

ARTENORM

Συμβάλλει στη διατήρηση
της φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης

Benolea®
EFLA'943



Συμπλήρωμα Διατροφής

60 κάψουλες



Hγήρανση σχετίζεται με αλλοιώσεις στην αγγειακή δομή και λειτουργία, μέσω διαφόρων μονοπατιών σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων αυτών, του οξειδωτικού στρες, της γήρανσης των κυττάρων και της φλεγμονής. Επιπλέον, η παρουσία της υπέρτασης επιταχύνει τις σχετιζόμενες με τη γήρανση μεταβολές της αγγειακής δομής και λειτουργίας, ιδιαίτερα της τελευταίας. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένα πρώιμο χαρακτηριστικό της αρτηριοσκλήρυνσης αλλά και παθήσεων των αγγείων που απορρέουν από αυτήν. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η γήρανση και η υπέρταση σχετίζονται με την εξασθένηση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειακής χαλάρωσης, στις στεφανιαίες αρτηρίες, στις βραχιόνιες και στις νεφρικές και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμπλέκεται στην ανάπτυξη της αρτηριοσκλήρυνσης και αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών παθήσεων. Η βελτίωση ή η αύξηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας θα αποτέλεσε την ανάπτυξη της αρτηριοσκλήρυνσης, με αποτέλεσμα τη μείωση των καρδιαγγειακών και εγκεφαλοαγγειακών επεισοδίων. Διάφοροι μυχανισμοί πιθανοί

έχει επιφένεια, αν εκταθεί, όσο έξι γήπεδα του τένις, το βάρος του, φτάνει τα 2 κιλά περίπου και αποτελείται από τρισεκατομμύρια κύτταρα. Το ενδοθήλιο, οριοθετεί το αίμα από τους ιστούς. Το τοίχωμα των τριχοειδών αγγείων αποτελείται μόνο από ενδοθήλιο.

Το ενδοθήλιο εκκρίνει διάφορους αγγειοδραστικούς παράγοντες, όπως ο αγγειοδιασταλτικός παράγοντας του οξειδίου του αζώτου (NO), η προστακυκλίνη και ο προερχόμενος από το ενδοθήλιο υπερπολωτικός παράγοντας και αγγειοσυσταλτικούς παράγοντες όπως η ενδοθηλίνη-1, η αγγειοτενίνη II και η θρομβοξάνη A2. Ένα υιγές ενδοθήλιο διατηρεί την αγγειακή δομή του, ρυθμίζοντας την ισορροπία μεταξύ αγγειοδιαστολής και αγγειοσυστολής (αναστολής της ανάπτυξης και προαγωγής της) διατηρεί την ισορροπία ανάμεσα σε αντιθρομβωτικές και προθρομβωτικές ουσίες, όπως και εξισορροπεί την φλεγμονή και ελέγχει την οξειδώση. Το μόριο του οξειδίου του αζώτου (NO), ρυθμίζει τον βασικό αγγειακό τόνο, τουλάχιστον κατά περίπου 50% στην βραχιόνια αρτηρία. Έτσι, η



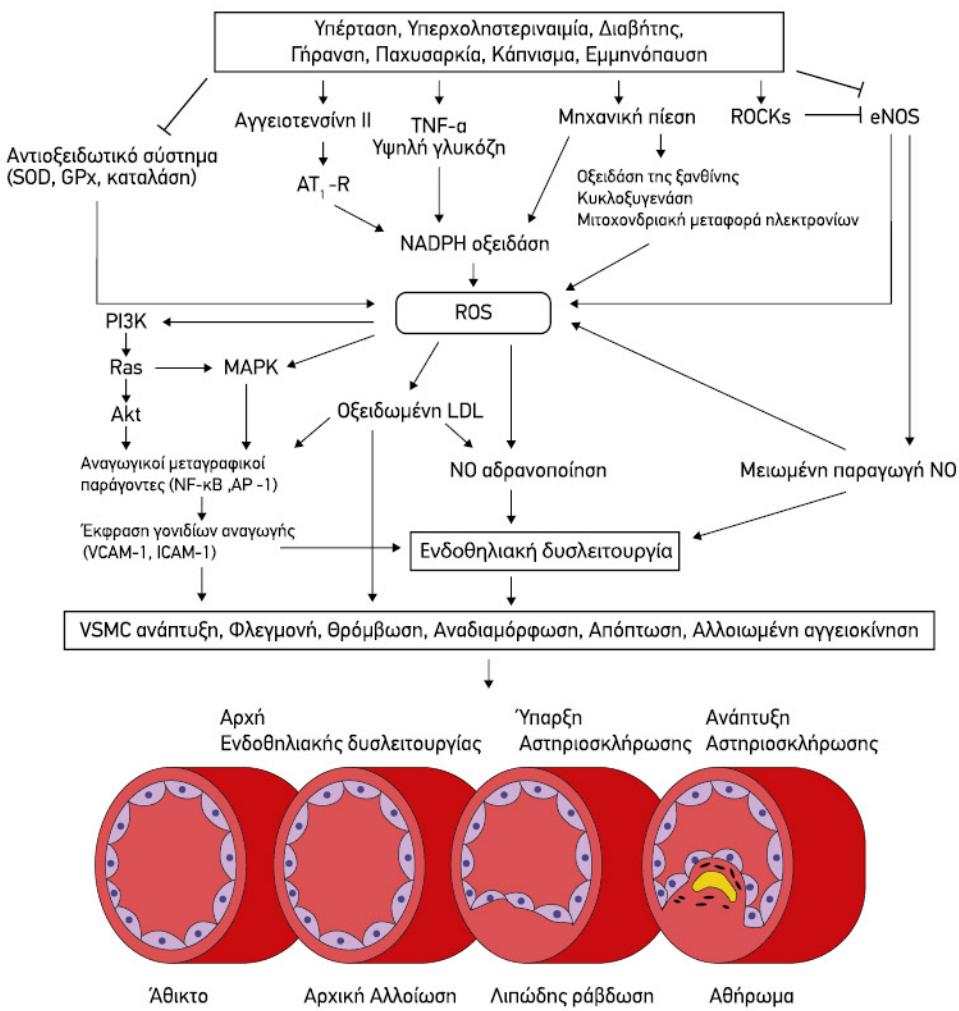
έχουν προταθεί, με τους οποίους η γήρανση και η υπέρταση εξασθενούν την ενδοθηλιακή λειτουργία. Μη ισορροπία ανάμεσα στην μειωμένη παραγωγή οξειδίου του αζώτου (NO) και στην αυξημένη παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS), κυρίως ριζών υπεροξειδίου, μπορεί να προάγει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ο βασικός μυχανισμός με τον οποίο επηρεάζεται η αγγειοδιαστολή, η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο, είναι η αύξηση του οξειδίου του αζώτου (NO). Το ενδοθήλιο, άρχισε από τη δεκαετία του '80, με την κατανόηση των πολύπλοκων λειτουργιών του, να θεωρείται το μεγαλύτερο ενδοκρινές όργανο. Σε ένα άτομο 70 κιλών για παράδειγμα,

