

AJES - FACULDADE NOROESTE DO MATO GROSSO
BACHARELADO EM FARMÁCIA

MIQUÉIAS MACHADO PEREIRA

O USO DE FLAVONOIDES NO TRATAMENTO DO
DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

Juína-MT

2020

AJES - FACULDADE NOROESTE DO MATO GROSSO
BACHARELADO EM FARMÁCIA

MIQUÉIAS MACHADO PEREIRA

O USO DE FLAVONOIDES NO TRATAMENTO DO
DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

Artigo apresentado ao curso de Bacharelado em Farmácia, da Faculdade do Noroeste de Mato Grosso, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob orientação do Prof. Dr. Gleison Daion Piovezana Bossolani.

Juína-MT
2020

AJES - FACULDADE NOROESTE DE MATO GROSSO

BACHARELADO EM FARMÁCIA

PEREIRA; Miquéias Machado. **O USO DE FLAVONOIDES NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2.** (Trabalho de Conclusão de Curso) AJES - Faculdade Noroeste de Mato Grosso, Juína - MT, 2020.

Data da defesa: ____/____/____.

MEMBROS COMPONENTES DA BANCA EXAMINADORA:

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Gleison Daion Piovezana Bossolani
AJES/JUÍNA

Membro Titular: Prof. Dr. Robson Borba de Freitas
AJES/JUÍNA

Membro Titular: Prof. Dra. Tatiele Estefani Schonholzer
AJES/JUÍNA

Local: Associação Juinense de Ensino Superior

AJES - Faculdade Noroeste de Mato Grosso

AJES - Unidade Sede, Juína – MT

DECLARAÇÃO DO AUTOR

Eu, MIQUÉIAS MACHADO PEREIRA, DECLARO e AUTORIZO, para fins de pesquisas acadêmica, didática ou técnico-científica, que este Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado, O USO DE FLAVONOIDES NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2, pode ser parcialmente utilizado, desde que se faça referência à fonte e ao autor.

Autorizo, ainda, a sua publicação pela AJES, ou por quem dela receber a delegação, desde que também seja feita referências à fonte e ao autor.

Juína – MT, ___/___/___.

Miquéias Machado Pereira

O USO DE FLAVONOIDES NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

Miquéias Machado Pereira ¹

Gleison Daion Piovezana Bossolani ²

RESUMO

O diabetes *mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico complexo e sistêmico caracterizado por aumento da hiperglicemia e estresse oxidativo, resultante de deficiências na secreção de insulina e/ou em sua ação. Os flavonoides são substâncias antioxidantes capazes de anular os efeitos dos radicais livres oriundos do metabolismo celular, impedindo a peroxidação lipídica. O Presente trabalho tem por objetivo descrever a importância da suplementação com flavonoides de pacientes com DM tipo 2, diminuindo os efeitos sistêmicos e prejudiciais das doenças causada pelo aumento de radicais livres. As pesquisas foram realizadas nas principais bases de dados gratuita disponíveis, sendo elas a Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Buscador Google Acadêmico (GOOGLE SCHOLAR). Para a pesquisa utilizaram-se os seguintes descritores: Diabetes *mellitus*, complicações do diabetes, hiperglicemia, flavonoides e antioxidante. Foi utilizado 14 artigos como base. No DM tipo 2 o principal mecanismo de desenvolvimento da doença é por meio da resistência à insulina. A hiperglicemia crônica facilita o surgimento espécies reativas de oxigênio, estes está intimamente ligado a complicações macrovasculares e microvasculares. A ação antioxidante dos flavonoides se dá por meio de sua ação sequestrante de radicais livres, quelante de íons metálicos e estabilização de membrana. Desta forma os resultados obtidos poderão auxiliar no tratamento convencional de pacientes diabéticos por meio de alimentos naturais ricos em flavonoides, ajudando na prevenção de complicações do diabetes, como as doenças cardiovasculares, neurológicas e nefropatias.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*; complicações do diabetes; hiperglicemia; flavonoides; antioxidante.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a complex and systemic metabolic disorder characterized by increased hyperglycemia and oxidative stress, resulting from deficiencies in insulin secretion and / or its action. Flavonoids are antioxidant substances capable of canceling the effects of free radicals from cellular metabolism, preventing lipid peroxidation. The present work aims to describe the importance of supplementation with flavonoids of patients with type 2 DM,

¹ PEREIRA, Miquéias Machado: Acadêmico do Curso de Bacharelado em Farmácia da Faculdade Noroeste de Mato Grosso. E-mail: miqueiasmachado.pereira@hotmail.com

