

Efeito do consumo de frutas ricas em flavonoides sobre mediadores inflamatórios, bioquímicos e antropométricos relacionados ao metabolismo energético

Effect of consumption of fruits rich in flavonoids on inflammatory, biochemical and anthropometric mediators related to energy metabolism

Gomes, Simone Fátima; Silva, Fernanda Cacilda; Pinheiro Volp, Ana Carolina

Federal University of Ouro Preto, Ouro Preto – Minas Gerais, Brazil.

Recibido: 26/septiembre/2015. Aceptado: 1/abril/2016.

RESUMO

Introdução: A obesidade, caracterizada pelo desequilíbrio do metabolismo energético, consequência de padrões alimentares com sobrecarga de nutrientes, desencadeia inflamação subclínica, por meio da secreção de mediadores inflamatórios como: IL-2, IL-4, IL-13, IL-15 e IFN- γ e estresse oxidativo que promovem alterações metabólicas que possivelmente modulam o metabolismo energético e seus componentes. Assim, a adoção de padrões alimentares saudáveis, com a inserção de frutas ricas em flavonoides, que possuem ação antioxidante e anti-inflamatória, tem efeito direto e benéfico na modulação do metabolismo energético, por meio da modulação da síntese de mediadores inflamatórios, que alteram parâmetros antropométricos, de composição corporal e bioquímicos e, assim, previnem a obesidade.

Objetivos: Esse artigo tem por objetivo apresentar e discutir estudos de intervenção com frutas ricas em flavonoides que contribuíram para a modulação de mediadores antropométricos, de composição corporal, bioquímicos e inflamatórios que modularam o metabolismo energético.

Métodos: Consiste em revisão sistemática no qual realizou-se uma sumarização de ensaios clínicos que consistiam no consumo de frutas ricas em flavonoides ("berries") em re-

lação ao seu potencial efeito anti-inflamatório e seus efeitos sobre mediadores inflamatórios e do metabolismo energético. As investigações clínicas foram identificadas na base de dados do *PubMed*, *Scielo* e *Lilacs*.

Resultados: Dos estudos encontrados, a maioria apresentou efeito direto da intervenção com frutas ricas em flavonoides e a redução de mediadores inflamatórios. Além disso, observou-se que a intervenção com frutas modulou parâmetros bioquímicos, antropométricos e de composição corporal.

Conclusão: Associação direta entre secreção de biomarcadores inflamatórios e alterações no metabolismo energético está bem elucidado na literatura. Assim como, há indicações de que a inserção de frutas ricas em flavonoides, além de melhorar o padrão alimentar e a composição corporal, reduz a secreção destes biomarcadores e, conseqüentemente, modula o metabolismo energético, prevenindo a obesidade.

PALAVRAS-CHAVE

Inflamação, mediadores inflamatórios, obesidade, metabolismo energético, flavonoides.

ABSTRACT

Introduction: Obesity, characterized by an imbalance in energy metabolism as a consequence of dietary patterns nutrient loading, triggers subclinical inflammation through the secretion of inflammatory mediators such as IL-2, IL-4, IL-13, IL-15 and IFN- γ which promote oxidative stress and meta-

Correspondencia:
Ana Carolina Pinheiro Volp
anavolp@gmail.com

bolic changes that possibly modulate energy metabolism and its components. Thus, the adoption of healthier eating patterns, with the inclusion of fruits rich in flavonoids, which have antioxidant and anti-inflammatory, have a direct and beneficial effect on the modulation of energy metabolism, modulating the inflammatory mediators synthesis that alter anthropometric, biochemical and body composition, consequently, preventing obesity.

Objectives: This article aims to present and discuss intervention studies with fruits rich in flavonoids that contributed to the regulation of anthropometric, body composition, biochemical and inflammatory mediators modulating the energy metabolism.

Methods: Consists of systematic review in which we carried out a summarization of clinical trials consisting in the consumption of fruits rich in flavonoids ("berries") in relation to its potential anti-inflammatory effect and their effects on inflammatory mediators and energy metabolism. Clinical investigations have been identified in the database PubMed, Lilacs and Scielo.

Results: Of the found studies, most had direct effect of intervention with fruits rich in flavonoids and reduction of inflammatory mediators. Furthermore, it was observed that the fruit intervention modulated biochemical, anthropometric and body composition parameters.

Conclusion: A direct association between secretion of inflammatory biomarkers and changes in energy metabolism is well elucidated in the literature. Just as there are indications that the inclusion of fruits rich in flavonoids, besides improve eating patterns and body composition, reduces the secretion of these biomarkers and consequently, modulates energy metabolism and prevents obesity.

KEYWORDS

Inflammation, inflammatory mediators, obesity, energy metabolism, flavonoids.

LISTA DE SIGLAS

- AOX: Antioxidantes.
 EROS: Espécie reativa de oxigênio.
 HDL: Lipoproteína de alta densidade (*High density lipoprotein*).
 IFN- γ : Interferon gama.
 IgG: Imunoglobulina-G.
 IL-2: Interleucina 2.
 IL-4: Interleucina 4.
 IL-6: Interleucina 6.

IL-10: Interleucina-10.

IL-13: Interleucina-13.

IL-15: Interleucina 15.

IL-18: Interleucina 18.

JNK: Proteínas Jun N-terminal quinase.

IMC: Índice de Massa Corporal.

LDL: Lipoproteína de baixa densidade (*Low density lipoprotein*).

NF- κ B: Fator nuclear kappa beta.

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*.

PCR: Protéina C-reativa.

STAT: Fatores de transcrição ativados.

TAB: Tecido adiposo branco.

TNF- α : Fator de necrose tumoral alpha.

VLDL: Lipoproteína de muito baixa intensidade (*very low density lipoprotein*).

INTRODUÇÃO

Considerada o quinto principal fator de risco para a mortalidade mundial, a obesidade^{1,2} está associada ao desequilíbrio energético, que se torna positivo, decorrente dos padrões de dieta hipercalóricos, hiperlipídicos e de baixa ingestão de alimentos com ação antioxidante e anti-inflamatória³⁻⁵.

Em consequência dessa sobrecarga de nutrientes, o TAB (Tecido adiposo branco), órgão complexo, que possui capacidade de armazenamento de energia na forma triacilgliceróis e também responsável por produzir, armazenar e liberar uma variedade de mediadores inflamatórios⁶; expande desordenadamente, resultando em hipertrofia, hiperplasia e hipóxia dos adipócitos. Dessa forma, macrófagos são recrutados para o TAB para eliminar os detritos oriundos da hipóxia e este acúmulo de macrófagos modula a produção de espécies reativas de oxigênio e de diversas citocinas inflamatórias⁷.

