



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

**Antioxidantes naturais na diabetes *mellitus* tipo 2
e nas suas complicações**

Sara Carolina Silva Pocinho

Dissertação para obtenção de Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrados)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

Covilhã, Abril de 2017

Dedicatória

À minha família, pela educação, pela presença e porque sempre acreditaram.

Aos meus amigos, pelo apoio, pelas gargalhadas e porque sonharam comigo.

“De sonhar ninguém se cansa, porque sonhar é esquecer, e esquecer não pesa e é um sono sem sonhos em que estamos despertos...” Fernando Pessoa

Agradecimentos

Chegou o momento de agradecer a todos os que me ajudaram a que fosse possível concluir esta etapa tão importante na minha vida profissional e pessoal. É um fim de um ciclo e foram várias as pessoas que fizeram parte dele.

Em primeiro lugar não posso de deixar de agradecer ao Professor Doutor Manuel Lemos por ter aceite a orientação da presente dissertação. Agradecer pela disponibilidade e atenção que me dispensou em todos os momentos cruciais.

À minha família, pela confiança inabalável que depositaram em mim e no meu trabalho desde o início. Em especial aos meus pais que nunca me deixaram desistir nos momentos mais difíceis, fizeram-me acreditar sempre que era possível.

Ao Hugo pelo carinho, apoio e compreensão que teve ao longo de toda esta etapa.

Não posso de deixar de agradecer a todos os meus amigos, cujos nomes se encontram indelevelmente impressos em cada página deste trabalho, pela partilha de alegrias, tristeza e preocupações. Em especial à Joana que, apesar da distância física, esteve sempre presente em todos os momentos para me dar apoio, força e palavras amigas.

Resumo

Introdução: Ao longo dos últimos anos, o número de pessoas da população portuguesa com diabetes *mellitus* (DM) tem vindo a aumentar. Em 2013, mais de 1 milhão de pessoas em Portugal entre os 20-79 anos tinha diabetes (13% da população). O impacto do envelhecimento da população refletiu um aumento de 11% na taxa de prevalência da diabetes entre 2009-2013.

Na diabetes *mellitus* há um aumento da produção de espécies reativas de oxigénio e uma diminuição das defesas antioxidantes, o que se traduz por um *stress* oxidativo responsável por várias complicações da doença. O controlo da glicémia é fundamental para a estabilização da diabetes bem como das suas complicações. Visto ter uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade é imperativo o diagnóstico precoce e o controlo da doença. O impacto que a doença tem na qualidade de vida das pessoas e os custos que a terapia farmacológica acarreta, faz com que cada vez mais se fale no uso de terapêuticas alternativas, como por exemplo plantas naturais. As plantas medicinais contêm vários antioxidantes naturais como flavonóides e vitamina C e E.

Objetivos: Com esta revisão de literatura pretendo avaliar o uso de antioxidantes naturais juntamente com a terapêutica farmacológica de base no controle dos valores da glicémia, bem como as complicações inerentes à diabetes *mellitus*, explorando assim as vantagens e desvantagens de alguns antioxidantes naturais.

Metodologia: Para a presente revisão de bibliografia foi utilizada a base de dados Medline, utilizando sem restrições os termos de pesquisa “antioxidants” e “diabetes”, selecionando os artigos com maior relevo para o tema a abordar.

Resultados: Vários estudos têm sido feitos nos últimos tempos sobre este assunto, no entanto, os resultados dos estudos nem sempre são consensuais. Se, por vezes, estudos experimentais demonstraram eficácia dos antioxidantes, quando passaram aos ensaios clínicos essa eficácia já não foi totalmente comprovada.

Conclusões: Apesar dos vários benefícios aparentes de alguns nutrientes em estudos experimentais e em determinados ensaios clínicos, dados mais consistentes são necessários quanto ao benefício dos antioxidantes na terapia da DM. Assim, é necessário a elaboração de mais ensaios clínicos randomizados, duplamente-cegos controlados por placebo com amostras de maior dimensão e a decorrer num maior período de tempo, para definir com precisão o valor e o lugar dos suplementos na prevenção e gestão da diabetes.

Palavras chave

Endocrinologia, Diabetes *Mellitus*, Antioxidantes Naturais, *Stress* Oxidativo, Radicais Livres e Espécies reativas de Oxigénio.

Abstract

Introduction: Over the last few years, the number of people in the Portuguese population with diabetes mellitus (DM) has increased. By 2013, more than 1 million people in Portugal between the ages of 20-79 had diabetes (13% of the population). The impact of population aging reflected an 11% increase in the prevalence rate of diabetes between 2009-2013. In diabetes mellitus there is an increase in the production of reactive oxygen species and a decrease in antioxidant defenses, which translates into an oxidative stress responsible for several complications of the disease. Glycemic control is essential for the stabilization of diabetes as well as its complications. Because of the high rate of morbidity and mortality, early diagnosis and control of the disease is imperative. The impact that the disease has on the quality of life of the people and the costs that the pharmacological therapy entails, leads to an increasing discussion about the use of alternative therapies, such as natural plants. Medicinal plants contain various natural antioxidants like flavonoids and vitamin C and E.

Objectives: With this literature review, I intend to evaluate the use of natural antioxidants together with the basic pharmacological therapy in the control of glycemic values, as well as the inherent complications of diabetes mellitus, thus exploiting the advantages and disadvantages of some natural antioxidants.

Methodology: For the present review of the bibliography, the Medline database was used, using the terms "antioxidants" and "diabetes" without restriction, selecting the articles with greater relevance for the subject to be addressed.

Results: Several studies have been done in recent times on this subject however, the results of the studies are not always consensual. If experimental studies have shown antioxidant efficacy at times, when they have passed to the clinical trials this efficacy is no longer fully proven.

Conclusions: Despite the various apparent benefits of some nutrients in experimental studies and in certain clinical trials, more consistent data is needed regarding the benefit of antioxidants in DM therapy. Thus, more randomized, double-blinded, placebo-controlled trials with longer and longer-term samples are needed to accurately define the role and location of supplements in diabetes prevention and management.

Keywords

Endocrinology, Diabetes Mellitus, Natural Antioxidants, Oxidative Stress, Free Radicals and Reactive Oxygen Species.

Lista de Tabelas

Tabela 1: Resumo dos efeitos dos antioxidantes	22
---	-----------

Lista de Abreviaturas

AGE'S:	<i>Advanced glycation end products</i> (Produtos finais de glicação avançada)
Akt:	<i>Protein kinase B</i> (Proteína quinase B)
Akt2:	<i>Proteína Kinase 2</i> (Proteína quinase 2)
AMPK:	<i>AMP- activated protein kinase</i> (Proteína quinase ativada por AMP)
CD-hesperidina:	Ciclodextrina de hesperidina
cGMP:	<i>Cyclic guanosine monophosphate</i> (Guanosina monofosfato)
COX-2:	<i>Cyclooxygenase 2</i> (Ciclooxigenase-2)
CV:	Cardiovascular
DM:	<i>Diabetes mellitus</i>
eNOS:	<i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i> (Sintetase do óxido nítrico endotelial)
G6Pase:	<i>Glucose 6-phosphatase</i> (Glicose-6-fosfatase)
GLP-1:	<i>Glucagon-like peptide-1</i> (Peptídeo 1 semelhante ao glucagon)
GLUT4:	<i>Glucose transporter type 4</i> (Transportador de Glicose tipo 4)
HbA1c:	Hemoglobina glicada
IGF-1:	<i>Insulin-like growth factor 1</i> (Fator de crescimento semelhante à insulina I)
IL-6:	<i>Interleukin 6</i> (Interleucina 6)
IL-8:	<i>Interleukin 8</i> (Interleucina 8)
iNOS:	<i>Inducible nitric oxide synthase</i> (Sintetase induzível do óxido nítrico)
INR:	<i>Internacional normalized ratio</i> (Razão normalizada internacional)
IRS-1:	<i>Insulin receptor substrate 1</i> (Substrato 1 do recetor da insulina)
LDH:	<i>Lactate dehydrogenase</i> (Lactato desidrogenase)
LDL:	<i>Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de baixa densidade)
MAPK:	<i>Mitogen Activated Protein Kinases</i> (Proteína-quinase ativada por mitógenos)
MCP-1:	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i> (Proteína quimiotática de monócitos 1)
MDA:	Malondialdeído
MEF-2:	<i>Myocyte enhancer factor 2 proteins</i> (Fator 2 de intensificador de miócitos)
NAD+:	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i> (Dinucleótido de nicotinamida e adenina)
NADPH:	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i> (Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina)
NF-κB:	<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> (Fator nuclear Kappa B)
NGF:	<i>Nerve growth factor</i> (Fator de crescimento nervoso)

NO:	<i>Nitric oxide</i> (Óxido Nítrico)
NT3:	<i>Neurotrophin 3</i> (Neurotrofina 3)
ox-LDL:	<i>Oxidized Low-Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de baixa densidade oxidada)
PCR:	Proteína C reativa
PEPCK:	<i>Phosphoenolpyruvate carboxykinase</i> (Fosfoenolpiruvato carboxiquinase)
PGC-1:	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1</i> (Recetor gama ativado por proliferador de peroxissoma)
PI3-quinase:	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i> (Fosfatidilinositol 3- quinase)
PKC:	<i>Protein kinase C</i> (Proteína quinase C)
PKC-β2:	<i>Protein kinase C β2</i> (Proteína quinase C β2)
PPAR-γ:	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i> (Recetor gama ativado por proliferador de peroxissoma)
PTH:	<i>Parathyroid hormone</i> (Hormona paratiróidea)
RBP:	<i>Retinol-binding protein</i> (Proteína de ligação ao retinol)
RBP4:	Circulante do RBP
RNS:	<i>Reactive nitrogen species</i> (Espécies reativas de nitrogénio)
ROS:	<i>Reactive Oxygen Species</i> (Espécies reativas de oxigénio)
SDH:	Sorbitol desidrogenase
TNF- α:	<i>Tumor necrosis factor alpha</i> (Fator de necrose tumoral alfa)
UI:	Unidades internacionais
VCAM-1:	<i>Vascular cell adhesion protein 1</i> (Células vasculares plasmáticas 1)
VEGF:	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (Fator de crescimento endotelial vascular)
vWF:	<i>Von Willebrand factor</i> (Fator de Von Willebrand)

Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Lista de Tabelas.....	vi
Lista de Abreviaturas.....	vii
1. Introdução	1
2. Metodologia	4
3. Desenvolvimento	5
3.1. Antioxidantes no controlo glicémico	5
3.1.1. Banaba	5
3.1.2. Feno-grego - Fenugreek	6
3.1.3. Ginseng.....	7
3.1.4. Canela	8
3.1.5. Ácido alfa-lipóico	9
3.1.6. Polifenóis e isoflavonas naturais	10
3.1.6.1. Folha de Oliveira: Oleuropeína e Hidroxitirosol	10
3.1.6.2. Polifenóis do chá.....	11
3.1.6.3. Polifenóis do cacau	12
3.1.6.4. Polifenóis do café: ácido clorogénico.....	12
3.1.6.5. Polifenóis citrinos.....	13
3.1.6.6. Isoflavonas	13
3.1.7. Resveratrol	14
3.1.8. Curcumina	15
3.1.9. Vitaminas	16
3.1.9.1. Vitamina B7	16
3.1.9.2. Vitamina A e carotenoides.....	17
3.1.9.3. Vitamina E (Tocoferol)	18
3.1.9.4. Vitamina C	19
3.1.9.5. Cálcio e vitamina D.....	20
3.1.10. Resumo dos antioxidantes	22
3.2. Os antioxidantes nas complicações associadas à Diabetes.....	24
3.2.1. Complicações microvasculares	24
3.2.1.1. Retinopatia diabética	24

3.2.1.2.	Neuropatia diabética	25
3.2.1.3.	Nefropatia diabética	27
3.2.2.	Complicações macrovasculares	28
4.	Discussão e Conclusões	31
5.	Bibliografia	34

1. Introdução

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM) é uma doença metabólica complexa, crónica e progressiva bastante frequente, caracterizada por uma resistência à ação da insulina. Esta é uma doença cuja prevalência tem vindo a aumentar e que acarreta enormes custos financeiros e humanos, quer para o doente quer para a sociedade em que se insere⁽¹⁾. Assim, torna-se bastante importante ter disponíveis agentes terapêuticos e não terapêuticos seguros para prevenir e combater a diabetes e as suas complicações. A diabetes é a quarta causa de morte ao nível global. Além disso, a diabetes *mellitus* e a intolerância à glicose aumentam o risco cardiovascular em 8 vezes⁽²⁾.

Na população portuguesa, o número de indivíduos com diabetes *mellitus* tem vindo a aumentar. Em 2013, mais de 1 milhão de pessoas em Portugal entre os 20-79 anos eram diabéticos (13% da população)⁽³⁾. O impacto do envelhecimento da população refletiu um aumento de 11% na taxa de prevalência da diabetes entre 2009-2013⁽³⁾.

A vida moderna, com dietas pouco equilibradas, com elevada carga calórica, associada à pouca prática de exercício físico, leva ao ganho ponderal e posteriormente à obesidade⁽⁴⁾. A conjugação destes fatores acarreta consigo um elevado risco de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2⁽⁴⁾.

Estudos recentes demonstram que mudanças no estilo de vida com dietas mais equilibradas e saudáveis, associadas ao exercício físico, têm o poder para reduzir o risco de desenvolver intolerância à glicose e posteriormente diabetes *mellitus*⁽⁴⁾.

Relativamente à patofisiologia da diabetes, esta é caracterizada por uma resistência à insulina, um excesso de produção hepática de glicose, uma insuficiente produção de insulina pelo pâncreas e alterações no metabolismo dos lípidos⁽²⁾. A resistência à ação da insulina, muito relacionada com a obesidade e falta de atividade física, manifesta-se pela redução da capacidade da insulina atuar ao nível das suas células alvo, especialmente nas células musculares esqueléticas, hepatócitos e adipócitos⁽²⁾. A diminuição da capacidade de ação da insulina prejudica a utilização da glicose pelo organismo, aumentando a produção hepática de glicose, levando assim aos estados de hiperglicemia⁽²⁾.

