



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

TATHIANA NAME COLADO SIMÃO

**EFEITO DO CONSUMO DE SUCO DE CRANBERRY DE
BAIXA CALORIA SOBRE FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME
METABÓLICA**

TATHIANA NAME COLADO SIMAO

**EFEITO DO CONSUMO DE SUCO DE CRANBERRY DE
BAIXA CALORIA SOBRE FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME
METABÓLICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Da Saúde, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual de Londrina para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Isaias Dichi

Londrina
2012

Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Estadual de Londrina

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

S588e	<p>Simão, Tathiana Name Colado. Efeito do consumo de suco de cranberry de baixa caloria sobre fatores de risco cardiovascular em indivíduos com síndrome metabólica / Tathiana Name Colado Simão. – Londrina, 2012. 47 f.: Il. + anexos no final da obra.</p> <p>Orientador: Isaías Dichi. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2012. Inclui bibliografia.</p> <p>1. Síndrome metabólica – Teses. 2. Síndrome metabólica – Fatores de risco – Teses. 3. Sistema cardiovascular – Teses. 4. Resistência à insulina – Teses. 5. Cranberry – Uso terapêutico – Teses. I. Dichi, Isaías. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU 612.015.3</p>
-------	--

TATHIANA NAME COLADO SIMAO

**EFEITO DO CONSUMO DE SUCO DE CRANBERRY DE BAIXA
CALORIA SOBRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
INDIVÍDUOS COM SÍNDROME METABÓLICA**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Isaias Dichi
UEL – Londrina - PR

Profª. Dra. Lúcia Helena da Silva Miglioranza
UEL – Londrina - PR

Prof. Dr. José Wander Breganó
UEL – Londrina - PR

Londrina, 27 de janeiro de 2012.

*Esta dissertação eu dedico à minha família,
em especial para meu filho Rodrigo.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por todas as bênçãos em minha vida, principalmente pela maior de todas, meu filho Rodrigo.

Aos meus pais Rodrigo e Elizabeth aos quais devo tudo que sou e pude aprender, por todo amor que sempre recebi e recebo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Isaias Dichi por todo apoio para realização deste trabalho.

À irmã e Profa Dra Andréa Name Colado Simão, minha co-orientadora e principal incentivadora, que através da sua competência e companheirismo me auxiliou na realização deste trabalho.

À Profa Msc Helena Kaminami Morimoto pela contribuição na viabilização e realização de vários parâmetros laboratoriais deste trabalho.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde pelos ensinamentos fundamentais para realização deste trabalho.

SIMÃO, Tathiana Name Colado. **Efeito do consumo de suco de cranberry de baixa caloria sobre fatores de risco cardiovascular em indivíduos com Síndrome Metabólica.** 2012. 47 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2012.

RESUMO

Objetivo: A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno patológico complexo que inclui resistência à insulina, hipertensão arterial, adiposidade visceral e dislipidemia, aumentando o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Alguns estudos mostram que a ingestão de cranberry diminui os fatores de risco cardiovascular. No entanto, são poucos os estudos que avaliaram o efeito dessa fruta em indivíduos com síndrome metabólica. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do consumo de suco de cranberry de baixa caloria sobre os fatores de risco cardiovascular em indivíduos com SM. **Sujeitos e métodos:** 56 indivíduos com SM foram selecionados e divididos em dois grupos, o controle (n=36) e o grupo cranberry (n=20) que ingeriram 700ml/dia de suco de cranberry durante 60 dias. **Resultados:** Após o tratamento, o grupo cranberry apresentou aumento significativo nos níveis de adiponectina ($p < 0.0105$) e diminuição dos níveis de homocisteína ($p < 0.0007$). Não foi encontrada nenhuma diferença significativa no perfil lipídico, metabolismo de glicose e citocinas inflamatórias. **Conclusão:** O consumo do suco de Cranberry por 60 dias, além de bem tolerado pelos pacientes, foi capaz de melhorar alguns fatores de risco cardiovascular. Estudos de maior duração necessitam ser realizados para averiguar se as mudanças favoráveis nestes biomarcadores pode também refletir uma alteração positiva em outros fatores de risco cardiovascular, tais como no perfil lipídico, metabolismo de glicose e pressão arterial.

Palavras-chave: Síndrome metabólica. Cranberry. Risco cardiovascular. Adiponectina. Homocisteína.

SIMÃO, Tathiana Name Colado. **Effect of consumption of low-calorie cranberry juice on risk cardiovascular factors in patients with Metabolic Syndrome.** 2012. 47 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2012.

ABSTRACT

Objective: Metabolic syndrome (MetS) comprises pathological conditions that include insulin resistance, arterial hypertension, visceral adiposity and dyslipidemia, which favours the development of cardiovascular diseases. Some reports have shown that cranberry ingestion reduces cardiovascular risk factors. However, few studies evaluated the effect of this fruit in subjects with MetS. The objective of this study was to assess the effect of low-calorie cranberry juice consumption on cardiovascular risk factors in patients with MS. **Research Methods & Procedures:** 56 individuals with MetS were selected and divided into two groups: control group (n=36) and cranberry-treated group (n=20), which consumed 0.7 L/day of cranberry juice for 60 days. **Results:** After treatment, the cranberry group showed a significant increase ($p < 0.0105$) in adiponectin and a significant decrease ($p < 0.0007$) in homocysteine levels. There was no significant change in lipid profile, glucose metabolism or inflammatory cytokines. **Conclusion:** The consumption of the cranberry juice for 60 days, besides being well tolerated by the patients, was able to improve some cardiovascular risk factors. Long-term studies need to be addressed to verify if the favorable changes in these biomarkers could also reflect a positive alteration in other cardiovascular risk factors, such as in lipid profile, glucose metabolism and blood pressure.

Keywords: Metabolic syndrome. Cranberry. Cardiovascular risk. Adiponectin. Homocysteine.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACRP 30	Adiponectina
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
ATPIII	<i>“Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults”</i>
CA	Circunferência Abdominal
C2, C3 e C4	Complemento 2, 3 e 4
DNA	Ácido desoxiribonucléico
ELISA	Ensaio imunoenzimático de adsorção
ERRO	Espécie Reativa ao Oxigênio
FID	Federação Internacional de Diabetes
GGT	Gama glutamiltransferase
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA-RI	Modelo de avaliação da homeostase-Resistência à insulina
ICAM	Molécula de adesão intercelular
IDF	International Diabetes Federation
IGF1	Fator de crescimento 1 semelhante à insulina
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
IRAS	Insulin Resistance Atherosclerosis Study
LDL	Low Density Lipoprotein
NCEP	<i>“Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program”</i>
NFκB	Fator nuclear κB
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAI	Inibidor do Ativador do Plasminogênio 1
PCR	Proteína C reativa
SM	Síndrome Metabólica
TNF-α	Fator de necrose tumoral α
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

USDA National Nutrient Database for Standard Reference
WHO World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 SÍNDROME METABÓLICA: DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA	10
1.2 O ESTADO PRÓ-INFLAMATÓRIO NA SÍNDROME METABÓLICA	12
1.3 INFLAMAÇÃO E SÍNDROME METABÓLICA	14
1.4 NÍVEIS DE HOMOCISTEÍNA COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR	16
1.5 INTERVENÇÃO NUTRICIONAL NA SÍNDROME METABÓLICA	16
1.5.1 Cranberry	17
1.5.2 Composição e Compostos Ativos.....	17
1.5.3 Intervenções Nutricionais com Cranberry	19
2 JUSTIFICATIVA	21
3 OBJETIVOS	22
3.1 GERAL	22
3.2 ESPECÍFICOS	22
4 TRABALHOS DESENVOLVIDOS	23
REFERÊNCIAS	24
ANEXOS	29
ANEXO A – Low Calorie Cranberry Juice Increases Adiponectin and Reduces Homocysteine in Patients with Metabolic Syndrome.....	30
ANEXO B – Certificado de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.....	

1 INTRODUÇÃO

1.1 SÍNDROME METABÓLICA: DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência insulínica (REAVEN, 1988).

A resistência à insulina pode ser definida como uma resposta insuficiente dos órgãos-alvo, como o fígado, músculo esquelético e tecido adiposo à ação da insulina, em concentrações fisiológicas, resultando em hiperinsulinemia compensatória (WASSINK et al., 2007).

Segundo Reaven (2006), a SM é caracterizada pela dislipidemia com hipertriacilglicerolemia e diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), circunferência abdominal (CA) aumentada, alterações no metabolismo de glicose e hipertensão arterial. Ela pode ser definida de acordo com uma das três definições, que se baseiam praticamente nos mesmos critérios diagnósticos, propostas pelas seguintes entidades internacionais: Organização Mundial da Saúde (OMS) (*World Health Organization* WHO), *The National Cholesterol Education Program Expert Panel Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) e a Federação Internacional de Diabetes (FID) (*International Diabetes Federation* IDF). Entretanto essas definições diferem entre si por determinarem alguns critérios como sendo essenciais para o diagnóstico. A definição proposta pela OMS determina como requisito obrigatório à presença de alteração no metabolismo de glicose e mais dois outros componentes. Outra diferença é que ela inclui a microalbuminúria no diagnóstico. A definição proposta pela FID também determina a presença de três componentes, mas tem como fator fundamental a circunferência abdominal. Já a definição do ATP III (tabela 1) permite a classificação de SM pela presença de três componentes dos cinco propostos, sem exigência de nenhum componente em específico. Em nosso trabalho utilizamos esta última definição por ser a mais utilizada e mais facilmente aplicada.

