



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

**O uso da Quercetina como coadjuvante no
tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2**

Aluno: Gabriel Pereira Vianna

Professora: Me. Daniela De Araújo Medeiros Dias

Brasília, 2018

INTRODUÇÃO

A Diabetes mellitus (DM) é uma condição metabólica crônica que afeta a capacidade do organismo para regular os níveis de glicose no sangue (DIXON *et al.*, 2017), as metas de tratamento do DM2 incluem controle glicêmico adequado e redução de fatores de risco não-glicêmicos, como a dislipidemia (WEIN; WOLFFRAM, 2014).

A prevalência de diabetes vem aumentando em todo o mundo tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. Dados recentes da International Diabetes Federation (IDF) indicam que o diabetes afetou 382 milhões de pessoas em todo o mundo em 2013, número que deverá crescer para 592 milhões em 2035, sendo a forma mais prevalente de diabetes é por diabetes tipo 2, afetando cerca de 90% das pessoas com diabetes (PRIETO *et al.*, 2015).

Havendo um aumento na taxa de mortalidade entre pessoas com DM2 devido à maior incidência de macro-doenças vascular, com risco triplicado de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral e duplo aumento do risco de morte, o principal objetivo do tratamento do DM2 é a prevenção dessas complicações (SEURING; ARCHANGELIDI; SUHRCKE, 2015).

Sabe-se que o consumo de uma refeição estimula a secreção de insulina através das células beta-pancreáticas e ativa uma cascata de eventos que culminam no movimento da vesícula GLUT4 (transdutor de glicose tipo 4) para a membrana plasmática, aumentando o transporte de glicose do sangue para dentro da célula, assim participando do metabolismo ou estoque como glicogênio (ROBERTS; HEVENER; BERNARD, 2013).

A quercetina (3, 3', 4', 5, 7-pentahidroxi-flavona) é um flavonóide dietético bastante investigado por apresentar efeitos promissores no tratamento do diabetes (DONG *et al.*, 2014; KITTL *et al.*, 2016). Sendo que a quercetina glicosídeos, a mais abundante das moléculas de flavonóides, encontrada em vários grupos de alimentos como maçã, cebola roxa e alcaparras, sendo esta com maior concentração de quercetina em 100 gramas (LI *et al.*, 2016).

A quercetina tem uma meia-vida relatada variando de 11 a 28 horas, estudos indicam que esta é absorvida no segmento superior do intestino delgado, depois é metilada sulfo-substituída e glucuronizada por enzimas de biotransformação no intestino delgado e fígado e, finalmente, é excretada por rim na urina. O consumo

humano médio descrito na literatura fica entre 200 e 400mg/dia (LI et al., 2016; ARIAS et al., 2014)

O potencial do extrato de quercetina para melhorar a disposição de glicose periférica está relacionado à sua ação na principal proteína de transporte de glicose do músculo esquelético GLUT4. Uma elevação na expressão dessa proteína pode melhorar a resistência à insulina, como foi observado em estudos com roedores (SHANG *et al.*, 2015; ROBERTS; HEVENER; BERNARD, 2013).

Tais propriedades insulínótropicas tem sido relacionados devido a supressão dos sinais inflamatórios como c-Jun, NF-kB e aumentando a absorção de glicose nos tecidos adiposos, melhorando assim a inflamação do tecido adiposo e a resistência à insulina pela ativação de AMPK (proteína quinase ativada por adenosina monofosfato) / SIRT1 (sirtuin1) (DONG *et al.*, 2014; KITTL *et al.*, 2016).

Tem demonstrado ser um potente eliminador de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), mostrando ser um potente antioxidante, com atividades antiinflamatórias atenuando a expressão basal de genes pró-inflamatórios. E ainda tem demonstrado um efeito pró-apoptótico, inibindo a ação da telomerase, melhorando a sensibilidade a apoptose em células tumorais (RUSSO *et al.*, 2011).

Com isso, o presente estudo objetivou demonstrar como o uso da Quercetina pode auxiliar como coadjuvante no tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2 com o enfoque dos mecanismos inflamatórios e sobre o perfil glicêmico.

METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado por meio de uma revisão de literatura a respeito do tema mediante consulta nas bases de dados via PubMed, *Scientific Electronic Library* (SciELO) e biblioteca virtual do UniCEUB PUBMED.

Para a busca dos estudos foram empregados os enquadrados dentro das palavras-chaves e seus respectivos termos em inglês: inflamação (inflammation), diabetes mellitus tipo 2 (diabetes mellitus type 2) e quercetina (quercetin), glicemia (glycemic). Foram aplicados os seguintes filtros: texto completo, data de publicação e tipo de recurso publicado no período de 2010 a 2018 e classificação qualis A1 a B2 (n=53). Foram excluídos os que não se adequaram ao tema dos objetivos propostos relacionado á diabetes mellitus tipo 2 e seguidamente foram lidos os artigos na íntegra e os não realizados com o publico alvo (n= 43); selecionando os artigos originais, e os relacionados com a temática proposta (n=10).

A análise de dados foi iniciada a partir da seguinte sequência de leitura: títulos, resumos e artigos na íntegra. Selecionaram-se publicações originais em humanos que relacionaram os efeitos da quercetina no tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2, retratando seus possíveis mecanismos de ação: como aumento da translocação de GLUT4 para a membrana, controle na inflamação, quantidades e alimentos que possuam este flavonóide, mostrando sua estrutura e perfil de absorção. Foi considerado estudos *in vivo*, *in vitro* e em ratos devido ao fato de o tema ser relativamente novo e não possuir muitos estudos em seres humanos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 53 artigos presentes nas bases de dados, foram elegíveis 10 de acordo com os critérios estabelecidos nesta revisão, conforme descrito na Tabela 1. Destaca-se que foi verificada uma diferença na distribuição da população estudada, com maior número de estudos *in vivo* e *in vitro*. Ressalta-se que este estudo foi elaborado a fim de conhecer e esclarecer melhor os mecanismos pelos quais a quercetina pode ser benéfica como coadjuvante no tratamento de Diabetes Mellitus do tipo 2.

O quadro de Diabetes Mellitus do tipo 2 se caracteriza por uma elevação na glicemia, com isso, seus receptores não conseguem se ligar a insulina gerando uma resistência à insulina, afetando a captação de glicose, elevando os níveis de glicose circulante no sangue. Altos níveis de glicose circulante são tóxicos ao organismo, gerando um quadro de inflamação sistêmica. Como possível forma de tratamento, a melhora na captação de glicose através de maior translocação de GLUT 4 parece ser um mecanismo relevante, como demonstrado por Shang e colaboradores (2015), onde a quercetina melhorou a absorção de glicose via GLUT 4 através de maior fosforilação de AMPK/ SIRT1 aumentando a oxidação de substratos.

A quercetina parece diminuir as concentrações de glicose pós-prandial por outros dois mecanismos além de maior expressão do GLUT 4, um dos mecanismos foi demonstrado por Wein e Wolfram (2014) em um estudo com porcos onde diminuiu a absorção de glicose no lúmen, mostrando ser dose dependente (10mg/kg).

Outro mecanismo foi descrito por Kittl *et al*, onde células INS-1 (substitutos confiáveis de células beta) tratadas com aplicação aguda de 50 μ M de quercetina levou à estimulação da secreção de insulina basal e estimulada por glicose, demonstrando seu potencial efeito agudo pela inibição transitória do canal KATP (correntes de K⁺ sensíveis a ATP) e estimulação transitória simultânea dos canais de Ca²⁺ + sensíveis à voltagem.

Dentre os mecanismos que influenciam a melhor captação da glicose é quando há uma melhora no quadro inflamatório, pois o quadro inflamatório sistêmico leva a resistência insulínica conforme demonstrado por Dong e colaboradores (2014). Ao encontro desses achados Noh *et al* (2014), em um estudo com ratos verificaram que a quercetina diminuiu significativamente a produção de MIP-1 α (Proteína inflamatória de macrófagos) responsável pela atração de monócitos no tecido adiposo, reduzindo os níveis de transcrição nos adipócitos, através da inibição de seus receptores (CCR1

e CCR5) e sua atividade sinalizadora, mostrando ser dose dependente, com efeitos melhores à 10mM.