Com a progressão da adiposidade, do estresse oxidativo e do processo inflamatório, uma cascata inflamatória por meio da fosforilação das vias STAT (*Signal transduction and activation of transcription*) – JNK (proteínas Jun N-terminal quinase) - NF- κ B (fator nuclear kappa-beta)⁸, que são estimuladas pelo influxo de macrófagos nos adipócitos, induz a síntese de citocinas inflamatórias, a exemplo da IL-2 (interleucina 2), IL-4 (interleucina 4)⁹⁻¹¹, IL-13 (interleucina 13)^{12,13}, IL-15 (interleucina 15)¹⁴⁻¹⁷ e IFN- γ (interferon gama)^{18,19}, que caracterizam um processo inflamatório de baixa intensidade e subclínico e que podem alterar o metabolismo energético, já que tem sido implicados na patogênese da obesidade, por meio de alterações nos parâmetros antropométricos, de composição corporal e bioquímicos^{3, 4,20-25}.

Estudos indicam que a inserção de polifenóis dietéticos está associado a prevenção do desenvolvimento da obesidade através dos seguintes mecanismos possíveis: menor ingestão de alimentos, redução da lipogênese; aumento da lipólise; estimulação da β -oxidação de ácidos graxos e atenuação das respostas inflamatórias e supressão do estresse oxidativo. Assim, há indícios de que a adoção de um padrão alimentar equilibrado, rico em alimentos com ação antioxidante e anti-inflamatório, como as frutas ricas em flavonoides ("berries"), possa apresentar papel crucial na prevenção e regressão de mediadores do estresse oxidativo²⁶⁻²⁸ e na inibição das vias de sinalização inflamatórias, especialmente as vias STAT²⁹ e NF- κ B^{28,30,31} que, conseqüentemente, podem inibir a secreção de mediadores inflamatórios.

Evidências científicas já demonstraram que os mediadores inflamatórios estão associados ao padrão alimentar saudável. No estudo de Karlsen *et al.* (2007)³², a intervenção com cápsulas de antocianinas extraídas de mirtilos durante três semanas, reduziu as concentrações de IL-4 e IL-13. Concomitantemente, a intervenção com suco de mirtilos durante quatro semanas, reduziu concentrações de IL-15³⁰. Conforme o estudo de Bobe *et al.* (2010)³³, a ingestão de flavonóides, diminuiu as concentrações de IFN- γ e IL-2.

Na análise dos dados de 2005-2008 do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) a proporção de consumo do suco de *cranberry*, rico em flavonoides, tendenciava aos consumidores o peso normal, menor circunferência da cintura, assim como triacilgliceróis e concentrações de PCR (proteína C-reativa). Enquanto que os consumidores de baixo nível dessa bebida estavam mais propensos a ter excesso de peso e obesidade³⁴. Paralelamente a estes resultados, num estudo recente de Novotny *et al.* (2015)³⁵, a intervenção com o mesmo suco, resultou numa diminuição da pressão arterial diastólica, do triacilgliceróis, da glicose de jejum e da PCR. E no estudo de Cassidy *et al.* (2015)²³, observou-se uma associação inversa entre o elevado consumo de antocianinas e um conjunto de biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo. Concomitantemente a esse resultado, no estudo de Rupasinghe *et al.* (2015)³⁶, a intervenção com *haspak*, também fruta rica em flavonoides, apresentou efeito direto entre o consumo dos conteúdos fenólicos e a expressão de citocinas inflamatórias como IL-6 (interleucina 6) e TNF- α (fator de necrose tumoral alfa).

Dessa forma, evidências científicas elucidam a associação da ingestão de frutas ricas em flavonóides com a modulação de mediadores do metabolismo energético, como por exemplo, parâmetros de composição corporal, parâmetros antropométricos e bioquímicos que podem prevenir a obesidade. Diante da relevância do tema e da escassez na literatura sobre o consumo de flavonoides, especialmente antocianinas, na modulação de mediadores do metabolismo energético, esse artigo de revisão tem por objetivo sumarizar estudos de intervenção com frutas ricas em flavonoides que contribuíram para a modulação de mediadores do metabolismo energético.

METODOLOGIA

Este artigo consiste em uma revisão sistemática no qual realizou-se uma sumarização de ensaios clínicos (estudos de intervenção) que consistiam no consumo de frutas ricas em flavonoides ("berries") em relação ao seu potencial anti-inflamatório e seus efeitos sobre mediadores inflamatórios e do metabolismo energético.

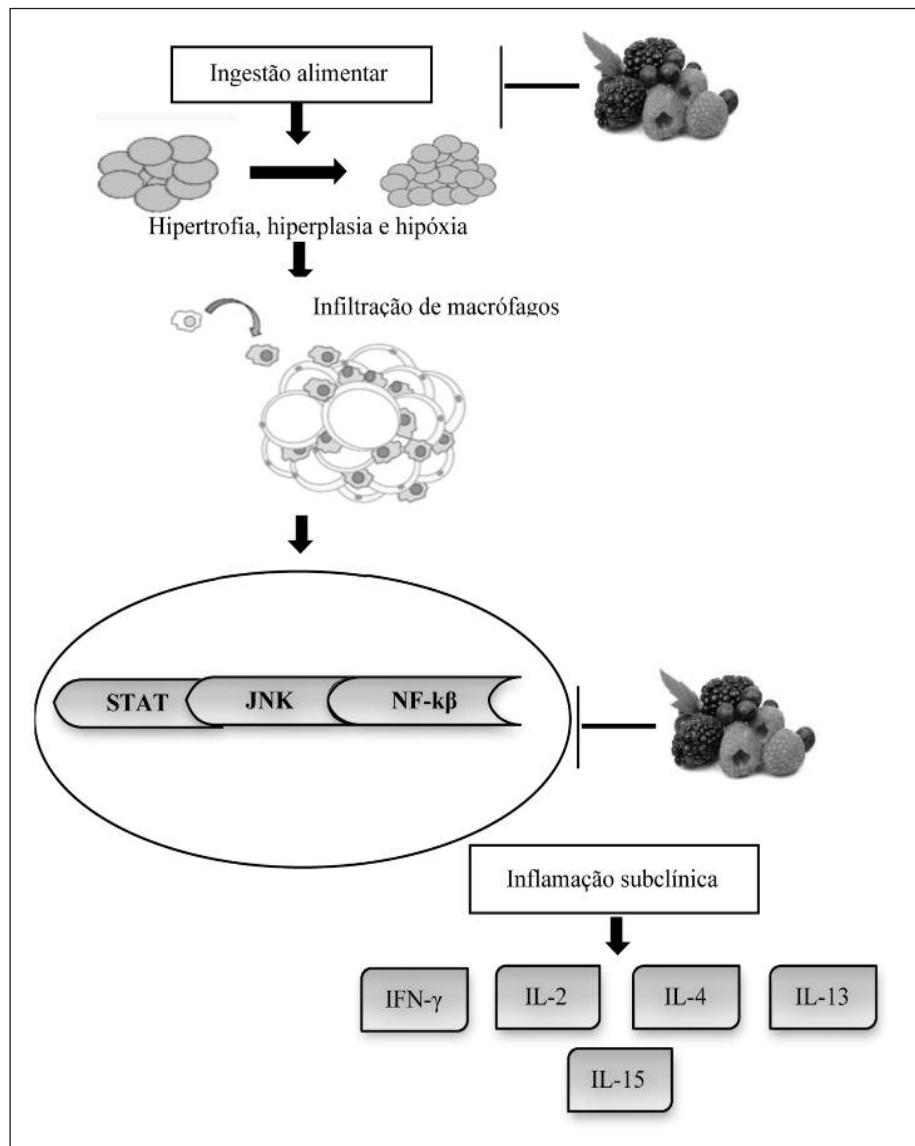
As investigações clínicas foram identificadas na base de dados do *PubMed*, com as seguintes palavras-chave: "berries" (incluindo nomes de frutas específicas, como "blueberry", "strawberry", "chokeberry", "grape", "bilberry" e "açai"), "polifenóis", "anthocyanins", e "flavonoids", em associação com "inflammation", "humans", "clinical trial", "chronic disease" e "obesity".