απώλεια της εύρυθμης ενδοθηλιακής λειτουργίας αποτελεί τον παράγοντα διέγερσης της αρτηριοσκλήρυνσης. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι το αρχικό βήμα στην παθογένεση της αρτηριοσκλήρυνσης, με αποτέλεσμα τις καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συνδέεται έντονα, αλλά και ανεξάρτητα με καρδιαγγειακά επεισόδια. Η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η γήρανση, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η εμμηνόπαιωση είναι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στις καρδιαγγειακές και στις εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις. Αυτές οι ασθένειες και οι κλασι-

κοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου συνδέονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η ενδοθηλιακή λειτουργία είναι ένας θεραπευτικός στόχος για την αρτηριοσκλήρυνση. Η γήρανση μπορεί να μεταβάλλει πέρα από τη δομή και τη λειτουργία των αγγειακών στοιχείων, όπως το ενδοθήλιο και τα κύτταρα των λείων μυών, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης

δυσλειτουργίας με την πάροδο της πλικίας. Η διαδικασία της γήρανσης, ενεργοποιεί την NADPH οξειδάση, την οξειδάση της ξανθίνης, την κυκλοδυγενάση και την μιτοχονδριακή μεταφορά πλεκτρονίων και αδρανοποιεί το αντιοξειδωτικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένων της υπεροξειδικής δισμούτασης (SOD), της υπεροξειδάσης της γλουταθειόντης (GPx) και της καταλάσης,



καρδιαγγειακών και εγκεφαλοαγγειακών παθήσεων που σχετίζονται με την υπέρταση.

Ειδικότερα, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με τη γήρανση συμβάλλει στην παθογένεση, στη συντήρηση και στην ανάπτυξη της αρτηριοσκλήρυνσης. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι το αρχικό στάδιο της αρτηριοσκλήρυνσης και εμπλέκεται στην ανάπτυξη της. Έχει παρατηρηθεί εξασθένηση της αγγειοδιαστολής που εξαρτάται από το ενδοθήλιο σε πλικιωμένα άτομα. Αρκετοί μηχανισμοί με την πάροδο του χρόνου υποβαθμίζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία. Μια ανισορροπία μεταξύ του οξειδίου του αζώτου (NO) και των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), είναι ένας βασικός παράγοντας της ενδοθηλιακής

οδηγώντας σε αύξηση της παραγωγής των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και μείωση του ρυθμού εξουδετέρωσης τους. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) αναστέλλουν άμεσα τη δραστηριότητα του οξειδίου του αζώτου (NO). Ενεργοποιούν το Ras / Akt / MAPK της οδού PI3K, που σχετίζονται με μεταγραφικούς παράγοντες οξειδοαναγωγής, οδηγώντας σε οξειδοαναγωγική έκφραση γονδίων, η οποία συνδέεται με μεταστολή της έκφρασης mRNA της eNOS και δραστικότητα της eNOS. Η οξειδώση της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4) από τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) επαγγέλλει την απόζευξη eNOS, και η απόζευξη eNOS παράγει δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) αντί οξειδίου του αζώτου (NO). Υπό την προϋπόθεση του οξειδωτικού στρες, η τετραϋδροβιοπτερίνη (BH4) παράγει κυρίως ρίζες

σουπεροξειδίου, οδηγώντας σε ρίζες υπεροξυνιτρίτου. Ακόμη η χαμπλού βαθμού φλεγμονή στο αγγειακό τοίχωμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην παθοφυσιολογία της αρτηριοσκλήρυνσης, της υπέρτασης και της ανάπτυξης της καρδιαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο εμφανίζουν αυξημένη έκφραση και συγκέντρωση πλάσματος φλεγμονωδών δεικτών και μεσολαβητών. Έτοι, η φλεγμονή είναι ένας κεντρικός μπχανισμός που συμβάλλει στην πρόοδο της καρδιαγγειακής νόσου και μπορεί να εμπλέκεται στην ενεργοποίηση της μυοκαρδιακής και εγκεφαλοαγγειακής ισχαιμίας.