Ao nível celular, a estimulação do recetor da insulina leva ao recrutamento e fosforilação do substrato 1 do recetor da insulina (IRS-1). Esta ação leva por sua vez ao recrutamento e ativação da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-quinase) que fosforila a proteína quinase 2 (Akt2), que irá estimular a translocação através de vesículas do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) para a membrana plasmática, permitindo assim o transporte de glicose e síntese de glicogénio⁽²⁾. A resistência à ação da insulina no músculo esquelético não está associada à

redução da expressão do GLUT4, mas sim a defeitos na via de sinalização, que leva à supressão da translocação das vesículas do GLUT4 para a membrana plasmática⁽²⁾.

O músculo esquelético é considerado a principal fonte de eliminação da glicose sanguínea do nosso corpo, sendo responsável pela eliminação de 80-90% durante o estado pós-prandial. A resistência à ação da insulina por parte das células do músculo esquelético é um fator importante para o desenvolvimento de diabetes tipo 2⁽²⁾. Assim, o músculo esquelético desempenha um papel fundamental no controlo glicémico⁽²⁾. Além disso, estudos indicam que a acumulação de lípidos nos miócitos, como o diacérol e as ceramidas, danificam as vias de sinalização da insulina, provocando uma redução no transporte de glicose e na síntese de glicogénio induzidos pela insulina⁽²⁾.

Nas pessoas com diabetes *mellitus*, um estado de hiperglicemia mantido pode causar danos irreversíveis nas células. A hiperglicemia induz esse dano nos tecidos através de 5 mecanismos⁽²⁾: aumento da expressão de recetores para produtos finais de glicação avançada (AGE's) e ativação dos seus ligandos; aumento da formação intracelular de AGE's; aumento do fluxo de glicose e outros hidratos de carbono através da fase polioliol; ativação das isoformas da proteína quinase C e superatividade da fase hexosamina. Nas fases pré-sintomáticas da diabetes e mesmo durante a doença, o *stress* oxidativo ao nível do corpo aumenta. O *stress* oxidativo é definido por um excesso de formação ou uma insuficiente remoção de moléculas reativas⁽⁶⁾. As espécies reativas de oxigénio (ROS), como o superóxido, o hidroxilo, o hidroperóxido, o peróxido de hidrogénio e o ácido clorídrico, bem como as espécies reativas de nitrogénio (RNS) como o óxido nítrico e o dióxido de nitrogénio são moléculas reativas responsáveis pelo *stress* oxidativo⁽⁶⁾.

O excesso de radicais livres causa danos nas proteínas, nas membranas celulares e nos ácidos nucleicos⁽²⁾. Os mecanismos induzidos pela hiperglicemia, aumentam a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigénio. Ao nível da mitocôndria, o *stress* oxidativo causa alterações na permeabilidade da membrana, redução das reservas de dinucleótidos de nicotinamida e adenina (NAD⁺) e morte celular por apoptose⁽²⁾. Todo este *stress* oxidativo é o fator desencadeante para a diminuição da sensibilidade à insulina e para a destruição das células beta do pâncreas nos pacientes com diabetes *mellitus*. O *stress* oxidativo e a morte celular apoptótica que ocorre nos indivíduos diabéticos estão associados ao comprometimento da energia celular e à função mitocondrial.

O aumento do *stress* oxidativo nos diabéticos promove assim o desenvolvimento de diversas complicações que vão desde oculares, renais, cardiovasculares entre outras. Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento destas complicações vão desde a autooxidação da glicose, diminuição dos níveis de antioxidantes como glutathiona e vitamina E, até a diminuição da ativação de enzimas de defesas antioxidantes, tais como a catalase e superóxido dismutase (SOD)⁽²⁾.

Os biomarcadores da insulina e o *stress* oxidativo demonstraram que os radicais livres têm um papel importante na patogénese da resistência à insulina e nas vias de sinalização da insulina. Surge cada vez mais evidências sobre os possíveis efeitos de proteção dos antioxidantes⁽²⁾.

Vários estudos científicos sugerem que existe um conjunto de suplementos naturais antioxidantes como a canela, vitamina B7, vitamina C, vitamina E, ácido α -lipóico, ginseng, entre outros que tem um grande potencial de reduzir o risco da diabetes tipo 2, bem como as suas complicações, na maioria da população mundial^(1,6). Além disso, os estudos científicos comprovaram que, quando os antioxidantes são usados juntamente com terapêuticas farmacológicas, estes ajudam a alcançar um melhor controlo glicémico, melhorando o prognóstico e minimizando a necessidade da utilização futura de insulina⁽¹⁾.

Outro fator importante da utilização de antioxidantes é a neutralização de moléculas reativas que pode inibir significativamente o desenvolvimento de disfunção endotelial, neuropatia, nefropatia, retinopatia e cardiomiopatia nos doentes com diabetes *mellitus*⁽⁶⁾.

Assim, os antioxidantes poderão ter um papel importante na prevenção e combate aos radicais livres que induzem dano celular⁽²⁾. Como a hiperglicemia aumenta a produção de radicais livres e danifica as defesas antioxidantes, os antioxidantes poderão assim ter um papel na redução dos níveis de *stress* oxidativo e assim prevenir os danos celular associado à diabetes⁽²⁾. Apesar de o uso de antioxidantes permanecer um pouco controverso, o seu uso na terapia da diabetes *mellitus* poderá ser considerado devido à sua eficácia na redução do risco de desenvolver complicações no decorrer da doença.

Portanto, a gestão da diabetes requer uma abordagem multidisciplinar e integrada que inclua a intervenção precoce, para prevenir ou retardar a seu surgimento, bem como a utilização de terapias combinadas para controlar os valores de glicémia. Embora estejam disponíveis diversos fármacos com mecanismos de ação distintos, é desejável que surjam novos agentes antidiabéticos naturais com efeitos quer ao nível da prevenção quer ao nível da sensibilização à insulina.

Com a presente revisão de literatura, pretendo alcançar os seguintes objetivos: identificar os antioxidantes naturais disponíveis, com vista a sua utilização nos doentes com diabetes *mellitus*; identificar os benefícios do uso dos antioxidantes no controlo da glicémia, bem como no controlo das complicações crónicas associadas à diabetes *mellitus*; identificar quais os mecanismos por trás dos benefícios da utilização dos antioxidantes naturais; identificar em que situações se deve ou não recomendar o uso dos antioxidantes naturais na terapêutica do doente; propor uma abordagem para melhor esclarecimento dos benefícios dos antioxidantes nos doentes com diabetes *mellitus*.

2. Metodologia

Para a elaboração da presente revisão de literatura foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na base de dados Medline, no site www.pubmed.com, sem restrições, utilizando os termos de pesquisa “antioxidants” e “diabetes”. Posteriormente, selecionaram-se os artigos com base na maior relevância para o tema a abordar.

Ao longo da pesquisa foi dada maior relevância aos artigos escritos em língua inglesa e utilizados artigos citados noutros artigos que tivessem relevância para a temática. Para a elaboração desta revisão de literatura foram também usados livros médicos e normas da Direção Geral da Saúde de conteúdo relevante para o tema em análise, relacionados com as especialidades de medicina interna e de endocrinologia.

3. Desenvolvimento

3.1. Antioxidantes no controlo glicémico

3.1.1. Banaba

A planta Banaba é da família *Lythraceae*, da espécie *Lagerstroemia speciosa*, tendo na sua constituição inúmeros componentes com propriedades antioxidantes e hipoglicémicas, tais como o ácido corosólico e as taninas^(1,7).

Num estudo realizado em modelos animais com ratos diabéticos tipo 2, o ácido corosólico na dosagem de 10 mg/Kg reduzia a concentração de glicose sanguínea quando comparado com o grupo controlo⁽⁷⁾. Apesar de reduzir os níveis da glicémia, o ácido corosólico não aumentava os níveis de insulina sanguínea⁽⁷⁾. Nos músculos de ratos diabéticos, o ácido corosólico aumentava o transporte da glicose através da translocação de GLUT4 da membrana microsomal para a membrana plasmática das células musculares⁽⁷⁾. O mecanismo antidiabético exato do ácido corosólico ao nível do músculo esquelético não foi totalmente esclarecido⁽⁷⁾.

No estudo de *Shi et al.*⁽⁸⁾ foi descoberto que o ácido corosólico podia aumentar a captação de glicose e a translocação de GLUT4 através da fosforilação do recetor beta da insulina, inibindo uma classe de proteína tirosina fosfatases na via de sinalização da insulina⁽⁸⁾. Os investigadores relataram também que o ácido corosólico não afetava a via de fosforilação de AMPk⁽⁸⁾. Esta via é responsável pelo aumento da captação de glicose por parte das células musculares durante a contração muscular⁽¹⁾.

O ácido corosólico além de aumentar a translocação do GLUT4 e de aumentar o transporte da glicose, diminui também a gliconeogénese, contribuindo para os seus efeitos antidiabéticos⁽¹⁾.

Um estudo realizado por *Yamada et al.*⁽⁹⁾ em fígados de ratos reportou que o ácido corosólico aumentava a produção de frutose-2,6-bisfosfato, diminuindo os níveis de AMP cíclico e inibindo a proteína quinase A durante a gliconeogénese⁽⁹⁾. Este facto levava ao aumento da atividade da glicoquinase sem afetar a atividade da glicose-6-fosfatase, sugerindo assim que o ácido corosólico aumentava a glicólise levando a uma redução da gliconeogénese^(1,9).

Vários ensaios clínicos em humanos têm sido realizados para testar os efeitos benéficos da banaba, no entanto, estes têm sido de curta duração e com amostras pouco significativas⁽¹⁾. Além disso, os estudos não conseguiram demonstrar, de forma independente das propriedades

hipoglicémias, os efeitos das propriedades antioxidantes da planta banaba ao nível do controlo glicémico. Assim, não pode ser feita nenhuma recomendação ao uso da banaba quer na terapêutica quer na prevenção da diabetes⁽¹⁾. Até ao momento, os estudos não detetaram nenhuns efeitos adversos à utilização desta planta tanto em estudos animais como em estudos em humanos⁽¹⁾.

3.1.2. Feno-grego - Fenugreek

O feno-grego é uma planta da família *Fabaceae* e da espécie *Trigonella foenum-graecum*, com elevadas propriedades antioxidantes, cujas sementes são muito usadas como tempero em diversos pratos indianos. As partes mais utilizadas do feno-grego são as sementes e as folhas. Estudos indicam que os seus efeitos terapêuticos derivam dos seus vários componentes como as saponinas, a 4-hidroxiisoleucina, a trigonelina e o alto teor em fibras⁽¹⁾.

Os efeitos hipoglicémicos do feno-grego estão relacionados com o seu componente 4-hidroxiisoleucina, que atua aumentando a libertação de insulina induzida pela glicose bem como a sensibilidade à insulina^(1,10).

Num estudo efetuado por *Jaiswal et al.*⁽¹¹⁾ demonstrou que a translocação dos recetores GLUT4 para a membrana plasmática é estimulada pela ativação da via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-quinase)/ Akt- nos músculos esqueléticos⁽¹¹⁾. A via PI3-quinase/ Akt desempenha um papel fundamental na translocação de GLUT4 estimulada pela insulina⁽¹¹⁾. Assim, a 4-hidroxiisoleucina atua aumentando a fosforilação de Akt, permitindo uma maior translocação de GLUT4 e maior captação de glicose por parte das células^(1,11).

Já vários estudos científicos documentaram a eficácia do feno-grego no tratamento da diabetes em humanos. Mais concretamente uma revisão feita por *Haber et al.*⁽¹²⁾ demonstrou que o feno-grego diminui os níveis de glicose sanguínea nos pacientes com diabetes tipo 2⁽¹²⁾. Um outro estudo investigou os efeitos 1 g/dia de extratos hidro-alcoólicos das sementes de feno-grego num grupo de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2⁽¹⁾. Os resultados, após 2 meses de terapia, foram que o valor de hemoglobina glicada diminuiu no grupo que tomava feno-grego (de 8,25% para 7,54%)⁽¹⁾.

Até a data nenhum efeito adverso clinicamente significativo foi reportado ao uso de feno-grego, no entanto, o seu uso pode estar associado a alguns efeitos adversos gastrointestinais como diarreia, dispepsia, entre outros⁽¹⁾. Os efeitos a longo prazo do uso de feno-grego ainda não são conhecidos, sendo por isso necessário mais investigação. Os estudos realizados, até ao momento, não conseguiram avaliar de forma independente as propriedades antioxidantes do fenogrego ao nível do controlo glicémico da DM, sendo assim, são necessários mais estudos para poder comprovar os efeitos benéficos do antioxidante.

3.1.3. Ginseng

O ginseng é uma planta da família *Araliaceae*, cuja raiz é a parte mais usada. Os seus componentes ativos são uma combinação de saponinas triterpênicas conhecidas como ginsenosídeos com propriedades antioxidantes⁽¹⁾.

Vários estudos têm demonstrado que os componentes ativos do ginseng têm um efeito direto na modulação das vias da glicose no músculo esquelético. Um estudo realizado em ratos com ginseng vermelho coreano demonstrou que a longo prazo o ginseng impede a hiperglicemia⁽¹³⁾. Quando foi avaliado o valor da hemoglobina glicada verificaram um valor mais baixo no grupo que tomava ginseng em relação ao grupo de controlo⁽¹³⁾. O mecanismo antidiabético do ginseng também foi estudado, verificando-se que o ginseng induz a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que leva posteriormente à fosforilação da carboxilase acetil-CoA e ao aumento da beta oxidação no músculo esquelético⁽¹³⁾. A ativação da via AMPK aumenta a sensibilidade à insulina, a captação da glicose por meio da translocação do GLUT4 para a membrana plasmática e do fator 2 de intensificador de miócitos (MEF-2)⁽¹³⁾.

