



KARYA JOURNAL OF HEALTH SCIENCE

journal homepage: www.dergipark.org.tr/kjhs

ANTOSİYANİNLERİN BESLENMEDEKİ ÖNEMİ VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ THE IMPORTANCE OF ANTOCYANINS IN NUTRITION AND EFFECTS ON HEALTH

Fatma Öznur Afacan¹ , Ahmet Salih Sönmezdağ^{2*} 

¹İstanbul Bilgi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Muğla, Türkiye

ÖZ

Antosiyaninler, antioksidan alımının büyük bir kısmına katkıda bulunan bir polifenol alt sınıfı olan flavonoid grubuna dahildir. Doğada 600'den fazla antosiyaninin bulunduğu tahmin edilmektedir ve yeni çalışmalarla beraber bu sayının artması beklenmektedir. Bu doğal bileşikler insan diyetinde yaygın olarak bulunur. Özellikle kırmızı, mavi veya mor meyve ve sebzelerde normalde %0.1 ila %1.0 kuru ağırlık arasındaki konsantrasyonlarda gözlemlenirler. Pigmentasyonu ve yapısal özellikleri nedeniyle, antosiyaninler endüstride doğal renklendiriciler olarak da kullanılmaktadır. Antosiyaninlerin, antioksidan savunmayı artırarak ve antioksidan ve enflamatuar sinyal yollarını modüle ederek kronik hastalık risklerini azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin, oksidatif hasarı ve iltihabı hafiflettiği, DNA hasarını onardığı, kanser hücrelerinde apoptozu tetiklediği, lipoprotein oksidasyonunu azalttığı, lipoproteinleri normalleştirdiği, vasküler endotelial fonksiyonu iyileştirdiği, trombosit reaktivitesini azalttığı ve nörotoksitenin iyileştirilmesine katkı sağladığı tespit edilmiştir. Antosiyanin tüketiminin uzun vadeli etkilerini değerlendirmek için konu ile alakalı çalışmaların artırılması gerekmektedir. Bu derleme, antosiyaninlerin özelliklerini, sağlığa etkilerini ve diyetteki kullanımını incelemektedir.

Anahtar Kelimeler: Antosiyanin, sağlık, obezite, polifenol

GİRİŞ

Antosiyaninler, diyet antioksidan alımının büyük bir kısmına katkıda bulunan bir polifenol alt sınıfı olan flavonoid grubuna dahildir. Bu bileşikler doğal kaynaklardan elde edilen suda çözünür pigmentlerdir. Meyvelerin, sebzelerin, çiçeklerin ve diğer bitki dokularının veya ürünlerinin kırmızı, mavi ve mor renklerinin çoğundan sorumludurlar [1,2]. Terminolojide (anthos = çiçek, kyanos = mavi) başlangıçta mavi peygamber çiçeğindeki (Centaurea cyanus) pigmenti tanımlamak için kullanılmıştır [3,4]. Bitkilerin hayvanları kendilerine çekmesinde önemli bir rol oynar ve bu sayede tohum dağılımını, tozlaşmayı teşvik ederler. Ayrıca, ışığı emerek bitkileri ultraviyole (UV) kaynaklı hasarlardan korumaya katkıda bulunurlar [5,6].

Doğada 600'den fazla antosiyaninin bulunduğu tespit edilmiştir ve yeni çalışmalarla bu sayının artması beklenmektedir [6,7]. Bu doğal bileşikler, insan diyetinde yaygın olarak bulunmaktadır. Özellikle kırmızı, mavi veya mor meyve ve sebzelerde %0.1-1 kuru ağırlık arasındaki konsantrasyonlarda gözlemlenirler [6,8]. Antosiyaninlerin büyük çoğunluğunu (~%90) pelargonidin (Pg), siyanidin (Cy), delfinidin (Dp), peonidin (Pn), petunidin (Pt) ve malvidin (Mv) olmak

ABSTRACT

Anthocyanins belong to the flavonoid group, a polyphenol subclass found in a large part of dietary antioxidant intake. It is estimated that there are more than 600 anthocyanins in nature and this number is expected to increase with the new researches. These natural compounds are commonly found in the human diet. They are normally observed in concentrations from 0.1% to 1.0% dry weight, especially in red, blue or purple fruits and vegetables. Because of its pigmentation and structural properties, anthocyanins have been used as natural colorants in the industry. Anthocyanins have been observed to reduce the risk of chronic disease by increasing antioxidant defense and modulating antioxidant and inflammatory signaling pathways. Additionally, the compounds have been found to alleviate oxidative damage and inflammation, repair DNA damage, trigger apoptosis in cancer cells, reduce lipoprotein oxidation, normalize lipoproteins, improve vascular endothelial function, decrease platelet reactivity and contribute to the improvement of neurotoxicity. More studies are needed to assess the long-term effects of anthocyanin consumption. This review examines the properties of anthocyanins, their health effects, and dietary uses.

Keywords: Anthocyanin, health, obesity, polyphenol

üzere altı yaygın antosiyanidin glikozidi oluşturmaktadır [9]. İnsanların günlük antosiyanin alımı yeme alışkanlıklarına bağlı olarak oldukça değişkendir [6,10]. Bu gereksinimi karşılamak için en zengin kaynaklar çiçekler ve meyvelerdir. Ancak sapsaplar, yapraklarda ve depolama organlarında önemli konsantrasyonlarda bulunmaktadır [6]. Şeftali, çilek, nar, kiraz, erik ve üzüm gibi renkli meyvelerin yanı sıra birçok koyu renkli sebzelerin (siyah fasulye, kırmızı turp, kırmızı soğan, patlıcan, kırmızı lahana, mor mısır ve mor tatlı patates) hepsi antosiyanin bakımından zengindir [6,10]. Bu moleküllerin sadece doğal kaynaklarda değil, aynı zamanda kırmızı şarap, meyve suları, yoğurt ve jöle gibi yiyecek ve içeceklerde işlenmiş formlarda bulunduğu tespit edilmiştir [6]. Meyvelerde bulunan yüksek antosiyanin içeriği, meyvelerin ve meyveden elde edilen içeceklerin düzenli tüketimi ile bir günlük alımın sağlanabileceğini göstermektedir [10]. Böylece 400-500 mg/doz antosiyaninler tek bir porsiyonda tüketilebilir [11,12]. Antosiyaninler hızla emilir; insan idrarındaki maksimum basit antosiyanin konsantrasyonuna yenildikten 1.5-6 saat sonra ulaşılır. Bununla birlikte, sistemik dolaşıma ulaşan antosiyaninlerin oranının, yutulmuş dozun sadece küçük bir yüzdesi olduğu bilinmektedir [13].