Η ίδια η αρτηριακή πίεση ή η ενεργοποίηση του RAS μπορεί να προκαλέσει τη φλεγμονώδη διαδικασία, η οποία συμμετέχει στην αγγειακή αναδιαμόρφωση και μπορεί να συμβάλλει στην επιτάχυνση των αγγειακών βλαβών στη γήρανση και την καρδιαγγειακή νόσο. Η ενδιθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να συμμετέχει στον αυξημένο αγγειακό τόνο στην υπέρταση, με την μειωμένη αγγειοδιαστολή που συνδέεται με μια προ-φλεγμονώδη και προθρομβωτική κατάσταση. Επιπλέον, στην υπέρταση, η αντίσταση στις αρτηρίες προκαλεί αγγειακή αναδιαμόρφωση, που μπορεί να είναι δομική, μπχανική ή λειτουργική.

Η υπέρταση, οι παράγοντες της γήρανσης καθώς και άλλοι καρδιαγγειακοί κίνδυνοι μπορεί επίσης να αυξήσουν την αρτηριακή δυσκαμψία στις μεγάλες αρτηρίες, γεγονός που συσχετίζεται τόσο με τη βλάβη των οργάνων-στόχων όσο και με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητιμότητας. Η φλεγμονή των μεγάλων αρτηριών ασκεί τα αποτελέσματά της εν μέρει, συμβάλλοντας στην ενδιθηλιακή δυσλειτουργία και αυξάνει την αγγειακή δυσκαμψία, παρουσία ή απουσία υπέρτασης.

Η αγγειοτενσίνη II διαδραματίζει βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης και της καρδιαγγειακής νόσου προκαλώντας αγγειακή υπερπλασία, υπερτροφία και τραυματισμό. Αρκετοί μπχανισμοί μπορούν να ενεργοποιηθούν από την αγγειοτενσίνη II όπως η ενδιθηλιακή δυσλειτουργία, η αγγειοσυστολή, η κυτταρική ανάπτυξη, το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή.

Οι λειτουργικές και δομικές αλλοιώσεις της αντίστασης των αρτηριών είναι οι πρώτες αγγειακές αλλοιώσεις που μπορεί να εμφανιστούν στην υπέρταση. Η χαμπλού βαθμού χρόνια φλεγμονή και η ενδιθηλιακή δυσλειτουργία συνδέονται αυστηρά με την ανάπτυξη της υπέρτασης και των επιπλοκών της. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού RAS παίζει βασικό ρόλο στη γένεση της ενδιθηλιακής δυσλειτουργίας και της αγγειακής αναδιαμόρφωσης. Η αγγειοτενσίνη II ενεργοποιεί τις οδούς που είναι ευαίσθητες στην οξειδοαναγώγη και προάγει την κυτταρική ανάπτυξη και τη φλεγμονή, εμπλέκοντας, εν μέρει, παράγοντες που προέρχονται από μικροσωματίδια και EPC. Οι αντιυπέρτασικοί παράγοντες έχουν αποδειχθεί ότι διορθώνουν μερικώς την αγγειακή αναδιαμόρφωση και την εξασθένηση της ενδιθηλιακής λειτουργίας ιδιαίτερα των αρτηριών μικρής αντίστασης και σε μοντέλα και σε ανθρώπους.

Η σχέση ανάμεσα στη διατροφή και στην καρδιαγγειακή υγεία έχει αποδειχθεί από πειραματικές μελέτες εδώ και 100 χρόνια. Ωστόσο τα αποτελέσματα της μελέτης των Keys et al. το 1986 ανέδειξε την

έννοια των καρδιοπροστατευτικών ιδιοτήτων των διατροφικών συνηθειών των μεσογειακών πληθυσμών, που φαίνεται ότι έχουν ως κοινό στοιχείο την κατανάλωση παρθένου ελαιολάδου. Τις τελευταίες δεκαετίες, αρκετές μελέτες εδραίωσαν την αρχική παρατήρηση και απέδειξαν τη σημασία του παρθένου ελαιολάδου ως βασικής καρδιοπροστατευτικής συνιστώσας της μεσογειακής διατροφής (Trichopoulou et al., 2003).

