

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS  
ALIMENTOS  
ÁREA: BROMATOLOGIA

HELENA RUDGE DE MORAES BARROS

**Efeito dos compostos fenólicos do camu-camu e do cupuaçu  
no desenvolvimento da obesidade e diabetes mellitus tipo 2**

SÃO PAULO  
2015



HELENA RUDGE DE MORAES BARROS

**Efeito dos compostos fenólicos do camu-camu e do cupuaçu no desenvolvimento da obesidade e diabetes mellitus tipo 2**

Versão Original

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof Dr Maria Inés Genovese

SÃO PAULO  
2015

**Ficha Catalográfica**

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e  
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Barros, Helena Rudge de Moraes
B277e Efeito dos compostos fenólicos do camu-camu e do cupuaçu no desenvolvimento da obesidade e diabetes mellitus tipo 2 / Helena Rudge de Moraes Barros. - São Paulo, 2015. 165p.
Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental
Orientador : Genovese, Maria Ines
1. Alimento : Composto fenólico : Ciência dos alimentos 2. Frutas 3. Diabetes Mellitus 4. Obesidade I. T. II. Genovese, Maria Ines, orientador.
641 CDD

## RESUMO

BARROS, H. R. M. **Efeito dos compostos fenólicos do camu camu e do cupuaçu no desenvolvimento da obesidade e diabetes mellitus tipo 2.** 2015. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A incidência da obesidade e do diabetes do tipo 2 tomou proporções epidêmicas nos últimos anos, atingindo bilhões de indivíduos em todo o mundo. A descoberta de formas inovadoras capazes de reduzir as alterações metabólicas associadas a estas doenças é fundamental para minimizar o seu impacto na qualidade de vida da população e na economia dos países. Muitos estudos têm demonstrado que os compostos bioativos de alimentos possuem efeitos benéficos à saúde. O camu-camu e o cupuaçu são frutas nativas da região amazônica com potencial agroeconômico ainda inexplorado, que contêm um grande número de compostos fitoquímicos que podem atuar sobre o metabolismo corporal. Desta forma, o objetivo deste estudo foi verificar os efeitos dos compostos fenólicos de extratos do camu-camu e do cupuaçu no desenvolvimento da obesidade e do diabetes tipo 2 em ensaios *in vivo* e *in vitro*, e identificar os possíveis metabólitos envolvidos nestes efeitos. Os extratos ricos em compostos fenólicos da polpa comercial destes frutos foram extraídos em fase sólida, caracterizados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE/DAD) e avaliados quanto à inibição da atividade de enzimas digestivas *in vitro*. Os extratos obtidos foram então testados em duas diferentes concentrações (2,25 e 4,5 mg de equivalentes de catequina/Kg de peso corporal para o cupuaçu; 7 e 14 mg de equivalentes de ácido gálico/Kg de peso corporal para o camu camu) em um modelo animal de obesidade e resistência insulínica induzida por dieta com alto teor de lipídios e sacarose em camundongos C57BL/6J. Foram investigados os efeitos destes compostos sobre as homeostases glicídica e lipídica através de análises séricas, testes de tolerância à insulina e à glicose e conteúdo de lipídios hepáticos e fecais. O extrato do camu camu apresentou flavonóis, ácido elágico e elagitaninos em sua composição. A suplementação com o extrato de compostos fenólicos do camu camu reduziu o ganho de peso corporal e diminuiu a intolerância à glicose e à insulina, independente da dose administrada. No entanto, a administração destes extratos não apresentou efeitos sobre o metabolismo lipídico. Estes resultados foram associados a um possível efeito de saciedade, com consequente redução da ingestão da dieta e da glicolipototoxicidade, e com um efeito anti-inflamatório devido à diminuição dos níveis de proteína C reativa. Já o extrato de cupuaçu apresentou flavanóis, flavonas e proantocianidinas em sua composição. A suplementação com o extrato de cupuaçu

na maior dose testada melhorou a homeostase da glicose e principalmente dos lipídios, protegendo o tecido hepático dos danos causados pela dieta com alto teor de lipídios e sacarose. Estes efeitos foram associados à inibição de enzimas digestivas, com consequente menor absorção de lipídios provenientes da dieta, reduzindo assim a resistência à insulina no fígado, a hiperglicemia e a dislipidemia. Ainda, foi avaliada a distribuição de metabólitos no trato gastrointestinal de camundongos após a administração aguda do extrato de cupuaçu. Foi possível identificar a complexa mistura de polifenóis presentes no extrato de cupuaçu ao longo do trato gastrointestinal, que posteriormente foi metabolizada pela microbiota. Entre os metabólitos encontrados estão as agliconas hipolaetina e isoscutelareína, e os metabólitos microbianos da epicatequina como o 3,4-diHPP-2-ol e a 5-(3,4-dihidroxifenil)- $\gamma$ -valerolactona. De acordo com estes resultados, as diferenças na composição de compostos fenólicos encontradas entre os extratos das duas frutas foram responsáveis pelos diferentes resultados nos protocolos *in vivo* e a identificação dos metabólitos microbianos possibilita o conhecimento dos compostos possivelmente implicados nos efeitos benéficos. Novos estudos podem contribuir para um melhor entendimento dos mecanismos, bem como quais metabólitos estão associados aos efeitos benéficos que os compostos presentes nestas duas frutas apresentaram neste estudo.

**Palavras chave** polifenóis, dislipidemia, homeostase da glicose, *theobroma grandiflorum*, *myrciaria dúbia*, metabólitos.

## ABSTRACT

BARROS, H. R. M. **Effects of camu camu and cupuassu phenolic compounds on obesity and type 2 diabetes mellitus development.** 2015. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The incidence of obesity and type 2 diabetes reached epidemic proportions in recent years, arriving to billions of people around the world. The discovery of innovative ways that can reduce the metabolic abnormalities associated with these diseases is essential to minimize its impact on the population's quality of life and the economy of the countries. Many studies have demonstrated that food bioactive compounds have beneficial health effects. Camu-camu and cupuassu are native fruits of the Amazon region with unexplored agroeconomic potential, which contain a large number of phytochemical compounds that can act on body metabolism. Thus, the objective of this study was verify the effects of phenolic compounds of camu-camu and cupuassu extracts on the development of obesity and type 2 diabetes *in vivo* and *in vitro*, and identify the possible metabolites involved in these effects. The phenolic compound-rich extracts were obtained from commercial frozen fruit pulps by solid phase extraction, characterized by high-performance liquid chromatography (HPLC/DAD) and evaluated for inhibition of digestive enzymes activities *in vitro*. Then, the extracts were tested at two different doses (2.25 and 4.5 mg catechin equivalents/kg body weight for cupuassu; 7 and 14 mg of gallic acid equivalents/kg body weight for camu camu) in an animal model (C57BL/6J mice) of obesity and insulin resistance induced by high fat high sucrose diet. The effects of extract supplementation on glucose and lipid homeostasis were assessed by serum analysis, insulin and glucose tolerance tests in mice, and contents of fat in liver and fecal samples. Camu camu extract presented flavonols, ellagic acid and ellagitannins in its composition. Supplementation with camu camu phenolic extract reduced weight gain and decreased glucose and insulin intolerance independent of the dose administered. However, no effects on lipid metabolism were found. These findings were associated with a possible effect of satiety with a consequent reduction in energy intake and glicolipototoxicity, and anti-inflammatory properties. Cupuassu extract presented flavanols, flavones and proanthocyanidins in its composition. Supplementation with cupuacu extract at the highest dose improved glucose homeostasis and plasmatic lipid levels, protecting the liver tissue from damage caused by diet rich in lipids and sucrose. These effects were associated with inhibition of digestive enzymes, with consequent lower absorption of lipids from the diet, thereby reducing the insulin

resistance in the liver, the hyperglycemia and dyslipidemia. Furthermore, the distribution of metabolites in the gastrointestinal tract of mice was evaluated after acute administration of cupuassu extract by HPLC-ESI-QTOF. We identified the complex mixture of polyphenols present in cupuassu extract along the gastrointestinal tract, which was subsequently metabolized by the intestinal microbiota. Among detected metabolites are hypolaetin and isoscutellarein aglycones and microbial metabolites of epicatechin as 3,4-diHPP-2-ol and 5-(3,4-dihydroxyphenyl)- $\gamma$ -valerolactone. According to these results, the differences in the composition of phenolic compounds found between the two fruit extracts were responsible for the different effects *in vivo* and identification of microbial metabolites enables the knowledge of the compounds potentially implicated in the beneficial effects. New studies can contribute to a better understanding of the metabolism and mechanisms of action.

**Keywords:** polyphenols, dyslipidemia, glucose homeostasis, *theobroma grandiflorum*, *myrciaria dúbia*, metabolites.



## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como acúmulo excessivo de gordura corporal prejudicial à saúde de um indivíduo. O índice de massa corporal (IMC) é utilizado para avaliar esse excesso de gordura corporal, sendo indivíduos com IMC entre 25 e 30 considerados com sobrepeso e IMC maior que 30 como obesos (OMS, 2015b). Acredita-se que o desequilíbrio no balanço energético, resultante de fatores ambientais, comportamentais como também de fatores genéticos, é um fator determinante no aumento da incidência da obesidade a qual tomou proporções epidêmicas nos últimos anos atingindo bilhões de indivíduos mundialmente (MANZEL et al., 2014; WANG et al., 2014).