² BOSSOLANI, Gleison Daion Piovezana: Professor Doutor do Curso de Bacharelado em Farmácia da Faculdade Noroeste de Mato Grosso. Orientador. E-mail: gleisondpb@gmail.com

decreasing the systemic and harmful effects of diseases caused by the increase in free radicals. The searches were carried out in the main free databases available, namely the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Virtual Health Library (VHL), Google Scholar Search (GOOGLE SCHOLAR). The following descriptors were used for the research: Diabetes mellitus, diabetes complications, hyperglycemia, flavonoids and antioxidants. 14 articles were used as the basis. In type 2 DM, the main mechanism of disease development is through insulin resistance. Chronic hyperglycemia facilitates the emergence of reactive oxygen species, these are closely linked to macrovascular and microvascular complications. The antioxidant action of flavonoids occurs through their scavenging action of free radicals, metal ion chelation and membrane stabilization. In this way, the results obtained may assist in the conventional treatment of diabetic patients by means of natural foods rich in flavonoids, helping in the prevention of diabetes complications, such as cardiovascular, neurological diseases and kidney diseases.

Keywords: Diabetes mellitus; diabetes complications; hyperglycemia; flavonoids; antioxidant.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico complexo e sistêmico caracterizado por aumento da glicemia e estresse oxidativo, resultante de deficiências na secreção de insulina e/ou em sua ação (MCLELLAN *et al.*, 2007; GROSS *et al.*, 2002). Os diferentes tipos de diabetes podem levar a complicações sérias, como problemas cardiovasculares, insuficiência renal crônica, perda de membros, cegueira e aumenta as chances de abortos (SILVA *et al.*, 2008). O aumento da hiperglicemia geralmente acarreta perda de peso, sede, fome, suor excessivo, visão turva, poliúria e cetoacidose metabólica. E quando não tratado esse estado hiperglicêmico hiperosmolar, pode levar o indivíduo a convulsões, coma e até a morte (GROSS *et al.*, 2002).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o DM é uma síndrome de múltiplas etiologias, e suas complicações crônicas afetam a qualidade de vida e compromete a produtividade. Em 2014, aproximadamente 422 milhões de pessoas adultas apresentavam diabetes, enquanto em 1980, estimava-se em 108 milhões de diabéticos, passando de 4,5% para 8,5% da população mundial, dessa forma demonstrando um aumento significativo dessa doença metabólica.

O DM gera elevados custos diretos e indiretos para o estado, e nos últimos anos vem sofrendo aumento significativo passando a ser considerado um problema de saúde pública (SILVA *et al.*, 2008). O DM tipo 1 é considerado é uma doença autoimune que causa a destruição das células beta do pâncreas e o DM tipo 2 ocorre devido principalmente a resistência

do organismo à ação da insulina (GROSS *et al.*, 2002). A alta taxa de incidência do DM tipo 2 faz com que a mesma esteja entre as principais doenças que acomete os humanos. Possivelmente, pode estar relacionada a mudanças de hábitos e fatores ambientais. A considerável taxa de morbidade e mortalidade que estão ligados à patologia causa impactos econômicos e sociais no mundo inteiro (BARBOSA *et al.*, 2009; OMS, 2016).

Os pacientes DM tipo 2 possuem dificuldade na captação de glicose pelas células, decorrente da concentração insuficiente de insulina. Quando esse quadro perdura por longo período, ocorre a hipofunção de células do beta do pâncreas, diminuindo a produção de insulina pelo pâncreas, que por sua vez, pode estimular ainda mais a resistência insulina (MARTINS *et al.*, 2014). Diversos estudos atualmente correlacionam a hiperglicemia com o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que leva a uma diminuição na quantidade de antioxidantes intracelulares e, conseqüentemente resulta em uma significativa produção de EROs circulantes. Quando há um desequilíbrio entre a capacidade antioxidante do organismo e a produção de espécies reativas surge o estresse oxidativo e, o aumento da glicemia no diabetes causa estresse oxidativo (REIS, 2008).

O organismo possui um sistema de defesa contra as alterações causadas pelos radicais livres e EROs, que pode ser antioxidante enzimática ou não enzimática. As enzimas como a catalase, glutathione redutase, glutathione transferase e superóxido dismutase, podem ter seus níveis reduzidos, proporcionando a intensificação do estresse oxidativo. Os antioxidantes não enzimáticos incluem substâncias capazes de quelar metais e neutralizar os radicais livres e EROs (BARBOSA *et al.*, 2009; SILVA *et al.*, 2008; REIS, 2008).

Os radicais livres e EROs formados podem interagir com as proteínas, lipídios e ácidos nucléicos, podendo causar alterações significativas, tais como mutações DNA (SILVA *et al.*, 2008; REIS, 2008). Assim, controlar o estresse oxidativo é um fator determinante para diminuir a progressão das complicações diabéticas por meio do uso de substâncias antioxidantes, tais como o uso de compostos pertencentes ao grupo dos flavonoides. Além deste grupo de substâncias apresentarem a capacidade de neutralizar radicais livres por suas ações antioxidantes, também apresentam ação antidiabética (NEGRI, 2005).

