

# Ibero magistral

## +Berry®

*Nova geração de antocianinas*

*Prevenção da morbidade do Diabetes tipo 2*



As antocianinas são conhecidas por suas propriedades antioxidante naturais. Pertencem ao grupo de fitoquímicos, na categoria dos polifenóis e subcategoria flavonoides. As seis principais antocianinas são pelargonidina, cianidina, delphinidina, peonidina, pftunidina e malvidina, das quais a cianidina é a mais frequente (MAZZA G, 2007).

Numerosos estudos sugerem amplas propriedades de promoção da saúde, incluindo a prevenção de doenças cardiovasculares. As antocianinas melhoram a circulação sanguínea e asseguram que o oxigênio, dióxido de carbono, nutrientes, resíduos, células sanguíneas e hormônios sejam transportados pela corrente sanguínea da melhor maneira possível. Eles reduzem a permeabilidade vascular e melhoram o fluxo sanguíneo – apoiando veias e vasos sanguíneos saudáveis. A capacidade do corpo em se regenerar, também pode ser beneficiar do efeito das antocianinas. Assim, o bem-estar físico pode ser influenciado positivamente, prevenindo o envelhecimento precoce, apoiando envelhecimento saudável, com mais qualidade de vida e longevidade.

Mirtilos silvestres e groselha negra cultivados na Nova Zelândia contém diferentes tipos de antocianinas. A inclusão das antocianinas destes frutos no +Berry® permite que todos os tipos de antocianinas que ocorrem naturalmente sejam combinados em uma cápsula. +Berry® é padronizado em 30% de antocianinas, sendo as principais Cianidina-3-glicosídeo (C3G), Delphinidina-3-glicosídeo (D3G) e Cianidina-3-rutinosídeo (C3R), obtidos de forma patenteada.

A prevalência do diabetes cresce em proporções epidêmicas no mundo, principalmente devido ao aumento da obesidade e do sedentarismo. A maior parte das mortes e morbidades relacionadas, estão ligadas a complicações micro e macrovasculares.

Níveis elevados de glicemia provocam, a curto prazo, disfunções renais, perda de peso e desidratação.

Ao longo do tempo, o diabetes se associa a sintomas de complicações crônicas como as alterações visuais provocadas por retinopatia, dor neuropática e alterações de sensibilidade, lesões nos pés e amputações, devido a problemas de circulação, infarto agudo do miocárdio, AVC e doença renal crônica.

Um estudo comprovou que as antocianinas específicas e purificadas de +Berry® produz um efeito positivo nos níveis de glicose no sangue, índice de resistência à insulina e problemas cardiovasculares em pacientes acometidos por diabetes do tipo 2, comprovando assim que +Berry® possui um grande potencial para melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbidade relacionada a diabetes.

### **Sinta os benefícios de +Berry®**

Todos os benefícios comprovados em mais de 10 estudos independentes em universidades e hospitais em todo o mundo.

+Berry® baseia-se nas propriedades benéficas das antocianinas:

- ✓ Redução do risco de doenças cardíacas
- ✓ Prevenção de problemas circulatórios
- ✓ Prevenção do diabetes
- ✓ Prevenção e tratamento das morbidades relacionadas ao diabetes
- ✓ Fortalecimento das funções cognitivas e cerebrais
- ✓ Suporte do sistema nervoso e acuidade visual
- ✓ Envelhecimento saudável

### **Processo de fabricação patenteada para quantidade garantida de antocianinas**

Em termos de conteúdo de antocianina, há uma diferença bastante significativa entre mirtilos comuns e os mirtilos silvestres que fazem parte do +Berry®. Mirtilos selvagens e groselha negra apresentam uma quantidade maior de conteúdo de antocianinas, originando um produto mais concentrado, possibilitando assim, ingerir doses menores de ativo.