Makale Bilgisi/Article Info

Yükleme tarihi/Submitted: 17.07.2020, **Revizyon isteği/Revision requested:** 13.08.2020, **Son düzenleme tarihi/Last revision received:** 24.08.2020, **Kabul/Accepted:** 25.08.2020, **Çevrimiçi yayım tarihi/Published online:** 30.08.2020.

Sorumlu yazar/ Corresponding author: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kötekli/Muğla, Email: as.sonmezdag@gmail.com.

Antosiyaninler, diğer antioksidanlara göre serbest radikal temizleme potansiyeli daha yüksek antioksidan kapasitelere (AC) sahiptir. Antosiyaninlerin, antioksidan savunmayı artırarak ve antioksidan ve enflamatuar sinyal yollarını modüle ederek kronik hastalık riskini azalttığı da gözlemlenmiştir [2]. Yapılan araştırmalarda bu antioksidan etkileri retina pigment epitelinde gösterilmiştir [4,14]. Ayrıca antosiyaninlerin adipositler üzerinde etkili olabileceği ve adipositokininler ekspresyon seviyelerini modüle edebileceği düşünülmektedir [4]. Çeşitli çalışmalarda ise, antosiyanin alımının, Tip 2 diyabet modelinde kan şekeri seviyelerinin yükselmesini engellediği ve insülin duyarlılığını artırdığı tespit edilmiştir. Obez fare modellerinde ise yüksek yağlı bir diyetin neden olduğu kan şekeri seviyelerinin yükselmesini engelleyebileceği bildirilmiştir [4,15].

İnsanlarda antosiyaninler de dahil olmak üzere polifenollerin yararlı kardiyovasküler koruyucu etkileri yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur [4]. Antosiyaninlerin, kolonik metabolitlerine aracılık ettiği rapor edilen anti-inflamasyon ve antitrombosit aktivite yoluyla kardiyovasküler koruyucu etkilerini uyguladıkları düşünülmektedir [4,16]. Çeşitli çalışmalarda, antosiyanin bakımından zengin meyvelerin alımının yaşa bağlı nörodejenerasyon ve bilişsel düşüşe karşı bazı yararlı etkiler sağladığı ileri sürülmektedir. Hayvan modellerindeki çalışmalarda, dondurularak kurutulmuş meyveler veya antosiyanin meyve özlerinin (erik ve böğürtlen) alımının sinir fonksiyonlarının azalmasını geciktirdiğini, bilişsel ve motor performansı artırdığını tespit edilmiştir [17]. Bununla birlikte antosiyaninlerin, hücre ve hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi, oksidatif hasarı ve iltihabı hafiflettiği [18], DNA hasarını onardığı [19], kanser hücrelerinde apoptozu tetiklediği, lipoprotein oksidasyonunu azalttığı [20], lipoprofilleri normalleştirdiği, vasküler endotelial fonksiyonunu iyileştirdiği, trombosit reaktivitesini azalttığı ve nörotoksitenin iyileştirilmesine katkı sağladığı [21] tespit edilmiştir. Bununla birlikte antosiyaninler birlikte alındıklarında, kanser riskini, kardiyovasküler hastalıkları ve Alzheimer hastalığı dahil [22] nörolojik bozuklukları azaltabilen anti-inflamatuar, anti-kanser [18], anti-hemostatik ve anti-obezite ajanları olarak kabul edilmektedir [2].

Bu derleme, antosiyaninlerin obezite kontrolü, diyabet kontrolü, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) önlenmesi, görme ve beyin fonksiyonlarının iyileştirilmesi gibi bitki kaynaklı antosiyanin bakımından zengin gıdaların potansiyel sağlık yararlarını derlemeyi amaçlamaktadır.

ANTOSİYANİNLERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Bitkisel gıdalarca, özellikle meyve ve sebzeler bakımından zengin diyetlerin, diğer diyetlere kıyasla kardiyovasküler sistemin desteklenmesi üzerine katkıları yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir [4-7,10]. Meyve ve sebzelerin sağlık üzerine bu yararları, içerdikleri fitokimyasallardan kaynaklanmaktadır. Fenolik bileşikler bu fitokimyasallar arasında, bitki familyasında yaygınlığı, yapısal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri nedeniyle araştırmaların yoğun olduğu alanlardan bir tanesidir. Polifenoller, özellikle flavonoid alt sınıfı insan diyetinde bol miktarda bulunur ve çok çeşitli sağlık etkileri ile ilişkilendirilmiştir. Flavonoidler üzerine yapılan araştırmalarda ise, antosiyanin (ANC) alt sınıfına özel ilgi gösterilmiştir [9].

Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek polifenol tüketimi ile bazı kronik hastalıkların insidansı arasında ters bir ilişki olduğunu vurgulamıştır. Bunlar arasında, antosiyaninlerin önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Antosiyaninler meyve ve sebzelerde en çok bulunan polifenollerdir ve güçlü antioksidan aktiviteye sahiptirler [6,23]. Ancak, antosiyaninlerin biyoyararlanımı, diğer flavonoidlere kıyasla düşüktür. Birçok in vitro ve in vivo çalışmada, antosiyaninlerin insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu gözlemlenmiştir [2].

Obezite Üzerine Etkisi

Antosiyaninlerin vücut yağ birikimini önleyici etkileri ilk olarak 2003 yılında rapor edilmiştir [4,24]. Fareler üzerine yapılan çalışma sonucuna göre, antosiyanin türü olan siyanidin 3-glukozidin (C3G)

içeren bir diyetin (2 g/kg), yüksek yağlı öğünlerin (enerjinin %60'ı) indüklediği vücut yağ birikimini önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir [24]. Bu etkinin karaciğerde ve beyaz yağ dokusunda lipit sentezinin baskılanmasından kaynaklandığı bildirilmiştir. Ek olarak, C3G içeren bir diyetin, yüksek yağlı yemeklerle artan plazma glikoz konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Bunların yanı sıra antosiyaninlerin adipositler üzerinde etkili olabileceği ve adipositokininler ekspresyon seviyelerini modüle edebileceği bildirilmiştir [4].

