

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DO EXTRATO DA SEMENTE DA UVA NA SÍNDROME METABÓLICA

MARIA CECÍLIA F. MACEDO; JÉSSICA MYCAELLE DA S. BARBOSA.

RESUMO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada como um distúrbio que pode envolver quadros de intolerância à glicose, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão e obesidade, fatores estes contribuintes para o surgimento de doenças cardiovasculares. A intervenção nutricional tem papel fundamental no tratamento e prevenção da síndrome metabólica uma vez que, alimentos que demonstram elevadas propriedades antioxidantes (AO), como as uvas, têm efeitos benéficos no perfil lipídico, pressão arterial e níveis de glicose no sangue, tendo como resultado eficácia no tratamento de diversos distúrbios metabólicos. As uvas, exclusivamente sua semente, possui compostos polifenóis derivados de várias espécies de plantas, e vem sendo descritas na literatura como pertinentes para inibir os fatores de risco envolvidos na síndrome metabólica, como hipertensão, hiperglicemia e dislipidemia, exercendo um papel importante no tratamento de elementos da SM. Neste contexto, o presente trabalho tem como finalidade investigar e explicar, por meio de uma revisão da literatura, os efeitos do extrato da semente de uva no tratamento da síndrome metabólica e se houve resultados satisfatórios quanto a sua suplementação em modelos animais. Para a realização desta revisão foram utilizados estudos de intervenção, randomizados e controlados, conduzidos em modelos animais e humanos, publicados entre os anos de 2000-2018.

Palavras-chaves: Antioxidantes. Radicais livres. Polifenóis da uva. Extrato da semente da uva. Inflamação. Síndrome metabólica. Obesidade. Estresse oxidativo. Espécie reativa de oxigênio. *Vitis vinífera*.

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MS) is characterized as a disorder that can involve pictures of glucose intolerance, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension and obesity, factors that contribute to the emergence of diseases. The nutritional intervention plays a key role in the treatment and prevention of the metabolic syndrome, since foods that demonstrate high antioxidant properties (OA), such as grapes, have beneficial effects on lipid profile, blood pressure and glucose levels in the blood, as a result efficacy in the treatment of various metabolic disorders. The grapes, exclusively their seed, have polyphenol compounds derived from various species of plants, and have been described in the literature as relevant to inhibit the risk factors involved in the metabolic syndrome, such as hyperglycemia and dyslipidemia, playing an treatment of elements of MS. For this review, we used interventional, randomized and controlled studies, as well as animal and human model studies, which covered the dates of 2000-2018. Based on this context, the present work aims to investigate and explain, through a review of the literature, the effects of grape seed extract in the

treatment of the syndrome and if there were satisfactory results regarding its supplementation in animal models.

Keywords: Antioxidant. Free radicals. Grape polyphenols. Grape seed extract. Inflammation. Metabolic syndrome. Obesity. Oxidative stress. Reactive oxygen species. *Vitis Vinífera*.

1. INTRODUÇÃO

A uva é um fruto do gênero *Vitis* com milhares de espécies cultivadas em todo o mundo e conhecidas culturalmente por seu consumo habitual pela população mundial. Ela pode ser ingerida in natura ou processada, na forma de passas, sucos, vinho, entre outros.¹⁻³ Especialmente a semente da uva possui ação antioxidante (AO) devido à presença de fitoquímicos tais como, resveratrol e os compostos fenólicos que incluem os flavonóides, taninos, proantocianidinas, procianidinas e antocianinas, que são responsáveis pelos atributos sensoriais como sabor e cor. Estudos recentes vêm demonstrando que o extrato da semente de uva (ESU) possui também características funcionais que podem auxiliar no tratamento da síndrome metabólica (SM), por conter substâncias com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes conforme mostra a figura 2.⁴⁻⁷

A síndrome metabólica (SM) é diagnosticada quando há presença de três dos seguintes cinco distúrbios: pressão arterial elevada, metabolismo da glicose prejudicado incluindo resistência à insulina (RI) e intolerância à glicose, obesidade abdominal ou central caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo no tronco e em membros superiores; triglicérides séricos elevados e baixos níveis de colesterol de alta densidade (HDL) resultando no quadro de dislipidemia.^{8,9}

As disfunções metabólicas que ocorrem na SM estão envolvidas com o estresse oxidativo (EO) caracterizado pelo excesso de produção de radicais livres (RLs). Os RLs são definidos como moléculas contendo um ou mais elétrons não pareados, sendo a cadeia transportadora de elétrons das mitocôndrias sua principal fonte de produção.¹⁰