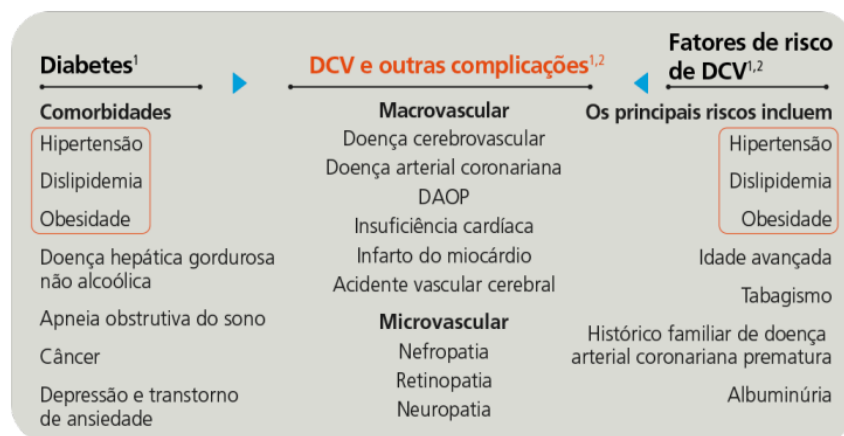
O processo patenteado produção de +Berry®, possibilita em uma única composição as principais antocianinas bioativas Cianidina-3-glicosídeo (C3G), Delphinidina-3-glicosídeo (D3G) e Cianidina-3-rutinosídeo (C3R).

[www.iberomagistral.com.br](http://www.iberomagistral.com.br)  
☎ 0800 727 3434



## Comorbidades do Diabetes tipo 2 (DM2) e risco cardiovascular (CV)

Os pacientes com diabetes frequentemente apresentam comorbidades e fatores de risco CV que sobrepõem, levando a Doença cardiovascular (DCV) e outras complicações.



**Referências:** 1. American Diabetes Association, 2017; 2. World J Diabetes, 2014

## A relação dentre Diabetes tipo 2 (DM2) e Doença Cardiovascular (DCV)

A DCV é a principal causa de morbidade e mortalidade em portadores de diabetes em todo o mundo. Entre pacientes com diabetes, aproximadamente dois terços das mortes são atribuíveis à DCV (LOW WANG CC, 2016).

A DCV é o principal custo direto e indireto da diabetes (Diabetes Care, 2017).

Comparado à pacientes sem diabetes, existe um risco:



**Referências:** Fihn SD, 2012; Luscher TF, 2003.

## Diversos mecanismos levam ao risco acumulado de morbidade CV nos pacientes com diabetes

Estudos recentes observaram os seguintes mecanismos:

- ✓ As placas ateroscleróticas em pacientes com diabetes tendem a ser mais instáveis, levando a um risco maior de ruptura e trombose (HE C, 2014);
- ✓ Progressão linear de DCV ao longo do tempo (RYDÉN L, 2013; ZEADIN MG, 2013);
- ✓ A piora das alterações relacionadas à idade na função CV aumentam a morbidade (HALTER JB, 2014);
- ✓ Em 2011, doença cardíaca ou AVC foram relatados em 28,3% dos pacientes com diabetes com idade entre 35 e 64 anos, 43,1% com 65 a 74 anos e 55,1% com 75 anos ou mais (Center for Disease Control and Prevention, 2017).



**Progressão linear de DCV ao longo do tempo (RYDÉN L, 2013; ZEADIN MG, 2013):**

**O diabetes pode acelerar a taxa de formação da aterosclerose e pode fazer com que as placas fiquem instáveis (ZEADIN MG, 2013).**



O diabetes é uma doença que impacta significativamente o risco CV:

- ✓ Para cada 1% de aumento da Hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) o risco de AVC, doença coronariana e morte aumenta de 10% a 30% (CHEN Y, 2015);
- ✓ Para cada década com diabetes, o risco de 10 anos de morte por doença coronariana pode ser até 86% maior (FOX CS, 2004);
- ✓ O risco cardiovascular aumentar com a idade, comorbidades adicionais e progressão do diabetes (HALTER JB, 2014).

### Mecanismo de ação

Os benefícios de +Berry® baseia-se nas propriedades benéficas das antocianinas.

As antocianinas do +Berry® são capazes de interferir na cascata de inflamação inibindo a proteína NF-κβ e C-reativa e, assim, diminuem as concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios. Estudos mostram o potencial em apoiar a redução das comorbidades do diabetes tipo 2 como resistência à insulina, modulação dos níveis lipídicos no sangue, melhora da circulação sanguínea e redução da inflamação subclínica.

