

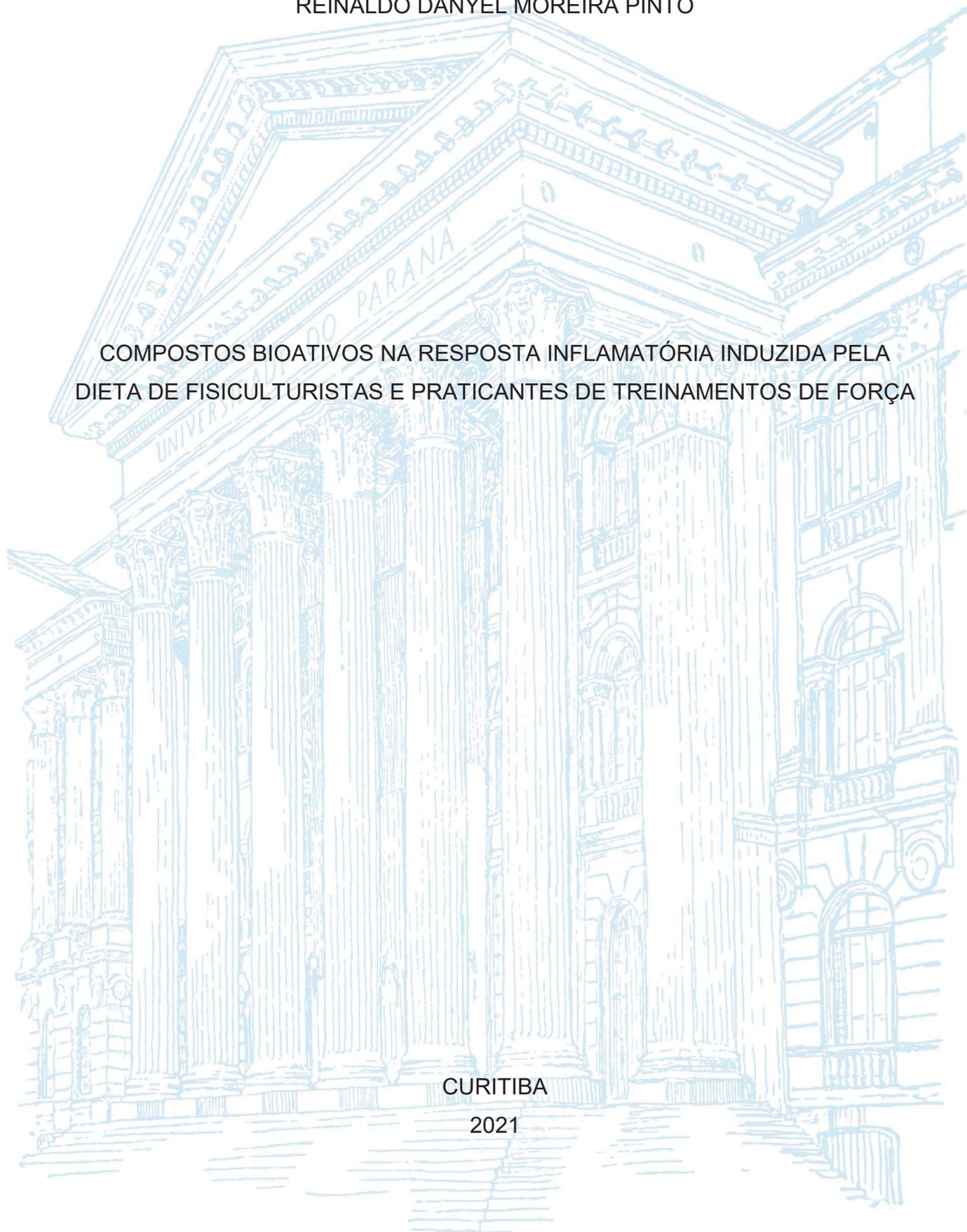
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

REINALDO DANYEL MOREIRA PINTO

COMPOSTOS BIOATIVOS NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA INDUZIDA PELA
DIETA DE FISCULTURISTAS E PRATICANTES DE TREINAMENTOS DE FORÇA

CURITIBA

2021



REINALDO DANYEL MOREIRA PINTO

COMPOSTOS BIOATIVOS NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA INDUZIDA PELA
DIETA DE FISICULTURISTAS E PRATICANTES DE TREINAMENTOS DE FORÇA

Artigo apresentado ao curso de Especialização em
Medicina do Exercício Físico na Promoção da
Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná.