Tabela 1 –Definição de Síndrome Metabólica segundo *Adult Treatment Panel III* (ATP III)

Devem estar presentes pelo menos 3 dos componentes abaixo:

Glicose de jejum ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dL)

Circunferência abdominal

Homens > 102 cm

Mulheres > 88 cm

Triacilglicerol ≥ 150 mg/dL

Lipoproteína de alta densidade - HDL colesterol

Homens < 40 mg/dL

Mulheres < 50 mg/dL

Pressão arterial $\geq 130/85$ mm Hg (ou uso de antihipertensivos)

Adaptado de Reaven (2006).

Isomma et al. (2001) avaliaram, em uma população da Escandinávia, a prevalência, morbidade e mortalidade de doença cardiovascular associada com a SM utilizando a definição proposta pela OMS, com seguimento de 6,9 anos. Este estudo demonstrou que o risco de doença cardiovascular e infarto aumentam três vezes em pacientes com SM e que o risco de mortalidade era de 12% contra apenas 2% na população sem SM.

Estudos em diferentes populações, como na mexicana, estadunidense e asiática revelam prevalências elevadas, dependendo do critério utilizado e das características da população estudada, variando as taxas de 12,4% a 28,5% em homens e de 10,7% a 40,5% em mulheres (AGUILAR-SALINAS et al., 2004, GANG et al., 2004).

Segundo Barbosa et al. (2006) não há estudos sobre a prevalência da SM com dados representativos da população brasileira, mas alguns estudos têm sido realizados em populações de regiões urbanas e rurais e os resultados demonstram não serem muito diferentes do perfil de prevalência mundial.

De acordo com Souza et al. (2003) a prevalência de SM em adultos na cidade de Salvador, Bahia, foi de 19% utilizando o critério proposto pelo NCPE ATP III. Um outro estudo realizado com moradores da cidade de Campos, Rio de Janeiro, verificou prevalência de 18% utilizando o critério do NCP ATP III, com maior frequência em mulheres do que em homens (21,3% vs 14,4%) (SOUZA et al., 2003).

Oliveira et al. (2006) demonstraram alta prevalência de SM, 24,8%, em indivíduos residentes no distrito rural de Cavunge, semi-árido baiano. A frequência maior também ocorreu em mulheres (38,4%) do que em homens (18,6%), sendo mais elevada entre aqueles com idade superior a 45 anos (41,4%) do que naqueles com idade inferior a 45 anos

(15,9%). Em Virgem das Graças, uma comunidade rural localizada no Vale do Jequitinhonha, no estado de Minas Gerais, a prevalência de SM foi de 21,6% (7,7% em homens e 33,6% em mulheres), com prevalência global, ajustada pela idade, de 19% (VELASQUEZ-MELENDÉZ et al., 2007).

Além de obesidade e resistência à insulina, os indivíduos com SM também apresentam importante disfunção endotelial e aceleração da aterosclerose. Vários fatores têm sido associados ao desenvolvimento da SM, como: 1) adiposidade visceral e produção desequilibrada pelo tecido adiposo, de citocinas pró e antiinflamatórias (adiponectina) resultando em inflamação de baixo grau, 2) diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) resultando em disfunção endotelial, 3) hiperuricemia e 4) estresse oxidativo (DANDONA et al., 2005)

1.2 O ESTADO PRÓ-INFLAMATÓRIO NA SÍNDROME METABÓLICA

A SM é considerada um estado inflamatório sistêmico de baixo-grau que está relacionado especialmente à obesidade. O estado pró-inflamatório da obesidade e da SM em obesos está principalmente relacionado ao excesso de consumo alimentar, embora outros fatores possam estar implicados. O estresse oxidativo pode induzir o processo inflamatório ativando a transcrição de citocinas pró-inflamatórias. A resistência à insulina favorece esta situação, uma vez que a insulina, além dos efeitos metabólicos já citados, apresenta importante atividade antiinflamatória e antioxidante. Ela inibe a transcrição de vários fatores pró-inflamatórios como o fator nuclear κ B (NF κ B), suprime as concentrações plasmáticas da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e inibe a geração de espécies reativas ao oxigênio (ERO). O estado pró-inflamatório induz a resistência à insulina que, por sua vez, promove mais inflamação (DANDONA et al., 2005).

O tecido adiposo tem sido considerado um órgão endócrino importante, sendo responsável pela secreção de várias moléculas com atividades pró ou antiinflamatórias. Entre estas moléculas, estão citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6) e ainda fatores do complemento. A síntese hepática de proteínas de fase aguda como a proteína C reativa (PCR), fatores do complemento C3 e C4 estão sob o controle destas citocinas, em especial a IL-6 (TRAYHURN E WOOD, 2004).

Um estudo multicêntrico avaliou a relação de alguns marcadores inflamatórios, como a PCR, o fibrinogênio e a contagem total de leucócitos, com os componentes da síndrome de resistência à insulina em indivíduos não diabéticos, sem doença

arterial coronariana, que faziam parte do *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS). A associação mais forte ocorreu entre a PCR, o Índice de Massa Corporal (IMC) e a circunferência abdominal. A PCR foi independentemente associada à sensibilidade à insulina. Isso poderia ser explicado por tres hipóteses: 1) O aumento da secreção de citocinas como IL-1, IL-6 e TNF- α devido à obesidade, levariam ao aumento da produção hepática de PCR (PICKUP E CROOK, 1998); 2) O aumento de PCR seria resultante da aterosclerose pré-existente (TRACY, 2002); 3) A insulina regula a produção hepática de proteínas de fase aguda, aumenta a produção de albumina e diminui de fibrinogênio e PCR. Portanto, a resistência à insulina favoreceria a síntese destas últimas, resultando em um quadro inflamatório (DE FEO et al., 1993).

Vários estudos transversais relacionando a PCR e os fatores da SM sugerem que a inflamação está diretamente associada à resistência à insulina, ao IMC, aos níveis de colesterol total, triacilgliceróis, glicose e ácido úrico, e inversamente correlacionado com os níveis de HDL colesterol (VISSER et al., 1999, FROHLIC et al., 2000).

A SM, e, especialmente, o conjunto de seus componentes, está associado com a inflamação sistêmica e pode causar a progressão da aterosclerose (TAMAKOSHI et al., 2003). Esses estudos corroboram a hipótese de que a inflamação tem importante papel na patogênese do diabetes e aterosclerose como previamente sugerido por Pickup e Crook (1998). A obesidade central, avaliada pela circunferência abdominal, e a hipertensão arterial são os principais fatores determinantes da inflamação presente nesta síndrome (SANTOS et al., 2005, FLOREZ et al., 2006).

A PCR é mais fortemente relacionada à incidência de diabetes do que a IL-6. Isso pode ser devido ao fato da PCR ter um tempo de meia vida significativamente maior que a IL-6, além do fato da IL-6 apresentar variações diurnas em sua liberação (PRADHAN et al., 2001).

Danesh et al. (2000) em um estudo prospectivo acompanhado de meta-análise da literatura até o momento do estudo, avaliou os níveis séricos de albumina, proteína amilóide A e PCR, e o risco de desenvolver doença coronariana. Concluiu-se que esses marcadores estavam associados com o risco futuro de doença coronariana e que a inflamação era um processo relevante nesta situação. A hiperfibrinogenemia também pode ser considerada mais um fator associado a SM e pode estar associada ao aumento da doença cardiovascular nestes pacientes (IMPERATORE et al., 1998).

Outro fator que participa da reação inflamatória é o endotélio. Em condições fisiológicas, ele é o responsável pela manutenção do tônus vascular e pela homeostase

intravascular. Atua conservando o fluxo sanguíneo laminar, preservando a fluidez da membrana plasmática, criando mecanismos anticoagulantes, inibindo a proliferação e migração celular e também controlando a resposta inflamatória (BEHREENDT e GANZ, 2002).

Diversos mecanismos inter-relacionados contribuem para a disfunção endotelial relacionada à resposta inflamatória. Alguns componentes da SM, tais como baixos níveis de HDL-colesterol, aumento nos níveis de LDL-colesterol, hipertensão arterial e aumento da oferta de ácidos graxos livres são fatores de risco independentes para aterosclerose e estão associados com função anormal do endotélio (FAGAN e DEEDWANIA, 1998).

1.3 INFLAMAÇÃO E SÍNDROME METABÓLICA

Embora muitas evidências deixem claro o aumento do processo inflamatório na SM, vários estudos têm demonstrado que nesta situação ocorre também diminuição da proteção à inflamação, representada pela diminuição nos níveis séricos de adiponectina.

A adiponectina é uma proteína produzida exclusivamente pelo tecido adiposo que circula em grande quantidade e possui importante impacto no metabolismo, tais como efeitos antiinflamatórios, anti-aterogênicos e sensibilizadores da ação da insulina. Também tem sido implicada na regulação da homeostase energética, funcionando em combinação com a leptina. Essa proteína é encontrada em níveis reduzidos em indivíduos com diabetes mellitus, resistência insulínica e doença coronariana (DANESH et al., 2000, IMPERATORE et al., 1998).

De acordo com Kougias et al. (2005), sob condições normais, o gene da adiponectina é expresso quase que exclusivamente no tecido adiposo. Vários mecanismos regulam a sua expressão, como a insulina e o fator de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF-1) que estimulam a expressão de adiponectina, enquanto o TNF- α exerce efeito oposto.

Os níveis plasmáticos de adiponectina são relativamente altos em indivíduos saudáveis, variando em torno de 5 a 10 $\mu\text{g/mL}$ (MATSUZAWA et al., 2004).