### Resultados de eficácia

**1. Suplementação de antocianina purificada (+Berry®) reduz a dislipidemia, aumenta a capacidade antioxidante e previne a resistência à insulina em pacientes diabéticos (LI D, et al. *The Journal of Nutrition*, 2015).**

O estresse oxidativo desempenha um papel essencial na patogênese do diabetes tipo 2. Foi relatado que a antocianina, reduz o estresse oxidativo e atenua a resistência à insulina e o diabetes em modelos animais; no entanto, a tradução destas observações para humanos não havia sido testada.

Um estudo duplo cego, randomizado, controlado por placebo em 58 pacientes diabéticos com idade entre 56-67 anos, foi realizado com +Berry®. A suplementação foi feita com 320mg/dia (160mg duas vezes ao dia; n=29) ou placebo por um período de 24 semanas.

Os resultados mostram uma diminuição significativa do colesterol LDL sérico (7,9%; P<0.05), triglicérides (23,0%; P<0.01), Apolipoproteína (apo) B-48 (16,5%; P<0.05) e apo C-III (11,0%; P<0.01) e aumento do colesterol HDL (19,4%; P<0.05) comparado ao placebo após 24 semanas de intervenção. Além disso, os pacientes do grupo tratado com +Berry® apresentaram um maior nível de antioxidante íon férrico (FRAP) reduzindo os valores de potência antioxidante em relação aos pacientes tratados com placebo (ambos P<0.05). As concentrações séricas de 8-iso-prostaglandina F2α (8-iso-PGF2α), ácido 13-hidroxiocetadecadienóico (13-HODE) e proteínas carboniladas em pacientes do grupo placebo (23,4%, 25,8%; P<0.01 e 20%; P=0.022, respectivamente). Além disso, a suplementação com +Berry® reduziu a glicemia em jejum (8,5%; P<0.05) e o modelo de homeostase para o índice de resistência à insulina (índice HOMA-IR) em 13% (P<0.05); níveis séricos elevados de adiponectina (23,4%; P<0.01) e concentrações de β-hidroxibutirato (42,4%; P=0.01) em comparação com a suplementação com placebo. Também ocorreu um aumento dos parâmetros antioxidantes – Parâmetro Antioxidante de Captura Radical Total (TRAP) e Potência antioxidante redutora de íons férrico (FRAP) respectivamente 24,3% (P<0.05) e 29,8% (P<0.05).



Estes resultados mostram que suplementação de +Berry® atua em diferentes partes da patologia do diabetes, melhorando os níveis de colesterol e triglicérides, aumentando a capacidade antioxidante e prevenindo a resistência à insulina.

## Capacidade antioxidante de pacientes diabéticos nos grupos placebo e antocianina no início e após a intervenção de 24 semanas<sup>1</sup>

	Placebo		+Berry®		P <sup>2</sup>
	Base de linha	24 semanas	Base de linha	24 semanas	
Plasma FRAP, mmol Fe <sup>2+</sup> /L	1.02 ± 0.13	1.04 ± 0.11	1.04 ± 0.08	1.35 ± 0.14*	0.013
Plasma TRAP, mmol/L	1.09 ± 0.06	1.12 ± 0.08	1.07 ± 0.09	1.33 ± 0.10*	0.017
Plasma 8-iso-PGF <sub>2α</sub> , pmol/ml	11.6 ± 2.78	11.4 ± 3.13	11.5 ± 3.55	8.73 ± 2.86**	<0.01
Plasma 13-HODE, pmol/mL	28.8 ± 4.87	27.9 ± 5.38	29.0 ± 6.25	20.7 ± 5.93**	<0.01
Proteína carbonilada de plasma, nmol/mg	0.68 ± 0.05	0.65 ± 0.03	0.67 ± 0.07	0.52 ± 0.03*	0.022

- Os valores são as médias ± SEMs, n=29/grupo. Não foram encontradas diferenças significativas para qualquer variável entre os grupos placebo e +Berry® no início do estudo pelo teste t de Student não pareado. \*P<0.05, \*\*P<0.05. FRAP - íon férrico reduzindo o poder antioxidante; TRAP - parâmetro antioxidante de radical total; 8-iso-PGF<sub>2α</sub>, 8-iso-prostaglandina F<sub>2α</sub>; ácido 13-hidroxiocetadecadienóico
- Valores de P para diferenças entre os grupos placebo e +Berry® na 24ª semana.

