

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Programa de Pós-graduação em Ciências dos Alimentos  
Área de Bromatologia

**Biodisponibilidade dos compostos fenólicos de *Eugenia dysenterica* DC e efeito sobre as respostas glicêmica, insulinêmica e incretínica de indivíduos portadores de síndrome metabólica e disglícemia**

Renata Luise de Araujo

Tese para obtenção do grau de

**DOUTOR**

**Orientador:**

**Prof. Dr. Maria Inés Genovese**

São Paulo

2019

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Programa de Pós-graduação em Ciências dos Alimentos  
Área de Bromatologia

Biodisponibilidade dos compostos fenólicos de *Eugenia dysenterica* DC e efeito sobre as respostas glicêmica, insulinêmica e incretínica de indivíduos portadores de síndrome metabólica e disglucemia

Renata Luise de Araujo

Versão Original

Tese para obtenção do título de  
**DOUTOR**

Orientador: Prof. Dr. Maria Inés Genovese

São Paulo

2019

RENATA LUISE DE ARAUJO

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:  
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

AA663b Araujo, Renata Luise de  
Biodisponibilidade dos compostos fenólicos de Eugenia dysenterica DC e efeito sobre as respostas glicêmica, insulinêmica e incretínica de indivíduos portadores de síndrome metabólica e disglícemia / Renata Luise de Araujo. - São Paulo, 2019.  
94 p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental.  
Orientador: Genovese, Maria Inês

1. elagitaninos. 2. hiperglicemia pós-prandial.  
3. cagaita. 4. biodisponibilidade. 5. compostos fenólicos. I. T. II. Genovese, Maria Inês, orientador.

**ARAÚJO, R.L. Biodisponibilidade dos compostos fenólicos de *Eugenia dysenterica* DC e efeito sobre as respostas glicêmica, insulinêmica e incretínica de indivíduos portadores de síndrome metabólica e disglucemia.** Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

A cagaita (*Eugenia dysenterica* DC), pertencente à família das mirtáceas, é um fruto nativo do bioma Cerrado, rico em compostos bioativos fenólicos (CBF) que estão associados a diversos efeitos biológicos benéficos à saúde humana, tais como redução da resistência à insulina e inflamação sistêmica. Os objetivos deste trabalho foram caracterizar quimicamente os compostos fenólicos presentes na cagaita, em especial os elagitaninos (ET), avaliar a biodisponibilidade dos ET presentes no suco de cagaita em seres humanos saudáveis e o seu efeito sobre as respostas glicêmica, insulinêmica e incretínica em indivíduos disglucêmicos, portadores de síndrome metabólica. A caracterização química dos CBF da cagaita foi realizada através de cromatografia líquida de ultra eficiência com ionização por eletrospray acoplada a detector de massas de alta resolução quadrupolo-tempo de voo (CLUE-ESI-QTOF) e mostrou, de maneira inédita, a presença de elagitaninos como telimagrandina I e pedunculagina, além de derivados de ácido elágico, derivados de quercetina e derivados de miricetina. A biodisponibilidade dos ET da cagaita foi avaliada, após a administração do fruto na forma de suco a indivíduos saudáveis (n=16), por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrômetro de massas com analisador quadrupolo simples (CLAE-DAD-ESI-Q(MS)) e CLUE-ESI-QTOF. Foi possível observar pela primeira vez a metabolização destes compostos (ET) do fruto com a identificação dos metabotipos A (37%), metabotipos B (44%) e metabotipos 0 (19%). Quanto às respostas endócrinas, em voluntários disglucêmicos portadores de síndrome metabólica (n=12) observou-se a área abaixo da curva (AUC) de glicose reduzida em 53%, insulina 38%, GIP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose) 78% e peptídeo-C 58% (p<0,05), em relação ao controle. No entanto, os hormônios GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagon), glucagon e grelina não apresentaram diferença significativa em relação à AUC (p<0,05), em comparação ao controle. Também não foi observada diminuição significativa nas pressões sistólica e diastólica dos indivíduos estudados, comparando-se ao controle. Conclui-se, portanto, que o perfil de CBF da cagaita se destaca pela presença de ET, tais como telimagrandina I e pedunculagina, que são passíveis de metabolização, e o consumo do suco deste fruto é capaz de reduzir a glicemia pós-prandial em indivíduos disglucêmicos e portadores de síndrome metabólica.

**PALAVRAS-CHAVES:** elagitaninos, hiperglicemia pós-prandial, cagaita, biodisponibilidade

## ABSTRACT

ARAÚJO, R.L. **Bioavailability of phenolic compounds of *Eugenia dysenterica* DC and their effect on glyceimic, insulinemic and incretinic responses in subject with metabolic syndrome and dysglycemia.** Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Cagaita (*Eugenia dysenterica* DC) is a native fruit from Cerrado biome and belongs to Myrtaceae family. This fruit is rich in phenolic compounds, which are associated to human health benefits such as reduction of insulin resistance and systemic inflammation. The aim of this study was to characterize the phenolic composition of cagaita, specially in relation to ellagitannins (ET), to evaluate the bioavailability of ET present in cagaita juice in healthy subjects, and to evaluate the effect of cagaita juice on glyceimic, insulinemic and incretinic responses in subjects with metabolic syndrome and dysglycemia. The chemical characterization of phenolic compounds was performed by ultra-performance liquid chromatography coupled to an accurate-mass quadrupole time-of-flight, with an electrospray ionization (ESI) system (UPLC-ESI-QTOF-MS/MS). The results showed, for the first time, the presence of ET such as tellimagrandin I, pedunculagin and galloyl-HHDP-hexoside, plus ellagic acid, quercetin and myricetin derivatives in cagaita fruit. The bioavailability of cagaita ET, after cagaita juice consumption by healthy subjects (n=16), was evaluated by high-performance liquid chromatography equipped with a photodiode-array detector and a single quadrupole (single Q) mass spectrometer (HPLC-DAD-ESI-Q (MS)) and UPLC-ESI-QTOF-MS/MS. It was observed, for the first time, the metabolization of cagaita ET to urolithin and volunteers were classified as metabotype A (37%), urolithin metabotype B (44%) e urolithin metabotype 0 (19%). In relation to the endocrine responses, subjects with metabolic syndrome and dysglycemia (n=12) showed reduction of area under the curve (AUC) of glucose in 53%, insulin in 38%, GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) in 78% and C-peptide in 58% ( $p < 0.05$ ) after the consumption of cagaita juice along with bread. However, GLP-1 (glucagon-like peptide-1), glucagon and ghrelin were not affected by cagaita juice ingestion. There was no significant decrease in systolic and diastolic blood pressure, after cagaita juice consumption ( $p < 0.05$ ). In conclusion, the phenolic profile of cagaita stands out by the presence of ET, such as tellimagrandin I and pedunculagin and galloyl-HHDP-hexoside. These compounds can be metabolized into urolithins and the consumption of cagaita juice is able to reduce postprandial glycemia in dysglycemic subjects.

**KEYWORDS:** ellagitannins, postprandial hyperglycemia, cagaita, bioavailability

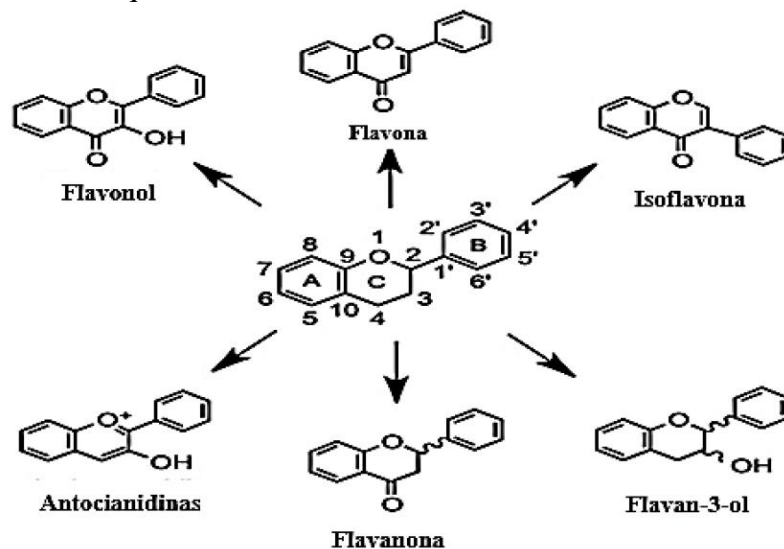
## 1. Introdução

### 1.1. Compostos bioativos fenólicos em alimentos

O consumo adequado de frutas e hortaliças tem sido associado à promoção da saúde humana, devido ao seu papel na redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis (YAHIA, 2010). Os guias de políticas públicas internacionais preconizam a ingestão de pelo menos 5 porções ou 400 g destes alimentos por dia (WHO, 2008). A relevância nutricional de frutas e hortaliças é atribuída ao conteúdo de fibras, carotenoides, vitamina C e minerais. Além destes macro e micronutrientes, os alimentos de origem vegetal são reconhecidos como fontes de compostos bioativos, também chamados de fitoquímicos. Dentre as distintas classes de compostos bioativos, destacam-se os polifenóis devido à expressiva quantidade de estudos que os relacionam com a saúde (BRESCIANI *et al.*, 2017).