Diferentemente de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e IL-6, os níveis séricos de adiponectina são marcadamente reduzidos com a expansão do tecido adiposo. A adiponectina apresenta vários efeitos importantes na função e estrutura vascular, entre elas: aumento da vasodilatação dependente ou independente do endotélio, aumento da produção de óxido nítrico, estimulação da angiogênese, redução dos níveis séricos de TNF- α

e supressão dos seus efeitos inflamatórios no endotélio, inibição da expressão de moléculas de adesão e supressão da aterosclerose. Além destes efeitos antiinflamatórios e antiaterogênicos, a adiponectina também modula o metabolismo de lipídeos e glicose (MATSUZAWA et al., 2004, GOLDSTEIN e SCALIA, 2004).

Os níveis circulantes de adiponectina estão diminuídos em pacientes obesos, com diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e SM. A hipoadiponectinemia está associada com diferentes componentes da SM e quanto maior o número de componentes da SM, menores os níveis de adiponectina, em ambos os sexos (SANTANIEMI et al., 2006).

Estudos “in vitro” e “in vivo” demonstraram que o aumento de ERO na obesidade pode disregular a produção de adipocinas, diminuindo a produção de adiponectina e aumentando a de TNF- α e do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) (FURUKAWA et al., 2004).

Ouedraogo et al. (2006) demonstraram, em cultura de células endoteliais de veia umbilical, que a adiponectina é capaz de inibir a produção de ERO induzida pelos altos níveis de glicose.

A constatação do aumento dos marcadores inflamatórios e a diminuição da proteção antiinflamatória dada pela hipoadiponectina têm feito os pesquisadores se questionarem se estes eventos estão relacionados ou são epifenômenos nesta síndrome. Embora alguns autores tenham demonstrado associação entre os marcadores inflamatórios e adiponectina (OUCHI et al., 2003, VENDRELL et al., 2004) outros não encontraram nenhuma evidência desta correlação (KRAKOFF et al., 2003, SCHULZE et al., 2004, SIMÃO et al., 2011).

Em um estudo transversal, Herder et al. (2006) avaliaram a associação entre alguns marcadores inflamatórios e a adiponectinemia. Embora os níveis séricos de adiponectina tenham sido fortemente correlacionados aos componentes da SM, não houve evidências de sua associação com a maior parte dos marcadores pró-inflamatórios analisados (IL-6, TNF- α , fibrinogênio, contagem de leucócitos, PCR, entre outros). A adiponectina foi associada apenas à eotaxina, um agente quimiotático para eosinófilo. Os autores sugerem que a hipoadiponectinemia e a inflamação de baixo grau apresentada por pacientes com SM são fatores distintos e independentes.

1.4 NÍVEIS DE HOMOCISTEÍNA COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR

Numerosos estudos epidemiológicos mostram que concentrações plasmáticas aumentadas de homocisteína têm sido associadas ao aumento de aterosclerose e trombose vascular e que mais de 40% dos pacientes com doença primária da artéria coronária, cerebrovascular ou vascular periférica apresentam hiper-homocisteinemia (NEVES et al., 2004).

Diversas evidências experimentais sugerem que a propensão à aterosclerose esteja associada à hiper-homocisteinemia e numerosos mecanismos têm sido propostos, tais como: a) A hiper-homocisteinemia cria um ambiente oxidativo uma vez que sofre autooxidação; nessa situação, grupos sulfidril de moléculas de homocisteína reagem entre si, produzindo espécies reativas de oxigênio, como o ânion hidroxil, que, a seu curso, interagem com o óxido nítrico vascular, impedindo seus efeitos vasoativos e oxidam o LDL-colesterol, condição importante para a gênese das placas ateromatosas; b) Estimulação da proliferação das células da musculatura lisa vascular; c) Maior propensão à formação de trombos decorrente da redução dos fatores anticoagulantes e do aumento dos fatores agregantes plaquetários decorrente da injúria endotelial (PEREZ-DE-ACER et al., 2005).

Embora o mecanismo exato pelo qual a homocisteína conduz à maior propensão ao risco cardiovascular ainda não esteja plenamente elucidado, a sua capacidade de gerar um ambiente oxidativo que favoreça o surgimento de radicais livres é de suma importância, uma vez que a gênese da placa de ateroma tem na sua cascata de eventos a oxidação de compostos bioquímicos, como o LDL colesterol e a inativação do óxido nítrico (LENTZ, 2005).

1.5 INTERVENÇÃO NUTRICIONAL NA SÍNDROME METABÓLICA

Segundo Alberti e Zimmet (1998), a terapia nutricional com os portadores de síndrome metabólica deve focar não somente o controle glicêmico, como também reduzir os demais fatores de risco cardiovasculares. Dessa forma, a estratégia inicial para o tratamento desta síndrome baseia-se na modificação de suas causas originais: excesso de peso e sedentarismo, visando à diminuição da resistência insulínica.

A maioria das sociedades internacionais e nacionais não tem ainda diretrizes específicas para a SM como uma entidade clínica independente, e as recomendações são em geral centradas no manejo dos fatores de risco cardiovasculares (BUSE et al., 2007).

Segundo Hansel et al. (2004), estudos mostram que a síndrome metabólica está associada ao estresse oxidativo, que é representado pelo desequilíbrio entre os mecanismos de formação e inativação de radicais livres. Todas as moléculas do organismo estão sujeitas à ação dos radicais livres, incluindo o endotélio e o LDL-colesterol, elementos fundamentais para o desenvolvimento da doença aterosclerótica.

De acordo com Booth et al. (2006) uma dieta rica em frutas e vegetais, especialmente as ricas em polifenóis, ajudam no combate a doença cardiovascular. Isto está associado, em parte, à quantidade de micronutrientes com ação antioxidante contidos nas frutas, como as vitaminas E e C e os carotenóides que diminuem a geração das espécies reativas de oxigênio, envolvidas no início e progresso de algumas doenças crônicas (DIPLOCK, 1994, HALLIWELL, 2002) No entanto, indivíduos com diabetes tendem a reduzir a ingestão de frutas e vegetais (HERTOG, 1993) possivelmente por acreditarem em algum efeito adverso, proveniente do açúcar da fruta, no controle da glicemia. A redução do consumo de frutas pode contribuir para elevar o risco de doenças cardiovasculares e suas complicações em indivíduos com diabetes (FORD e MOKDAD, 2001).

Segundo Ruel e Couillard (2007) o consumo de uma dieta balanceada e saudável é o primeiro e mais importante passo para o tratamento e prevenção de várias doenças, inclusive as doenças cardiovasculares. Vários fatores dietéticos vêm sendo estudados ao longo dos anos, e fica claro a eficácia do aumento do consumo de frutas e vegetais na prevenção de doenças cardiovasculares, sendo estes efeitos associados as grandes concentrações de antioxidantes contidos nestes alimentos. Numerosos polifenóis e flavonoides têm sido identificados nestes alimentos com alto poder antioxidante. Portanto, uma ingestão dietética adequada de nutrientes antioxidantes torna-se fundamental em pacientes que apresentam síndrome metabólica.

Cranberry é uma das mais importantes fontes de flavonoides e possui um alto poder antioxidante, além de propriedades antiinflamatórias (RUEL et al., 2008).

1.5.1 Cranberry

O cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) é uma fruta vermelha, de sabor azedo, originária do norte dos Estados Unidos e sul do Canadá. No início da década de 1980, estudos *in vitro* mostraram que a cranberry era capaz de inibir cerca de 80% da aderência bacteriana no urotélio. O cranberry possui uma substância chamada protoacnidina tipo A,

com poder antioxidante 20 vezes superior ao da vitamina C e 50 vezes ao da vitamina E (JEPSON e CRAIG, 2007).

Dados recentes informam um grande aumento de benefícios relacionados à doença cardiovascular relacionado ao cranberry, ricos tanto em polifenóis como em flavonoides (NETO, 2007, VATTEM et al., 2005).

Cranberry, como fruta ou suco tem demonstrado maior eficiência na capacidade antioxidante quando comparado com várias frutas, assim como com bebidas ricas em polifenóis como o chá verde e o vinho tinto (VINSON et al., 2008).

Em meta-análise realizada por Ruel et al. (2008) se evidenciou potencial ação cardiprotetora do cranberry. Estes benefícios incluíram melhora nos lipídeos plasmáticos e função vascular, assim como a diminuição da resposta inflamatória sistêmica e vascular.

1.5.2 Composição e Compostos Ativos

Cranberry e blueberry, entre todas as frutas, são as mais ricas em quantidade e qualidade de antioxidantes (VINSON et al., 2008), propriedades que podem ser atribuídas ao seu substancial conteúdo de flavonóides, taninos e outros ácidos fenóis das frutas. As propriedades antioxidantes dos fenóis do cranberry e blueberry são relacionadas ao seu desempenho na diminuição dos danos relacionados à doença cardiovascular e sua atividade antitumoral. Alguns efeitos desta fruta também estão relacionados à redução da oxidação de lipoproteínas (YAN et al., 2002, PORTER et al., 2001).

De acordo com o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, os cranberries são amplamente constituídos de água (87%), sendo o restante de sua composição basicamente composta por carboidrato (12%). De todos os antioxidantes que o cranberry contém, a maioria deles se apresenta na forma de ácidos fenólicos e flavonoides, estando em uma proporção de aproximadamente 44 e 56%, respectivamente. No cranberry, são encontrados cerca de 15 ácidos fenólicos sendo o ácido benzóico o mais abundante, enquanto nos flavonóides os mais abundantes são os flavonóis (quercetina e miricetina) e as proantocianidinas. (ZUO et al., 2002).