Os antioxidantes são substâncias capazes de anular os efeitos dos radicais livres oriundos da metabolização celular, impedindo a peroxidação lipídica. A peroxidação lipídica é uma cascata de processos bioquímicos provocados por radicais livres, que capturam elétrons de ácidos graxos insaturados presentes nas membranas celulares e propagada por radicais

peroxilas, resultando na formação de hidroperóxidos lipídicos e aldeídos. Esse processo interfere na estrutura da célula, altera a permeabilidade, troca de metabólitos e sucessivas lesões que podem resultar na morte celular (LIMA; ABDALLA, 2001).

Os flavonoides são encontrados em frutas, grãos, folhas, flores e vegetais, como cebola, brócolis, maçã, cereja, morango, couve, vagem, nozes e em especiarias. Também são encontrados em bebidas como vinho, chá preto e cerveja. A quercetina é o flavonoide mais abundante nos alimentos consumidos pelo homem, encontrada nos alimentos citados acima, com destaque para a cebola, maçã e brócolis que apresentam a maior quantidade desse composto (BEHLING, 2004; ALVES *et al.*, 2004).

A proposta deste estudo é descrever a importância da suplementação com flavonoides de pacientes com DM tipo 2 para diminuir os efeitos sistêmicos e prejudiciais das doenças causada pelo aumento de radicais livres.

Baseado nas propriedades antidiabéticas dos flavonoides acima descritos, este trabalho visa investigar os mecanismos e os efeitos dos flavonoides em reduzir os efeitos prejudiciais do diabetes principalmente pelo acúmulo de radicais livres e EROs no organismo. Como citado anteriormente, os flavonoides têm um grande potencial antioxidante, diminuindo as concentrações de EROs e radicais livres circulantes, produzidos durante os processos biológicos vitais. Os radicais livres e os EROs são responsáveis pelo agravamento do quadro hiperglicêmico, quando tratados adequadamente há regressão no quadro hiperglicêmico e previne o surgimento de doenças associadas ao diabetes. Como os flavonoides são provenientes de vegetais, as fibras presentes neles podem retardar a absorção de carboidratos e diminuir os níveis plasmáticos de glicose, contribuindo para a redução da glicemia.

METODOLOGIA

Para a obtenção dos dados foi utilizado o processo metodológico do tipo revisão bibliográfica narrativa, com buscas realizadas entre março e julho de 2020. Diversos artigos e dissertações foram utilizados para formular os resultados e respostas acerca da problematização apresentada neste trabalho. As pesquisas foram realizadas nas principais bases de dados gratuitas disponíveis, sendo elas a Scientific Electronic Library Online (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Buscador Google Acadêmico (GOOGLE SCHOLAR).

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos foram publicação em português nos últimos 20 anos, com foco nas complicações do diabetes relacionadas com os radicais livres, e/ou ação dos flavonoides na sobre os efeitos dos radicais e/ou efeitos hipoglicemiantes. Foram excluídas as publicações que estavam incompletas, em outras línguas, duplicados e que não atendiam ao objetivo propostos. Utilizou-se operadores booleanos “AND” e “OR” com as seguintes palavras chaves para a pesquisa, Diabetes *mellitus*, complicações do diabetes, hiperglicemia, flavonoides e antioxidante.

Após realizar a leitura do título, quando pertinente, foi realizado a leitura do resumo e considerações finais de forma minuciosa. Os trabalhos que atenderam os requisitos foram selecionados e posteriormente incluídos na produção desse trabalho.

RESULTADOS

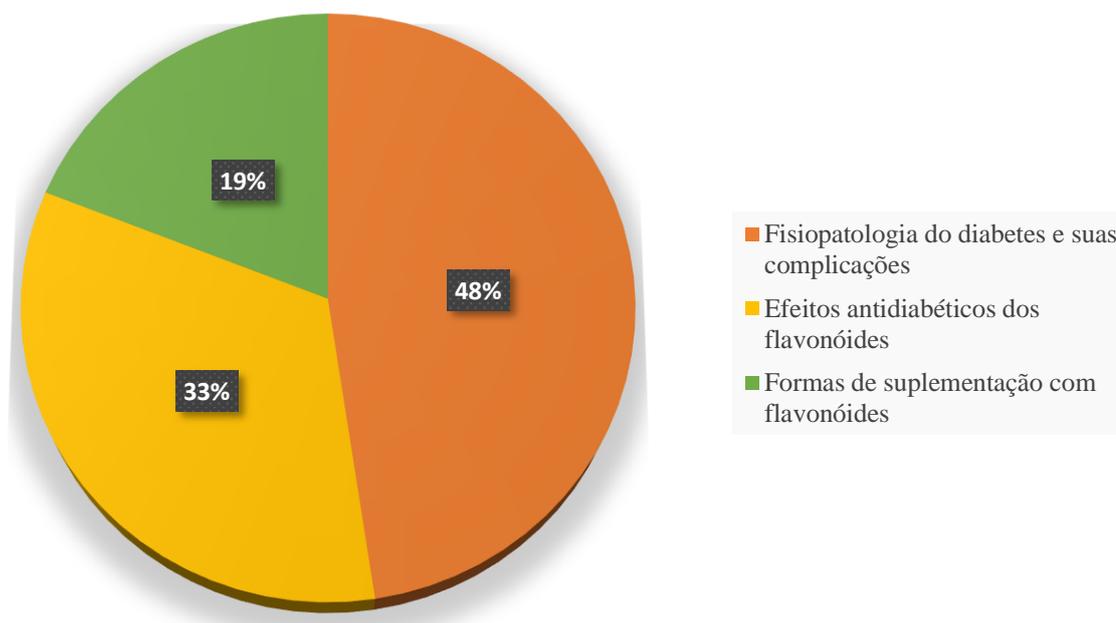
Na busca realizada foram encontrados 253 artigos, após fazer uma leitura minuciosa destes, foram excluídos os duplicados e incompletos, restando 64, que foram lidos individualmente. Ao final das análises, foram selecionados 14 artigos que atendiam aos critérios propostos para serem utilizados no trabalho.