Η ελαιοευρωπαΐνη

Η ελαιοευρωπαΐνη είναι η κύρια βιοδραστική ένωση της *Olea europaea*, ευρέως γνωστής ως ελαιόδενδρο και βρίσκεται σε μεγάλη ποσότητα σε μη επεξεργασμένους καρπούς αλλά και στα φύλλα της ελιάς. Κατά την ωρίμανση των καρπών ή ως αποτέλεσμα της επεξεργασίας της ελιάς (όπως η παραγωγή ελαίου), εμφανίζονται χημικές και ενζυμικές αντιδράσεις οι οποίες μειώνουν τη συγκέντρωση της ελαιοευρωπαΐνης και αυξάνουν τη συγκέντρωση της υδροξυτυροσόλης η οποία είναι το κύριο προϊόν της αποικοδόμησης της ελαιοευρωπαΐνης.

Η ελαιοευρωπαΐνη έχει ωφέλιμες φαρμακολογικές επιδράσεις ασκεί αντιοξειδωτική καρδιοπροστατευτική επίδραση (Andreadou et al., 2006), έχει αντι-φλεγμονώδη δράση (Visioli et al., 1998), προκαλεί αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (Petroni κ.ά., 1995), έχει αντι-αθηρογόνο δράση (Bisnis et al., 1999) και ασκεί νευροπροστατευτική επίδραση (Bazoti et al., 2006).

Η ελαιοευρωπαΐνη μπορεί να μειώσει τα ενδοκυτταρικά ROS δημιουργώντας ένα λιγότερο οξειδωτικό περιβάλλον μέσω της αναστολής της ενδοκυτταρικής παραγωγής ROS.

Η ελαιοευρωπαΐνη έχει ευεργετική επίδραση σε διάφορες πτυχές της καρδιαγγειακής νόσου μέσω των αγγειοδιαστατικών, αντιθρομβωτικών, αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της. Οι Visioli et al. σε μελέτη του (2000) έδειξαν ότι η χορήγηση φαινολικών ενώσεων από το ελαιόλαδο, όπως η ελαιοευρωπαΐνη, μειώνει, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, την ουρική απέκκριση του ισοπροστανίου (8-iso-PGF2a), υποδεικνύοντας χαμηλότερες *in vivo* διαδικασίες υπεροξειδώσης λιπιδίων σε εθελοντές που την λαμβάναν σαν συμπλήρωμα. Το 2006, μελέτη των Andreadou et al., παρουσίασε ότι η χορήγηση ελαιοευρωπαΐνης για 6 εβδομάδες μείωσε τα συνολικά επίπεδα κολοστερόλης και τριγλυκεριδίων μαζί με μείωση της έκτασης του εμφράγματος, παρείχε ισχυρή αντιοξειδωτική προστασία και μείωσε τα κυκλοφορούντα λιπίδια. Αυτή είναι η πρώτη πειραματική μελέτη *in vivo* που υποδολώνει τη δυνατότητα χρήσης ενός παραγώγου του ελαιολάδου στη θεραπεία της ισχαιμίας.

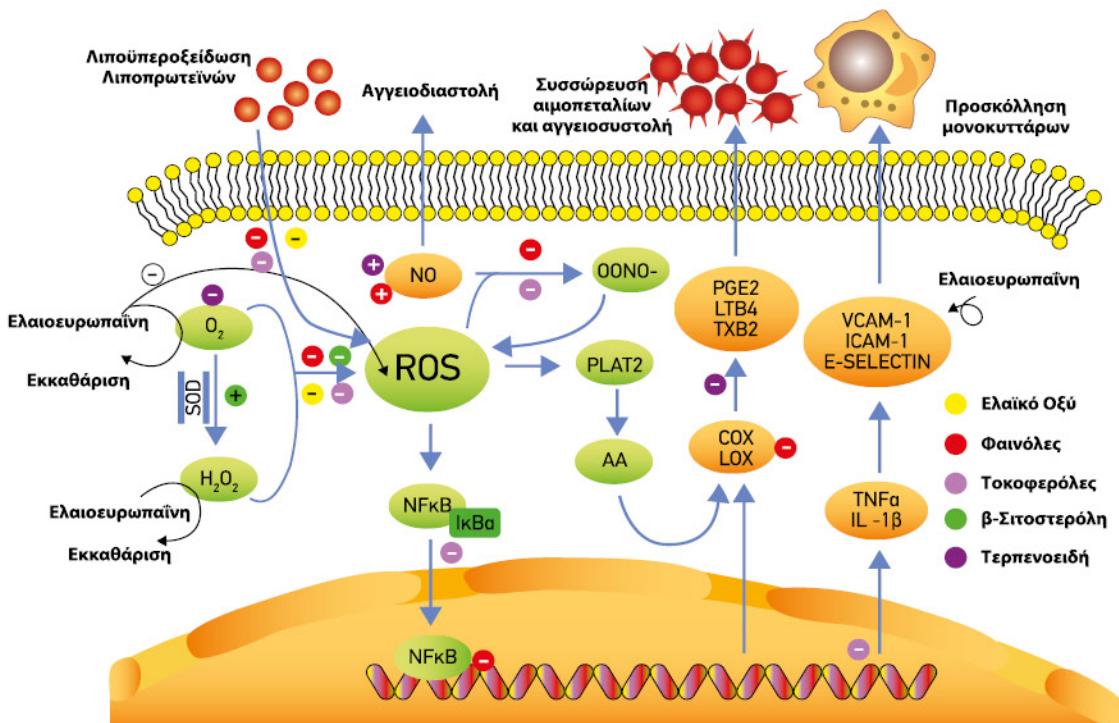
Οι Visioli et al. το 1998 έδειξαν ότι η ελαιοευρωπαΐνη αυξάνει την παραγωγή οξειδίου του αζώτου (NO) στα μακροφάγα, μέσω ενεργοποίησης επαγωγής της συνθάσης του οξειδίου του αζώτου, αυξάνοντας έτσι τη λειτουργική δραστικότητα τους. Είναι γνωστό ότι η ελαιοευρωπαΐνη προκαλεί αντιφλεγμονώδη δράση αναστέλλοντας τη δραστικότητα της λιποξυγενάσης και την παραγωγή των λευκοτριενών B4 (De la Puertak.ά., 1999).