Em 2014, aproximadamente 1,9 bilhão de adultos apresentavam sobrepeso e pelo menos 600 milhões estavam obesos, indicando que a prevalência mundial da obesidade mais do que duplicou entre os anos de 1980 e 2014 (OMS, 2015b). Corroborando com estes dados, a Pesquisa de Orçamentos Familiares- POF 2008-2009 (IBGE, 2010) demonstrou que no Brasil a obesidade cresceu mais de quatro vezes entre os homens, e mais de duas vezes entre as mulheres ao longo de 35 anos. Atualmente, indivíduos adultos com sobrepeso e obesos correspondem a 52,5% e 17,9% da população, respectivamente (BRASIL, 2015a). Ainda, o excesso de peso foi observado em 33,5% das crianças entre cinco e nove anos e em 20,5% dos adolescentes, o que pode repercutir na vida adulta, aumentando ainda mais a prevalência de sobrepeso nos próximos anos (BRASIL, 2015b).

A obesidade está frequentemente associada a alterações metabólicas que levam ao desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 (KAHN; COOPER; DEL PRATO, 2014; OSBORN; OLEFSKY, 2012). O diabetes mellitus tipo 2 representa cerca de 90 a 95% dos casos de diabetes, e caracteriza-se por defeitos na secreção e/ou ação da insulina (ADA, 2014). Dados sobre a prevalência de diabetes tipo 2 no Brasil são escassos, no entanto um estudo recente sobre associação entre excesso de peso e maior prevalência de diabetes tipo 2 demonstrou que 65,5% dos casos de diabetes mellitus foram atribuíveis ao sobrepeso (FLOR et al., 2015). Essa associação torna-se preocupante, uma vez que mais da metade da população do Brasil está acima do peso ideal.

Tanto a obesidade como o diabetes estão associados a hiperglicemia e resistência à insulina; altas concentrações de lipídios nos tecidos; produção endotelial de espécies reativas

de oxigênio; defesas antioxidantes inadequadas e inflamação crônica (LAY et al., 2014; MCARDLE et al., 2013; VAN GREEVENBROEK; SCHALKWIJK; STEHOUWER, 2013). Estas alterações levam ao desenvolvimento de outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, doença hepática gordurosa não alcoólica e vários tipos de câncer (ROVIRA-LLOPIS et al., 2014; MEYDANI; HASAN, 2010; TCHERNOF; DESPRÉS, 2013), o que determina a elevação da morbimortalidade e a diminuição da qualidade de vida das populações, e conseqüentemente, gera maiores custos dos sistemas de saúde, sendo assim consideradas como os maiores problemas de saúde pública no mundo (DEE et al., 2014; IMES; BURKE, 2014).

Por outro lado, ensaios clínicos e epidemiológicos têm estabelecido uma correlação inversa entre a ingestão de frutas, legumes e verduras e a ocorrência de DCNT (BOHN, 2014; LIU et al., 2014; VON RUESTEN et al., 2013). As frutas, legumes e verduras fornecem compostos bioativos como fibras, vitaminas, minerais, carotenoides e compostos fenólicos que promovem benefícios à saúde e reduzem o risco de desenvolvimento dessas doenças (SLAVIN; LLOYD, 2012; TORRES-FUENTES et al., 2014). Entre estes diferentes compostos bioativos presentes nos vegetais, os compostos fenólicos destacam-se por suas propriedades antioxidante, antiinflamatória, e mais recentemente por seus efeitos sobre a sinalização celular, a expressão gênica e a microbiota intestinal, mecanismos importantes na prevenção do desenvolvimento de diabetes tipo 2 e da obesidade (ANHÊ et al. 2013, GARCÍA-CONESA, 2015; HANHINEVA et al., 2010; MEYDANI; HASSAN, 2010; XIAO; HÖGGER, 2015; WILLIAMSON, 2013).

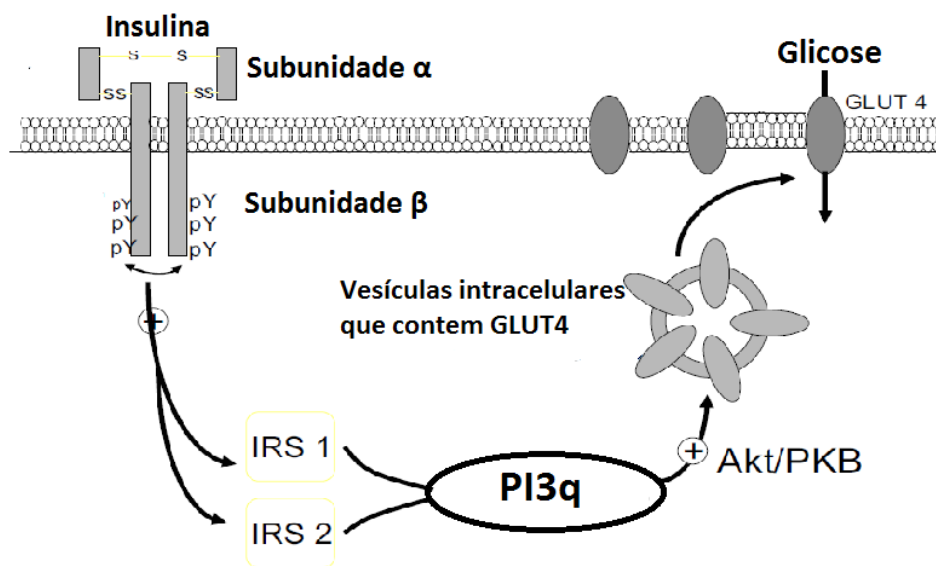
## 1.1 OBESIDADE ASSOCIADA AO DIABETES TIPO 2

Como descrito anteriormente, a obesidade está associada a uma variedade de resultados adversos à saúde, tais como a resistência à insulina, principal preditor do desenvolvimento de diabetes tipo 2. A resistência à insulina é definida como uma resposta inadequada aos efeitos fisiológicos da insulina circulante por tecidos-alvo, tais como músculo esquelético, fígado e tecido adiposo (KALUPAHANA; MOUSTAID-MOUSSA; CLAYCOMBE, 2012; SCHENK; SABERI; OLEFSKY, 2008). O mecanismo envolvido na falha da ação da insulina ainda não é totalmente conhecido. Contudo, alterações moleculares

na via de sinalização da insulina são determinantes no estado de resistência à insulina em tecidos periféricos (PAULI et al., 2009).

A insulina é um hormônio polipeptídico anabólico produzido pelas células  $\beta$  pancreáticas, cuja síntese é ativada pelo aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos após as refeições. Seus efeitos metabólicos imediatos incluem: aumento da absorção de glicose, principalmente em tecido muscular e adiposo; aumento da síntese de proteínas, ácidos graxos e glicogênio; bem como inibição da produção hepática de glicose, da lipólise no tecido adiposo e da proteólise no tecido muscular (FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014; HANHINEVA et al., 2010).

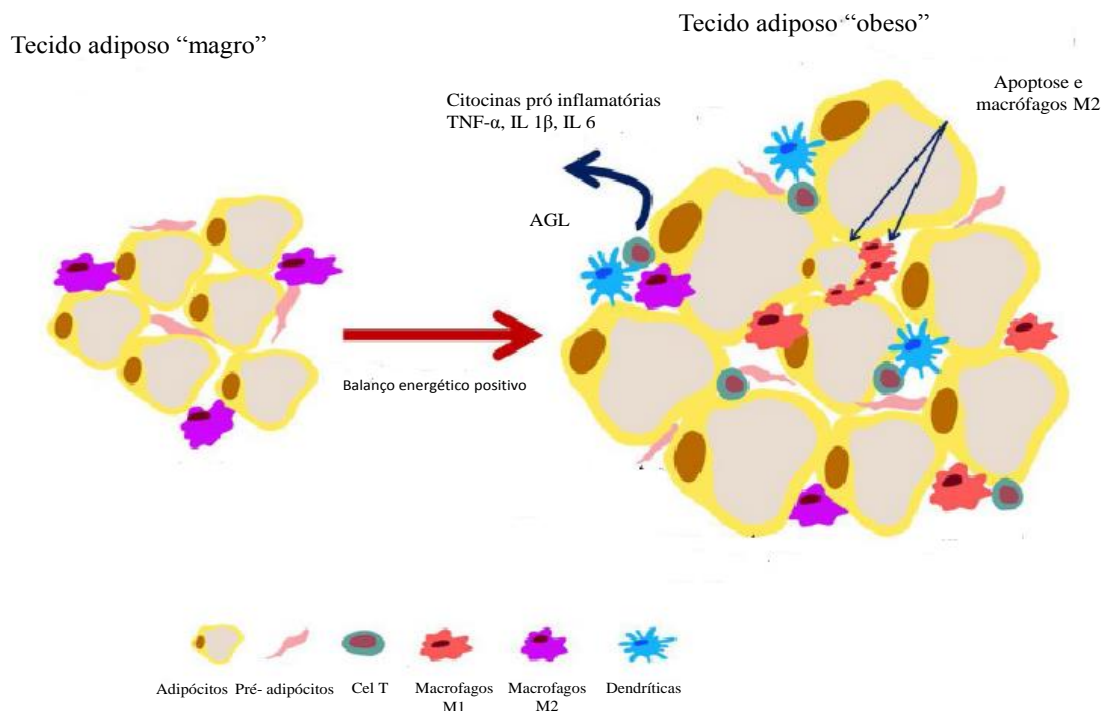
A sinalização intracelular da insulina inicia com sua ligação a um receptor específico de membrana, denominado receptor de insulina (IR). A ativação do IR resulta em fosforilação em tirosina de diversos substratos, incluindo substratos do receptor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2). A fosforilação das proteínas IRS promovem a ativação de outra proteína citosólica, denominada fosfatidilinositol 3-quinase (PI3q). A ativação da PI3q aumenta a fosforilação em serina da proteína quinase B (Akt) e isso permite o transporte de glicose no músculo e no tecido adiposo, através da translocação da proteína de transporte da glicose -4 (GLUT-4) para a membrana celular. A translocação do GLUT-4 para a membrana permite então a entrada de glicose por difusão facilitada (CHOI; KIM, 2010; SCHENK; SABERI; OLEFSKY, 2008).



