

The Regulation Mechanisms of Anthocyanins on Lipid Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver

Fanghang Zhou, Like Zhang, Yan Yang*

Department of Nutrition, School of Public Health, Sun Yat-Sen University, Guangzhou Guangdong
Email: zfhfyhbb@gmail.com, anzhijingli@163.com, *yangyan3@mail.sysu.edu.cn

Received: Oct. 18th, 2015; accepted: Nov. 6th, 2015; published: Nov. 11th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Anthocyanins are types of biological activity of flavonoids compounds. They can contribute to a variety of diseases' prevention and treatment, including NAFLD and other chronic non-communicable diseases. The effects of anthocyanins through the regulation of lipid metabolism play important roles in prevention, treatment and related aspects in NAFLD. Therefore, we summarized the current research progress on anthocyanins of lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease, as well as future research perspectives.

Keywords

Anthocyanins, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Lipid Metabolism

花色苷对非酒精性脂肪肝脂质代谢调控机制的研究进展

周方行, 张莉珂, 杨燕*

中山大学公共卫生学院营养学系, 广东 广州

Email: zfhfyhbb@gmail.com, anzhijingli@163.com, *yangyan3@mail.sysu.edu.cn

*通讯作者。

收稿日期：2015年10月18日；录用日期：2015年11月6日；发布日期：2015年11月11日

摘要

花色苷是一类具有多种生物活性的黄酮类化合物，它能够对多种疾病起到防治作用，其中包括非酒精性脂肪肝等慢性非传染性疾病。花色苷对非酒精性脂肪肝的脂代谢的调节作用，在该疾病的预防、诊断以及治疗等过程中均起到重要作用，其相关的作用机制更是近年来的研究热点。因此，本文就花色苷对非酒精性脂肪肝脂类代谢中的研究进展进行综述，并提出了今后的研究展望。

关键词

花色苷，非酒精性脂肪肝，脂代谢

1. 花色苷

花色苷是植物中含有的一类具有活性的化学成分，主要存在于深色浆果、有色薯类、谷类等植物的果皮以及花瓣中，属于黄酮类化合物[1]，主要食物来源为蓝莓、桑葚、黑米、紫薯等[2]。目前，国内外对于花色苷的研究着重于膳食花色苷的生理功效，发现花色苷具有多种生物活性，如抗氧化、降血脂、抗肿瘤，抗炎等[3]。同时还具有改善脂肪肝、视觉功能、大脑功能，抗肥胖、抗糖尿病、抗心血管疾病，抑制肿瘤等生理功能[4] [5]。同时，目前已有的人群研究也证实，通过膳食摄入花色苷可以帮助治疗和改善非酒精性脂肪肝疾病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) [3]。

2. 非酒精性脂肪肝

近年来 NAFLD 的发病率在世界范围内不断的上升，治疗不得当，可发展为肝纤维化、肝硬化并进展为终末期肝病。在 NAFLD 中，由于脂代谢的异常，将会导致脂肪累积引起肝脏的炎性病变[6]。当患者脂代谢异常，体内游离的脂肪酸过多时，能够阻断酪氨酸磷酸化的细胞信号，从而出现异常的丝氨酸和苏氨酸磷酸化非信号转导，增加了胰岛素的抵抗，导致肝炎的进一步发生。并且在脂代谢异常的过程中，由于活性氧簇(ROS)等一系列的细胞因子的作用，最终导致了肝细胞结构和功能的改变[7]。

目前，NAFLD 的治疗方案主要为改变生活方式和营养治疗[8]，也有通过药物进行治疗，如胰岛素增敏剂、抗氧化剂等[9]。目前通过膳食补充剂对 NAFLD 进行营养治疗的研究在逐渐增多[10]，主要通过发挥膳食补充剂抗氧化、抗炎，调节脂质代谢的作用，以及维持肝细胞功能，减缓肝细胞病变，对非酒精性脂肪肝的疾病起到防治作用[3]。