Para serem incluídos no estudo, os artigos deveriam ser ensaios clínicos de intervenção realizados em humanos, que avaliassem o consumo de frutas *in natura*, liofilizadas ou capsuladas, ricas em flavonoides e sua ação sob as concentrações de biomarcadores inflamatórios e sob os mediadores do metabolismo energético como, parâmetros antropométricos, de composição corporal e bioquímicos em indivíduos eutróficos ou com excesso de peso, preferencialmente em homeostase metabólica. Foram excluídos estudos que não fossem ensaios clínicos, estudos com animais ou *in vitro*, que utilizassem outro alimento como intervenção, estudos de intervenções com medicamentos ou suplementos, que não avaliasse os marcadores supracitados ou que não estivessem relacionados com o tema investigado.

RESULTADOS

O excesso de adiposidade, decorrente de um padrão alimentar altamente calórico e rico em carboidratos e lipídios, está diretamente relacionado ao estresse oxidativo^{8,37} e a inflamação subclínica e de baixa intensidade, característico da obesidade^{3-5,38}. Dessa forma, mediadores inflamatórios podem modular o metabolismo energético, já que, estudos científicos associam tais mediadores a alterações nos parâmetros de composição corporal, antropométricos e bioquímicos^{16,24} (Figura 1).

O IFN- γ é uma citocina com ação pró-inflamatória capaz de aumentar a capacidade de macrófagos a estimular a produção de outros mediadores inflamatórios como TNF- α e interleucina-1^{39,40} por meio da ativação de genes expressos por macrófagos e, ainda, pela estimulação de vias que sinalizam e regulam respostas imunes e inflamatórias como STAT- JNK- NF- κ B^{29,41}. Estudos têm mostrado que elevadas concentrações de IFN- γ aumentam com a obesidade e com doenças cardiovasculares como aterosclerose^{29,42} em ambos os modelos, humanos e roedores, enquanto que a deficiência dele resulta em melhor tolerância à glicose em ratos. Justamente porque o IFN- γ é aumentado na obesidade, estudos sugerem que esta

Figura 1. Representação sistemática da ação anti-inflamatória das frutas ricas em flavonoides.

Ações potenciais das frutas ricas em flavonoides na prevenção da obesidade por meio da redução da ingestão alimentar e diminuição de respostas inflamatórias, uma vez que, os flavonoides podem inibir a fosforilação de vias de sinalização como JNK, STAT e NF- κ B, contribuindo para a modulação do processo inflamatório e limitando o excesso de adiposidade e suas comorbidades.

STAT: Fatores de transcrição ativados; JNK: Proteínas Jun N-terminal quinase; NF- κ B: Fator nuclear kappa beta; IL-2: Interleucina 2; IL-4: Interleucina 4; IL-13: Interleucina 13; IL-15: Interleucina 15; IFN- γ : Interferon gama.

citocina possa refletir efeitos sobre o peso corporal, marcadores antropométricos e homeostase da glicose^{18,19,25,40}, desencadeando efeito protetor ou desencadeador da obesidade e suas comorbidades.

A IL-2 e seus receptores solúveis com ação pró-inflamatória estão relacionados à aterogênese^{11,24,43}, à diabetes do tipo 2^{24,44,45} e a síndrome metabólica⁴⁶, comorbidades associadas a obesidade. Até o presente não há indícios científicos da associação direta da IL-2 com a obesidade, mas elevadas con-

centrações desse mediador associa-se com manifestações clínicas típicas do excesso de adiposidade, portanto, pode-se pensar que elevadas concentrações de IL-2 pode alterar o metabolismo energético, por meio de alterações antropométricas, de composição corporal e bioquímicas, predispondo a obesidade²⁴. Além disso, genes do receptor da IL-2 está localizado no cromossomo 10 e este está associado a diabetes do tipo 2 e a obesidade em humanos⁴⁷.

Por outro lado, a IL-4, IL-13 e IL-15, com propriedades anti-inflamatórias estão associadas ao aumento da sensibilidade a insulina, inibição da lipogênese e oxidação de ácidos graxos que, consequentemente, favorece a diminuição do ganho de peso e de gordura corporal^{3,11,12,15,48,49}. Entretanto, ainda que a presença desses mediadores favoreça a prevenção da obesidade, inibir a secreção deles é fundamental, pois a expressão de IL-15, por exemplo, favorece a secreção de IFN- γ , e este mediador, é extremamente prejudicial ao metabolismo energético, como relatado anteriormente^{17,24,50}.

Sendo assim, os mediadores inflamatórios IL-2, IL-15, IL-4, IL-13 e IFN- γ favorecem a alterações no metabolismo energético, por meio de alterações nos parâmetros antropométricos, de composição corporal e bioquímicos. Dessa forma, suprimir a secreção desses mediadores pode contribuir para a homeostase do metabolismo energético. Por este motivo, inserir frutas ricas em flavonoides na dieta, desempenha papel crucial contra danos oxidativos²⁷ e as manifestações clínicas da obesidade provenientes da inflamação subclínica, já que inibe a via NF- κ B³¹ e, dessa

forma, limita a ação desses e de outros mediadores inflamatórios que também alteram tais parâmetros e, consequentemente, o metabolismo energético.

Ação das frutas ricas em flavonoides sobre outros biomarcadores inflamatórios associados ao metabolismo energético

As intervenções com frutas ricas em flavonoides, especialmente com antocianinas, estão fortemente associadas à pre-

venção da obesidade, por modular as concentrações de biomarcadores inflamatórios. Assim, foi encontrado estudos com tal intervenção em que houve a redução de PCR^{23,30,32,35,51-54}, do TNF- α ⁵⁵⁻⁵⁷, da IL-15³², da IL-18 (interleucina 18)⁵⁸ e de NF- κ B³⁰⁻³². Esses biomarcadores inflamatórios, com ação pró-inflamatória no tecido adiposo especificamente, agem sinalizando cascatas inflamatórias secundárias e estimulando a síntese de outras adipocinas, provendo assim a inflamação local que contribui para o processo de aterogênese e resistência à insulina que caracterizam a obesidade.