**Figura 1.** Via de sinalização da insulina (Fonte: FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014).

O tecido adiposo humano é um tecido bem vascularizado e innervado, que além dos adipócitos (células mais abundantes), é composto por uma fração de células estromais, constituída por pré-adipócitos, células endoteliais e numerosas células do sistema imunológico incluindo macrófagos, células T e células dendríticas (ITOH et al., 2011; MCARDLE et al., 2013). Antes considerado apenas como órgão de armazenamento de energia, atualmente é reconhecido como órgão multifuncional, produtor e secretor de inúmeros peptídeos e proteínas bioativas (adipocinas), e mantém intensa comunicação com os demais órgãos e sistemas orgânicos. As adipocinas (leptina, adiponectina, resistina, proteína estimuladora de ascilação - ASP, fator de necrose tumoral - TNF- $\alpha$ , interleucina-6 - IL-6 e o sistema vascular angiotensinogênio - PAI-1) influenciam uma variedade de processos fisiológicos, entre eles, o controle da ingestão alimentar, a homeostase energética, a sensibilidade à insulina, a proteção vascular, a regulação da pressão, a coagulação sanguínea e a inflamação. Alterações na secreção dessas adipocinas, consequentes à hipertrofia e/ou hiperplasia dos adipócitos, podem estar relacionadas à gênese do processo fisiopatológico da obesidade e suas complicações (OUCHI et al., 2011; SHOELSON; HERRERO; NAAZ, 2007).

Em condições de excesso de nutrientes, o tecido adiposo se expande e os adipócitos se tornam hipoperfundidos, o que leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo local e hipóxia em algumas regiões do tecido (EMANUELA et al., 2012). Isso promove a secreção de proteínas quimiotáticas para monócitos (MCP-1) e de citocinas pró-inflamatórias, ocasionando então a infiltração de células do sistema imune como monócitos, que em seguida diferenciam-se em macrófagos. A expansão dos adipócitos também diminuí o número de células T regulatórias e aumenta o número de células T<sub>H</sub>1, que por sua vez levam à polarização de macrófagos do tipo M2 “alternativamente ativados” para um fenótipo pró-inflamatório chamado de “classicamente ativados” ou M1, aumentando assim a secreção de citocinas inflamatórias como TNF-  $\alpha$ , IL-1b e IL-6 (PATEL, BURAS, BALASUBRAMANYAM, 2013; MCARDLE et al., 2013).



**Figura 2.** Expansão do tecido adiposo e infiltração de células imunitárias em condições de excesso de energia (Adaptado de McArdle et al., 2013).

Com o remodelamento do tecido, a capacidade de estocar lipídios se torna prejudicada resultando no extravasamento de ácidos graxos livres para a circulação. O excesso de ácidos graxos circulantes leva ao acúmulo de triacilglicerídeos e de metabólitos dos ácidos graxos (diacilglicerol, acetil-CoA e ceramidas) ectopicamente em tecidos como fígado, músculo esquelético e pâncreas (SAMUEL; SHULMAN, 2012; STINKENS et al., 2015). Esta condição de lipotoxicidade, inflamação crônica e liberação de citocinas inflamatórias ativam quinases como a quinase I $\kappa$ B (I $\kappa$ K), a proteína quinase C (PKC), a Jun N-terminal quinase (JNK) e a *mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1/S6K), que por sua vez promovem a fosforilação em serina dos IRS, fazendo com que a ativação de proteínas-chave da via da insulina seja prejudicada, contribuindo assim para o desenvolvimento da resistência à insulina nos tecidos periféricos (EMANUELA et al., 2012; FESTUCCIA et al., 2014; FREITAS; CESCHINI; RAMALLO, 2014; OSBORN; OLEFSKY, 2012).

Portanto, em indivíduos obesos, o tecido adiposo se torna disfuncional principalmente pela hipertrofia dos adipócitos, infiltração de macrófagos e distúrbios na secreção de adipocinas, que levam ao desenvolvimento de um estado de inflamação crônica e a um

acúmulo excessivo de gordura em tecidos periféricos e que juntos podem resultar em resistência à insulina e, finalmente, no aumento de glicose plasmática.

Sob concentrações elevadas de glicose plasmática, as células  $\beta$  pancreáticas respondem à demanda aumentada da insulina por vários mecanismos que incluem o aumento da secreção da insulina, hipertrofia de células  $\beta$  existentes e formação de novas células. A hiperglicemia e hiperlipidemia por períodos prolongados (glicolipotoxicidade), comuns na obesidade, conduzem à deficiência orgânica das células  $\beta$  pancreáticas, refletida na resistência à insulina autócrina, na expressão diminuída dos genes envolvidos na produção da insulina, na diminuição de células  $\beta$  causada por apoptose e finalmente na secreção inadequada de insulina. Conseqüentemente, a deficiência de insulina produzida no pâncreas relativa à obesidade é consequência do dano celular e da ineficiência na síntese de insulina, acarretando o desenvolvimento do diabetes tipo 2 (ALEJANDRO et al, 2015; BENSELLAM; LAYBUTT; JONAS, 2012).

## 1.2 DIETA, MICROBIOTA E INFLAMAÇÃO

A importância da nutrição para a prevenção e gestão de doenças crônicas é bem conhecida (OMS, 2015a). A dieta ocidental, caracterizada pelo excesso de alguns nutrientes específicos como gordura saturada ou carboidratos de rápida absorção e pela alta densidade energética, tem sido implicada no risco de desenvolvimento da resistência à insulina, doenças cardiovasculares e doenças do sistema imune. Tanto nutrientes específicos como o excesso de energia tem sido associados com estresse oxidativo e com o aumento de biomarcadores inflamatórios, mesmo em indivíduos saudáveis (EGGER DIXON, 2014; MANZEL et al., 2014; LÓPEZ-ALARCÓN et al., 2014).

A ingestão de carboidratos de rápida absorção, como a sacarose e o xarope de milho com alto teor de frutose, causa um rápido aumento dos níveis de glicose e insulina plasmáticos, e estão associados a alterações na produção de hormônios da saciedade (leptina e grelina) e nos níveis de ácidos graxos livres circulantes, bem como ao estresse oxidativo e ao aumento de citocinas pró inflamatórias como IL-6, IL-18, e TNF- $\alpha$  (MYLES, 2014; JAMMEEL et al., 2014).

Entre os efeitos potencialmente prejudiciais do consumo de gorduras em excesso estão as alterações nos lípidos das membranas de células do sistema imunológico, a ativação dos

sistemas de prostaglandinas, e a sua capacidade para desencadear diretamente um processo inflamatório (MYLES, 2014). Altas concentrações de gorduras saturadas interagem com receptores do sistema imunológico chamados *toll like receptors* (TLR), que também funcionam como mediadores da via inflamatória, interferindo na ação da insulina e em sinais mediados por hormônios controladores da fome e do gasto energético, resultando em obesidade (JOHNSON; OLEFSKY, 2013; HIRAI et al., 2010).

Atualmente, sabe-se que a microbiota intestinal influencia diversos processos imunitários e metabólicos, e mudanças em seu ecossistema podem contribuir para o desenvolvimento de obesidade e resistência à insulina (FALLUCA et al., 2014; MANZEL et al., 2014). Estudos tem demonstrado que dietas ricas em gorduras e açúcares são capazes de modular a microbiota, aumentando a quantidade de microorganismos patogênicos, alteração conhecida como disbiose (MYLES, 2014; TREMAROLI; BACKHED, 2012). Com isso ocorre o aumento da produção de lipopolissacarídeos (LPS) derivados de bactérias gram negativas, que apresentam efeitos semelhantes aos das gorduras, interagindo com os TLRs e acionando as vias inflamatórias e a endotoxemia (DELZENNE et al., 2015; TORRES-FUENTES et al., 2014; MYLES, 2014).

Adicionalmente, as dietas ricas em gorduras e a própria endotoxemia local podem reduzir a expressão de proteínas epiteliais das *tigh junctions*, aumentando assim a permeabilidade intestinal, o que facilitaria a entrada de lipopolissacarídeos na circulação sistêmica, bem como a entrada de lipídios (BOHN, 2014; CARDONA et al., 2013). Assim, a microbiota intestinal pode influenciar a absorção de nutrientes tanto pelo aumento da permeabilidade intestinal quanto pelo desencadeamento de um mecanismo que leva à secreção do peptídeo YY que está envolvido na inibição da motilidade intestinal, retardando o trânsito intestinal (FALLUCA et al., 2014) .

Portanto, tanto o excesso de nutrientes quanto a qualidade destes estão associados à disbiose, aumento da secreção de citocinas e células imunes e inflamação crônica, podendo assim interferir na sinalização da insulina, resultando em resistência à insulina e obesidade.

### 1.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS FENÓLICOS, DIABETES TIPO 2 E OBESIDADE

Entre os compostos bioativos presentes nos vegetais estão os compostos fenólicos.

Estes podem ser definidos como substâncias que possuem um anel aromático com um ou mais grupos hidroxila, e normalmente encontram-se conjugados com mono e polissacarídeos (CARDONA et al., 2013; REIN et al., 2013).

Os compostos fenólicos são produtos do metabolismo secundário dos vegetais e lhes conferem sabor e cor, assim como possuem funções de defesa contra herbívoros e infecções microbianas, contra as radiações ultra-violeta do sol, podendo também atuar como atrativo para insetos polinizadores e como agentes alelopáticos (DEL RIO et al., 2013; MARÍN et al., 2015). Já em animais e humanos, as propriedades benéficas destes compostos podem ser atribuídas à sua capacidade de sequestrar os radicais livres, de modular a sinalização celular e de influenciar a expressão de genes relacionados ao desenvolvimento de DCNT (FRAGA; OTEIZA, 2011; THILAKARATHNA; RUPASINGHE, 2013).

