56). Zeytinyağının özellikle, lipit peoksidasyonuna karşı daha dirençli olan membranlar oluşturduğu ve ayçiçeği yağı gibi çoklu doymamış yağlarla oluşanlar ile karşılaştırıldığında daha fonksiyonel olduğu gösterilmiştir (57). Owen ve arkadaşları da, zeytinyağının diğer bitkisel yağlardan daha yüksek antioksidan kapasiteye (OH radikali temizleme gücüne) sahip olduğunu, antioksidan bileşik oranının ekstra sızma zeytinyağında rafine sızma zeytinyağına göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (16). Zeytinyağında bulunan, oleuropein, hidroksitirozol, tirozol ve kafeik asit gibi polifenoller önemli antioksidan ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir.

Oleokantal; Ekstra sızma zeytinyağından izole edilen ve oleuropein ile ilişkili bir başka organik (tirozol esteri) bileşiktir (58, Şekil 2). Antioksidan özelliklere de sahip olan oleokantalın ilginç bir şekilde ibuprofen benzeri antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (59). Zeytinyağındaki oleokantalın küçük miktarlarda uzun süreli tüketiminin kısmen Akdeniz diyeti ile ilişkili düşük kalp hastalığı insidansından sorumlu olabileceği; günde ortalama 50 g zeytinyağının 1/10 yetişkin ibuprofen dozuna benzer etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (60). Zeytinyağının minör bileşenleri arasında yer alan bazı karetonoidler de antioksidan etkilere sahip olup, predominant karetonoidler zeytinyağının renginden de sorumlu olan beta-karoten ve likopendir (11). Olgun zeytinlerden elde edilen sızma zeytinyağında 0,33-3,69 mg/kg aralığında bulunan beta-karoten düzeylerinin bazı faktörlere bağlı olarak 10 mg düzeylerine ulaşabildiği bildirilmiştir (61).

ZEYTINYAĞI VE TERAPÖTİK KULLANIM POTANSİYELİ

Literatürde son yıllarda kronik hastalıklar ve kanser dâhil pek çok hastalıkta diyet zeytinyağının önemi vurgulanmaktadır (62). Özellikle kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu, hipertansiyon ve hemostatik komponentleri (trombosit fonksiyonu,

trombogenez ve fibrinoliz) düzenleyici ve anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (63,64). İlk olarak atmişli yılların başında Gounell ve arkadaşlarının (65) dikkatini çeken zeytinyağının olumlu etkilerinin farkına modern tıp seksenli yıllarda ancak varabilmiştir (66). Son 20 yılda yapılan çalışmalar, zeytinyağı tüketiminin kardiyovasküler kalp hastalıkları, obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve hipertansiyon riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (1,64). Bir vaka-kontrol çalışmada zeytinyağı tüketimi ile ölümcül olmayan ilk myokard infarktüsü arasında güçlü bir ters korelasyon olduğu rapor edilmiştir (67). Bir başka vaka-kontrol çalışma ile geniş bir kohort çalışma sonuçları da benzer ters ilişkilerin varlığını göstermiştir (68,69). Bir diğer çalışmada zeytinyağı tüketimi ile tip 2 diyabet insidansı arasında ilişki bulunamamış (70) ise de, bu durumun, zeytinyağı çeşidinden ileri gelebileceği düşünülmektedir. Ekstra sızma zeytinyağından zengin diyetin, kardiyovasküler risk faktörleri ve aterogenez ile ilişkili mekanizmalardan olan; TG ve LDL düzeylerini azaltırken, HDL kolesterol düzeylerini artırdığı, LDL'nin oksidasyona direncini artırdığı ve diyabette glukoz metabolizmasını regüle ettiği gösterilmiştir (63,71). Süperoksit radikallerin güçlü temizleyicileri olan sızma zeytinyağındaki polifenol bileşenlerin (hidroksitirozol ve oleuropein) LDL oksidasyonunu inhibe etmenin yanında, LDL kolesterolün içeriğini modifiye edebildikleri de bildirilmiştir (11,72,73). Yemeklik yağ olarak ayçiçeği yağı tüketenlerde, 6 yıl içinde obezite gelişme riski zeytinyağı tüketenlerden 2,3 kat daha fazla bulunurken (74), insülin direnci olan obez kadınlar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada; ekstra sızma zeytinyağında pişen yemeklerin hem insülin direncini hem de C-peptid düzeylerini anlamlı olarak azalttığı rapor edilmiştir (75).