## Efeitos de +Berry® na resistência à insulina

No início, a glicemia plasmática em jejum não foi significativamente diferente no grupo placebo durante o período de tratamento de 24 semanas. HOMA-IR, IL-6 sérica e TNF-α foram significativamente menores entre a semana 24 no grupo tratado com +Berry®, mas não no grupo tratado com placebo. Além disso, concentrações plasmáticas de adiponectina e β-hidroxiobutirato e a proporção de adiponectina HMW foram maiores entre a semana 24 e no grupo tratado com +Berry®, mas não no grupo tratado com placebo.

## Adipocinas séricas e moléculas pró-inflamatórias em pacientes diabéticos nos grupos placebo e +Berry® no início e após a intervenção de 24 semanas.

	Placebo		+Berry®		P <sup>2</sup>
	Base de linha	24 semanas	Base de linha	24 semanas	
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	25.3 ± 2.5	25.4 ± 2.9	25.1 ± 2.7	25.0 ± 3.2	0.19
Massa gorda, % (peso corporal)	35.2 ± 5.9	34.8 ± 5.3	35.4 ± 6.1	34.6 ± 6.5	0.13
Glicemia em jejum, mmol/L	7.3 ± 1.7	7.1 ± 1.5	7.1 ± 2.2	6.5 ± 1.8	0.042
Insulina plasmática, uM/L	11.6 ± 4.13	11.7 ± 3.76	11.9 ± 4.30	11.1 ± 3.98	0.14
Plasma Hb A <sub>1c</sub> , %	6.6 ± 1.5	6.5 ± 1.4	6.5 ± 1.7	6.2 ± 1.9	0.06
HOMA-IR	3.76 ± 0.53	3.69 ± 0.64	3.74 ± 0.55	3.21 ± 0.76*	0.035
Adiponectina sérica, µg/mL	5.05 ± 0.79	5.09 ± 0.84	5.08 ± 0.92	6.28 ± 0.96**	<0.01
Adiponectina sérica HMW, µg/mL	2.23 ± 0.56	2.16 ± 0.52	2.21 ± 0.67	3.26 ± 0.73**	<0.01
HMW: adiponectinas totais, %	44.2 ± 6.52	42.6 ± 5.93	43.6 ± 6.79	51.9 ± 7.08*	0.024
IL-6 sérica, pg/mL	3.26 ± 0.57	3.18 ± 0.63	3.23 ± 0.49	2.21 ± 0.42**	0.021
TNF-α sérica, pg/mL	16.2 ± 2.35	15.9 ± 2.67	16.2 ± 2.58	14.8 ± 2.13*	0.045
B-hidroxiobutirato plasmático, mg/dL	1.14 ± 0.37	1.18 ± 0.46	1.17 ± 0.42	1.68 ± 0.51**	0.010

Valores são médias ± SEMs, n=29/grupo. Não foram encontradas diferenças significativas para qualquer variável entre os grupos placebo e antocianinas (+Berry®) no início do estudo pelo teste t de Student não pareado. \*, \*\* Diferença da linha de base: \*P<0.05, P<0.01. Hb A<sub>1c</sub>, hemoglobina glicada, HMW de alto peso molecular. Valores de P para diferenças entre os grupos placebo e antocianina após a intervenção de 24 semanas.

## 2. Apoio científico aos efeitos positivos sobre a saúde do coração do +Berry®.

Nos últimos anos, as antocianinas ganharam mais embasamento científico para os seus efeitos benéficos para a saúde. Estudos epidemiológicos mostraram correlações positivas entre ingestão de flavonoides e a diminuição do risco de mortalidade por doença cardiovascular (DCV) (WALLACE T, 2011). Um grande estudo epidemiológico em relação a saúde do coração é o Iowa Women Health Study. Este estudo com duração de 16 anos com 34.489 mulheres



menopausadas livres de DCV mostrou que a ingestão de alimentos ricos em flavonoides foi positivamente associada à redução do risco de DCV e mortalidade por doença arterial coronariana (DAC). Além disso, foi um acompanhamento de 18 anos de 93.600 mulheres saudáveis entre 25 e 42 anos do Nurses 'Health Study (NHS) II. Os NHS são os maiores e mais antigos estudos epidemiológicos realizados em relação a fatores de estilo de vida, como a dieta, que influenciam a saúde das mulheres. O recente estudo mostrou que a alta ingestão de antocianinas reduziu o risco de infarto do miocárdio (CASSIDY A, *et al.*, 2013).