Além das propriedades antioxidantes, estudos mais recentes têm demonstrado que os compostos fenólicos podem, ainda, influenciar a homeostase metabólica, bem como a composição da microbiota intestinal, mecanismos importantes na prevenção e tratamento do diabetes tipo 2 e da obesidade. Entre os possíveis mecanismos relacionados a estes benefícios destacam-se: a inibição da digestão e da absorção dos carboidratos e dos lipídios no intestino; a regulação dos níveis de hormônios intestinais, pancreáticos e das adipocinas; a modulação da produção hepática da glicose; a ativação dos receptores de insulina; a inibição da diferenciação e proliferação dos adipócitos; efeitos prebióticos e redução da inflamação crônica (ANHÊ et al., 2013; GARCÍA-CONESA, 2015; HANHINEVA et al., 2010; MEYDANI; HASAN, 2010; NEYRINCK et al., 2013; HIRAI, 2010; WANG et al., 2014; WILLIAMSON, 2013; YUN, 2010).

Devido a estas propriedades, alimentos de origem vegetal, bem como seus extratos e os próprios compostos fenólicos têm sido investigados como adjuvantes aos tratamentos utilizados para reduzir as alterações metabólicas desencadeadas pela obesidade e diabetes (MUNIR et al., 2013). Um grande número de estudos tem demonstrado que ácidos fenólicos, flavonoides e taninos apresentam efeitos benéficos como a redução do ganho de peso corporal e dos níveis de lipídios e glicose circulantes, a melhora da sensibilidade à insulina, a diminuição da pressão arterial e da inflamação crônica em modelos animais de obesidade e/ou diabetes (GARCÍA-CONESA, 2015).

Entre os alimentos mais estudados e seus possíveis benefícios em humanos estão: as *berries* (ricas em antocianinas e elagitaninos), relacionadas à modificação das concentrações de biomarcadores inflamatórios (JOSEPH; EDIRISINGHE; BURTON-FREEMAN, 2014); o chá verde, relacionado à redução dos níveis de lipídios, glicose e insulina plasmáticos



(JOHNSON; BRYANT; HUNTLEY, 2012; LIU et al., 2013; ZHENG et al., 2013) e o cacau e seus derivados (rico em flavan-3-ols e proantocianidinas), associados à melhora da pressão arterial, da resistência à insulina, da função plaquetária e dos níveis de lipídios circulantes (LATHAM; HENSEN; MINOR.,2014). No entanto, estudos com humanos apresentam resultados divergentes e não conclusivos principalmente devido à utilização de controles inadequados, bem como caracterização deficiente dos alimentos ou fontes de compostos fenólicos estudados.

Em geral, existem significantes evidências que o consumo regular destes compostos pode contribuir para a redução ou prevenção de algumas alterações metabólicas que acompanham o diabetes e a obesidade. Apesar do aumento do número de estudos com animais e humanos, algumas questões fundamentais permanecem sem respostas, como as doses, os mecanismos e quais moléculas são realmente responsáveis por estes efeitos. Portanto, um importante tópico para esclarecer estas questões seria a metabolização destes compostos, ou seja, a biodisponibilidade.

#### 1.4 BIODISPONIBILIDADE DE COMPOSTOS FENÓLICOS

Anteriormente foi demonstrado que dietas ricas em compostos fenólicos estão associadas com a menor incidência de obesidade e diabetes mellitus tipo 2. No entanto, a quantidade de polifenóis presentes nos alimentos não reflete necessariamente a quantidade absorvida e metabolizada pelo organismo. A biodisponibilidade (absorção, metabolismo e excreção) de compostos fenólicos varia largamente de um polifenol para outro, ou seja, os polifenóis mais abundantes de nossa dieta não são necessariamente os que levam às maiores quantidades de metabólitos ativos aos tecidos (MANACH et al., 2004). Com isso, nos últimos anos, tornou-se extremamente importante compreender a biodisponibilidade de compostos fenólicos no organismo humano, sendo um passo essencial para a compreensão de sua atividade biológica em tecidos-alvo (DEL RIO et al., 2013; ZANOTTI et al., 2014).

A maioria dos compostos fenólicos se encontra na forma glicosilada ou como polímeros, e portanto precisam ser hidrolisados através da ação de enzimas digestivas e da microflora bacteriana antes de serem absorvidos (BOHN, 2014; REIN et al., 2013). Apesar de alguns estudos terem demonstrado que alguns compostos fenólicos como as antocianinas e alguns ácidos fenólicos podem ser absorvidos no estômago, o primeiro órgão fortemente

envolvido na digestão e modificação de polifenóis é o intestino delgado (LEWANDOWSKA et al. 2013).

Normalmente, a absorção de polifenóis glicosídeos consiste na clivagem dos compostos através da ação da lactase floridzina hidrolase (LPH) presente na borda em escova das células epiteliais do intestino e posterior liberação da aglicona. A aglicona liberada pode então entrar nas células epiteliais por difusão passiva (CHEN et al., 2014; LEWANDOWSKA et al., 2013). Um mecanismo alternativo a este envolve a absorção dos glicosídeos sem prévia hidrólise, através dos transportadores de glicose sódio dependente (SGLT1) presentes na borda em escova das células epiteliais e posterior desglicosilação pela ação da  $\beta$ -glicosidase citosólica (CBG) (MARÍN et al., 2015; RODRIGUEZ-MATEOS et al., 2014).

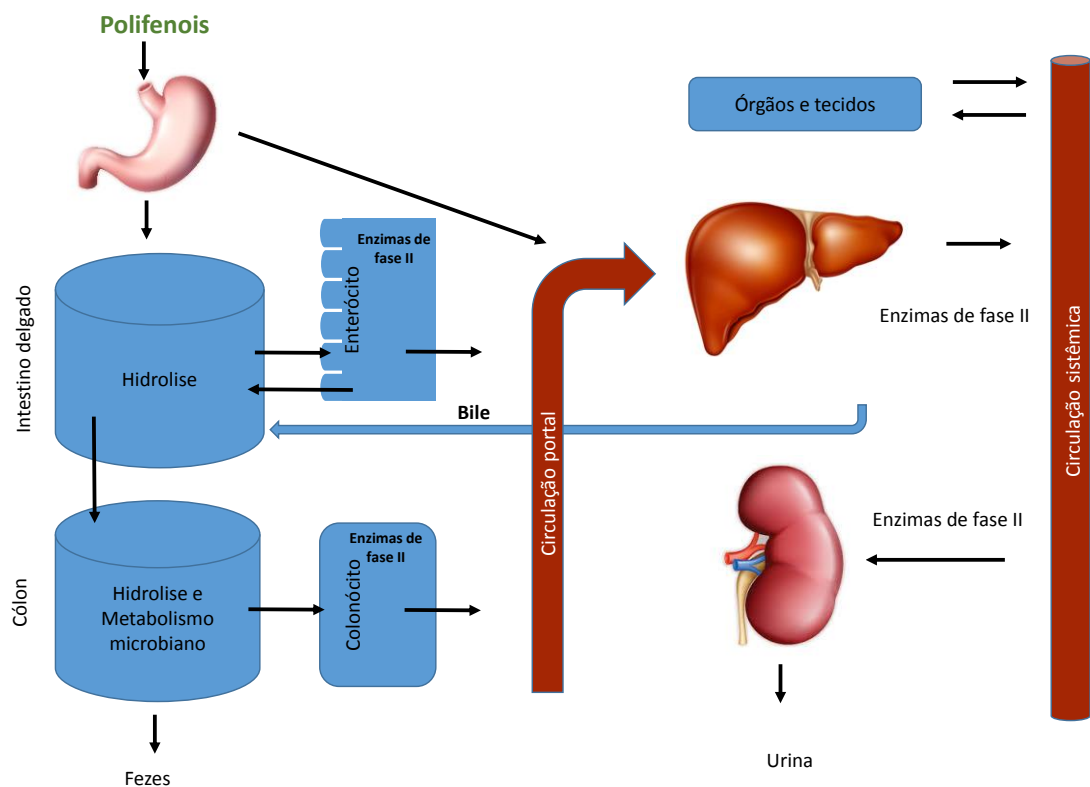
Uma vez nos enterócitos, as agliconas passam pela ação enzimática de fase II formando metabólitos sulfatados, glicuronados ou metilados. Subsequentemente, os metabólitos conjugados podem retornar ao lúmen intestinal através do efluxo destes compostos ou entrar na circulação portal alcançando rapidamente o fígado (DEL RIO et al., 2013). No fígado, estes metabólitos estão sujeitos a um novo metabolismo de fase II, e voltam então para o intestino delgado através da excreção biliar ou seguem para a circulação sistêmica (CHEN et al., 2014).

Contudo, estima-se que apenas uma pequena parte dos polifenóis ingeridos (5-10%) é efetivamente absorvida (ZANOTTI et al., 2014). O remanescente de polifenóis não modificados (90-95%), em conjunto com os conjugados excretados para o lúmen intestinal através da bÍlis ou do efluxo dos enterócitos, prossegue então através do trato gastrointestinal e se acumula no intestino grosso, onde são expostos à ação da microbiota intestinal (ANHÊ et al., 2015; CARDONA et al., 2013).