Orientador/Professor: Dr. Anderson Ulbrich

CURITIBA

2021

Compostos bioativos na resposta inflamatória induzida pela dieta de fisiculturistas e praticantes de treinamentos de força.

Reinaldo Danyel Moreira Pinto

RESUMO

A musculação tem ganhado seu espaço por proporcionar aos seus praticantes desenvolvimento físico principalmente no quesito estético e muitos dos praticantes de musculação se espelham em atletas amadores ou profissionais. Os atletas seguem uma orientação nutricional que por vezes é direcionada por treinadores que não tem formação na área da nutrição.

Palavras-chave: Recomendações nutricionais para fisiculturistas 1.

ABSTRACT

Bodybuilding has gained its space by delivering physical development to its practitioners mainly in terms of aesthetics and many of the chronic bodybuilding practitioners are mirrored in amateur or professional athletes. Athletes follow a nutritional orientation that is sometimes directed by coaches who have no training in the area of nutrition.

Keywords: Nutritional recommendations for athlete physique 1.

1 . INTRODUÇÃO

O fisiculturismo vai além de uma prática esportiva que visa performance, pode ser considerado uma arte pois seu julgamento é feito através de comparações em suas respectivas poses avaliando volume muscular, proporção, definição (IRAKI et al., 2019). É característico que os atletas se preparem para campeonatos em fases sendo: *off-season* quando buscam aumentar a massa magra com o ganho mínimo de gordura desnecessária e *cutting* ou *pré-contest* período em que há redução calórica visando estar preparado para uma determinada competição (IRAKI et al., 2019).

Para as necessidades energéticas do atleta é levado em consideração a individualidade biológica, entretanto é proposto que a ingestão alimentar seja de aproximadamente 3800 kcal/dia para homens e 2000 kcal/dia para mulheres em um período de *off-season*, além disso durante o período de preparação para a competição o consumo calórico pode variar entre 1600 kcal/dia tanto para homens como para mulheres (ROBERTS et al., 2020). Recomenda-se que o ganho de peso do atleta seja de 0,25 a 0,5 kg por semana, visto que estes valores podem mudar de acordo com o histórico de treino do atleta, sendo que aqueles com mais experiência projetam seus ganhos de forma conservadora sem aumentar o percentual de gordura de forma desnecessária (IRAKI et al., 2019).

É necessário que para o aumento do ganho de peso se faça um *turnover* proteico positivo ou seja, a síntese de proteína muscular seja maior que a degradação proteica muscular. Desta forma, os fisiculturistas excedem as recomendações de ingestão proteica para indivíduos saudáveis (0,8 a 1,8g/kg/dia) chegando a consumir 4,3g/kg/dia para homens e 2,8g/kg/dia para mulheres. Embora as recomendações possam variar entre 25-30% do valor energético total (VET) seria razoável afirmar que os fisiculturistas excedem o consumo total de proteína visto que o seu VET é maior do que a população saudável (IRAKI et al., 2019). O consumo proteico de 1,4-2,0 g/kg/dia para grande parte dos desportistas é considerado ideal, entretanto é encontrado na literatura que o consumo acima de 3 g/kg/dia se faz necessário em condições de baixa ingestão energética promovendo ainda preservação da massa muscular (JÄGER et al., 2017).

É proposto que o alto consumo de proteínas em indivíduos saudáveis não traria complicações a saúde, sendo assim Brandon e colaboradores (2020) recomendam o consumo proteico de 1,8-2,7 g/kg/dia podendo alcançar 3,5 g/kg/dia, considerando

que o atleta está em *cutting* seria viável o aumento do consumo de proteínas pelo seu efeito sacietógeno sendo recomendado a ingestão de pelo menos cinco porções sendo um no café da manhã e um no jantar e as demais porções fica a depender da rotina do atleta.

O fisiculturista em suas fases de preparações sempre estará sob condições extremas tanto em dietas hipercalóricas como também em dietas restritivas que visam reduzir o seu respectivo percentual de gordura, durante essas práticas são utilizadas estratégias de treinamento as quais envolvem aumento da intensidade de treinamento de força, adição de exercícios com maior demanda cardiovascular (aeróbicos) e estratégias durante a semana competitiva para se obter um físico pronto para competir (CHAPPELL; SIMPER; BARKER, 2018).