O EO tem participação importante no surgimento de doenças crônico-não-transmissíveis (DCNT) como a obesidade, doenças neurodegenerativas, câncer e diabetes devido aos efeitos deletérios dos RLs, principalmente as espécies reativas de oxigênio (EROS) e espécies reativas de nitrogênio (ERN). O EROS e ERN impedem a fosforilação do substrato receptor de insulina e prejudicam a translocação do transportador de glicose para a membrana da célula para sua posterior captação. Os antioxidantes de origem dietética auxiliam na inibição e redução dos danos causados pela formação excessiva de radicais livres, logo entende-se que o ESU por conter estes compostos pode auxiliar no tratamento da SM.^{8,11}

A SM está frequentemente acompanhada da obesidade, cuja incidência aumentada tem como causas a transição nutricional para uma dieta ocidental, com alto consumo de industrializados, a inatividade física, os maus hábitos de vida e fatores genéticos.¹² Se tratando da população brasileira, a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) verificou uma progressão

do quadro de obesidade e excesso de peso em todas as regiões do Brasil, sendo que, atualmente há uma prevalência representativa de 50% da população acima do peso no Brasil, que apresenta expectativa de aumento. Kathleen *et al.* observaram que o aumento obesidade tem como consequência a elevada prevalência de SM na população.^{13,14,15}

Estudos recentes demonstraram que o extrato da semente de uva atua como um coadjuvante para a melhora do quadro da SM por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Com base neste contexto, esta revisão de literatura tem como finalidade apresentar as pesquisas que investigaram a eficácia do ESU no tratamento da SM.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um artigo de revisão, embasado em artigos originais, artigos de revisão preferencialmente de língua inglesa, e alguns poucos artigos na língua portuguesa. Os artigos foram buscados em bases de dados online como National Center for Biotechnology Information (PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (Scielo). Para a busca dos artigos foram usadas a combinação das seguintes palavras-chaves “*antioxidant*”, “*free radicals*”, “*grape polyphenols*”, “*grape seed extract*”, “*inflammation*”, “*metabolic syndrome*”, “*obesity*”, “*oxidative stress*”, “*reactive oxygen species*” e “*Vitis Vinífera*”.

Foram obtidas informações fidedignas sobre dimensões epidemiológicas de sites como World Obesity Federation, World Health Organization (WHO) e Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Como critério de inclusão foram utilizados estudos de intervenção, randomizados e controlados, sendo conduzidos em modelo animal e em humanos, publicados entre os períodos de 2000 e 2018. Como critério de exclusão foi aplicado com relação dos artigos publicados anteriormente ao período definido, bem como estudos de caso clínico e transversais, além daqueles que fugiam do tema proposto.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA

A SM é diagnosticada quando há presença de pelo menos três dos cinco distúrbios que envolvem obesidade abdominal, hipertensão e disfunções no metabolismo de glicose e lipídios envolvendo quadros de dislipidemia, resistência à insulina e intolerância a glicose. Estes fatores estão associados com o surgimento de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC) e diabetes.⁹

A Dislipidemia é uma alteração caracterizada pelo excesso de LDL (lipoproteína de muito baixa densidade) e alta produção de apolipoproteína B (ApoB) com diminuição da sua degradação e alto catabolismo de Lipoproteína de alta densidade (HDL). Os ácidos graxos livres presentes em altos níveis no sangue danificam as células β por produzirem lipotoxicidade e dificultarem a secreção de insulina, contribuindo assim para o aumento da RI.¹⁶

A RI associada ao excesso de tecido adiposo promove alterações no perfil lipídico sérico e na sinalização de proteínas intracelulares (pIRS-1, PI3-K e pAKT), que diminui a expressão do GLUT-4 e altera a capacidade de absorção de glicose no tecido, contribuindo assim para hiperglicemia e hiperinsulinemia.^{16,17}

Além das proteínas envolvidas na sinalização intracelular, outra proteína importante é a Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), que desempenha um papel central na regulação do metabolismo celular e do balanço de energia melhorando a expressão do GLUT-4, sendo ativada também por vários outros compostos naturais que estão presentes no ESU, incluindo o resveratrol, o galato de epigallocatequina, a berberina e a quercetina.¹⁸

A obesidade é caracterizada como um distúrbio metabólico, resultante de um acúmulo exacerbado do tecido adiposo, sendo apontada como a desordem nutricional mais relevante atualmente, com incidência crescente no mundo.¹⁹

A SM pode se manifestar em indivíduos com elevados níveis de adiposidade ou não, porém sabe-se que há uma relevância na relação do excesso de peso, principalmente com a gordura visceral e o surgimento de outras condições clínicas como RI e dislipidemia. Além disso, sabe-se que o acúmulo de gordura abdominal está associado com o aumento do desenvolvimento de doenças cardiovasculares.²⁰⁻