Dos artigos 14 selecionados na revisão, 10 artigos discorriam sobre a fisiopatologia do diabetes, 7 artigos sobre os efeitos antidiabéticos dos flavonoides e 4 sobre as formas de suplementação. Para a escolha desses artigos, foi considerado os seguintes critérios: estudos publicados na íntegra, acesso livre, em português, salvo um documento publicado pela OMS em 2016, que explana sobre os aspectos gerais do diabetes.

No gráfico abaixo, mostra a distribuição dos artigos em porcentagem pelos tópicos propostos.

Gráfico 1 – estudos analisados.

ESTUDOS ANALISADOS



Fonte: Autoria própria, 2020.

DISCUSSÃO

O termo diabetes *mellitus* refere-se a alterações metabólicas que tem diversas origens. Ele é caracterizado pela alta taxa de glicose na corrente sanguínea, ligada à resistência da ação da insulina ou defeito na secreção da insulina. O DM é dividido em diversas categorias, mas as duas principais são: o DM tipo 1 nesse tipo por meio de processos autoimunes ocorre a destruição de células beta pancreáticas, quando surgem os primeiros sintomas, já foram destruídos cerca de 70 a 90% das células β . Então, estes pacientes precisam começar a fazer administração de insulina para regular a glicemia (OMS, 2016; FERREIRA *et al.*, 2011; MARTINS *et al.*, 2014);

O DM tipo 2 desenvolve-se mediante a resistência à insulina, no início da doença ocorre uma hiperinsulinemia compensatória, para aumentar a captação de glicose por células dependentes de insulina, no entanto, ocorre uma resistência à insulina que leva ao aumento da hiperglicemia. Com o tempo, as complicações podem levar a destruição das células β , quando há síntese de insulina é comprometida, pode ter que se fazer reposição de insulina, igual na DM tipo 1 (OMS, 2016; FERREIRA *et al.*, 2011; MARTINS *et al.*, 2014).

Fisiopatologia do DM tipo 2 e suas complicações

No DM tipo 2, o principal mecanismo de desenvolvimento da doença é por meio da resistência à insulina, ou seja, começa a ter uma diminuição de resposta aos estímulos das células dependente de insulina, induzindo um mecanismo compensatório, onde ocorre aumento sérico de insulina, que pode perdurar por meses ou anos. Neste tipo de DM, ocorre uma diminuição das células β pancreáticas, desse modo, a produção e a secreção de insulina serão afetadas (ROCHA *et al.*, 2006). Nesse período, ocorre a elevação dos níveis de glicose sérica, desencadeando macroangiopatias, doença arterial coronariana, doença vascular periférica – DVP e acidente vascular encefálico – AVE) e microangiopatias (retinopatia, nefropatia e neuropatia) (FERREIRA *et al.*, 2011).

Na fase aguda do DM, ocorre uma condição denominada cetoacidose diabética (CAD), que quando não tratado, pode causar danos metabólicos sucessivos. A CAD estimula a liberação de hormônios contrainsulínicos como o glucagon, o cortisol, as catecolaminas e o hormônio do crescimento. A liberação destes hormônios estimula a degradação de lipídeos e proteínas, síntese de glicose no fígado a partir de outros substratos como a o glicerol, degradação de glicogênio, liberando-os posteriormente na corrente sanguínea, levando a piora do quadro glicêmico (FERREIRA *et al.*, 2011; BARBOSA *et al.*, 2009; ROCHA *et al.*, 2006).

O desenvolvimento das complicações do diabetes pode ocorrer por diferentes vias, como a via das quinases, poliol, hexosamina e a principal a via dos AGEs (produtos finais de glicação avançados), ambas são estimuladas pela hiperglicemia. Entre essas complicações destaca-se nefropatias, cardiopatias, retinopatias e neuropatias (BARBOSA *et al.*, 2009; SILVA; COSTA, 2008).