Cranberries contêm quantidades significantes de antocianinas, flavonóides e proantocianinas. As antocianinas são efetivas na melhora de alguns marcadores de doenças cardíacas e câncer (DUTHIE et al., 2006).

O suco de cranberry contém naturalmente pouco carboidrato e altas concentrações de vitaminas, minerais e polifenóis em sua composição (WILSON et al., 2008).

O consumo diário de 700 ml de suco de Cranberry acarreta uma ingestão de 91g de carboidrato/dia e aproximadamente 385 calorias/dia, enquanto o Cranberry Zero (baixa caloria) contem apenas 17.5g de carboidrato/dia e 70 calorias/dia. Optou-se por utilizar o Cranberry Zero por ser tratar de estudo com indivíduos com síndrome metabólica, que tem resistência à insulina e muitas vezes hiperglicemia e obesidade. A composição nutricional do suco de Cranberry normocalórico e de baixa caloria está demonstrada na Figura 1.

Figura 1 –Composição nutricional do suco de Cranberry normocalórico e de baixa caloria (Cranberry Zero)

Cranberry			Cranberry Zero		
DADOS NUTRICIONAIS DATOS NUTRICIONALES			DADOS NUTRICIONAIS DATOS NUTRICIONALES		
Porção de 200ml (um copo) / Porción de 200ml (un vaso)			Porção de 200ml (um copo) / Porción de 200ml (un vaso)		
Quantidade por porção / Cantidad por Porción		%VD ^(*) %VD ^(*)	Quantidade por porção / Cantidad por Porción		%VD ^(*) %VD ^(*)
Valor energético / Valor energetico	110kcal=460kJ	5	Valor energético / Valor energetico	20kcal=84kJ	
Carboidratos / Carbohidratos	26g	9	Carboidratos / Carbohidratos	5g	
Proteínas / Proteínas	0g	0	Proteínas / Proteínas	0g	0
Gorduras Totais / Grasas Totales	0g	0	Gorduras Totais / Grasas Totales	0g	0
Gorduras Saturadas / Grasas Saturadas	0g	0	Gorduras Saturadas / Grasas Saturadas	0g	0
Gorduras Trans / Grasas Trans	0g	**	Gorduras Trans / Grasas Trans	0g	
Fibra Alimentar / Fibras Alimenticias	0g	0	Fibra Alimentar / Fibras Alimenticias	0g	0
Sódio / Sódio	30mg	1	Sódio / Sódio	30mg	1
Vitamina C / Vitamina C	60mg	130	Vitamina C / Vitamina C	60mg	130

1.5.3 Intervenções Nutricionais com Cranberry

Estudo cruzado realizado por Wilson et al. (2008) comparou a resposta glicêmica em indivíduos diabéticos tipo 2 utilizando suco de cranberry de baixa caloria, suco de cranberry padrão, água saborizada de baixa caloria e água saborizada padrão. Os indivíduos que consumiram o suco de cranberry de baixa caloria demonstraram resposta glicêmica favorável em comparação aos outros grupos.

Lee et al. (2008) demonstraram que o consumo do suplemento de cranberry de baixa caloria promoveu uma efetiva redução dos níveis de LDL colesterol e colesterol total, não causando nenhum efeito negativo no controle da glicemia em indivíduos diabéticos tipo 2.

Basu et al. (2011) avaliaram a diminuição dos fatores de risco para doenças cardiovasculares, oxidação lipídica, inflamação e dislipidemia com o consumo do suco de

cranberry, em mulheres com SM. O estudo teve duração de oito semanas. Ao final do estudo o grupo que consumiu o suco de cranberry apresentou significativo aumento da capacidade antioxidante total e diminuição da oxidação lipídica em comparação com grupo placebo. Entretanto, o consumo do suco de cranberry não acarretou nenhuma melhora nos níveis de pressão sanguínea, glicemia, lipídeos totais, proteína C reativa e interleucina-6.

Estudo realizado por Ruel et al. (2006) avaliou os efeitos do consumo do suco de cranberry de baixa caloria nos níveis séricos de HDL-colesterol. O estudo foi realizado com 30 homens adultos e teve duração de 12 semanas, sendo dividido em três períodos de quatro semanas, havendo no primeiro período o consumo de suco de 125 ml/dia, no segundo período de 250 ml/dia e no terceiro período de 500 ml/dia. Os autores notaram um aumento significativo nos níveis séricos de HDL-colesterol após o consumo diário de 250 ml de suco, sendo este benefício mantido após o consumo de 500 ml/dia do suco.

Duthie et al. (2006) avaliaram o efeito do consumo do suco de cranberry no estado antioxidante e nos biomarcadores relacionados à doença cardíaca e câncer em indivíduos saudáveis. No estudo, 20 mulheres saudáveis ingeriram 750 ml/dia de suco de cranberry. Ao final do estudo eles não encontraram diferença estatística significativa nos níveis plasmáticos de lipídeos, nas enzimas antioxidantes e na oxidação do DNA; no entanto, verificaram um aumento significativo na capacidade antioxidante total.


Portanto, o estudo de novas formas de tratamento para a SM torna-se fundamental, considerando o notável aumento de sua frequência e das complicações decorrentes. Deve-se ressaltar que, até o presente momento, nenhum artigo científico tem descrito efeitos adversos relacionados ao consumo de suco de cranberry.

2 JUSTIFICATIVA

Na tentativa de promover a saúde da população e prevenir o surgimento de inúmeras doenças, especialmente as metabólicas, várias terapias nutricionais têm sido pesquisadas. A mudança nos hábitos alimentares é indubitavelmente, um dos mais importantes fatores não farmacológicos para prevenção e desenvolvimento da síndrome metabólica.

O consumo diário de suco de cranberry tem demonstrado resultados satisfatórios na diminuição do estresse oxidativo e nas alterações metabólicas em indivíduos saudáveis e também naqueles com síndrome metabólica.

3 OBJETIVO




3.1 GERAL

Avaliar o efeito do consumo de suco de cranberry de baixa caloria sobre fatores de risco cardiovascular em indivíduos com síndrome metabólica.

3.2 ESPECÍFICO

Verificar se o consumo de suco de cranberry melhora o perfil lipídico, o metabolismo de carboidratos, o estado inflamatório e antiinflamatório, os níveis das enzimas hepáticas e os níveis séricos de ácido úrico e homocisteína de indivíduos com síndrome metabólica.

4 ARTIGO DESENVOLVIDO



Para o cumprimento dos objetivos propostos por este trabalho, foi desenvolvido um artigo científico (Anexo A) intitulado: Low Calorie Cranberry Juice Increases Adiponectin and Reduces Homocysteine in Patients with Metabolic Syndrome que foi submetido à revista Nutrition (ISSN: 0899-9007; FI: 2.726; Qualis A2).

REFERÊNCIAS

- AGUILAR-SALINAS CA, ROJAS R, GOMEZ-PERES FJ, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. **Arch Med Res** 2004;35:76–81.
- ALBERTI KG, ZIMMET PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med** 1998;15:539-53.
- BARBOSA, PJB, LESSA I, ALMEIDA FN, MAGALHAES LBNC, ARAUJO J. Critério de obesidade central em população brasileira: impacto sobre a síndrome metabólica. **Arq Brás Cardiol** 2006;87:407-414.
- BASU A, BETTSA M, ORTIZ JA, SIMMONSA B, WUB M, LYONSB JT. Low-energy cranberry juice decreases lipid oxidation and increases plasma antioxidant capacity in women with metabolic syndrome. **Nutrition Research** 2011;31:190-196.
- BEHRENDT D, GANZ P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. **Am J Cardiol** 2002;90(10C):40L-8.
- BOOTH GL, FUNG K, KAPRAL MK, TU JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with without diabetes. **Diabetes Care** 2006;29:32-7.
- BUSE JB, GINSEBERG HN, BAKRIS GL, CLARK NG, COSTA F, ECKEL R, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus. **Diabetes Care** 2007;30:162-72.
- DANDONA P, ALJADA A, CHAUDHRI A, MOHANTY P, GARG R. Metabolic Syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. **Circulation** 2005;111:144-1454.
- DANESH J, WHINCUP P, WALKER M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. **BMJ** 2000;321:199-204.
- DE FEO P, VOLPI E, LUCIDI P, et al. Physiological increments in plasma insulin concentrations have selective and different effects on synthesis of hepatics proteins in normal humans. **Diabetes** 1993;42:995-1002.
- DIPLOCK AT. Antioxidants in disease prevention. **Mol Aspect Med** 1994;15:293-376.
- DUTHIE SJ, JENKINSON AM, CROZIER A, GARDNER PT et al, Effects of blueberry and cranberry juice consumption on antioxidant status and biomarkers relating to heart disease and cancer in healthy human volunteers, **Eur. J. Nutr** 2006;45:113-122.
- FAGAN TC, DEEDWANIA PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. **Am J Med** 1998;105(suppl):77S-82S.

FLOREZ H, CASTILHO-FLOREZ S, MENDEZ A, et al. C-Reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. **Diabetes Res Clin Pract** 2006;71:92-100.

FORD ES, MOKDAD AH. Fruit and vegetable consumption and diabetes mellitus incidence among U.S. adults. **Prev Med** 2001;32:33-9.

FROLICH M, INHOF A, BERG G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. **Diabetes care** 2000;23:1835-1839.

FURUKAWA S, FUJITA T, SHIMABUKURO M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **J Clin Investigation** 2004;114(12):1752-1761.

GANG H, QIAO Q, TUOMOILEHTO J, BALKAU B, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men in women. **Arch Intern Med** 2004;164:1066-1076.

GOLDSTEIN BJ, SCALIA R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:2563-2568.