Οι Visioli και Galli το 2001 ανέφεραν ότι η ελαιοευρωπαΐνη έδειξε αντι-αθηρογόνο δράση μέσω της εκτίμησης διαφόρων δεικτών, όπως ο μειωμένος σχηματισμός αλδεύδων βραχείας

αλυσίδας και λιπο-υπεροξειδίων, με μειωμένο σχηματισμό προϊόντων μαλονικής διαλδεύδης και 4-HNE. Οι Carluccio et al. το 2003 ανέφεραν ότι η ελαιοευρωπαΐνη μειώνει την προσκόλληση μονοκυττάρων στο διεγερμένο ενδοθήλιο, καθώς και το μόριο προσκόλλησης-1 (VCAM-1) σε επίπεδο mRNA, το οποίο είναι ένα ουσιαστικό πρώιμο στάδιο της αθηρογένεσης.

Πρόσφατα οι Dell'Agli et al. (2008) ανέφεραν ότι οι πολυφαινόλες του ελαιολάδου (αγλυκο-ελαιοευρωπαΐνης) αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω του μηχανισμού αναστολής του cAMP-PDE στο δείγμα φλεβικού αίματος των υγιών εθελοντών.

Το **ARTENORM** χάρη στη σύνθεσή του με εκχύλισμα φύλλων ελιάς **BENOLEA EFLA 943** και **κάλιο**, συμβάλλει στη διατήρηση της φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης.



ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ	ανά πμ. δόση (1-2 κάψουλες)
Ξηρό εκχύλισμα φύλλων ελιάς Benolea® (Olea europaea)	250 – 500 mg

ΣΥΜΒΑΛΛΕΙ

- στη διατήρηση της φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

- Λαμβάνετε 1-2 κάψουλες ημεροσίως.