Os polifenóis apresentam, obrigatoriamente, o esqueleto fenólico em sua composição. No entanto, estes compostos variam extensamente em sua estrutura química, sendo divididos em duas diferentes classes: flavonoides e não flavonoides. Os flavonoides constituem o maior grupo de compostos fenólicos de plantas e são divididos em seis subclasses, dependendo do estado de oxidação do anel central (**Figura 1**). São estas: flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanóis, isoflavonas e antocianidinas. Os não flavonoides tais como os ácidos fenólicos abrangem os ácidos benzoicos e derivados (hidroxibenzoico, vanílico, gálico, por exemplo) e os ácidos cinâmicos e derivados (cumárico, cafeico, ferúlico, clorogênico, por exemplo)

**Figura 1.** Estrutura química dos flavonoides.



Fonte: Adaptado de DEL RIO *et al.*, 2013.

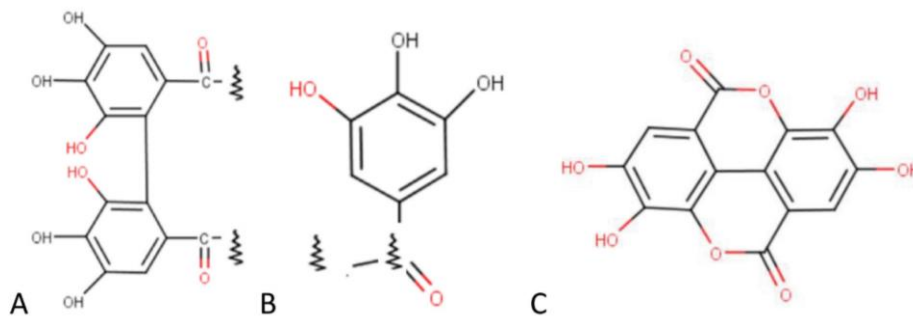
Os taninos são polímeros de alto peso molecular, derivados dos flavan-3-ols, considerados não flavonoides. Tradicionalmente, podem ser divididos em três principais grupos, de acordo com suas características estruturais. São eles: proantocianidinas ou taninos condensados, galotaninos e elagitaninos, ambos conhecidos como taninos hidrolisáveis, e com menor distribuição na natureza os taninos complexos (DEL RIO *et al.*, 2013; LANDETE, 2011). Os taninos hidrolisáveis, e principalmente os condensados, apresentam um importante papel no mecanismo de defesa no reino vegetal, uma vez que inibem o desenvolvimento de patógenos, promovem proteção contra radiação ultravioleta e estresse oxidativo da planta. A distribuição dos taninos hidrolisáveis é inferior em relação às proantocianidinas no reino vegetal. Os elagitaninos, no entanto, são encontrados em diversas plantas e frutos, ao passo que os galotaninos possuem distribuição mais limitada no reino vegetal (DEL RIO *et al.*, 2013; LANDETE, 2011).

Os elagitaninos são formados por uma ou mais unidades do ácido hexahidroxi-difênico (HHDP) esterificados a um açúcar, geralmente glicose, ou unidades de galoil, que ao passar pelo processo de hidrólise sofrem um rearranjo espontâneo, formando ácido elágico (**Figura 2**). Diversas estruturas podem ser formadas a partir do



HHDP, como dímeros, trímeros e polímeros. Os principais ET identificados em alimentos são punicalagina, sanguina H-6, lambertianina C, pedunculagina e casuarictina (**Figura 3**) (VILLALBA *et al.*, 2019).

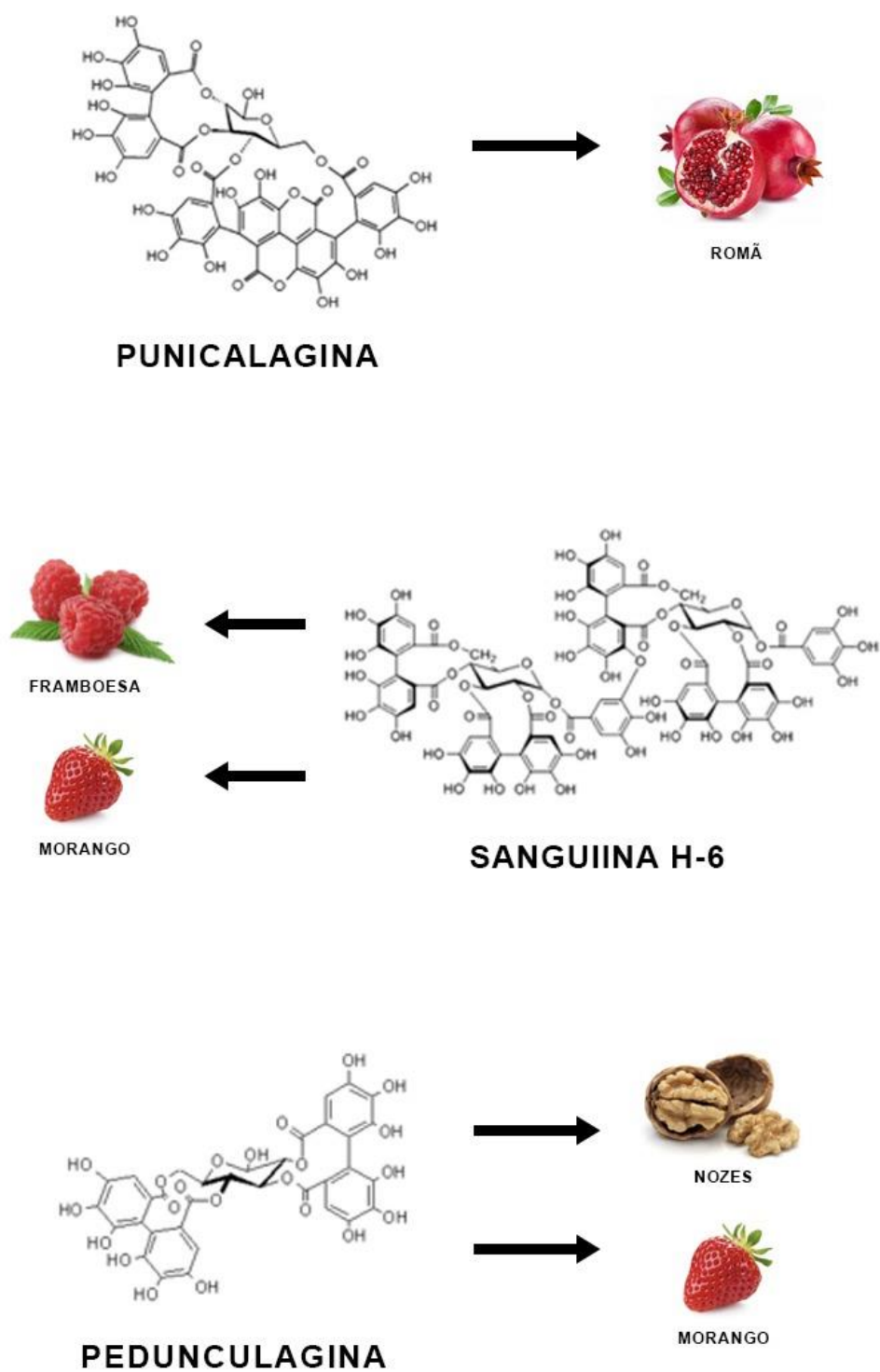
**Figura 2.** Estrutura básica dos elagitaninos: (A) ácido hexahidroxi-difênico (HHDP); (B) unidade de galoiil e (C) ácido elágico.



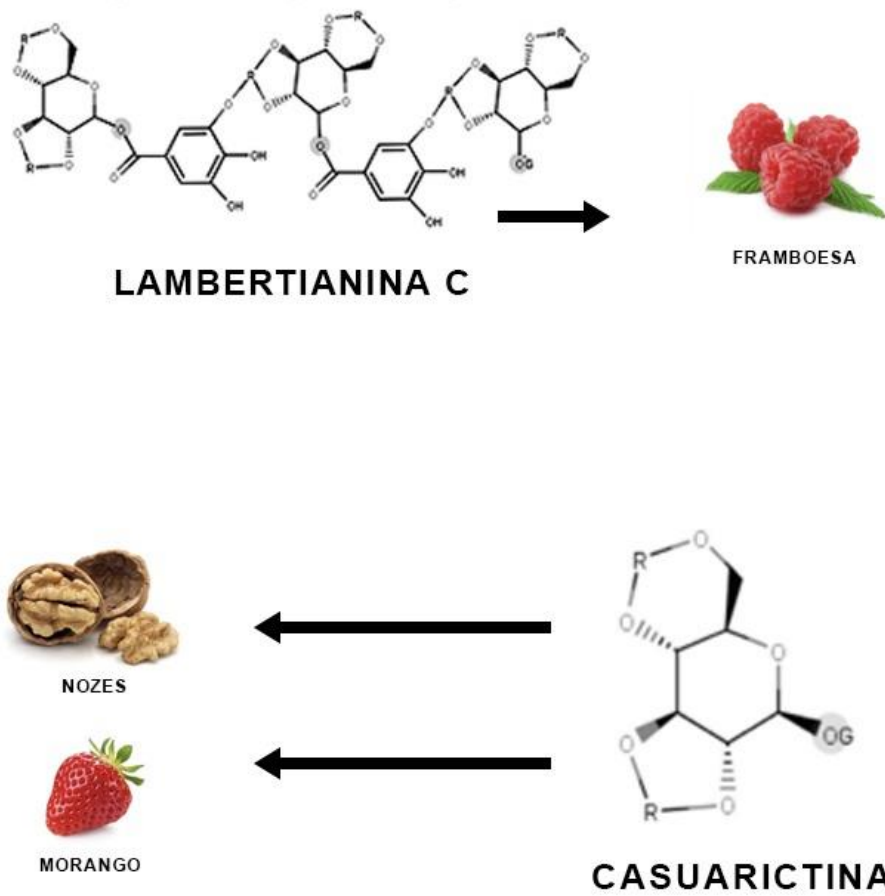
Fonte: Adaptado de VILLALBA *et al.*, 2019.