Yapılan çalışmalarda, siyanidin ve siyanidin-3 O-glukozit tedavisinin adiposit gen ekspresyonu üzerindeki in vitro etkilerini araştırmıştır. Adipositler enerjiyi yağ olarak depolar ve aşırı beslenme sonrasında trigliserit biriktirir. Ancak, rolleri depolama ile sınırlı değildir, adipokinlerin üretimi yoluyla çoklu fizyolojik süreçlerde rol oynadığı tespit edilmiştir. Adipositler enerji dengesi, insülin duyarlılığı, glikoz ve lipit metabolizmasında ve diğer birçok fonksiyonda rol oynayan proteinlerdir [12]. Tsuda ve ark. siyanidin-3-O-glukozit ve siyanidin ile tedavi edilen sıçan adipositlerinin kontrol hücrelerine göre daha fazla adiponektin ve leptin salgıladığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, C3G'nin insan adipositlerinde insülin duyarlılığını arttıran adiponektin ekspresyonunu yukarı regüle ettiği bildirilmiştir [25]. Ancak bu etki in vivo fare modellerinde gözlenmemiştir [26,27].

Yapılan başka bir çalışmada, yaban mersini alımı vücut yağ birikimini desteklerken, yaban mersini veya yaban mersini tozundan elde edilen antosiyanin özütü, C57BL/6 farelerinde yüksek yağlı öğünlere (enerjinin %45'i) ek olarak verildiğinde, antosiyanin özütünün alınması vücut ağırlığı artışını ve vücut yağ birikimini önemli ölçüde inhibe ettiği gözlemlenmiştir [15]. Aynı grup tarafından yapılan bir başka çalışmada, bir yaban mersini suyunun alınmasının, yüksek yağlı yemeklerle beslenen farelerde (enerjinin %45'i) vücut ağırlığında veya epididimal ve retroperitoneal yağ yüzdesinde herhangi bir anlamlı fark oluşturmadığı tespit edilmiştir. Öte yandan, yaban mersini özütü alımı, bu çalışmada WAT'ta (epididimal ve retroperitoneal yağ) obeziteye bağlı inflamasyon üzerinde inhibe edici etkiler göstermiştir [28]. Özellikle, yaban mersini grubunda ekspresyon önemli ölçüde azalmasına rağmen, inflamasyon belirteçleri olan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve monosit kemo-çekici protein-1'in mRNA seviyeleri, yüksek yağlı yemek yiyen kontrol grubunda artış göstermiştir. Bunlara ek olarak, yaban mersini alımının, yüksek yağlı öğünlerle önemli ölçüde azalan glutatyon peroksidaz 3 seviyelerini düzenlediği bildirilmiştir. Antosiyanin kaynağının başka bir örneği olarak, siyah ahududu (suyu veya tozu), yüksek yağlı yemeklerle beslenen farelerde (enerjinin %60'ı) vücut yağ birikimini veya vücut ağırlığı artışını engelleyememiştir [28]. Yukarıdaki çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanarak, antosiyaninlerin alımı, hayvan modellerinde yüksek yağlı öğün kaynaklı vücut ağırlığı artışını ve vücut yağ birikimini bir dereceye kadar engelleyebileceği düşünülmekte olup, çalışmalara göre antosiyanin alımının etkileri hala tartışmalıdır. Bulgulardaki farklılıklar, yüksek yağlı bir diyetle lipitin enerji katkısına oranı, takviye olarak kullanılan test numunesinin dozu, antosiyanin içeriği ve bileşimi ve kullanılan fareli deneysel koşullardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bugüne kadar, antosiyaninlerin antiobezite rolünü değerlendiren çalışmaların çoğu, bitki kaynaklarından antosiyanin bakımından zengin ham ekstraktlara dayanmıştır ve antosiyaninlerin hangi moleküler yapılarının antiobeziteden sorumlu olduğu belirsizdir. Antosiyaninlerin tedavi edici etkilerini daha iyi anlamak için, antosiyaninlerin özelliklerini moleküler düzeyde karakterize ederek açıklığa kavuşturmak ve ekstraktlarda bir arada var olan bileşik türlerinin etkilerini ve antosiyanin tedavisi sırasında meydana gelen etkilerini hesaba katmak gerekmektedir [4].

Diyabet Üzerine Etkisi

Antosiyaninlerin diyabet üzerine etkileri uzun yıllardır çalışılan konular arasında yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada antosiyanin bakımından zengin gıdaların tüketimi, tip 2 diyabet riski ile ilişkili iken, diğer flavonoid alt sınıfları için anlamlı korelasyon bulunmamıştır [6].

Başka bir çalışmada ise antosiyanin alımının, obez fare modellemesinde, yüksek yağlı bir diyetin neden olduğu kan şekeri seviyesinin yükselmesini engelleyebileceğini bildirmiştir [15]. Sasaki ve ark. Yapmış olduğu tip 2 diyabet model çalışmasında, antosiyanin alımının kan şekeri seviyelerinin yükselmesini engellediği ve insülin duyarlılığını arttırdığı tespit edilmiştir [27]. Bu etki, yaban mersini özündeki çeşitli C3G bileşiği ile ilişkilendirilmiştir [27-29].

Antosiyaninlerin, temel fonksiyonlarından olan insülin direncinin gelişiminde, adiposit fonksiyonun etkilenerek postprandiyal glisemiye tetiklediği gözlemlenmiştir [27]. Ayrıca, adipositokinleri salgılanmasının artması hedef hücrelerin insülin duyarlılığını geliştirebileceği de tespit edilmiştir [30]. Serum adiponektin protein seviyeleri sistemik insülin duyarlılığı ile ilişkilidir [31] ve insüline dirençli, diyabetik ve obez kişilerde azaldığı gözlemlenmiştir [32]. Obezite veya diyabette, glikoz taşıyıcı 4'ün (GLUT4) ekspresyonu ile adipositler azalmaktadır; azalmaya RBP4 ekspresyonunda ve kan sekresyonunda bir artış eşlik eder. Artış, iskelet kasında insülin sinyalinin bozulmasına neden olur ve karaciğerde glikoz üretimini uyandır. Bu değişiklikler kanda yüksek glikoz konsantrasyonlarına yol açar. Bu nedenle, adiposit GLUT4-RBP4 sisteminin düzensizliği tip 2 diyabet ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. RBP4'ün düşürülmesi tip 2 diyabetin önlenmesi ve tedavisi için potansiyel olarak yeni bir hedefdir.