- Βιβλιογραφία:** • Kaisen L, Sparks HV: Endothelial cells. Not just a cellophane wrapper. *Arch Intern Med*, 147:569-573, 1987. • Born VRG, CJ Schwartz: Vascular Endothelium. Physiology, Pathology, and Therapeutic Opportunities. Schattauer 1997. • Furchtgott RF, Vanhoutte PM: Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*, 12:530-548, 1998. • Functions of the endothelial cell surface. *Annu Rev Physiol*, 48: 279-293, 1986. • Furchtgott RF, Vanhoutte PM: Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*, 3:2007-2018, 1989. • Vane JR, Anggard EE, Bottig RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*, 323(1):27-36, 1990. • Busse R, Mutsch A, Fleming I, Hecker M: Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation*, 87 (suppl V):V-18-V-25, 1993. • John D Conger: Endothelial Regulation of Vascular Tone. *Hospital Practice* 1994, October 15, 117-126. • Eric Anggard: Nitric oxide: Mediator, Murderer, and Medicine. *Lancet* 1994, Vol 343, 1199-1205. • Gustav B, T Rabelink, T Smith: Clinician's Manual on Endothelium and Cardiovascular Disease. Science Press 1998. • Vanhoutte PM, Boulanger CM, Illano SC, Nagao T, Vidal M, Mombayli JV: Endothelium - dependent effects of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovascular Pharmacology*, 22(suppl 5):S-10-S-16, 1993. • Luscher TF, Vanhoutte PM: The endothelium: Modulator of cardiovascular function. CRC Press, Inc, Boca Raton, 1-228, 1990. • Wei JY, Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1992; 327: 1735-1739. • Folkow B, Svanborg A: Physiology of cardiovascular aging. *Physiol Rev* 1993; 73: 725-764. • Ross R: Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126. • Panza JA, Quyyumi AA, Brush Jr JE, Epstein SE: Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-27. • Linder L, Kliowski W, Buhler FR, Lu Bischer TF: Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation *in vivo*: blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1762-1767. • Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T, Chayama K: Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 1954-1962. • Wagner DD, Frenette PS: The vessel wall and its interactions. *Blood* 2008;111:5271-81 • Touyz RM: Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 2004; 44: 248-252. • Guzik TJ, West NE, Black E, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM: Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res* 2000; 86: E85-E90. • Sowers JR: Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002; 346: 1999-2001. • Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y: Oxidative stress and endothelial function in cardiovascular diseases. *Circ J* 2009; 73: 411-418. • Luscher TF: Imbalance of endothelium-derived-relaxing-and-contracting factors. *Am J Hypertens* 1990; 3: 317-330. • Vane JR, Anggard EE, Bottig RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36. • Vallance P, Collier J, Moncada S: Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2: 997-1000. • Vanhoutte PM: Endothelium and control of vascular function: state of the art lecture. *Hypertension* 1989; 13: 658-667. • Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Sasaki S, Hara K, Goto C, Oshima T, Chayama K, Yoshizumi M: Low body mass index is a risk factor for impaired endothelium-dependent vasodilation in humans: role of nitric oxide and oxidative stress. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 256-263. • Perticone F, Ceravolo R, Puja A, Ventura G, Iacopino S, Scorzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastoroberto P, Verdecchia P, Schillaci G: Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-196. • Lerman A, Zeiher AM: Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; 111: 363-368. • Tsutsui M, Shimokawa H, Otsuji Y, Yanagihara N: Pathophysiological relevance of NO signaling in the cardiovascular system: novel insights from mice lacking all NO synthases. *Pharmacol Ther* 2010; 128: 499-508. • Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Wadsworth MA, Quyyumi AA, Finkel T: Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348: 593-600. • Umemura T, Soga J, Hidaka T, Takemoto H, Nakamura S, Jitsuka D, Nishioka K, Goto C, Teragawa H, Yoshizumi M, Chayama K, Higashi Y: Aging and hypertension are independent risk factors for reduced number of circulating endothelial progenitor cells. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1203-1209. • Zeiher AM, Drexler H, Saurberg B, Just H: Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92: 652-662. • Sofar M, Chamot-Clerc P, Dagher G, Renaud JF: Pulse pressure, endothelium function, and arterial stiffness in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 38: 1416-1421. • Rodriguez-Crespo I, Gerber NC, Ortiz de Montellano PR: Endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem* 1996; 271: 11462-11467. • Drexler H, Horning B: Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 51-60. • Cal H, Harrison DG: Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-844. • Dijhorst-Oei LT, Stores ES, Koomans HA, Rabelink TJ: Acute simultaneous stimulation of nitric oxide and oxygen radicals by angiotensin II in humans in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 420-424. • Hermann M, Flammer M, Lu Bischer TF: Nitric oxide in hypertension. *J Clin Hypertens* 2006; 8(12 Suppl 4): 17-29. • Moreau KL, Meditz A, Deane KD, Kohrt WM: Tetrahydrobiopterin improves endothelial function and decreases arterial stiffness in estrogen-deficient postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H1211-H1218. • Liao JK, Shin WS, Lee YY, Clark SL: Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319-324. • Vital F, Colome C, Martinez-Gonzalez J, Badimon L: Atherogenic concentrations of low density lipoprotein down-regulate nitric-oxide-synthase mRNA and protein levels in endothelial cells. *Eur J Biochem* 1998; 252: 378-384. • Whitsett J, Picklo MJ, Vasquez-Vivar