É conhecido que a ativação da via de NF- κ B controla a expressão do fator de transcrição de genes envolvidos na resposta inflamatória que resulta na supersecreção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias que amplificam a inflamação³². Sendo assim, a atuação dos flavonoides na inibição dessa via, contribui significativamente para a redução da inflamação de uma maneira geral^{16,22}.

Entretanto, no estudo proposto por Karlsen *et al.* (2010)³⁰ a intervenção com suco de mirtilo por 4 semanas, resultou no aumento das concentrações de TNF- α . A explicação para tal situação foi justificada pela possível ativação da via de NF- κ B ter ocorrido devido à suplementação na dieta com plantas ou fitoquímicos.

Outro resultado controverso foi no estudo proposto por Amagase *et al.* (2009)⁵⁹ em que a intervenção com *goji-berry* aumentou concentrações de IL-2, IgG (imunoglobulina G) e linfócitos, ou seja, favoreceu ao aumento das respostas inflamatórias. Diante da idade dos participantes (55-72 anos) as respostas imunológicas podem estar reduzidas e a homeostase metabólica descontrolada. Dessa forma, tal intervenção seria favorável para um aumento nas respostas imunológicas e metabólicas. Além disso, os participantes eram saudáveis e possivelmente não tinham nenhum quadro de inflamação crônica subclínica instalada, não demonstrando efeito sobre mediadores inflamatórios relacionados a obesidade.

O efeito das adipocinas com ação anti-inflamatória, como por exemplo, IL-4, IL-10 (interleucina 10) e IL-13, inibem as respostas inflamatórias e, dessa forma, contribuem para a prevenção da obesidade e diabetes do tipo 2. Dessa forma, elevadas concentrações dessas citocinas são benéficas para a modulação dos mediadores do metabolismo energético. Em intervenções com uva e cereja foi observado o aumento de IL-10⁶⁰⁻⁶². Entretanto, no estudo proposto por Karlsen *et al.* (2007)³² a intervenção com cápsulas de antocianinas isoladas de mirtilo e groselhas, reduziu as concentrações de IL-4 e IL-13, devido a inativação da via de NF- κ B, que resultou numa inibição dos mediadores inflamatórios provenientes dessa via. Entretanto, esses resultados podem ser controversos devido ao fato da intervenção ser com capsulados e não propriamente com a fruta *in natura*.

Ação das frutas ricas em flavonoides sobre marcadores bioquímicos

Os marcadores bioquímicos como colesterol total, LDL (*low density lipoprotein*), glicose e insulina são parâmetros que podem estar alterados durante a obesidade. Dessa forma, estão fortemente associados à inflamação subclínica⁵².

Nos estudos encontrados, foi elucidado que a intervenção com as frutas ricas em flavonoides contribuiu para a redução da pressão arterial diastólica³⁵, do colesterol total^{55,56,58,63-66}, LDL^{55,56,63,66}, triacilgliceróis³⁵ glicemia^{35,66,67} e insulina^{51,66}. Entretanto, no estudo proposto por Kelley *et al.* (2006)⁵², a intervenção com cerejas doces não alterou as concentrações plasmáticas de colesterol total, HDL (*high density lipoprotein*), LDL, VLDL (*very low density lipoprotein*), triacilgliceróis, glicemia de jejum e concentrações de insulina. Estes resultados negativos, podem ter acontecido devido a outras alterações metabólicas relacionadas a obesidade, assim como, o tempo de intervenção que pode ter sido pouco para obter resultados a curto prazo com tal intervenção.

Mesmo diante desses estudos, fica perceptível a ação dos flavonoides sobre a modulação dos marcadores bioquímicos, principalmente pela sua ação anti-inflamatória. Pois, quando modulam a expressão de marcadores inflamatórios, consequentemente, alteram os parâmetros bioquímicos que são marcadores que predizem e estão associados à obesidade.

Ação das frutas ricas em flavonoides sobre biomarcadores antropométricos e de composição corporal

Em grande parte dos estudos analisados, não foi encontrado relações significativas com a intervenção de frutas ricas em flavonoides e mediadores antropométricos como peso^{52,65,68-70}, circunferência da cintura^{65,68-70}, relação cintura-quadril e composição corporal^{53,68,69}. Entretanto, no estudo proposto por Souza Pereira *et al.* (2015)⁷¹, a intervenção com 200g de polpa de açaí diariamente por quatro semanas, reduziu pregas cutâneas triptal, bicipital, somatório de dobras cutâneas, área gordurosa do braço e, com tudo, gordura corporal total para o grupo de voluntários com excesso de peso. Já no grupo de eutróficos, tal intervenção aumentou o peso corporal, o índice de massa corporal e o percentual de gordura troncular. Assim, pode-se inferir que a intervenção com a polpa de açaí promoveu uma redistribuição da gordura corporal desses voluntários.

Já no estudo proposto por Udani *et al.* (2009)⁵³, houve uma tendência de diminuição do IMC (índice de massa corporal) com a intervenção com mangostão. E no estudo proposto por Duffey *et al.* (2013)³⁴, os consumidores de alto nível do suco de *cranberry* apresentavam tendências ao peso normal e a diminuição da circunferência da cintura. Nesse caso, pode-se inferir que a inserção de frutas ricas em flavonoides no padrão alimentar pode contribuir para preservação do peso, assim como tender para a perda de peso e gordura corporal e, dessa forma, prevenir a obesidade (Tabela 1).

Tabela 1. Efeito das intervenções com frutas ricas em flavonoides sobre mediadores antropométricos, bioquímicos e inflamatórios relacionados ao metabolismo energético.