3. 花色苷对 NAFLD 的脂代谢调控机制

以往研究发现，花色苷不仅在非酒精性脂肪肝动物模型的研究中，能够表现出维持 NAFLD 的肝细胞功能以及功能的完整性的作用[11]，而且在临床人群研究实验中，也已经有足够的证据证明，花色苷提取物作为治疗制剂，能够有效的降低 NAFLD 疾病进展中肝炎的临床生化评价指标[12]；且越来越多研究认为通过膳食补充花色苷，能够改善高胆固醇高脂饮食引起的肝损伤，对于 NAFLD 的疾病以及并发症起到预防作用[13]。

花色苷具体在 NAFLD 体内的代谢途径，以及作用机制近几年更是国内外学者的研究热点，例如，花色苷可以作用于不同的信号通路，与有丝分裂原活化的蛋白激酶，核因子 κ B，AMP 活化的蛋白激酶蛋白

和 Wnt/ β -catenin 等相互作用, 以及一些关键的细胞过程, 如细胞周期, 细胞凋亡, 自体吞噬等代谢所涉及的过程, 并对这些过程产生有益的影响, 为未来相关的疾病的改善提供治疗的可能[14]。目前主要认为, 花色苷对于 NAFLD 的防治作用, 主要通过花色苷对于脂代谢途径的调节[15], 其主要机制包括降低 NAFLD 患者体内甘油三酯、胆固醇的沉积, 增加脂质的消耗和排泄以及作用于其他相关的作用信号通路。

3.1. 降低脂类的沉积

脂类包括脂肪和类脂, 在 NAFLD 中, 肝脏代谢紊乱是疾病发展至脂肪肝的重要病理过程。通过动物实验证明, 花色苷能够抑制 NAFLD 患者的体重和脂肪增长[16]。虽然花色苷在对脂质的积累过程的影响中的脂肪合成的转录因子调控靶点和相关机制尚未确定, 但是花色苷在调节 NAFLD 患者的脂类代谢中却起到了非常重要的作用。而对于花色苷在 NAFLD 中脂代谢的研究中, 主要研究花色苷降低脂类在体内的沉积; 其中脂类的研究中, 甘油三酯以及胆固醇的代谢经常被作为研究重点。

3.1.1. 降低甘油三酯的沉积

甘油三酯(triglyceride, TG)分布在体内各大器官和组织中, 甘油三酯的代谢过程属于脂类代谢主要的代谢过程。Lee B 等[17]通过花色苷对脂肪合成通路的 3T3-L1 脂肪细胞分化过程中影响的研究, 认为花色苷能够降低甘油三酯在脂肪细胞分化中的作用, 并降低甘油三酯的积累。

花色苷抑制甘油三酯沉积的作用机制主要可分为以下几方面(如图 1)。一方面, 花色苷通过降低脂肪合成转录因子的调控基因, 如肝 X 受体 α 蛋白, 胆固醇调节元件结合蛋白-1c [18], 过氧化物酶体增殖物激活受体 α [19], CCAAT 增强子结合蛋白 α [20], 从而抑制了脂质在肝脏中的过氧化以及沉积[21]。其中主要作用以花色苷能够下调胆固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)两者的活性为主, 可阻断 IL-1 β 和 TNF- α mRNA 的增加, 并且抑制脂质过氧化和过氧化氢酶的 mRNA 表达[22]。同时, 还有研究指出花色苷提取物能够增加骨骼肌中 PPAR 的活性, 并且早期摄入花色苷提取物后, 可发现 PPAR 的表达在腹部脂肪组织增加[19], 从而增加脂质的过氧化, 增加脂肪的分解, 以及葡萄糖的代谢[23]。

另一方面, 花色苷在抑制脂肪合成转录因子的靶基因中, 还可抑制脂肪酸合酶蛋白的表达, 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶的活性以及激活腺苷酸 AMP 激活蛋白(AMPK), 从而抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 α 的活性[16][24]。在肝脏代谢紊乱中, AMP 蛋白激酶能通过调节下游的乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)和肉碱棕榈酰转移酶 1(CPT-1)通路控制肝脏脂代谢[24]。因此, 根据以上信息, 花色苷通过抑制脂肪细胞的相关转录因子的活性, 调控脂肪形成累积过程, 有效的抑制了脂质在肝脏中的蓄积[17]。