J: 4-Hydroxy-2-nonenal increases superoxide anion radical in endothelial cells via stimulated GTP cyclohydrolase/prostaglandin degradation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2340-2347. • Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dilkay D: Interactions of peroxynitrite, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem* 2003; 278: 22546-22554. • E. L. Schiffrin, "Reactivity of small blood vessels in hypertension: relation with structural changes: state of the art lecture," *Hypertension*, vol. 19, no. 2, supplement, pp. II-119-II-192. • E. L. Schiffrin, "Resistance arteries as endpoints in hypertension," *Blood Pressure*, Supplement, vol. 6, no. 2, supplement, pp. S24-S30, 1997. • P. M. Vanhoutte, H. Shimokawa, E. H. C. Tang, and M. Feletou, "Endothelial dysfunction and vascular disease," *Acta Physiologica*, vol. 196, no. 2, pp. 193-222, 2009. • R. Ross, "Atherosclerosis—an inflammatory disease," *The New England Journal of Medicine*, vol. 340, pp. 115-126, 1999. • A. Lerman and A. M. Zeiher, "Endothelial function: cardiac events," *Circulation*, vol. 111, no. 8, pp. 1983-1992, 2000. • C. Savoia and E. L. Schiffrin, "Inflammation in hypertension," *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, vol. 15, no. 2, pp. 152-158, 2006. • R. A. Preston, M. Ledford, B. J. Materson, N. M. Baltodano, A. Memon, and A. Alonso, "Effects of severe, uncontrolled hypertension on endothelial activation: soluble vascular cell adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1 and von Willebrand Factor," *Journal of Hypertension*, vol. 20, no. 5, pp. 871-877, 2002. [19] • G. J. Blake, N. Rifai, J. E. Buring, and P. M. Ridker, "Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events," *Circulation*, vol. 108, no. 24, pp. 2993-2999, 2003. • E. L. Schiffrin, "Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment," *American Journal of Hypertension*, vol. 17, no. 12, pp. 1192-1200, 2004. • E. N. T. P. Bakker, E. T. van der Meulen, B. M. van den Berg, V. Everts, J. A. E. Spaan, and E. Vanbavel, "Inward remodeling follows chronic vasoconstriction in isolated resistance arteries," *Journal of Vascular Research*, vol. 39, no. 1, pp. 12-20, 2002. • C. U. Chae, R. T. Lee, N. Rifai, and P. M. Ridker, "Blood pressure and inflammation in apparently healthy men," *Hypertension*, vol. 38, no. 3, pp. 399-403, 2001. • G. Engstrom, L. Janzon, G. Berglund et al., "Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to inflammation-sensitive plasma proteins," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 22, no. 12, pp. 2054-2058, 2002. • H. E. Lob, P. J. Marvar, T. J. Guzik et al., "Induction of hypertension and peripheral inflammation by reduction of extracellular superoxide dismutase in the central nervous system," *Hypertension*, vol. 55, no. 2, pp. 277-283, 2010. • E. C. Viel, C. A. Lemarque, B. K. Benkirane, P. Paradis, and E. L. Schiffrin, "Immune regulation and vascular inflammation in genetic hypertension," *American Journal of Physiology*, vol. 298, no. 3, pp. H938-H944, 2010. • B. Lassegue and R. Clempus, "NAD(P)H oxidase: specific features, expression and regulation," *American Journal of Physiology*, vol. 285, pp. R277-R297, 2003. • R. M. Touyz and E. L. Schiffrin, "Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension," *Histochemistry and Cell Biology*, vol. 122, no. 4, pp. 339-352, 2004. • E. L. Schiffrin and R. M. Touyz, "Inflammation and vascular hypertrophy induced by angiotensin II: role of NADPH oxidase-derived reactive oxygen species independently of blood pressure elevation?" *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 23, no. 5, pp. 707-709, 2003. • J. Kathaler, A. Ewert, J. Weckmueller et al., "Oxidative stress increases endothelin-1 synthesis in human coronary artery smooth muscle cells," *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, vol. 38, no. 1, pp. 49-57, 2001. • L. Li, G. Fink, S. W. Watts et al., "Endothelin-1 increases vascular superoxide via endothelin-1-NADPH oxidase pathway in low-renin hypertension," *Circulation*, vol. 107, no. 7, pp. 1053-1058, 2003. • T. J. L. Vuurmans, P. Boer, and H. A. Koomans, "Effects of endothelin-1 and endothelin-1 receptor blockade on cardiac output, aortic pressure, and pulse wave velocity in humans," *Hypertension*, vol. 41, no. 6, pp. 1253-1258, 2003. • R. A. Preston, W. Jy, J. J. Jimenez et al., "Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles," *Hypertension*, vol. 41, no. 2, pp. 211-217, 2003. • L. Bernat-Mirzirchi, W. Jy, J. J. Jimenez et al., "High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes," *American Heart Journal*, vol. 145, no. 6, pp. 962-970, 2003. • G. N. Chironi, C. M. Boulanger, A. Simon, F. Dignat-George, J. M. Freyssinet, and A. Tedgui, "Endothelial microparticles in diseases," *Cell and Tissue Research*, vol. 335, no. 1, pp. 143-151, 2009. • J. M. Wang, Y. Wang, J. Y. Huang et al., "C-reactive protein-induced endothelial microparticle generation in HUVECs is related to BH4-dependent NO formation," *Journal of Vascular Research*, vol. 44, no. 3, pp. 241-248, 2007. • Andreadou, I., Iliodromitis, E.K., Mikros, E., Constantiniou, M., Agalias, A., Magiatis, P., Skaltounis, A.L., Kamber, E., Tsantili-Kakoudi, A., Kremastinos, D.T., 2006. The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidant, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. *J. Nutr.* 136, 2213-2219. • Carluccio, M.A., Siculella, L., Ancora, M.A., Massaro, M., Scoditti, E., Stornelli, C., Visioli, F., Distante, A., Caterina, R., 2003. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 (4), 622-629. • Cherif, S., Rahal, N., Haouala, M., Hizaoui, B., Dargouth, F., Gueddiche, M., Kallel, Z., Balansard, G., Boukef, K., 1996. A clinical trial of a titrated Olea extract in the treatment of essential arterial hypertension. *J. Pharm. Belg.