A hiperglicemia crônica facilita o surgimento dos AGEs, estes estão intimamente ligados a complicações macrovasculares e microvasculares. São formados a partir da interação aminocarbonilo e açúcares redutores (glicose), lipídeos oxidados e proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucleicos (FERREIRA *et al.*, 2011). Os AGEs são proteínas ou lipídeos que se ligam a um açúcar oxidado formando uma macromolécula que contribui para o desenvolvimento da aterosclerose.

Os danos por meio dos AGEs ocorrem através de três mecanismos, o primeiro, a modificação estrutural intracelular, como a transcrição gênica. O segundo se dá pela interação dos AGEs com proteínas extracelulares, causando sua disfunção pela modificação de

sinalização entre molécula e célula. O terceiro, diz respeito a alteração de lipídios ou proteínas sanguíneas, que podem se ligar a receptores, produzindo citocinas inflamatórias (BARBOSA *et al.*, 2009; REIS *et al.*, 2008). Os efeitos dos AGEs ocorrem devido a modificação de propriedades químicas e funcionais de vários sistemas, devido a reações cruzadas de radicais livres com proteínas e receptores celulares, resultando em um processo de estresse oxidativo e mudanças morfofuncionais com aumento da expressão de citocinas inflamatórias, tais como TNF- α , IL-6 e IL-1 β (BARBOSA *et al.*, 2009).

No DM, ocorre uma disfunção no endotélio, que diminui a disponibilidade de óxido nítrico (NO), este por sua vez estimula guanilil ciclase solúvel a produzir GMP cíclico, que tem a função de fazer o relaxamento de todos os tipos de vasos. O NO quando lançado no lúmen inibe a agregação plaquetária e impede a adesão à parede vascular. A diminuição do NO acontece devido ao desacoplamento do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), onde a cadeia de transferência de elétrons é incompleta. Os elétrons são capturados por espécies de oxigênio molecular, formando superóxidos (FERREIRA *et al.*, 2011).

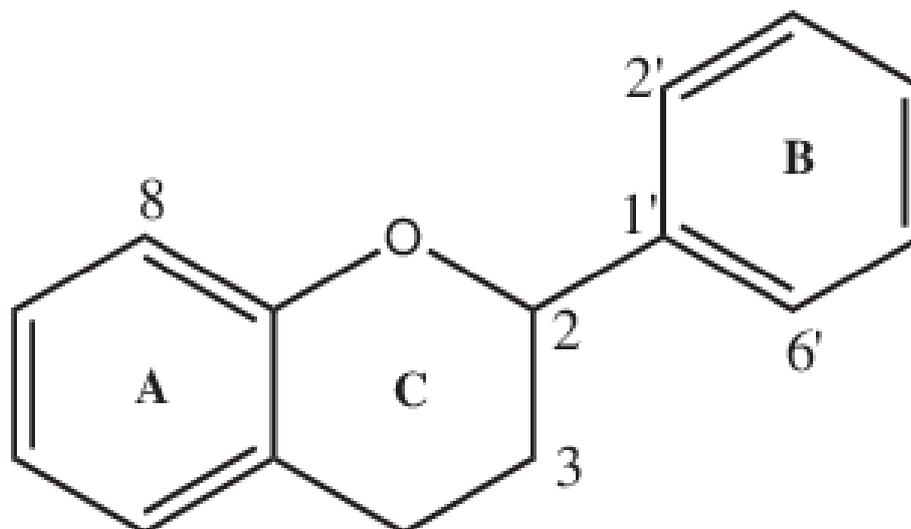
Os radicais livres apresentam grande instabilidade e elevada reatividade decorrente de um elétron desemparelhado presente na sua órbita externa, conferindo elevada reatividade tendo-se a ligar com outras biomoléculas, principalmente os lipídeos (REIS *et al.*, 2008).

Efeitos antidiabéticos dos flavonoides

A inserção de produtos alimentares na dieta humana de origem vegetal, tem sido muito estudado nos últimos anos, sendo que, vários deles apontam os alimentos vegetais como um potente protetor contra diversas doenças metabólicas, como o diabetes. Tal fato, está sendo associado ao grande teor de polifenóis contidos nos vegetais, sendo o que mais destaca no grupo dos polifenóis os são flavonoides (GROSSO *et al.*, 2017).

O termo flavonoides é utilizado para referir-se aos pigmentos de plantas derivados do benzo-g-pirona. É composto de um esqueleto de difenil propano (C₆C₃C₃) com dois anéis benzênicos (A e B) ligados a um anel pirano (C). Pertencem à classe de composto fenólicos e apresentam diferenças em sua estrutura química, o que confere a cada substância características individuais. São divididos em subclasses de acordo com o grau de oxidação do oxigênio heterocíclico em: flavonas, flavonóis, isoflavonas, antocianinas, flavanóis, proantocianidinas e flavononas, estilbenos e as lignanas (BEHLING *et al.*, 2004).