O estresse oxidativo e inflamação está diretamente associada a Doenças crônicas não transmissíveis (DCNT's) como Diabetes Mellitus-2, aterosclerose, dislipidemias, dentre outras comorbidades. De fato, síndrome metabólica não está associado a atletas, entretanto como supracitado o atleta tem grande influência em praticantes recreacionais e a sua alimentação sendo otimizada com certeza pode trazer benefícios tanto para o desenvolvimento esportivo como para o público em geral que os seguem (GIAMPIERI et al., 2015).

O estresse oxidativo representa um estímulo para ativação do Fator Nuclear kappa-b o qual é gerado pela fosforilação e degradação do I κ B, dessa forma expressando a formação de citocinas pró-inflamatórias como Interleucina-6 (IL-6), interleucina-17 (IL-17) e fator de necrose tumoral (TNF-a) (SERAFINI; PELUSO, 2015).

Diante do proposto a regulação anti-inflamatória pode acontecer através de enzimas endógenas como superóxido dismutase (SOD), glutathiona peroxidase (GPX) e catalase (CAT). Há um grande número de evidências que atestam benefícios ao incluir compostos bioativos como vitaminas e flavonoides em uma rotina alimentar, na verdade os flavonoides e seus metabolitos atuam diretamente na retirada radicais livres e prejudicam a produção de espécies reativas ao oxigênio (ROS) como também dificultam a produção de espécies reativas ao nitrogênio (RNS) por neutrófilos e outras células fagocíticas por meio da inibição de NADPH-oxidase (NOX) e mieloperoxidase (MPO) e síntese de óxido nítrico induzível (iNOS) (SERAFINI; PELUSO, 2015).

O Trans-resveratrol encontrado comumente em uvas e em vinho tinto inibe a expressão de citocinas pró-inflamatórias estimuladas por lipolissacarídeos (LPS) como também a transcrição de Fator Nuclear kappa B (NF- κ B) e Proteína Ativadora-1 (Ap-1). É possível que o fator anti-inflamatório do Resveratrol seja dado através da inibição da expressão genica de enzimas como COX-2, iNOS e de moléculas de adesão de superfície celular como: Molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1), molécula 1 de adesão de leucócitos endotelial (ELAM-1), molécula-1 de adesão celular vascular (VCAM-1) (BASTOS; ROGERO; ARÊAS, 2009).

A Curcumina inibe a ativação de NF- κ B por inibir a fosforilação de I κ B- α induzida pelo Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), além disso é capaz de inibir o fator de transcrição I κ B-1 que é frequentemente associado a inflamação. Sugere-se que a curcumina tem potencial de “sequestrar” espécies reativas ao oxigênio em condições de estresse oxidativo celular o que por sua vez (BASTOS; ROGERO; ARÊAS, 2009)

A epigallocatequina galato (EGCG) presente principalmente no chá verde (*Cammelia Sinensis*) tem seu mecanismo anti-inflamatório parecido com a curcumina e resveratrol supracitados sendo que a mesma diminui a expressão de NF- κ B, que por consequência reduz a atividade da proteína IKK que por sua vez está associada a fosforilação do I κ B- α induzida pelo TNF- α . A EGCG também reduz a expressão gênica da enzima pró-inflamatória ciclo oxigenase-2 (COX-2) como também tem potencial (BASTOS; ROGERO; ARÊAS, 2009).

A fruta Romã (*Punitaca Granatum L*) apresenta benefícios na redução de citocinas pró inflamatórias por inibir a expressão de NF κ B. (OLIVEIRA et al., 2020). B-Glucana encontrada na aveia que é fonte de fibra dietética exerce papel anti-inflamatório no tecido adiposo branco como também a fermentação desta fibra solúvel no hospedeiro gera-se ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como butirato, propiano e acetato. Os AGCC são essenciais para o sistema imunológico como também no intestino de camundongos houve uma redução da ativação NF κ B pelo butirato e também um acréscimo de interleucina-18 (IL-18) fazendo com que houvesse melhora na resposta inflamatória. Além disso o consumo de 20g/dia de aveia está relacionado com a perda de peso corporal (OLIVEIRA et al., 2020).