HALLIWELL B. Effect of diet on cancer development is oxidative DNA damage a biomarker? **Free Rad Biol Med** 2002;32:968-974.

HANSEL B, GIRAL P, NOBECOURT E, CHANTEPIE S, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89(10):4963-71.

HERDER C, HUNER H, HAASSTERT B, et al. Hypoadiponectinemia and proinflammatory state: two sides of the same coin? **Diabetes Care** 2006;29:1626-1631.

HERTOG MGL, FESKENS EJM, HOLLMAN PCH, et al. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. **Lancet** 1993;342:1007-11.

IMPERATORE G, RICCARDI G, JOVINE C, RIVELLESSE AA, VACCARO O. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. **Diabetes Care** 1998;21(4):649-54.

ISOMMA B, ALMGREN P, TUOMI T, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. **Diabetes Care** 2001;24:683-689.

JEPSON RG, CRAIG JC. A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. **Mol Nutr Food Res** 2007;51:738-45.

KOUGIAS P, CHAI HC, LIN PH, et al. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. **J Surg Res** 2005;126:121-129.

KRAKOFF J, FUNAHASHI T, STEHOUWER CD, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Prima Indian. **Diabetes Care** 2003;26:1745-1751.

LEE IT, CHAN YC, LIN CW, et al. Effect of cranberry extracts on lipid profiles in subjects with Type 2 diabetes. **Diabet Med**. 2008;25(12):1473-7.

LENTZ, SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. **J Thromb Haemost** 2005; 3(8):1646-54.

MATSUSHITA K, YATSUYA H, TAMAKOSHI K, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2006;26:871-876.

MATSUZAWA Y, FUNAHASHI T, KIHARA S, SHIMOURA I. Adiponectin and metabolic syndrome. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2004;24:29-33.

NETO CC. Cranberry and blueberry: evidence for protective effects against cancer and vascular diseases. **Mol Nutr Food Res** 2007;51:652-64.

NEVES LB, MACEDO DM, LOPES AC. Homocisteína. **J Bras Patol Med Lab** 2004; 40(5):311-20.

OLIVEIRA EP, SOUZA MLA, LIMA MDA. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural no semi-árido baiano. **Arq Brás Endocrinol Metab** 2006;50(3):456-465.

OUCHI N, NIHARA S, FUNAHASHI T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. **Circulation** 2003;107:671-674

OUEDRAOGO R, WU X, XU S-Q, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells. Evidence for involvement of cAMP signaling pathway. **Diabetes** 2006;55:1840-1846.

PEREZ-DE-ARCE K, FONCEA R, LEIGHTON F. Reactive oxygen species mediates homocysteine-induced mitochondrial biogenesis in human endothelial cells: modulation by antioxidants. **Biochem Biophys Res Commun** 2005; 338(2):1103-9.

PICKUP JC, CROOK MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? **Diabetologia** 1998;4:1241-1248.

PRADHAN AD, MANSON JE, RIFAI N, et al. C-Reactive Protein, interleukine 6, and risk of development type 2 diabetes Mellitus. **JAMA** 2001;286(3):327-334.

PORTER ML, KRUGER CG, WIEBE DA, et al. Cranberry proanthocyanidins associate with low-density lipoprotein and inhibit in vitro Cu²⁺-induced oxidation, **J. Sci.Food Agric** 2001;81:1306-1313.

REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes** 1988;37:1595-1607.

REAVEN GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? **Am J Clin Nutr** 2006;83:1237-47.

RUEL G, COUILLARD C. Evidences of the cardioprotective potential of fruits: The case of cranberries. **Mol Nutr Food Res** 2007;51:692-701.

RUEL G, POMERLEAU S, COUTURE P, LEMIEUX S, et al. Favourable impact of low-calorie cranberry juice consumption on plasma HDL-cholesterol concentrations in men. **Br J Nutr** 2006;96:357-64.

RUEL G, POMERLEAU S, COUTURE P, et al. Low-calorie cranberry juice supplementation reduces plasma oxidized LDL and cell adhesion molecule concentrations in men. **Br J Nutr** 2008;99:352-9.

SANTANIEME M, KESANIEME YA, UKKOLA O. Low plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. **Eur J Endocr** 2006;155:745-750.

SANTOS AC, LOPES C, GUIMARAES JT, BARROS H. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. **Int J Obes** 2005;29:1452-6.

SCHULZE MB, RIMM EB, SHAI I, et al. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. **Diabetes care** 2004;27:1680-1687.

SIMÃO ANC, LOZOVVOY MAB, SIMÃO TNC, et al. Adiponectinemia is associated with uricemia but not with proinflammatory status in women with metabolic syndrome. **J Nutr Metab** 2012– in press.

SOUZA LJ, NETO CG, CHALITA FEB, et al. Prevalência de obesidade e fatores de risco cardiovascular em Campos, Rio de Janeiro. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47(6):669-676.

TRACY RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse or both? **Circulation** 1998;97:2000-2002.

TAMAKOSHI K, YATSUYA H, KONDO T. et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2003;27:443-449.

TRAYHURN P, WOOD IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **Br J Nutr** 2004;92:347-55.

VATTEN DA, GHAEDIAN R, SHETTY K. Enhancing health benefits of berries through phenolic antioxidant enrichment: focus on cranberry. **Asia Pac J Clin Nutr** 2005;14:120-30

VELASQUEZ-MELENDZ G, GAZZINELLI A, CORREA-OLIVEIRA R, et al. Prevalência de síndrome metabólica em área rural do Brasil. **São Paulo Méd J** 2007;125(3):155-162.

VINSON JA, SU X, ZUBIK L, BOSE P. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: Fruits. **J. Agric. Food Chem** 2001;49:5315-5321.

VISSER M, BOUTER LM, MCQUILLAN GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. **JAMA** 1999;282:2131-2135.

VENDRELL J, BROCH M, VILARRASA N. et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. **Obs Res** 2004;12:962-971.

WASSINK AMJ, OLIJHOEK JK, VISSEREN FLJ. The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. **Eur J Clin Invest** 2007;37(1):8-17.

WILSON T, SINGH AP, VORSA N, et al. Human glycemic response and phenolic content of unsweetened cranberry juice. **J Med Food** 2008;11:46-54.

YAN X, MURPHY BT, HAMOND GB, et al. Antioxidant activities and antitumor screening of extracts form cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*), **J. Agric. Food Chem** 2002;50:5844-5849.

ZUO, Y, WANG C, ZHAN J. Separation, characterization, and quantitation of benzoic and phenolic antioxidants in American cranberry fruit by GC-MS. **J. Agric. Food Chem** 2002;50:3789–3794.

ANEXOS

ANEXO A

LOW CALORIE CRANBERRY JUICE INCREASES ADIPONECTIN AND REDUCES HOMOCYSTEINE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Cranberry and Metabolic Syndrome

Tathiana Name Colado Simão, M.Sc.¹; Marcell Alysson Batisti Lozovoy, M.Sc.²; Andréa Name Colado Simão, Ph.D.³; Danielle Venturini, M.Sc.⁴; Helena Kaminami Morimoto, M.Sc.⁵; and Isaias Dichi, MD, Ph.D.⁶

Abstract: Objective: Metabolic syndrome (MetS) comprises pathological conditions that include insulin resistance, arterial hypertension, visceral adiposity and dyslipidemia, which favours the development of cardiovascular diseases. Some reports have shown that cranberry ingestion reduces cardiovascular risk factors. However, few studies evaluated the effect of this fruit in subjects with MetS. The objective of this study was to assess the effect of low-calorie cranberry juice consumption on metabolic and inflammatory biomarkers in patients with METS. **Research Methods & Procedures:** 56 individuals with MetS were selected and divided into two groups: control group (n=36) and cranberry-treated group (n=20), which consumed 0.7 L/day of low-calorie cranberry juice for 60 days. **Results:** After treatment, the cranberry group showed an increase in adiponectin (p=0.0105) and a decrease in homocysteine in relation to baseline values levels (p=0.0007) and also in comparison with the control group (p<0.05). There was no significant change in lipid profile, glucose metabolism or inflammatory cytokines. **Conclusion:** The consumption of the cranberry juice for 60 days, besides being well tolerated by the patients, was able to improve some cardiovascular risk factors. Long-term studies need to be addressed to verify if the favorable changes in these biomarkers could also reflect a positive alteration in other cardiovascular risk factors, such as in lipid profile, glucose metabolism and blood pressure.

Keywords: Metabolic syndrome. Cranberry. Cardiovascular disease. Inflammation. Adiponectin. Homocysteine.

¹ Postgraduation Program, Health Sciences Center, State University of Londrina, Londrina; Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil;

² Department of Clinical Analysis, University of North Paraná (UNOPAR), Londrina, Paraná, Brazil;

³ Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil;

⁴ Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil;

⁵ Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil;

⁶ Department of Internal Medicine - University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil. The authors' responsibilities were as follows: TNCS and ANCS collected the data, designed the study, interpreted the results, wrote the manuscript and performed the statistical analysis; MABL and DV collected the data; HKM performed cytokine analysis; and ID developed the hypothesis tested in the study, designed the study, interpreted the results and wrote the manuscript. None of the authors had any conflict of interest in relation to this study - Department of Internal Medicine. Robert Koch Avenue n. 60, Cervejaria, University of Londrina. Londrina, Paraná, Brazil. CEP: 86038-440 Tel: (55) 43 3371 2332 E-mail: dichi@sercomtel.com.br

Introduction

Metabolic syndrome (MetS) comprises pathological conditions that include insulin resistance, arterial hypertension, visceral adiposity and dyslipidemia, which favors the development of cardiovascular diseases [1]. Existing evidence suggests that MetS is rising in both developed [2] and in developing countries, such as Brazil [3]. Abdominal obesity and insulin resistance are the core features of MetS; however, inflammation is thought to be associated with insulin resistance and MetS [4]. Central obesity is considered to be one of the most important determinants of the low-grade chronic inflammation present in METS [5].