Akdeniz diyeti ve ayrılmaz bir parçası olan zeytinyağı konusunda artan veriler bazı kanser tipleri riskini azaltmada potansiyel rolü olabileceğini düşündürmektedir (76). Kanser önleyici etkileri kesin olarak bilinmese de özellikle zeytinyağındaki fenolik bileşiklerin, karsinogenezi çeşitli aşamalarında inhibe etme potansiyeli olduğundan kanser riskini azaltabileceği (30,77); hidroksitirozol ve oleuropein gibi polifenollerin kolorektal kanser hücre tiplerinde anti-proliferatif ve pro-apoptotik etkileri uyurabileceği bildirilmiştir (78). Geniş bir çalışma sonuçları zeytinyağı tüketiminin özellikle göğüs ve sindirim sistemi kanser gelişim riski ile ters ilişkili olduğunu, Kanarya adalarında yapılan bir diğer çalışma sonuçları da yine meme kanserine karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir (79,80). Düşük kanser gelişim riskinde ekstra sızma zeytinyağındaki bulunan oleik asitin yanı sıra, skualen ve fenolik antioksidanlar gibi minör biyoaktif bileşenlerin rolüne dikkat çekilmektedir (81). Akdeniz ülkelerinde 15 kg kadar kişi başına yıllık zeytinyağı tüketimi olduğu tahmin edilmekle birlikte (46), meme kanseri açısından ele alındığında, kadınlarda günlük $\geq 30,5$ g tüketim miktarında zeytinyağının koruyucu etkisinin en yüksek olduğu ileri sürülmüştür

(82). İçerdiği birçok kimyasal ve antioksidan özellikli fenolik bileşikler sayesinde fonksiyonel bir gıda olma potansiyeli de olan zeytinyağı konusunda (12), son yıllarda yapılan çalışmaların özellikle *sızma* ve *ekstra sızma* (38,71) zeytinyağı gibi farklı türler ve bileşenlerinin faydalı, önleyici ve/veya tedavi edici etkileri konusunda yoğunlaştığı görülmektedir.

SONUÇ

Akdeniz ülkelerinde zeytinyağı birçok hastalığın geleneksel tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı gibi, diğer batı diyetlerinden daha yüksek yağ içermesine rağmen kardiyovasküler hastalık ve bazı kanser tipleri insidansında azalma ile Akdeniz diyeti arasında ilişki olduğunu gösteren önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bu diyetin önemli bir komponenti TDYA; oleik asitten zengin olan zeytinyağıdır. Gerek epidemiyolojik gerekse hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, zeytinyağının hipertansiyon, kalp-damar hastalıkları, diyabet, hiperlipidemi ve kanser gibi bazı hastalıklar için potansiyel yararlı etkilere sahip olduğu fikrini desteklemektedir. Bu yararlı etkiler, oleuropein ve

hidroksitirozol başta olmak üzere, daha çok zeytinyağının antioksidan özelliklere sahip fenolik bileşenlerine bağlıdır. Bu polifenoller antioksidan özelliklerinin yanında antiviral, antibakteriyel, anti-inflamatuar ve anti-kanserojen etkilere de sahiptir. Zeytinyağı çeşitleri ve içerikleriyle ilgili daha geniş kapsamlı klinik çalışmalar kadar, zeytinyağı ve biyoaktif bileşenlerinin terapötik etkinlikleri konusunda özellikle hücresel düzeyde altta yatan moleküler mekanizmalara yönelik daha ileri ve detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kısaltmalar