除以上主要研究的机制以外, 还有研究认为, 通过饮食摄入的花色苷能够抑制肝脏甘油-3-磷脂酰基转移酶 1(mtGPAT1)的活性[25], 并在线粒体外膜中存在, 进而抑制了肝脏的脂肪变性, 调节了脂肪的代谢; 以及花色苷还可以降低 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCoR)、脂肪细胞特异性脂肪酸结合蛋白(A-FABP)、以及胆固醇调节元件结合蛋白-2(SREBP-2)的活性[16], 然后下调其下游的代谢途径进而降低脂肪的沉积, 这对于肥胖以及 NAFLD 都起到了非常好的预防效果。

然而, 值得注意的是, 除以上普遍较为认可的观点以外, 也有研究[16]认为花色苷增加了 PPAR- α 的活性, 并且也有研究提出相反的观点, 如 Vauzour D 等[26]通过研究认为饮食中的花色苷的摄入对于体内 n-3 多不饱和脂肪酸的分布并没有明显的影响, 并指出这与花色苷能够对于组织脂肪酸产生有益的作用是不相符合的。

3.1.2. 降低胆固醇的沉积

研究指出, 通过植物花色苷提取物能够减缓 NAFLD 的发展, 降低肝脏脂肪的累积、炎症以及纤维

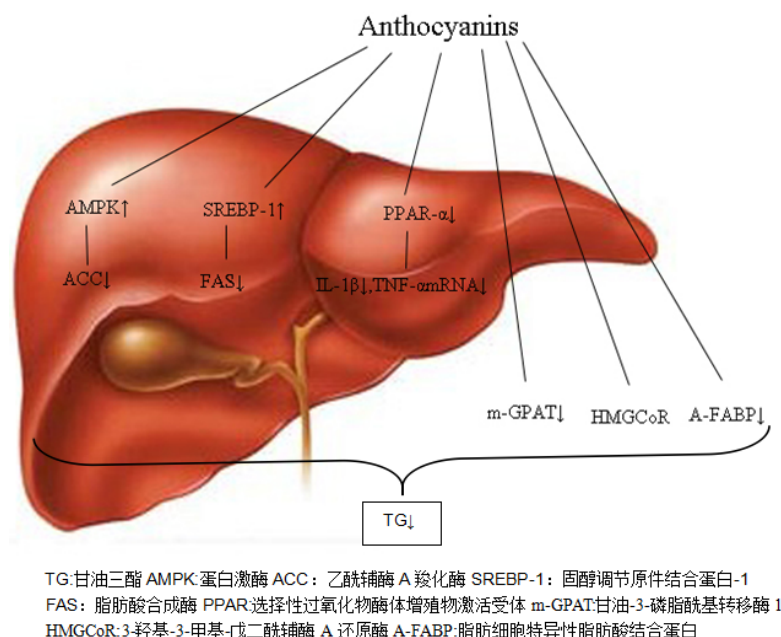


Figure 1. The mechanisms of anthocyanins decreasing the triglycerides in NAFLD
图 1. 花色苷在 NAFLD 中降低甘油三酯的作用机制

化, 并认为以上作用可能与花色苷降低了肝内自由胆固醇的累积和结晶的效果有关[15]。其减少肝内胆固醇的可能机制为: 花色苷增加胆汁酸的合成[27]和粪甾醇排泄, 以及增加低密度脂蛋白受体(LDLR)、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR) [28]从而降低肝内胆固醇的积累[29]。同时补充花色苷可以提高与高密度脂蛋白(HDL)相关的对氧磷酶1的活性从而降低胆固醇的沉积[30]。

除此之外, 花色苷还降低血浆中游离脂肪酸(FFA)的水平、抑制胰脂肪酶的活性, 进而预防肥胖以及NAFLD [31], 并且还降低了肝内游离胆固醇的水平。还有研究认为花色苷能够降低胆固醇的吸收, 并且下调肠道中NPC1L1, ACAT-2, MTP, 和 ABCG 8 等基因的表达[32]。因此, 花色苷对于 NAFLD 的预防以及抑制脂类累积都起到良好的辅助作用[15]。