Prieto *et al* (2015) demonstraram um efeito antiinflamatório da quercetina em ratos tratados com doses de quercetina á 10 μ M , através da modulação das vias de sinalização MAP38, p38 (proteínas quinases ativadas por mitógenos) AP-1 (ativadora de proteína-1) e PPAR γ (Proliferador peroxissomal ativado por receptor gama). Mostrando uma melhora no metabolismo de glicose após o consumo de altas doses de frutose, parecendo haver um sinergismo entre os compostos de quercetina e catequina e mostrando ser dose-dependente. Também foi verificado a ação antiinflamatória em células DRG (neurônios) tratadas com quercetina à 10 μ M por Shi e colaboradores (2013) que demonstrou uma capacidade de reduzir a expressão de iNOS (óxido nítrico sintase) e COX-2 (ciclooxigenase-2), reduzindo os níveis de NF- κ B (fator nuclear- κ B), assim reforçando o papel da quercetina como um potente antiinflamatório.

Corroborando com esses achados, com ação sinérgica Gaballah e colaboradores (2017) evidenciaram influência entre os compostos de quercetina e Liraglutide (LIRA), um medicamento análogo de GLP-1 de ação prolongada onde evidenciaram uma diminuição de marcadores pró-inflamatórios (IL-6, MIP-1a, NF- κ B, TNF-a), apoptóticos (relação Bax/Bcl-2), hiperplasia das células das ilhotas beta-pancreáticas e melhoras significativas em parâmetros de estresse do reticulo endoplasmático e oxidativo em ratos induzidos á DM2.

O estresse oxidativo mediado pelo excesso de EROS (espécies reativas de oxigênio) ativam várias vias sensíveis ao estresse, incluindo NF- κ B e MAPKs, como ERK1 / 2, p38 MAPK e c-Jun. A ativação dessas vias está ligada não apenas ao desenvolvimento das complicações tardias do DM2, mas também à resistência insulínica e à disfunção das células β -pancreáticas.

Montani *et al* (2016) em um estudo utilizando células mononucleares periféricas do sangue humano demosntraram que a quercetina neutraliza os efeitos imunossupressores mediados pela hiperglicemia, inibindo a produção de EROS e reduzindo a ativação de Wnt / β -catenina e p38 MAPK, e também, ajuda na diferenciação de monócitos em células dendríticas, sendo um fator positivo na função do sistema imune, melhorando fagocitose.

O tecido adiposo hipertrófico aumenta a secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF-alfa. Além disso, contribui com o aumento da secreção de hormônios

como a leptina e grelina. Essas alterações promovem um quadro inflamatório, sendo mais danosa quando acontece no tecido adiposo por infiltração de macrófagos uma vez que contribui para a resistência à insulina (DONG *et al.*, 2014).

Ao encontro desses achados, Arias e colaboradores (2014) demonstraram uma redução no tecido adiposo de 9% quando os pacientes foram tratados com quercetina (30mg/kg), sendo evidenciado a partir da 8 semana, contribuindo com a melhora do controle glicêmico avaliados pelo índice HOMA-IR.

Portanto, os achados sugerem que a quercetina é um composto bioativo promissor para auxiliar no tratamento do Diabetes Mellitus do tipo 2, entretanto ainda não são consensuais a forma do uso, dosagem adequada, a duração da suplementação e o tempo necessário para tratar e/ou evitar as alterações glicêmicas decorrentes da doença. Existem limitações neste estudo que necessitam de cautela quando analisados devido ao fato dos estudos experimentais avaliados serem desenvolvidos em animais, o que limita a extrapolação para a prática clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A quercetina parece ser um potente aliado ao tratamento de Diabetes Mellitus do tipo 2, devido a suas propriedades antiinflamatórias por diversas vias, controlando o quadro inflamatório e melhorando resistência à insulina, ajudando na maior captação de glicose para dentro da célula. Além da sua função antioxidante, a quercetina tem uma atividade na preservação das células beta-pancreáticas levando a uma hiperplasia de células das ilhotas, culminando em uma maior secreção de insulina por estas, assim, podendo estimular de forma aguda a liberação de insulina.