Figura 1- Estrutura básica dos flavonoides e numeração recomendada pela IUPAC.



Fonte: (FERREIRA; COLOMBO, 2011)

Os flavonoides são encontrados nas gimnospermas e angiospermas, nos frutos, cereais, flores, sementes, raízes, folhas, caules de vegetais, grãos, chás e vinhos. Atualmente os flavonoides tornaram-se substâncias de interesse para a comunidade científica, pois, alguns estudos atribuem aos flavonoides participação importante em atividades biológicas, tendo como principais efeitos os cardioprotetores, hipoglicemiantes e antioxidantes (BEHLING *et al.*, 2004; NEGRI, 2005).

Como exemplo de flavonoides, a quercetina é um dos compostos que mais se destaca, inclusive muito presente na dieta humana. As ações biológicas da molécula de quercetina podem ocorrer por inibir a formação de radicais livres pela neutralização dos ânions superóxido, assim como impedindo a formação de radicais hidroxil, propriedades quelantes e estabilizadora do ferro e a peroxidação lipídica (BEHLING *et al.*, 2004).

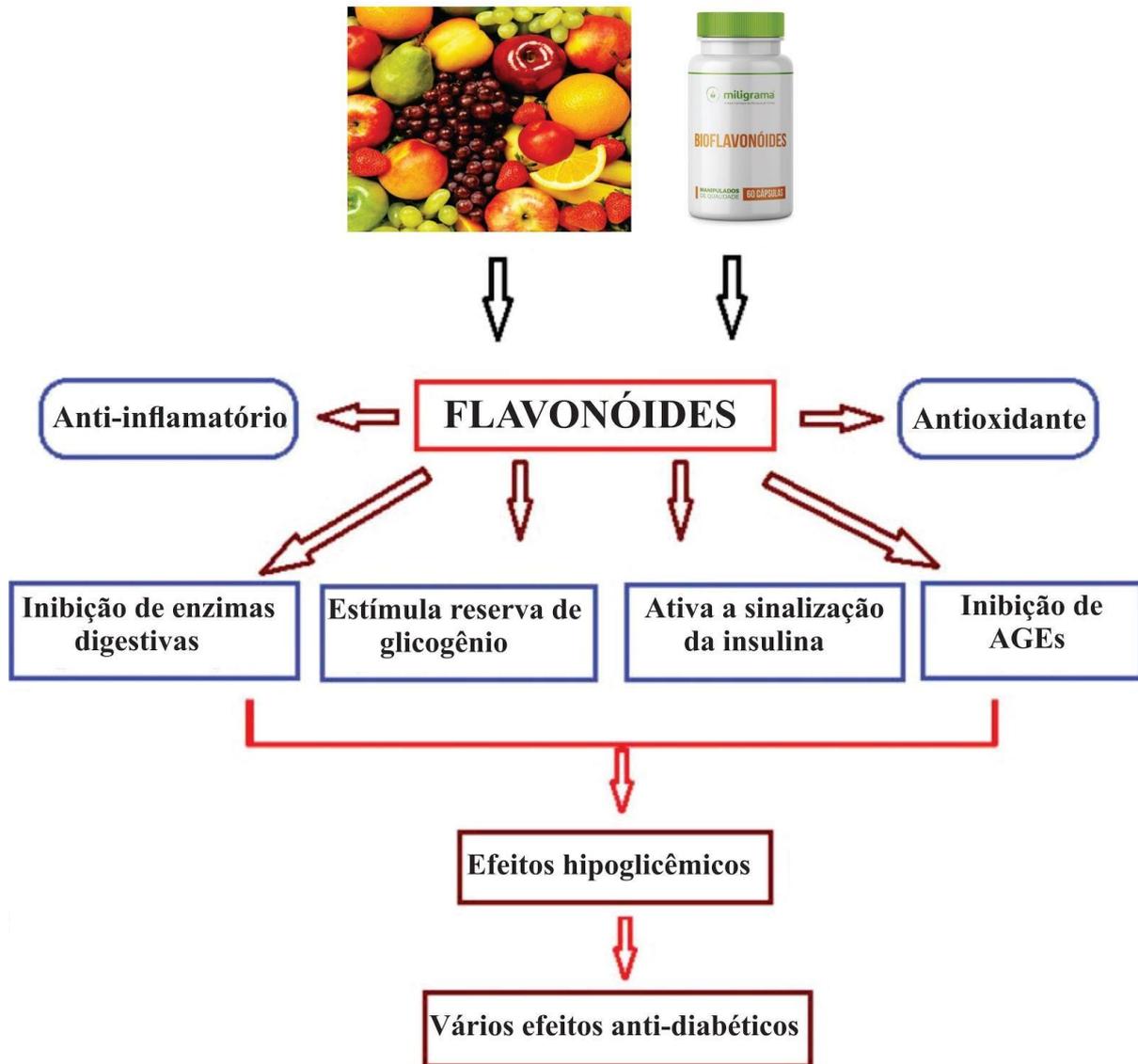
A ação antioxidante dos flavonoides se dá por meio de sua ação sequestrante de radicais livres, quelante de íons metálicos e estabilização de membrana. Eles são capazes de neutralizar os efeitos do radical hidroxil (HO^\cdot) e o ânion superóxido (O_2^-), resguardando os tecidos da ação dos radicais livres e peroxidação lipídica (BEHLING *et al.*, 2004; ALVES *et al.*, 2020; NEGRI, 2005).