²² Um dos parâmetros para diagnóstico da SM é a obesidade central obtida por meio da avaliação da circunferência abdominal (CA). Os valores de referência para avaliação da CA são definidos pelo *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) sendo $\geq 88\text{cm}$ em mulheres $\geq 102\text{cm}$ em homens.²³

A Organização Mundial da Saúde (OMS) destaca que a ocorrência da obesidade se dá pela relação de três fatores: dietéticos, ambientais e genéticos, sendo o fator genético a causa de menor influência na elevada prevalência mundial.^{24,25} Acredita-se que a obesidade comum tem surgimento a partir de fatores poligênicos, e que o excesso de peso em indivíduos geneticamente susceptíveis também pode ser influenciado pelo ambiente em que vivem. Portanto a SM é um fator preocupante no geral em consequência do aumento populacional de obesos no mundo.²⁶

3.2 SM X INFLAMAÇÃO

O tecido adiposo é retratado na literatura como um órgão endócrino, visto que desempenha um papel essencial na liberação de adipocinas pró-inflamatórias como a Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), fator de necrose tumoral (TNF-alfa), leptina e resistina. Isto explica a correlação da sua patogênese com o quadro de inflamação, visto que o acúmulo desse tecido leva à produção exacerbada e o aumento da síntese destas citocinas. O excesso de citocinas pró inflamatórias gera uma condição metabólica obesogênica que também está associada com o desenvolvimento de dislipidemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hipertensão. Unificadas, essas condições caracterizam a SM e aumentam o risco de ao surgimento de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, e aumento no índice de morbidade e mortalidade.^{6,21}

Os adipócitos secretam citocinas e proteínas de fase aguda responsáveis pelo aumento de fatores relacionados com o estado inflamatório, porém há também produção de citocinas anti-inflamatórias como a Interleucina-4 (IL-4), Interleucina-5 (IL-5), Interleucina -10 (IL-10) e adiponectina, logo entende-se que o desequilíbrio da

produção entre as citocinas com ações anti-inflamatórias e pró-inflamatórias impulsionam o quadro de inflamação.²⁷

3.3 CORRELAÇÕES DA SM COM O ESTRESSE OXIDATIVO

No metabolismo energético mitocondrial por meio da fosforilação oxidativa é gerado grande parte das EROS, que em sua maioria são removidos pelo sistema enzimático por antioxidantes endógenos como Superóxido Dismutase (SOD), Glutathione Peroxidase (GPx) e Catalase (CAT).²⁸

A mitocôndria é a principal fonte de produção de radicais livres por meio da cadeia transportadora de elétrons. Nesse processo, a enzima citocromo oxidase exerce papel importante no controle da geração dos RLs impedindo a produção excessiva dos mesmos, porém quando uma pequena porcentagem de oxigênio se desvia de seu percurso, se destinando a outra via metabólica ocorre a modificação química dessas moléculas e por consequência a transformação em RLs.²⁹ A catalização de enzimas e a atuação dos metais ferro e cobre potencializam a geração de três principais radicais definidos como superóxido ($O_2\bullet$), hidroxila ($OH\bullet$) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) sendo este altamente reativo mesmo não apresentando um elétron desemparelhado, mas capaz de gerar ERN.³⁰

Condições características da SM como hiperglicemia e acúmulo de tecido adiposo estão correlacionadas, pois a elevada produção de citocinas pró-inflamatórias pode levar a produção exacerbada de EROS, por este motivo é de extrema importância a ingestão de antioxidantes para prevenir danos gerados ocasionados por RLs e estratégias que contribua para o bom funcionamento do sistema antioxidante enzimático.³¹

3.4 EXTRATO DA SEMENTE DA UVA E EFEITOS NA SM

Alimentos com potencial antioxidante previnem o estresse oxidativo e agem diretamente nos radicais livres, impedindo danos mitocondriais e das membranas plasmáticas, peroxidação lipídica e degeneração nas moléculas de DNA, portanto seus efeitos são benéficos e podem auxiliar na prevenção de patologias.^{1,6}

Os antioxidantes são encontrados em vários alimentos e tem potencial de ação sobre os danos gerados pelos radicais livres. Eles podem atuar prontamente neutralizando a ação dos RLs ou por meio de sistemas enzimáticos.³²

A *Vitis vinífera* é uma espécie cujo fruto é conhecido popularmente como uva e o seu cultivo tem grande relevância gastronômica, econômica e cultural. As uvas podem ser consumidas em sua forma "in natura" tanto quanto os produtos derivados, como vinhos, sucos, doces, dentre outros.¹ O grupo dos fitoquímicos é variado, e dentre suas classificações destaca-se os flavonóides, que também possuem diversidades quanto à categorização, dentre eles pode-se salientar a quercetina, antocianinas, ácido elágico, catequinas, curcumina, entre outras classes que apresentam ações antioxidantes.¹