3.2. 增加脂质的消耗与排泄

花色苷对于脂代谢途径中, 除了减少脂类的聚集以外, 还通过增加脂质的消耗以及排泄, 从而达到调节脂代谢紊乱的目的。花色苷可通过作用于细胞凋亡的通路, 对脂肪的代谢以及肝细胞功能进行调节[11], 减少脂质在肝脏中的过氧化, 同时增加肝脏中的抗氧化酶系统[33]。尤其是亚型 C3G 能够减少氧化应激, 并减弱小鼠的非酒精性脂肪肝的肝炎, 维持 NAFLD 中肝细胞的功能[11]。其主要的机制为花色苷调节了线粒体的功能, 激活 PI3K 蛋白激酶的通路[11], 以及降低 c-JunN 末端激酶的活性[11], 从而增加了脂肪酸在肝脏中的分解代谢, 同时又保护肝脏不受到脂质过氧化的损伤; 也有研究认为花色苷增加盲肠的发酵作用, 从而增加脂质的排泄[34]。

除此之外, 由于过氧化物酶 PPAR 以及核转录因子 Nrf2 在氧化应激中的重要作用, 也有研究认为花色苷通过激活 PPAR-Nrf2 系统, 打乱了在脂质代谢综合症中过氧化的基因, 改善相应的病理情况, 增加了脂肪的代谢[35]。

3.3. 其他机制

除以上提及的主要研究的机制以外, 还有通过研究蛋氨酸-胆碱缺乏饮食导致的非酒精性脂肪肝的

模型,认为可能花色苷通过影响 AMP/PCG-1 α 信号通路起作用[13]。同时还有研究指出花色苷能够改善由于代谢综合征中脂肪肝和葡萄糖的代谢[36];增加了脂肪细胞对胰岛素酶的敏感性[37],从而达到降低脂肪的沉积,起到对 NAFLD 的保护作用。

4. 结论与展望

综上所述,花色苷对 NAFLD 脂代谢过程中,通过降低脂类的沉积,增加脂类的消耗和排泄,从而在 NAFLD 的预防以及治疗等过程中有重要的作用。但是目前国内外对花色苷在非酒精性脂肪肝脂代谢作用机制的研究中多通过对不同的浆果提取花色苷作为研究材料,而不同亚型的花色苷其生理活性所起到的效果值得商榷,如有研究认为不同的水果中提取的物质其黄酮类化合物的排泄以及吸收和抗胆固醇作用是不同的[38]。同时花色苷对体内部分调节因子的作用还存在争议,且由于花色苷的特殊的饮食摄入方式,花色苷与其他物质结合[39]时的协同作用可影响结果的可靠性。因此,因此在单独研究时,也应当考虑到其他化学物的协同效应[40],予以控制倚偏,相关的研究结果还值得更深入的人群或动物实验研究探讨和标准化。

参考文献 (References)