Demonstrando um efeito benéfico com suplementação de quercetina entre 10mM e 50mM, parecendo ser dose dependente, havendo efeitos sinérgicos com outros compostos. Por fim, para que seja elucidada a relação da quercetina e a contribuição dela no diabetes é necessário haver mais estudos esclarecedores, se realmente ela sozinha já proporciona efeitos expressivos no controle glicêmico ou a associação dela com outros componentes alimentícios é que proporcionam resultados significativos e consistentes. Além disso, quais as interações da quercetina com os medicamentos hipoglicemiantes e/ou insulino terapia.

Este flavonóide merece uma maior atenção para futuros estudos, pois tem demonstrado ser um potente aliado no tratamento de DM, porém necessita-se de mais estudos para que esses dados sejam extrapolados para a prática clínica, devido ao baixo número de estudos em humanos e segurança nas doses.

Tabela 1. Estudos experimentais que avaliaram o uso da quercetina na diabetes mellitus do tipo 2.

Autor	Estudo	Objetivos	População	Resultados	Conclusão
ARIAS <i>et al.</i> , 2014	Experimental/ Espanha	- Conhecer melhor os efeitos da quercetina sobre o acúmulo de gordura no tecido; - Controle glicêmico.	- Ratos alimentados com dieta rica em gordura e sacarose durante 6 semanas; - Distribuídos aleatoriamente em 2 grupos (n=9); 1- Grupo controle; 2- Grupo quercetina (30mg/kg).	- Redução de 9,1% ao acúmulo de gordura no tecido adiposo; - Glicose basal e insulina significativamente reduzida, mostrado pelo índice HOMA-IR; - Não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações de ácidos graxos livres.	- Quercetina parece ser mais eficaz como uma biomolécula anti-diabética do que como uma anti-obesidade, e que a melhora na resistência à insulina induzida por este flavonóide não é mediada por um efeito delipidante no músculo esquelético.
DONG <i>et al.</i> , 2014	- Estudo experimental/ Pequim, China	- Investigar os efeitos da quercetina no acúmulo de gordura induzida por uma dieta hiperlipídica, resistência a insulina, infiltração de mastócitos, macrófagos e citocinas pró-inflamatórias no tecido adiposo.	- Camundongos (C57BL); - Separados em 3 grupos com n=8 em cada grupo; 1- Dieta pobre em gordura (10% VET); 2- Dieta rica em gordura (45%); 3- Dieta rica em gordura suplementado com quercetina a 0,1%.	- Melhora na absorção de Glicose via GLUT4; - Inibição da polarização de macrófagos pela via AMPK1/SIRT1 - Regularização nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6 e MCP-1).	quercetina dietética pode suprimir a infiltração de ATM e inflamação através da via AMPK α 1 / SIRT1 em camundongos alimentados com dieta hiperlipídica.

Autor	Estudo	Objetivos	População	Resultados	Conclusão
GABALLAH <i>et al.</i> , 2017	- Estudo experimental/ Egito	- Avaliar a eficácia do tratamento combinado por quercetina e LIRA na modulação da glicemia, marcadores de estresse apoptótico e oxidativo, em uma dieta com alto teor de gordura (DHA) em diabético tipo 2.	- 4 grupos compostos por 12 ratos induzidos a DM2 1- Grupo controle; 2- LIRA (0,3 mg/ kg/ 12 horas); 3- Quercetina (50 mg/ kg/ dia); 4- Tratamento combinado de quercetina e LIRA; - O tratamento durou 4 semanas.	- O tratamento combinado entre quercetina e LIRA teve uma eficácia maior do que isolados; - Redução significativa nos marcadores inflamatórios e apoptóticos; - Hiperplasia das células das ilhotas beta-pancreáticas, juntamente com aumento do potencial antioxidante	- Compreensão dos efeitos do tratamento combinado com quercetina e LIRA nos aspectos da fisiopatologia da célula beta; - Melhoras significativas em parâmetros de estresse do retículo endoplasmático, oxidativo, apoptótico e inflamação; - Sinergia entre os compostos; - Combinação pode ser usada em DM2 para controlar níveis glicêmicos e prevenir complicações diabéticas.
KITTL <i>et al.</i> , 2016	- Estudo experimental/ Áustria	- Melhor compreensão sobre os efeitos a curto e longo prazo da quercetina e da rutina nas células beta pancreáticas.	- Célula de cultura (INS-1E) foram crescidas em meio contendo D-glucose 11,1mM; - Rutina (50mM); - Quercetina (100 mM); - LY294002 (10 mM); - Preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO); - Durante 48 horas.	- Inibição das correntes de Ca ²⁺ levando a vaso relaxamento; - Inibição da proliferação celular; - Aumento na liberação de insulina.	- O estudo concluiu que a quercetina estimula de forma aguda a liberação de insulina; - A aplicação a longo prazo da quercetina inibe a proliferação celular e induz a apoptose.