As uvas e os vinhos possuem além dos flavonóides, compostos bioativos como o resveratrol e os compostos fenólicos que estão correlacionados com a prevenção de doenças cardiovasculares, câncer e função neuroprotetora. O extrato da semente da

uva exerce papel na inibição da peroxidação lipídica devido à presença das proantocianidinas, além disto, possui efeito vasodilatador e tem capacidade para aumentar a resistência dos vasos sanguíneos. Substâncias como os polifenóis podem ser grandes aliadas na terapia e prevenir o surgimento da SM, podendo atuar em condições de hiperlipidemia, hiperglicemia e hipertensão. ^{6,33,34}

Dessa maneira, sugere-se que o ESU desempenha funções importantes como ações antioxidantes, proteção cardiovascular, neurológica, anticarcinogênicas, previne o surgimento de patologias crônicas não transmissíveis e tem capacidade de colaborar no tratamento de síndrome metabólica e obesidade. ^{33,34}

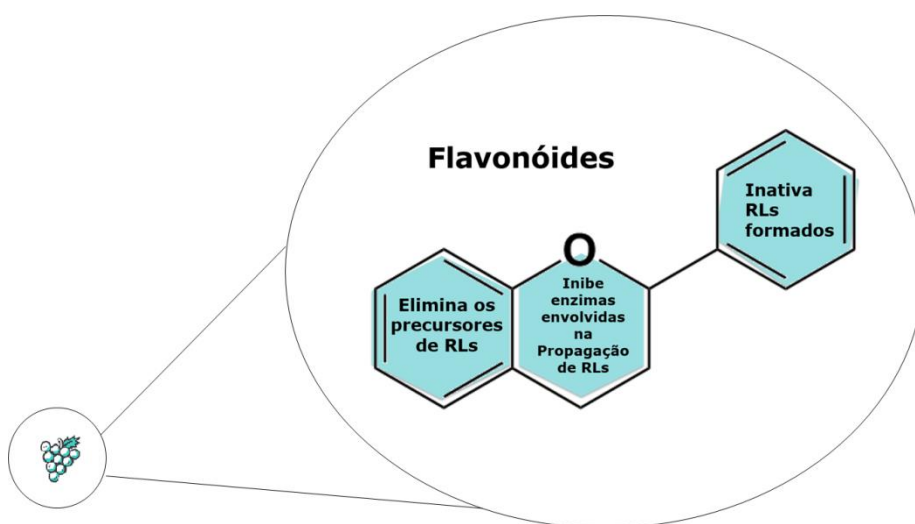


Figura 1: Atividade antioxidante dos flavonóides. RLs: Radicais livres

3.5 ESU NO TRATAMENTO DA SM

Diversos trabalhos têm surgido no intuito de avaliar os tratamentos que podem ser eficazes para melhorar o quadro de SM conforme tabela 1. As estratégias terapêuticas adotadas baseiam-se em mudanças nos hábitos de vida, reeducação alimentar, prática de exercícios físicos e perda de peso, contudo entende-se que há coadjuvantes que podem auxiliar no tratamento da SM como o extrato da semente da uva. ³⁵

Estudos realizados em modelo animal que ingeriram dieta hiperlipídica juntamente com a suplementação do extrato da semente da uva, obtiveram resultados significativos na redução de gordura corporal e diminuição do tecido adiposo branco, além da melhora dos perfis lipídicos como redução das concentrações séricas do LDL, VLDL e aumento do HDL. Um dos mecanismos de ação que explica o efeito do ESU na redução de tecido adiposo e melhora do perfil lipídico se dá pelo aumento da enzima carnitina palmitoil transferase (CPT-I), que tem papel essencial na regulação do metabolismo lipídico atuando principalmente na oxidação dos ácidos graxos. ^{36,37}