Ayrıca, yüksek seviyelerde reaktif oksijen türü (ROS) veya TNF- α (veya her ikisi), steatohepatit, obezite ve metabolik sendrom gibi insüline dirençli durumlarla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir [33]. Yapılan başka bir çalışmada tip 2 diyabetli fare modelinde, antosiyanin (yüksek saflıkta C3G) kan şekeri seviyelerinin yükselmesini önlediği ve retinol bağlayıcı protein 4'ün (RBP4) azalmasını sağlayarak insülin duyarlılığını arttırdığı bulunmuştur [4,27]. Yang ve ark. yaptığı bir çalışmada, RBP4 tip 2 diyabet patogeneze bağlı bir adipositokin ve insülin direncinde rol oynayan bir faktör olarak tanımlanmıştır [34]. Bu bulgu, RBP4'ün insanlarda diyabetteki rolünü sonuçlandırmak için yeterli olmasa da C3G'nin fare modellerinde diyabete karşı önleyici etkiler gösterdiğini düşündürmektedir.

Sağlıklı yetişkinlerde, üzümü meyve pürelerinin glikoz metabolizması, insülin direnci ve glisemik yanıtın diğer araçlar üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmada; mor meyvelerin olduğu öğünün tüketilmesinden 15 ve 30 dakika sonra plazma glukoz konsantrasyonları, kontrol öğününün tüketildiği değerlere göre önemli ölçüde daha düşük tespit edilmiştir [35].

Yapılan diğer çalışmada, mor meyveleri içeren öğünün, kontrol yemeğine kıyasla daha düşük ve uzun süreli insülin tepkisini uyardığı ve yüksek insülin tepkisi belirtisi görüldüğü gözlemlenmiştir [36]. Bu iki çalışma, mor meyvelerin postprandiyal hiperglisemi üzerindeki etkisini göstermesine rağmen, sonuçların yorumlanması diğer faktörlerin de göz önünde tutulması gerekmektedir. Kontrol öğününün ve dut öğününün lif içeriği eşleşmemektedir.

Yapılan çalışmalara göre, adenosin monofosfat (AMP) ile aktive edilen protein kinazın (AMPK) hücresel enerji homeostazı için önemli faktörlerden biri olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle AMPK tip 2 diyabetin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir terapötik hedef olarak kabul edilmektedir [37,38]. Diyetle yaban mersini özü alımının (BBE), epididimal ve retroperitoneal yağ (WAT), iskelet kası ve karaciğerde AMPK'yi aktive ettiği bilinmektedir. WAT ve iskelet kasında, AMPK'nın aktivasyonu Glut4'ün yukarı regülasyonunu indükler, sonuç olarak dokularda glikoz alımını ve kullanımını arttırmaktadır. Ayrıca, karaciğerde BBE'nin yol açtığı AMPK aktivasyonu, PPAR'a ve asilCoA oksidazın yukarı regülasyonu yoluyla karaciğer ve serum lipid içeriğinin önemli ölçüde azalmasıyla sonuçlandırılmıştır. Bu tür değişiklikler BBE'nin antidiyabetik etkisine de katkıda bulunabileceği tespit edilmiştir. [4,29].

Antosiyaninlerin antidiyabetik etkilerinin altında yatan mekanizmalarla ilgili olarak, ampirik çalışmaların azlığı nedeniyle veriler/bilgiler sınırlı

kalmaktadır. Ancak, yapılan çalışmalar, antosiyaninlerin metabolik sendromla ilişkili glikoz modülasyonu ve insülin direnci üzerindeki pozitif etkisini desteklemektedir [12,19,22,30].

Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi

Dünyadaki en büyük ölüm nedeni olan kardiyovasküler bozukluklar, kalbi ve/veya kan damarlarını etkileyen bir hastalık sınıfıdır. Hastalığın ilerlemesi trombosit agregasyonu, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol konsantrasyonu ve vasküler endotel disfonksiyonuyla yakından ilişkilidir. Antosiyaninler de dahil olmak üzere diyet antioksidanları, bu patolojik durumların önlenmesinde veya kısmen geri alınmasında potansiyel bir rol oynamaktadır. Bu alanda birçok çalışma yapılmıştır [6, 39-43].

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) ateroskleroz patogenezindeki rolü, yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir [40]. Antosiyaninlerin ise in vitro çalışmalarda güçlü antioksidan özelliklere sahip oldukları ROS üzerinde baskılayıcı etki gösterdikleri gözlemlenmiştir [41,42]. Yapılan bir çalışmada, saflaştırılmış antosiyanin takviyeleri verilen hipertansif ve dislipidemik olmayan katılımcılarda, kardiyovasküler metabolik risk faktörlerini, inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerini iyileştirdiği, vücuda aldıktan 1-3 saat sonrasında plazma polifenol konsantrasyonunun arttığı gözlemlenmiştir [43]. Birçok çalışma, antosiyaninlerin peroksinitrite bağlı endotelial disfonksiyon ve vasküler yetmezliğe karşı koyma özelliklerini araştırmıştır. Siyanidin-3-glikozitinin peroksinitrit radikallerinin etkili bir temizleyicisi olarak hareket ettiği tespit edilmiştir, ancak kabiliyeti sadece antioksidan gücü ile sınırlı bulunmamıştır aynı zamanda nitrik oksit (NO) sentezinde yer alan enzimlerin düzenlenmesinde de etkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu iddia, indüklenbilir NO sentezinin ekspresyon seviyelerinde önemli bir azalma ile teyit edilmiştir [44].

Çalışma sonuçlarına göre antosiyaninlerin ve diğer flavonoidlerin, hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalarla in vivo NO biyoyararlanımını arttırmak için benzer şekilde hareket ettiği ve böylece vasküler endotelial fonksiyonu iyileştirdiği bulunmuştur [45].