O cólon é um grande ecossistema capaz de modificar estruturalmente compostos polifenólicos, conduzindo à produção de metabólitos com diferentes relevâncias fisiológicas. A microbiota intestinal é responsável pela degradação de compostos fenólicos a compostos de baixo peso molecular, que podem ser mais absorvíveis que suas contrapartes originais encontradas em alimentos de origem vegetal. Esta transformação ocorre através de múltiplos passos como hidrólise de ésteres e glicosídeos, desmetilação, desidroxilação, e descarboxilação por diferentes bactérias (SELMA; ESPÍN; TOMÁS-BARBERAN, 2009). Metabólitos produzidos no intestino grosso, subsequentemente, são submetidos novamente ao metabolismo de fase II localmente e/ou no fígado após a absorção (RODRIGUEZ-MATEOS et al., 2014). Eles, então, entram na corrente sanguínea, atingem tecidos periféricos, e, finalmente, são excretados na urina em quantidades substanciais, ultrapassando largamente a

quantidade de metabólitos excretados pelo trato gastrointestinal (CROZIER; DEL RIO; CLIFFORD, 2010; DEL RIO et al., 2013).

Portanto, os metabólitos fenólicos provenientes de degradação microbiana acrescidos da conjugação de fase II podem representar os verdadeiros responsáveis pelos efeitos sobre a saúde derivados do consumo de alimentos ricos em polifenóis. Além disso, estima-se que após o consumo de uma dieta rica em vegetais (frutas, cereais e legumes) e seus derivados (suco, café e chá), a ingestão de polifenóis chegue a mais de 1 g por dia (LANDETE, 2012), porém as concentrações plasmáticas não ultrapassam de nM (HOLMAN, 2014). Assim, o trato gastrointestinal, bem como a microbiota se tornam alvos importantes dos possíveis efeitos metabólicos desses compostos (ANHÊ et al., 2015; FRAGA; OTEIZA, 2011; WILLIAMSON, 2013).



**Figura 3.** Rotas de absorção e metabolismo dos polifenóis e seus metabólitos (Adaptado de Marín et al., 2015).

## 1.5 CAMU-CAMU E CUPUAÇU

O camu-camu (*Myrciaria dubia* H. B. K. Mc Vaugh), pertencente à Myrtaceae, e o cupuaçu (*Theobroma grandiflorum* Willd. Ex Spreng. K. Shum), pertencente à Sterculiaceae, são frutas nativas do Brasil encontradas principalmente na região amazônica, como também, em outros países da América do Sul como Colômbia, Peru e Venezuela (CHIRINOS et al., 2011; VENTURIERI, 2011).

A polpa do fruto do camu-camu é macia e suculenta, e no Brasil seu consumo se limita apenas à região norte onde a comercialização da fruta e da polpa congelada é mais comum. Na Amazônia peruana, o camu-camu é bastante consumido, sendo utilizado para o preparo de refresco, sorvete, picolé, geleia, doce, licor, ou para conferir sabor a tortas e sobremesas (ALVES, 2002). No entanto, o camu-camu tem despertado interesse pelo seu elevado teor de vitamina C (2606 mg por 100 g de fruto), superior ao teor encontrado em outras frutas consideradas ricas nesta vitamina como acerola, caju e frutas cítricas (ALVES et al., 2002; ZANATTA et al., 2005). Atualmente, derivados do camu-camu, tais como o extrato, polpa e suco têm como principais importadores países da União Europeia e o Japão (AKTER et al., 2011).



**Figura 4.** Frutos de camu camu (Fonte: <http://amazonorigins.com/camu-fruit/>).

Além da vitamina C, estudos mais recentes têm demonstrado que o camu-camu é também uma importante fonte de outros compostos bioativos, como os compostos fenólicos e os carotenoides (CHIRINOS et al., 2010; FRACASSETI et al., 2013; ZANATTA; MERCADANTE, 2007). Gonçalves et al. (2010) e Rufino et al. (2010) compararam o teor de compostos fenólicos totais e a capacidade antioxidante do camu-camu com diversas outras frutas nativas do Brasil, e observaram que o camu-camu apresentou os maiores valores em

ambos estudos. Entre os compostos fenólicos foram identificados ácidos fenólicos como o ácido gálico, flavonoides como catequina; quercetina, kaempferol, naringenina, eriodictiol e antocianinas como a cianidina-3-glicosídeo e a delphinidina-3-glicosídeo, e altos teores de taninos como os elagitaninos (AKTER et al., 2011; FRACASSETI et al., 2013).

Uma vez que o camu camu apresenta alto teor de compostos fenólicos, alguns estudos foram realizados visando verificar os possíveis efeitos benéficos do camu camu e seus derivados. A ingestão do extrato camu camu melhorou o perfil lipídico e reduziu o estresse oxidativo de ratos com diabetes induzida por estreptozotocina (Gonçalves et al., 2014), e a ingestão do suco de camu camu por ratos com obesidade induzida por glutamato foi capaz de reduzir os níveis plasmáticos de glicose, insulina e lipídios (NASCIMENTO et al., 2013). Outros estudos demonstraram propriedades antiinflamatórias (INOUE et al., 2008; YAZAWA et al., 2011) hepatoprotetivas (AKACHI et al., 2010) e antimicrobianas (MYODA et al., 2010), o que sugere que este fruto pode ser utilizado como um ingrediente funcional no controle de doenças crônicas ligadas à obesidade.

Já o cupuaçu apresenta uma polpa branco-amarelada de sabor forte muito apreciado pelas comunidades locais. Dentre os frutos amazônicos, é o fruto que reúne melhores condições de aproveitamento industrial e sua polpa possui grandes possibilidades de utilização na indústria de alimentos. A polpa é utilizada na elaboração de suco, iogurte, sorvete, creme, licor, torta, geleia, compota, biscoito, e outros doces. As sementes podem ser utilizadas para a elaboração do cupulate, produto com características nutritivas e organolépticas similares ao chocolate, e a gordura tem sido utilizada na indústria de cosméticos (GENOVESE; LANNES, 2009; OLIVEIRA; GENOVESE, 2013; PUGLIESE et al., 2013).



**Figura 5:** Fruto do cupuaçu (Fonte: <http://www.frutosdobrasil.com.br/en/momento-natural/dicas/novidades-sobre-o-cupuacu>).

A busca de novos produtos e sabores exóticos levou o cupuaçu a conquistar mercados internacionais. O interesse comercial nesta fruta expandiu sua produção no Brasil para outros estados como a Bahia, promovendo o desenvolvimento de comunidades locais e indústrias e incentivando novas pesquisas. Além disso, o cultivo do cupuaçu propicia a formação de consórcios com outras plantas, permitindo bons resultados econômicos e ecológicos, despontando como um importante produto agrícola (LANNES; MEDEIROS, 2003; LOPES; PEZOA-GARCIA; AMAYA-FARFÁN, 2008).

Entre os compostos fenólicos identificados no cupuaçu estão os flavonoides e os taninos. Entre os flavonoides foram identificados a epicatequina, e os derivados glicuronados e sulfatados da isoscutelareína e da hipolaetina, sendo que a hypolaetina-3'-metil éster 8-O-β-D-glucuronídeo-3"-sulfato nunca foi descrita em outras frutas na literatura. Entre os taninos foram identificadas as proantocianidinas, que são oligômeros de flavonoides como a catequina, epicatequina, galocatequina e a epigalocatequina (YANG et al, 2003; PUGLIESE et al., 2013).

Quanto aos efeitos biológicos, estudos recentes avaliaram o efeito da ingestão crônica de líquido de cupuaçu sobre o estresse oxidativo e perfil lipídico de ratos com diabetes induzido por estreptozotocina (OLIVEIRA; GENOVESE, 2013); e sobre alterações metabólicas associadas a uma dieta com alto teor de lipídios (OLIVEIRA; ROGERO e GENOVESE, 2015). A suplementação de líquido de cupuaçu melhorou o perfil de lipídios plasmáticos, as defesas antioxidantes, a intolerância à glicose e reduziu danos ao fígado. Estes resultados sugerem que o cupuaçu pode minimizar as alterações metabólicas causadas pelo diabetes e por uma dieta inadequada, representando uma possível alternativa para diminuir o risco de desenvolvimento de DCNT.

## 1.6 JUSTIFICATIVA

A incidência da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 aumentou drasticamente nos últimos anos, sendo consideradas como epidemia global e um desafio das nossas sociedades. Estas doenças afetam diversos órgãos e tecidos como músculo, fígado, tecido adiposo, pâncreas, células inflamatórias e defesas contra o estresse oxidativo intracelular, aumentando também a incidência de várias outras doenças que reduzem a expectativa de vida e acarretam um grande aumento nos custos dos sistemas de saúde.

Os tratamentos medicamentosos a partir de drogas como orlistat e sibutramina apresentam resultados somente a curto prazo, além de efeitos colaterais e altos custos. Por outro lado, muitos estudos têm demonstrado que os compostos bioativos de alimentos podem influenciar o metabolismo corporal, podendo então auxiliar na diminuição do risco de desenvolvimento da obesidade e do diabetes tipo 2. Embora estes compostos bioativos possam ser encontrados naturalmente em frutas e outros vegetais, a população em geral ainda não consome o número de porções recomendado pelos guias alimentares. Neste contexto, o incentivo ao consumo regular de alimentos de origem vegetal, bem como de seus derivados é particularmente justificado.

O camu-camu e o cupuaçu são frutas nativas da região amazônica com potencial agroeconômico ainda inexplorado, que contêm um grande número de compostos fitoquímicos que podem atuar sobre o metabolismo corporal. O estudo dos efeitos dos extratos purificados de compostos fenólicos desses frutos no desenvolvimento da obesidade e do diabetes tipo 2 pode trazer informações importantes para futuras intervenções contra o desenvolvimento de DCNT.

## 5. CONCLUSÕES

Os extratos ricos em compostos fenólicos do camu camu e do cupuaçu foram caracterizados quanto ao teor de compostos fenólicos totais, proantocianidinas e flavonoides. O extrato de cupuaçu apresentou flavanóis como a epicatequina, flavonas como os derivados glicuronados da hypolaetinas e da isoscutelareina, e proantocianidinas como procianidina B2. Já extrato do camu camu apresentou flavonóis como a quercetina e a miricetina, o ácido elágico e as proantocianidinas em sua composição.