TDYA; Tekli doymamış yağ asitleri, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asitleri, TG: Trigliserit, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, NASH; Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, COX-2: Siklooksijenaz-2, UV: Ultraviyole, HMG-KoA: Hidroksimetilglutaril Koenzim-A, 3,4-DHPEA: 3,4-Dihidroksifeniletanol, ROT: Reaktif oksijen türleri, DMSO: Dimetil sülfoksit, BHT: Butillenmiş hidroksitoluen, TBARS: Tiyobarbiturik asit ile tepkime veren maddeler

KAYNAKLAR

1. Waterman E, Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil. *Altern Med Rev.* 2007;12(4):331-42.
2. Wahrburg U, Kratz M, Cullen P. Mediterranean diet, olive oil and health. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2002;104(9-10):698-705.
3. Visioli F, Poli A, Gall C. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Med Res Rev.* 2002;22(1):65-75.
4. Ruiz-Gutierrez V, de la Puerta R, Perona J. Beneficial effects of virgin olive oil on health. *Rec Res Dev Nutr.* 2000;3(1):173-97.
5. Alarcon de la Lastra C, Barranco MD, Motilva V, et al. Mediterranean diet and health: biological importance of olive oil. *Curr Pharm Des.* 2001;7(10):933-50.
6. Gimeno E, Castellote AI, Lamuela-Raventos RM, et al. The effect of harvest and extraction methods on the antioxidant content (phenolics, a-tocopherol, and b-carotene) in virgin olive oil. *Food Chem.* 2002;78(2):207-11.
7. Visioli F, Galli C. Olive oil: more than just oleic acid. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):853.
8. Angerosa F, Servili M, Selvaggini R, et al. Volatile compounds in virgin olive oil: occurrence and their relationship with the quality. *J Chromatogra A* 2004;1054(1-2):17-31.
9. Kalua CM, Allen MS, Bedgood JDR, et al. Olive oil volatile compounds, flavour development and quality: a critical review. *Food Chem* 2007;100(1):273-86.
10. Covas MI, Ruiz-Gutierrez V, de la Torre R, et al. Minor components of olive oil: evidence to date of health benefits in humans. *Nutr Rev.* 2006;64(10):20-30.
11. Granados-Principal S, Quiles JL, Ramirez-Tortosa CL, et al. Hydroxytyrosol: from laboratory investigations to future clinical trials. *Nutr Rev* 2010;68(4):191-206.
12. Stark AH, Madar Z. Olive oil as a functional food: epidemiology and nutritional approaches. *Nutr Rev.* 2002; 60(6): 170-6.
13. Perez-Jimenez F, de Cienfuegos GA, Badimon L, et al. International Conference on the Healthy Effect of Virgin Olive Oil. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(7):421-4.
14. Boskou D. Olive oil. *World Rev Nutr Diet.* 2000;87(1):56-77.
15. Huang CL, Sumpio BE. Olive Oil, the Mediterranean Diet, and Cardiovascular Health. *J Am Coll Surg.* 2008;207(3):407-16.
16. Owen RW, Mier W, Giacosa A, et al. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidants potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(8):647-59.
17. Parthasarathy S, Khoo JC, Miller E, et al. Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87(10):3894-8.
18. Perez-Jimenez F, Castro P, Lopez-Miranda J, et al. Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat. *Atherosclerosis* 1999;145(2):351-8.