O azeite de oliva tem suas propriedades relacionadas com anti-inflamatórios através de uma redução na expressão de citocinas inflamatórias como INF- γ , TNF- α , COX-2, IL-6 como também apresentou melhora da sensibilidade a insulina e redução na ativação de NF κ B (OLIVEIRA et al., 2020).

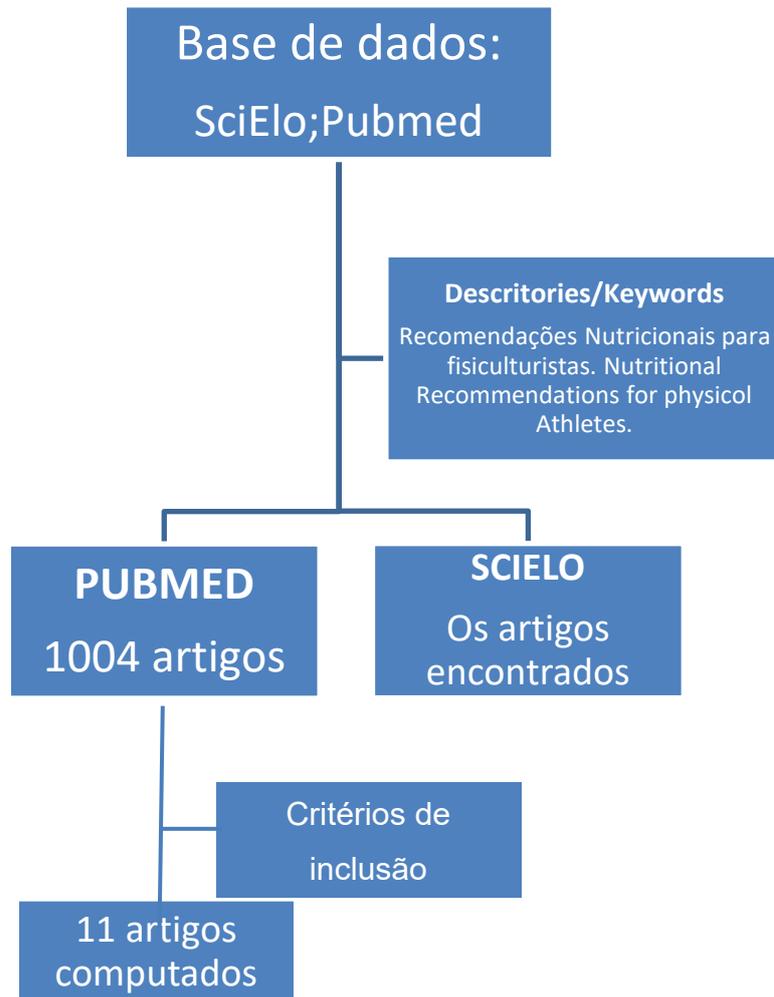
Frente ao exposto este trabalho tem o objetivo de fornecer informações ao público praticante de treinamento de força e profissionais da saúde sobre a importância da alimentação rica em compostos bioativos tanto para performance esportiva e reparação frente ao estresse oxidativo ocasionado pelo treino e possivelmente pela má alimentação.

2 . METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão, sobre compostos bioativos na resposta inflamatória induzida pela dieta de fisiculturistas e praticantes treinamento de força realizada em bases de dados eletrônicas com o objetivo de encontrar estudos nacionais e internacionais, publicados no período de setembro de 2010 a julho de 2020. As bases eletrônicas consultadas foram: PubMed, Scientific Electronic Library On-line (SciELO).

Para o levantamento bibliográfico foram utilizados os descritores em português: Recomendações nutricionais para fisiculturistas e seus correspondentes em inglês: Nutritional Recommendations for Bodybuilding

Foram incluídos na pesquisa artigos publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês e português, que abordassem recomendações nutricionais para fisiculturistas. Foram excluídos artigos de revisão de literatura e sistemática, estudos de caso, teses de mestrado e doutorado.



3. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 1004 (mil e quatro) artigos identificados na pesquisa, 11 (onze) estudos preencheram os critérios de inclusão (FIGURA 1).

A pesquisa realizada nas bases PUBMED, utilizou as combinações com os descritores mencionados acima e nesta combinação foram encontrados 1004 artigos. Após isso, foi feita a leitura do título e resumo desses artigos e, caso eles atendessem aos critérios e aos objetivos da pesquisa, eram lidos na íntegra. Nesse filtro, foi reduzido a 11 artigos disponíveis remanescentes que foram usados para desenvolver nossa discussão e conclusão, pois no banco de dados SciELO não havia artigos com disponíveis com as palavras chaves.