Kuopio iskemik kalp hastalığı risk faktörü çalışmasında, antosiyanin bakımından zengin olan üzümü meyveyi yüksek miktarda (> 408 g/gün) tüketen bir grup insanda, düşük tüketim grubuna göre, daha az kardiyovasküler hastalık ile ilişkili ölüm riskine sahip olduğunu tespit edilmiştir [46]. Menopoz sonrası kadınları kapsayan Iowa kadın sağlığı çalışmasında [47] ve diğer insan çalışmalarında [16] üzümü meyve tüketimi ile kardiyovasküler hastalıklara (KVO) bağlı mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu ve frenk üzümü, keçiyemişi ve yaban mersini gibi antosiyanin açısından zengin gıdaların tüketiminin, LDL kolesterol seviyelerinin azalması, plazma antioksidan kapasitesinin artması ve ateroskleroz üzerindeki inhibitör etkileri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [48]. Aterojenik diyetle ilişkili ahududu, çilek ve yaban mersini sularının etkileri de araştırılmıştır. Çalışma başlangıcından 12 hafta sonra, meyve sularının aortik lipit birikimini yaklaşık %90 oranında inhibe ettiği ve plazma kolesterol seviyelerinde herhangi bir düşüş olmadan hepatik antioksidan enzim aktivitesini azalttığı bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmanın sonuçlarına göre, düşük konsantrasyonda yaban mersini antosiyaninlerinin (0.01-1 mg/L) perfüzyon iskemik reperfüzyon hasarını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir [12]. Ayrıca, antosiyanin alımı, prospektif bir çalışmada (14 yıllık takip) daha düşük hipertansiyon riski ile ilişkilendirilmiştir [49,50].

İnsan diyet müdahale çalışmalarında, üzümü meyvelerin (antosiyaninler, flavonoller ve prosiyanidin içeriği nispeten yüksek olan) incelenen diğer meyvelerle karşılaştırıldığında KVO riskini azaltmada daha etkili olduğu; özellikle antihipertansif aktivite, endotel bağımlı vazodilatasyonun yükselmesi ve trombosit agregasyonunun inhibisyonu ile ilgili etkileri gözlemlenmiştir [12].

Bununla birlikte, 12 hafta boyunca 320 mg/gün antosiyanin (siyah frenk üzümü ve yaban mersinden saflaştırılmış 17 antosiyanin içeren) takviyesi tüketen 120 dislipidemik katılımcıyı içeren rastlantısal, çift

kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, dolaşımdaki yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) arttığını, kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol konsantrasyonlarının azaldığını tespit edilmiştir [51].

Benzer şekilde, 12 hafta boyunca günlük 320 mg antosiyanin takviyesi tüketen 75 hiperkolesterolemik denek, plasebo alan 75 hiperkolesterolemik denek ile karşılaştırıldığında, antosiyanin alımının HDL kolesterol ve endotel fonksiyonunda önemli bir artışa neden olduğu ve LDL kolesterolünde önemli bir azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir [52].

İnsan müdahale denemeleri ile ilgili olarak, frenk üzümü, yaban mersini gibi antosiyanin içeren bitkisel gıdaların tüketiminin, LDL kolesterol seviyelerini düşürdüğü ve plazma antioksidan kapasitesini arttırdığı tespit edilmiştir [16, 47]. Ayrıca, antosiyanin açısından zengin kırmızı üzüm suyu alımının, oksitlenmiş LDL konsantrasyonlarını ve diyaliz hastalarında NADPH oksidaz aktivitesini azalttığı bildirilmiş olup antosiyanin içeren meyvelerin ateroskleroz üzerindeki inhibitör etkileri tespit edilmiştir [48].

Özetle, epidemiyolojik çalışmalarda gözlenen antosiyaninlerin kardiyoprotektif etkileri, antosiyaninlerin endotelial iyileşme ve sonrasında disfonksiyonu önleme yeteneğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Antosiyaninler önemli radikal süpürme kapasitelerine sahip olsa da mevcut kanıtlar biyoaktivitelerinin, doğrudan antioksidan etkilerin aksine önemli vasküler ve enflamatuar araçlardan ve enzimlerin modülasyonunu içeren mekanizmalardan (NO, eNOS, süperoksit, NOX, ET-1, VCAM-1, TNF- α ve HO-1 gibi) kaynaklandığını göstermektedir [12, 53]. Bir dizi olumsuz rapor nedeniyle, tek başına antosiyaninlerin önemli kardiyovasküler koruma gösterip gösteremeyeceğini açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak yukarıdaki çalışmalar, insanlarda antosiyaninler de dahil olmak üzere polifenollerin yararlı kardiyovasküler koruyucu etkilerini açıkça göstermektedir [4].

Görsel Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Antosiyaninlerin görsel fonksiyonlar üzerine olan sağlık yararları kendilerine atfedilen ilk sağlık özelliklerinden biridir [54]. Görsel fonksiyon üzerine etkisi ile ilgili gıda kaynaklı antosiyaninlere odaklanılmış bazı in vitro ve in vivo çalışmalar yapılmıştır [6]. Antioksidan etki, antosiyaninlerin çalışmalarda tespit edilmiş fizyolojik fonksiyonlarından biridir. Yapılan araştırmalarda bu antioksidan etki retina pigment epitelinde gözlemlenmiştir [14]. Hayvan modellerinde, yaban mersini ekstraktının kataraktı azalttığı ve kandaki lipit oksidasyonunu önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Antosiyaninlerin görsel fonksiyonların iyileştirilmesi üzerindeki etkisini araştıran bazı çalışmalarda, frenk üzümü antosiyaninleri alımının geçici miyopiye inhibe ettiği, göz yorgunluğunu azalttığı, koyu adaptasyonu iyileştirdiği ve glomkom ile retina kan akışını arttırdığı tespit edilmiştir [4].

Altta yatan moleküler mekanizmaları açıklığa kavuşturmak için tasarlanan bir başka çalışmada, antosiyaninin siliyer kas daralmasında endotelin-1'in etkilerini ortadan kaldıran siliyer düz kas üzerinde rahatlatıcı etkileri olduğu gösterilmiştir. Siliyer düz kas, daralma ve gevşeme yoluyla lensin yerleştirilmesini ve kırılmasını modüle etmekten sorumludur [4].

