

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**USO DA ANTOCIANINA NA ABORDAGEM TERAPEUTICA DA
DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**Belo Horizonte
2020**

ANA PAULA DE LIMA TEIXEIRA

**USO DA ANTOCIANINA NA ABORDAGEM TERAPEUTICA DA
DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Pós-graduação *Latu Sensu* em Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Andrea de Castro Perez

Belo Horizonte

2020

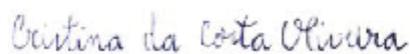
USO DA ANTOCIANINA NA ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ana Paula de Lima Teixeira

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia 20 de novembro de 2020,
pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



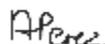
Prof. André Klein
Universidade Federal de Minas Gerais



Prof. Cristina da Costa Oliveira
Faculdade Santo Agostinho



Dr. Ives Charlie da Silva
Universidade de São Paulo



Prof. Andrea Castro Perez
Universidade Federal de Minas Gerais
Orientador

Curso de Especialização em Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 20 de novembro de 2020

AGRADECIMENTOS

Começo por agradecer primeiramente a Deus; por me abençoar; nos momentos mais difíceis, ter me guiado, sendo meu alicerce, para seguir em frente.

À meu marido Marco Antônio e aos meus filhos Anne e Lucca pelo apoio, compreensão e paciência demonstrada durante o período de estudo e do projeto.

Agradeço a minha orientadora Prof.^a Dr^a Andrea de Castro Perez por aceitar conduzir o meu trabalho de pesquisa.

A todos os meus professores do curso de farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais pela excelência da qualidade técnica de cada um.

A todas as colegas de curso, pela troca de experiências e pelo apoio e companheirismo.

À todos que contribuíram direta ou indiretamente para realização desse trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGLs - Ácido Graxos Livres

AMP - Monofosfato de Adenosina

ANTs - Antocianinas

Anvisa - Agencia Nacional de Vigilância Sanitária

ATP - Trifosfato de Adenosina

CAT - Enzima Catalase

DM - Diabetes Mellitus

DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

DPP-4 - Inibidor da Dipeptil Peptidase 4

EMA - Agência Europeia de Medicina

FDA - *Food and Drugs Administration (Administração de comidas e drogas)*

GLP-1 - Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1

GPX - Glutathione Peroxidase

GLUT - Transportador de Glicose

GLUT2 - Transportador de Glicose tipo 2

GLUT4 - Transportador de Glicose tipo 4

G6Pase - Glicose 6 Fosfatase

IDF - Federação Internacional de Diabetes

IL-6 - Interleucina-6

OS - Estresse Oxidativo

OMS - Organização Mundial da Saúde

PPAR- γ - Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes

SOD - Enzima Peróxido Dismutase

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Manutenção de níveis normais de glicose no sangue pelo pâncreas...	16
Figura 2 - Estrutura das ANTs mais comuns encontradas nos alimentos.....	18
Figura 3 - As antocianinas demonstraram potencial terapêutico no diabetes e distúrbios metabólicos, atuando através de diferentes vias e mecanismos	20
Figura 4 - O uso de nutracêuticos na prevenção é uma ferramenta de abordagem reversa proativa para condições de saúde pré-clínica.....	21

RESUMO

A diabetes mellitus atinge proporções epidêmicas, sendo um crescente problema de saúde pública. A terapia age com o intuito de regularizar os níveis de glicemia no organismo, prevenindo a evolução da doença e seus fatores de risco. Por isso, estudos sugerem que a introdução de alimentos ricos em antocianinas na dieta corrobora para a prevenir e tratar pessoas com diabetes mellitus tipo 2. As antocianinas são compostos vegetais, pertencentes ao numeroso grupo dos flavonoides que possuem propriedades benéficas como antioxidantes, anti-inflamatórios e protetor enzimático. As antocianinas atuam na regulação de diferentes alvos celulares como nos adipócitos, músculo esquelético e hepatócitos, provocando a homeostasia no metabolismo da glicose, diminuindo a resistência à insulina e a apoptose das células beta pancreáticas, a inflamação e o estresse oxidativo. Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), o Brasil é o 4º país com o maior número de diabéticos no mundo. Somando a uma população mundial de 415 milhões de diabéticos, sendo sua faixa etária entre pessoas de 20 a 79 anos, acometendo mais homens do que mulheres da população urbana, no Brasil são 14,3 milhões. O objetivo deste estudo foi revisar o uso das antocianinas no controle da diabetes mellitus à partir de uma revisão bibliográfica, utilizando palavras chaves acerca do tema. Os artigos serão avaliados conforme o objetivo do estudo.