Os flavonoides, principalmente a quercetina sequestra radicais de oxigênio, sendo eles átomos, íons ou moléculas que apresenta falta de um elétron na última órbita do oxigênio. Estes estão diretamente ligados a danos teciduais, pois iniciam a peroxidação lipídica. Alguns

mecanismos propostos para o efeito antioxidante dos flavonoides são: a) inibição do sistema enzimático produtor de EROs livres (ciclooxigenase, lipoxigenase ou xantina oxidase); b) quelação de íons metálicos que podem induzir a formação de radicais hidroxil pela Reação de Fenton ou Harber-Weis; c) sequestro de radicais livres; d) regulação positiva ou antioxidantes por induzir a fase II de enzimas como glutathione transferase que aumenta a excreção de espécies oxidadas ou e) estimulação de enzimas com propriedades antioxidantes, como a metalotioneína, que é uma proteína queladora de metais (BEHLING *et al.*, 2004).

Segundo Alves e seus colaboradores (2010) as propriedades antidiabéticas dos flavonoides podem estar relacionadas a indução da secreção de insulina, levando a regulação na captação de glicose pelo lúmen intestinal, em virtude da diminuição da digestão e absorção de carboidratos através da inibição da α -glicosidase e/ou da produção hepática de glicose. Os flavonoides também inibem a α -amilase e o transportador de glicose dependente de Na^{2+} (SGLT-1) no intestino.

Figura 2 - Mecanismos de ação antidiabéticos dos flavonoides.



Fonte: Modificado de Xiao *et al.*, 2017.

Formas de suplementação com flavonoides

Diversos estudos evidenciam que as frutas cítricas desempenham funções anti-inflamatórias, antioxidantes, hipoglicêmicas, hipolipidêmicas e anticarcinogênicas em modelos *in vivo* e *in vitro*. Suas propriedades são atribuídas a presença de carotenoides, vitamina C e aos flavonoides. Na laranja, além da vitamina C encontramos a hesperidina que apresenta diversas propriedades, sendo mais destacadas a hipolipemiantes, hipoglicêmicas e antioxidante. Aparentemente ela promove o controle da glicêmico por meio da modulação das enzimas

glicoquinase e glucose 6-fosfatase. A hesperidina está sendo associada a alterações genéticas, modulando enzimas reguladoras da quebra de glicose e gliconeogênese hepática, promovendo homeostase da glicose plasmática. Experimentos demonstraram aumento significativo de glicotransportadores, facilitando a sinalização celular de glicose e menor a resistência insulínica (OLIVEIRA e SANTOS, 2017).

Considerando o que foi apresentado, a inserção de alimentos ricos em flavonoides na dieta humana reduziria consideravelmente as chances de desenvolvimento do diabetes. Quando o indivíduo já desenvolveu a diabetes, os flavonoides ajudariam no controle hiperglicêmico e consequentemente o aparecimento de doenças ligadas a patologia. Diante disso a incorporação de diversos suplementos alimentares na dieta como, as frutas ricas em flavonoides destacam-se a acerola, caju, figo, goiaba, laranja, maçã, mamão, manga, morango, murici, pitanga, taperebá. Dentre as hortaliças, a alface, almeirão, cebola, couve, espinafre, pimentão, rúcula, salsa e tomate. Também os chás que são ricos em flavonoides, sendo eles os chás de boldo, camomila, chá verde, chá preto, erva cidreira, erva doce, erva mate, hortelã, maçã, mate e morango. Dentre (HUBER; RODRIGUEZ-AMAYA, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No DM, o controle da hiperglicemia é um fator crucial, pois está diretamente ligado as complicações neurológicas e vasculares decorrentes do estresse oxidativo. A alta concentração de EROs danifica as organelas e enzimas celulares, diminuindo o mecanismo de defesa antioxidante biológico, e consequente aumentando a peroxidação lipídica.

Dada a correlação entre a inflamação e o diabetes e o potencial protetor dos flavonoides contra os radicais livres, é plausível a inclusão substâncias ricas em flavonoides na dieta, tanto como um agente redutor de risco de desenvolvimento do DM, como um auxiliar no tratamento. Alguns estudos atribuem aos flavonoides a atividade de inibição de enzimas intestinais, responsáveis pela hidrólise de açúcares a glicose, retardando a absorção do mesmo, evitando assim um estado hiperglicêmico pós-prandial e picos de insulina.