O extrato do cupuaçu apresentou efetiva capacidade inibitória da enzima lipase pancreática *in vitro*, o que foi comprovado pelo aumento da excreção de lipídios fecais no experimento biológico. Já o extrato de camu camu apresentou inibição da atividade da lipase pancreática *in vitro*, porém a dose administrada não apresentou efeitos significativos em relação a excreção de lipídios fecais.

A suplementação crônica do extrato de cupuaçu na maior dose testada melhorou a glicemia de jejum e a homeostase dos lipídios, protegendo o tecido hepático dos danos causados pela dieta com alto teor de lipídios e sacarose. Estes efeitos foram associados à inibição de enzimas digestivas comprovado pelo aumento da excreção de lipídios nas fezes, com conseqüente menor absorção de lipídios provenientes da dieta, reduzindo assim a resistência à insulina e o estresse oxidativo no fígado, a hiperglicemia e a dislipidemia.

A suplementação crônica do extrato de compostos fenólicos do camu camu reduziu o ganho de peso corporal, melhorou a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina independente da dose administrada. No entanto, não apresentou efeitos sobre o metabolismo lipídico. Estes resultados foram associados a um possível efeito de saciedade, com conseqüente redução da ingestão da dieta, e com a diminuição dos níveis de proteína C reativa.

Portanto, as diferenças da composição de compostos fenólicos encontradas entre os extratos das duas frutas foram responsáveis pelos diferentes resultados nos protocolos *in vivo*.

O modelo de biodisponibilidade *in vivo* permitiu verificar a distribuição e a formação de metabólitos no trato gastrointestinal de camundongos a partir da administração do extrato



de compostos fenólicos do cupuaçu por gavagem. Os compostos “originais” presentes no extrato foram identificados em diferentes tecidos gastrointestinais, principalmente no estômago e intestino delgado, onde poderiam exercer os efeitos benéficos observados em alguns estudos. A diminuição da concentração destes compostos ao longo do trato gastrointestinal (cólon e ceco) se deve possivelmente à transformação destes compostos pela microbiota. As flavonas glicuronadas foram hidrolizadas a agliconas, enquanto que as proantocianidinas e epicatequina foram transformadas em diarilpropanol e 5-(3,4-dihidroxifenil)- $\gamma$ -valerolactona. A metabolização destes compostos a ácidos fenólicos, como comumente descrito na literatura, não foi observada, o que pode ter ocorrido devido à presença de diferentes polifenóis na matriz que podem ter interferido nessa metabolização. Estudos adicionais com uma dose mais alta ou um tratamento mais longo poderiam proporcionar uma melhor compreensão do metabolismo de extracto de cupuaçu.

O consumo da fruta e/ou dos derivados das frutas estudadas pode auxiliar na redução de alterações metabólicas que propiciam o desenvolvimento de obesidade e diabetes mellitus tipo 2.

## REFERÊNCIAS

- ACTIS-GORETTA, L.; LÉVÈQUES, A.; REIN, M.; TEMPL, A.; SCHÄFER, C.; HOFMANN, U.; WILLIAMSON, G. Intestinal absorption, metabolism, and excretion of (-)-epicatechin in healthy humans assessed by using an intestinal perfusion technique. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 98, n. 4, p. 924-933, 2013.
- AKACHI, T.; SHIINA, Y.; KAWAGUCHI, T.; KAWAGISHI, H.; MORITA, T.; SUGIYAMA, K. 1-methylmalate from camu-camu (*Myrciaria dubia*) suppressed D-galactosamine-induced liver injury in rats. **Biosci Biotechnol Biochem**; v. 74, n. 3, p. 573–578, 2010.
- AKTER, S.; OH, S.; EUN, J. B.; AHMED, M. Nutritional compositions and health promoting phytochemicals of camu-camu (*Myrciaria dubia*) fruit: a review. **Food Research International**, v. 44, n. 7, p. 1728-1732, 2011.
- ALEJANDRO, E. U.; GREGG, B.; BLANDINO-ROSANO, M.; CRAS-MÉNEUR, C. BERNAL-MIZRACHI, E. Natural history of  $\beta$ -cell adaptation and failure in type 2 diabetes. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 42, n. 1, p. 19-41, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2014.12.002>.
- ALVES, R. E., FILGUEIRAS, H. A. C., MOURA, C. F. H., ARAUJO, N. C. C., ALMEIDA, A. S. Camu-camu (*Myrciaria dubia* Mc Vaugh): A rich natural source of vitamin C. **Proceedings of the Inter American Society for Tropical Horticulture**, v. 46, p. 11–13, 2002.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 37, suppl.1, p. 81–90, 2014.
- ANHÊ, F. F.; DESJARDINS, Y.; PILON, G.; GENOVESE, M.I. Polyphenols and type 2 diabetes: A prospective review. **PharmaNutrition**, v. 1, n. 4, p. 105-114, 2013.
- ANHÊ, F. F.; VARIN, T. V.; LE BARZ, M.; DESJARDINS, Y.; LEVY, E.; ROY, D.; MARETTE, A. Gut microbiota dysbiosis in obesity-linked metabolic diseases and prebiotic potential of polyphenol-rich extracts. **Current Obesity Reports**, (SEPTEMBER) p. 1-12, 2015.
- ARABBI, P. R.; GENOVESE, M.I.; LAJOLO, F. M. Flavonoids in vegetable foods commonly consumed in Brazil and estimated ingestion by the Brazilian population. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 5, p. 1124-1131, 2004.
- BENSELLAM, M.; LAYBUTT, D.; JONAS, J. C. The molecular mechanisms of pancreatic  $\beta$ -cell glucotoxicity: Recent findings and future research directions. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 364, n. 1–2, p. 1-27, 2012.
- BOHN, T. Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. **Nutrition Reviews**, v. 72, n. 7, p. 429–452, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a. 152p.

BRASIL. Presidência da república. Secretaria de direitos humanos. **Apresentação de dados sobre alimentação adequada de crianças e adolescentes no Brasil**. 2015b. 5p.

CARDONA, F.; ANDRÉS-LACUEVA, C.; TULIPANI, S.; TINAHONES, F. J.; QUEIPO-ORTUÑO, M. I. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, n. 8, p. 1415–1422, 2013.

CHEN, Z.; ZHENG, S.; LI, L.; JIANG, H. Metabolism of Flavonoids in Human: A Comprehensive Review. **Current Drug Metabolism**, v. 15, n. 1, p. 48–61, 2014.

CHIRINOS, R.; GALARZA, J.; BETALLELUZ-PALLARDEL, I.; PEDRESCHI, R.; CAMPOS, D. Antioxidant compounds and antioxidant capacity of Peruvian camu-camu (*Myrciaria dubia* (H.B.K.) McVaugh) fruit at different maturity stages. **Food chemistry**, v. 120, n. 4, p. 1019–1024, 2010.

CHOI, K.; KIM, Y. B. Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. **The Korean journal of internal medicine**, v. 25, n. 2, p. 119-129, 2010.

CROZIER, A.; DEL RIO, D.; CLIFFORD, M. N. Bioavailability of dietary flavonoids and phenolic compounds. **Molecular aspects of medicine**, v. 31, n. 6, p. 446-467, 2010.

DEE, A.; KEARNS, K.; O'NEILL, C.; SHARP, L.; STAINES, A.; O'DWYER, V.; PERRY, I. J. The direct and indirect costs of both overweight and obesity: a systematic review. **BMC Research Notes**, v. 7, n. 242, p. 1-9, 2014.

DEL RIO, D.; RODRIGUEZ-MATEO, A.; SPENCER, J. P. E.; TOGNOLINI, M.; BORGES, G.; CROZIER, A. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. **Antioxidant & Redox Signaling**, v. 18, n. 14, 2013.

DELZENNE, N. M.; CANI, P. D.; EVERARD, A.; NEYRINCK, A. M.; BINDELS, L. B. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 58, n. 10, p. 2206-2217, 2015.

EGGER, G.; DIXON, J.. Beyond obesity and lifestyle: A review of 21st century chronic disease determinants. **BioMed Research International**, 1, p. 1-12, 2014.

EMANUELA, F.; GRAZIA, M.; MARCO, D. R.; PAOLA, L. M. GIORGIO, F.; MARCO, B. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. **Journal of Nutrition and Metabolism**, p.1-7, 2012.

FALLUCCA, F.; PORRATA, C.; FALLUCCA, S.; PIANESI, M. Influence of diet on gut microbiota, inflammation and type 2 diabetes mellitus. First experience with macrobiotic Ma-Pi 2 diet. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 30, suppl. 1, p. 48–54, 2014.

FESTUCCIA, W. T., BLANCHARD, P.-G., BELCHIOR, T., CHIMIN, P., PASCHOAL, V. A., MAGDALON, J.; DESHAIES, Y. PPAR $\gamma$  activation attenuates glucose intolerance induced by mTOR inhibition with rapamycin in rats. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 306, n. 9, E1046–1054, 2014.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R.; DE OLIVEIRA, A. F.; SCHRAMM, J. M. A. Carga de diabetes no Brasil: fração atribuível ao sobrepeso, obesidade e excesso de peso. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 49, p. 1-10, 2015.

FOLCH, J.; LEES, M.; SLOANE-STANLEY, G. H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. **Journal of Biological Chemistry**, v. 226, n. 1, p. 497-509.1957.

FRACASSETTI, D.; COSTA, C.; MOULAY, L.; TOMÁS-BARBERÁN, F. A. Ellagic acid derivatives, ellagitannins, proanthocyanidins and other phenolics, vitamin C and antioxidant capacity of two powder products from camu-camu fruit (*Myrciaria dubia*). **Food chemistry**, v. 139, n. 1-4, p. 578–88, 2013.