3.1 DISCUSSÃO

O autor AJ Chappel (2018) em sua pesquisa propõe que o consumo de carboidratos entre os atletas de fisiculturismo é de 5,1g/kg/dia, proteínas em 2,7-3,3g/kg/dia e lipídeos sendo registrada em 0,8g/kg/dia. Todos estes dados são relativamente próximo aos achados da meta análise conduzida por Jéssica Spendlove et al (2015) sendo 6-10g/kg/dia de carboidratos, proteínas 1,9 a 4,3g/kg/dia e gorduras dietéticas abaixo de 30% do valor energético total (VET) do atleta. O autor Ismaeel et al (2017) relata em sua publicação a ingestão de carboidratos entre 324,4g (SD=105,2) proteínas 163,4g (SD 70,4) e para gorduras dietéticas 83,6g (SD 41,3) indo de acordo com os relatos de ingestão de macronutrientes dos demais trabalhos. Recentemente foi publicado recomendações nutricionais para atletas de fisiculturismo por Brandon M Roberts et al (2020) em que as respectivas recomendações são: Proteínas 2,2g/kg/dia, carboidratos entre 3-7,5 g/kg/dia e lipídeos de 15 a 20% do VET. Os atletas de fisiculturismo variam suas respectivas ingestões de nutrientes conforme as fases da preparação para a competição mudam, todavia não há conflitos entre as recomendações pesquisadas até o momento.

Dentre o consumo e escolha alimentar dos fisiculturistas as publicações ainda são escassas, entretanto o autor AJ Chappel (2018) relata que a ingestão de carboidrato dos atletas de físico são oriundos de cereais, frutas, vegetais e tubérculos, sendo o consumo de alimentos de confeitarias como sobremesas e bolos consumidos com moderação. As fontes de proteínas foram carnes, leite e derivados (proteínas em pó). Os consumos de gorduras foram de óleos e carnes sendo que no decorrer da preparação os atletas diminuam este consumo.

A alta demanda de exercícios e dietas hipercalóricas entre períodos de competição e off-season dos atletas de físico podem levar a aumento estresse

oxidativo, sendo este um processo contínuo e fisiológico, porém a produção exacerbada pode levar a distúrbios metabólicos e conseqüentemente a doenças crônicas não transmissíveis. Parte do oxigênio é consumido no interior das mitocôndrias combinando-se com hidrogênio formando água metabólica, entretanto 2 a 5% destas moléculas de oxigênio formam radicais livres, que por sua vez é uma molécula altamente reativa e instável contendo pelo menos um elétron não pareado em sua órbita. O organismo apresenta mecanismos de defesa enzimático e não enzimático que retiram ou erradicam o estresse oxidativo como por exemplo quando há a produção de superóxido (O_2^-) a enzima superóxido dismutase (SOD) catalisa sua dismutação para formar peróxido de hidrogênio.

O acúmulo de estresse oxidativo por sua vez é altamente capaz de gerar lesão celular, podendo agredir o DNA, proteínas e estruturas que contêm lipídios. Os ácidos graxos da membrana plasmática sofrem deterioração designado peroxidação lipídica o que aumenta a vulnerabilidade das células e de seus componentes, podendo acarretar em maior peroxidação do LDL-colesterol e por conseqüência resultando em maior citotoxicidade e formação acelerada de placas das artérias coronárias, como também o acúmulo de estresse oxidativo pode levar a deterioração celular associada ao envelhecimento, declínio geral das funções do sistema nervoso central e do sistema imunológico.

As defesas do organismo ao estresse oxidativo incluem enzimas antioxidantes (catalase, glutatona peroxidase, superóxido dismutase) e também agentes nutritivos não enzimáticos que também atuam como protetores sendo eles selênio e vitaminas A, E, e E (LIVRO FISILOGIA DO EXERCÍCIO nutrição, energia e desempenho humano oitava edição McArdle capítulo 2 parte 2 página 153)

O ambiente inflamatório é iniciado por um desequilíbrio redox celular ocasionado pelo acúmulo de estresse oxidativo e espécies reativas ao oxigênio (EROs), dando início a transcrições de genes inflamatórios que ocasionam aumento excessivo da produção de citocinas inflamatórias como interleucinas 1, 2, 6, 12 e fator de necrose tumoral ($TNF-\alpha$) através da ativação do gene inflamatório fator nuclear kappa B (NF-kB). Além disso as citocinas inflamatórias podem levar a produção de espécies reativas ao oxigênio (EROs) ocasionando um efeito vicioso, logo o nuclear factor-erythroid factor-2 (Nrf-2) é um potente regulador de enzimas antioxidantes.