In recent years, several clinical and epidemiological studies hypothesized that an increasing concentration of total plasma homocysteine could represent an additional independent risk factor for cardiovascular disease [6].

Diets rich in fruits and vegetables enhance polyphenolic intake and are protective against cardiovascular disease. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) juice is unique among fruit juices because it has a relatively low natural carbohydrate content compared to its high content of vitamins, minerals, and polyphenolic compounds including flavonols (myricetin and quercetin), anthocyanins and proanthocyanidins, which confers to any cranberry-derived products, like juice, a potent antioxidant activity. These phenolic compounds have a wide range of biological effects including the ability to serve as antioxidants, modulate enzyme activity, and regulate gene expression [7]. In addition, cranberry juice cocktail contains >100% of the daily value of vitamin C. Furthermore, cranberry juice has also been shown to be a source of resveratrol in comparable proportion to what is found in grape juice. Resveratrol has several biological effects related to cardiovascular health including quenching reactive oxygen species, inhibiting platelet aggregation, and reducing inflammation. Thus, cranberries have been suggested to have a beneficial impact on cardiovascular health [8]. Cranberry juice consumption has been associated with a reduction of surrogate biomarkers of cardiovascular disease (CVD) risks as reported in clinical studies [9]. Intervention trials have reported effects of cranberry in oxidative stress, glycemic metabolism, dyslipidemia, and inflammatory biomarkers in healthy volunteers [10-11], in patients with type 2 diabetes mellitus [12], and MetS [13].

Studies which assessed the effects of cranberry juice ingestion on metabolic syndrome are scarce and the results are still contradictory. Therefore, the aim of this study is to evaluate the effects of low calorie cranberry juice ingestion in several metabolic and inflammatory biomarkers in patients with MetS.

Subjects and Methods

Eighty patients (n=80) with MetS from ambulatory patients of the University Hospital of Londrina, Paraná, Brazil were contacted by telephone, and 22 were considered ineligible. Fifty-eight (n = 58) were randomized and began to participate in the study. Non compliance was verified in two patients, one from the control group and one from the cranberry juice group (Figure 1). No subject was paid to participate in the study. Their motivation was related to the intake of a non-pharmacological therapy that was practically without side effects. The distribution of postmenopausal women between the groups was similar (data not shown). The exclusion criteria were thyroid, renal, hepatic, gastrointestinal or oncological diseases and utilization of lipid-lowering drugs, estrogen replacement therapy and drugs for hyperglycemia. Patients who were taking antihypertensive drugs were not excluded and were allowed to continue taking the same dose of the drugs. None of the subjects followed a specific diet before the study began.

The patients were instructed by a nutritionist to maintain their usual diets, alcohol intake, level of physical activity, or other lifestyle factors throughout the intervention period. This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects/patients were approved by the Ethical Committee of the University of Londrina, Paraná, Brazil (study protocol CEP 230/2011). Written informed consent was obtained from all subjects/patients.

Study Design

Before beginning the study, the patients were followed on a regular basis. Patients were randomly assigned to one of two groups after stratification by age and body mass index (BMI). The first group (Control Group, n = 36) was only directed to maintain their usual diet; the second group (Cranberry Group, n = 20) consumed 0.7 L/day of low-energy cranberry juice. The juice was given at lunch and dinner. The subjects were recommended to avoid resting after meals to prevent unpleasant effects. All of the groups

were evaluated at the beginning of the study and after 60 days. Interviews were performed to assure no change in lifestyle factors throughout the study. The nutrient composition of 200 mL of cranberry juice was as follows: 20 Kcal, 0 g of protein, 5g of carbohydrate, 0 g of lipids, 0 g of fiber, 30 mg of sodium, vitamin C 60 mg, 65.96 mg of proanthocyanidins. The total antioxidant power of cranberry juice was determined by Oxygen Radical Antioxidant Capacity (ORAC) and was 183.65 $\mu\text{mol TE/mL}$.

Anthropometric measurements and laboratorial parameters were assessed at the beginning of the study and after 60 days. MetS was defined following the Adult Treatment Panel III criteria, when three of the following five characteristics were confirmed: 1) Abdominal obesity: waist circumference ≥ 88 cm for woman and ≥ 102 cm for man; 2) Hypertriglyceridemia ≥ 150 mg/dL; 3) Low levels of HDL cholesterol ≤ 50 mg/dL for woman and ≤ 40 mg/dL for man ; 4) High blood pressure: $\geq 130/85$ mmHg; and 5) High fasting glucose ≥ 100 mg/dL [14].

Steps taken to optimize compliance

Various measures were taken to optimize and assess patient compliance. Before each trial began, it was assured that the patients understood that they could be allocated to any group. Boxes of cranberry juice were handed out at the initial interview and at the two later visits. Subjects were asked to bring back any unconsumed juice to assess unmonitored compliance [13]. Treatment adhesion was above 95%.

Anthropometric and Blood Pressure Measurements

Body weight was measured to the nearest 0,1 kg by using an electronic scale with individuals wearing light clothing and no shoes; all patients were weighed in the morning. Height was measured to the nearest 0,1 cm with a stadiometer. Body mass index (BMI) was calculated as weight (Kg) divided by height (m) squared. Waist circumference (WC) was measured with a soft tape on standing subjects midway between the lowest rib and the iliac crest. Three blood pressure measurements, taken with a minute interval between them after the subject had been seated, were recorded. The mean of these measurements was used in the analysis [15]. The subjects had been seated for at least 5 minutes in a chair with back support and with feet on the floor, and smoking, alcohol, and exercise were avoided for at least 30 minutes before the measurement. Blood pressure was

measured by only one person who was trained and retrained properly. Recommendations of the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure were followed [16].

Biochemical Biomarkers Measurements

After fasting for 12 hours, the patients underwent the following laboratory blood analysis: glucose, total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-cholesterol), low density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol), triacylglycerol (TG), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyltransferase (GGT), and uric acid were evaluated by a biochemical auto-analyzer (Dimension Dade AR Dade Behring, Deerfield, IL, USA), using Dade Behring[®] kits. Plasma insulin levels were determined by chemiluminescence (ARCHITECT[®], Abbott Laboratory, Abbot Park, IL, USA). All samples were centrifuged at 3,000 rpm for 15 minutes, and plasma or serum aliquots were stored at -70°C until assayed. Interassay and intraassay CVs for all assays were <10% as determined in human serum. The Homeostasis Model Assessment insulin resistance (HOMA-IR) was used as a surrogate measure of insulin sensitivity (8). $HOMA-IR = \text{insulin fasting } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucose fasting (mmol/L)} / 22.5$.

Inflammatory and Immunological Biomarkers Measurements

Serum highly sensitive C-reactive protein (CRP) was measured using a nephelometric assay (Behring Nephelometer II, Dade Behring, Marburg, Germany); serum Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and adiponectin were measured by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercial immunoassay (R&D System, Minneapolis, USA). Homocysteine levels were determined by chemiluminescence (ARCHITECT[®], Abbott Laboratory, Abbot Park, IL, USA).

Statistical analysis

The distribution of gender, ethnicity, and medications of hypertension were analyzed by a chi-squared test. Mann-Whitney test was performed to compare differences between parameters of groups at baseline and differences across treatment groups (inter-

group changes). Wilcoxon matched pairs test was performed to verify changes from baseline (intra-group changes). Data are presented as median (25%-75%). Significance was set at P -value < 0.05.

Results

There were no differences between the groups in relation to gender, ethnicity, and age and anti-hypertensive drugs. Also, there were no differences between the groups in liver enzymes AST, ALT, GGT and uric acid levels (Table 1).

With regard to anthropometry and blood pressure, there were no significant differences between groups after 60 days in BMI, WC, SBP and DBP. Lipid profile evaluated by total cholesterol, triacylglycerol, LDL cholesterol and HDL cholesterol and glucose metabolism shown by glucose and insulin levels, and HOMA-IR also showed no difference between groups (Table 2).

Inflammatory biomarkers CRP, TNF- α , IL-1 and IL-6 levels did not differ between the groups. However, anti-inflammatory marker serum adiponectin showed a significant increase in cranberry juice group ($p=0.0105$) after 60 days in relation to baseline values (Table 3) and there was differences across treatment groups ($p<0.05$). There was a significant decrease in cranberry juice group in serum homocysteine levels in relation to baseline values ($p=0.0007$) and there was difference across treatment groups ($p<0.05$) (Figure 2).

Discussion

The present study evaluated low calorie cranberry juice ingestion during 60 days in several metabolic and inflammatory cardiovascular risk factors in patients with MetS. The main findings of this study were an increase in serum adiponectin levels and a decrease in serum homocysteine levels in patients with MetS using cranberry juice.

Although, the high ratio of potassium to sodium in cranberries and cranberry products may contribute to the promotion of lower blood pressure [7], this study showed that low calorie cranberry juice ingestion had no effects on BMI, WC and blood pressure similarly to a recent study which studied the effects of cranberry juice in women with MetS [13].