FRUTA	INTERVENÇÃO/ PERÍODO	SUJEITOS	RESULTADOS	ESTUDO	AUTOR
Açaí (<i>Euterpe oleracea</i> Mart.)	Polpa de açaí 100g 2 vezes/dia (200g) por 1 mês	10 indivíduos de ambos os sexos sobrepesos	↓ glicemia de jejum, insulina, colesterol total e LDL, redução do aumento da glicemia pós-prandial. Não houve alteração significativa de PCR	Piloto não controlado	Udani et al. (2011) ⁶⁶
	Polpa de açaí, 200g/dia, 4 semanas	25 mulheres eutróficas e 15 mulheres com excesso de peso	Grupo eutróficas: ↑ peso corporal, índice de massa corporal e percentual de gordura truncular. Grupo excesso de peso: ↓ pregas cutâneas tricípital, bicipital, área gordurosa do braço e gordura corporal total	Intervenção nutricional autocontrolada	Souza Pereira et al. (2015) ⁷¹
BAYBERRY	250 ml do suco da fruta ou <i>bayberry</i> ou placebo 2x/dia durante 4 semanas	44 mulheres saudáveis	↓ TNF- α , IL-8 Sem efeitos significativos sobre parâmetros antropométricos	Placebo, duplo-cego, controlado	Guo H. et al. (2014) ⁶⁹
BLUEBERRY (Mirtilo)	Mirtilo em pó liofilizado (50g) por 8 semanas	48 indivíduos de ambos os sexos obesos com síndrome metabólica	↓ LDL oxidada, PAS e PAD. Não houve alteração significativa para peso, CC, hemoglobina glicada, resistência à insulina, glicose, perfil lipídico, PCR, IL-6, ICAM-1, VCAM-1, adiponectina	Cego, controlado	Basu et al. (2010) ⁶⁵
	Suco de mirtilo (330ml) ou placebo por 4 semanas (equivalente a 100g de mirtilos frescos)	31 indivíduos de ambos os sexos com pelo menos 1 fator de risco para doenças cardiovasculares	↓ PCR, IL-6, IL-15 ↑ TNF- α (controverso)	Placebo controlado	Karlsen et al. (2010) ³⁰
	375g de mirtilos, exercício pós- prandial	25 atletas em treinamento de ambos os sexos	↑ IL-10	Paralelo, controlado, duplo-cego	McAnulty (2011) ⁶⁰
	Mirtilos frescos (400g = 200g em pasta + 40g secos) substituindo outros alimentos fonte de carboidratos da dieta habitual por 8 semanas	27 indivíduos homens e mulheres com sobrepeso e síndrome metabólica	Redução de PCR ultrasensível, IL-6, IL-12 e LPS. Não houve alteração significativa para peso, CC, porcentagem de gordura corporal, pressão arterial, glicose, insulina e perfil lipídico	Controlado	Kolehmainen et al. (2012) ⁶⁸

CC: circunferência da cintura; HbA1c: Hemoglobina alfa 1; HDL: lipoproteína de alta densidade; IFN- α : Interferon alfa; IgG: Imunoglobulina G; IL- Interleucina; IMC: índice de massa muscular; LDL: lipoproteína de baixa densidade; LPS: lipopolissacarídeo; NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*; PAD: pressão arterial diastólica; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio; PAS: pressão arterial sistólica; PCR: proteína C reativa; RANTES: *Regulated on activation normal T expressed and secreted*; sICAM-1: molécula de adesão intercelular; TNF- α : fator de necrose tumoral α ; VCAM-1: Molécula de adesão da célula vascular; VET: Valor energético total.

Tabela 1 continuação. Efeito das intervenções com frutas ricas em flavonoides sobre mediadores antropométricos, bioquímicos e inflamatórios relacionados ao metabolismo energético.

FRUTA	INTERVENÇÃO/ PERÍODO	SUJEITOS	RESULTADOS	ESTUDO	AUTOR
BUCKTHORN BERRY	Extrato de <i>berry</i> (etanol) 33-35 dias	110 indivíduos com sobrepeso e obesidade	↓ TNF- α e sICAM	Cruzado, duplo cego	Lehtonen (2011)⁵⁷
CHERRY (Cereja)	Cerejas a serem substituídas por alimentos fonte de carboidratos da dieta (10% do VET, aproximadamente 216 calorias, equivalente a 45 cerejas, 300g) por 28 dias	20 indivíduos de ambos os sexos obesos saudáveis	Redução gradual de PCR, IL-18, PAI-1 e tendência a redução de TNF- α	Não controlado	Kelley et al. (2006)⁵²
CRANBERRY	Suco de <i>cranberry</i> , 221 ml/dia	Dados do NHANES. Não consumidores da bebida: 9753 indivíduos Consumidores: 581 indivíduos	↓ CC, triacilgliceróis e PCR. Tendenciava ao peso normal	Controlado	Duffey et al. (2013)³⁴
	Suco de <i>cranberry</i> , 2 vezes/dia, 240ml, durante 8 semanas e bebida placebo correspondente em energia	30 mulheres e 26 homens	↓ PAD, triacilgliceróis, glicose de jejum e PCR	Placebo, controlado, duplo-cego	Novotny et al. (2015)⁽³⁵⁾
GOJIBERRY	Suco da fruta (120ml) por 30 dias (equivalente a 150g de fruta fresca)	60 homens e mulheres saudáveis	↑IL-2 (controverso), IgG e linfócitos	Cruzado, duplo- cego, placebo controlado	Amagase (2009)⁵⁹
GRAPE (Uva)	Uva em pó liofilizada (36g que equivale a 200g de uvas frescas) e placebo por 4 semanas	44 mulheres em pré e pós-menopausa	↓ TNF- α , triacilgliceróis e LDL. Não houve alteração significativa para peso, CC e pressão arterial	Cruzado, placebo controlado	Zern et al. (2005)⁽⁷⁰⁾
	Cápsulas de extrato de uva convencional, extrato de uva enriquecido com resveratrol e placebo (maltodextrina) por 12 meses 1 cápsula/dia nos 6 primeiros meses (350mg) e 2 cápsulas/dia nos outros 6 meses (700mg)	75 pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares	↓ PCR, TNF- α , proporção de IL-6/IL-10 e ↑IL-10	Placebo, tripo-cego, controlado	Tomé Carneiro J. et al. (2012)⁶¹

CC: circunferência da cintura; HbA1: Hemoglobina alfa 1; HDL: lipoproteína de alta densidade; IFN- α : Interferon alfa; IgG: Imunoglobulina G; IL- Interleucina; IMC: índice de massa muscular; LDL: lipoproteína de baixa densidade; LPS: lipopolissacarídeo; NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*; PAD: pressão arterial diastólica; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio; PAS: pressão arterial sistólica; PCR: proteína C reativa; RANTES: *Regulated on activation normal T expressed and secreted*; sICAM-1: molécula de adesão intercelular; TNF- α : fator de necrose tumoral α ; VCAM-1: Molécula de adesão da célula vascular; VET: Valor energético total.

Tabela 1 continuação. Efeito das intervenções com frutas ricas em flavonoides sobre mediadores antropométricos, bioquímicos e inflamatórios relacionados ao metabolismo energético.