Autor	Estudo	Objetivos	População	Resultados	Conclusão
MONTANI <i>et al.</i> , 2016	Experimental/ Itália	-Avaliar os efeitos da quercetina sobre o impacto da hiperglicemia na funcionalidade do sistema imunológico.	- Células mononucleadas periféricas do sangue humano foram mantidas em cultura durante um mês, tratadas em 2 ambientes; 1- Soro humano de pacientes com diabetes tipo 2 (glicemia \geq 300 mg / dl); 2- doadores saudáveis (glicemia \leq 90 mg / dl); - 10 μ M de Quercetina adicionados 30 minutos antes dos tratamentos com meio de alta glicose e hiperglicemia.	- A quercetina neutralizou os efeitos imunossupressores mediados pela hiperglicemia, inibindo a produção de ROS e reduzindo a ativação de Wnt / β -catenina e p38 MAPK; - Induziu maturação de células dendríticas (DC); - Maturação da DC foi fenotipicamente e funcionalmente prejudicada na presença de HG.	- A quercetina além dos outros efeitos benéficos previamente descritos em pacientes com DM2, poderia ser usada para restaurar a disfunção da DC induzida por glicose alta.
NOH <i>et al.</i> , 2014	Experimental/ Coréia	- Investigar os efeitos da quercetina na liberação de MIP-1 α de adipócitos / macrófagos, e na migração / ativação mediada por MIP-1 α de macrófagos.	- Ratos C57BL / 6 machos separados em 2 grupos durante 10 semanas; 1- Dieta rica em gordura (60% das calorias); 2- Dieta com baixo teor de gordura (12% das calorias); - Células RAW 264.7 de macrófagos de murídeo.	- A quercetina inibiu significativamente a produção de MIP-1 α por macrófagos e reduziu os níveis de transcrição de MIP-1 α nos adipócitos; - O tratamento com quercetina diminuiu a expressão de CCR1 e CCR5 (receptores específicos para MIP-1 α) em macrófagos de uma maneira dose-dependente.	- A quercetina foi capaz de reduzir respostas inflamatórias mediadas por MIP-1 α em macrófagos, inibindo a produção de seus receptores e sua atividade sinalizadora.

Autor	Estudo	Objetivos	População	Resultados	Conclusão
PRIETO <i>et al.</i> , 2015	Experimental/ Chile	- avaliar a capacidade de catequina da dieta, quercetina e a combinação de ambos para atenuar a inflamação adiposa desencadeada pelo consumo elevado de frutose (HFr).	- 30 ratos foram distribuídos em 5 grupos (n=6); 1- Controle; 2- Grupo HFr que recebeu solução de frutose a 10% em água potável; 3- HFr suplementado com catequina (20mg/ kg); 4- HFr suplementado com quercetina (20mg/kg); 5- HFr suplementado com quercetina e catequina (20mg/kg cada).	- Concentração de adiponectina que foram significativamente alteradas pelo tratamento com C, Q e CQ; - atenuou os efeitos metabólicos adversos associados ao alto consumo de frutose.	- Efeito antiinflamatório dos flavonóides, mostrando uma sinergia entre os compostos, atenuando efeitos como resistência à insulina, adiposidade e inflamação do tecido adiposo.
SHANG <i>et al.</i> , 2015	- Estudo experimental/ Canadá	-Avaliar os mecanismos moleculares de plantas no metabolismo de glicose; - Comparando forma de extração dos fitoquímicos.	- <i>in vivo</i> célula de cultura (C2C12) cultivadas em meio com alto teor de glicose tratadas em 18 horas em meio de diferenciação do controle; - Extração dos fitoquímicos por 2 métodos: 1- 80% de etanol; 2- Água quente.	-Fosforilação de AMPK aumenta translocação de GLUT4; - Melhora na absorção de glicose via GLUT4.	- O extrato irá depender do tipo de planta em sua escolha; - Associadas á possível abordagem terapêutica com plantas.