Antosiyaninlerin insanlarda karanlık adaptasyon üzerindeki etkisi üzerine yapılan bir klinik çalışmada ise, 12 sağlıklı denekte, 50 mg'lık bir dozda frenk üzümü antosiyanini alımı, koyu adaptasyon eşik değerlerini önemli ölçüde düşürmüştür, bu da frenk üzümü antosiyanini alımının bu koşullar altında göz fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir [55]. Ayrıca yaban mersini antosiyaninlerinin, rodopsin veya fosfodiesteraz ile etkileşerek gece görüşünü iyileştirdiği tespit edilmiştir [8].

Beyin fonksiyonu üzerine etkileri

Beyin fonksiyonunda yaşa bağlı düşüş önemli bir sorundur. Antosiyanin yönünden zengin gıdaların bilişsel düşüşe ve yaşa bağlı

nörodejenerasyona karşı yararlı etkilere sahip olabileceği ve nöronal fonksiyonları modüle edebileceği gözlemlenmiştir [4,6,55]. 76±5 yaşlarındaki insanlarda yapılan bir çalışmada, 12 hafta yaban mersini suyu tüketiminin hafıza performansını arttırdığı bildirilmiştir [57].

Hayvan modellerinde çalışmalar, dondurularak kurutulmuş meyveler veya meyve özlerinden (erik ve böğürtlen) elde edilen antosiyanin alımının sinir fonksiyonlarının azalmasını geciktirdiğini, bilişsel ve motor performansını artırdığını ortaya koymaktadır [17]. Etki mekanizması açısından, antosiyaninlerin nöroinflamasyonun inhibisyonunu sağladığı bildirilmektedir. Yaban mersini alımının, hipokampusta IL-1b, TNF- α ve nükleer faktör-kB ekspresyonunun baskılanmasına neden olduğu, kainik asit tehdidinin neden olduğu bilişsel ve motor bozukluklarını inhibe ettiği de tespit edilmiştir [17].

İmmünohistokimyasal analizlerde, antosiyaninlerin, nöronal hücre ölümü ile ilişkili belirteçlerin yukarı regülasyonunu gösteren hücre sayısını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanarak, antosiyaninlerin beyin fonksiyonunun iyileştirilmesi üzerindeki mor meyve kaynaklı etkileri nöroinflamasyonun inhibe edilmesini ve nöral sinyalin modülasyonunu içerebilirken, serebral kan akışının iyileştirilmesi üzerindeki etkisi de ilerideki çalışmalarda ele alınmalıdır [4].

Ayrıca meyvelerin, yaşa bağlı bilişsel gerileme ve nörodejenerasyona karşı olumlu etkilerini gösterdiği mekanizmanın, beyindeki dopamin salınımındaki artışa bağlı olduğu ve bu durumun nöronların hücre içi iletişimi geliştirmesine neden olduğu gözlemlenmiştir [17]. Yapılan bir çalışmada da yaban mersininin yaşlı hayvanlarda hafızayı ve öğrenmeyi, önemli yapısal ve sinaptik plastisite markörlerini modüle ederek geliştirebileceğini gözlemiştir [56,57].

Kanser Üzerine Etkileri

Epidemiyolojik çalışmalar, çeşitli kanser insidansı ile meyve ve sebzelerin tüketimi ve daha spesifik olarak fenolikler arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu alandaki araştırmalar sınırlı olmakla birlikte, var olan, bazı polifenollerin antikanseröjenik etkisi gözlemlenmiştir. Antosiyaninlerin antikanser özellikleri büyük ölçüde in vitro hücre bazlı analizlerden elde edilen kanıtlara dayanmaktadır ve bazen de ilave mekanizmalara bağlı olabilir [23]. Antosiyaninlerin anti-proliferatif aktivitesi, farklı hücre tiplerinde ortaya çıkmaktadır. Antosiyaninlerin düzenleyici proteinleri etkileyen ve kanser hücreleri büyümesini seçici olarak inhibe eden çeşitli hücre döngüsü aşamalarını desteklediği tespit edilmiştir [6].

Antosiyaninlerin antikanser aktivitesi, farklı hayvan modellerinde de tespit edilmiştir. Örneğin, kiraz özü antosiyaninleri ile beslenen başırsak kanseri olan fare modellerinde, çalışmacılar, kontrol grubuna göre tedavi edilen hayvanlarda çekum tümörlerinde %74'lük bir azalma olduğunu gözlemiştir [58]. Yaban mersini, aronya veya üzüm antosiyaninleri ile beslenen kolon kanseri olan fare modellerinde, hücre proliferasyonunu ve COX-2 gen ekspresyonunu azaltarak elde edilen anormal kriplerin %26 ila %29 oranında azaldığı gözlemlenmiştir [2].

Antienflamatuar Etkinlik

Enflamasyon, doku hasarına karmaşık bir biyolojik yanıtıdır, kanser veya tümörlerin başlangıcı, gelişimi ve ilerlemesi ile uygun bir mikro ortam olması koşuluyla ilişkilidir. Flavonoidlerin vitro olarak immünomodülatör özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir. Özellikle antosiyaninlerin bir dizi antienflamatuar etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [12].

Enflamasyon olayları, araşidonik asidi proinflamatuar sitokinlere ve prostaglandinlere dönüştüren siklooksijenaz (COX) enzim aktivitesi ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle, etkili bir antienflamatuar aktivite uygulamak için COX enzimleri üzerinde inhibe edici bir etki beklenmektedir [59]. En iyi antienflamatuar olarak antosiyanin türü olan Cy'i vurgulayan ilk çalışma, COX aktivite analizlerindeki pozitif kontrole göre COX-1 ve COX-2 aktivitelerinde sırasıyla %52 ve %74 azalma göstermiştir. Diğer çalışmalar farklı antosiyanin bakımından

zengin gıdalardan (kiraz, yaban mersini, yaban mersini, kızılçık, vb.) elde edilen saflaştırılmış antosiyanin fraksiyonlarını değerlendirmiştir. İncelenen tüm antosiyanin fraksiyonları, hem COX-1 hem de COX-2 enzimleri üzerinde, en yüksek aktivite çilek, böğürtlen ve ahududu fraksiyonları olmak üzere inhibe edici bir etki göstermiştir [59].