FRAGA, C. G.; OTEIZA, P. I. Dietary flavonoids: Role of (-)-epicatechin and related procyanidins in cell signaling. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 51, n. 4, p. 813–823, 2011.

FREITAS, M. C.; CESCHINI, F. L.; RAMALLO, B. T. resistência à insulina associada a obesidade Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. *Revista Brasileira Ciência e Movimento*, v. 22, n. 3, p. 139-147, 2014.

GARCÍA-CONESA, M.T. Dietary Polyphenols against Metabolic Disorders: how far have we progressed in the understanding of the molecular mechanisms of action of these compounds? **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, (July), 2015.

GENOVESE, M. I.; LANNES, S. C. S. Comparison of total phenolic content and antiradical capacity of powders and "chocolates" from cocoa and cupuassu. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 29, n. 4, 2009.

GENOVESE, M. I.; SANTOS, R. J.; HASSIMOTTO, N. M. A.; LAJOLO, F. M. Determinação do conteúdo de fenólicos totais em frutas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 3, p. 167-169, 2003.

GONÇALVES, A. E.; LAJOLO, F.; GENOVESE, M. I. Chemical Composition and Antioxidant/Antidiabetic Potential of Brazilian Native Fruits and Commercial Frozen Pulps. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 8, p. 4666–4667, 2010.

GONÇALVES, A. E.; LELLIS-SANTOS, C.; CURI, R.; LAJOLO, F. M.; GENOVESE, M. I. Frozen pulp extracts of camu-camu (*Myrciaria dubia* McVaugh) attenuate the hyperlipidemia and lipid peroxidation of Type 1 diabetic rats. **Food Research International**, v. 64, p. 1–8, 2014.

GOOSENS, G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. **Physiology & Behavior**, v. 94, p. 206-218, 2008.

HANHINEVA, K.; TÖRRÖNEN, R.; BONDIA-PONS, I.; PEKKINEN, J.; KOLEHMAINEN, M.; MYKKÄNEN, H.; POUTANEN, K. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 11, p. 1365-1402, 2010.

HIRAI, S.; TAKAHASHI N.; GOTO, T.; LIN, S.; UEMURA, T.; YU,R.; KAWADA, T. Functional Food targeting the regulation of obesity-induced inflammatory responses and pathologies. **Mediators of Inflammation**, p. 1-8, 2010.

HOLLMAN, P. C. Unravelling of the health effects of polyphenols is a complex puzzle complicated by metabolism. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 559, p. 100-105, 2014.

HONG, Y. L.; YEH, S. L.; CHANG, C. Y.; HU, M. L. Total plasma malondialdehyde levels in 16 Taiwanese college students determined by various thiobarbituric acid tests and an improved high-performance liquid chromatography-based method. **Clinical Biochemistry**, v. 33, n. 8, p. 619-625, 2000.

IBGE- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009**: despesas, rendimentos e condições de vida. Rio de Janeiro: IBGE, 2010. 220 p.

IMES, C. C.; BURKE, L. E. The obesity epidemic: The USA as a cautionary tale for the rest of the world. **Current epidemiology reports**, v. 1, n. 2, p. 82-88, 2014.

INOUE, T.; KOMODA, H.; UCHIDA, T.; NODE, K. Tropical fruit camu-camu (*Myrciaria dubia*) has anti-oxidative and anti-inflammatory properties. **Journal of Cardiology**, v. 52, p. 127–132, 2008.

ITOH, M.; SUGANAMI, T.; HACHIYA, R.; OGAWA, Y. Adipose tissue remodeling as homeostatic inflammation. **International Journal of Inflammation**, p. 1-8, 2011.

JAMEEL, F.; PHANG, M.; WOOD, L. G.; GARG, M. L. Acute effects of feeding fructose, glucose and sucrose on blood lipid levels and systemic inflammation. **Lipids in Health and Disease**, v. 13, n. 195, p. 1-7, 2014.

JOHNSON, R.; BRYANT, S.; HUNTLEY, A.L. Green tea and green tea catechin extracts: an overview of the clinical evidence. **Maturitas**, v. 73, n. 4, p. 280–287, 2012.

JOHNSON, A. M.; OLEFSKY, J. M. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell*, v. 152, n. 4, 673-684, 2013.

JOSEPH, S.V.; EDIRISINGHE, .I; BURTON–FREEMAN, B.M. Berries: Anti–inflammatory effects in Humans. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 18, p. 3886–3903, 2014.

KAHN, S. E.; COOPER, M. E.; DEL PRATO, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. **The Lancet**, v. 383, n. 9922, p. 1068–1083, 2014.

KALUPAHANA, N. S.; MOUSTAID-MOUSSA, N.; CLAYCOMBE, K. J. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. **Molecular aspects of medicine**, v. 33, n. 1, p. 26-34, 2012.

KENNEDY, J. A.; JONES, G. P. Analysis of proanthocyanidin cleavage products following acid-catalysis in the presence of excess phloroglucinol. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 4, p. 1740-1746, 2001.

KIM, J. S.; KWON, C. S.; SON, K. H. Inhibition of alpha-glucosidase and amylase by luteolin, a flavonoid. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 64, n. 11, p. 2458-2461, 2000.

LANNES, S. C. S.; MEDEIROS, M. L. Processamento de achocolatado de cupuaçu por spray-dryer. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 1, 2003.

LATHAM, L.S.; HENSEN, Z.K.; MINOR, D.S. Chocolate—Guilty pleasure or healthy supplement? **Journal of Clinical Hypertension**, v. 16, n. 2, p. 101–106, 2014.

LAY, S.; SIMARD, G.; MARTINEZ, M. C.; ANDRIANTSITOHAINA, R. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, p. 1-18, 2014.

LEWANDOWSKA, U.; SZEWCZYK, K.; HRABEC, E.; JANECKA, A.; GORLACH, S. Overview of metabolism and bioavailability enhancement of polyphenols. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 50, p. 12183–12199, 2013.

LIANG, J.; XU, F.; ZHANG, Y. Z.; ZANG, X. Y.; WANG, D.; SHANG, M. Y.; CAI, S. Q. The profiling and identification of the metabolites of (+)-catechin and study on their distribution in rats by HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS<sup>n</sup> technique. **Biomedical Chromatography**, v. 28, n. 3, p. 401–411, 2014.

LIU, Y.J.; ZHAN, J.; LIU, X.L.; WANG, Y.; JI, J. Dietary flavonoids intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Clinical Nutrition**, v. 33, n.1, p. 59–63, 2014.

LIU, K.; ZHOU, R.; WANG, B.; CHEN, K.; SHI, L.Y.; ZHU, J.D. ; MI, M.T. Effect of green tea on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 98, n. 2, p. 340–348, 2013.

LOPES, A. S.; PEZOA-GARCIA, N. H.; AMAYA-FARFAN, J. Qualidade nutricional das proteínas de cupuaçu e de cacau. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 28, n. 2, p. 1-6, 2008.

LÓPEZ-ALARCÓN, M.; PERICHART-PERERA, O.; FLORES-HUERTA, S.; INDA-ICAZA, P.; RODRÍGUEZ-CRUZ, M.; ARMENTA-ÁLVAREZ, A.; MAYORGA-OCHOA, M. Excessive refined carbohydrates and scarce micronutrients intakes increase inflammatory mediators and insulin resistance in prepubertal and pubertal obese children independently of obesity. **Mediators of inflammation**, 2014.

MANACH, C.; SCALBERT, A.; MORAND, C.; RÉMÉSY, C.; JIMÉNEZ, L. Polyphenols: food sources and bioavailability. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, n. 5, p. 727–47, 2004.

MANZEL, A.; MULLER, D. N.; HAFLER, D. A.; ERDMAN, S. E.; LINKER, R. A.; KLEINWITFELD, M. Role of “Western diet” in inflammatory autoimmune diseases. **Current allergy and asthma reports**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2014.

MARÍN, L.; MIGUÉLEZ, E. M.; VILLAR, C. J.; LOMBÓ, F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. **BioMed Research International**, p. 1–18, 2015.

MCARDLE, M. A.; FINUCANE, O. M.; CONNAUGHTON, R. M.; MCMORROW, A. M.; ROCHE, H. M. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: Insights into the emerging role of nutritional strategies. **Frontiers in Endocrinology**, v. 4, p. 1–23, 2013.

MEYDANI, M.; HASAN, S. T. Dietary Polyphenols and Obesity (review). **Nutrients**, v. 2, p. 737-751, 2010.

MONAGAS, M.; URPI-SARDA, M.; SÁNCHEZ-PATÁN, F.; LLORACH, R.; GARRIDO, I.; GÓMEZ-CORDOVÉS, C.; BARTOLOMÉ, B. Insights into the metabolism and microbial biotransformation of dietary flavan-3-ols and the bioactivity of their metabolites. **Food & Function**, v. 1, n. 3, p. 233-253, 2010.

MUNIR, K. M.; CHANDRASEKARAN, S.; GAO, F.; QUON, M. J. Mechanisms for food polyphenols to ameliorate insulin resistance and endothelial dysfunction: therapeutic implication for diabetes and its cardiovascular complications. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 305, n. 6, E679-E686, 2013.

MYLES, I. A. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. **Nutrition Journal**, v. 13, n. 61, 2014.

MYODA, T.; FUJIMURA, S.; PARK, B. J.; NAGASHIMA, T.; NAKAGAWA, J.; NISHIZAWA, M. Antioxidative and antimicrobial potential of residues of camu-camu juice production. **Journal of Food Agricultural Environment**, v. 8, p. 304–307, 2010

NAKAI, M., FUKUI, Y., ASAMI, S., TOYODA-ONO, Y., IWASHITA, T., SHIBATA, H.; KISO, Y. Inhibitory effects of oolong tea polyphenols on pancreatic lipase in vitro. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 11, 4593-4598, 2005.