- [1] Konczak, I. and Zhang, W. (2004) Anthocyanins-More than Nature's Colours. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2004**, 239-240. <http://dx.doi.org/10.1155/S1110724304407013>
- [2] Nabavi, S.F., Habtemariam, S., Daglia, M., Shafiqhi, N., Barber, A.J. and Nabavi, S.M. (2015) Anthocyanins as a Potential Therapy for Diabetic Retinopathy. *Current Medicinal Chemistry*, **22**, 51-58. <http://dx.doi.org/10.2174/0929867321666140815123852>
- [3] Valenti, L., Riso, P., Mazzocchi, A., Porrini, M., Fargion, S. and Agostoni, C. (2013) Dietary Anthocyanins as Nutritional Therapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2013**, Article ID: 145421. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/145421>
- [4] Del, R.D., Borges, G. and Crozier, A. (2010) Berry Flavonoids and Phenolics: Bioavailability and Evidence of Protective Effects. *British Journal of Nutrition*, **104**, S67-S90. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114510003958>
- [5] Vlachojannis, C., Zimmermann, B.F. and Chrubasik-Hausmann, S. (2015) Efficacy and Safety of Pomegranate Medicinal Products for Cancer. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2015**, Article ID: 258598. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/258598>
- [6] Ahmed, M. (2015) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in 2015. *World Journal of Hepatology*, **7**, 1450-1459. <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i11.1450>
- [7] Arguello, G., Balboa, E., Arrese, M. and Zanlungo, S. (2015) Recent Insights on the Role of Cholesterol in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1852**, 1765-1778. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.05.015>
- [8] Altinbas, A., Sowa, J. P., Hasenberg, T. and Canbay, A. (2015) The Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, **61**, 159-169.
- [9] Abd, E.S. and El-Den, A.E. (2015) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Diagnosis and Management. *World Journal of Hepatology*, **7**, 846-858. <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i6.846>
- [10] Yilmaz, B., Sahin, K., Bilen, H., Bahcecioglu, I.H., Bilir, B., Ashraf, S., Halazun, K.J. and Kucuk, O. (2015) Carotenoids and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **4**, 161-171.
- [11] Jiang, X., Tang, X., Zhang, P., Liu, G. and Guo, H. (2014) Cyanidin-3-O- β -Glucoside Protects Primary Mouse Hepatocytes against High Glucose-Induced Apoptosis by Modulating Mitochondrial Dysfunction and the PI3K/Akt Pathway. *Biochemical Pharmacology*, **90**, 135-144. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2014.04.018>
- [12] Zhang, P.W., Chen, F.X., Li, D., Ling, W.H. and Guo, H.H. (2015) A CONSORT-Compliant, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial of Purified Anthocyanin in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicine (Baltimore)*, **94**, e758. <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000000758>
- [13] Tang, X., Shen, T., Jiang, X., Xia, M., Sun, X., Guo, H. and Ling, W. (2015) Purified Anthocyanins from Bilberry and Black Currant Attenuate Hepatic Mitochondrial Dysfunction and Steatohepatitis in Mice with Methionine and Choline Deficiency. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **63**, 552-561. <http://dx.doi.org/10.1021/jf504926n>