Birçok in vitro çalışmada gözlemlendiği gibi, antosiyaninler COX-2, NF- κ B ve çeşitli interlökinlerin mRNA ve / veya protein ekspresyon seviyelerini inhibe etme yeteneğine sahiptir [12]. Yapılan bir çalışmada 250-500 M'de antosiyaninlerin ve 500 g/ml'de frenk üzümü ekstraktı da dahil olmak üzere antosiyanin açısından zengin ekstraktların TNF- α üretimini (düzenleyici sitokin) önemli ölçüde indüklediği ve aktifleştirilmiş makrofajlarda NO üretimini azalttığı (oksidatif stresi azalttığı) tespit edilmiştir [60]. Ancak bu önemli antienflamatuar etkilerin altında yatan etki mekanizmasını netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [12].

SONUÇ

Antosiyaninler, diyet antioksidan alımının büyük bir kısmına katkıda bulunan bir polifenol alt sınıfı olan flavonoid grubuna aittir. Bitkilerden 600'den fazla farklı antosiyanin izole edilmiştir. İnsan diyetinde antosiyaninler kırmızı şarapta, bazı sebzelerde (mor lahana, fasulye, soğan, turp) ve meyvelerde, özellikle dutta yaygındır. Antosiyaninlerin günümüzde antiobezite, antioksidan, antienflamatuar, antimikrobiyal ve antikarsinojenik aktiviteler gösterdiği ve görme fonksiyonlar, nöroprotektif ve kardiyovasküler sağlığı koruyucu özellikler gösterdiği yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir. Antosiyaninlerin ve gıda matrislerinin sağlık yararları ve kronik hastalıkların önlenmesi ile ilgili olarak biyoyararlanımları üzerindeki etkileşimli etkilerinin altında yatan mekanizmalar hakkında daha fazla bilgi edinmek için konu ile alakalı çalışmaların artmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Teşekkür: Yok.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmiştir.

Finansal destek: Yok.

Yazar Katkısı: Fikir: FÖA, ASS; Tasarım: FÖA, ASS; Veri Toplama: FÖA, ASS; Verilerin istatistiksel analizi: FÖA, ASS; Literatür taraması: FÖA, ASS; Makale yazımı: FÖA, ASS; Eleştirel inceleme: FÖA, ASS.

KAYNAKLAR

- Mazza G, Cacace J, Kay, C. Methods of analysis for anthocyanins in plants and biological fluids. *J AOAC Int.* 2004; 87(1): 129-145.
- Yang M, I Koo S, O Song W, et al. Food matrix affecting anthocyanin bioavailability. *Curr Med Chem.* 2011;18(2): 291-300.
- Pascual-Teresa D, Moreno DA, García-Viguera C. Flavanols and anthocyanins in cardiovascular health: a review of current evidence. *Int J Mol Sci.* 2010; 11(4): 1679-1703.
- Tsuda T. Dietary anthocyanin-rich plants: Biochemical basis and recent progress in health benefits studies. *Mol Nutr Food Res.* 2012; 56: 159-170.
- Castañeda-Ovando A, de Lourdes Pacheco-Hernández M, Páez-Hernández ME, et al. Chemical studies of anthocyanins: A review. *Food Chem.* 2009; 113(4): 859-871.
- Smeriglio A, Barreca D, Bellocchio E. Chemistry, pharmacology and health benefits of anthocyanins. *Phytother Res.* 2016; 30(8): 1265-1286.
- Lucioli S. Anthocyanins: mechanism of action and therapeutic efficacy. *Medicinal plants as antioxidant agents: Understanding their mechanism of action and therapeutic efficacy.* Kerala, India: Research Signpost; 2012: 27-57.
- Pojer E, Mattivi F, Johnson D, et al. The case for anthocyanin consumption to promote human health: a review. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2013;12(5): 483-508.
- Kussmann M & Stover PJ. Nutrigenomics and proteomics in health and disease: Towards a systems-level understanding of

- gene-diet interactions. 2th. ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2017.
- Wu X, Beecher GR, Holden JM, et al. Concentrations of anthocyanins in common foods in the United States and estimation of normal consumption. *J Agric Food Chem.* 2006; 54(11): 4069-4075.
- Kay CD, Kroon PA, Cassidy A. The bioactivity of dietary anthocyanins is likely to be mediated by their degradation products. *Mol Nutr Food Res.* 2009; 53(1): 92-101.
- Miller R, Putnam S, Edwards M. Et al. Potential health benefits of blackcurrants: Bioactives in fruit, Health benefits and functional foods, 1th Ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2013:215-250.
- Andersen ØM. Anthocyanins. *Encyclopedia of life sciences;* MacMillan Publishers Ltd: London, UK; 2002: 597-605.
- Milbury PE, Graf B, Curran-Celentano JM, et al. Bilberry (*Vaccinium myrtillus*) anthocyanins modulate heme oxygenase-1 and glutathione S-transferase-pi expression in ARPE-19 cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(5): 2343-2349.
- Prior RL, Wu X, Gu L, et al. Whole berries versus berry anthocyanins: interactions with dietary fat levels in the C57BL/6J mouse model of obesity. *J Agric Food Chem.* 2008; 56: 647-653.
- Erlund I, Koli R, Alftan G, et al. Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 323-331.
- Shukitt-Hale B, Kalt W, Carey AN, et al. Plum juice, but not dried plum powder, is effective in mitigating cognitive deficits in aged rats. *Nutrition.* 2009; 25: 567-573.
- Bei R, Masuelli L, Turriziani M, et al. Impaired expression and function of signaling pathway enzymes by anthocyanins: role on cancer prevention and progression. *Curr Enzyme Inhib.* 2009; 5: 184-197.
- Russo A, La Fauci L, Acquaviva R, et al. Ochratoxin A-induced DNA damage in human fibroblast: protective effect of cyanidin 3-O-beta-d-glucoside. *J Nutr Biochem.* 2005; 16(1): 31-37.
- Yan X, Murphy BT, Hammond GB, et al. Antioxidant activities and antitumor screening of extracts from cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*). *J Agric Food Chem.* 2002; 50(21): 5844-5849.
- Chen G & Luo J. Anthocyanins: are they beneficial in treating ethanol neurotoxicity? *Neurotox Res.* 2010; 17(1): 91-101.
- Shih PH, Chan YC, Liao JW, et al. Antioxidant and cognitive promotion effects of anthocyanin-rich mulberry (*Morus atropurpurea* L.) on senescence-accelerated mice and prevention of Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem.* 2010; 21(7): 598-605.
- He J & Giusti MM. Anthocyanins: natural colorants with health-promoting properties. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2010; 1: 163-187.
- Tsuda T, Horio F, Uchida K, et al. Dietary cyanidin 3-O-beta-D-glucoside-rich purple corn color prevents obesity and ameliorates hyperglycemia in mice. *J Nutr.* 2003; 133(7): 2125-2130.
- Tsuda T, Ueno Y, Aoki H, et al. Anthocyanin enhances adipocytokine secretion and adipocyte Anthocyanin enhances adipocytokine secretion and adipocyte specific gene expression in isolated rat adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 316: 149-157.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257: 79-83.
- Sasaki R, Nishimura N, Hoshino H, et al. Cyanidin 3-glucoside ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity due to downregulation of retinol binding protein 4 expression in diabetic mice. *Biochem Pharmacol.* 2007; 74: 1619-1627.
- Prior RLE, Wilkes SR, Rogers T, et al. Purified blueberry anthocyanins and blueberry juice alter development of obesity in mice fed an obesogenic high-fat diet. *J Agric Food Chem.* 2010; 58: 3970-3976.