A DCV é uma patologia de múltiplas etiologias e vários fatores de risco que aceleram a doença, como aterosclerose, hipertensão, hiperlipidemia, inflamação e estresse oxidativo (HASSELLUND S, 2013). Vários estudos de intervenção humana realizados com +Berry® mostraram efeitos positivos em vários desses parâmetros e, assim, promover a saúde do coração.

### 3. A inflamação está presente na patologia das DCV.

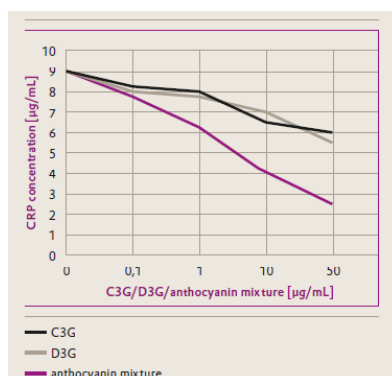
Um dos principais fatores de transcrição que controla a expressão de genes na resposta inflamatória é o fator de transcrição Fator Nuclear Kappa  $\beta$  (NF- $\kappa$ B). É ativada por diversas citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo (KARLSEN A, 2007).

Foi avaliado o efeito da suplementação das antocianinas na regulação da inflamação. Em um estudo paralelo, controlado por placebo (n=120 homens e mulheres saudáveis com idade entre 40-70 anos) com suplementação de antocianina de 300mg/dia ou placebo. Após 3 semanas de suplementação de antocianina, diminuições significativas foram encontradas na citocina pró-inflamatória interleucina 8 (IL-8) controlada por NF- $\kappa$ B e o indutor de NF- $\kappa$ B interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Ambos estavam significativamente diminuídos (respectivamente 45% e 40% em relação ao valor basal, placebo respectivamente 20% e 15% menor em comparação a linha de base (P > 0.050). Também os níveis de IL-4 e IL-3 (ambos ativação) diminuíram significativamente a suplementação de antocianina (respectivamente 60% e 38% de redução, comparado com 4% e 6% no grupo placebo [P=0.056 e P=0.089]) (KARLSEN A, 2007).

### 4. A aterosclerose é um dos principais fatores de risco para DCV.

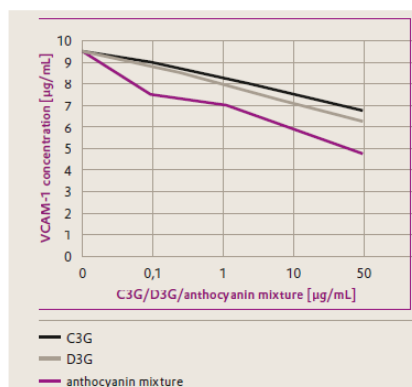
É caracterizada por espessamento das paredes das artérias, com placas formadas por glóbulos brancos, células mortas, triglicérides e colesterol, que estreitam a artéria e dificultam o fluxo sanguíneo. As citocinas pró-inflamatórias estão envolvidas na progressão da aterosclerose, especialmente proteína C-reativa (PCR), moléculas de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (ZHU Y, *et al.*, 2013).

O efeito anti-inflamatório das antocianinas foi determinado em um estudo duplo-cego (n=150 homens e mulheres com idades entre 40-65 anos com hipercolesterolemia) com suplementação de antocianina de 320mg/dia ou placebo por 24 semanas. A suplementação de antocianinas diminuiu significativamente os níveis séricos de PCR de alta sensibilidade (21,6%, placebo 2,5%, P=0.001), VCAM-1 solúvel (12,3%, placebo 0,4%, P=0.005) e plasma IL-1B (12,8%, placebo 1,3%, P=0.019). Pesquisas mais aprofundadas mostraram que C3G e D3G inibiram a produção de PCR induzida por IL-6 e IL-1 e a secreção de VCAM-1 de maneira dose-dependente. Além disso, C3G e D3G juntos mostraram inibição mais forte, em comparação com as diminuições observadas após a exposição dos compostos individuais (ZHU Y, *et al.*, 2013).