FRUTA	INTERVENÇÃO/ PERÍODO	SUJEITOS	RESULTADOS	ESTUDO	AUTOR
HASPAK	50g de fruta, extração de flavonoides	Monócitos/macrófagos humanos	↓ IL-6 e TNF- α	Controlado	Rupasinghe et al. (2015)³⁶
MANGOSTEEN (Mangostão)	Suco de mangostão em três doses diferentes, 2x/dia durante 8 semanas	40 indivíduos de ambos os sexos	↓ PCR ultra sensível, tendência para diminuir IMC Não houve diferenças significativas para outros marcadores inflamatórios	Placebo, controlado, duplo-cego	Udani et al. (2009)⁵³
	Suco de mangostão, 245ml/dia, durante 30 dias	30 homens e 30 mulheres	↓ PCR. Não apresentou diferenças significativas para as funções hepáticas e renais	Placebo, duplo-cego, randomizado	Xie et al. (2015)⁵⁴
MULBERRY E BLACKBERRY	Mirtilo em pó liofilizado (45g, equivalente a 2 xícaras de mirtilos frescos) por 6 semanas	32 indivíduos de ambos os sexos obesos com resistência à insulina	Melhora na sensibilidade à insulina em comparação ao placebo	Duplo cego, placebo, controlado	Stull et al. (2010)⁷²
STRAWBERRY (Morango)	3 refeições padrão/dia com 80g de morangos em pó (equivalente a 4 porções) por 3 semanas	20 indivíduos de ambos os sexos obesos saudáveis	Redução de colesterol total	Controlado, placebo, duplo-cego	Zunino et al. (2012)⁵⁸
	25g de morango liofilizado diluídos em 2 copos de água por 4 semanas	16 mulheres com 3 características para síndrome metabólica	↓ Colesterol total, LDL Sem efeitos sobre PCR e adiponectina	Controlado	Basu et al. (2009)⁶⁴
	2 xícaras de morango liofilizado diluídos (50g de morango liofilizado equivale a 500g de morangos frescos) por 6 semanas	36 indivíduos de ambos os sexos com diabetes do tipo 2	↓ PCR, ↑ capacidade antioxidante, tendência de diminuição HbA1c. Não foi observado mudanças nas concentrações de glicose e índices antropométricos	Controle pareado, controlado	Moazen et al. (2013)⁷³
Antocianinas purificadas (cápsulas)	Cápsulas de 75mg (4x75mg: 300mg) (equivalente a 100g de mirtilos ou groselhas frescas/ 3 semanas)	61 mulheres e 59 homens saudáveis	↓ IL-8, RANTES, IFN- α , IL-4 e IL-13	Cruzado, placebo controlado	Karlsen et al. (2007)³²

CC: circunferência da cintura; HbA1c: Hemoglobina alfa 1; HDL: lipoproteína de alta densidade; IFN- α : Interferon alfa; IgG: Imunoglobulina G; IL- Interleucina; IMC: índice de massa muscular; LDL: lipoproteína de baixa densidade; LPS: lipopolissacarídeo; NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*; PAD: pressão arterial diastólica; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio; PAS: pressão arterial sistólica; PCR: proteína C reativa; RANTES: *Regulated on activation normal T expressed and secreted*; sICAM-1: molécula de adesão intercelular; TNF- α : fator de necrose tumoral α ; VCAM-1: Molécula de adesão da célula vascular; VET: Valor energético total.

CONCLUSÃO

A associação dos biomarcadores inflamatórios com a alteração de parâmetros antropométricos, bioquímicos e de composição corporal que modulam o metabolismo energético está bem elucidado, sendo que este processo é bidirecional. Inserir frutas ricas em flavonoides no padrão alimentar pode trazer benefícios à saúde por limitar a secreção de biomarcadores inflamatórios e predispor a homeostase metabólica.

Assim, os dados dessa revisão focados nos mediadores IL-2, IL-4, IL-13, IL-15 e IFN- γ , provenientes do processo de obesidade, mostram que o consumo de frutas ricas em flavonoides afeta favoreavelmente suas concentrações, promovendo modulação no metabolismo energético e, consequentemente, desempenhando papel anti-obesidade.

Desta maneira, evidências científicas sugerem que a adoção de um padrão alimentar saudável, com a inserção de frutas ricas em flavonoides, são essenciais para prevenção da obesidade, por meio das suas funções anti-inflamatórias e antioxidantes, já que, elas influenciam na expressão de mediadores inflamatórios e, tal fato, pode limitar mecanismos metabólicos que interferem no metabolismo energético e que podem desencadear a obesidade.

BIBLIOGRAFIA

- Leite LD, Rocha ÉDdM, Brandão-Neto J. Obesity: an inflammatory disease. *Cien Saude Colet*, 2009; 2: 85-95.
- Miranda VPN, Peluzio MdCG, Franceschini SdCC, Priore SE. Marcadores inflamatórios na avaliação nutricional: relação com parâmetros antropométricos, composição corporal e níveis de atividade física. *Rasbran*, 2014; 6: 61-72.
- Tsao CH, Shiau MY, Chuang PH, Chang YH, Hwang J. Interleukin-4 regulates lipid metabolism by inhibiting adipogenesis and promoting lipolysis. *J Lipid Res*, 2014;55: 385-97.
- Souza CLd, Oliveira MRMd. Fatores associados ao metabolismo energético na obesidade. Fatores associados ao metabolismo energético na obesidade. *Nutrire*, 2010; 35:145-64.
- Bastos DHM, Rogero MM, Arêas JAG. Effects of dietary bioactive compounds on obesity induced inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2009; 53:646-56.
- Francisqueli FV, Nascimento AF, Correa CR. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. *Nutrire*, 2015;(1):81-9.
- Lolmede K, Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bouloumie A. Immune cells in adipose tissue: key players in metabolic disorders. *Diabetes Metab*, 2011;37(4):283-90.
- Petrangeli E, Coroniti G, Brini AT, de Girolamo L, Stanco D, Niada S, et al. Hypoxia Promotes the Inflammatory Response and Stemness Features in Visceral Fat Stem Cells from Obese Subjects. *J Cell Physiol*, 2015; doi: 10.1002/jcp.25113.
- Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, Odegaard JI, Jouihan H, Morel CR, Heredia JE, et al. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010;107:22617-22.10.
- Chang YH, Ho KT, Lu SH, Huang CN, Shiau MY. Regulation of glucose/lipid metabolism and insulin sensitivity by interleukin-4. *Int J Obes (Lond)*, 2012;36(7):993-8.
- Damluji AA, Ramireddy A, Al-Damluji MS, Marzouka GR, Otalvaro L, Viles-Gonzalez JF, et al. Association between anti-human heat shock protein-60 and interleukin-2 with coronary artery calcium score. *Heart*, 2015; 101:436-41.
- Stanya KJ, Jacobi D, Liu S, Bhargava P, Dai L, Gangl MR, et al. Direct control of hepatic glucose production by interleukin-13 in mice. *J Clin Invest*, 2013;123(1):261-71.
- Kwon H, Laurent S, Tang Y, Zong H, Vemulapalli P, Pessin JE. Adipocyte-Specific IKKbeta Signaling Suppresses Adipose Tissue Inflammation through an IL-13-Dependent Paracrine Feedback Pathway. *Cell Rep*, 2014;9(5):1574-83.
- Barra NG, Reid S, MacKenzie R, Werstuck G, Trigatti BL, Richards C, et al. Interleukin-15 contributes to the regulation of murine adipose tissue and human adipocytes. *Obesity (Silver Spring)*, 2010;18(8):1601-7.
- Ye J. Beneficial metabolic activities of inflammatory cytokine interleukin 15 in obesity and type 2 diabetes. *Front Med*, 2014; 9:139-45.
- Febbraio MA. Role of interleukins in obesity: implications for metabolic disease. *Trends Endocrinol Metab*, 2014;25(6):312-9.
- Quinn LS, Anderson BG. Interleukin-15, IL-15 Receptor-Alpha, and Obesity: Concordance of Laboratory Animal and Human Genetic Studies. *J Obes*, 2011; doi: 10.1155/2011/456347.
- Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, Shimizu K, Gotsman I, Vernon AH, et al. Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circ Res*, 2008;103:467-76.
- Wong N, Fam BC, Cempako GR, Steinberg GR, Walder K, Kay TW, et al. Deficiency in interferon-gamma results in reduced body weight and better glucose tolerance in mice. *Endocrinology*, 2011;152:3690-9.
- Queiroz JCFd, USP SP, Brasil, Alonso-Vale MIC, USP SP, Brasil, Curi R, USP SP, Brasil, et al. Control of adipogenesis by fatty acids. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2009;53(5):582-94.
- Martins AS. Moreira Jr Editora | RBM Revista Brasileira de Medicina 2015 [Available from: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5578].
- Mazzoni L, Perez-Lopez P, Giampieri F, Alvarez-Suarez JM, Gasparrini M, Forbes-Hernandez TY, et al. The genetic aspects of berries: from field to health. *J Sci Food Agric*, 2015; 96:365-71.
- Cassidy A, Rogers G, Peterson JJ, Dwyer JT, Lin H, Jacques PF. Higher dietary anthocyanin and flavonol intakes are associated with anti-inflammatory effects in a population of US adults. *Am J Clin Nutr*, 2015;102(1):172-81.
- Gomes SF, Silva FC, Volp ACP. Prospects about the Use of Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) on the Modulation of the Inflammation