29. Takikawa M, Inoue S, Horio F, et al. Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated. *J Nutr.* 2010; 140: 527-533.
30. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001; 7: 941-946.
31. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13: 84-89.
32. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002; 360: 57-58.
33. Svegliati-Baroni G, Candelaresi C, Saccomanno S, et al. A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor- α and n-3 polyunsaturated fatty acid treatment on liver injury. *Am J Pathol.* 2006; 169: 846-860.
34. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature.* 2005; 436: 356-362.
35. Törrönen R, Sarkkinen E, Tapola N, et al. Berries modify the postprandial plasma glucose response to sucrose in healthy subjects. *Br J Nutr.* 2010; 103: 1094-1097.
36. Törrönen R, Sarkkinen E, Niskanen T, et al. Postprandial glucose, insulin and glucagon-like peptide 1 responses to sucrose ingested with berries in healthy subjects. *Br J Nutr.* 2012; 107: 1445-1451.
37. Wood P. Cereal β -glucans in diet and health. *J Cereal Sci.* 2007; 46: 230-238.
38. Hardie DG. Role of AMP-activated protein kinase in the metabolic syndrome and in heart disease. *FEBS Lett.* 2008; 582: 81-89.
39. Wallace TC, Slavin M, Frankenfeld CL. Systematic review of anthocyanins and markers of cardiovascular disease. *Nutrients.* 2016; 8(1): 32-45.
40. Stocker R & Keaney JrJF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004; 84: 1381-1478.
41. Tsuda T, Watanabe M, Ohshima K, et al. Antioxidative activity of the anthocyanin pigments cyanidin 3-O- β -D-glucoside and cyanidin. *J Agric Food Chem.* 1994; 42(11): 2407-2410.
42. Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med.* 1996; 20: 933-956.
43. Hassellund SS, Flaa A, Kjeldsen SE, et al. Effects of anthocyanins on cardiovascular risk factors and inflammation in pre-hypertensive men: a double-blind randomized placebocontrolled crossover study. *J Hum Hypertens.* 2013; 27(2): 100-106.
44. Serraino I, Dugo L, Dugo P, et al. Protective effects of cyanidin-3-O-glucoside from blackberry extract against peroxynitrite-induced endothelial dysfunction and vascular failure. *Life Sci.* 2003; 73(9): 1097-1114.
45. Kawashima S & Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 998-1005.
46. Rissanen TH, Voutilainen S, Virtanen JK, et al. Low intake of fruits, berries and vegetables is associated with excess mortality in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study. *J Nutr.* 2003; 133: 199-204.
47. Mink PJ, Scrafford CG, Barraj LM, et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(3): 895-909.
48. Ellingsen I, Hjerkin EM, Seljeflot I, et al. Consumption of fruit and berries is inversely associated with carotid atherosclerosis in elderly men. *Br J Nutr.* 2008; 99(3): 674-681.
49. Cassidy A, O'Reilly EJ, Kay C, et al. Habitual intake of flavonoid subclasses and incident hypertension in adults. *Am J Clin Nutr.* 2010; 93: 338-347.
50. McCullough ML, Peterson JJ, Patel R, et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(2): 454-464.
51. Qin Y, Xia M, Ma J, et al. Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90: 485-492.
52. Zhu Y, Xia M, Yang Y, et al. Purified anthocyanin supplementation improves endothelial function via NO-cGMP activation in hypercholesterolemic individuals. *Clin Chem.* 2011; 57: 1524-1533.
53. Halliwell B. Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? *Arch Biochem Biophys.* 2008; 476(2): 107-112.
54. Ghosh D & Konishi T. Anthocyanins and anthocyanin-rich extracts: role in diabetes and eye function. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007; 16: 200-208.
55. Nakaishi H, Matsumoto H, Tominaga S, et al. Effects of blackcurrant anthocyanosides intake on dark adaptation and VDT work-induced transient refractive alternation in healthy humans. *Altern Med Rev.* 2000; 5: 553-562.
56. Rendeiro C, Guerreiro JD, Williams CM, et al. Flavonoids as modulators of memory and learning: molecular interactions resulting in behavioural effects. *Proc Nutr Soc.* 2012; 71(2): 246-262.
57. Krikorian R, Shidler MD, Nash TA, et al. Blueberry supplementation improves memory in older adults. *J Agric Food Chem.* 2010; 58: 3996-4000.
58. Kang SY, Seeram NP, Nair MG, et al. Tat cherry anthocyanins inhibit tumor development in ApcMin mice and reduce proliferation of human colon cancer cells. *Cancer Lett.* 2003; 194(1): 13-19.
59. Seeram NP, Momin RA, Nair MG, et al. Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant cyanidin glycosides in cherries and berries. *Phytomedicine.* 2001; 8: 362-369.
60. Wang J & Mazza G. Effects of anthocyanins and other phenolic compounds on the production of tumor necrosis factor α in LPS/IFN- γ -activated RAW 264.7 macrophages. *J Agric Food Chem.* 2002; 50(15): 4183-4189.