As fontes clássicas de elagitaninos na dieta, avaliadas por diversos estudos, são romã (*Punica granatum*), nozes (*Juglans regia*), morango (*Fragaria ananassa*) e frutas vermelhas como framboesa (*Rubus idaeus*) (LORENZO *et al.*, 2018). No entanto, começou-se a observar que os elagitaninos não estariam restritos a estes alimentos. Frutas nativas brasileiras da família das mirtáceas, tais como camu-camu (*Myrciaria dubia* Mc. Vaugh), cagaita (*Eugenia dysenterica* DC), araçá (*Psidium guineensis* Sw) e jaboricaba (*Myrciaria jaboricaba*) demonstraram ser excelentes fontes de elagitaninos (ABE *et al.*, 2012; GONÇALVES *et al.*, 2010).

**Figura 3.** Estruturas químicas dos principais elagitaninos e suas fontes na dieta.



**Figura 3.** Estruturas químicas dos principais elagitaninos e suas fontes na dieta. Fonte:



Adaptado de LORENZO *et al.*, 2018.

Os polifenóis têm sido associados a múltiplos efeitos biológicos, incluindo atividade antioxidante. Os radicais livres e as espécies reativas de oxigênio (EROs) são gerados a partir do metabolismo das células aeróbicas quando o oxigênio é utilizado para converter nutrientes, adquiridos pela dieta, em energia. A produção desordenada desses subprodutos do oxigênio pode incitar a oxidação de lipídeos de membrana, proteínas, enzimas, carboidratos e DNA, prejudicando o equilíbrio, gerando estresse oxidativo ou, ainda, danos oxidativos. Os compostos fenólicos possuem a capacidade de reagir com os radicais livres e EROs formando radicais estáveis, prevenindo o estresse oxidativo. Portanto, a importância de constituintes antioxidantes tem sido demonstrada devido à capacidade de proteger as células de danos causados por EROs (ESTÉVEZ; XIONG, 2019).

Além de suas atribuições antioxidantes, estudos têm demonstrado que os polifenóis podem desempenhar um papel importante na redução do risco de doenças crônicas relacionadas a processos inflamatórios como diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares (YAHFOUFI *et al.*, 2018).

## 1.2. Aspectos gerais da síndrome metabólica

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo multifatorial caracterizado como um estado de inflamação crônica e estresse oxidativo, comumente associado a distúrbios, que tem como causa a resistência à insulina e o excesso de adiposidade visceral, que conferem o aumento do risco para diabetes tipo II e doença cardiovascular aterosclerótica (GRANDL; WOLFRUM, 2017; McCRAKEN *et al.*, 2018).

É de extrema relevância salientar que a SM não deve ser observada em seus fatores de risco específicos. Este transtorno complexo deve ser avaliado de maneira global, uma vez que os eventos bioquímicos ocorrem de forma integrada. Suas características clínicas são baseadas na presença da resistência à insulina juntamente à adiposidade visceral, dislipidemia aterogênica (altos níveis de triacilgliceróis e LDL-colesterol, e redução do HDL-colesterol), disfunção endotelial, elevada pressão arterial sistêmica e um estado de hipercoagulação (GRANDL; WOLFRUM, 2017).

O aumento da quantidade de ácidos graxos livres circulantes (AGL), angiotensinogênio e citocinas pró-inflamatórias liberados pelo tecido adiposo, juntamente com a elevação da secreção de insulina, determinam uma correlação entre obesidade visceral, resistência à insulina e disfunção cardiovascular presentes na SM (McCRAKEN *et al.*, 2018).

O tecido adiposo visceral, em excesso, resulta em um elevado *turnover* de (AGL) que alcançam a circulação portal e sistêmica. Estes AGL reduzem a sensibilidade à insulina no músculo esquelético, a captação hepática de glicose e a secreção pancreática de insulina e, paralelamente, aumentam a gliconeogênese, gerando um cenário propício à disglícemia (ROCHLANI *et al.*, 2017).

Na obesidade visceral, a hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos (hipóxia) levam a um aumento da produção de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-

6 e TNF- $\alpha$ , que por sua vez, induzem a infiltração de macrófagos para o interior do mesmo tecido adiposo causando inflamação que, associada ao elevado turnover de AGL e secreção desregulada de leptina, adiponectina e resistina, acentuam ainda mais a inflamação local, diminuem a sensibilidade da insulina no fígado e estimulam maior deposição de gordura hepática, agravando o risco cardiovascular. Ainda, os adipócitos estão relacionados com a secreção de angiotensinogênio, que induz a diferenciação celular de pré-adipócito em adipócito e estimula o aumento da hipertensão arterial sistêmica, complicação observada com frequência em indivíduos obesos (ROCHLANI *et al.*, 2017).

O desenvolvimento da hipertensão arterial é provavelmente multifatorial, sendo parcialmente mediado por disfunção endotelial causada pela geração de EROs, ativação do sistema nervoso simpático induzido por hiperinsulinemia, inibição da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) e efeitos das citocinas inflamatórias derivadas do tecido adiposo visceral. Há também hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A hipertensão é um fator de risco altamente prevalente e significativo para o desenvolvimento de todas as manifestações das doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, doença arterial aórtica e periférica e doença valvular cardíaca (LANDSBERG *et al.*, 2013).

### **1.3. Disglicemia na síndrome metabólica**

A manutenção da homeostase glicêmica está sob controle hormonal, cujo equilíbrio é de extrema importância para a fisiologia humana. O Diabetes Mellitus é uma desordem metabólica multifatorial caracterizada pela hiperglicemia e desequilíbrio no metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídeos, resultando em uma deficiência na secreção de insulina, ou ainda, diminuição da ação deste hormônio nos tecidos periféricos (NAM

HAN *et al.*, 2017). O diabetes mellitus tipo 1, também conhecido como insulino-dependente, caracteriza-se pela produção insuficiente de insulina. Já o diabetes mellitus tipo 2, (DM2) está associado ao estilo de vida, como hábitos alimentares e sedentarismo (ADA, 2014).

Em condições fisiológicas, no estado pós-prandial, a concentração de glicose sérica aumenta assim como a secreção de insulina e, conseqüentemente, há a captação de glicose pelo fígado, músculos, rins e tecidos periféricos. As excursões de glicose são, portanto, mantidas dentro de uma faixa estreita, como resultado do efeito da insulina em seus órgãos-alvo. A resposta fisiológica da célula beta a um aumento na concentração de glicose no plasma é bifásica, com uma liberação de insulina de primeira fase (0 a 10 minutos) seguida de uma segunda fase estável e duradoura (ROCHLANI *et al.*, 2017).

Indivíduos disglucêmicos manifestam anormalidades na ação e/ou secreção da insulina. Níveis elevados de glicose sérica no período pós-prandial geram um estado de hiperinsulinemia compensatória, sendo responsável pelo declínio progressivo da função das células  $\beta$  (glicotoxicidade) (SONG *et al.*, 2015).

Diversas terapias farmacológicas são utilizadas para o tratamento da disglucemia. Os antidiabéticos orais, em geral, possuem quatro mecanismos de ação: incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); reduzem a velocidade de absorção de carboidratos (acarbose); diminuem a produção hepática de glicose (biguadinas) e aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas) (CHAUDHURY *et al.*, 2017). A estes antiabéticos orais foram adicionadas outras duas classes de fármacos. A primeira possui mecanismo de ação baseada nos efeitos incretínicos que são mediados pelos hormônios GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), considerados peptídeos insulínotropicos dependente de glicose. Por esta razão são capazes de elevar a secreção de insulina somente quando há

um aumento da glicemia. Pertencem a esta família medicamentos com ação similar ao do GLP-1 (miméticos e análogos) e os inibidores da enzima dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4). A inibição da enzima DPP-4 reduz a degradação do GLP-1, o que permite aumentar a secreção de insulina, reduzir a velocidade do esvaziamento gástrico e inibir a secreção de glucagon (FONSECA, 2014).

A segunda classe de fármacos compreende os inibidores do cotransportador sódio-glicose SGLT2, que inibem a recaptação de glicose a partir dos rins. Apresentam-se como uma forma de regular a glicemia de forma independente da secreção/ação da insulina (JUNG, JANG, PARK, 2014).

No entanto, devido aos efeitos colaterais, alto custo e redução da resposta após o uso em longo prazo da terapêutica farmacológica, utilizada para tratar a disglucemia associada à SM, novas alternativas para reduzir a glicemia têm sido amplamente estudadas. Neste contexto, alguns possíveis mecanismos de ação dos polifenóis são discutidos: inibição da atividade das enzimas relacionadas à digestão dos carboidratos e à gliconeogênese e inibição dos transportadores de glicose no intestino. Ainda, o aumento da expressão do GLUT4, do receptor de insulina e da secreção deste hormônio são observados entre os efeitos dos compostos fenólicos (HANHINEVA *et al.*, 2010; SOLAYMAN *et al.*, 2016).