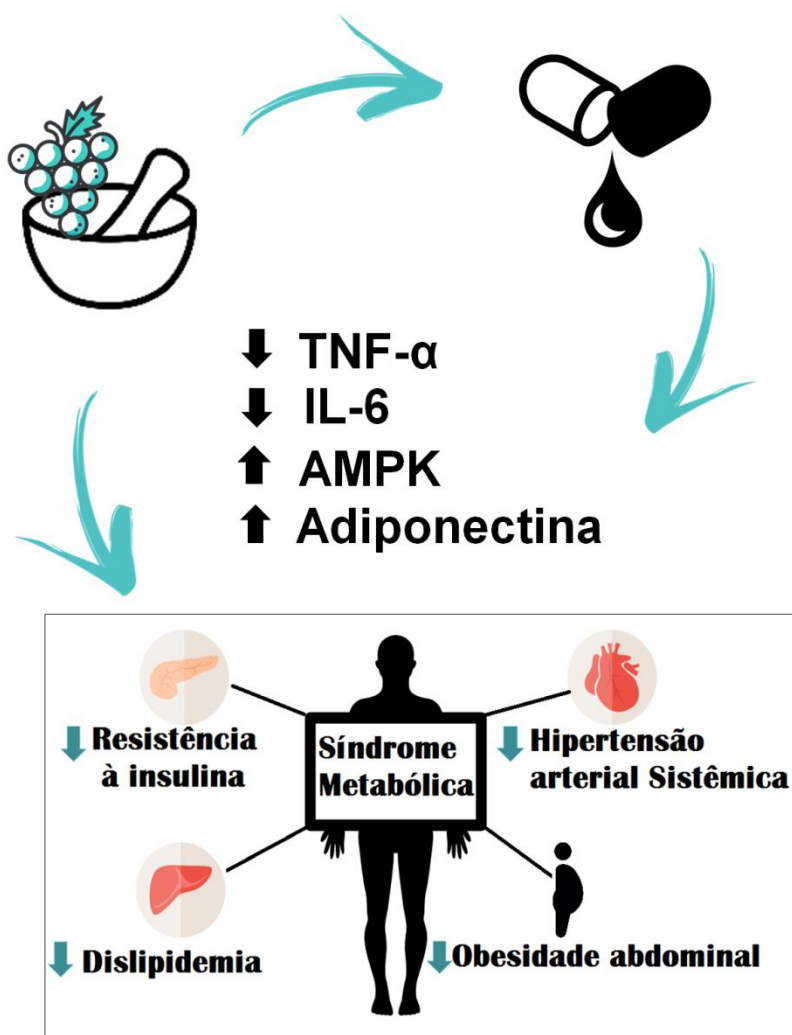


Figura 2: Atuação do extrato da semente de uva na redução do TNF- α : Fator de necrose tumoral; IL-6: Interleucina 6; e aumento da AMPK – proteína quinase ativada por adenosina monofosfato e Adiponectina.

Almajwal, et al. testaram, os efeitos do ESU em ratos induzidos à hepatotoxicidade causada pela administração de 750mg/kg de paracetamol. A ingestão de altas doses da medicação ocasionou aumento dos níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL, VLDL e redução de HDL. Após seis semanas os grupos que consumiram ESU em diferentes concentrações (5%, 10% e 20%) obtiveram efeito hepatoprotetor e melhora do perfil lipídico, como a redução dos níveis de triglicerídeos, LDL, e VLDL e aumento do HDL.²⁸

Hokayem, et al. testaram através de análises bioquímicas por meio de determinação de medidas plasmáticas antioxidantes, o efeito da suplementação de 2g de ESU por dia durante 9 semanas em indivíduos obesos. A análise foi capaz de aumentar a proteção mitocondrial, combatendo o EO devido ao elevado potencial antioxidante encontrado no ESU.³⁸ Há evidências também de que houve redução do risco cardiovascular, ação anti-inflamatória e hipoglicemiante em pacientes obesos portadores de diabetes tipo 2, após a suplementação de 300 mg do ESU duas vezes ao dia durante 4 semanas.³⁹

Todavia, ainda há dúvidas sobre o mecanismo de ação do ESU na redução da pressão arterial. As evidências encontradas demonstram que a suplementação de

longa duração e em doses mais baixas podem ser mais eficientes e seus efeitos são mais notórios em indivíduos jovens e com anormalidades metabólicas, porém não foi observado a eficácia no público saudável e idosos, por isso se faz necessária a realização de mais estudos sobre o efeito anti-hipertensivo do ESU.^{40,41}

Dos estudos analisados, observou-se que os principais efeitos do ESU em animais foram a redução do percentual de gordura corporal, a melhora do perfil lipídico e aumento da proteção hepática. Já em humanos os principais efeitos observados foram o aumento da proteção mitocondrial, combate ao EO e redução do risco cardiovascular conforme mostra figura 3.

Tabela 1- Resumo de estudos realizados em animais que investigaram os efeitos da ESU na SM. DN: Dieta normal, DH: Dieta hiperlipídica, DP: Dieta padrão, ESU: extrato da semente da uva.