As recomendações nutricionais relacionadas a atletas de fisiculturismo se baseiam em carboidratos, proteínas e gorduras aonde sua distribuição é alterada

conforme o período da preparação. A alimentação tem forte influência em respostas a citocinas inflamatórias ainda mais quando não há os devidos cuidados com uma alimentação equilibrada em vitaminas, minerais e compostos bioativos (SOARES et al 2015)

O Nrf-2 é um fator de transcrição nuclear inativo no plasma quando acoplado a proteína Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1). A via Nrf-2/keap1 é fosforilada quando há desequilíbrio redox ocasionado por ação de EROS, subprodutos de espécies reativas a oxigênio ou falta de capacidade antioxidante. O Nrf-2 por sua vez quando liberado expressa diversas enzimas antioxidantes de fase 2 como superóxido dismutase, NADPH, quinona oxireduta 1 (NQO1), catalase (CAT), heme oxigenasse-1 (HO1), glutathiona peroxidase, tioredoxina (Trx). A via Nrf-2/keap1 tem sido alvo de diversos estudos relacionados a antioxidantes, vias inflamatórias e doenças crônicas.

Os efeitos benéficos dos compostos bioativos até o presente momento é por interagir com a via Nrf-2/keap1 que por consequência antagoniza a expressão do fator de transcrição NFkB diminuindo então respostas inflamatórias. (SOARES et al 2015)

É um composto fenólico natural encontrado principalmente em casca de uvas e em vinhos. Nos últimos anos o resveratrol tem sido estudado por conter características associadas a cardioproteção, anti-inflamatório e antioxidantes. O resveratrol em pacientes diabéticos se mostra potencialmente benéfico podendo reduzir níveis de glicose, insulina em jejum, HOMA-IR e hemoglobina glicada, sendo que o maior consumo da fruta uva está associado a menores índices de diabetes mellitus (Kai Liu et al 2014). Em estudos associados a esteatose hepática não alcoólica o resveratrol tem sido potencialmente eficaz por conter eficácia na redução de lipogênese hepática e inibição de TNF- α , entretanto os resultados são conflitantes em meta análise quando proposto que a hipótese do resveratrol é benéfica quando administrada mas em estudos os resultados não são eficazes como a hipótese necessitando de novos estudos de alta qualidade para determinar os efeitos e doses de resveratrol (CHANGYANG ZHANG et al 2016).

O cacau rico em polifenóis é associado a melhora de parâmetros de saúde por conta de seu potencial cardioprotetor, proteção neuro degenerativa e anticarcinogênico. Os mecanismos associados a antiinflamação do cacau ainda não são bem elucidadas sobretudo há a hipótese de que este efeito ocorra por uma diminuição na expressão do fator de transcrição NFkB. Em um estudo com 18 participantes em que foi analisado através de baseline o consumo de 40g de cacau

com água reduziu a expressão de NFkB, por outro lado, o consumo de cacau em pó com leite aumentou significativamente lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) afirmando a hipótese de seus efeitos respectivos cardioprotetores (VÁZQUEZ-AGELL et al 2011).

A antocianina encontrada no morango traz efeitos a saúde reduzindo marcadores de aterosclerose, síndrome metabólica, lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-c), sugerindo que o consumo de morango possa ter efeitos antioxidantes sobretudo mais estudos são necessários para dar suporte a esta hipótese (GIAMPIERI et al 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De fato, a influência de compostos bioativos na resposta inflamatória induzida pela dieta de fisiculturistas e praticantes de treinamentos de força tem eficácia, mas ao fim do trabalho, pode -se concluir que o esperado não foi aplicado na prática, pois os artigos relacionados não são em humanos e os artigos em humanos não mostrou a mesma eficácia do que em estudos celular.

Mais pesquisas devem ser feitas com o objetivo de desenvolver mecanismos fisiológicos que envolvem estes compostos, além de se abrir uma discussão com relação à influência de compostos bioativos na resposta inflamatória induzida pela dieta de fisiculturistas e praticantes de treinamentos de força.