O mecanismo de ação do ginseng foi também confirmado por outro estudo que investigava o ginsenosídeo Rg1 nas células musculares C2C12, mostrando que o ginseng ativava a via de sinalização da insulina de AMPK, estimulava diretamente a translocação de GLUT4 e que a via de sinalização PI3K não era afetada⁽¹⁴⁾. Os resultados obtidos neste estudo sugerem que o ginsenosídeo Rg1 melhora a resistência à insulina, bem como poderá ser útil na prevenção da diabetes *mellitus* tipo 2 e outros síndromes metabólicos⁽¹⁴⁾.

Vários mecanismos de ação do ginseng foram propostos, entre eles que o ginseng estimulava a fase AMPK e inativava a carboxilase acetil-CoA, que levava ao aumento da oxidação de ácidos gordos e à translocação do transportador GLUT4 do espaço intracelular para a membrana dos adipócitos⁽¹³⁾. Além disso, havia um aumento de expressão do recetor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1) e da biogénese mitocondrial, bem como a preservação da função secretora das células beta pancreáticas⁽¹³⁾. Todos estes fatores descritos contribuem para o aumento da sensibilidade à insulina e a diminuição dos níveis sanguíneos de glicose⁽¹⁾.

Num estudo realizado em ratos diabéticos foi administrado diariamente 200 mg/kg de ginseng americano⁽¹⁵⁾. O estudo revelou que os níveis de glicémia, hemoglobina glicada e o peso corporal diminuíram após um período de toma de 7 dias⁽¹⁵⁾. Além disso, verificou-se um aumento dos níveis do péptido C e esses valores retomavam aos valores iniciais 8 semanas após a interrupção da toma de ginseng⁽¹⁵⁾. No estudo conclui-se que outros mecanismos antidiabéticos atribuíveis ao ginseng são a modulação da absorção gastrointestinal e a regulação da secreção e da sensibilidade à insulina⁽¹⁵⁾. O ginseng aumenta a secreção do

peptído C, de insulina e ainda tinha efeitos proliferativos sobre as células beta pancreáticas, levando a um aumento da massa celular⁽¹⁵⁾.

Num ensaio clínico duplamente-cego de pequenas dimensões realizado em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, foi administrado uma cápsula de 3 g de ginseng ou de placebo, 40 minutos antes da toma de uma solução oral de 25 g de glicose⁽¹⁶⁾. Esse estudo demonstrou uma taxa de diminuição da área da curva da glicose sanguínea de cerca de 19% no grupo que tomou ginseng em comparação com o placebo⁽¹⁶⁾.

Num estudo de *Sotaniemi et al.*⁽¹⁷⁾, foi administrado 100 mg ou 200 mg de ginseng ou placebo a um conjunto de doentes recentemente diagnósticos com DM tipo2 durante um período de 8 semanas. O estudo demonstrou valores mais baixos de glicémia em jejum nos grupos que tomavam ginseng e melhores valores de hemoglobina glicada no grupo que tomava 200 mg⁽¹⁷⁾.

Alguns estudos efetuados com o ginseng revelaram alguns efeitos adversos menores, como efeitos gastrointestinais, por exemplo, náuseas, diarreia e vômitos⁽¹⁾. É importante também ressaltar que o uso de ginseng pode interferir com os valores de razão normalizada internacional (INR) nos doentes medicados com varfarina. Assim, o seu uso deve ser evitado ou a sua utilização deve ser feita com cuidados acrescidos nos doentes medicados com varfarina⁽¹⁷⁾.

Visto o número limitado de estudos efetuados até ao momento e o facto de não conseguirem avaliar de forma independente os efeitos das propriedades antioxidantes do ginseng no controlo glicémico, são necessários mais estudos de maior duração e amostra e com novos métodos de investigação, para se poder recomendar o uso do antioxidante ginseng nos pacientes com DM.

3.1.4. Canela

A canela é uma especiaria do género *Cinnamomum* conhecida a nível mundial e que pode ser produzida especialmente através das seguintes espécies: *C. aromaticum*, *C. cassia* e *C. zeylanicum*⁽¹⁾. Esta contém compostos com atividade antidiabética e antioxidante que são os cinamaldeídos, flavonóides, óleos voláteis e cumarinas⁽¹⁾.

Ao nível do músculo esquelético, pensa-se que a canela atua em vários mecanismos de controlo da glicémia. A maioria destes mecanismos foram pensados através de modelos animais e in vitro⁽¹⁾.

Num estudo realizado em ratos diabéticos foi administrado uma dose oral de 20 mg/kg de cinamaldeído durante 2 meses, tendo demonstrado um aumento dos valores de glicogénio ao nível hepático e muscular⁽¹⁸⁾. Num outro estudo realizado em linhagens celulares mioblásticas C2CL2, foram feitos 3 grupos de estudo⁽¹⁹⁾. Dois grupos de células mioblásticas eram colocados

numa solução de extrato hidro-alcoólico de canela, um com a dosagem de 100 µg/ml, outro com a dosagem de 1000 µg/ml durante 3 horas⁽¹⁹⁾. O terceiro grupo era colocado numa solução de sulfóxido de dimetilo⁽¹⁹⁾. Este estudo revelou que os valores de GLUT4 ao nível da membrana plasmática eram maiores nas linhagens de células sujeitas ao extrato hidro-alcoólico de canela, e que estes valores eram dose-dependentes⁽¹⁹⁾.

Os estudos descritos demonstraram a eficácia da canela através da melhoria da captação da glicose secundária ao aumento da translocação de GLUT4 quer em linhagem celulares mioblásticas quer em ratos diabéticos^(18,19). Em ambos os estudos, não está claro se a exposição a canela melhorava a translocação de GLUT4 através da amplificação da sinalização da insulina, se era pelo efeito ao nível da transcrição de proteínas GLUT4⁽¹⁾.

Um outro efeito proposto da canela sobre a hiperglicemia era a supressão da gliconeogénese através da redução da fosfoenolpiruvato carboxiquinase do fígado e do rim⁽¹⁾. A exposição à canela resulta da redução da absorção de glicose através de efeitos inibitórios na alfa-glicosidase intestinal e na alfa-amilase pancreática. Além disso, a canela é proposta para estimular a libertação de insulina e melhorar a sinalização da insulina, através da fosforilação do recetor da insulina⁽¹⁾.

A meta-análise de *Allen et al.*⁽²⁰⁾ demonstrou um impacto positivo da canela na glicémia em jejum, peso corporal e perfil lipídico dos diabéticos⁽²⁰⁾. No entanto, a nível dos valores de hemoglobina glicada não demonstrou nenhum efeito estatisticamente significativo⁽²⁰⁾.

Estudos realizados até ao momento sobre a aplicação terapêutica da canela são muito heterogêneos e pequenos em amostra e em duração para se poder demonstrar qualquer efeito significativo nos resultados clínicos⁽¹⁾. A canela é um antioxidante bem tolerado e sem efeitos adversos documentados, no entanto, os estudos realizados não conseguiram avaliar de forma independente os benefícios das suas propriedades antioxidantes no controlo glicémico em indivíduos com DM⁽¹⁾.

3.1.5. Ácido alfa-lipóico

O ácido alfa-lipóico é um antioxidante endógeno produzido nas mitocôndrias das células, mas que pode ser adquirido através da dieta. Carnes, alguns vegetais e leveduras da cerveja contêm este composto, no entanto, a absorção do ácido alfa-lipóico ao nível gastrointestinal é normalmente deficiente. O ácido lipóico é um cofator necessário para a produção de energia⁽¹⁾.

Ao nível do músculo esquelético, o ácido lipóico é proposto influenciar o transporte da glicose por diversos mecanismos quer diretos quer indiretos. Um dos mecanismos é ligar-se diretamente à subunidade beta do recetor da insulina, estimulando-o⁽²¹⁾. Outro mecanismo é

estimular a expressão do IRS1 que facilita a sinalização entre o recetor da insulina e a via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) / proteína quinase B (Akt)⁽¹⁾. Esta via promove a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática. Um mecanismo indireto de atuação é o ácido lipóico provocar uma série de respostas através da ativação da AMP- proteína quinase⁽¹⁾.

Estudos demonstram que o tratamento com ácido lipóico tem a vantagem de aumentar os níveis de glutathione reduzida, sendo este um importante antioxidante solúvel em água, cujos níveis se encontram diminuídos nos diabéticos⁽²²⁾. Além disso, demonstrou-se que a administração oral de ácido lipóico em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 aumentava a captação de glicose mediada pela insulina, através da modulação da sensibilidade à insulina⁽²³⁾.

As doses usadas de ácido lipóico variaram entre 600-1800 mg em doses divididas ao longo do dia, sendo bem toleradas⁽¹⁾. No entanto, a redução na glicémia, quando estatisticamente significativa, era baixa⁽¹⁾. A maioria dos ensaios clínicos realizados com suplementação de ácido lipóico concentrou-se apenas no tratamento das neuropatias diabéticas⁽²⁴⁾. Tal como noutros ensaios clínicos realizados com outros antioxidantes, o tamanho da amostra e duração do ensaio são uma limitação significativa para se poder tirar conclusões sobre o seu uso terapêutico regular⁽²⁴⁾.

3.1.6. Polifenóis e isoflavonas naturais

Os polifenóis são substâncias conhecidas como potentes antioxidantes. Devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e imunomoduladoras, os polifenóis podem contribuir para a prevenção da diabetes⁽⁵⁾.

Em suma, os polifenóis podem atuar tanto ao nível da prevenção da diabetes *mellitus* tipo 2 como no alívio de sintomas decorrentes da doença. Para esse efeito, contribui as suas propriedades antioxidantes, a sua capacidade de ativar os recetores ativados pelo proliferador do peroxissoma e a sua capacidade de inibir a absorção de glicose⁽⁵⁾.

3.1.6.1. Folha de Oliveira: Oleuropeína e Hidroxitirosol

A dieta mediterrânea como sabemos é bastante rica em azeite. Vários estudos epidemiológicos sobre a nossa dieta foram feitos e todos concluíram que esta é eficaz na prevenção de doenças cardiovasculares e diabetes⁽⁵⁾.

O maior fenol presente quer na azeitona quer na folha da oliveira é a oleuropeína, mas esta existe em maiores quantidades nas folhas que no fruto. A oleuropeína é um éster heterosídeo composto por hidroxitirosol e ácido glicosilado elenólico que tem propriedades antioxidantes e radicais livres⁽⁵⁾. Por hidrólise a oleuropeína é convertido em hidroxitirosol, sendo este conhecido por vários efeitos benéficos como diminuir a tensão arterial, inibir a agregação plaquetária, cardio-proteção e propriedades antineoplásicas⁽⁵⁾. Os mecanismos pela qual a oleuropeína previne a doença passam por diminuir a expressão de genes envolvidos na adipogénese e redução da acumulação de gordura⁽²⁵⁾.

Sabemos que o azeite diminui o risco cardiovascular, no entanto, a contribuição dos ácidos gordos monoinsaturados e do ácido oleico parece ser mínima para esse benefício⁽²⁶⁾. Pensa-se que as altas quantidades de fenóis e polifenóis existentes na constituição do azeite tenham uma grande importância na prevenção da doença^(5,26).

Apesar de tudo, a reatividade do oleuropeína e do hidroxitirosol em relação aos radicais livres ainda não foi sistematicamente avaliada, nem foi provado que uma dieta rica em oleuropeína evita o aparecimento de diabetes⁽⁵⁾. Mais estudos são necessários para se poder fazer uma recomendação do seu uso regular na DM.

3.1.6.2. Polifenóis do chá

No chá, os principais polifenóis são as catequinas, de diversos tipos, todas elas com atividade antioxidante⁽⁵⁾. Os chás são classificados de acordo com o estado de fermentação em três tipos: chá não fermentado (p.ex. chá verde), chá fermentado (p.ex. chá preto e chá oolong) e chá pós-fermentado (p.ex. chá Puer). Sabendo que o teor de catequinas diminui durante o processo de fermentação, o chá verde tem teores mais altos de catequinas⁽⁵⁾. De todos os chás, o chá verde é o que tem uma maior capacidade de eliminar radicais livres contra o radical hidroxilo, tendo também uma maior capacidade de eliminar aniões superóxido⁽⁵⁾.

Alguns estudos demonstraram que a ingestão de chá verde rico em catequinas inibe de forma ligeira a elevação da glicémia pós-prandial e dos produtos oxidativos em mulheres pós-menopáusicas⁽²⁷⁾. Estes dados sugerem que a ingestão de chá verde contendo catequinas poderá reduzir o risco de diabetes tipo 2⁽²⁷⁾.

O chá fermentado contém teaflavina como polifenol principal. Durante o processo de fermentação, a catequina é convertida em teaflavina e tearubigina por polimerização oxidativa catalisada pela polifenol oxidase⁽⁵⁾.

Com base em estudos realizados *in vitro* e em animais, o efeito inibitório da hiperglicemia pós-prandial induzida pelo chá preto é devido a redução da degradação e da absorção intestinal de polissacarídeos pela inibição da ação da α -glicosidase intestinal⁽²⁸⁾. Apesar dos

estudos realizados, o uso regular dos polifenóis do chá na prevenção e tratamento da diabetes *mellitus* ainda não pode ser recomendado, sendo necessários novas investigações.

3.1.6.3. Polifenóis do cacau

Os principais antioxidantes presentes no cacau são a catequina e procianidina B. Extratos de cacau ricos em polifenóis mostraram ter uma elevada atividade antioxidante e atividade inibitória sobre a α -amilase e α -glicosidase⁽⁵⁾.

Um estudo realizado em ratos demonstrou que o extrato aquoso de pó de feijão de cacau tinha a capacidade de remover os radicais de óxido nítrico (NO) e evitava a peroxidação lipídica do pâncreas induzida pelo nitrato de sódio e férrico⁽²⁹⁾.

No entanto, não podemos esquecer que o chocolate é rico em açúcares e outros ingredientes ricos em lípidos. Por isso, para ser recomendado era necessário estabelecer um equilíbrio entre os diversos ingredientes para se assegurar o efeito antidiabético e antioxidante do chocolate⁽⁵⁾.

3.1.6.4. Polifenóis do café: ácido clorogénico

O principal polifenol presente no café é o ácido clorogénico, que possui a capacidade de remover radicais livres de oxigénio, impedindo a oxidação da lactato desidrogenase (LDH) e a lesão oxidativa dos ácidos nucleicos⁽⁵⁾. O ácido clorogénico inibe a atividade da α -glicosidase e a degradação dos hidratos de carbono, limitando a elevação da glicémia pós-prandial⁽⁵⁾.