#### **1.4. Biodisponibilidade de compostos fenólicos**

A biodisponibilidade é um conceito proveniente da farmacologia, definida como a quantidade administrada de uma droga, contida em uma fórmula farmacêutica, que alcança a circulação sistêmica e a velocidade necessária para este processo ocorrer (ANVISA, 2017). Esta definição conta com cinco processos integrados, tais como a liberação do composto pela matriz, absorção pelo organismo, distribuição, metabolização



e excreção (ALMINGER *et al.*, 2014). A associação do conceito de biodisponibilidade a alimentos, ricos em compostos bioativos, é relativamente nova, e sustentou-se a partir das evidências de que o consumo destes alimentos seria benéfico à saúde humana (CROZIER *et al.*, 2010). No entanto, a complexidade da matriz alimentar, a estrutura química do composto, e a ingestão associada a outros alimentos, interfere, facilitando ou dificultando, a sua absorção. Isto sugere que o consumo diário, e em altas quantidades de um polifenol, por exemplo, não garante que este composto irá exercer propriedades biológicas no tecido alvo (VELDERRAIN-RODRÍGUES *et al.*, 2014).

Um dos principais objetivos da avaliação da biodisponibilidade de polifenóis é a identificação de biomarcadores, pois através destes alvos moleculares, as atividades biológicas e seus respectivos mecanismos de ação podem ser elucidados, ou ainda, a ingestão de alimentos fonte destes compostos por populações, bem como as associações entre dieta e saúde podem ser avaliadas. No entanto, para estabelecer um biomarcador a partir de um polifenol específico, a exploração de seus parâmetros farmacocinéticos é essencial (ZAMORA-ROS *et al.*, 2012).

A biodisponibilidade dos taninos varia de acordo com o seu peso molecular, ou seja, moléculas menores tendem a ser mais solúveis em comparação com aquelas de maior peso molecular, que são mais insolúveis e em geral, apresentam-se associadas à proteínas, ou à parede celular (PALAFOX-CARLOS *et al.*, 2011).

As proantocianidinas apresentam alto peso molecular, e por este motivo sua biodisponibilidade é limitada. Parece muito improvável que estes compostos sejam absorvidos de forma intacta e alcancem os tecidos alvos. O caminho proposto para estes compostos no organismo inicia-se com sua interação com as proteínas presentes na saliva, causando adstringência. Em seguida, atravessam o estômago e parecem resistir às condições ácidas. Entretanto, ao chegarem ao intestino delgado, as proantocianidinas

complexam-se com proteínas e enzimas digestivas diminuindo sua absorção, nesta porção intestinal. No cólon, as proantocianidinas, ainda intactas ou parcialmente hidrolisadas, são submetidas à biotransformação pela microbiota residente formando ácidos fenólicos e hipúrico e valerolactonas, que são passíveis de absorção, metabolização colônica ou ainda, excreção (MENA *et al.*, 2014). Os compostos que são absorvidos sofrem metabolização no fígado formando metabólitos sulfatados, glicuronidados e/ou metilados, através da ação das enzimas de fase II sulfotransferase (SULT), uridina 5'-difosfo glicuronosiltransferase (UGT) e catecol-*O*-metiltransferase (COMT). Estas biotransformações representam um processo metabólico de detoxificação, que facilita a eliminação biliar e urinária devido ao aumento da solubilidade destes compostos (CROZIER *et al.*, 2010).

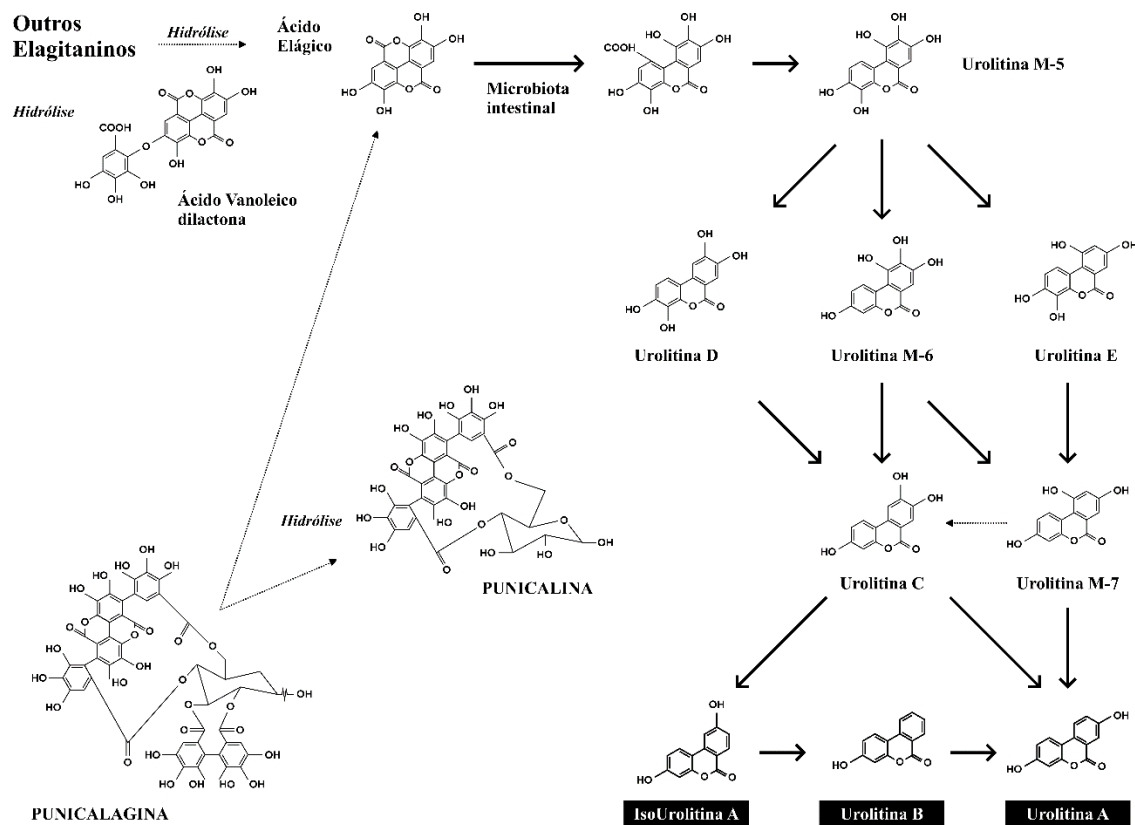
De forma similar às proantocianidinas, os elagitaninos não são metabolizados na cavidade oral, embora interajam com as proteínas salivares, causando sensação de adstringência. O ácido elágico livre, que pode estar presente em pequenas quantidades em alguns alimentos, é possivelmente absorvido pelo estômago, ao passo que os elagitaninos resistem ao meio ácido, e são conduzidos às porções posteriores do trato gastrointestinal. No intestino delgado, estes compostos sofrem hidrólise, pela ação de enzimas microbianas, gerando ácido elágico. Uma pequena parte deste ácido fenólico é transportada pela membrana apical do enterócito, e sofre intensa metabolização de fase II no fígado (metilação, glicuronidação, sulfatação ou um combinado entre estas reações). A porção restante do ácido elágico que não foi absorvida pelo enterócito, e que é a maior parte, sofre bioconversão pela ação da microbiota intestinal a urolitinas (Uro), que são os principais biomarcadores do consumo de elagitaninos, e apresentam biodisponibilidade superior à dos seus compostos precursores (MENA *et al.*, 2014; TOMÁS-BARBERÁN *et al.*, 2016a).

A microbiota intestinal é um sistema complexo, que desempenha um papel essencial na metabolização dos elagitaninos. Embora os mecanismos ainda não estejam esclarecidos, sabe-se que gêneros bacterianos distintos regulam este processo de bioconversão (TOMÁS-BARBERÁN *et al.*, 2016a).

Ainda no jejuno, o primeiro metabólito denominado urolitina M-5 (penta-hidroxi urolitina) é formado a partir do ácido elágico (**Figura 4**). É considerado um intermediário determinante, pois a partir dele outros derivados são produzidos. A metabolização das Uro continua ao longo do trato gastrointestinal, com sucessivas reações de descarboxilação. A partir de Uro-M5 dois isômeros são formados: Uro-D e Uro-M6 (tetrahidroxi-urolitinas), que são convertidos a Uro-C e Uro-M7 (trihidroxi-urolitinas), e finalmente, são formados os principais metabólitos detectados no plasma e na urina em seres humanos, Uro-A e IsoUro-A (dihidroxi-urolitinas), ou ainda, Uro-B e IsoUro-B e monohidróxi-urolitinas (ESPÍN *et al.*, 2017; TOMÁS-BARBERÁN *et al.*, 2016b).

Uma vez absorvidas, as Uro agliconas são submetidas a biotransformações através das reações de fase II, seguidas de intensa circulação entero-hepática. Posteriormente, estes metabólitos agora mais biodisponíveis alcançam a circulação sistêmica, podendo atingir seus respectivos tecidos alvos, e exercer ações biológicas associadas à saúde humana. Por fim, as urolitinas conjugadas são excretadas na urina (MENA *et al.*, 2014; CROZIER *et al.*, 2010).

**Figura 4.** Bioconversão de elagitaninos a urolitinas.



Fonte: Adaptado de NUÑEZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2014. Setas mais grossas representam as reações catalisadas pela microbiota intestinal.

## 1.5. Cagaita

O Brasil é um dos países com maior biodiversidade do mundo (LETERME *et al.*, 2006). O Cerrado é um bioma brasileiro que contém grande número de espécies de frutos de grande interesse potencial para a agroindústria, porém, ainda pouco explorados (ALMEIDA *et al.*, 2011).

A cagaita, *Eugenia dysenterica* DC, é uma fruta pertencente à família *Myrtaceae*, nativa do Cerrado Brasileiro. Sua árvore, conhecida como cagaiteira, pode atingir até 10 metros de altura, tem galhos retorcidos, casca grossa e seu período de frutificação ocorre entre outubro e dezembro (ANDRADE *et al.*, 2003). O fruto da cagaiteira é uma baga globosa-achatada, amarelo-pálida, de 2 a 3 cm de diâmetro, contendo de 1 a 3 sementes brancas, envoltas em uma polpa levemente ácida. Apresenta um cálice seco aderido ao fruto, casca brilhante membranácea, mesocarpo e endocarpo suculentos (DONADIO *et al.*, 2002).