**Figura 1.** Efeitos da exposição à antocianina na expressão da proteína C-reativa (PCR). Células HepG2 foram pré-tratadas por um período de 2h e posteriormente, 24h estimuladas por 20ng/mL de IL-6 e 10 ng/mL de IL-1. No final do período de tratamento, o meio condicionado foi coletado e os níveis de PCR foram medidos. O conjunto de dados representa três experimentos independentes.





**Figura 2.** Efeitos da exposição à antocianina na expressão VCAM-1. As células foram pré-tratadas por um período de 2h com antocianinas e, posteriormente, 24 h estimuladas com 10 µg/mL de LPS. Ao fim deste período, o meio foi recolhido e os níveis de VCAM-1 foram medidos. O conjunto de dados representa três experimentos independentes.

As antocianinas do +Berry® são capazes de interferir na cascata de inflamação inibindo a proteína NF-KB e C-reativa e, assim, diminuem as concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios. As antocianinas C3G juntas exibem efeitos sinérgicos na redução de citocinas pró-inflamatórias.

Resultados importantes apresentados pelas antocianinas de +Berry®:

- C3G reduz citocinas pró-inflamatórias
- D3G reduz citocinas pró-inflamatórias

Níveis elevados de colesterol LDL e triglicérides são fatores de risco para o desenvolvimento de DCV, enquanto o HDL-colesterol está inversamente relacionado ao risco de desenvolvimento de DCV. O colesterol LDL administra colesterol aos tecidos periféricos para síntese e manutenção das membranas celulares. No caso de mais colesterol ser administrado do que o necessário, ocorre acúmulo nas artérias e altas concentrações podem levar à formação de placa aterosclerótica. O HDL-colesterol promove o transporte de colesterol para fora das placas ateroscleróticas, de volta ao fígado, onde é eliminado do corpo como sal biliar ou colesterol denso. Efeitos positivos sobre os níveis de colesterol são encontrados com a suplementação de antocianinas.

Um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo (n = 120 homens e mulheres hiperlipidêmicos com idade entre 40-65 anos) foi realizado com suplementação de antocianina de 320 mg / dia ou placebo por 12 semanas. A suplementação de antocianina aumentou significativamente o colesterol HDL (13,7%, placebo 2,8, P <0,001) e diminuiu o colesterol LDL (13,6%, placebo - 0,6%, P <0,001) após 12 semanas. Esses resultados foram apoiados também para pessoas hipercolesterolêmicas. Um estudo duplo-cego randomizado placebo controlado (n = 150 homens e mulheres hipercolesterolêmicos com idade entre 40 - 65 anos) foi realizado com suplementação de antocianina de 320 mg / dia durante 12 semanas. A suplementação de antocianina levou a aumentos significativos na dilatação mediada por fluxo (FMD) (28,4%, 2,2% placebo P <0,05) e aumentos significativos nos níveis de colesterol HDL (12,8%, placebo 2%, P <0,05). Os níveis de colesterol LDL foram significativamente diminuídos (10%, placebo 0,5%, P <0,05). Também foi investigada maior exposição de 24 semanas à suplementação de antocianina em homens e mulheres hipercolesterolêmicos, o que levou a aumento nos níveis de HDL-colesterol e diminuição nos níveis de LDL-colesterol.

Em conclusão, está comprovado que +Berry® suporta claramente a saúde cardíaca, melhorando o colesterol LDL e HDL e diminuindo as citocinas pró-inflamatórias, contribuindo assim para a prevenção de doenças cardiovasculares.

## 5. Indicações para outras áreas de benefícios à saúde, obesidade, diabetes, câncer e saúde ocular.

Comparável à DCV, o diabetes tipo 2 também apresenta diversas características que aceleram a doença, com alteração do metabolismo lipídico, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, estresse oxidativo e alteração da sinalização da insulina (LI D, *et al.*, 2015). A maioria dessas características é observada na obesidade; portanto, a obesidade está associada a um aumento do risco de desenvolver diabetes. No desenvolvimento da obesidade e diabetes tipo 2, a disfunção dos adipócitos é comum. Isso é causado pelo excesso de armazenamento de lipídeos nos adipócitos,



# Ibero magistral

provocando as seguintes mudanças: Os genes para o metabolismo lipídico são expressos de forma diferente, e secreções como as adipocitocinas são reduzidas em comparação a uma situação saudável.