Palavras-chave: Antocianinas; Diabetes Mellitus; Nutracêuticos

ABSTRACT

Diabetes mellitus has reached epidemic proportions and it is a health problem worldwide. A therapy to treat diabetes aims to regulate blood glucose levels preventing the development of the disease and its risk factors. Several studies suggest that the introduction of anthocyanin-rich foods in the diet corroborates to prevent and treat people with type 2 diabetes mellitus. Anthocyanins are organic compounds, belonging to the flavonoids class that have beneficial properties as antioxidants, anti-inflammatory and enzymatic protectors. Anthocyanins are believed to control different cellular targets such as adipocytes, skeletons and hepatocytes, restoring glucose homeostase, decreasing insulin resistance and apoptosis of pancreatic beta cells, inflammation and oxidative stress. According to the International Diabetes Federation (IDF), there are 415 million people in the world with diabetes, aging between 20 to 79 years. In Brazil, affecting more the urban population, there are 14.3 million. The aim of this study was to review the use of anthocyanins in the control of diabetes mellitus. The following keywords were used in this review.

Keywords: Anthocyanins; Diabetes mellitus; Nutraceuticals

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS	10
2.1	Objetivo Geral	10
2.2	Objetivos Específicos	10
3	METODOLOGIA	11
3.1	Bases de dados	11
3.2	Descritores	11
3.3	Período	11
3.4	Critérios de Inclusão e Exclusão	11
4	DESENVOLVIMENTO	13
4.1	Fisiopatologia da Diabetes	13
4.2	Regulação da Homeostase de Insulina e Glucagon	14
4.3	Farmacoterapia da DM2	14
4.4	Efeitos indesejáveis dos tratamentos convencionais	16
4.5	Antocianinas	16
4.6	Regulação do Diabetes pelas Antocianinas	18
4.7	Nutracêuticos	20
5	CONCLUSÃO	23
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

1 INTRODUÇÃO

De acordo com estudos da Organização Mundial da Saúde (OMS) até 2030 a DM será a 7ª causa principal de morte a nível mundial (MATHERS; LONCAR, 2006). O Brasil é o 4º país com o maior número de diabéticos no mundo, mais de 5,7 milhões de brasileiros têm diabetes e não sabem, outros 14,6 milhões correm o risco de desenvolvê-la, segundo a International Diabetes Federation (Confederação Internacional de Diabetes, 2019). A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica que se caracteriza pela presença de uma hiperglicemia crônica atingindo proporções epidêmicas, sendo um crescente problema de saúde pública. Acredita-se que o aumento das incidências dessa patologia são atribuídas ao envelhecimento da população mundial e ao estilo de vida atual que incluem hábitos alimentares e estilo de vida sedentário que contribuem para o acúmulo de gordura corporal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