19. Lapointe A, Couillard C, Lemieux S. Effects of dietary factors on oxidation of low-density lipoprotein particles. *J Nutr Biochem.* 2006;17(10): 645-58.
20. Fito M, Guxens M, Corella D, et al. Effect of a traditional mediterranean diet on lipoprotein oxidation - A randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007;167(11):1195-203.
21. Ochoa JJ, Huertas JR, Quiles JL, et al. Relative importance of the saponified and unsaponified fractions of dietary olive oil on mitochondrial lipid peroxidation in rabbit heart. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1999;9(6):284-8.
22. Ramirez-Tortosa MC, Urbano G, Lopez-Jurado M, et al. Extra virgin olive oil increases the resistance of LDL to oxidation more than refined olive oil in free-living men with peripheral vascular disease. *J Nutr.* 1999;129(12):2177-83.
23. Assy N, Nassar F, Nasser G, et al. Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(15):1809-15.
24. Visioli F, Grande S, Bogani P, et al. The role of antioxidants in the Mediterranean diets: focus on cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2004;13(4):337-43.
25. Llor X, Pons E, Roca A, et al. The effects of fish oil, olive oil, oleic acid and linoleic acid on colorectal neoplastic processes. *Clin Nutr* 2003;22(1):71-9.
26. Menendez JA, Vellon L, Colomer R, et al. Oleic acid, the main monounsaturated fatty acid of olive oil, suppresses Her-2/neu (erb B-2) expression and synergistically enhances the growth inhibitory effects of trastuzumab (Herceptin (TM)) in breast cancer cells with Her-2/neu oncogene amplification. *Ann Oncol.* 2005;16(3):359-71.
27. Newmark HL. Squalene, olive oil, and cancer risk. Review and hypothesis. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;889:193-203.
28. Rao CV, Newmark HL, Reddy BS. Chemopreventive effect of squalene on colon cancer. *Carcinogenesis* 1998;19(2):287-90.
29. Psomiadou E, Tsimidou M, Boskou D. Alpha-tocopherol content of Greek virgin olive oils. *J Agric Food Chem.* 2000;48(5):1770-5.
30. Hashim YZ, Eng M, Gill CI, et al. Components of Olive Oil and Chemoprevention of Colorectal Cancer. *Nutr Rev.* 2005;63(11):374-86.
31. Baldioli M, Servili M, Perretti G, et al. Antioxidant activity of tocopherols and phenolic compounds of virgin olive oil. *J Am Oil Chem Soc.* 1996;73(11):1589-93.
32. Tripoli E, Giammanco M, Tabacchi G, et al. The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects of human health. *Nutr Res Rev* 2005;18(1): 98–112.
33. Perona JS, Cabello-Moruno R, Ruiz-Gutierrez V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *J Nutr Biochem.* 2006;17(7):429-45.
34. Visioli F, Bellomo G, Montedoro G, et al. Low density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents. *Atherosclerosis* 1995;117(1):25-32.
35. Montedoro G, Servili M, Baldioli M, et al. Simple and hydrolyzable phenolic compounds in virgin olive oil. 2. Initial characterization of the hydrolyzable fraction. *J Agric Food Chem.* 1992;40(9):1577-80.
36. Owen RW, Mier W, Giacosa A, et al. Identification of lignans as major components in the phenolic fraction of olive oil. *Clin Chem.* 2000;46(7):976-88.
37. Owen RW, Giacosa A, Hull WE, et al. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer* 2000;36(10):1235-47.
38. Bendini A, Cerretani L, Carrasco-Pancorbo A, et al. Phenolic Molecules in Virgin Olive Oils: A Survey of Their Sensory Properties, Health Effects, Antioxidant Activity and Analytical Methods. An Overview of the Last Decade. *Molecules* 2007;12(8): 1679-719.
39. Amiot M, Fleuriet A, Macheix JJ. Importance and evolution of phenolic compounds in olive during growth and maturation. *J Agric Food Chem.* 1986;34(5):823-6.
40. Brenes M, Garcia A, Garcia P, et al. Rapid and complete extraction of phenols from olive oil and determination by means of a coulometric electrode array system. *J Agric Food Chem.* 2000;48(11):5178-83.
41. Japon-Lujan R, Luque-Rodriguez JM, Luque de Castro MD. Dynamic ultrasound-assisted extraction of oleuropein and related polyphenols from olive leaves. *J Chromatogr A.* 2006;1108(1):76-82.
42. Armutcu F, Akyol S, Hasgül R, et al. Zeytin Yaprağının Biyolojik Etkileri ve Tıpta Kullanımı. *Spatula DD.* 2011;1(3): 159-65.
43. Fernandez-Bolanos J, Rodriguez G, Rodriguez R, et al. Production in large quantities of highly purified hydroxytyrosol from liquid-solid waste of twophase olive oil processing or “Alperujo”. *J Agric Food Chem.* 2002;50(23):6804-11.
44. Tuck KL, Hayball PJ. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *J Nutr Biochem.* 2002;13(11):636-44.
45. Visioli F, Galli C. Olive oil phenols and their potential effects on human health. *J Agric Food Chem.* 1998;46(10):4292-6.
46. Owen RW, Giacosa A, Hull WE, et al. Olive oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncol.* 2000;1(1):107-12.