Estudos demonstraram que o consumo de extrato de café rico em ácido clorogénico suprime a utilização de gordura nos seres humanos. Além disso, a ingestão destes polifenóis do café levaram à secreção do peptídeo 1 semelhante o glucagon (GLP-1), com efeito antidiabético, levando à redução dos níveis de glicose sanguínea⁽³⁰⁾. O consumo contínuo de café está associado a redução dos níveis de gordura visceral e dos níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL) em ratos⁽⁵⁾.

Um estudo randomizado e duplamente-cego realizado num grupo de 20 hamsters, durante 8 semanas, revelou uma diminuição dos níveis de LDL, glicose, insulina, triglicéridos e colesterol total no grupo medicado com ácido clorogénico, em comparação com o grupo placebo⁽³¹⁾.

Em suma, o ácido clorogénico tem um efeito inibitório na absorção de glicose e na degradação da gordura, funções fundamentais para a prevenção da diabetes *mellitus* tipo 2⁽⁵⁾. No entanto, mais investigações são necessárias para a sua recomendação regular na DM.

3.1.6.5. Polifenóis citrinos

Os citrinos contêm polifenóis essencialmente na casca, tendo atividade antioxidante e antidiabética. Os dois principais polifenóis dos citrinos são a hesperidina e a nobiletina⁽⁵⁾. A hesperidina tem uma elevada atividade antioxidante e anti-inflamatória, pela diminuição da expressão génica da cicloxigenase-2 (COX-2)⁽⁵⁾.

Num estudo duplamente-cego, controlado por placebo realizado em 24 ratos, divididos em 4 grupos, foi administrado 1% de hesperidina ou 4,6% de ciclodextrina de hesperidina (CD-hesperidina) demonstrando-se que a alimentação com hesperidina ou CD-hesperidina evitava a elevação dos níveis de glicose sanguínea⁽³¹⁾. O estudo mostrou também que administração em ratos diabéticos levava a uma diminuição dos níveis sanguíneos da hemoglobina glicada (HbA1c), glicose, colesterol total e triglicérides em comparação com o grupo controlo⁽³¹⁾.

A nobiletina, tal como a hesperidina, tem uma atividade antioxidante, anti-inflamatória e antidiabética⁽⁵⁾. Em estudos realizados em ratos sujeitos a uma dieta com elevado teor calórico suplementada com 0,1% ou 0,3% de nobiletina, observou-se uma inibição da elevação da glicémia e da insulina, bem como uma diminuição dos níveis de leptina e alteração do diâmetro dos adipócitos⁽³³⁾.

No entanto, tal como com outros antioxidantes, são necessários mais estudos para determinar os benéficos das propriedades antioxidantes dos polifenóis dos citrinos no tratamento e prevenção da DM.

3.1.6.6. Isoflavonas

As isoflavonas são um tipo de flavonoide que podemos encontrar em algumas leguminosas como a soja. As isoflavonas são como fitoestrogénios e têm uma atividade bastante semelhante aos estrogénios, quando administradas em maníferos. A genisteína como isoflavona típica, age como um antioxidante, podendo assim reduzir lesões tecidulares causadas pelos radicais livres⁽⁵⁾.

Num estudo populacional composto por 693 casos (316 mulheres e 377 homens) e 698 controlos (317 mulheres e 381 homens), verificou-se que nas mulheres, as isoflavonas tinham um efeito antidiabético, podendo reduzir o risco de diabetes *mellitus* tipo 2⁽³⁴⁾. O mesmo

estudo verificou que nos homens, a concentração de isoflavonas não tinha associação ao risco de diabetes *mellitus*⁽³⁴⁾. Ainda poucos estudos em humanos foram efetuados até ao momento, não se podendo assim, fazer recomendações ao uso regular das isoflavonas na prevenção e tratamento DM.

3.1.7. Resveratrol

O resveratrol é um composto de polifenol natural não flavonoide, sendo produzido por várias plantas, como por exemplo a *Polygonum cuspidatum* (Fallopia japónica), em resposta ao excesso de radiação ultravioleta, *stress*, infeções e invasões fúngicas⁽³⁵⁾. Este composto é encontrado também em amendoins e uvas⁽³⁵⁾.

Envolvido no ciclo entero-hepático do metabolismo, o resveratrol é absorvido pelos enterócitos onde depois é metabolizado e os seus metabolitos secretados no intestino onde podem ser desconjugados, reabsorvidos ou excretados nas fezes⁽³⁶⁾.

Diversos estudos sugerem que o resveratrol exerce a sua capacidade antioxidante de diversas formas, como por exemplo: captação de espécies reativas de oxigénio, aumento da atividade das enzimas que metabolizam as ROS e diminuição das enzimas envolvidas na produção das ROS. Assim, alguns estudos propuseram que o resveratrol poderia prevenir a diabetes⁽³⁶⁾.

Estudos demonstram que a ativação da NADPH oxidase, principalmente a que é ativada pela TNF α , é a principal responsável pela geração do *stress* oxidativo encontrado na microcirculação coronária em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2⁽³⁷⁾. O oxigénio produzido pela NADPH oxidase pode ser desmutado e produzir peróxido de hidrogénio ou interagir com o óxido nítrico produzindo peroxinitrito⁽³⁶⁾. O peroxinitrito pode depois reagir com a tirosina produzindo a nitrotirosina. Estas reações reduzem a biodisponibilidade do óxido nítrico, o que leva à disfunção endotelial^(36,38).

Num estudo de *Zang et al.*⁽³⁹⁾ realizado em ratos diabéticos, verificou que o resveratrol regula negativamente a expressão da NAPH oxidase, podendo assim, contribuir para a redução da produção do anião superóxido⁽³⁹⁾. Além disso, os níveis de peróxido de hidrogénio e nitrotirosina diminuíram após 4 semanas de tratamento com resveratrol⁽³⁹⁾. Assim, o resveratrol restaura a disfunção endotelial na diabetes tipo 2⁽³⁹⁾.

Como já foi mencionado, o estado de hiperglicemia associado à diabetes, induz um *stress* oxidativo por diversas vias que convergem todas no fator nuclear Kappa B (NF-kB). O NF-Kb leva por sua vez à apoptose, às citocinas pró-inflamatórias e ao *stress* oxidativo⁽³⁶⁾. O resveratrol atua sobre estes mecanismos, diminuindo a circulação de citocinas pró-inflamatórias, inibindo a apoptose e aumentando as defesas antioxidantes. Foi também documentado que o tratamento com resveratrol inibia a ativação o NF-kB⁽³⁶⁾.

Um estudo realizado por *Soufi et al.*⁽⁴⁰⁾ durante 4 meses, verificou que a administração de 5mg/kg/dia de resveratrol reduzia os valores da hemoglobina glicada nos ratos diabéticos⁽⁴⁰⁾.

Um outro estudo realizado no primata *Microcebus murinus*, *Marchal et al.*⁽⁴¹⁾ observaram que a suplementação com resveratrol na dosagem de 200 mg/Kg/dia exercia efeitos semelhantes à restrição calórica no síndrome metabólica⁽⁴¹⁾. Além disso, verificou-se que a suplementação por um período de 21 meses não melhorava a sensibilidade à insulina nem a tolerância à glicose⁽⁴¹⁾. No entanto, a suplementação por um período mínimo de 33 meses demonstrou uma redução da glicémia e da resistência à insulina⁽⁴¹⁾.

Estudos realizados até ao momento envolvendo a ação do resveratrol na diabetes *mellitus* foram poucos em número, amostra e duração. Até ao momento, não foram associados efeitos tóxicos às dosagens utilizadas nos ensaios clínicos⁽³⁶⁾.

3.1.8. Curcumina

A curcumina, proveniente da família *Zingiberaceae* e da espécie *Curcuma longa*, é um potencial agente terapêutico no tratamento da diabetes, devido à sua ação na redução da glicémia e hipercolesterolemia em modelos animais⁽⁴²⁾. A curcumina está presente no açafrão da Índia, sendo bastante barata e segura.

Num estudo de *Weisberg et al.*⁽⁴³⁾ realizado em ratos obesos, verificou-se uma diminuição dos valores de glicémia e Hb A1c e uma melhoria na sensibilidade à insulina quando administrada uma dieta com 3% de curcumina durante 6 semanas⁽⁴³⁾.

Noutros estudos ficou demonstrado que uma dieta com curcumina (0,5% na dieta) é eficaz na melhoria dos níveis de glicémia em jejum, nos níveis de açúcar na urina, bem como no volume urinário em ratos diabéticos^(42,44).

Sobre a ação da curcumina na glicémia, são vários os mecanismos propostos na literatura. Um deles é que a curcumina atua sobre o TNF- α e os ácidos gordos livres no plasma diminuindo os seus valores⁽⁴²⁾. Além disso, a curcumina está associada à inibição da ativação do NF- κ B, da peroxidação lipídica e da atividade das enzimas lisossômicas⁽⁴²⁾. Outras ações da curcumina são a diminuição dos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico e da atividade da enzima sorbitol desidrogenase (SDH), bem como a capacidade de induzir a ativação do recetor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR- γ)⁽⁴²⁾. As ações da curcumina passam também por elevar os níveis de insulina no plasma e aumentar a atividade da lipoproteína lipase. As suas ações manifestam-se ao nível do fígado, estando envolvida na ativação de enzimas associadas à glicólise e a processos de metabolismo lipídico⁽⁴²⁾.

Os estudos realizados mais recentemente deram base científica que a curcumina pode ter um papel importante na prevenção e tratamento da diabetes e das complicações associadas.

Assim, a curcumina atua em vários aspetos da diabetes como: resistência à insulina, hiperglicemia, hiperlipemia e na apoptose e necrose dos ilhéus do pâncreas⁽⁴²⁾.

No entanto, existem alguns estudos que não demonstram os efeitos benéficos descritos anteriormente da curcumina sobre os valores de glicémia. Um estudo de *Nishizono et al.*⁽⁴⁵⁾ demonstrou que a administração intragástrica de 200 mg/kg de curcumina em ratos, durante 14 dias, não tinha efeito sobre a concentração de glicose, insulina e triglicéridos⁽⁴⁵⁾.

Mais estudos são necessários em humanos para confirmar o potencial das propriedades antioxidantes da curcumina na diabetes. Os ensaios clínicos realizados até agora apenas testaram o uso da curcumina para tratar a nefropatia, microangiopatia e retinopatia diabética⁽⁴²⁾. Outro ponto muito importante é o desenvolvimento de novas abordagens para poder superar o problema da solubilidade limitada e a baixa biodisponibilidade da curcumina. Assim, o desenvolvimento de novas formulações é importante, tais como comprimidos de libertação prolongada, nanopartículas, encapsulamento lipossomal e emulsões⁽⁴²⁾.

3.1.9. Vitaminas

3.1.9.1. Vitamina B7

A vitamina B7 ou biotina é uma vitamina solúvel em água que é absorvida para o corpo através da dieta ou por suplementos vitamínicos. Esta vitamina encontra-se na carne e nos vegetais de folha verde. A vitamina B7 é um cofator para diversas enzimas carboxilases que desempenham um papel essencial na gliconeogénese, no catabolismo dos aminoácidos e na síntese de ácidos gordos⁽¹⁾.

Além de todos estes papéis que desempenha, pensa-se que a vitamina B7 desempenha um papel no aumento da expressão do recetor da insulina e da glicocinase hepática, bem como na diminuição de PEPCCK hepática, desempenhado assim, um papel significativo na homeostase da glicose⁽⁴⁶⁾.

Em relação ao papel da vitamina B7 na sensibilidade à insulina no músculo esquelético, este ainda não está bem esclarecido. Apesar disso, existem algumas hipóteses que defendem que é através da melhor captação da glicose por parte do músculo esquelético⁽¹⁾.

A vitamina B7 quando administrada em doses superiores às doses fisiológicas, pode ter um efeito direto ao nível da guanilato ciclase resultando num aumento da guanosina monofosfato (cGMP)⁽¹⁾. A cGMP é responsável pelo menos parcialmente pela translocação e transcrição de fatores para o GLUT4. Assim, um aumento do cGMP induzido pela vitamina B7 pode resultar numa maior sensibilidade e captação da glicose⁽¹⁾.

Os ensaios clínicos realizados, que avaliaram a suplementação de vitamina B7 em pacientes com diabetes, são poucos quer em número quer em tamanho da amostra e falharam em termos de avaliação de forma independente dos benefícios das propriedades antioxidantes da vitamina B7 na DM. Assim, apesar dos efeitos descritos em cima, a utilização da vitamina B7 na prevenção e controlo da DM permanece incerto.

3.1.9.2. Vitamina A e carotenoides

A vitamina A é uma vitamina lipossolúvel com propriedades antioxidantes, que pode ser encontrada na carne e nos vegetais. Alguns estudos mostraram que as concentrações plasmáticas de vitamina A e dos seus transportadores, nomeadamente a proteína de ligação ao retinol (RBP) e a transtirretina, tinham os seus valores diminuídos nos indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1, mas não nos indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2^(4,47).

No estudo de *Basualdo et al.*⁽⁴⁷⁾, quando se compararam os valores plasmáticos da vitamina A em indivíduos com diabetes tipo 2 e indivíduos não diabéticos, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas⁽⁴⁷⁾. No entanto, quando compararam os valores RBP, estes estavam mais elevados nos indivíduos diabéticos⁽⁴⁷⁾.

Estudos indicam que o papel do RBP na homeostasia da glicose está relacionado com o GLUT4⁽⁴⁾. Então, os níveis aumentados do circulante do RBP (RBP4) parecem ser o sinal para o desenvolvimento de resistência à insulina, tanto em estudos animais como humanos⁽⁴⁾.

Em experiências realizadas em ratos, o aumento dos níveis séricos de RBP4 levou à diminuição da captação de glicose por parte do músculo esquelético e ao aumento da produção de glicose por parte do fígado, concluindo assim, que os níveis baixos de RBP4 aumentam significativamente a sensibilidade à insulina^(4,48).