- [14] Li, D., Wang, P., Luo, Y., Zhao, M. and Chen, F. (2015) Health Benefits of Anthocyanins and Molecular Mechanisms: Update from Recent Decade. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, Epub Ahead of Print.
- [15] Morrison, M.C., Liang, W., Mulder, P., Verschuren, L., Pieterman, E., Toet, K., Heeringa, P., Wielinga, P.Y., Kooistra, T. and Kleemann, R. (2015) Mirtoselect, an Anthocyanin-Rich Bilberry Extract, Attenuates Non-Alcoholic Steatohepatitis and Associated Fibrosis in ApoE*3Leiden Mice. *Journal of Hepatology*, **62**, 1180-1186. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.011>
- [16] Chang, J.J., Hsu, M.J., Huang, H.P., Chung, D.J., Chang, Y.C. and Wang, C.J. (2013) Mulberry Anthocyanins Inhibit Oleic Acid Induced Lipid Accumulation by Reduction of Lipogenesis and Promotion of Hepatic Lipid Clearance. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **61**, 6069-6076. <http://dx.doi.org/10.1021/jf401171k>
- [17] Lee, B., Lee, M., Lefevre, M. and Kim, H.R. (2014) Anthocyanins Inhibit Lipogenesis during Adipocyte Differentiation of 3T3-L1 Preadipocytes. *Plant Foods for Human Nutrition*, **69**, 137-141. <http://dx.doi.org/10.1007/s11130-014-0407-z>
- [18] Tsuda, T., Horio, F., Uchida, K., Aoki, H. and Osawa, T. (2003) Dietary Cyanidin 3-O- β -D-Glucoside-Rich Purple Corn Color Prevents Obesity and Ameliorates Hyperglycemia in Mice. *Journal of Nutrition*, **133**, 2125-2130.
- [19] Vendrame, S., Daugherty, A., Kristo, A.S. and Klimis-Zacas, D. (2014) Wild Blueberry (*Vaccinium angustifolium*)-Enriched Diet Improves Dyslipidaemia and Modulates the Expression of Genes Related to Lipid Metabolism in Obese Zucker Rats. *British Journal of Nutrition*, **111**, 194-200. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114513002390>
- [20] Tang, C.C., Huang, H.P., Lee, Y.J., Tang, Y.H. and Wang, C.J. (2013) Hepatoprotective Effect of Mulberry Water Extracts on Ethanol-Induced Liver Injury via Anti-Inflammation and Inhibition of Lipogenesis in C57BL/6J Mice. *Food and Chemical Toxicology*, **62**, 786-796. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.10.011>
- [21] Salamone, F., Li, V.G., Titta, L., Puzzo, L., Barbagallo, I., La Delia, F., Zelber-Sagi, S., Malaguarnera, M., Pelicci, P.G., Giorgio, M. and Galvano, F. (2012) Moro Orange Juice Prevents Fatty Liver in Mice. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 3862-3868. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i29.3862>
- [22] Villalpando-Arteaga, E.V., Mendieta-Condado, E., Esquivel-Solis, H., Canales-Aguirre, A.A., Galvez-Gastelum, F.J., Mateos-Diaz, J.C., Rodriguez-Gonzalez, J.A. and Marquez-Aguirre, A.L. (2013) *Hibiscus sabdariffa* L. Aqueous Extract Attenuates Hepatic Steatosis through Down-Regulation of PPAR-Gamma and SREBP-1c in Diet-Induced Obese Mice. *Food & Function*, **4**, 618-626. <http://dx.doi.org/10.1039/c3fo30270a>
- [23] Seymour, E.M., Tanone, I.I., Urcuyo-Llanes, D.E., Lewis, S.K., Kirakosyan, A., Kondoleon, M.G., Kaufman, P.B. and Bolling, S.F. (2011) Blueberry Intake Alters Skeletal Muscle and Adipose Tissue Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Activity and Reduces Insulin Resistance in Obese Rats. *Journal of Medicinal Food*, **14**, 1511-1518. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2010.0292>
- [24] Guo, H., Liu, G., Zhong, R., Wang, Y., Wang, D. and Xia, M. (2012) Cyanidin-3-O- β -Glucoside Regulates Fatty Acid Metabolism via an AMP-Activated Protein Kinase-Dependent Signaling Pathway in Human HepG2 Cells. *Lipids in Health and Disease*, **11**, 10. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-11-10>
- [25] Guo, H., Li, D., Ling, W., Feng, X. and Xia, M. (2011) Anthocyanin Inhibits High Glucose-Induced Hepatic mtGPAT1 Activation and Prevents Fatty Acid Synthesis through PKC. *The Journal of Lipid Research*, **52**, 908-922. <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.M013375>
- [26] Vauzour, D., Tejera, N., O'Neill, C., Booz, V., Jude, B., Wolf, I.M., Rigby, N., Silvan, J.M., Curtis, P.J., Cassidy, A., de Pascual-Teresa, S., Rimbach, G. and Minihane, A.M. (2015) Anthocyanins Do Not Influence Long-Chain N-3 Fatty Acid Status: Studies in Cells, Rodents and Humans. *Journal of Nutritional Biochemistry*, **26**, 211-218. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.09.005>
- [27] Mauray, A., Felgines, C., Morand, C., Mazur, A., Scalbert, A. and Milenkovic, D. (2012) Bilberry Anthocyanin-Rich Extract Alters Expression of Genes Related to Atherosclerosis Development in Aorta of Apo E-Deficient Mice. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **22**, 72-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2010.04.011>
- [28] Farrell, N., Norris, G., Lee, S.G., Chun, O.K. and Blesso, C.N. (2015) Anthocyanin-Rich Black Elderberry Extract Improves Markers of HDL Function and Reduces Aortic Cholesterol in Hyperlipidemic Mice. *Food & Function*, **6**, 1278-1287. <http://dx.doi.org/10.1039/C4FO01036A>
- [29] Wang, D., Xia, M., Gao, S., Li, D., Zhang, Y., Jin, T. and Ling, W. (2012) Cyanidin-3-O- β -Glucoside Upregulates Hepatic Cholesterol 7 α -Hydroxylase Expression and Reduces Hypercholesterolemia in Mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, **56**, 610-621. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201100659>
- [30] Zhu, Y., Huang, X., Zhang, Y., Wang, Y., Liu, Y., Sun, R. and Xia, M. (2014) Anthocyanin Supplementation Improves HDL-Associated Paraoxonase 1 Activity and Enhances Cholesterol Efflux Capacity in Subjects with Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, 561-569. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2845>
- [31] Chang, H.C., Peng, C.H., Yeh, D.M., Kao, E.S. and Wang, C.J. (2014) *Hibiscus sabdariffa* Extract Inhibits Obesity and Fat Accumulation, and Improves Liver Steatosis in Humans. *Food & Function*, **5**, 734-739. <http://dx.doi.org/10.1039/c3fo60495k>