A cagaiteira é considerada uma espécie de interesse econômico, principalmente devido ao consumo de seus frutos *in natura* e ao seu aproveitamento na culinária em receitas de doces e bebidas, bastante difundido entre os habitantes do Cerrado (SIQUEIRA *et al.*, 1997). Em relação ao seu histórico de consumo, em levantamento das espécies nativas dos Cerrados utilizadas na culinária regional, realizado no período de 1981 a 1985, a cagaita foi identificada entre as vinte espécies mais utilizadas, seja através do consumo dos frutos ao natural ou sob a forma de alimentos derivados (ALMEIDA *et al.*, 1987). A comercialização da cagaita ocorre quase que exclusivamente em mercados regionais, com produção extrativista, oriunda de áreas de Cerrado nativo, sendo mais comum nos estados de Goiás, Minas Gerais e Bahia (MARTINOTTO *et al.*, 2008). Pequenas indústrias alimentícias utilizam o fruto como matéria-prima na fabricação de geleias, refrescos e sorvetes. O mercado consumidor dos produtos processados a partir da

polpa de cagaita está hoje restrito à região central do Brasil (MARTINOTTO *et al.*, 2008; SILVA, *et al.*, 2001). No Sudeste, a forma mais comum de se encontrar a fruta é a de polpa congelada.

O uso de espécies de *Eugenia* para o tratamento de doenças infecciosas é bem difundido na medicina popular (HUSSEIN *et al.*, 2003). *Eugenia dysenterica* DC, por exemplo, é utilizada pela medicina alternativa na América Latina. O seu chá, derivado de suas folhas, é utilizado para infecções renais e da bexiga e para tratar diabetes, icterícia, e diarreia, muito embora o fruto tenha propriedades laxativas (PALHARES, 2003). Segundo Lima *et al.* (2010), o efeito laxativo advindo do fruto é causado por um peptídeo específico presente na cagaita, capaz de aumentar a motilidade intestinal.

Barbosa-Filho *et al.* (2005) fizeram um apanhado de 224 plantas e as dez famílias que apresentaram maior atividade hipoglicemiante foram: *Fabaceae*, *Asteraceae*, *Myrtaceae*, *Labiatae*, *cucurbitaceae*, *Solanaceae*, *Anacardiaceae*, *Euphorbiaceae*, *Rubiaceae* e *Liliaceae*. Gonçalves *et al.* (2010) analisaram sete polpas de frutos distintos: panã, umbu, cagaita, coquinho azedo, aracá e cambuci. Dentre estas, a cagaita foi a polpa com maior atividade inibitória, *in vitro*, tanto para enzima  $\alpha$ -amilase quanto para  $\alpha$ -glicosidase.

O fruto é rico em elagitaninos (DONADO-PESTANA *et al.*, 2015a) e flavonoides tais como os derivados de quercetina e caempferol (GONÇALVES *et al.*, 2010).

Polifenóis de outro fruto pertencente à família das Mirtáceas têm mostrado efeitos benéficos no metabolismo da glicose. Donado-Pestana *et al.* (2015b) demonstraram que extratos de cambuci, também ricos em elagitaninos, administrados a camundongos reduziram a glicemia de jejum e a intolerância à glicose induzida por dieta rica em sacarose e gordura saturada, em camundongos C57BL/6J. Em um outro estudo com desenho experimental similar, extratos de cagaita, ricos em elagitaninos, atenuaram o

ganho de peso e acúmulo de gordura em camundongos alimentados com o mesmo perfil de dieta, que está associada à disglícemia (Donado-Pestana *et al.*, 2015a).

Efeitos benéficos à saúde humana também têm sido demonstrados a partir do consumo de cagaita. Indivíduos saudáveis consumiram aproximadamente 30 g de carboidratos disponíveis, juntamente com 300 mL de suco clarificado de cagaita, e foi observada a redução de 64% da quantidade de glicose absorvida, no período de duas horas, em comparação com o controle água (BALISTEIRO *et al.*, 2017).

Embora a cagaita seja um fruto fonte de elagitaninos, não se sabe quais são os tipos de ET presentes e nem se são passíveis de metabolização/absorção após o consumo pela dieta humana. Tendo isto em vista, o presente trabalho objetivou caracterizar quimicamente os compostos fenólicos presentes na cagaita, em especial os elagitaninos, e avaliar sua biodisponibilidade a partir do consumo da polpa congelada comercial do fruto. Além disto, estudou-se o efeito sobre as respostas glicêmica, insulinêmica e incretínica em seres humanos portadores de síndrome metabólica e disglícemia.

## 5. Conclusões

Os resultados obtidos no presente estudo permitem concluir que:

O perfil de compostos fenólicos da cagaita, identificado pela primeira vez, através de CLUE-ESI-QTOF, se caracteriza pela presença de elagitaninos, tais como telimagrandina I, pedunculagina e galoil-HHDP-hexose, além de proantocianidinas, flavonóis e ácidos hidroxicinâmicos;

Os efeitos na redução da glicemia pós-prandial de indivíduos disglucêmicos, após o consumo do suco clarificado de cagaita são, provavelmente, relacionados à ação dos CBF, uma vez que não foi detectada a presença de fibras no suco. Além disso, fica demonstrado que o suco de cagaita não atua na modulação da via incretínica, indicando que a redução da quantidade de glicose absorvida nestes indivíduos ocorra por outras vias;

Em relação à biodisponibilidade, fica demonstrado, de forma inédita, que os elagitaninos da cagaita são passíveis de bioconversão a urolitinas pela microbiota intestinal de indivíduos saudáveis e de disglucêmicos portadores de síndrome metabólica.



## 6. Referências

ABE, L. T., LAJOLO, F. M., : GENOVESE, M. I. Potential dietary sources of ellagic acid and other antioxidants among fruits consumed in Brazil: jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba* (Vell.) Berg). **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v.92, n.8, p.1679-1687, 2012.

ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, Standards of medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v.37. Suppl 1, p. S14-S80, 2014.

ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v.35, p.S64-S71, 2012.

ALMEIDA, M.M.B., SOUZA, P.H.M., ARRIAGA, A.M.C., PRADO, G.M.P., MAGALHÃES, C.E.C., MAIS, G.A.M., et al. Bioactive compounds and antioxidant activity of fresh exotic fruits from northeastern Brazil. **Food Research International**, v.44, p.2155–2159, 2011.

ALMINGER, M., AURA, A.M., BOHN, T., DUFOUR, C., EL, S.N., GOMES, A., KARAKAYA, S., MARTÍNEZ-CUESTA, M.C., MCDUGALL, G.J., REQUENA, T., SANTOS, C.N. In vitro models for studying secondary plant metabolite digestion and bioaccessibility, **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v.13, n.4, p.413-436, 2014.

ANDRADE, A.C.S., CUNHA, R., SOUZA, A.F., REIS, R.B., ALMEIDA, K.J. Physiological and morphological aspects of seed viability of a neotropical savannah tree, *Eugenia dysenterica* DC. **Seed Science & Technology**, v.31, p.125–137, 2003.

ANVISA – Agencia Nacional de Vigilância Sanitária, Glossário de definições Legais Portaria n.3.916/MS,GM, de 30 de outubro de 1998. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossário/glossario\\_b.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossário/glossario_b.htm). Acesso em: 07/06/2017.

ARONOFF, S.A., BERKOWITZ, K., SHREINER, R.N., WANT, L. Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. **Diabetes Spectrum**, v.17, n.3, 2004.

ASZYK, J., KOT-WASIK, A. The use of HPLC-Q-TOF-MS for comprehensive screening of drugs and psychoactive substances in hair samples and several “legal highs” products. **Monatshefte fur Chemie**, v. 147, n.8, p. 1407-1414, 2016.

BALISTEIRO, D.M., ALEZANDRO, M.R., GENOVESE, M.I. Characterization of clarified araçá (*psidium guineenses* Sw.) juice on postprandial glycemia in healthy subjects. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.33, Slup.1, p.66-74, 2013.

BALISTEIRO, D.M., De Araujo, R.L., GIACAGLIA, L.R., GENOVESE, M.I. Effect of clarified Brazilian native fruit juices on postprandial glycemia in healthy subjects. **Food Research International**, v.100, p. 196-203, 2017.

BARBOSA-FILHO, J. M., VASCONCELOS, T. H. C., ALENCAR, A. A., BATISTA, L. M., OLIVEIRA, R. A. G., GUDES, D. N., FALCÃO, H. S., MOURA, M, D., DINIZ, M. F. F. M., MODESTO-FILHO, J. Plants and their active constituents from South, Central and North América with hypoglycemic activity. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, n.4, p.392-413, 2005.

BENZIE, I. F. F., STRAIN, J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. **Analytical Biochemistry**, Bethesda, v.239, n.1, p.70-76, 1996.

BENZIE, I. F. F., STRAIN, J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. **Analytical Biochemistry**, Bethesda, v.239, n.1, p.70-76, 1996.

BIAZOTTO, K.R., MESQUITA, L.M.S., NEVES, B.V., BRAGA, A.R.C., TANGERINA, M., VILEGAS, W., MERCADANTE, A.Z., De ROSSO, V. Brazilian

Biodiversity Fruits: Discovering Bioactive Compounds from Underexplored Sources. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.67, p.1860-1876, 2019.