Um estudo randomizado, duplamente-cego, controlado com placebo em que se procedeu a suplementação com β-caroteno, vitamina C, vitamina E e zinco, por um período de 7,5 anos, demonstrou que numa fase inicial a ingestão dietética com o β-caroteno era inversamente proporcional à glicémia em jejum⁽⁴⁹⁾. No entanto, a longo prazo o estudo não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os níveis plasmáticos de glicémia ajustados por idade entre o grupo suplementado e o grupo placebo^(4,49).

Em suma, mais ensaios randomizados, duplamente-cegos e controlados por placebo são necessários para se poder proceder a uma recomendação sobre a utilização de suplementos de vitamina A na terapêutica da diabetes *mellitus*. Além disso, os estudos realizados não conseguiram avaliar de forma independente os benefícios das propriedades antioxidantes versus das propriedades hipoglicémicas da vitamina A ao nível do controlo glicémico na DM.

3.1.9.3. Vitamina E (Tocoferol)

Vitamina E ou tocoferol é uma vitamina lipofílica denominada antioxidante primário porque interrompe diretamente a oxidação, convertendo os radicais livres em espécies mais estáveis^(4,6). A vitamina E pode ser adquirida na dieta através de vegetais de folha verde, óleos vegetais, fígado e gema de ovo.

Níveis baixos de vitamina E foram reportados em vários estudos realizados em indivíduos diabéticos⁽⁶⁾. Estudos demonstraram que os níveis baixos de vitamina E são um fator de risco para o desenvolvimento de DM⁽⁶⁾.

Um efeito associado à vitamina E é a diminuição dos níveis de proteína quinase C ativada pela hiperglicemia. A proteína quinase C ativada está associada a alterações no rim, na retina e nos tecidos vasculares em ratos diabéticos⁽⁶⁾. Assim, o uso vitamina E foi proposto na prevenção de complicações microvasculares associadas à diabetes. Ensaio clínico realizado demonstram que a vitamina E é eficiente na prevenção ou limitação das complicações microvasculares associadas à diabetes, no entanto, estes benefícios apenas foram demonstrados em estudos de pequena dimensão⁽⁶⁾.

Um estudo realizado durante 8 semanas em ratos diabéticos divididos em 4 grupos (controlo, alfa-tocoferol, coenzima Q10 e alfa-tocoferol + coenzima Q10) avaliou a eficácia do alfa-tocoferol e da coenzima Q10 na prevenção de lesões pancreáticas⁽⁵⁰⁾. O estudo demonstrou que a utilização dos antioxidantes (coenzima Q10 e alfa-tocoferol), quer em combinação, quer isolados, diminuíam os valores da hemoglobina glicada e a peroxidação lipídica pancreática e aumentava as defesas antioxidantes nos ratos diabéticos⁽⁵⁰⁾. No entanto, os valores de glicémia pós-prandial não sofriam alterações e não se verificava a prevenção de lesões pancreáticas com o uso dos antioxidantes⁽⁵⁰⁾.

Estudos observacionais apoiam a hipótese que o consumo de vitamina E está associado a menores taxas de eventos coronários em populações de risco acrescido⁽⁴⁾. No entanto, estes estudos têm uma importante limitação que é não conseguirem provar se esta diminuição do risco está diretamente associada ao consumo da vitamina E, ou a alterações de estilo de vida como aumento da atividade física e dieta saudável⁽⁴⁾.

Num estudo experimental e observacional realizado em pessoas com idade superior a 55 anos com DM e doença cardiovascular ou algum fator de risco para doença coronária, foi administrado 400 UI (unidades internacionais) /dia de vitamina E durante 4,5 anos⁽⁵¹⁾. Neste estudo não foram demonstrados benefícios da suplementação sobre os eventos cardiovasculares e nefropatia⁽⁵¹⁾.

Um estudo realizado por *Nwose et al.*⁽⁵²⁾, sugeriu que a combinação de antioxidantes, e não só o uso de vitamina E isolada, poderá ter efeitos benéficos mais consistentes⁽⁵²⁾. Apesar de a

vitamina E ser relativamente não tóxica e normalmente não estarem associados efeitos adversos significativos, é recomendada cautela com as doses usadas principalmente em doentes anticoagulados⁽⁶⁾. Resultados de estudos efetuados demonstraram que o tratamento com doses elevadas de vitamina E induz aumentos significativos na pressão sistólica e diastólica, pressão de pulso e frequência cardíaca⁽⁵³⁾. Este resultado é motivo de preocupação e é reforçado pela meta-análise *Miller et al.*⁽⁵⁴⁾ que demonstrou um aumento da taxa de mortalidade por todas as causas em doentes que tomam altas doses de suplementos de vitamina E⁽⁵⁴⁾.

Apesar dos dados apresentados, os estudos de grande dimensão, randomizados e controlados por placebo realizados até ao momento, não conseguiram comprovar os efeitos benéficos da vitamina E na prevenção da diabetes e das suas complicações⁽⁴⁾. Duas hipóteses são colocadas para esta falha, uma é que são utilizadas doses baixas de vitamina E, outra é que são usados nos ensaios clínicos pessoas de média idade e idosos, que já estão numa fase avançada da doença, sendo os efeitos da vitamina E mais aparentes em pacientes com lesões precoces⁽⁶⁾.

Assim, com base em todos os resultados apresentados, não se pode recomendar a suplementação com vitamina E no sentido da prevenção e tratamento da DM.

3.1.9.4. Vitamina C

A vitamina C é uma vitamina hidrofílica que participa na regeneração da vitamina E. Sendo uma vitamina tanto com propriedades antioxidantes como pró-oxidantes, é um micronutriente cujo papel no tratamento da diabetes *mellitus* permanece controverso^(4,6). Fontes de vitamina C são as laranjas, limões, kiwis, entre outras frutas.

Um estudo longitudinal (1993-2005) de *Harding et al.*⁽⁵⁵⁾, verificou uma forte associação inversa entre os níveis plasmáticos da vitamina C e o risco de desenvolver DM em adultos de origem europeia⁽⁵⁵⁾. O mesmo estudo demonstrou que o aumento da ingestão de vegetais está associado, apesar de em menor grau, a uma diminuição do risco de DM⁽⁵⁵⁾. Um outro estudo realizado em indivíduos de nacionalidade americana, verificou que os níveis plasmáticos circulantes de vitamina C estavam diminuídos em diabéticos⁽⁵⁶⁾.

Vários ensaios clínicos efetuados com a suplementação de vitamina C tiveram resultados conflitantes entre si⁽⁴⁾. Num ensaio realizado em indivíduos diabéticos, na qual foram administrados suplementos orais de vitamina C, ocorreu um declínio nos níveis plasmáticos radicais livres, a qual foi associado uma melhoria na taxa de eliminação da glicose⁽⁴⁾. Num outro ensaio clínico, a administração de vitamina E e C melhorou a função endotelial⁽⁴⁾.

No entanto, um ensaio clínico realizado com 109 diabéticos americanos, que tomaram suplementos com altas doses de vitamina C (800 mg/dia), não verificou qualquer melhoria na

disfunção endotelial ou na resistência à insulina, não tendo sequer restabelecido completamente os valores plasmáticos deficitários de vitamina C nestes indivíduos⁽⁵⁷⁾.

Um outro estudo longitudinal realizado durante 15 anos com mulheres diabéticas pós-menopausa, sugeriu que a suplementação com vitamina C poderia aumentar o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares. No entanto, este risco apenas se fazia notar em indivíduos que ingeriam 300 mg ou mais de suplemento de vitamina C⁽⁵⁸⁾.

Os resultados negativos de alguns estudos poderão ser explicados pela utilização de doses demasiado elevadas de suplemento de vitamina C e pela falta de equilíbrio entre os antioxidantes e outros agentes redox que existem nos alimentos, mas que estão em falta nos suplementos vitamínicos⁽⁴⁾.

Assim, podemos concluir com base nos resultados apresentados até ao momento, a suplementação com vitamina C em populações diabéticas é muito controversa e ainda não pode ser recomendada. No entanto, uma dieta rica em frutas e vegetais deve ser recomendada a todos os indivíduos da população devido aos benefícios cardiometabólicos reconhecidos.

3.1.9.5. Cálcio e vitamina D

A vitamina D e a homeostase do cálcio estão associadas a uma variedade de doenças não músculo-esqueléticas como diabetes *mellitus*, obesidade e hipertensão⁽⁴⁾. A vitamina D é uma vitamina lipofílica com propriedades antioxidantes, obtida através de fontes dietéticas (p.ex. derivados do leite e óleos de fígado de peixe) e que pode ser sintetizada na pele humana por exposição à radiação ultravioleta.

Diversos estudos realizados indicaram que a deficiência em vitamina D pode predispor à intolerância à glicose e à secreção alterada de insulina, aumentando o risco de desenvolver DM tipo 2⁽⁵⁹⁾. Os mecanismos por trás destas alterações podem ser através da ativação do recetor da vitamina D ou através do metabolismo do cálcio⁽⁵⁹⁾.

Num estudo *in vitro*, demonstrou-se que as células β pancreáticas expressam um recetor da vitamina D, possuem a enzima 1 α -hidroxilase, e respondem ao calcitriol com um aumento da secreção de insulina⁽⁶⁰⁾.

Outro estudo realizado em ratos, demonstrou que a administração de uma única dose de calcitriol, em ratos com deficiência de vitamina D, aumentava a secreção de insulina e diminuía os níveis de glicose sanguínea⁽⁶¹⁾.

O mecanismo de ação do calcitriol sobre a secreção de insulina envolve o cálcio e a hormona paratiróideia (PTH)⁽⁴⁾. Ao colocarmos células β pancreáticas com calcitriol existe um aumento

significativo dos níveis de cálcio citosólico, levando ao aumento da secreção de insulina⁽⁴⁾. Estudos revelaram que valores continuamente elevados de PTH endógena influenciam negativamente a sensibilidade à insulina e a homeostasia da glicose⁽⁶²⁾.

Estudos realizados sobre o cálcio e os produtos lácteos sugeriram que estes poderiam atuar indiretamente no metabolismo da glicose através do seu efeito anti obesidade, algo que seria desejável na prevenção da diabetes *mellitus* tipo 2⁽⁴⁾.

Um estudo longitudinal realizado em indivíduos com tolerância normal à glicose e com intolerância à glicose durante 7 anos, demonstrou não haver qualquer benefício na administração diária de 1000 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D⁽⁶³⁾. Colocou-se a hipótese que uma dose mais elevada seria necessária para produzir efeitos positivos⁽⁶³⁾.

Um estudo prospetivo da *Nurses' Health Study*, realizado ao longo de 20 anos, comparou um grupo de mulheres com ingestões diárias mais altas de cálcio e vitamina D (1200 mg de cálcio + 800 UI vitamina D) com um grupo de mulheres com ingestões diárias mais baixas (600 mg de cálcio + 400 UI vitamina D)⁽⁶⁴⁾. O estudo verificou que o grupo com ingestões mais altas tinha uma diminuição de 33% de risco de contrair DM⁽⁶⁴⁾.

Um outro ensaio randomizado, duplamente-cego e controlado por placebo realizado com suplementação diária de 700 UI de vitamina D e 500 mg de cálcio ao longo de 3 anos, verificou uma diminuição significativa dos valores de glicémia em jejum e na resistência à insulina em adultos caucasianos com intolerância à glicose⁽⁶⁵⁾.

Em suma, existem motivos para aconselhar uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D em indivíduos em risco de DM. No entanto, ainda não existem dados suficientes para demonstrar o papel da suplementação destes nutrientes na prevenção primária de DM tipo 2. Os estudos realizados até ao momento falharam na avaliação da eficácia das propriedades antioxidantes do cálcio e da vitamina D ao nível do controlo glicémico na DM.

3.1.10. Resumo dos antioxidantes

Tabela 1: Resumo dos efeitos dos antioxidantes.

Composto	Origem	Tipo de amostra	Efeitos
Banaba	Família <i>Lythraceae</i> Espécie <i>lagerstroemia speciosa</i>	Humanos e Ratos	↑GLUT4 membrana plasmática ↑Glicólise ↑Frutose-2,6-bifosfato ↓Gliconeogénese ↓Glicémia ↓Proteína quinase A ↓AMP cíclico
Feno-grego	Família <i>Fabaceae</i> Espécie <i>trigonella foenum-graecum</i>	Humanos	↑GLUT4 membrana plasmática ↑Insulina e sua sensibilidade ↑Fosforilação da Akt ↓Hb A1c ↓Glicémia
Ginseng	Família <i>Araliaceae.</i> Espécie <i>Ginseng</i>	Humanos e Ratos	↑GLUT4 membrana plasmática ↑Peptídeo C ↑Insulina e sua sensibilidade ↓Absorção intestinal de HC ↓Hb A1c ↓Glicémia
Canela	Espécies: <i>C. aromaticum</i> , <i>C. cassia</i> e <i>C. zeylanicum</i>	Humanos e Ratos	↑Glicogénio hepático e muscular ↑GLUT4 membrana plasmática ↑Insulina e sua sensibilidade ↓Gliconeogénese ↓Atividade α -glicosidase e α -amilase
Ácido α-Lipóico	Carne, vegetais e leveduras da cerveja	Humanos e Ratos	↑GLUT4 ↑Recetor da insulina ↑Glutathiona ↑Captação de glicose ↑IRS1 ↓ROS
Polifenóis da oliveira	Folha e fruto da oliveira	Humanos	↓ROS ↓Adiponogénese ↓Gordura
Polifenóis do chá	Chá verde, chá preto	In vitro e animais	↓ROS ↓Glicémia pós-prandial