Estudo	Sujeitos	Intervenção	Resultados
JIN, et al. (2013)	40 camundongos machos	<ul style="list-style-type: none"> Divisão dos grupos: DP; DH; DH+100mg/kg ESU; DH + 250mg/kg ESU). Duração do estudo: 12 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Melhora parcial do perfil lipídico e redução de peso, menor dano degenerativo das fibras nervosas periféricas nos grupos DH + ESU.
PARK, et al. (2008)	30 camundongos machos	<ul style="list-style-type: none"> Divisão dos grupos: DP; DH; DH + 250mg/kg de ESU). Duração do estudo: 12 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Houve um satisfatório perfil lipídico, redução do ganho de peso, melhor composição corporal e expressão gênica de mRNA da CPT-I hepática no grupo DH + ESU.
CAIMARI, et al. (2013)	16 hamsters machos	<ul style="list-style-type: none"> Divisão dos grupos: DP; DH; DP+ ESU; DH+ESU. A suplementação de ESU foi 25mg/kg/dia. Duração do estudo: 15 dias 	<ul style="list-style-type: none"> Diminuição da gordura corporal; Redução do tecido adiposo branco; Melhora do perfil lipídico (aumento do

		HDL e diminuição do LDL).	
ALMAJW AL, et al. (2014)	35 camundongos machos	<ul style="list-style-type: none"> • 3 grupos que tiveram acrescentado em sua alimentação o extrato da semente das uvas vermelhas (ESU) em diferentes níveis de porcentagem: 5, 10 e 20%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição significativa dos níveis de LDL; VLDL e aumento do HDL nos grupos que consumiram ESU; • Efeito hepatoprotetor nos grupos que consumiram ESU.

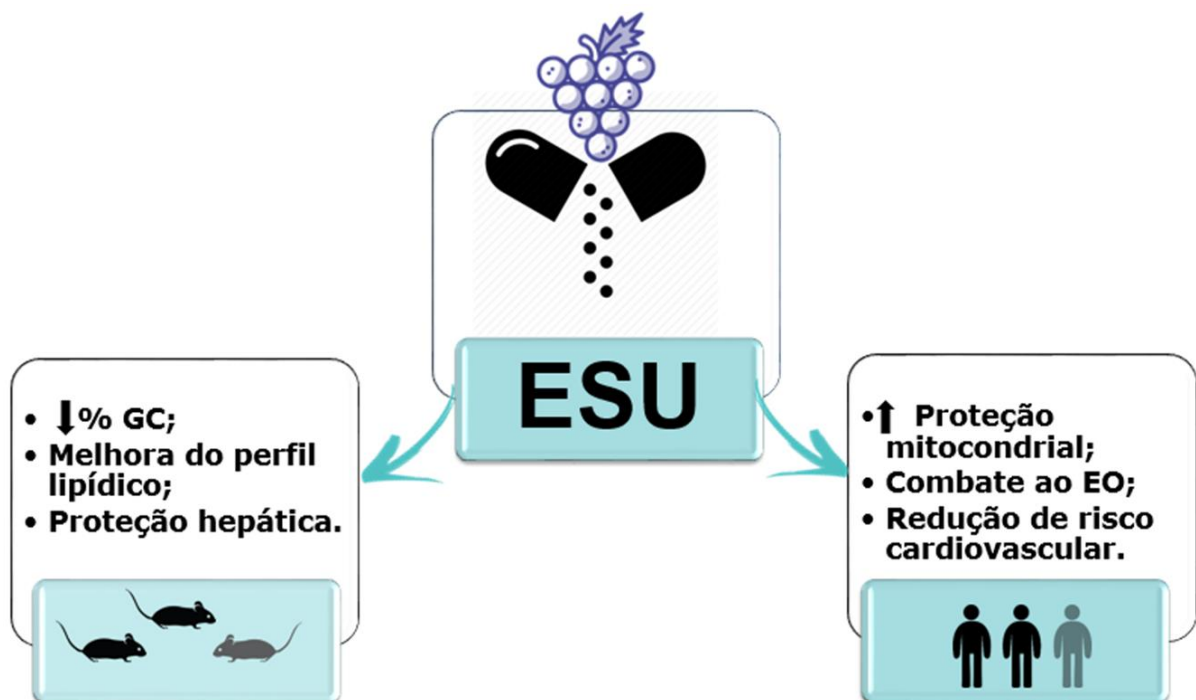


Figura 3: Principais efeitos do extrato da semente da uva em modelo animal e humano. %GC: Percentual de gordura corporal; EO: Estresse Oxidativo.

4. CONCLUSÃO

Entende-se que o ESU pode contribuir no tratamento da síndrome metabólica devido ao seu elevado potencial antioxidante e anti-inflamatório. Em relação ao tempo de suplementação e a dose do ESU sobre a SM seus efeitos são conclusivos. Além disso, os estudos têm conseguido demonstrar efeitos significativos sobre a redução de gordura corporal, melhora do perfil lipídico, proteção mitocondrial, redução de risco cardiovascular, proteção hepática e combate ao EO. No entanto, tais divergem em relação às amostras (estado nutricional, estado de saúde, sexo, uso de fármacos, índice de massa corporal, idade, hábitos de vida, entre outros) e também existe a variabilidade relacionada à intervenção (dose e tempo de suplementação). Tais fatores dificultam a interpretação dos resultados destes estudos, bem como podem ser determinantes dos resultados ainda não conclusivos.