Diversos estudos epidemiológicos trazem que em locais onde o consumo de frutas e vegetais são maiores, a incidência de doenças crônicas não transmissíveis, como o diabetes são menores. Pois as plantas são fontes de fitoquímicos biologicamente ativos, como os flavonoides, que vem sendo muito associado à proteção de sistemas biológicos, devido ao seu

poder antioxidante, inibindo assim, a peroxidação lipídica, que está fortemente ligada ao desenvolvimento de resistência à insulina e perda de funcionalidade de células β -pancreáticas.

Os resultados obtidos por meio das pesquisas reforçam a problemática desse estudo de que os flavonoides podem ser grandes aliados no combate à hiperglicemia no DM e prevenções de suas complicações, através da redução de absorção de carboidratos presentes na dieta. Em razão da grande variedade estrutural dos flavonoides e diversas funções biológica que podem ser alteradas com o uso dele. Apresenta-se com uma potente alternativa para o tratamento do diabetes. No entanto, ainda são necessários mais estudos, principalmente com seres humanos baseados em metodologias rigorosas e bem definidas, em virtude de ainda ter poucos estudos publicados em português.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. M. P.; *et al.* Aspectos gerais e abordagem terapêutica da quercetina sobre as complicações do diabetes causadas pelo estresse oxidativo. **Arquivo de Ciência e Saúde UNIPAR**, Umuarama, v. 14, n. 2, p. 179-186, maio/ago. 2010.

BARBOSA, J. H. P. *et al.* Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 22, n. 1, p. 113-124, fev. 2009.

BEHLING, E.B.; *et al.*, Flavonoide Quercetina: Aspectos gerais e ações biológicas. **Alimentos e Nutrição**, Araraquara, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2004.

BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 12, n. 2, pág. 123-130, agosto de 1999.

FERREIRA, C. H. A. COLOMBO, R. Validação de método e determinação espectrométrica dos flavonoides das folhas e do vinhoto da cana-de-açúcar e comparação com método CLAE-UV. **Quimica Nova**, Vol. 34, No. 9, 1651-1655, 2011.

FERREIRA, L. T. *et al.*, Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v.36, n. 3, p. 182-8, Set/Dez 2011.

GROSS, J. L. *et al.*, Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 16-26, fev. 2002.

HEIM, E., K.; TAGLIAFERRO, R., A., BOBILYA, J., D.; Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships” **Journal of Nutritional Biochemistry** 13, 572-584, 2002.

HUBER, L. S.; RODRIGUEZ-AMAYA, D. B. Flavonóis e flavonas: fontes brasileiras e Fatores que influenciam a composição em Alimentos. **Alimentos Nutrição**, Araraquara v.19, n.1, p. 97-108, jan./mar. 2008.

LIMA, É. S., ABDALLA, D. S. P., Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. vol. 37, n. 3, set./dez., 2001

MARTINS, J. S.; ABREU, L. S.; ABREU, I. C. M. E.. Prescrição dietoterápica rica em polifenóis: estratégia para o cuidado de pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2. **Revista Saúde Multidisciplinar - FAMA Mineiros/GO** - Vol. II, p. 82-94 – março de 2014.

MCLELLAN, K. C. P. *et al.*, Diabetes *mellitus* do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 20, n. 5, p. 515-524, out. 2007.

NEGRI, G..Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo, v. 41, n. 2, p. 121-142, jun. 2005.

OLIVEIRA, D. M.; SANTOS, D. Efeitos isolados e combinados da suplementação de flavonoides e exercício físico frente ao perfil bioquímico e oxidativo. **Nutrivisa – Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde**. V. 3, N. 3, pág. 161-171, nov.-fev. 2017.

REIS, J. S. *et al.*, Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 7, p. 1096-1105, out. 2008.

ROCHA, F. D. *et al.* Diabetes mellitus e estresse oxidativo: produtos naturais como alvo de novos modelos terapêuticos **Rev. Bras. Farm.**, 87(2): 49-54, 2006.

SILVA, N. R.; COSTA, C. E. M. A hiperglicemia e os mecanismos envolvidos nas disfunções vasculares do Diabetes *Mellitus*. **Arquivo Ciência Saúde Unipar**, Umuarama, v. 12, n. 3, p. 265-270, set./dez. 2008.

VALLE, I. F. A. **Análise do efeito dos flavonoides na resposta glicêmica e insulinêmica: uma revisão de literatura**. Brasília, 2016, 37 f. Dissertação (Trabalho de conclusão do curso de Nutrição da Universidade de Brasília) - Faculdade de Ciências da Saúde. Departamento de Nutrição.

World Health Organization. **Global report on diabetes**. In, 2016: 88.