			↓Atividade α -glicosidase
Polifenóis do cacau	Chocolate	Ratos	↓ROS ↓Atividade α -glicosidase e α -amilase ↓Peroxidação lipídica
Ácido clorogénico	Café	Humanos e Hamsters	↑GPL-1 ↓ROS ↓Atividade α -glicosidase ↓Utilização gordura ↓Oxidação LDH ↓Oxidação dos ácidos nucleicos
Polifenóis dos citrinos	Laranja, tangerina, entre outros citrinos	Ratos	↓Glicémia ↓Hb A1c ↓Colesterol total e triglicéridos ↓Leptina
Isoflavonas	Leguminosas (ex.soja)	Humanos	↓ROS ↓Risco DM nas mulheres
Resveratrol	Amendoins, uvas e plantas tais como: <i>polygonum cuspidatum</i>	Humanos	↓ROS ↓NAPH oxidase ↓Glicose ↓Hb A1c ↓Insulina ↓PCR
Curcumina	Família <i>Zingiberaceae</i> . Espécie <i>Curcuma longa</i>	Ratos	↑Sensibilidade à insulina ↑Insulina ↑Lipoproteína Lipase ↓VEGF na retina ↓Glicosúria ↓Glicémia ↓Hb A1c
Vitamina B7	Carne e vegetais de folha verde	Células Humanas	↑Recetor da insulina ↑Glicocinase hepática ↓PEPCK hepática
Vitamina A	Carne e vegetais	Humanos	↓Glicémia em jejum
Vitamina E	Vegetais de folha verde, óleos vegetais, fígado e gema de ovo	Humanos e Ratos	↑Defesas antioxidantes ↓Hb A1c ↓Proteína Quinase C ↓Peroxidação Lipídica
Vitamina C	Laranjas, limões, morangos, kiwis, entre outros	Humanos	↑Taxa de eliminação de glicose ↓ROS ↓Risco de DM
Vitamina D	Leite, óleo de fígado e de peixe	Humanos e Cobaias	↑Insulina ↓Glicémia ↓Risco de DM

3.2. Os antioxidantes nas complicações associadas à Diabetes

3.2.1. Complicações microvasculares

3.2.1.1. Retinopatia diabética

A retinopatia diabética é uma das principais causas de cegueira nos adultos. A ocorrência da retinopatia diabética depende da duração da diabetes, ocorrendo raramente nos primeiros anos, aumentando depois a sua incidência ao longo dos anos. As razões que levam a esta complicação são o dano microvascular, o edema dos vasos sanguíneos e o extravasamento de fluido. Se a retinopatia diabética não for prevenida, existe um crescimento de novos vasos e por último acaba por ocorrer o descolamento da retina⁽²⁾.

A retina humana tem um alto conteúdo de ácidos gordos polinsaturados, uma alta taxa de captação de oxigénio e uma alta taxa de oxidação da glicose. Estes factos fazem com que a retina seja muito suscetível ao *stress* oxidativo. A correlação entre os valores da glicémia, o *stress* oxidativo e as alterações na homeostasia redox é o principal fator na patogénese da retinopatia diabética⁽²⁾.

O *stress* oxidativo não é apenas importante no desenvolvimento da retinopatia diabética, mas também na resistência ao *stress* após o bom controlo glicémico. As razões apontadas para a permanência do *stress* oxidativo são a acumulação de moléculas danificadas e as ROS serem bastante difíceis de remover⁽²⁾.

A hemoglobina glicada é um bom marcador tanto para o diagnóstico e como para o prognóstico das complicações da diabetes, por exemplo uma redução de uma unidade no valor de HbA1c pode reduzir o risco de retinopatia diabética em 30%⁽³⁶⁾.

Na diabetes, as enzimas de defesa antioxidantes responsáveis pela eliminação dos radicais livres e pela homeostasia redox estão diminuídas ao nível da retina⁽²⁾. Os antioxidantes intracelulares encontram-se também diminuídos, sendo responsáveis pela eliminação das ROS e pela modelação do estado redox intracelular⁽²⁾. Além disso, os antioxidantes não enzimáticos, como a vitamina C, E e β -carotenos estão diminuídos durante o *stress* oxidativo presente na hiperglicemia. Assim, este conjunto de fatores leva ao aumento da quantidade de radicais livres presentes na retina⁽²⁾.

Um bom marcador de homeostasia oxidativa e antioxidante é o 8-isoprostano, estando os seus níveis aumentados durante a hipóxia induzida pela retinopatia diabética⁽³⁶⁾. O resveratrol diminui os níveis de 8-isoprostano tanto no sangue como nos tecidos da retina, demonstrando assim os seus efeitos antioxidantes⁽³⁶⁾.

Estudos realizados em ratos diabéticos demonstraram a eficácia da curcumina na supressão do aparecimento de cataratas associadas à diabetes através da reversão das alterações induzidas pela peroxidação lipídica, glutathiona reduzida e enzimas antioxidantes^(42,66).

Um estudo em ratos diabéticos realizado por *Suryanarayana et al.*⁽⁶⁶⁾ revelou que a curcumina minimiza o *stress* osmótico através da regulação da via Poliol. Além disso, demonstrou-se que o uso de curcumina diminuía a agregação e a não solubilidade das proteínas da lente induzida pelo estado de hiperglicemia⁽⁶⁶⁾. Outro estudo feito por *Premamand et al.*⁽⁶⁷⁾ mostrou que a curcumina induzia a apoptose das células endoteliais da retina humana através da inibição da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), da formação de ROS e translocação de proteína quinase C $\beta 2$ (PKC- $\beta 2$) mediada pelo VEGF⁽⁶⁷⁾. Assim, a curcumina contraria o efeito proliferativo das células endoteliais induzida pela hiperglicemia⁽⁶⁷⁾.

Em suma, as pessoas com diabetes devem fazer uma dieta variada e rica em vitaminas e minerais de forma a ajudar o sistema redox a combater o *stress* oxidativo associado à DM.

3.2.1.2. Neuropatia diabética

Mais de 50% dos diabéticos desenvolve neuropatia e deterioração dos nervos, que leva a falência do sistema nervoso autónomo e periférico⁽²⁾. A neuropatia diabética é responsável por uma diminuição da qualidade de vida e a uma elevada morbidade e mortalidade, sendo a principal causa de amputação e falência do sistema nervoso autónomo^(2,68). A diminuição da percepção sensitiva está associada à formação de úlceras e ao desenvolvimento de dor neuropática. A neuropatia está associada à diabetes *mellitus* tipo 1 e 2, o que sugere um mecanismo etiológico comum baseado na hiperglicemia crónica⁽⁴⁾.

Na neuropatia diabética, as alterações estruturais ocorrem tanto nas fibras mielinizadas como nas não mielinizadas, sendo a regeneração nervosa inadequada a principal causa para a seu aparecimento⁽⁴⁾. A perda progressiva de fibras nervosas pode ser avaliada por métodos não invasivos através de testes de função nervosa tais como: eletrofisiologia, testes quantitativos sensoriais e testes de função autónoma⁽⁴⁾.

A diabetes leva à acumulação de superóxidos e AGE'S, ao aumento da atividade da via poliol e da proteína quinase C e ao fluxo de hexamina, que são os fatores desencadeantes para a progressiva disfunção celular⁽²⁾. Ao nível dos nervos, a disfunção metabólica e vascular leva a uma disfunção neuronal e perda do suporte neurotrófico⁽²⁾.

Estudos realizados em animais diabéticos demonstraram que o fator de crescimento nervoso (NGF), a neurotrofina 3 (NT3) e o fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-1) tinham os seus valores diminuídos, e estavam correlacionados com a presença de neuropatia⁽²⁾.

Em alguns estudos, verificou-se que o uso de antioxidantes isolados, como vitamina E e vitamina C, podia alterar o balanço dos antioxidantes das células e sugerindo que devia-se optar pela conjugação de diversos antioxidantes⁽²⁾.

A dor neuropática associada aos diabéticos é muito difícil de tratar e raramente cede à terapia analgésica. Antioxidantes, como o ácido α -lipóico e vitamina E, foram considerados benéficos no tratamento da dor neuropática⁽⁶⁸⁾.

As vitaminas B1, B6 e B12 têm sido utilizadas empiricamente no tratamento da dor neuropática, apesar dos seus benefícios ainda serem duvidosos⁽⁴⁾. O uso do complexo de vitamina B e a metilcobalamina pura têm mostrado efeitos benéficos sobre os sintomas somáticos da neuropatia diabética como dor e parestesias⁽⁴⁾. No entanto, apenas a terapia com vitamina B12 melhorou os sintomas autónomos⁽⁴⁾. Quando avaliamos os efeitos sobre a perceção, vibração e os testes eletrofisiológicos, os resultados com os antioxidantes não foram muito consistentes⁽⁴⁾.

Em suma, ensaios clínicos randomizados, duplamente-cegos são necessários para confirmar os benefícios da utilização da vitamina B12 sobre a neuropatia diabética. Assim, não podemos recomendar os suplementos de vitamina B12 como opção preventiva ou terapêutica na neuropatia diabética⁽⁴⁾.

O ácido lipóico ao promover a regeneração das fibras e ao estimular a produção de fatores de crescimento nervoso, poderá ter um papel na prevenção da disfunção nervosa nas pessoas com diabetes⁽⁶⁾. Ensaios clínicos demonstraram que a administração de ácido lipóico durante 4-24 meses levava à redução dos défices neuropáticos e melhorava a condução nervosa motora e sensitiva nos membros inferiores^(69,70).

Um estudo randomizado, duplamente-cego controlado por placebo de *Rajanandh et al.*⁽⁶⁸⁾ sobre a utilização da vitamina E no controlo da dor neuropática e da qualidade de vida dos pacientes diabéticos, mostrou que não existe ainda nenhum tratamento eficaz no controlo do desenvolvimento e progressão da neuropatia diabética. No entanto, o estudo demonstrou que nos pacientes com 50 anos a terapia com vitamina E resultava numa diminuição da dor após 12 semanas em comparação com o grupo controlo⁽⁶⁸⁾. O estudo mostrou que a terapia com vitamina E tinha que ser longa para ter efeitos positivos⁽⁶⁸⁾. Apesar de demonstrar efeitos positivos no controlo da dor, as alterações ao nível da qualidade de vida dos doentes não foram evidentes⁽⁶⁸⁾. Assim, o estudo concluiu que os profissionais de saúde devem incentivar os doentes com défices de vitamina E, a reforçar a ingestão da mesma, quer por suplementos vitamínicos quer por alimentos saudáveis ricos em vitaminas⁽⁶⁸⁾.

3.2.1.3. Nefropatia diabética

A nefropatia diabética é um síndrome clínico caracterizado por uma albuminúria persistente, um declínio progressivo da taxa de filtração glomerular e uma elevação da tensão arterial, sendo uma das principais causas de doença renal crónica atualmente⁽⁴²⁾. Esta complicação da diabetes está associada a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade mundiais.

De acordo com estudos efetuados, as espécies reativas de oxigénio são o principal agente responsável pelos danos glomerulares. A hiperglicemia causa danos glomerulares não só pelas ROS que produz, mas também pela atenuação da ação das enzimas eliminadoras das ROS⁽²⁾. O *stress* oxidativo já existe no rim mesmo antes dos sinais clínicos da nefropatia, demonstrando o papel fundamental que as ROS têm no seu desenvolvimento⁽²⁾.

Níveis elevados de peróxidos de lípidos no plasma, urina e túbulos renais, bem como albuminúria, que é um marcador de glomerulopatia, podem ocorrer nas pessoas diabéticas⁽²⁾. Este facto sugere que o *stress* oxidativo está aumentado nos rins diabéticos⁽²⁾. As lesões renais típicas são o espessamento da membrana basal com expansão do mesângio, que leva à diminuição da taxa de filtração renal e à glomerulosclerose difusa⁽²⁾.

A hiperglicemia induz um *stress* oxidativo que desempenha um papel fundamental na expansão mesangial e na produção de colagénio, podendo ser prevenidas através da vitamina E⁽²⁾. Durante a hiperglicemia, as células produzem espécies reativas de oxigénio e nitrogénio que levam à rutura de uma cadeia simples de ADN, o que aumenta os níveis de 8-hidroxi guanina e 8-hidroxideoxiguanina encontrados tanto no sangue como nos tecidos dos ratos diabéticos^(2,71). O dano nas cadeias de ADN pode ser diminuído pelo controlo da glicémia e pelo uso de antioxidantes como a vitamina E⁽⁷¹⁾.

A curcumina atua por diversos mecanismos na prevenção e diminuição dos danos renais inerentes à nefropatia diabética⁽⁴²⁾. As ações da curcumina passam por aumentar a depuração de ureia e creatinina e diminuir os níveis urinários de albumina e de algumas enzimas como a lactato desidrogenase, N-acetil-D-glicosaminidase, aspartato-aminotransferase, alanina-aminotransferase e fosfatases alcalina e ácidas⁽⁴²⁾.

Num ensaio clínico duplamente-cego, randomizado longitudinal conduzido em 30 indivíduos com DM tipo 2 foi administrado vitamina C (1250 mg/dia) e vitamina E (680 UI/dia) por um período de 4 semanas levando a uma redução na albuminúria⁽⁷²⁾. No estudo não houve alterações nos valores de creatinina, Hb A1c e tensão arterial nos indivíduos suplementados⁽⁷²⁾. Aguarda-se resultados de mais estudos em larga escala para se poder recomendar este tratamento na nefropatia diabética.

Alguns estudos sugerem que o tratamento com antioxidantes limita-se a eliminar os radicais livres produzidos pelo estado de hiperglicemia, recomendando apenas o seu uso no tratamento sintomático da nefropatia diabética⁽²⁾.

3.2.2. Complicações macrovasculares

Uma complicação frequente a longo prazo da diabetes é a doença macrovascular. A doença vascular diabética causa dano ao nível dos pequenos e dos grandes vasos sanguíneos do corpo humano⁽⁴²⁾.

Diversas evidências existem sobre os efeitos benéficos da curcumina na doença macrovascular diabética. Estudos realizados em miócitos de ratos diabéticos demonstraram que a curcumina modula a atividade das proteínas quinase C alfa e beta 2 e das proteínas-quinases ativadas por mitógenos (MAPK), bem como inibe o p300⁽⁷³⁾. Outra ação benéfica da curcumina é suprimir a acumulação de colagénio AGE e a reticulação do colagénio na cauda e na pele de ratos diabéticos⁽⁷⁴⁾. A curcumina reduz a sintetase do óxido nítrico endotelial (eNOS) e os níveis da sintetase induzível do óxido nítrico (iNOS)⁽⁴²⁾. Em estudos realizados em cobaias, a curcumina melhora a taxa de cicatrização de feridas e a disfunção endotelial através da sua atividade antioxidante e pela inibição da proteína quinase C (PKC)⁽⁴²⁾.