Em um estudo de linhagem celular com adipócitos de rato, a exposição da C3G (que é uma das principais antocianinas em +Berry® mostrou que a expressão gênica do metabolismo lipídico e dos genes relacionados à transdução de sinais como lipase e atividade lipolítica sensíveis a hormônios foi regulada positivamente. Além disso, a secreção de adipocitocinas (adiponectina e leptina) foi aumentada em ratos (TSUDA T, 2004; TSUDA T, 2005).

Em um modelo de camundongos com disfunção endotelial mediada por hipercolesterolemia, foi demonstrado que a suplementação de C3G reverte a disfunção endotelial causada pela dieta rica em gordura simultaneamente e reverte a aterosclerose (WANG Y, 2012).

Um estudo em camundongos diabéticos (que se tornam obesos espontaneamente com dieta padrão) mostra que a suplementação de C3G reduziu significativamente a obesidade, o acúmulo de gordura em áreas viscerais e tecidos hepáticos e reduziu os níveis plasmáticos de triglicerídeos (WEI X, 2011).

## Indicações e aplicações

+Berry® é um extrato de mirtilos escandinavos silvestres e groselhas negras da Nova Zelândia com um teor de antocianinas alto e estável (principalmente em C3G, C3R e D3G), que se baseia nas propriedades antioxidantes das antocianinas – isto é, sua capacidade de eliminar os radicais livres e quelar íons de metal que são vistos como causas de doenças e envelhecimento precoce em humanos. Os efeitos positivos das antocianinas vão desde a prevenção de doenças cardiovasculares, diabetes e suas morbidades e algumas formas de câncer; fortalecer o sistema nervoso e acuidade visual para quem busca mais saúde e qualidade de vida.

+Berry® demonstra grande potencial para apoiar as morbidades relacionadas ao diabetes, podendo atuar como preventivo nas doenças cardiovasculares, má circulação e resistência insulínica relacionadas a doença.

## Recomendação de uso

+Berry® é recomendado nas doses de 320mg diários, em uma única dose, ou dividida em duas tomadas diárias de 160mg (pela manhã e à tarde), podendo ser ingerido em qualquer horário, junto com água ou suco.

Não é necessário corrigir o teor.

## Informações de Segurança

+Berry® não possui os efeitos colaterais associados ao uso prolongado e pode ser administrado continuamente.

Os estudos publicados mostram que +Berry® é seguro e bem tolerado para uso humano.

**Uso durante a gravidez e a amamentação:** por não haver estudos de segurança neste público, +Berry® deve ser utilizado por gestantes e lactantes à critério médico.

**+Berry® não contém glúten e lactose. Não é utilizado nenhum ativo para estabilização do produto.**

**+Berry® é livre de alérgenos.**

**+Berry® é isento de produtos de origem animal em sua composição.**

## Interações medicamentosas

Não há interações medicamentosas com nenhum tipo de nutriente nem mesmo os fitoterápicos.

## Recomendações farmacotécnicas

+Berry® deve ser manuseado a temperatura ambiente. Observar que o produto é bastante higroscópico, portanto, minimizar ao máximo a exposição ao ar e umidade.

Apresenta excelente solubilidade e sabor, sendo compatível com praticamente todas as formas farmacêuticas de uso oral.

O produto é um colorante natural muito forte – favor manusear com cuidado pois pode manchar as mãos, roupas etc.

Excipientes: não existem dados disponíveis de incompatibilidade do +Berry® com outras substâncias ou excipientes.

Não é necessário corrigir o teor nas doses recomendadas pelo fabricante.



## Informações de armazenamento

Verificar a informação no rótulo ou certificado de análise do produto.

## Referências bibliográficas

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, *Diabetes Care*, 2017; 40(1): S1-S135.

Cassidy A, Mukamal K, Liu L, Franz M, Eliassen A, Rimm E. High anthocyanins intake is associated with a reduced risk of myocardial infarction in Young and middle-aged women, *Circulation*, 2013; 127:188-196.