Por isso, faz-se necessária a realização de mais estudos principalmente em humanos, para avaliar qual o tempo necessário para obtenção de seus efeitos em longo prazo, bem como examinar a dosagem mais eficaz e melhor forma de administração além de ensaios randomizados de longa duração que comprovem sua efetividade.

AGRADECIMENTOS

À Deus por nos ajudar a concluir todas as etapas com saúde e nos conceder capacidade para lidar com todas as dificuldades diárias. Sem Ele não teríamos a oportunidade de chegarmos até aqui.

Ao nosso Orientador Prof. MSc. Guilherme Falcão Mendes pelo suporte oferecido, correções e incentivos.

À nossa Co-orientadora Prof^a. PhD. Carmen Silvia Grubert Campbell pelo auxílio, dicas, correções e encorajamento mesmo quando pensamos em desistir.

Aos nossos pais que sem eles nada disso seria possível e a todos que nos ajudaram direta e indiretamente para nossa formação, o nosso muito obrigado.

5. REFERÊNCIAS

1. Shleier, R. (2004). Constituintes fitoquímicos de *Vitis vinifera* L.(uva). São Paulo. 46p. Trabalho de Conclusão de Curso. Instituto Brasileiro de Estudos Homeopáticos/Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo-IBEHE/FACIS.
2. Xia, E. Q., Deng, G. F., Guo, Y. J., & Li, H. B. (2010). Biological activities of polyphenols from grapes. *International journal of molecular sciences*, 11(2), 622-646.
3. Shrikhande, A. J. (2000). Wine by-products with health benefits. *Food Research International*, 33(6), 469-474.
4. Liang, Z., Owens, C. L., Zhong, G. Y., & Cheng, L. (2011). Polyphenolic profiles detected in the ripe berries of *Vitis vinifera* germplasm. *Food chemistry*, 129(3), 940-950.
5. Liu, R. H. (2004). Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *The Journal of nutrition*, 134(12), 3479S-3485S.
6. Massunaga N., Loshi R. Efeitos da suplementação com *Vitis vinifera* no tratamento da obesidade. *Revista Brasileira de Nutrição Funcional*. 2016; nº 65, p. 26-30.
7. Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 105(2), 141-150.
8. Ford, E. S., Giles, W. H., & Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*, 287(3), 356-359.
9. Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *The lancet*, 365(9468), 1415-1428.
10. Green, K., Brand, M. D., & Murphy, M. P. (2004). Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes*, 53(suppl 1), S110-S118.
11. Morelli, N. R., Scavuzzi, B. M., Miglioranza, L. H. D. S., Lozovoy, M. A. B., & Dichi, I. (2018). Metabolic syndrome components are associated with oxidative stress in overweight and obese patients. *Archives of endocrinology and metabolism*, (AHEAD).
12. Swinburn, B. A., Sacks, G., Hall, K. D., McPherson, K., Finegood, D. T., Moodie, M. L., & Gortmaker, S. L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet*, 378(9793), 804-814.

- 13.** Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da obesidade. [base de dados na Internet] - [acesso em 2018 Mai 18] Disponível em: <http://www.abeso.org.br/>
- 14.** Salaroli, L. B., Molina, M. C., Mill, J. G., & Barbosa, G. C. (2007). Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES-Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 1143-1152.
- 15.** Martin, K. A., Mani, M. V., & Mani, A. (2015). New targets to treat obesity and the metabolic syndrome. *European journal of pharmacology*, 763, 64-74.
- 16.** O'Neill, S., & O'Driscoll, L. (2015). Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity reviews*, 16(1), 1-12.
- 17.** Kolovou, G. D., Anagnostopoulou, K. K., & Cokkinos, D. V. (2005). Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgraduate medical journal*, 81(956), 358-366.
- 18.** Castell-Auví, A., Cedó, L., Pallarès, V., Blay, M., Pinent, M., & Ardévol, A. (2013). Grape seed procyanidins improve β -cell functionality under lipotoxic conditions due to their lipid-lowering effect. *The Journal of nutritional biochemistry*, 24(6), 948-953.
- 19.** Francischi, R. P. P. D., Pereira, L. O., Freitas, C. S., Klopfer, M., Santos, R. C., Vieira, P., & Lancha Junior, A. H. (2000). Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Revista de Nutrição*.
- 20.** Ribeiro Filho, F. F., Mariosa, L. S. S., Ferreira, S. R. G., & Zanella, M. T. (2006). Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*.
- 21.** Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., ... & Smith, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.
- 22.** Expert Panel on Detection, E. (2001). Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 285(19), 2486.
- 23.** Kubrusly, M., de Oliveira, C. M. C., Simões, P. S. F., de Oliveira Lima, R., Galdino, P. N. R., Sousa, P. D. A. F., & Jerônimo, A. L. C. (2015). Prevalência de síndrome metabólica diagnosticada pelos critérios NCEP-ATP III e IDF em pacientes em hemodiálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 37(1), 72-78.
- 24.** WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight, 2017. [base de dados na Internet] - [acesso em 2018 Mai 22] Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