To date, the effects of cranberry on lipid profile have shown contradictory results. Duthie et al. [17] found that supplementing healthy premenopausal women with 750 mL/day of cranberry juice for a period of 2 weeks had no effect on circulating lipoprotein-lipid levels. In another study in diabetic patients, Chambers and Camire [18] reported no change in plasma lipoprotein and lipid levels after consumption of cranberry juice concentrate powder capsules equivalent to 240 mL of cranberry juice /day for a period of 12 weeks. The authors raised the possibility that heat processing necessary to convert the cranberry concentrate to a powder had altered its bioactivity. Nevertheless, Ruel et al. [19] performed a study for 12 weeks in 30 healthy men ingesting up to 500mL/day and verified a significant increase in HDL cholesterol concentration and decrease in triacylglycerol levels. In the present study, although cranberry juice ingestion has been higher than in previous studies, the duration of the study was lower than Ruel's et al. and this fact could justify the lack of beneficial results on lipid profile.

Previous clinical trial have reported significant improvements in insulin resistance after cranberry intervention as encapsulated concentrates or extracts for 12 weeks [11]. In addition, Wilson et al. [20] demonstrated the significant difference in the metabolic response to unsweetened low-calorie cranberry juice. Our data did not demonstrate any change in biochemical parameter related to glucose metabolism and are in accordance with other studies which also did not observe any alteration in glucose control with cranberry juice [13] or cranberry extracts [12]. Even this lack of effect is considered important, and therefore low calorie cranberry juice can be indicated to patients with metabolic disorders [19].

Effect of Cranberry Juice on Inflammatory and Anti-inflammatory Cytokines

Abdominal obesity and insulin resistance are the core features of MetS. Abdominal subcutaneous tissue produces a variety of adipokines, such as TNF- α and IL-6, which has an important role in inflammation and insulin resistance via endocrine, paracrine, or autocrine signals [21-22]. IL-6 is considered to be the major mediator of the hepatic acute-phase reaction and is thought to play a central role in the pathogenesis of CVD in patients with insulin resistance [23]. Inflammation, demonstrated primarily by elevated levels of serum CRP, is thought to be associated with insulin resistance and MetS [04-24]. However, adipose tissue also secretes adiponectin, a protein showing antiinflammatory activity, which inhibits TNF- α production [25], adhesion molecule expression, and nuclear transcriptional factor κ B signaling, a pivotal pathway in inflammatory reactions in endothelial cells [26-27].

In addition, adiponectin is antiatherogenic and is an insulin-sensitizing agent [28]. Adipose derived TNF- α may have negative effects on the expression of adiponectin and vice versa, and these two proteins also have opposite effects on insulin sensitivity [29-30]. Given this antagonistic relationship, obesity, especially visceral obesity, may lead to a decreased secretion of adiponectin through feedback inhibition, thereby suppressing the beneficial effects of adiponectin on insulin sensitivity.

Adiponectin has anti-inflammatory effects and augments blood flow by enhancing nitric oxide (NO) production and activating endothelial nitric oxide synthase, and it may act as a modulator of vascular remodeling by suppressing smooth muscle cell migration, which possibly plays a role in the regulation of atherosclerosis [31]. Levels of adiponectin are lower in patients with obesity [30], type 2 diabetes mellitus [32], arterial hypertension [33] and MetS [34]. Decreases in serum adiponectin levels are associated with different components of MetS, and the decreased adiponectin levels appear to be related to increases in the number of MetS components in both sexes [34].

Recently, Simão et al. [35] showed an increase in serum adiponectin and NO metabolite levels after the ingestion of fish oil or a soy derived product (kinako) during 90 days in patients with MetS. The authors suggested that these findings could partially explain the decrease in blood pressure that was also verified. In the present study, there was no decrease in blood pressure despite the increase in adiponectin levels. The consumption of cranberries for 60 days was perhaps too short to show any change in blood pressure.

There is accumulating evidence that quercetin, a flavonol found in large quantities in cranberries, is a potent down-regulator of the nuclear factor-kappa B (NF- κ B) pathway. In addition, resveratrol, a polyphenol, has been shown to suppress the expression of inflammatory genes relevant to CVD through the activation of the NF- κ B and JAK/STAT3 pathways in cultured cells. Numerous genes of inflammatory proteins are under the regulation of NF- κ B, including adhesion molecules, IL-6 and TNF- α . Other components like proanthocyanidin, anthocyanidins, hydroxycinnamic acid and acetylsalicylic acid that can be found in cranberries have all been shown to prevent expression of adhesion molecules induced by TNF α through their inhibitory action on NF- κ B activation in vitro [36]. Although, consuming low calorie cranberry juice for 60 days was unable to provoke any change in pro inflammatory cytokines or in CRP, there was a significant increase in adiponectin levels. It is likely that pro inflammatory changes have not been detected because it is clear that the detected plasma cytokines do not represent the concentration of cytokine locally produced in the tissue. TNF- α does not seem to be released into the circulation and is, thus, unable to

signal systemically, thus, functioning as a paracrine pathway. In addition, this detectable level does not take into account the membrane-bound form cytokines [4, 29, 37].

This is the first study, to our knowledge, to evaluate the effects cranberry juice in this important anti-inflammatory cytokine, which has been considered the link between obesity and MetS [38]. Although the mechanisms by which cranberry juice diminishes adiponectin need to be specifically addressed, there are some related issues that must be detached. Flavonols, such as quercetin found in some fruit including berries, have been shown to inhibit cyclooxygenase and lipoxygenase activities [39]; both enzymes are involved in the release of arachidonic acid, the initiator of a general inflammatory response. Furthermore, it has been demonstrated that daily blueberry ingestion for six weeks increased interleukin-10 (IL-10) [40], an anti-inflammatory cytokine which inhibits TNF- α , and thus can be indirectly related to increased adiponectin levels.

Effect of Cranberry Juice on Homocysteine Levels

Elevated homocysteine levels are also thought to be a risk factor for CVD [41]. Elevated homocysteine levels can occur due to a lack of vitamins, in particular folate and/or cobalamin, required cofactors for homocysteine metabolism through the remethylation pathway [6-41]. Kawashima et al. [42] evaluated the effect of fruit and vegetable juice concentrates, including cranberry, given as capsules on serum homocysteine levels in healthy subjects. In that study, serum folate levels rose significantly ($p < 0.0001$) in the group given fruit and vegetable juice concentrates compared with the placebo group. There was a corresponding significant reduction in plasma homocysteine levels in the active compared to the placebo group ($p < 0.0001$). As expected, these changes in plasma homocysteine were negatively correlated with the increase in serum folate concentrations ($r = 0.268$; $p < 0.0004$). Significant increases in folate and decreases in homocysteine levels have been observed in other studies in which fruit and vegetable juice concentrates were supplemented [43-44]. Berries can be significant dietary sources of folic acid, a water soluble B vitamin which is essential to prevent neural tube defects in new-borne babies and also may play a role in reducing risk of heart disease and cancer through a range of mechanisms including lowering homocysteine levels, catalyzing nitric oxide formation and maintaining DNA stability [45].

This study has some limitations that must be considered, such as the small number of participants, although our sample has been calculated to obtain a power of 80%.

Conclusion

The present study showed that low calorie cranberry juice ingestion for 60 days increased serum adiponectin levels and decreased homocysteine levels. Long-term studies need to be addressed to verify if the favorable changes in these biomarkers could also reflect a positive alteration in other cardiovascular risk factors.

Acknowledgments: This research was supported by the National Council of Brazilian Research – CNPq. The Juxx Company supplied the cranberry juice. The authors' responsibilities were as follows: TNCS and ANCS collected the data, designed the study, interpreted the results, wrote the manuscript and performed the statistical analysis; MABL and DV collected the data; HKM performed cytokine analysis; and ID developed the hypothesis tested in the study, designed the study, interpreted the results and wrote the manuscript. None of the authors had any conflict of interest in relation to this study

REFERENCES

- [1] Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- [2] Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-2449.
- [3] Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629-636.
- [4] Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
- [5] Santos AC, Lopes C, Guimarães JT, Barros H. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *Int J Obesity* 2005;29:1452-1456.
- [6] Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kasteleij JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004;109:III15-III19.
- [7] McKay DL, Blumberg JB. Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) and Cardiovascular Disease Risk Factors. *Nutr Rev* 2007;65:490-502.
- [8] Wang, Y, Catana, F, Yang Y, Roderick R, Richard B, Van Breemen. An LCMS method for analyzing total resveratrol in grape juice, cranberry juice, and in wine. *J. Agric. Food Chem.* 2002;50:431-435.
- [9] Pedersen CB, Kyle J, Jenkinson AM, Gardner PT, McPhail DB, Duthie GG. Effects of blueberry and cranberry juice consumption on the plasma antioxidant capacity of healthy female volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:405-408.
- [10] Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lamarche B, Couillard C. Changes in plasma antioxidant capacity and oxidized low-density lipoprotein levels in men after short-term cranberry juice consumption. *Metabolism* 2005;54:856-61.
- [11] Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B, Couillard C. Low-calorie cranberry juice supplementation reduces plasma oxidized LDL and cell adhesion molecule concentrations in men. *Br J Nutr* 2008;99:352-9.
- [12] Lee IT, Chan YC, Lin CW, Lee WJ, Sheu WH. Effect of cranberry extracts on lipid profiles in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1473-7.
- [13] Basu A, Bettsa NM, Ortiz JA, Simmons B, Wub M, Lyonsb JT. Low-energy cranberry juice decreases lipid oxidation and increases plasma antioxidant capacity in women with metabolic syndrome. *Nutr Res* 2011;31:190-196.