BRAND-WILLIAMS, W., CUVELIER, M.E., BERSSET, C. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT – Food Science and Technology**, London, v.28, p.25-30, 1995.

BRESCIANI, L., MARTINI, D., MENA, P., TASSOTTI, M., CALANI, L., BRIGATI, G., BRIGHENTI, F., HOLASEK, S., MALLIGA, D.E., LAMPRECHT, M., DEL RIO, D. Absorption Profile of (Poly)Phenolic Compounds after Consumption of Three Food Supplements Containing 36 Different Fruits, Vegetables, and Berries. **Nutrients**, v.9, n.3, p.1-17, 2017.

BURTIS, C.A., ASHWOOD, E.R. Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed. WB Saunders Company: **WB Saunders Company**, 1994

CASTRO-ACOSTA, M.L., SMITH, L., MILLER, R.J., MCCARTHY, D.I., FARRIMOND, J.A., HALL, W.L. Drinks containing anthocyanin-rich blackcurrant extract decrease postprandial blood glucose, insulin and incretin concentrations. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v.38, n.154-161, 2016.

CERDÁ, B., ESPÍN, B., PARRA, S., MARTÍNES, P., TOMÁS-BARBERÁN, F.A. The potent *in vitro* antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolized into bioavailable but poor antioxidant hydroxyl-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans, **European Journal of Nutrition**, v.43, n.4, p.205-220, 2004.

CHAUDHURY, A., DUVOOR, C., DENDI, V.S.R., KRALETI, S., CHADA, A., RAVILLA, R., MARCO, A., SHEKHAWAT, N.S., MONTALES, M.T., KURIAKOSE, A.S., SASAPU, A., BEEBE, A., PATIL, N., MUSHAN, C.K., LOHANI, G.P., MIRZA, W. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, n. 6, p.1-12, 2017.

COE, S : RYAN, L. Impact of polyphenol-rich sources on acute postprandial glycaemia: a systematic review, **Journal of Nutritional Science**, v.5, n.24, p.1-11, 2016.

CORRÊA, F., NOGUEIRA, V.G., BEVILÁQUA, M.F., GOMES, M.B. Avaliação da secreção e resistência insulínica em indivíduos com diferentes graus de tolerância à glicose – do metabolismo normal ao diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros Endocrinologia Metabologia**, v.51, n.9, 2007.

CORRÊA, V. G. et al. Estimate of consumption of phenolic compounds by Brazilian population. **Revista de Nutrição**, v. 28, p. 185–196, 2015.

CORTÉS-MARTÍN, A., GARCÍA-VILLALBA, R., GONZÁLES-SARRÍAS, A., ROMO-VAQUERO, M., LORIA-KOHEN, V., RAMÍREZ-DE-MOLINA, A., TOMÁS-BARBERÁN, F.A., SELMA, M.V., ESPIN, J.C. The gut microbiota urolithin metabolites revisited: The human metabolism of ellagic acid is mainly determined by aging. **Food and Function**, v.xx, pxx-xx, 2018.

CROZIER, A., DEL RIO, D., CLIFFORD, M. N. Bioavailability of dietary flavonoids and phenolic compounds. **Molecular Aspects of Medicine**, v.31, p.446-467, 2010.

DÁVALOS, A., GOMEZ-CORDOVES, C., BARTOLOME, B. Extending applicability of the oxygen radical absorbance capacity (ORAC-fluorescein) assay. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.52, p.48-54, 2004.

De ARAÚJO, F.F., NERI-NUMA, I.A., FARIAS, D.P., Da CUNHA, G.R.M.C., PASTORE, G.M. Wild Brazilian species of *Eugenia* genera (Myrtaceae) as an innovation hotspot for food and pharmacological purposes. **Food Research International**, v. 121, p. 57-72, 2019.

DE BOCK, M., DERRAIK, J.G.B., BRENNAN, C.M., BIGGS, J.B., MORGAN, P.E., HODGKINSON, S.C., HOFMAN, P.L., CUTFIELD, W. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: a randomized, placebo controlled, crossover trial. **Plos One**, v.8, n.3, p.1-8, 2013.

DE, A., SINGH, M.F. Diabetes Mellitus and its relationship with Ghrelin-A. **Austin Journal of Endocrinology and Diabetes**, v.3, n.2, id1044, 2016.

DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. **Archives of Internal Medicine**, v.161, p.397-405, 2001.

DEL-RIO, D., RODRIGUEZ-MATEOS, A., SPENCER, J.P.E., TOGNOLINI, M., BORGES, G., CROZIER, A. Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases. **Antioxidants & Redox Signaling**, v.18, n.14, p.1818-1892, 2013.

DÍAZ-MULA, M.H., TOMÁS-BARBERÁN, F.A., GARCÍA-VILLALBA, R. Pomegranate Fruit and Juice (cv. Mollar), Rich in Ellagitannins and Anthocyanins, Also Provide a Significant Content of a Wide Range of Proanthocyanidins. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, p.xxxx-xxxx, 2019.

DONADO-PESTANA, C. M., BELCHIOR, T., FESTUCCIA, W.T., GENOVESE, M. I. Phenolic compounds from cambuci (*Campomanesia phaea* O. Berg) fruit attenuate glucose intolerance and adipose tissue inflammation induced by a high-fat, high-sucrose diet. **Food Research International**, v. 69, p. 170–178, 2015b.

DONADO-PESTANA, C. M., BELCHIOR, T., GENOVESE, M. I. Phenolic compounds fromcagaita (*Eugenia dysenterica* DC.) fruit prevent body weight and fat mass gain induced by a high-fat, high-sucrose diet. **Food Research International**, v. 77, p. 177–185, 2015a.

DUBOIS, M., GILLE, K.A., HAMILTON, J.K., REBERS, P.A., SMITH, F. Colorimetric Method for Determination of Sugars and Related Substances. **Analytical Chemistry**, v.28, p.350-356, 1956.

ENGLISH, P.J., GHATEI, M.A., MALIK, I.A., BLOOM, S.R., WILDING, J.P.H. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.87, n.2, p.2984-2987, 2002.

ESPÍN, J.C., GONZÁLEZ-SARRÍAS, A., TOMÁS-BARBERÁN, F.A. The gut microbiota: A key factor in therapeutic effects of (poly)phenols, 2017 <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.04.033>

ESTÉVEZ, M., XIONG, Y. Intake of oxidized proteins and amino acids and causative oxidative stress and disease: recent scientific evidences and hypotheses. **Journal of Food Science**, v.84, p. 387-396, 2019.

FANDRIKS, L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview, **Journal of Internal Medicine**, v.281, p.319-336, 2016.

FARREL, T., ELLAM, S., FORRELLI, WILLAMSON, G. Attenuation of glucose transport across Caco-2 cell monolayers by a polyphenol-rich herbal extract: Interactions with SGLT1 and GLUT2 transporters, **Biofactors**, v.39, n. 4, p.448-456, 2013.

FONSECA, V. A. New Developments in Diabetes Management: Medications of the 21st Century. **Clinical Therapeutics**, v.36 n.4, p. 477-484, 2014.

FRANKENFELD, C.L. Cardiometabolic risk and gut microbial phytoestrogen metabolite phenotypes. **Molecular Nutrition & Food Research**, v.61, n. 1, p.xx-xx, 2016.

FUJITA, A., SARKAR, D., WU, S., KENNELLY, E., SHETTY, K., & GENOVESE, M. I. Evaluation of phenolic-linked bioactives of camu-camu (*Myrciaria dubia* Mc. Vaugh) for antihyperglycemia, antihypertension, antimicrobial properties and cellular rejuvenation. **Food Research International**, v.77, p.194–203, 2015.

GARCÍA-VILLALBA, R., ESPÍN J.C., TOMÁS-BARBERÁN, F.A., Chromatographic and spectroscopic characterization of urolithins for their determination in biological samples. **Journal of Chromatography A**, v. 1428, p. 162-175, 2016.

GARCÍA-VILLALBA, R., ESPÍN, J.C. AABY, K., ALASALVER, C., HEINONEN, M., JACOBS, G., VOORPOELS, S., KOIVYUMAKI, T., KROON, P.A., PELVAN, E., SAHA, S., TOMÁS-BARBERÁN, F.T. Validated Method for the Characterization and Quantification of Extractable and Nonextractable Ellagitannins after Acid Hydrolysis in Pomegranate Fruits, Juices, and Extracts. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, p.65555-6566, 2015.

GENOVESE, M. I., SANTOS, R. J., HASSIMOTTO, N. M. A., LAJOLO, F. M. Determinação do conteúdo de fenólicos totais em frutas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.39, n.3, p. 67-69, 2003.

GONÇALVES, A.E.S.S., LAJOLO, F.M., GENOVESE, M.I. Chemical composition and Antioxidant/Antidiabet potential of Brazilian Native Fruits and Commercial Frozen Pulps, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.58, n.8, 2010.

GONZÁLES-SARRÍAS, A., GARCÍA-VILALBA, R., NUÑES-SANCHES, M.A., TOMÉ-CARNEIRO, J., ZAFRILLA, P., MULERO, J., TOMÁS-BARBERÁN, F.A., ESPÍN, J.C. Identifying the limits for ellagic acid bioavailability: A crossover pharmacokinetic study in healthy volunteers after consumption of pomegranate extracts. **Journal of functional foods**, v.19, p.225-235, 2015.