* 51, 69-71 (Article in French). • Cole, M.P., Chaiswing, L., Oberley, T.D., Edelmann, S.E., Plascik, • M.T., Lin, S.M., Kiningham, K.K., St. Clair, D.K., 2006. The protective roles of nitric oxide and superoxide dismutase in adriamycin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc. Res.* 69, 186-197. • Corra, E., Benedetto, R., Pasquale, M., Masella, R., Modesti, D., Mattei, R., Carlini, A.E., 2000. Protective effect of oleuropein, an olive oil biophenol, on low density lipoprotein oxidizability in rabbits. *Lipids* 35, 45-54. • De la Puerta, R., Gutierrez, V., Flavill, J.A., Hoult, J.R.S., 1999. Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil. *Biochem. Pharmacol.* 57, 445-449. • De la Puerta, R., Dominguez, M.E.M., Ruiz-Gutierrez, V., Flavill, J.A., Hoult, J.R.S., 2001. Effects of olive oil phenolics on scavenging of reactive nitrogen species and upon nitric-oxide-releasing transmission. *Life Sci.* 69, 1213-1222. • De Laurentiis, N., Crescenzo, G., Lai, O., Millito, M.A., 1997. Investigation on the extraction and concentration of oleuropein and flavonoids in Oleaeuropaea L. based products. *Pharm. Pharmacol. Lett.* 7, 27-30. • Dell'Agli, M., Maschi, O., Galli, G.V., Fagnani, R., Dal Cero, E., Caruso, D., Bosisio, E., 2008. Inhibition of platelet aggregation by olive oil phenols via CAMP-phosphodiesterase. *Br. J. Nutr.* 99, 945-951. • Keys, A., 1995. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am. J. Clin. Nutr.* 61 (Suppl.), 1321S-1323S. • Keys, A., Menotti, A., Karvonen, M., Aravanis, C., Blackburn, B., Buzina, R., Djordjevic, B.S., Dontas, A.S., Fidanza, F., Keys, M.H., et al., 1986. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am. J. Epidemiol.* 124, 903-915. • Khayyal, M.T., el-Ghazaly, M.A., Abdallah, D.M., Nassar, N.N., Okpanyi, S.N., Kreuter, M.H., 2002. Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (Oleaeuropaea L.) in N-LNAME induced hypertension in rats. *Arzneimittelforschung* 52, 797-802. • Manha, C., Migliardi, V., Golino, P., Scognimiglio, A., Galletti, P., Chiarilli, M., Zappia, V., 2004. Oleuropein prevents oxidative myocardial injury by ischemia and reperfusion. *J. Nutr. Biochem.* 15, 461-468. • Panizzi, L., Scarpati, M.L., Oriente, E.G., 1960. Structure of oleuropein—*an bitter glycoside with hypotensive action of olive oil*. *Not II. Gazzetta Chimico-Industria* 90, 1449-1485. • Perrin-Jaquet-Moccetti, T., Busjahn, A., Schmidlin, C., Schmidt, A., Bradl, B., Aydogan, C., 2008. • Food supplementation with an olive (Oleaeuropaea L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytother. Res.* 22, 1239-1242. • Petroni, A., Blasovich, M., Salami, M., Papini, N., Montedoro, G.F., Galli, C., 1995. Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oil. *Thromb. Res.* 78, 151-160. • Singh, I., Mok, M., Christensen, A.M., Turner, A.H., Hawley, J.A., 2008. The effect of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 18, 127-132. • Soler-Rivas, C., Espin, J.C., Witchers, H.J., 2000. Oleuropein and related compounds. *J. Sci. Food. Agric.* 80, 1013-1023. • Somova, L.I., Shode, F.O., Ramannan, P., Nadar, A., 2003. Anti-hypertensive, antiatherosclerotic, and antioxidant activity of triterpenoids isolated from Oleaeuropaea subsp. africana leaves. *J. Ethnopharmacol.* 84, 299-305, 626-632. • Stoclet, J.C., Chataigneau, T., Ndiaye, M., Oak, M.H., Bedoui, J.E., Chataigneau, M., Schini-Kerth, V.B., 2004. Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur. J. Pharmacol.* 500, 299-313. • Tan, H.W., Tuck, K.L., Stupans, I., Hayball, P.J., 2003. Simultaneous determination of oleuropein and hydroxytyrosol in rat plasma using liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr. A* 785, 187-191. • Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C., Trichopoulos, D., 2003. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N. Engl. J. Med.* 348, 2599-2608. • Visioli, F., Galli, C., 1994. Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation. *Life Sci.* 55, 1965-1971. • Visioli, F., Galli, C., 2001. Antiatherogenic components of olive oil. *Curr. Atheroscler. Rep.* 3, 64-67. • Visioli, F., Bellosta, S., Galli, C., 1998. Oleuropein, the bitter principles of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Sci.* 62, 541-546. • Visioli, F., Caruso, D., Galli, C., Viappiani, S., Galli, G., Sala, A., 2000. Olive oil rich in natural catechol phenols decrease isoprostane excretion in humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 278, 797-799. • Visioli, F., Galli, C., Galli, G., Caruso, D., 2002. Biological activities and metabolic fate of olive oil phenols. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 104, 677-684. • Visioli, F., Bogani, P., Galli, C., 2006. Healthy properties of olive oil minor components. In: Boskou, D. (Ed.), *Olive oil, Chemistry and Technology*. AOCS Press, Champaign, IL, pp. 173-190. • Vissers, M.N., Zock, P.L., Roodenburg, A.J.C., Leenen, R., Katan, M.B., 2002. Olive oil phenols are absorbed in humans. *J. Nutr.* 132, 409-417. • Wang, L., Geng, C., Jiang, L., Gong, D., Liu, D., Yoshimura, H., Zhong, L., 2008. The anti-atherosclerotic effect of olive leaf extract is related to suppressed inflammatory response in rabbits with experimental atherosclerosis. *Eur. J. Nutr.* 47, 235-243.

Προεδροποίησης: • Να μη γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης πυρετήσας δύοτος. • Τα Σ/Δ δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατο μίας ιωρροπομένης δίαιτας. • Να φυλάσσεται μακριά από τα μικρά παιδιά. • Το προϊόν αυτό δεν προορίζεται για την πρόληψη, αγωγή ή θεραπεία ανθρώπινης νόσου. • Συμβουλεύετε τον γιατρό σας αν είστε έγκυος, θηλάζετε, βρίσκεστε υπό φαρμακευτική αγωγή ή αντιμετωπίζετε προβλήματα υγείας. • Τηλ. Κέντρου Διληπτηρίασης: 210 77 93 777.

Αριθμός Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 93060/13-10-2017 / (Ο Αριθμός Γνωστοποίησης στον ΕΟΦ δεν επέχει θέση άδειας κυκλοφορίας από τον ΕΟΦ)