- 25.** Marques-Lopes, I., Marti, A., Moreno-Aliaga, M. J., & Martínez, A. (2004). Genetics of obesity. *Revista de Nutrição*, 17(3), 327-338.
- 26.** ABESO. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes. Ganho de peso e obesidade: etiologia. 4ª ed. São Paulo, 2016.
- 27.** Prado, W. L. D., Lofrano, M. C., Oyama, L. M., & Dâmaso, A. R. (2009). Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Revista brasileira de medicina do esporte*.
- 28.** Madi Almajwal, A., & Farouk Elsadek, M. (2015). Lipid-lowering and hepatoprotective effects of Vitis vinifera dried seeds on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Nutrition research and practice*, 9(1), 37-42.
- 29.** Wellen, K. E., & Hotamisligil, G. S. (2003). Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*, 112(12), 1785-1788.
- 30.** Barbosa, K. B. F., Costa, N. M. B., Alfenas, R. D. C. G., De Paula, S. O., Minim, V. P. R., & Bressan, J. (2010). Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. *Revista de Nutrição*, 23(4), 629-643.
- 31.** Costa, G. F., Santos, I. B., Bem, G. F., Cordeiro, V. S. C., Costa, C. A., Carvalho, L. C. R. M., ... & Moura, R. S. (2017). The Beneficial Effect of Anthocyanidin-Rich Vitis vinifera L. Grape Skin Extract on Metabolic Changes Induced by High-Fat Diet in Mice Involves Antiinflammatory and Antioxidant Actions. *Phytotherapy Research*, 31(10), 1621-1632.
- 32.** Moraes, F. P., & Colla, L. M. (2006). Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. *Revista eletrônica de farmácia*, 3(2), 109-122.
- 33.** Moura, R. S., Viana, F. S., Souza, M. A. V., Kovary, K., Guedes, D. C., Oliveira, E. P. B., ... & Correia, M. L. (2002). Antihypertensive, vasodilator and antioxidant effects of a vinifera grape skin extract. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 54(11), 1515-1520.
- 34.** Akaberi, M., & Hosseinzadeh, H. (2016). Grapes (Vitis vinifera) as a potential candidate for the therapy of the metabolic syndrome. *Phytotherapy Research*, 30(4), 540-556.
- 35.** Cornier, M. A., Dabelea, D., Hernandez, T. L., Lindstrom, R. C., Steig, A. J., Stob, N. R., ... & Eckel, R. H. (2008). The metabolic syndrome. *Endocrine reviews*, 29(7), 777-822.
- 36.** Park, S. H., Park, T. S., & Cha, Y. S. (2008). Grape seed extract (Vitis vinifera) partially reverses high fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice. *Nutrition research and practice*, 2(4), 227-233.

- 37.** Caimari, A., Del Bas, J. M., Crescenti, A., & Arola, L. (2013). Low doses of grape seed procyanidins reduce adiposity and improve the plasma lipid profile in hamsters. *International journal of obesity*, 37(4), 576.
- 38.** Hokayem, M., Blond, E., Vidal, H., Lambert, K., Meugnier, E., Feillet-Coudray, C., ... & Sauvinet, V. (2013). Grape polyphenols prevent fructose-induced oxidative stress and insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, 36(6), 1454-1461.
- 39.** Kar, P., Laight, D., Rooprai, H. K., Shaw, K. M., & Cummings, M. (2009). Effects of grape seed extract in Type 2 diabetic subjects at high cardiovascular risk: a double blind randomized placebo controlled trial examining metabolic markers, vascular tone, inflammation, oxidative stress and insulin sensitivity. *Diabetic Medicine*, 26(5), 526-531.
- 40.** Zhang, H., Liu, S., Li, L., Liu, S., Liu, S., Mi, J., & Tian, G. (2016). The impact of grape seed extract treatment on blood pressure changes: A meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Medicine*, 95(33).
- 41.** Feringa, H. H., Laskey, D. A., Dickson, J. E., & Coleman, C. I. (2011). The effect of grape seed extract on cardiovascular risk markers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 111(8), 1173-1181.
- 42.** Martin, K. A., Mani, M. V., & Mani, A. (2015). New targets to treat obesity and the metabolic syndrome. *European journal of pharmacology*, 763, 64-74.