- and Energetic Metabolism in Overweight and Obese Individuals. Jacobs Publishers. 2015;1.
25. Gomes SF, Silva FC, Volp ACP. What is the role of inflammatory mediators on energy metabolism? *Inflamm Cell Signal*, 2016; 3:02-22.
 26. Costamagna MS, Zampini IC, Alberto MR, Cuello S, Torres S, Perez J, et al. Polyphenols rich fraction from *Geoffroea decorticans* fruits flour affects key enzymes involved in metabolic syndrome, oxidative stress and inflammatory process. *Food Chem*, 2016;190:392-402.
 27. Del Bo C, Martini D, Porrini M, Klimis-Zacas D, Riso P. Berries and oxidative stress markers: an overview of human intervention studies. *Food Funct*, 2015;6(9):2890-917.
 28. Volp ACP, Costa NMB. Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2008; 52:537-49.
 29. Moss JW, Ramji DP. Interferon-gamma: Promising therapeutic target in atherosclerosis. *World J Exp Med*, 2015; 5(3):154-9.
 30. Karlsen A, Paur I, Bohn SK, Sakhi AK, Borge GI, Serafini M, et al. Bilberry juice modulates plasma concentration of NF-kappaB related inflammatory markers in subjects at increased risk of CVD. *Eur J Nutr*, 2010; 49(6):345-55.
 31. Navarrete S, Alarcon M, Palomo I. Aqueous Extract of Tomato (*Solanum lycopersicum* L.) and Ferulic Acid Reduce the Expression of TNF-alpha and IL-1beta in LPS-Activated Macrophages. *Molecules*, 2015;20(8):15319-29.
 32. Karlsen A, Retterstol L, Laake P, Paur I, Bohn SK, Sandvik L, et al. Anthocyanins inhibit nuclear factor-kappaB activation in monocytes and reduce plasma concentrations of pro-inflammatory mediators in healthy adults. *J Nutr*, 2007;137(8):1951-4.
 33. Bobe G, Murphy G, Albert PS, Sansbury LB, Lanza E, Schatzkin A, et al. Serum cytokine concentrations, flavonol intake and colorectal adenoma recurrence in the Polyp Prevention Trial. *Br J Cancer*, 2010;103(9): 1453-61.
 34. Duffey KJ, Sutherland LA. Adult cranberry beverage consumers have healthier macronutrient intakes and measures of body composition compared to non-consumers: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2008. *Nutrients*, 2013;5(12):4938-49.
 35. Novotny JA, Baer DJ, Khoo C, Gebauer SK, Charron CS. Cranberry juice consumption lowers markers of cardiometabolic risk, including blood pressure and circulating C-reactive protein, triglyceride, and glucose concentrations in adults. *J Nutr*, 2015;145(6):1185-93.
 36. Rupasinghe HP, Boehm MM, Sekhon-Loodu S, Parmar I, Bors B, Jamieson AR. Anti-Inflammatory Activity of Haskap Cultivars is Polyphenols-Dependent. *Biomolecules*, 2015;5(2):1079-98.
 37. Choudhury S, Ghosh S, Gupta P, Mukherjee S, Chattopadhyay S. Inflammation-induced ROS generation causes pancreatic cell death through modulation of Nrf2-NF-kappaB and SAPK/JNK pathway. *Free Radic Res*, 2015;20:1-41.
 38. Leite MC, Fróes FCTdS. Obesidade: um enfoque na inflamação periférica e central. 2012.
 39. Ebert EC. IL-15 converts human intestinal intraepithelial lymphocytes to CD94 producers of IFN-gamma and IL-10, the latter promoting Fas ligand-mediated cytotoxicity. *Immunology*, 2005; 115(1):118-26.
 40. O'Rourke RW, Metcalf MD, White AE, Madala A, Winters BR, Maizlin, II, et al. Depot-specific differences in inflammatory mediators and a role for NK cells and IFN-gamma in inflammation in human adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33:978-90.41.
 41. McGillicuddy FC, Chiquoine EH, Hinkle CC, Kim RJ, Shah R, Roche HM, et al. Interferon gamma attenuates insulin signaling, lipid storage, and differentiation in human adipocytes via activation of the JAK/STAT pathway. *J Biol Chem*, 2009;284(46):31936-44.
 42. Nishida Y, Tanaka K, Hara M, Hirao N, Tanaka H, Tobina T, et al. Effects of home-based bench step exercise on inflammatory cytokines and lipid profiles in elderly Japanese females: A randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr*, 2015;61(3):443-51.
 43. Oliveira CMBd, Sakata RK, UNIFESP, Issy AM, UNIFESP, Gerola LR, et al. Cytokines and pain. *Rev Bras Anestesiol*, 2011;61(2):260-5.
 44. Pereira FO, Frode TS, Medeiros YS. Evaluation of tumour necrosis factor alpha, interleukin-2 soluble receptor, nitric oxide metabolites, and lipids as inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm*, 2006;(1):39062.
 45. Doganay S, Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Sevinç A, Mehmet N, et al. Comparison of serum NO, TNF-[alpha], IL-1[[beta]], sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye*, 2002;16(2):163-70.
 46. Kaur SS, Gonzales MM, Eagan DE, Goudarzi K, Tanaka H, Haley AP. Inflammation as a mediator of the relationship between cortical thickness and metabolic syndrome. *Brain Imaging Behav*, 2015;9(4):737-43.
 47. Gaffen SL, Liu KD. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications. *Cytokine*, 2004;28(3):109-23.
 48. Machado MV, Yang Y, Diehl AM. The benefits of restraint: a pivotal role for IL-13 in hepatic glucose homeostasis. *J Clin Invest*, 2013;123(1):115-7.
 49. Sanchez-Jimenez R, Alvarado-Vasquez N. IL-15 that a regulator of TNF-alpha in patients with diabetes mellitus type 2. *Med Hypotheses*, 2013;80(6):776-7.
 50. Barra NG,, McMaster, Hamilton, Ontario,. Contributes to the Regulation of Murine Adipose Tissue and Human Adipocytes. *Obesity*, 2010;18(8):1601-7.
 51. Edirisinghe I, Banaszewski K, Cappozzo J, Sandhya K, Ellis CL, Tadapaneni R, et al. Strawberry anthocyanin and its association with postprandial inflammation and insulin. *Br J Nutr*, 2011; 106(6):913-22.
 52. Kelley DS, Rasooly R, Jacob RA, Kader AA, Mackey BE. Consumption of Bing sweet cherries lowers circulating concentrations of inflammation markers in healthy men and women. *J Nutr*, 2006;136(4):981-6.
 53. Udani JK, Singh BB, Barrett ML, Singh VJ. Evaluation of Mangosteen juice blend on biomarkers of inflammation in obese subjects: a pilot, dose finding study. *Nutr J*, 2009;8:48.