- [14] Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
- [15] Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45:142-161.
- [16] Chobanian AV, Bakris GC, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JT Jr, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
- [17] Duthie SJ, Jenkinson AM, Crozier A, Mullen W, Pirie L, Gardner PT, et al. Effects of cranberry juice consumption on antioxidant status and biomarkers relating to heart disease and cancer in healthy human volunteers. *Eur J Nutr* 2006;45:113-122.
- [18] Chambers BK, Camire ME. Can cranberry supplementation benefit adults with type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2003;26:2695–2696.
- [19] Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B, Couillard C. Favourable impact of low-calorie cranberry juice consumption on plasma HDL-cholesterol concentrations in men. *Br J Nutr* 2006;96:357-64.
- [20] Wilson T, Singh AP, Vorsa N, Goettl CD, Kittleson KM, Roe CM, Katello GM, Ragsdale FR. Human glycemic response and phenolic content of unsweetened cranberry juice. *J Med Food* 2008;11:46-54.
- [21] Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111–1119.
- [22] Kallio M, Kolehmainen DE, Laaksonen A, Kekalainen J, Salopuro T, Sivenius K, et al. Dietary carbohydrate modification induces alterations in gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in persons with the metabolic syndrome: the FUNGENUT Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1417–1427.
- [23] Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209–214.
- [24] Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obesity and Rel Metabolic Dis* 2003;27:443–449.
- [25] Yokota TK, Oritani I, Takahashi A, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723–1732.

- [26] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473–2476.
- [27] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;11:1296–130.
- [28] Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50:1126–1133.
- [29] Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and IL-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol* 2001;280:E745–E751.
- [30] Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;53:2094–2099.
- [31] Ziemke F & Mantzoros CS (2010) Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 91, Suppl., 258S–261S.
- [32] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem and Biophys Res Commun* 1999 257:79–83.
- [33] Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Morihira M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595–1599.
- [34] Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004;43:1318–1323.
- [35] Simão ANC, Lozovoy MAB, Simão TNC, Bahls LB, Morimoto HK, Matsuo T, Dichi I. Adiponectinemia is associated with uricemia but not with proinflammatory status in women with metabolic syndrome. *J Nutr Metab* 2012– in press.
- [36] Ruel G, Couillard C. Evidences of the cardioprotective potential of fruits: The case of cranberries. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:692–701.
- [37] Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847–850.
- [38] Dichi I, Simão ANC. Metabolic Syndrome: New Targets for an Old Problem. *Expert Opin Ther Targets* 2012;16(2):1-4.

- [39] Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hoorn DEC, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen PAM. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001;74:418-425.
- [40] McAnulty LS, Nieman DC, Dumke CL, Shooter LA, Henson DA, Utter AC, Milne G, McAnulty SR. 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.
- [41] Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr* 2006;136:1726S-1730S.
- [42] Kawashima A, Madarame T, Koike H, Komatsu Y, Wise JA. Four week supplementation with mixed fruit and vegetable juice concentrates increased protective serum antioxidants and folate and decreased plasma homocysteine in Japanese subjects. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16:411-421.
- [43] Panunzio MF, Pisano A, Antoniciello A, Di Martino V, Frisoli L, Cipriani V, et al. Supplementation with fruit and vegetable concentrate decreases plasma homocysteine levels in a dietary controlled trial. *Nutr Res* 2003;23:1221-1228.
- [44] Samman S, Sivarajah G, Man JC, Ahmad ZI, Petocz P, Caterson ID. A mixed fruit and vegetable concentrate increases plasma antioxidant vitamins and folate and lowers plasma homocysteine in men. *J Nutr* 2003;133:2188-2193.
- [45] Beattie J, Crozier A, Garry G, Duthie SJ. Potential Health Benefits of Berries. *Curr Nutr Food Sci* 2005;1:71-86.

LEGENDS

Figure 1 – Schematic of subject flow and reasons for exclusion.

Figure 2 – Serum homocystein levels in patients with metabolic syndrome (MetS) at baseline and after consuming low calorie cranberry juice for 60 days.

Control group (n=36) and Cranberry (n=16). The Wilcoxon matched pairs test was performed to verify changes from baseline (intra-group changes). Mann-Whitney test was performed to compare differences between baselines and across treatment groups (inter-group changes). The data are presented as the median (25%-75%). There was not difference of baseline groups. Control T0 vs T60, p=0.9499; Cranberry T0 vs T60, p=0.0007. Differences of treatments (p<0.05).

Table 1 –Clinical and laboratorial characteristics of controls and patients with metabolic syndrome consuming low-calorie cranberry juice for 60 days

	Control (n=36)	Cranberry (n=20)	p
Gender (M/F) ^a	8/28	6/14	0.2917
Caucasian/not Caucasian ^a	26/10	13/7	0.7679
Antihypertensive medication (%) ^a	19 (55.9)	9 (56.3)	0.1307
Age (years) ^b	48.5 (44.8-56.3)	51.0 (42.0-53.0)	0.8737
AST (U/L) ^b	25.5 (15.3-29.0)	22.0 (19.5-28.5)	0.7902
ALT (U/L) ^b	40.5 (27.0-49.3)	41.0 (29.5-51.0)	0.7064
GGT (U/L) ^b	35.0 (29.5-47.5)	31.0 (27.0-45.0)	0.3108
Uric acid (mg/dL) ^b	4.92 (4.03-5.72)	4.86 (3.65-6.54)	0.8105

Chi-square test^a. Mann-Whitney test^b. Data are expressed as the median (25%-75%). M/F: male/female; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase GGT: γ -glutamyltransferase.

Table 2 –Anthropometric, blood pressure and laboratorial parameters in control and cranberry groups at baseline and after consuming low-calorie cranberry juice for 60 days

Parameters	Controls (n=36)			Cranberry (n=20)		
	T0	T60	P	T0	T60	p
BMI (kg/m ²)	34.6 (31.32-43.40)	35.0 (31.0-44.0)	0.9658	30.9 (26.3-38.4)	30.45 (26.3-38.2)	0.2345
WC (cm)	105.0 (97.5-113.5)	104.0 (95.8-114.5)	0.2821	104.0 (94.0-118.4)	103.0 (94.0-120.0)	0.3972
SBP (mmHg)	126.0 (114.0-146.0)	126.0 (113.0-137.5)	0.2821	136.0 (125.0-140.0)	139.0 (113.0-142.0)	0.9441
DBP (mmHg)	78.0 (70.0-87.0)	73.0 (65.0-80.0)	0.0793	81.0 (76.0-86.0)	81.0 (79.0-87.0)	0.8885
Triacylglycerol (mg/dL) *	209.9 (129.0-250.5)	165.0 (109.5-220.5)	0.1689	161.0 (130.0-237.0)	196.0 (132.5-242.0)	0.6246
Cholesterol (mg/dL) *	204.5 (171.3-221.3)	207.5 (181.0-227.3)	0.5051	234.0 (219.5-248.5)	235.0 (228.0-253.5)	0.0991
HDL (mg/dL) *	42.5 (38.5-50.0)	42.0 (36.7-50.5)	0.9643	47.0 (39.0-49.0)	40.0 (35.0-53.0)	0.5883
LDL (mg/dL) *	118.0 (89.0-141.5)	125.5 (99.3-151.5)	0.2386	154.5 (134.3-170.8)	160.0 (133.8-185.8)	0.3458
Glucose (mg/dL)	99.5 (93.5-110.3)	101.0 (91.8-110.5)	0.5782	102.0 (92.0-109.5)	101.5 (98.0-112.0)	0.1231
Insulin (uU/mL)	13.6	13.7	0.1065	16.3	16.4	0.7761

	(10.1-16.5)	(9.48-21.78)		(10.9-20.0)	(11.6-19.8)	
HOMA	3.52	3.23	0.1194	4.12	4.27	0.7615
	(2.18-4.29)	(2.33-5.55)		(2.84-4.93)	(2.90-5.03)	

The Wilcoxon matched pairs test was performed to verify changes from baseline (intra-group changes). Mann-Whitney test was performed to compare differences between baselines and across treatment groups (inter-group changes). The data are presented as the median (25%-75%). Significance was set at P -value < 0.05 . WC: waist circumference; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure. *Differences of baseline groups, $p < 0.05$.

Table 3 –Inflammatory markers in control and cranberry groups at baseline and after consuming low-calorie cranberry juice for 60 days

Parameters	Controls (n=36)			Cranberry (n=20)		
	T0	T60	P	T0	T60	p
IL-1 (pg/mL)	2.00 (2.00-2.60)	2.00 (2.00-2.10)	0.7500	2.0 (2.0-6.65)	2.0 (2.00-4.30)	1.00
IL-6 (pg/mL)	1.6 (1.00-4.35)	1.20 (1.00-4.13)	0.9441	1.3 (1.0-3.4)	1.1 (1.00-4.13)	0.8125
TNF- α (pg/mL)	2.00 (2.00-2.95)	2.00 (2.00-4.35)	0.2500	2.0 (2.00-2.89)	2.0 (2.00-3.34)	0.4375
Adiponectin * (pg/mL)	4.25 (4.13-5.57)	4.72 (4.39-6.67)	0.2754	5.14 (4.17-5.70)	5.41 (4.55-6.88)	0.0105
CRP (mg/dL)	4.40 (2.20-9.60)	4.20 (1.47-9.50)	0.1313	5.60 (1.06-10.40)	4.28 (1.44-13.51)	0.3910

The Wilcoxon matched pairs test was performed to verify changes from baseline (intra-group changes). Mann-Whitney test was performed to compare differences between baselines and across treatment groups (inter-group changes). The data are presented as the median (25%-75%). There was not difference of baseline groups. *Differences of treatments ($p < 0.05$). IL-1, interleukin-1; IL-6, interleukin-6; TNF- α , tumor necrosis factor alpha; CRP, C-reactive protein.