Mediante essa situação, as estratégias para manter os níveis de glicose no sangue são fundamentais para o tratamento desta patologia, que na maioria das vezes, apresenta uma condição silenciosa no início. Esse distúrbio metabólico é decorrente da ineficácia da secreção ou resposta inadequada de insulina no organismo, provocando hiperglicemia de forma aguda ou crônica, reduzindo a qualidade de vida e elevando as taxas de mortalidade (SOLAYMAN et al., 2016). O pâncreas é a glândula responsável pela produção dos hormônios glucagon e insulina, reguladores da glicemia. Para que ocorra a secreção de insulina a glicose entra nas células betas pancreáticas através do transportador de glicose (GLUT2) e é metabolizada. Esse processo gera adenosina trifosfato (ATP), que por sua vez irá bloquear canais para potássio sensíveis ao ATP presentes nessas células; isso induz uma despolarização da membrana que ativa canais para cálcio sensíveis à voltagem, permitindo a entrada desse íon na célula. A presença do cálcio no meio intracelular induz diversos processos bioquímicos que resultarão na secreção de insulina. Para que a insulina exerça seus efeitos ela se liga ao receptor tirosina quinase que por sua vez exerce efeitos rápidos e tardios na célula. A presença do transportador GLUT4 nas membranas das células alvo permite a entrada de glicose em seu interior (RANG et al., 2014).

A insulina tem várias ações no organismo ligadas diretamente ao metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. A deficiência na secreção da

insulina ou em suas ações pode promover uma série de complicações clínicas, como a hiperglicemia, dislipidemias, cetoacidose além de doenças cardiovasculares, renais e neuropáticas. Essa patologia apresenta sinais e sintomas dos quais os mais comuns são a poliúria (micção excessiva), polidipsia (sede excessiva devido a desidratação intracelular), polifagia (apetite exagerado), perda de peso, apesar de o apetite estar aumentado, devido à perda de líquidos e de reservas de energia como gorduras e proteínas, visão turva, fraqueza e fadiga (devido a diminuição da concentração plasmática) e dificuldades de cicatrização de feridas. O reconhecimento precoce dos sinais e sintomas dessa patologia nos indivíduos influencia o tratamento e a qualidade de vida (BRANDL, 2018).

Em geral, a DM é classificada como tipo1, tipo2 e gestacional, com base na disfunção das células β pancreáticas. A DM1 é normalmente referido como dependente de insulina devida à perda de secreção de insulina ou à destruição das células β , está associado a indivíduos jovens e a fatores genéticos e ambientais, que se tornam com o tempo insulino-dependentes. Já a DM2 é referida como não dependente de insulina, com resistência periférica das células à insulina e, que em longo prazo pode levar à destruição de células β do pâncreas (ZUNINO, 2009; GOWDET al., 2016). É mais comum, prevalece em 90% dos casos de diabetes, aumentando sua incidência em todos os países com o passar dos anos, acometendo indivíduos mais velhos, geralmente em razão do sobrepeso ou de obesidade e tem uma grande influência genética em seu desenvolvimento (SALAS-SALVADÓ et al., 2011).

A terapêutica para tratar a diabetes tem por finalidade regularizar os níveis de glicemia no organismo, prevenindo o desenvolvimento da doença e seus fatores de risco. Estudos sugerem que a introdução de alimentos ricos em antocianinas (ANTs) na dieta corrobora para prevenir e tratar pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (BELWAL et al., 2017).

As ANTs são compostos vegetais fenólicos hidrossolúveis responsáveis pela cor dos alimentos, pertencem ao grupo dos flavonóides. Embora possuam muitas propriedades benéficas como antioxidante, anti-inflamatório e protetor enzimático, as antocianinas não são sintetizadas no organismo humano. São encontradas em abundância em frutas escuras como o mirtilo, amora, açaí e uva, em vegetais como a batata roxa e repolho roxo e berinjela (SOLAYMAN, 2016). Recentes estudos experimentais realizados em humanos e animais evidenciaram

um grande potencial farmacológico das antocianinas, podendo ser usadas na alimentação para a prevenção de algumas patologias como a obesidade e a diabetes mellitus (AL-ISHAQ et al., 2019).