- [32] Liang, Y., Chen, J., Zuo, Y., Ma, K.Y., Jiang, Y., Huang, Y. and Chen, Z.Y. (2013) Blueberry Anthocyanins at Doses of 0.5 and 1 % Lowered Plasma Cholesterol by Increasing Fecal Excretion of Acidic and Neutral Sterols in Hamsters Fed a Cholesterol-Enriched diet. *European Journal of Nutrition*, **52**, 869-875. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-012-0393-6>
- [33] Batista, Â.G., Lenquiste, S.A., Cazarin, C.B.B., Da Silva, J.K., Luiz-Ferreira, A., Bogusz, S., Wang Hantao, L., de Souza, R.N., Augusto, F., Prado, M.A. and Maróstica, M.R. (2014) Intake of Jaboticaba Peel Attenuates Oxidative Stress in Tissues and Reduces Circulating Saturated Lipids of Rats with High-Fat Diet-Induced Obesity. *Journal of Functional Foods*, **6**, 450-461. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2013.11.011>
- [34] Kyu-Ho Hana, S.K.K.S. (2013) Purple Pota to Flake Reduces Serum Lipid Profile in Rats Fed a Cholesterol-Rich Diet. *Journal of Functional Foods*, **5**, 974-980. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2013.01.007>
- [35] Shih, P.H., Hwang, S.L., Yeh, C.T. and Yen, G.C. (2012) Synergistic Effect of Cyanidin and PPAR Agonist against Nonalcoholic Steatohepatitis-Mediated Oxidative Stress-Induced Cytotoxicity through MAPK and Nrf2 Transduction Pathways. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **60**, 2924-2933. <http://dx.doi.org/10.1021/jf300005v>
- [36] Cheng, D.M., Pogrebnyak, N., Kuhn, P., Poulev, A., Waterman, C., Rojas-Silva, P., Johnson, W.D. and Raskin, I. (2014) Polyphenol-Rich Rutgers Scarlet Lettuce Improves Glucose Metabolism and Liver Lipid Accumulation in Diet-Induced Obese C57BL/6 Mice. *Nutrition*, **30**, S52-S58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.02.022>
- [37] Brader, L., Overgaard, A., Christensen, L.P., Jeppesen, P.B. and Hermansen, K. (2013) Polyphenol-Rich Bilberry Ameliorates Total Cholesterol and LDL-Cholesterol When Implemented in the Diet of Zucker Diabetic Fatty Rats. *The Review of Diabetic Studies*, **10**, 270-282. <http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2013.10.270>
- [38] Jakobsdottir, G., Nilsson, U., Blanco, N., Sterner, O. and Nyman, M. (2014) Effects of Soluble and Insoluble Fractions from Bilberries, Black Currants, and Raspberries on Short-Chain Fatty Acid Formation, Anthocyanin Excretion, and Cholesterol in Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **62**, 4359-4368. <http://dx.doi.org/10.1021/jf5007566>
- [39] de Pascual-Teresa, S. (2014) Molecular Mechanisms Involved in the Cardiovascular and Neuroprotective Effects of Anthocyanins. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **559**, 68-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2014.04.012>
- [40] Wright, O.R., Netzel, G.A. and Sakzewski, A.R. (2013) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Effect of Dried Purple Carrot on Body Mass, Lipids, Blood Pressure, Body Composition, and Inflammatory Markers in Overweight and Obese Adults: The QUENCH Trial. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **91**, 480-488. <http://dx.doi.org/10.1139/cjpp-2012-0349>