47. Saija A, Trombetta D, Tomaino A, et al. In vitro evaluation of the antioxidant activity and biomembrane interaction of the plant phenols oleuropein and hydroxytyrosol. *Int J Pharm.* 1998;166(2):123-33.
48. Manna C, Galletti P, Cucciolla V, et al. The protective effect of the olive oil polyphenol (3,4-dihydroxyphenyl)-ethanol counteracts reactive oxygen metabolite-induced cytotoxicity in Caco-2 cells. *J Nutr.* 1997;127(2):286-92.
49. Manna C, Della Ragione F, Cucciolla V, et al. Biological effects of hydroxytyrosol, a polyphenol from olive oil endowed with antioxidant activity. In: Zappia V, ed. *Advances in Nutrition and Cancer.* New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 1999.
50. Visioli F, Grande S, Bogani P, et al. Antioxidant properties of olive oil phenolics. In: Quiles JL, Ramirez-Tortosa MC, Yaqoob P, eds. *Olive Oil and Health.* Oxford: CABI Publishing; 2006:109-18.
51. Bovicelli P. Radical-scavenging polyphenols: new strategies for their synthesis. *J Pharm Pharmacol.* 2007;59(12):1703-10.
52. Salami M, Galli C, De Angelis L, et al. Formation of F₂-isoprostanes in oxidized low density lipoprotein: inhibitory effect of hydroxytyrosol. *Pharmacol Res.* 1995;31(5):275-9.
53. Leenen R, Roodenburg AJ, Vissers MN, et al. Supplementation of plasma with olive oil phenols and extracts: influence on LDL oxidation. *J Agric Food Chem.* 2002;50(5):1290-7.
54. Marrugat J, Covas MI, Fito M, et al. Effects of differing phenolic content in dietary olive oils on lipids and LDL oxidation— a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2004;43(3):140-7.
55. Gonzalez-Santiago M, Martin-Bautista E, Carrero JJ, et al. One-month administration of hydroxytyrosol, a phenolic antioxidant present in olive oil, to hyperlipemic rabbits improves blood lipid profile, antioxidant status and reduces atherosclerosis development. *Atherosclerosis.* 2006;188(1):35-42.
56. Roche M, Dufour C, Loonis M, et al. Olive phenols efficiently inhibit the oxidation of serum albumin-bound linoleic acid and butyrylcholine esterase. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(4):240-8.
57. Quiles JL, Ochoa JJ, Huertas JR, et al. Olive oil and mitochondrial oxidative stress: studies on adriamycin toxicity, physical exercise and ageing. In: Quiles JL, Ramirez-Tortosa MC, Yaqoob P, eds. *Olive Oil and Health.* Oxford: CABI Publishing; 2006:119-51.
58. Covas MI, Nyyssönen K, Poulsen HE, et al. EUROLIVE Study Group. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145(5):333-41.
59. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, et al. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature* 2005;437(7055):45-6.
60. Smith AB III, Han Q, Breslin PA, et al. Synthesis and Assignment of Absolute Configuration of (-)-Oleocanthal: A Potent, Naturally Occurring Non-steroidal Anti-inflammatory and Anti-oxidant Agent Derived from Extra Virgin Olive Oils. *Organic Letters* 2005;7(22):5075-8.
61. Ranalli A, Ferrante ML, De Mattia G, et al. Analytical evaluation of virgin olive oil of first and second extraction. *J Agric Food Chem.* 1999;47(2):417-24.
62. Alonso A, Ruiz-Gutierrez V, Martinez-Gonzalez MA. Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological, clinical and experimental evidence. *Public Health Nutr.* 2006;9(2):251-7.
63. Lopez-Miranda J, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, et al. Olive oil and the haemostatic system. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(10):1249-59.
64. Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Ros E, et al. Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(4):284-94.
65. Gounelle H, Fontan P, Demarne M. Olive oil and blood cholesterol levels. *Am J Clin Nutr.* 1962;10:119-23.
66. Grundy SM. Comparison of Monounsaturated Fatty Acids and Carbohydrates for Lowering Plasma Cholesterol. *N Engl J Med.* 1986;314(12):745-8.
67. Fernandez-Jarne E, Martinez-Losa E, Prado-Santamaria M, et al. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control. study in Spain. *Int J Epidemiol.* 2002;31(2):474-80.
68. Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, et al. The impact of olive oil consumption pattern on the risk of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *Clin Cardiol* 2007;30(3):125-9.
69. Barzi F, Woodward M, Marfisi RM, et al. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(4):604-11.
70. Mari-Sanchis A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, et al. Olive oil consumption and incidence of diabetes mellitus, in the Spanish sun cohort. *Nutr Hosp.* 2011;26(1):137-43.
71. Martinez-Gonzales MA. Olive oil in the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas* 2011;68(3):245-50.
72. Fito M, Covas MI, Lamuela-Raventos RM, et al. Protective effect of olive oil and its phenolic compounds against low density lipoprotein oxidation. *Lipids* 2000;35(6):633-8.
73. Perona JS, Fito M, Covas MI, et al. Olive oil phenols modulate the triacylglycerol molecular species of human very low-density lipoprotein. A randomized, crossover, controlled trial. *Metabolism* 2011;60(6):893-9.
74. Soriquer F, Almaraz MC, Ruiz-de-Adana MS, et al. Incidence of obesity is lower in persons who consume olive oil. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(11):1371-4.