As ANTs atuam na regulação de diferentes alvos celulares como nos adipócitos, músculo esquelético e hepatócitos, provocando a homeostasia no metabolismo da glicose, diminuindo a resistência à insulina, a apoptose das células β pancreáticas, a inflamação e o estresse oxidativo. Acredita-se que tal efeito regulatório ocorra pelo aumento da expressão do transportador de glicose GLUT4, que ativa a proteína quinase que é ativada pelo AMP causando uma regulação negativa da proteína4 ligada ao retinol (RÓŽAŇSKA; REGULSKA-ILOW, 2018).

A diminuição do nível de glicose no organismo em comparação a uma refeição feita com antocianinas e uma refeição sem o uso da mesma pode ser explicada pela inibição da enzima alfa-glucosidase intestinal e da alfa-amilase do pâncreas pelas antocianinas (RÓŽAŇSKA; REGULSKA-ILOW, 2018). Por isso as antocianinas e outros compostos fenólicos estão despertando de maneira crescente o interesse da classe científica sobre seu potencial antidiabético, pois poderão ser usados na síntese de novos medicamentos com menos efeitos indesejáveis (SALAS-SALVADÓ et al., 2011).

Os efeitos dos nutracêuticos sobre a patologia da diabetes têm-se tornado alternativas naturais ou suplementar aos medicamentos e aos tratamentos convencionais contra a DM. Suplementos dietéticos, alimentos funcionais e os fitoquímicos são os principais constituintes de nutracêuticos com ingredientes específicos (por exemplo: vitaminas, minerais, lipídeos, proteínas, hidratos de carbono e outros componentes bioativos) que são sugeridos para serem eficazes na prevenção e gestão de DM (MENDES et al., 2018). Uma outra vantagem é que esses compostos provavelmente não induzem efeitos adversos (quando administrados na dosagem adequada), como hipoglicemia, lesão hepática ou distúrbios gástricos, que são as características dos fármacos mais utilizados (ROSSINO; CASINI, 2019).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar através da revisão de literatura como as antocianinas podem influenciar no controle e prevenção da diabetes mellitus tipo II; como uma terapia alternativa aos tratamentos convencionais.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar levantamento de dados na literatura científica sobre o uso das antocianinas na diabetes mellitus tipo II;
- Descrever conceitos da DM e antocianinas;
- Avaliar a aplicação das antocianinas no tratamento e prevenção da DM2;
- Descrever os possíveis mecanismos de ação das antocianinas.

3 METODOLOGIA

3.1 Bases de dados

O levantamento bibliográfico do presente trabalho foi realizado nas bases de dados eletrônicas PubMed, Google Acadêmico, Scielo, bem como em livros texto que abordam a grande área do tema escolhido, como, por exemplo, livros texto de Farmacologia, Fisiologia e Imunologia gerais e clínica.

3.2 Descritores

Para as pesquisas nas bases de dados eletrônicas foram utilizados os descritores abaixo, em combinação ou isoladamente, de acordo com as necessidades notadas durante o desenvolvimento do trabalho.

- Diabetes;
- Antocianinas;
- Inflamação;
- Tratamento;

3.3 Período

Foram selecionados documentos que se encontram disponíveis nas bases de dados desde 2013 até outubro de 2020.

3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram adotados como critérios de inclusão artigos escritos em português e/ou inglês, que contenham os descritores estabelecidos, e que se encontrem publicados tanto em periódicos nacionais como internacionais. Caso contenham conteúdo relevante, também foram utilizadas teses, capítulos de teses, livros e capítulos de livros, desde que contribuam para o desenvolvimento do tema abordado. Foram descartados documentos que contemplem os descritores, mas que não estejam alinhados com o propósito da revisão. Por se tratar de uma

revisão narrativa, a seleção dos documentos utilizados está sujeita a critérios subjetivos, sem estabelecer uma metodologia mais rigorosa de inclusão e exclusão.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Fisiopatologia da Diabetes