Autor	Estudo	Objetivos	População	Resultados	Conclusão
WEIN; WOLFFRAM, 2014	Experimental/ Alemanha	- Investigar os efeitos agudos da quercetina administrada por via oral nas concentrações plasmáticas pós-prandiais de glicose.	- Suínos saudáveis foram separados em 2 grupos; 1- Alimentados com: 165g de proteína, 21g de gordura, 53g de fibras (n=4); 2- Suplementado com quercetina (50 mg / kg de peso corporal).	- As concentrações de glicose pós-prandiais foram menores quando a refeição à base de grãos foi ingerida concomitantemente com quercetina; - Redução nas concentrações de TG e ácidos graxos não-esterificados no plasma pós-prandial quando a quercetina foi ingerida com a refeição.	- A ingestão de quercetina pode ser adequada para auxiliar agudamente o controle glicêmico e lipídico pós-prandial.
SHI <i>et al.</i> , 2013	Experimental/ China	- Avaliar os efeitos da quercetina em neurônios DRG tratados com glicose elevada (HG), em termos de viabilidade celular, níveis de ROS e apoptose.	- Células DRG divididas aleatoriamente em 5 grupos; 1- Controle (25 mmol/ L glicose); 2- HG (45 mmol/ L glicose); 3- HG mais 2,5 mmol/ L quercetina; 4- HG mais 5 mmol/ L quercetina; 5- HG mais 10 mmol/ L de quercetina.	- A quercetina atenuou as diminuições induzidas pela HG na viabilidade celular de uma forma dependente da dose; - Células tratadas com quercetina e com HG apresentaram níveis reduzidos de NF- κ B, I κ B α e p-I κ B α ; - As expressões de iNOS e COX-2 nas células expostas ao HG.	- Demonstraram que a apoptose de neurônios DRG foi aumentada sob condições de HG (modelo de diabetes), e este efeito foi atenuado na presença de quercetina; - Apontando a quercetina como um potencial medicamento para a neuropatia diabética.

REFERÊNCIAS

ARIAS, N; MACARULLA, M; AGUIRRE, L; CASTAÑO, M; PORTILLO, M. Quercetin can reduce insulin resistance without decreasing adipose tissue and skeletal muscle fat accumulation. **Genes & Nutrition**, v. 9, p. 361-364, 2014.

DIXON, C.j; KNIGHT, T; BINNS, E; LHAKA, B; O'BRIEN, D. Clinical measures of balance in people with type two diabetes: A systematic literature review. **Gait & Posture**, v. 58, p. 325-332, 2017.

DONG, Jing; ZHANG, Xian; ZHANG, Lei; BIAN, Hui-Xi; XU, Na; BAO, Bin; LIU, Jian. Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: a mechanism including. **The Journal of Lipid Research**, v. 55, n. 3, p. 363-374, 2014.

GABALLAH, Hanaa; ZAKARIA, Soha; MWAFY, Shorouk; TAHOON, Nahid; EBEID, Abla. Mechanistic insights into the effects of quercetin and/or GLP-1 analogue liraglutide on high-fat diet/streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 92, p. 331-339, 2017.