NEYRINCK, A. M.; VAN HÉE, V. F.; BINDELS, L. B.; DE BACKER, F.; CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. Polyphenol-rich extract of pomegranate peel alleviates tissue inflammation and hypercholesterolaemia in high-fat diet-induced obese mice: potential implication of the gut microbiota. **British Journal of Nutrition**, v. 109, n. 5, p. 802-809, 2013.

OLIVEIRA, T. B.; GENOVESE, M. I. Chemical composition of cupuassu (*Theobroma grandiflorum*) and cocoa (*Theobroma cacao*) liquors and their effects on streptozotocin-induced diabetic rats. **Food Research International**, v. 51, n. 2, p. 929–935, 2013.

OLIVEIRA, T. B.; ROGERO, M. M.; GENOVESE, M. I. Polyphenolic-rich extracts from cocoa (*Theobroma cacao* L.) and cupuassu (*Theobroma grandiflorum* Willd. Ex Spreng. K. Shum) liquors: A comparison of metabolic effects in high-fat fed rats. **Pharma Nutrition**, v. 3, n. 2, p. 20–28, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Healthy diet**. Fact sheet N°394 (updated september 2015). Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs394/en/>. Acesso em: set. 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Obesity and overweight**. Fact sheet N°311 (updated january 2015). Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: set. 2015.

OSBORN, O.; OLEFSKY, J. M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. **Nature Medicine**, v. 18, n. 3, p. 363–374, 2012.

OUCHI, N.; PARKER, J.; LUGUS, J.; WALSH, K. Adipokines in inflammation and metabolic disorders. **Nature reviews**, v. 11, p. 85- 96, 2011.

PATEL, P. S.; BURAS, E. D.; BALASUBRAMANYAM, A. The Role of the Immune System in Obesity and Insulin Resistance. **Journal of Obesity**, v. 1, p. 1–9, 2013.

PAULI, J. R.; CINTRA, D. E.; SOUZA, C. T.; ROPELLE, E. R. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 53, n. 4, p. 399-408, 2009.

PORTER, L.J.; HRSTICH, L.N.; CHAN, B.G. The conversion of procyanidins and prodelphinidins to cyanidin and delphinidin, **Phytochemistry**, v.25, p. 223-230, 1985.

PUGLIESE, A. G.; TOMAS-BARBERÁN, F. A; TRUCHADO, P.; GENOVESE, M. I. Flavonoids, Proanthocyanidins, Vitamin C, and Antioxidant Activity of *Theobroma grandiflorum* (Cupuassu) Pulp and Seeds. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 61, n. 11, p. 2720-2728, 2013.

REIN, M. J.; RENOUF, M.; CRUZ-HERNANDEZ, C.; ACTIS-GORETTA, L.; THAKKAR, S. K.; PINTO, M. S. Bioavailability of bioactive food compounds: A challenging journey to bioefficacy. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 3, p. 588–602, 2013.

RODRIGUEZ-MATEOS, A.; VAUZOUR, D.; KRUEGER, C. G.; SHANMUGANAYAGAM, D.; REED, J.; CALANI, L.; CROZIER, A. Bioavailability, bioactivity and impact on health of dietary flavonoids and related compounds: an update. **Archives of Toxicology**, v. 88, n. 10, p. 1803–1853, 2014.

ROVIRA-LLOPIS, S.; HERNÁNDEZ-MIJARES, A.; ROCHA, M.; VICTOR, V. M. The role of reactive oxygen species in obesity therapeutics. **Expert Review of Endocrinology & Metabolism**, v. 9, n.6, p. 629-639, 2014.

RUFINO, M. S. M.; ALVES, R. E.; BRITO, E. S.; PEREZ-JIMENEZ, J.; SAURA-CALIXTO, F.; MANCINI-FILHO, J. Bioactive compounds and antioxidant capacities of 18 nontraditional tropical fruits from Brazil. **Food Chemistry**, v. 121, p. 996–10002, 2010.



SAMUEL, V. T.; SHULMAN, G. I. Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. **Cell**, v. 148, n. 5, p. 852–871, 2012.

SCHENK, S.; SABERI, M.; OLEFSKY, J. M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. **The Journal of clinical investigation**, v. 118, n. 9, p. 2992-3002, 2008.

SELMA, M. V.; ESPÍN, J. C.; TOMÁS-BARBERÁN, F. A. Interaction between phenolics and gut microbiota: Role in human health. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 15, p. 6485–6501, 2009.

SHOELSON S. E.; HERRERO, L.; NAAZ, A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. **Gastroenterology**, v. 132, p. 2169–2180, 2007.

SINGLETON, V. L., ORTHOFER, R., & LAMUELA-RAVENTOS, R. M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. **Methods in enzymology**, v. 299C, p. 152-178, 1999.

SLAVIN, J. L.; LLOYD, B. Health Benefits of Fruits and Vegetables. **Advances in Nutrition**, v. 3, n. 4, p. 506–516, 2012.

STANOEVA, J.; STEFOVA, M. Assay of urinary excretion of polyphenols after ingestion of a cup of mountain tea (*Sideritis scardica*) measured by HPLC-DAD-ESI-MS/MS. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 44, p. 10488–10497, 2013.

STINKENS, R.; GOOSSENS, G. H.; JOCKEN, J. W. E.; BLAAK, E. E. Targeting fatty acid metabolism to improve glucose metabolism. **Obesity Reviews**, v. 16, n. 9, p. 715-757, 2015.

TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J.-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. **Physiological reviews**, v. 93, n. 1, p. 359–404, 2013.

THILAKARATHNA, S. H.; RUPASINGHE, H. P. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. **Nutrients**, v. 5, n. 9, p. 3367-3387, 2013.

TORRES-FUENTES, C.; SCHELLEKENS, H.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. A natural solution for obesity: Bioactives for the prevention and treatment of weight gain. A review. **Nutritional Neuroscience**, v. 18, n. 2, p. 49-65, 2014.

TSAO, R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. **Nutrients**, v. 2, n. 12, p. 1231-1246, 2010.

TREMAROLI, V.; BACKHED, F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. **Nature**, v. 489, 2012.

VAN GREEVENBROEK, M. M.; SCHALKWIJK, C. G.; STEHOUWER, C. D. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. **Netherlands Journal of Medicine**, v. 71, n. 4, p. 174-87, 2013.

VENTURIERI, G. A. Níveis de floração, período de safra e produção do cupuaçuzeiro (*Theobroma grandiflorum*). **Acta Amazonica**, v. 41, n. 1, 2011.

VON RUESTEN, A.; FELLER, S.; BERGMANN, M. M.; BOEING, H. Diet and risk of chronic diseases: results from the first 8 years of follow-up in the EPIC-Potsdam study. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 67, p. 412-419, 2013.

VRIESMANN, L. C.; PETKOWICZ, C. L. O. Polysaccharides from the pulp of cupuassu (*Theobroma grandiflorum*): Structural characterization of a pectic fraction. *Carbohydrate Polymers*, v. 77, p. 72-79, 2009.

XIAO, J. B.; HÖGGER, P. Dietary Polyphenols and Type 2 Diabetes : Current Insights and Future Perspectives, *Current medicinal chemistry*, v. 22, n. 1, p. 23–38, 2015.

YANG, H., PROTIVA, P., CUI, B., MA, C., BAGGETT, S., HEQUET, V., KENNELLY, E. J. New bioactive polyphenols from *Theobroma grandiflorum* (“cupuaçu”). *Journal of Natural Products*, v. 66, n. 11, p. 1501–1504, 2003.

YAZAWA, K.; SUGA, K.; HONMA, A.; SHIROSAKI, M.; KOYAMA, T. Anti-inflammatory effects of seeds of the tropical fruit camucamu (*Myrciaria dubia*). *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, v. 57, p. 104–107, 2011.

YUN, J. W. Possible anti-obesity therapeutics from nature: a review. *Phytochemistry*, v. 71, p. 1625-1641, 2010.

WANG, S.; MOUSTAID-MOUSSA, N.; CHEN, L.; MO, H.; SHASTRI, A.; SU, R.; SHEN, C. L. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 25, n.1, p. 1–18, 2014

WATANABE, J.; KAWABATA, J.; KURIHARA, H.; NIKI, R. Isolation and identification of  $\alpha$  glucosidase inhibitors from Tochu-cha. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, v. 61, p. 177–178, 1997.

WILLIAMSON, G. Possible effects of dietary polyphenols on sugar absorption and digestion. *Molecular Nutrition and Food Research*, v. 57, p. 48-57, 2013.

ZANOTTI, I.; DALL’ASTA, M.; MENA, P.; MELE, L.; BRUNI, R.; RAY, S.; DEL RIO, D.. Atheroprotective effects of (poly)phenols: a focus on cell cholesterol metabolism. *Food Function*, v. 6, n. 1, p. 13–31, 2015.

ZANATTA, C. F., MERCADANTE, A. Z. Carotenoid composition from the Brazilian tropical fruit camu-camu (*Myrciaria dubia*). *Food Chemistry*, v. 101, n. 4, p. 1526–1532, 2007.

ZANATTA, C. F., CUEVAS, E., BOBBIO, E. O., WINTERHALTER, P., MERCADANTE, A. Z. Determination of anthocyanins from camu-camu (*Myrciaria dubia*) by HPLC–PDA, HPLC–MS, and NMR. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 53, p. 9531–9535, 2005.

ZHENG, X. X.; XU, Y. L.; LI, S. H., HUI, R.; WU, Y. J.; HUANG, X. H. Effects of green tea catechins with or without caffeine on glycemic control in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 97, n. 4, p. 750–62, 2013.