GONZÁLES-SARRÍAS, A., GARCÍA-VILALBA, R., ROMO-VAQUERO, M., ALASALVAR, C, ÖREM, A., ZAFRILLA, P., TOMÁS-BARBERÁN, F.A., SELMA, M.V., ESPÍN, J.C. Clustering according to urolithin metabotype explains the interindividual variability in the improvement of cardiovascular risk biomarkers in overweight-obese individuals consuming pomegranate: A randomized clinical trial. **Molecular Nutrition & Food Research**, v.61, n.5, 1600830, 2016.

GORBOULEV, V., SCHÜRMAN, A., VALLON, V., KIPP, H., JASCHKE, A., KLESSEN, D., FRIEDRICH, A., SCHERNECK, S., RIEG, T., CUNARD, R., VEYHL-WICHMANN, M., SRINIVASAN, A., BALEN, D., BRELJAK, D., REXHEPAJ, D., PARKER, H.E., GRIBBLE F.M., REIMANN, F., LANG, F., WIESE, S., SABOLIC, I., SENDTNER, M., KOEPEL, H. Na<sup>+</sup>-D-glucose Cotransporter SGLT1 is Pivotal for Intestinal Glucose Absorption and Glucose-Dependent Incretin Secretion. **Diabetes**, n.61, v.1, p.187-196, 2012.

GRANDL, G., WOLFRIM, C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. **Seminars in Immunopathology**, v.40, p.215-224, 2017.

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

HAZIM, S., CURTIS, P.J., SCHÄR, M.Y., OSTERTAG, L.M., KAY, C.D., MINIHANE, A.M., CASSIDY, A. Acute benefits of the microbial-derived isoflavone metabolite equol on arterial stiffness in men prospectively recruited according to equol producer phenotype: a double-blind randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.103, n.3, p.694-702, 2016.

HOGGARD, N., MORVEN, C., MOAR, K.M., BESTWICK, C., HOLST, J.J., RUSSELL, W., HORGAN, G. A single supplement of a standardized bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) extract (36 % wet weight anthocyanins) modifies glycaemic response in individuals with type 2 diabetes controlled by diet and lifestyle. **Journal of Nutritional Science**, v.22, p.1-9, 2013.

HUSSEIN, S.A.M., HASHEM, A.N.M., SELIEM, M.A., LINDEQUIST, U., NAWWAR, M.A.M. Polyoxigenated flavonoids from *Eugenia edulis*. **Phytochemistry**, v.64, p.883-889, 2003.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF. Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. Disponível em: <<http://www.idf.org/metabolic-syndrome>>. Acesso em: 16/05/2017.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Guidelines for management of postmeal glucose in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v.103, p.256-268, 2014.

ISRAILI, Z. H., HALL, W. D. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. **Annals of Internal Medicine**, v.117, p.234-242, 1992.

JUNG, C., JANG, J. E PARK, J. A novel therapeutic agent for type 2 diabetes mellitus : SGLT2 inhibitor. **Diabetes & Metabolism Journal**, v.38, pp. 261-273, 2014.

KARONEN, M., LEIKAS, A., LOPONEN, J., SINKKONEN, J., OSSIPOV, V., PIHLAJA, K. Reversed-phase HPLC-ESI/MS analysis of birch leaf proanthocyanidins after their acidic degradation in the presence of nucleophiles. **Phytochemical Analysis**, v. 18, n.5, p.378-386, 2007.

KIM, Y., KEOGH, J.B., CLIFTION, P.M. Polyphenols and glycemic control. **Nutrients**, v.8, p.1-27, 2016.

KOH, L.W., WONG, L.L., LOO, Y.Y., KASAPIS, S., HUANG, D. Evaluation of Different Teas against Starch Digestibility by Mammalian Glycosidases. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, n.58, v.1, p.148-154, 2010.

LANDETE, J.M. Ellagitannins, ellagic acid and their derives metabolites: A review about source, metabolism, functions and health. **Food Research International**, v.44, p. 1150-1160, 2011.

LANDSBERG, L., ARONNE, L.J., BEILIN, L.J., BURKE, V., IGEL, L.I., LLOYD-JONES, D., SOWERS, J. I. Obesity-Related Hypertension: Pathogenesis, Cardiovascular Risk, and Treatment. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 15, n. 1, p. xx-xx, 2013.

LETERME, P., BULDGEN, A., ESTRADA, F., LONDOÑO, A.M. Mineral content of tropical fruits and unconventional foods of the Andes and the rain forest of Colombia. **Food Chemistry**, v.95, p.644-652, 2006.

LIMA, T.B., SILVA, O.N., OLIVEIRA, J.T., VASCONCELOS, I.M., ROCHA, T.L., GROSSIDE- SÁ, M.F., SILVA, L.P, GUADAGNIN, R.V., QUIRINO, B.F., CASTRO, C.F., LENARDECZ, E., FRANCO, O.L. Identification of *E. dysenterica* laxative peptide: a novel strategy in the treatment chronic constipation and irritable bowel syndrome. **Peptides**, v.31, n.8, p.1426-1433, 2010.

LORENZO, J.M., MUNEKATA, P.E., PUTNIK, P., KOVACEVIC, B., MUCHENJE, V., BARBA, F.J. Sources, chemistry and biological potential of ellagitannins and ellagic acid derivatives. Título: Studies in Natural Products, In: ATTA-UR, RAHMAN, p. 189-221, 2018.

MACE, O.J., SCHINDLER, M., PATEL, S. the regulation of K-cell and L-cell activity by GLUT2 and the calcium-sensing receptor CasR in rat small intestine. **The Journal of Physiology**, v.590, n.12, p.2917-2936, 2012.

MANZANO, S., WILLIAMSON, G. Polyphenols and phenolic acids from strawberry and apple decrease glucose uptake and transport by human intestinal Caco-2 cells. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 54, p. 1773–1780, 2010.

MARTINOTTO, C., PAIVA, R., SOARES, F.P., SANTOS, B.R., NOGUEIRA, R.C. **CAGAITEIRA (Eugenia dysenterica DC.)**. Boletim Técnico n.º 78 - p. 1-21, Lavras, UFL, 2008.

MARTÍN-PELÁEZ, S., CASTAÑER, O., KONSTANTINIDOU, V., SUBIRANA, I., MUÑOZ-AGUAYO, D., BLANCHART, G., GAIXAS, S., TORRE, R., FARRÉ, M., SÁEZ, G.T., NYSSONEN, K., ZUNFT, H.J., COVAS, M.I., FITÓ, M. Effect of olive oil phenolic compounds on the expression of blood pressure-related genes in healthy individuals, **European Journal of Nutrition**, v.56, p.663-670, 2017.

MARUNAKA, Y., MARUNAKA, R., SUN, H., YAMAMOTO, T., KANAMURA, N., TOSHIO INUI, T., TARUNO, A. Actions of quercetin, a polyphenol, on blood pressure. **Molecules**, v.22, n.2, p.1-12, 2017.

McCRAKEN, E., MONAGHAN, M., SREENIVASAN, S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clinics in Dermatology**, v. 36, p. 14-20, 2018.

MCDougall, G.J., STEWART, D. The inhibitory effects of berry polyphenols on digestive enzymes. **Biofactors**, v.23, n.4, p.184-195, 2005.

MEDINA-REMÓN, A., CASAS, R., TRESSSERRA-RIMBAU, A., ROS, E., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M.A., FITÓ, M., CORELLA, D., SALAS-SALVADÓ, J., LAMUELA-RAVENTOS, R.M., ESTRUCH, R. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. **British Journal of Clinical Nutrition**, v.84, n.1, p.114-128, 2017.

MUBARAK, A., BONDONNO, C.P., LIU, A.H., CONSIDINE, M.J. RICH, L., MAS, E., CROFT, K.D., HODGSON, J.M. Acute Effects of Chlorogenic Acid on Nitric Oxide Status, Endothelial Function, and Blood Pressure in Healthy Volunteers: A Randomized Trial. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, n. 60, p.9130-9136, 2012.

NAKAGAMI, T., QIAO, Q., TUOMILEHTO, J., BALKAU, B., TAJIMA, N., HU, G., BORCH-JOHNSEN, K. Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: the DECODA study. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 13, p.555-561, 2006.

NAM HAN, C. *et al.* Diabetes Atlas Eighth edition. **International Diabetes Federation**, 2017.

NAUCK, M., MEIER, J. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions, **Lancet Diabetes Endocrinology**, n.4, v.6, p.525-536, 2016.

NUÑES-SANCHEZ, M.A., GARCÍA-VILLALBA, R., MONEDERO-SAIZ, T., GARCÍA-TALAVERA, N.V., GÓMEZ-SÁNCHEZ, M.B., SÁNCHEZ-ÁLVAREZ, C., GARCÍA-ALBERT, A.M., RODRÍGUEZ-GIL, F.J., RUIZ-MARÍN, M., PASTOR-QUIRANTE, F.A., MARTÍNEZ-DÍAZ, F., YÁÑEZ-GASCÓN, M.J., GONZÁLEZ-SARRÍAS, A., TOMÁS-BARBERÁN, F.A., ESPÍN, J.C. Targeted metabolic profile of pomegranate polyphenols and urolithins in plasma, urine and colon tissues from colorectal cancer patients. **Molecular Nutrition & Food Research**, v.58, p.1199-1211, 2014.

OH, I.K., BAE, I.Y., LEE H.G. In vitro starch digestion and cake quality: Impact of the ratio of soluble and insoluble dietary fiber. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.63, p.98-103, 2014.

PALAFIX-CARLOS, H., AYALA, ZAVALA, J.F., GONZÁLZ-AGUIAR, G.A. The Role of Dietary Fiber in the Bioaccessibility and Bioavailability of Fruit and Vegetable Antioxidants. **Journal of Food Science**, v.76, n.1, p.6-15, 2011.