REFERÊNCIAS

BASTOS, Deborah H. M.; **ROGERO**, Marcelo M.; **AREAS**, José Alfredo G.. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*, **São Paulo**. **July 2009**. Disponível

m:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00047302009000500017&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 28 set. 2020.

CHAPPELL, AJ, Simper, T. & Barker, ME Nutritional strategies of high level natural bodybuilders during competition preparation. *J Int Soc Sports Nutr*. Sheffield. 15 abril 2018.

Disponível em:<<https://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12970-018-0209-z#article-info>>. Acesso em: 28 set. 2020.

GIAMPIERI F, Forbes-Hernandez TY, Gasparrini M, Alvarez-Suarez JM, Afrin S, Bompadre S, Quiles JL, Mezzetti B, Battino M. Strawberry as a health promoter: an evidence based review. *Food Funct*. Ancona. 06 **maio 2015**. Disponível em: <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/FO/C5FO00147A#!divAbstract>>. Acesso em: 28 set. 2020.

IRAKI, J. et al. Nutrition Recommendations for Bodybuilders in the Off-Season: A Narrative Review. *Sports*. Basel. 26 **junho 2019**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6680710/>. Acesso em: 28 set 2020

ISMAEEL A, Weems S, Willoughby DS. A Comparison of the Nutrient Intakes of Macronutrient-Based Dieting and Strict Dieting Bodybuilders. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. **2018 Sep** 1;28(5):502-508. doi: 10.1123/ijsnem.2017-0323. Epub 2018 May 16. PMID: 29140151.

JÄGER, R. et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 14, p. 20. 20 **Junho 2017**. Disponível em: <<https://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12970-017-0177-8>> . Acesso em: 28 set 2020.

KAI LIU, Rui Zhou, Bin Wang, Man-Tian Mi, Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition* , Volume 99, Edição 6, **junho de 2014**, Páginas 1510–1519, <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.082024>

OLIVEIRA, C. B. C. DE et al. Obesidade: inflamação e compostos bioativos. *Journal of Health & Biological Sciences*. **Fortaleza. 02 set 2019**.. Acesso em: 30 set 2020.

ROBERTS, B. M. et al. Nutritional Recommendations for Physique Athletes. *Journal of Human Kinetics*, v. 71, n. 1, p. 79–108. Birmingham. **Janeiro 2020**. Acesso em: 30 set 2020.

SERAFINI, M.; PELUSO, I. Functional Foods for Health: The Interrelated Antioxidant and Anti-Inflammatory Role of Fruits, Vegetables, Herbs, Spices and Cocoa in Humans. Rome. **Dez 2015**. Acesso em: 30 set 2020.

VIGITEL. Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico. 1ª Edição ed. Brasília; **Brasília. 2018**. Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/download/Vigitel/>. Acesso em: 30 set 2020

VÁZQUEZ-AGELL M, Urpi-Sarda M, Sacanella E, Camino-López S, Chiva-Blanch G, Llorente-Cortés V, Tobias E, Roura E, Andres-Lacueva C, Lamuela-Raventós RM, Badimon L, Estruch R. Cocoa consumption reduces NF-κB activation in peripheral blood mononuclear cells in humans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Mar;23(3):257-63. doi: 10.1016/j.numecd.2011.03.015. Epub 2011 Aug 6. PMID: 21824756.

ZHANG C, Yuan W, Fang J, Wang W, He P, Lei J, et al. (2016) Efficacy of Resveratrol Supplementation against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *PLoS ONE* 11(8): e0161792. doi:10.1371/journal.pone.0161792

TABRIZI R , Tamtaji OR , Lankarani KB , Mirhosseini N , Akbari M , Dadgostar E , Peymani P , Asemi Z . The effects of resveratrol supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. **2018 Dec** 13;9(12):6116-6128. doi: 10.1039/c8fo01259h. PMID: 30426122.

KHAN N, Monagas M, Andres-Lacueva C, Casas R, Urpí-Sardà M, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Regular consumption of cocoa powder with milk increases HDL cholesterol and reduces oxidized LDL levels in subjects at high-risk of cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. **2012 Dec**;22(12):1046-53. doi: 10.1016/j.numecd.2011.02.001. Epub 2011 May 6. PMID: 21550218.