Centers for Disease Control and Prevention. Percentage of people with diabetes aged 35 years or older reporting heart disease or stroke, by age, United States, 1997-2011. <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/DCV/fig4.htm> . Updated November 6, 2012. Accessed February 1, 2017.

Chen Y, Lin Y, Chen P, et al. The impact of diabetes mellitus and corresponding HbA<sub>1c</sub> levels on the future risks of cardiovascular disease and mortality. *PLoS One*. 2015;10(4):1-12.

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-e164.

Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PWF; the Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Diabetes Care*. 2004;27(3):704-708.

Halter JB, Musi N, McFarland Horne F, et al. Diabetes and cardiovascular disease in older adults: current status and future directions. *Diabetes*. 2014; 63:2578-2589.

Hassellund S, Flaa A, Kjeldsen S, Seljeflot I, Karlens A, Erlund I, Rostrup M. Effects os anthocyanins on cardiovascular risk factors and inflammation in pre-hypertensive men: a double-blind randomized placebo controlled crossover study. *Journal of Human Hypertension*, 2013; 27:100-106.

He C, Yang J, Li Y, et al. Comparison of lower extremity atherosclerosis in diabetic and non-diabetic patients using multidetector computed tomography. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14(125):1-7.

[https://www.novonordisk.com.br/profissionais\\_da\\_saude/coracao-tipo-2/a-relacao-entre-dm2-e-dcv.html](https://www.novonordisk.com.br/profissionais_da_saude/coracao-tipo-2/a-relacao-entre-dm2-e-dcv.html) - último acesso: 04/11/2019.

Karlens A, Retterest IL, Laake P, Paur K, Kjolsrub-Bohn S, Sandvik L, Blomhoff R. Anthocyanins inhibit Nuclear Factor- $\kappa$ B activation in monocytes and reduce plasma concentrations of pro-inflammatory mediators healthy adults, *The Journal of Nutrition*, 2007; 137: 1951-1954.

Li D, Zhang Y, Liu Y, Sun R, Xia M. Purified anthocyanin supplementation reduced dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients, *The Journal of Nutrition*, 2015.

Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: cardiovascular disease in diabetes mellitus. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus—mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016; 133:2459-2502.

Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part 2. *Circulation*. 2003; 108: 1655-1661.

Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014;5(4):444-470.

Mazza G. Anthocyanins and hearth health. *Ann Ist Super Sanità*, 2007, 43;4: 369-374.

Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013; 34:3035-3087.





# Ibero magistral

Tsuda T, Ueno Y, Aoki H, Koda T, Horio F, Takahashi N, Kawada T, Osawa T. Anthocyanin enhances adipocytokine secretion and adipocyte-specific gene expression in isolated rat adipocytes, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2004, 316, 149-157.

Tsuda T, Ueno Y, Kojo H, Yoshikawa T, Osawa T, Gene expression profile of isolated rat adipocytes treated with anthocyanins, *Biochimica et Biophysica Acta*, 2005, 1733, 137-147.

Wallace T. Anthocyanins in cardiovascular disease. *Advances in Nutrition*, 2011, 2:1-7.

Wang Y, Zhang Y, Wang X, Liu Y, Xia M. Supplementation with Cyanidin-3-O-glucoside protects against hypercholesterolemia-mediated endothelial dysfunction and attenuates atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient mice, *The Journal of Nutrition*, 2012, 142, 1033-1037.

Wei X, Wang D, Yang Y, Xia M, Li D, Li G, Zhu Y, Xiao Y, Ling W. Cyanidin-3-O-glucoside improves obesity and triglyceride metabolism in KK-Ay mice by regulating lipoprotein lipase activity, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2011, 91, 1006-1013.

Zeadin MG, Petlura CI, Werstuck GH. Molecular mechanisms linking diabetes to the accelerated development of atherosclerosis. *Can J Diabetes*. 2013; 37:345-350.

Zhu Y, Ling W, Guo H, Song F, Ye Q, Zou T, Li D, Zhang Y, Li G, Xiao Y, Lui F, Li Z, Yang Y. Antiinflammatory effect of purified dietary anthocyanin in adults with hypercholesterolemia: a randomized controlled trial, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2013; 23: 843-849.

*Última atualização: 04/11/2019.*