Outras ações também atribuídas a curcumina são: suprimir a regulação positiva da IL-8 induzida pela albumina glicada, impedir a acumulação de AGEs, atenuar a disfunção vascular induzida pela diabetes através da inibição da ciclooxigenase-2 (COX-2), NF-kB e PKC e pela proporção prostaglandinas/tromboxanos⁽⁴²⁾. Além disso, a curcumina aumentou a utilização da glicose, prevenindo assim a glicosilação proteica e a peroxidação lipídica ao nível dos eritrócitos expostos a altos níveis de glicose⁽⁴²⁾.

Ao nível da doença cardiovascular, a diabetes, como doença crónica, pode causar diversas complicações como: disfunção cardíaca, aterosclerose, microangiopatia, dano isquémico, cardiomiopatia e insuficiência cardíaca⁽³⁵⁾. Os mecanismos exatos pelos quais tais consequências acontecem não está completamente esclarecido, no entanto, sabe-se que está relacionado com os elevados níveis de glicose, a resistência à insulina, as alterações no perfil lipídico e ao síndrome metabólico⁽³⁵⁾.

Na população com diabetes *mellitus*, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte⁽⁴⁾. Sabendo que apenas os fatores de risco convencionais não explicam completamente as elevadas taxas de mortalidade, vários fatores de risco não convencionais têm sido investigados, entre eles a hiperhomocisteinémia⁽⁴⁾. Os mecanismos pelos quais a hiperhomocisteinémia pode causar doença cardiovascular nos indivíduos com DM não estão completamente esclarecido, mas pensa-se que seja devido à disfunção endotelial, ao

aumento do crescimento das células do músculo liso vascular, ao aumento da adesão plaquetária, à oxidação e deposição do LDL na parede arterial e à ativação da cascata de coagulação⁽⁴⁾.

Apesar de estudos apontarem para a relação consistente entre a frequência de doença macrovascular e os níveis de homocisteína no sangue circulante na população com DM tipo 2, ainda existem opiniões controversas sobre o papel da homocisteína como preditor de doença cardiovascular na população diabética⁽⁴⁾.

O estudo em ratos diabéticos de *Tappia et al.*⁽³⁵⁾ demonstrou que uma dieta enriquecida com suplementos de antioxidantes atenuava a necrose das células do miocárdio, melhorava o perfil lipídico e aumentava a função contráctil do miocárdio⁽³⁵⁾.

Neri et al.⁽⁷⁵⁾ realizou um ensaio clínico em grupos de indivíduos diabéticos tipo 2, indivíduos com tolerância à glicose reduzida e indivíduos saudáveis⁽⁷⁵⁾. O estudo verificou que após uma refeição rica em gorduras os valores de VCAM-1, malondialdeído (MDA), ox-LDL e o fator de von willebrans (vWF) eram mais elevados nos diabéticos e com tolerância à glicose reduzida em comparação com os indivíduos saudáveis⁽⁷⁵⁾. No entanto, quando se administrava diariamente, por um período de 15 dias, 300 mg de vitamina E, 250 mg de vitamina C e 600 mg de N- acetilcisteína, estas alterações pós-prandial eram reduzidas⁽⁷⁵⁾.

Um outro estudo realizado por *Matos et al.*⁽⁷⁶⁾ em coelhos, demonstrou que o resveratrol na dosagem de 2 mg/kg/dia reduzia significativamente o tamanho das placas de ateroma. Esta ação era devido ao facto de o resveratrol reduzir os níveis de VCAM-1, IL-6 e proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1)⁽⁷⁶⁾.

Até ao momento, pensa-se que a VCAM-1 possa contribuir para a formação da trombose venosa profunda e aterosclerose. Assim, uma vez que os antioxidantes diminuem os valores da VCAM-1, é possível que o seu uso possa prevenir a doença vascular nos diabéticos⁽³⁵⁾. Também ficou demonstrado que a administração de vitamina E em ratos diabéticos, poderia atenuar a disfunção cardíaca e defeitos ao nível subcelular⁽³⁵⁾.

Em modelos de ratos diabéticos, o tratamento com resveratrol restaurou a função contráctil cardíaca e reduziu a agregação plaquetária induzida pelos níveis de tromboxano B2 e trombina⁽³⁵⁾. Visto que a agregação plaquetária tem um papel importante no desenvolvimento de acidentes vasculares cerebrais, aterosclerose e enfarte, os investigadores descobriram que o uso de resveratrol de forma dose-dependente inibia em modelos experimentais a alta taxa de agregação plaquetária⁽³⁵⁾.

Uma causa de lesão isquémica no coração diabético tem sido o espasmo transitório tanto a nível da microcirculação como da macrocirculação⁽³⁵⁾. Alguns estudos experimentais têm demonstrado efeitos benéficos no uso de antioxidantes, ao protegerem o coração das lesões de isquemia e da cardiomiopatia hipertrófica, no entanto, os resultados dos ensaios clínicos não têm sido muito consistentes⁽³⁵⁾.

Segundo os estudos, o uso generalizado de suplementos vitamínicos do complexo B não foi recomendado tendo em vista a redução das complicações vasculares⁽⁴⁾. Apesar de não existirem evidências definitivas do benefício em baixar os níveis de homocisteína, os pacientes em alto risco de desenvolver doença cardiovascular devem ser aconselhados a garantir o aporte necessário de ácido fólico e vitaminas B6 e B12 na sua dieta⁽⁴⁾.

Assim como recomendação geral, os estudos aconselham os doentes com DM a ter uma dieta equilibrada e saudável, rica em frutas e vegetais de folha verde, grãos integrais e produtos lácteos sem gordura ou com baixo teor de gordura⁽⁴⁾.

Mais ensaios clínicos são necessários para determinar concretamente os efeitos dos antioxidantes naturais na prevenção de eventos cardiovasculares, uma vez que os ensaios até agora incluem grupos constituídos maioritariamente por indivíduos com doença cardiovascular ou renal pré-existente e um pequeno número de indivíduos com DM.

4. Discussão e Conclusões

Sendo a diabetes *mellitus* tipo 2 uma doença associada ao *stress* oxidativo aumentado, a terapia com antioxidantes pode representar um enorme potencial coadjuvante ao tratamento farmacológico com o objetivo de melhorar o metabolismo da glicose.

Na literatura analisada, existe uma grande discrepância quanto à eficácia da utilização dos antioxidantes. Se por vezes estudos experimentais demonstraram eficácia dos antioxidantes, quando passaram aos ensaios clínicos, essa eficácia já não foi totalmente comprovada.

Apesar dos benefícios aparentes de alguns antioxidantes, em estudos experimentais e em determinados ensaios clínicos, dados mais consistentes são necessários quanto ao seu benefício na terapia da DM. Além disso, em vários estudos analisados, num determinado conjunto de antioxidantes, não foi possível avaliar de forma independente os efeitos benéficos das propriedades antioxidantes versus das propriedades hipoglicémicas no controlo glicémico em indivíduos com DM.

Em contraste com resultados consistentes de estudos e ensaios clínicos realizados sobre os efeitos benéficos no metabolismo da glicose do consumo de dietas com alguns macronutrientes, tal como baixo teor de gordura total, de gordura saturada e de colesterol, em relação à utilização de suplementos vitamínicos e minerais, nos indivíduos em risco ou com DM não foi estabelecida nenhuma recomendação.

No que diz respeito à prevenção da DM tipo 2, através da modificação dietética ou da suplementação com micronutrientes, as evidências atuais não permitem qualquer recomendação particular para os minerais ou as vitaminas. A história clínica detalhada e análises clínicas dos níveis de micronutrientes podem ser bastantes úteis, particularmente nos doentes que tem mau controlo metabólico. Assim, os pacientes com DM que tenham deficiência de micronutrientes subjacentes devem fazer suplementação dos mesmos.

Com base na informação atual, as recomendações dietéticas para as pessoas com DM são idênticas às das pessoas não diabéticas. No entanto, os doentes devem ser encorajados a obter os nutrientes principalmente de fontes naturais ou de alimentos fortificados em vez de recorrer aos suplementos alimentares. A suplementação dietética rotineira com vitaminas e minerais não está normalmente recomendada devido à ausência de evidência científica quanto aos seus benefícios e segurança a longo prazo nos diabéticos, como anteriormente referido. Assim, é recomendado uma dieta saudável para os indivíduos em risco ou com DM, que deve incluir abundância em frutas, legumes e produtos lácteos de baixo teor em gordura e baixo teor em sódio.

Um facto que é necessário ter em conta quando se realizam os processos de investigação é que o processo de manipulação dos alimentos por vezes altera o seu conteúdo de

antioxidantes. Um caso específico é os polifenóis que tem uma elevada atividade antioxidante e antidiabética, no entanto, quando são adquiridos através da dieta, o seu efeito pode não ser o mesmo. Não podemos esquecer que uma das principais fontes de AGE's é o consumo de alimentos processados pelo calor, porque a exposição prolongada dos alimentos às altas temperaturas, como no processo de cozedura, uma quantidade significativa de AGE's é formada.

No sentido de esclarecer o papel e a utilidade de certos antioxidantes para a prevenção e tratamento dos indivíduos com diabetes *mellitus*, novos estudos para esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos associados a cada antioxidante devem ser realizados. Estudos que avaliem os efeitos das propriedades antioxidantes ao nível da diminuição do *stress* oxidativo na DM, e suas consequências no controlo glicémico são necessários. Para tal, poderá ser necessário, por vezes, utilizar apenas alguns constituintes com propriedades antioxidantes das plantas e não o composto como um todo, tentando assim, analisar de forma separada e independente as propriedades antioxidantes das hipoglicémicas.

Alguns estudos futuros poderão testar diferentes formulações e vias de administração de compostos e suplementos, para verificar quais deles tem maior eficácia no controlo da glicémia e das complicações da DM. Mais ensaios clínicos que avaliem a eficácia da conjugação da terapêutica farmacológica juntamente com a terapêutica antioxidante poderão ser interessantes, podendo assim, realçar o efeito coadjuvante que os antioxidantes podem ter no controlo da DM.

Além disso, é necessário elaborar ensaios clínicos randomizados, duplamente-cegos controlados por placebo, com amostras de maior dimensão e a decorrer num maior período de tempo, para definir com precisão o valor e o lugar dos suplementos antioxidantes na prevenção e gestão da diabetes. Estas novas investigações são também necessárias para poder estabelecer eficácias e perfis de segurança dos antioxidantes.

Uma investigação importante, para avaliar o papel dos antioxidantes naturais na prevenção da diabetes, seria elaboração de estudos duplamente-cegos, controlados por placebo, realizados ao longo do tempo, em indivíduos com intolerância à glicose. Assim, poderíamos avaliar se existiriam diferenças estatísticas significativas nas taxas de desenvolvimento de diabetes entre o grupo controlo e o grupo que tomava suplementos de antioxidantes naturais.

Mais estudos são também necessários para estabelecer o papel dos antioxidantes naturais da prevenção e gestão das complicações da DM. Para tal efeito, alguns ensaios clínicos, duplamente-cegos, realizados em diabéticos sem lesões de órgão alvo, com seguimento ao longo de vários anos, suplementados com alguns antioxidantes, poderão ser bastantes úteis no estabelecimento dos benefícios dos antioxidantes naturais na prevenção das complicações da DM.

Outro ponto importante, é que a suplementação com apenas um antioxidante poderá não ter grande impacto no controlo e gestão da DM, mas suplementos com um conjunto de determinados antioxidantes, em determinadas doses e posologias poderá ter mais efeitos benéficos. Para tal, alguns ensaios clínicos com a conjugação de alguns antioxidantes naturais, poderão ser realizados em diabéticos, para determinar os benefícios da utilização conjunta de determinados antioxidantes na DM.

Em suma, apesar de todos os estudos realizados até ao momento demonstrarem alguns benefícios de determinados antioxidantes no controlo e gestão da diabetes, mais estudos são necessários no futuro para se poder estabelecer algum tipo de recomendação para o seu uso no tratamento e prevenção da diabetes.