KITTL, Michael; BEYREIS, Marlena; TUMURKHUU, Munkhtuya; FÜRST, Johannes; HELM, Katharina; PITSCHMANN, Anna; GAISBERGER, Martin; GLASL, Sabine; RITTER, Markus; JAKAB, Martin. Quercetin Stimulates Insulin Secretion and Reduces the Viability of Rat INS-1 Beta-Cells. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 39, n. 1, p. 278-293, 2016.

LI, Yao; YAO, Jiayang; HAN, Chunyan; YANG, Jiaxin; CHAUDHRY, Maria; WANG, Shengnan; LIU, Hongnan; YIN, Yulong. Quercetin, Inflammation and Immunity. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 167, 2016.

LIRA, José; XAVIER, Mayra; BORGES, José; ARAÚJO, Márcio; DAMASCENO, Marta; FREITAS, Roberto. Prevalence of Metabolic Syndrome in individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 70, n. 2, p. 265-270, 2017.

NOH, Hye; KIM, Chu; KANG, Ji; PARK, Jun; CHOE, Suck; HONG, Soon; YOO, Hoon; PARK, Taesun; YU, Rina. Quercetin Suppresses MIP-1 α -Induced Adipose Inflammation by Downregulating Its Receptors CCR1/CCR5 and Inhibiting Inflammatory Signaling. **Journal of Medicinal Food**, v. 5, p. 550-557, 2014.

MALECKAS; L. VENCLAUSKAS; V.WALLENIIUS; H.LONROTH; L.FANDRIKS. Surgery in the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Scandinavian Journal of Surgery**, v. 0, p. 1-8, 2015.

MONTANI, Maria; GRANATO, Marisa; CUOMO, Laura; VALIA, Sandro; RENZO, Livia; ORAZI, Gabriella; FAGGIONI, Alberto; CIRONE, Maria. High glucose and hyperglycemic sera from type 2 diabetic patients impair DC differentiation by inducing ROS and activating Wnt/ β -catenin and p38 MAPK. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**, v. 1862, p. 805-813, 2016.

PRIETO, Marcela; BATTAEIB, Ahmed; LANZI, Cecilia; SOTO, Veronica; PERDICARO, Diahann; GALMARINI, Claudio; HAJ, Fawaz; MIATELLO, Roberto; OTEIZA, Patricia. Catechin and quercetin attenuate adipose inflammation in fructose-fed rats and in 3T3-L1 adipocytes. **Mol Nutr Food Res**, v. 4, p. 622-633, 2015.

ROBERTS, Christian; HEVENER, Andrea; BERNARD, James. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. **Comprehensive Physiology**, v. 3, p. 1-53, 2013.

RUSSO, Maria; SPAGNUOLO, Carmela; TEDESCO, Idolo; BILOTTO, Stefania; RUSSO, Luigi. The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies. **Biochemical Pharmacology**, v. 83, p. 6-15, 2012.

SEURING, Till; ARCHANGELIDI, Olga; SUHRCKE, Marc. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. **PharmacoEconomics**, v. 33, p. 811-831, 2015

SHANG, Nan; SALEEM, Ammar; MUSALLAM, Lina; ROUSSEL, Brendan; BADAWI, Alaa; CUERRIER, Alain; ARNASON, John; HADDAD, Pierre. Novel Approach to Identify Potential Bioactive Plant Metabolites: Pharmacological and Metabolomics Analyses of Ethanol and Hot Water Extracts of Several Canadian Medicinal Plants of the Cree of Eeyou Istchee. **Public Library of Science One**, v. 10, n. 8, p. 135-721, 2015.

SHI, Yue; LIANG, Xiao; ZHANG, Hong; WU, Qun; QU, Liang; SUN, Qing. Quercetin protects rat dorsal root ganglion neurons against high glucose-induced injury *in vitro* through Nrf-2/HO-1 activation and NF- κ B inhibition. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 9, p. 1140-1148, 2013.

WEIN, Silvia; WOLFFRAM, Siegfried. Concomitant Intake of Quercetin with a Grain-Based Diet Acutely Lowers Postprandial Plasma Glucose and Lipid Concentrations in Pigs. **Institute of Animal Nutrition and Physiology**, v. 2014, p. 1-6, 2014.