75. Farnetti S, Malandrino N, Luciani D, et al. Food fried in extra-virgin olive oil improves postprandial insulin response in obese, insulin-resistant women. *J Med Food*. 2011;14(3):316-21.
76. Colomer R, Menendez JA. Mediterranean diet, olive oil and cancer. *Clin Transl Oncol*. 2006;8(1):15-21.
77. Yang CS, Landau JM, Huang MT, et al. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Ann Rev Nutr*. 2001;21(1):381-406.
78. Notarnicola M, Pisanti S, Tutino V, et al. Effects of olive oil polyphenols on fatty acid synthase gene expression and activity in human colorectal cancer cells. *Genes Nutr*. 2011;6(1):63-9.
79. Psaltopoulou T, Kostis RI, Haidopoulos D, et al. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids Health Dis*. 2011;10(1):127.
80. Garcia-Segovia P, Sanchez-Villegas A, Doreste J, et al. Olive oil consumption and risk of breast cancer in the Canary Islands: a population-based case-control study. *Public Health Nutr*. 2006;9(1A):163-7.
81. Escrich E, Solanas M, Moral R, et al. Modulatory effects and molecular mechanisms of olive oil and other dietary lipids in breast cancer. *Curr Pharm Des*. 2011;17(8):813-30.
82. Masala G, Ambrogetti D, Assedi M, et al. Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population. *Int J Cancer* 2006;118(7):1782-9.