5. Bibliografia

1. Kouzi SA, Yang S, Nuzum DS, Dirks-Naylor AJ. Natural supplements for improving insulin sensitivity and glucose uptake in skeletal muscle. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2015;7(1):94-106.
2. Rahimi-Madiseh M, Malekpour-Tehrani A, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(9):825-31.
3. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. *Diabetes: Factos e Números- Ano de 2014*. 2015. 1-64 p.
4. Martini LA, Catania AS, Ferreira SRG. Role of vitamins and minerals in prevention and management of type 2 diabetes *mellitus*. *Nutr Rev*. 2010;68(6):341-54.
5. Umeno A, Horie M, Murotomi K, Nakajima Y, Yoshida Y. Antioxidative and antidiabetic effects of natural polyphenols and isoflavones. *Molecules*. 2016;21(6):1-8.
6. Bonnefont-Rousselot D. The Role of Antioxidant Micronutrients in the Prevention of Diabetic Complications. *Treat Endocrinol*. 2004;3(1):41-52.
7. Iura TM, Toh YI, Aneko TK, Eda NU, Shida TI, Ukushima MF, et al. Corosolic Acid Induces GLUT4 Translocation in Genetically Type 2 Diabetic Mice. *Biol Pharm Bull*. 2004;27(7):1103-5.
8. Shi L, Zhang W, Zhou Y, Zhang Y, Li J, Hu L, et al. Corosolic acid stimulates glucose uptake via enhancing insulin receptor phosphorylation. *Eur J Pharmacol*. 2008;584(1):21-9.
9. Yamada K, Hosokawa M, Fujimoto S, Fujiwara H. Effect of corosolic acid on gluconeogenesis in rat liver. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(1):48-55.
10. Sauvaire Y, Petit P, Broca C, Manteghetti M, Baissac Y, Fernandez-alvarez J, et al. 4-Hydroxyisoleucine: A Novel Amino Acid Potentiator of Insulin Secretion. *Diabetes*. 1998;47(2):206-10.
11. Jaiswal N, Maurya CK. 4-Hydroxyisoleucine stimulates glucose uptake by increasing surface GLUT4 level in skeletal muscle cells via phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway. *Eur J Nutr*. 2012;51(7):893-8.
12. Haber SL, Keonavong J. Alternative Therapies Fenugreek use in patients with diabetes *mellitus*. *Am J Heal Pharm*. 2013;70(14):1196-203.
13. Joo H, Lee Y, Kyu S, Seok E, Kim H. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves insulin sensitivity and attenuates the development of diabetes in Otsuka Long-Evans

- Tokushima fatty rats. *Metabolism*. 2009;58(8):1170-7.
14. Lee H, Lee O, Kim K, Lee B. Ginsenoside Rg1 Promotes Glucose Uptake Through Activated AMPK Pathway in Insulin-resistant Muscle Cells. *Phyther Res*. 2011;26(7):1017-22.
 15. Sen S, Querques MA, Chakrabarti S. North American Ginseng (*Panax quinquefolius*) Prevents Hyperglycemia and Associated Pancreatic Abnormalities in Diabetes. *J Med Food*. 2013;16(7):587-92.
 16. Vuksan V, Sievenpiper JL, Koo VYY, Francis T. American Ginseng (*Panax quinquefolius* L) Reduces Postprandial Glycemia in Nondiabetic Subjects and Subjects With Type 2 Diabetes *Mellitus*. *J Intern Med*. 2000;160(7):1009-13.
 17. Shapiro K, Gong WC. Natural products used for diabetes. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002;42(2):217-26.
 18. Anand P, Murali KY, Tandon V, Murthy PS, Chandra R. Chemico-Biological Interactions Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase , phosphoenolpyruvate carboxykinase , and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chem Biol Interact*. 2010;186(1):72-81.
 19. Absalan A, Mohiti-Ardakani J, Hadinedoushan H KM. Hydro-Alcoholic Cinnamon Extract, Enhances Glucose Transporter Isotype-4 Translocation from Intracellular Compartments into the Cytoplasmic Membrane of C2C12 Myotubes. *Indian J Clin Biochem*. 2012;27(4):351-6.
 20. Allen RW, Coleman CI. Cinnamon Use in Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2013;11(5):452-9.
 21. Diesel B, Kulhanek-Heinze S, Höltje M, Brandt B, Höltje HD, Vollmar AM KA. Alpha-lipoic acid as a directly binding activator of the insulin receptor: protection from hepatocyte apoptosis. *Biochemistry*. 2007;46(8):2146-55.
 22. Han D, Handelman G, Marcocci L, Sen CK, Roy S, Kobuchi H, et al. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cystine utilization. *BioFactors*. 1997;6(3):321-38.
 23. Konrad D, Somwar R, Sweeney G, Yaworsky K, Hayashi M, Ramlal T, et al. The Antihyperglycemic Drug alfa-Lipoic Acid Stimulates Glucose Uptake via Both GLUT4 Translocation and GLUT4 Activation. *Diabetes*. 2001;50(6):1464-71.
 24. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, Samigullin R, Tritschler H, Munzel U, Maus J, Schütte K DP. Efficacy and Safety of Antioxidant 4 Years in Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2054-60.
 25. Castro MD De. Oleuropein enhances osteoblastogenesis and inhibits adipogenesis : the

- effect on differentiation in stem cells derived from bone marrow. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):675-84.
26. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids , olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis.* 2014;13:1-15.
 27. Takahashi M, Miyashita M, Suzuki K, Bae S, Kim H, Wakisaka T, et al. Acute ingestion of catechin-rich green tea improves postprandial glucose status and increases serum thioredoxin concentrations in postmenopausal women. *Br J Nutr.* 2014;112(9):1542-50.
 28. Miyata Y, Tamaru S, Tanaka T, Tamaya K, Matsui T, Nagata Y, et al. Theflavins and Theasinensin A Derived from Fermented Tea Have Antihyperglycemic and Hypotriacylglycerolemic Effects in KK - A Mice and Sprague–Dawley Rats. *J Agric Food Chem.* 2013;61(39):9366-72.
 29. Oboh G, Ademosun AO, Ademiluyi AO, Omojokun OS, Nwanna EE, Longe KO. In Vitro Studies on the Antioxidant Property and Inhibition of Alfa -Amylase , Alfa -Glucosidase , and Angiotensin I-Converting Enzyme by Polyphenol-Rich Extracts from Cocoa (*Theobroma cacao*) Bean. *Patholog Res Int.* 2014;1-6.
 30. Jokura H, Watanabe I, Umeda M, Hase T, Shimotoyodome A. Coffee polyphenol consumption improves postprandial hyperglycemia associated with impaired vascular endothelial function in healthy male adults. *Nutr Res.* 2015;35(10):873-81.
 31. Li SY, Chang CQ, Ma FY, Yu CL. Modulating Effects of Chlorogenic Acid on Lipids and Glucose Metabolism and Expression of Hepatic Peroxisome Proliferator-activated Receptor- alfa in Golden Hamsters Fed on High Fat Diet. *Biomed Environ Sci.* 2009;22(2):122-9.
 32. Kiyama SA, Atsumata SK, Uzuki KS, Akaya YN, Shimi YI, Ehara MU. Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects of Hesperidin and Cyclodextrin-Clathrated Hesperetin in Goto-Kakizaki Rats with Type 2 Diabetes. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2009;73(12):2779-82.
 33. Mulvihill EE, Assini JM, Lee JK, Allister EM, Sutherland BG, Koppes JB, et al. Nobiletin Attenuates VLDL Overproduction, Dyslipidemia, and Atherosclerosis in Mice With Diet-Induced Insulin Resistance. *Diabetes.* 2011;60(5):1446-57.
 34. Ko K, Kim C, Ahn Y, Park S, Kim Y, Park JK, et al. Plasma isoflavone concentration is associated with decreased risk of type 2 diabetes in Korean women but not men : results from the Korean Genome and Epidemiology Study. *Diabetologia.* 2014;58(4):726-35.
 35. Xu YJ, Tappia PS, Neki NS, Dhalla NS. Prevention of diabetes-induced cardiovascular complications upon treatment with antioxidants. *Heart Fail Rev.* 2014;19(1):113-21.

36. Carrizzo A, Forte M, Damato A, Trimarco V, Salzano F, Bartolo M, et al. Antioxidant effects of resveratrol in cardiovascular, cerebral and metabolic diseases. *Food Chem Toxicol.* 2013;61:215-26.
37. Vecchione C, Gentile MT, Aretini A, Marino G. A novel mechanism of action for statins against diabetes-induced oxidative stress. *Diabetologia.* 2007;50(4):874-80.
38. Shah AM, Channon KM. Free radicals and redox signalling in cardiovascular disease. *Heart.* 2004;90(5):486-7.
39. Zhang H, Zhang J, Ungvari Z, Zhang C. Resveratrol improves endothelial function: role of TNF α and vascular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;29(8):1164-71.
40. Soufi FG, Mohammad-nejad D, Ahmadi H. Resveratrol improves diabetic retinopathy possibly through oxidative stress - nuclear factor kB - apoptosis pathway. *Pharmacol Reports.* 2012;64(6):1505-14.
41. Epelbaum J, Aujard F, Pifferi F, Marchal J. Effects of Chronic Calorie Restriction or Dietary Resveratrol Supplementation on Insulin Sensitivity Markers in a Primate, *Microcebus murinus*. *PLoS One.* 2012;7(3):1-8.
42. Zhang D-W, Fu M, Gao S-H, Liu J-L. Curcumin and Diabetes: A Systematic Review. *Hindawi Publ Corp.* 2013;1-16.
43. Weisberg SP, Leibel R, Tororiello DV. Dietary Curcumin Significantly Improves Obesity-Associated Inflammation and Diabetes in Mouse Models of Diabesity. *Endocrinology.* 2008;149(7):3549-58.
44. Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M, Sashida Y, Takahashi K, Kawada T, Nakagawa K, Kitahara M. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem.* 2005;53(4):959-63.
45. Nishizono S, Hayami T, Ikeda I, Imaizumi K. Protection Against the Diabetogenic Effect of Feeding tert-Butylhydroquinone to Rats Prior to the Administration of Streptozotocin. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2000;64(6):1153-8.
46. Li Y, Hassan YI, Moriyama H, Zemleni J. Holocarboxylase synthetase interacts physically with euchromatic histone-lysine N-methyltransferase, linking histone biotinylation with methylation events. *J Nutr Biochem.* 2013;24(8):1446-52.
47. Basualdo CG, Wein EE, Basu TK, Basualdo CG, Wein EE, Basu TK. Vitamin A (retinol) status of first nation adults with non-insulin-dependent diabetes *mellitus*. *J Am Coll Nutr.* 1997;16(1):39-45.
48. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol

- binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Publ Gr.* 2005;436(7049):356-62.
49. Czernichow S, Couthouis A, Bertrais S, Vergnaud A, Dauchet L, Galan P, et al. Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU . VI . MAX) study in France : association with dietary intake and. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):395-9.
 50. Sena CM, Nunes E, Gomes A, Santos MS, Proença T, Martins MI, et al. Supplementation of coenzyme Q 10 and α -tocopherol lowers glycated hemoglobin level and lipid peroxidation in pancreas of diabetic rats. *Nutr Res.* 2008;28(2):113-21.
 51. Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B, Pogue J, Yi Q, Zinman B, Bosch J, Dagenais G, Mann JF, Gerstein HC. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care.* 2002;25(11):1919-27.
 52. Nwose EU, Jelinek HF, Richards RS, Keir PG. The “vitamin E regeneration system” (VERS) and an algorithm to justify antioxidant supplementation in diabetes--a hypothesis. *Med Hypotheses.* 2008;70(5):1002-8.
 53. Ward NC, Wu JHY, Clarke MW, Puddey IB, Burke V, Croft KD, et al. The effect of vitamin E on blood pressure in individuals with type 2 diabetes : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens.* 2007;25(1):227-34.
 54. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37-46.
 55. Harding AH, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw K, Luben R, Welch A, Forouhi NG. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes *mellitus*: the European prospective investigation of cancer -Norfolk prospective study. *Am Med Assoc.* 2008;168(14):1493-9.
 56. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes.* 2003;52(9):2346-52.
 57. Chen H, Karne RJ, Hall G, Campia U, Panza JA, Iii ROC, et al. High-dose oral vitamin C partially replenishes vitamin C levels in patients with Type 2 diabetes and low vitamin C levels but does not improve endothelial dysfunction or insulin resistance. *AJP-Heart Circ Physiol.* 2006;290(1):137-45.
 58. Lee D, Folsom AR, Harnack L, Halliwell B, Jacobs DR Jr. Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? *Am Soc Clin Nutr.*

2004;80(5):1194-200.

59. Mauricio D, Palomer X, Gonza JM. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes *mellitus*. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(3):185-97.
60. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM GG. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*. 1980;209(4458):823-5.
61. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology*. 1987;120(4):1490-7.
62. Anastasilakis AD, Efstathiadou Z, Plevraki E, Koukoulis GN, Slavakis A, Kita M, et al. Effect of Exogenous Intermittent Recombinant Human PTH 1 - 34 Administration and Chronic Endogenous Parathyroid Hormone Excess on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity. *Horm Metab Res*. 2008;40(10):702-7.
63. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, Larson JC, Manson JE, Margolis KL, Siscovick DS, Weiss NS; Women's Health Initiative Investigators. Calcium Plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Incident Diabetes in the Women ' s Health Initiative. *Diabetes Care*. 2008;31(4):701-7.
64. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Vitamin D and Calcium Intake in Relation to Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*. 2006;29(3):650-6.
65. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Blood Glucose and Markers of Inflammation in Nondiabetic. *Diabetes Care*. 2007;30(4):980-6.
66. Suryanarayana P, Saraswat M, Mrudula T, Krishna TP. Curcumin and Turmeric Delay Streptozotocin-Induced Diabetic Cataract in Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(6):2092-9.
67. Premanand C, Rema M, Sameer MZ. Effect of Curcumin on Proliferation of Human Retinal Endothelial Cells under In Vitro Conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(5):2179-84.
68. Rajanandh MG, Kosey S, Prathiksha G. Assessment of antioxidant supplementation on the neuropathic pain score and quality of life in diabetic neuropathy patients - A randomized controlled study. *Pharmacol Reports*. 2014;66(1):44-8.
69. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA. Alfa-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany : Current evidence from clinical trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(7):421-30.
70. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, Kerum G, Malessa

- R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1296-301.
71. Park KS, Kim JH, Kim MS, Kim JM, Kim SK, Choi JY, Chung MH, Han B, Kim SY, Lee HK. Effects of insulin and antioxidant on plasma 8-hydroxyguanine and tissue 8-hydroxydeoxyguanosine in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2001;50(12):2837-41.
72. Gaede P, Poulsen HE, Parving HH, Pederson O. Double-blind , randomised study of the effect of combined treatment with vitamin C and E on albuminuria in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2001;18(9):756-60.
73. Feng B, Chen S, Chiu J, George B, Chakrabarti S. Regulation of cardiomyocyte hypertrophy in diabetes at the transcriptional level. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294(6):1119-26.
74. Sajithlal GB, Chithra P, Chandrakasan G. Effect of Curcumin on the Advanced Glycation and Cross-linking of Collagen in Diabetic Rats. *Biochem Pharmacol*. 1998;56(12):1607-14.
75. Neri S, Signorelli SS, Torrisi B, Pulvirenti D, Mauceri B, Abate G, et al. Effects of antioxidant supplementation on postprandial oxidative *stress* and endothelial dysfunction: a single-blind, 15-day clinical trial in patients with untreated type 2 diabetes, subjects with impaired glucose tolerance, and healthy controls. *Clin Ther*. 2005;27(11):1764-73.
76. Matos RS, Andréa L, Baroncini V, Précoma LB, Winter G, Caron HL, et al. Resveratrol causes antiatherogenic effects in an animal model of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(2):136-42.