54. Xie Z, Sintara M, Chang T, Ou B. Daily consumption of a mangos-teen-based drink improves in vivo antioxidant and anti-inflammatory biomarkers in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Food Sci Nutr*, 2015;3(4):342-8.
55. Puglisi MJ, Vaishnav U, Shrestha S, Torres-Gonzalez M, Wood RJ, Volek JS, et al. Raisins and additional walking have distinct effects on plasma lipids and inflammatory cytokines. *Lipids Health Dis*, 2008;7:14.
56. Weseler AR, Ruijters EJ, Driittij-Reijnders MJ, Reesink KD, Haenen GR, Bast A. Pleiotropic benefit of monomeric and oligomeric flavanols on vascular health—a randomized controlled clinical pilot study. *PLoS One*, 2011;6(12):e28460.
57. Lehtonen HM, Suomela JP, Tahvonen R, Yang B, Venojarvi M, Viikari J, et al. Different berries and berry fractions have various but slightly positive effects on the associated variables of metabolic diseases on overweight and obese women. *Eur J Clin Nutr*, 2011;65(3):394-401.
58. Zunino SJ, Parelman MA, Freytag TL, Stephensen CB, Kelley DS, Mackey BE, et al. Effects of dietary strawberry powder on blood lipids and inflammatory markers in obese human subjects. *Br J Nutr*, 2012;108(5):900-9.
59. Amagase H, Sun B, Nance DM. Immunomodulatory effects of a standardized *Lycium barbarum* fruit juice in Chinese older healthy human subjects. *J Med Food*, 2009;12(5):1159-65.
60. McNulty LS, Nieman DC, Dumke CL, Shooter LA, Henson DA, Utter AC, et al. Effect of blueberry ingestion on natural killer cell counts, oxidative stress, and inflammation prior to and after 2.5 h of running. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2011;36(6):976-84.
61. Tome-Carneiro J, Gonzalez M, Larrosa M, Yanez-Gascon MJ, Garcia-Almagro FJ, Ruiz-Ros JA, et al. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2012;110(3):356-63.
62. Barona J, Blesso CN, Andersen CJ, Park Y, Lee J, Fernandez ML. Grape consumption increases anti-inflammatory markers and up-regulates peripheral nitric oxide synthase in the absence of dyslipidemias in men with metabolic syndrome. *Nutrients*, 2012;4(12):1945-57.
63. Castilla P, Echarri R, Davalos A, Cerrato F, Ortega H, Teruel JL, et al. Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects. *Am J Clin Nutr*, 2006;84(1):252-62.
64. Basu A, Wilkinson M, Penugonda K, Simmons B, Betts NM, Lyons TJ. Freeze-dried strawberry powder improves lipid profile and lipid peroxidation in women with metabolic syndrome: baseline and post intervention effects. *Nutr J*, 2009;8:43.
65. Basu A, Fu DX, Wilkinson M, Simmons B, Wu M, Betts NM, et al. Strawberries decrease atherosclerotic markers in subjects with metabolic syndrome. *Nutr Res*, 2010;30(7):462-9.
66. Udani JK, Singh BB, Singh VJ, Barrett ML. Effects of Acai (*Euterpe oleracea* Mart.) berry preparation on metabolic parameters in a healthy overweight population: a pilot study. *Nutr J*, 2011; doi: 10.1186/1475-2891-10-45.
67. Rankin JW, Andreae MC, Oliver Chen CY, O'Keefe SF. Effect of raisin consumption on oxidative stress and inflammation in obesity. *Diabetes Obes Metab*, 2008;10(11):1086-96.
68. Kolehmainen M, Mykkanen O, Kirjavainen PV, Leppanen T, Moilanen E, Adriaens M, et al. Bilberries reduce low-grade inflammation in individuals with features of metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res*, 2012;56(10):1501-10.
69. Guo H, Zhong R, Liu Y, Jiang X, Tang X, Li Z, et al. Effects of bay-berry juice on inflammatory and apoptotic markers in young adults with features of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*, 2014;30(2):198-203.
70. Zern TL, Wood RJ, Greene C, West KL, Liu Y.
71. Aggarwal D, et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr*, 2005; 135(8):1911-7.
72. De Sousa Pereira I, Moreira Cancado Mascarenhas Pontes TC, Lima Vieira RA, De Freitas Folly GA, Cacilda Silva F, Pereira de Oliveira FL, et al. The consumption of acai pulp changes the concentrations of plasminogen activator inhibitor-1 and epidermal growth factor (egf) in apparently healthy women. *Nutr Hosp*, 2015;32(2):931-45.
73. Stull AJ, Cash KC, Johnson WD, Champagne CM, Cefalu WT. *J Nutr*, 2010; 140(10):1764-8.
74. Moazen S, Amani R, Homayouni Rad A, Shahbazian H, Ahmadi K, Taha Jalali M. Effects of freeze-dried strawberry supplementation on metabolic biomarkers of atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab*, 2013;63(3):256-64.