PALHARES, D. Caracterização farmacognóstica das folhas de *Eugenia dysenterica* DC (Myrtaceae Jussieu). **Revista Lecta**, v.21, n.1/2, p.29-36, 2003.

PAQUETTE, M., LARQUÉ, A.S.M., WEISNAGEL, S.J. DESJARDINS. Y., MAROIS, J., PILON, G., DUDONNÉ, S., MARETTE, A., JACQUES, H. Strawberry and cranberry polyphenols improve insulin sensitivity in insulin-resistant, non-diabetic adults: a parallel, double-blind, controlled and randomized clinical trial. **British Journal of Nutrition**, v.117, p.519-531, 2017.

PUUPPONEN-PIMIA, R., SEPPANEN-LAAKSO, T., KANKAINEN, M., MAUKONEN, J., TORRÖONEN, R., KOLEHMAINEN, M., LEPPANEN, T., MOILANEN, E., NOHYNEK, L., AURA, A.M., POUTANEN, K., TOMAS-BARBERÁN, F.A., ESPÍN, J.C., OKSMAN-CALDENTEY, K.M. Effects of ellagitannin-rich berries on blood lipids, gut microbiota, and urolithin production in human subjects with symptoms of metabolic syndrome. **Food & Function**, n.57, p.2258-2263, 2013.

RANGEL-HUERTA, O.D., PASTOR-VILLAESCUSA, B., AGUILERA, C.M., GIL, A. A systematic review of the efficacy of bioactive compounds in cardiovascular disease: phenolic compounds. **Nutrients**, v.7, p.5177-5216, 2015.

RAUF, A., IMRAN, M., ABU-IZNEID, T., UL-HAQ, I., PATEL, S., PAN, X., NAZ, S., SILVA, A.S., SAEED, F., SULERIA, H.A.R. Proanthocyanidins: A comprehensive review. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 109, 2019.

RIED, K., SULLIVAN, T., FLAKER, P., FRANK, O.R., STOCKS, N.P. Does chocolate reduce blood pressure? A meta-analysis. **BioMed Central**, v.8, n.39, p.1-11, 2010.

ROCHLANI, Y., POTHINENI, N.V., KOVELAMUDI, MEHTA, J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, v.11, n.8, p.215-225, 2017.

ROMO-VAQUERO, M., GARCÍA-VILLALBA, R., GONZÁLEZ-SARRÍAS, A., BELTRÁN, D., A., TOMÁS-BARBERÁN, F.A., ESPÍN, J.C., SELMA, M.V. Interindividual variability in the human metabolism of ellagic acid: Contribution of *Gordonibacter* to urolithins production, **Journal of Functional Foods**, v.17, p.785-791, 2015.

SELMA, M.V., BELTRÁN, D., GARCÍA-VILLALBA, R., ESPÍN, J.C., TOMÁS-BARBERÁN, F.A. Description of urolithin production capacity from ellagic acid of two human intestinal *Gordonibacter* species. **Journal of Functional Foods**. v.5, n.8, p.1779-1784, 2014.

SELMA, M.V., ROMO-VAQUERO, M., GARCÍA-VILLALBA, R., GONZÁLEZ-SARRÍAS, A., TOMÁS-BARBERÁN, F.A., ESPÍN, J.C. The human microbial ecology associated with overweight and obesity determines ellagic acid metabolism. **Food & Function**, n.7, p.1769-1774, 2016.

SILVA, D. B., SILVA, J. A., JUNQUEIRA, N. T. V., ANDRADE, L. R. M. **Frutas do Cerrado**. Brasília, DF: Embrapa Informação Tecnológica, p.178, 2001.

SINGLETON, V. L., ORTHOFER, R., LAMUELA-RAVENTOS, R. M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. **Methods Enzymology**, v.299, p.152-178, 1999.

SIQUEIRA, M. I. D. de, GERALDINE, R. M., QUEIROZ, K. da S., TORRES, M. C. L., SILVEIRA, M. F. A. **Processamento de geleia, doce de corte e pastoso e néctar de cagaita**. Goiânia: UFG, 1997.

SOLAYMAN, M., ALI, Y., ALAM, F., ISLAM, M.A., ALAM, N., KHALIL, M.I., GAN, S.H. Polyphenols: Potential Future Arsenals in the Treatment of Diabetes. **Current Pharmaceutical Design**, v.22, p.549-565, 2016.

SONG, I., MULLER, C., LOUW, J., BOUWENS, L. Regulating the Beta cell mass as a strategy for type 2 diabetes. **Current Drug Targets**, v.16, n. 3, p.xx-xx, 2015.

SPARKS, M. A., CROWLEY, S.D., GURLEY, S.B., MIROTSOU, M., COFFMAN, T.M. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. **Comprehensive Physiology**, v. 4, n.3, p. 1201–1228, 2014.

STEIN, S.A., LAMOS, E.M., DAVIS, S.N. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. **Expert Opinion on Drug Safety**, v.12, p.153–175, 2013.

TAUBERT, M.D., ROESEN, R., LEHMAN, C., JUNG, N., SCHÖMIG, E. Effects of Low Habitual Cocoa Intake on Blood Pressure and Bioactive Nitric Oxide, **Journal of American Medical Association**, v.298, n.1, p.49-60, 2007.

THOMAS, T., & PFEIFFER, A.F.H. Foods for the prevention of diabetes: how do they work? **Diabetes/Metabolism Research Reviews**, v.28, p.25-49, 2012.

TOMÁS-BARBERÁN, F.A., GARCÍA-VILLALBA, R., GONZÁLEZ-SARRÍAS, A., SELMA, M.V., ESPÍN, J.C. Ellagic Acid Metabolism by Human Gut Microbiota: Consistent Observation of Three Urolithin Phenotypes in Intervention Trials, Independent of Food Source, Age, and Health Status. **The Journal of Agricultural and Food Chemistry**, n.62, p.6536-6538, 2014.

TOMÁS-BARBERÁN, F.A., R., GONZÁLEZ-SARRÍAS, A. GARCÍA-VILLALBA, NUÑES-SANCHES, M.A SELMA, M.V., GARCÍA-CONESA, M.T., ESPÍN, J.C. Urolithins, the rescue of “old” metabolites to understand a “new” concept: Metabotypes as a nexus among phenolic metabolism, microbiota dysbiosis, and host health status. **Molecular Nutrition & Food Research**, n.61 p. 1-35, 2016a.

TOMÁS-BARBERÁN, F.A., SELMA, M.V., ESPIN, J.C. Interactions of gut microbiota with dietary polyphenols and consequences to human health. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v.19, n.6, p.471-476, 2016b.

TORRONEN, R., KOLEHMAINEN, M., SARKKINEN, E., POUTANEN, K., MYKKÄNEN, H., NISKANEN, L. Berries Reduce Postprandial Insulin Responses to Wheat and Rye Breads in Healthy Women. **Journal of Nutrition**, v.143, n.4, P.430-436, 2013.

TRUCHADO, P., LARROSA, M., GARCÍA-CONESA, M.T., CERDÁ, B., VIDAL-GUEVARA, M.L., TOMÁS-BARBERÁN, F.A., ESPÍN, J.C. Strawberry Processing Does Not Affect the Production and Urinary Excretion of Urolithins, Ellagic Acid Metabolites, in Humans. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, p.5749-5754, 2012.

Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental/BrazilFoods (1998). Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, - USP, Version 5.0. <http://www.fcf.usp.br/tabela>

VELDERRAIN-RODRÍGUES, G.R., PALAFOX-CARLOS, H., WALL-MEDRANO, A., AYALA-ZAVALA, J.F., CHIEN, C.Y.O.; ROBLES-SÁNCHEZ, M., ASTIAZARAN-GARCÍA, H., ALVAREZ-PARRILLA, E., GONZÁLEZ-AGUIAR, G.A. Phenolic compounds: their journey after intake. **Food Function**, v.5, p.189-197, 2014.

VILLALBA, K.J.O., BARKA, F., PASOS, C.V., RODRÍGUEZ, P.E. Food Ellagitannins: Structure, Metabolomic Fate, and Biological Properties. Título: IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.86420.

WILCOX, G. Insulin and insulin resistance. **The Clinical Biochemist Reviews**, v.26, n.2, p.19-39, 2005.



World Health Organization. **European Action Plan for Food and Nutrition Policy** 2007–2012, World Health Organization: Copenhagen, Denmark, 2008.

YAHFOUFI, N., ALSADI, N., JAMBI, M., MATAR, C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. **Nutrients**, v.10, p. 1-23, 2018.

YAHIA, E.M., LAROSA, L., PARRILLA, E.A., GONZÁLEZ-AGUIAR, G.A. **The contribution of fruit and vegetable consumption to human health. Phytochemicals: Chemistry, nutritional and stability**, Oxford: Wiley-Blackwell, p.3-51, 2010.

ZAMORA-ROS, R., KNAZE, V., ROTHWELL, J.A., HÉMON, B., MOSKAL, A., OVERVAD, K., TJONNELAND, A., KYRO, C., FAGHERAZZI, G., BOURTON-RUALT, M.C., TOUILLAUD, M., KATZE, V., KÜHN, T., BOEING, H., FÖSTER, J. et al. Dietary polyphenol intake in Europe: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. **European Journal of Nutrition**, v.55, p.1359-1375, 2016.

ZAMORA-ROS, R., ROBASSA, M., LLORACH, R., GONZÁLEZ, C.A., ANDRES-LACUEVA, C. Application of dietary phenolic biomarkers in epidemiology: past, present, and future. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.60, n.27, p.6648-6657, 2012.