A insulina e o glucagon são os hormônios primários que mantêm a homeostase da glicose, controlando rigidamente as concentrações de glicose no sangue após a ingestão de uma refeição rica em carboidratos. A maioria das moléculas de amido é digerida no trato gastrointestinal superior, hidrolisada em monossacarídeos e absorvida na corrente sanguínea através de vários transportadores de glicose (GLUT) que são proteínas localizadas nas membranas basolateral ou apical das células epiteliais. Da circulação, a glicose é transportada para as células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas através do GLUT2. A oxidação da glicose leva à secreção de insulina, através de um mecanismo que envolve o fechamento de canais para potássio sensíveis à trifosfato de adenosina (ATP), despolarização da membrana seguida de influxo de cálcio (por canais dependente de voltagem) e subsequente exocitose de grânulos de insulina. A sinalização mediada pela insulina reduz a glicose no sangue: aumentando a captação de glicose nos tecidos periféricos (músculo esquelético, tecido adiposo e rim) através da translocação das vesículas GLUT4 para a membrana plasmática; promove o armazenamento de glicose no fígado (para armazenamento como glicogênio, glicogênese); inibe a lipólise e promove a lipogênese no tecido adiposo branco. Quando as concentrações de glicose no sangue diminuem, o glucagon é secretado pelas células α das ilhotas pancreáticas. O glucagon aumenta a glicose no sangue promovendo a produção e liberação de glicose no fígado (por exemplo, glicogenólise e gliconeogênese) e aumento da lipólise e liberação de ácidos graxos livres (AGLs) do tecido adiposo. Portanto, compostos que visam processos reguladores da glicose no pâncreas, fígado, músculo esquelético ou tecidos adiposos podem afetar a homeostase da glicose (BABU et al., 2013).

O enfraquecimento da sensibilidade das células à insulina é um dos fatores que contribuem para o desenvolvimento da DM2. No desenvolvimento da resistência à insulina, muitos mecanismos associados ao mau funcionamento de algumas enzimas e hormônios podem estar envolvidos. Um risco aumentado de resistência à insulina está relacionado a um nível excessivo de gordura visceral no corpo, que leva à desregulação do metabolismo dos carboidratos, à diminuição da

sensibilidade à insulina dos tecidos, ao desenvolvimento de hiperglicemia e estado inflamatório e, como consequência, um risco aumentado de desenvolver DM2. Os adipócitos da gordura visceral são metabolicamente ativos. Eles secretam hormônios como adiponectina, leptina, resistina, citocinas e substâncias pró-inflamatórias como TNF- α (fator de necrose tumoral) ou IL-6 (interleucina-6) (RÓŻAŃSKA; REGULSKA-ILOW, 2018).

Essa patologia contribui para uma maior morbidade e mortalidade, principalmente devido a complicações a longo prazo. As principais complicações desta doença são alterações macrovasculares que podem levar ao enfarte do miocárdio, AVC, doenças vasculares periféricas (amputação de membro) e alterações microvasculares que são responsáveis pela retinopatia, nefropatia e neuropatia (DONNELLY et al., 2000). É responsável por gastos excessivos em saúde e substancial redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida (BATISTA et al., 2005). Apresenta sinais e sintomas dos quais os mais comuns são a poliúria (micção excessiva), polidipsia (sede excessiva devido a desidratação intracelular), polifagia (apetite exagerado), perda de peso (apesar do apetite estar aumentado devido à perda de líquidos) e de reservas de energia (como gorduras e proteínas), fraqueza, fadiga, visão turva e dificuldades de cicatrização de feridas. Muitos estudos indicam que no diabetes mal controlado, a sinalização alterada de insulina, hiperglicemia ou ambos promovem um metabolismo lipídico desequilibrado, hipertrigliceridemia e aumento do estresse oxidativo (OS). Juntos, esses fatores desempenham um papel central na patogênese e complicações metabólicas e fisiopatológicas associadas à resistência à insulina e a DM2 (DAN LI et al., 2015). O reconhecimento precoce dos sinais e sintomas dessa patologia nos indivíduos influencia o tratamento e a qualidade de vida (BRANDL, 2018).

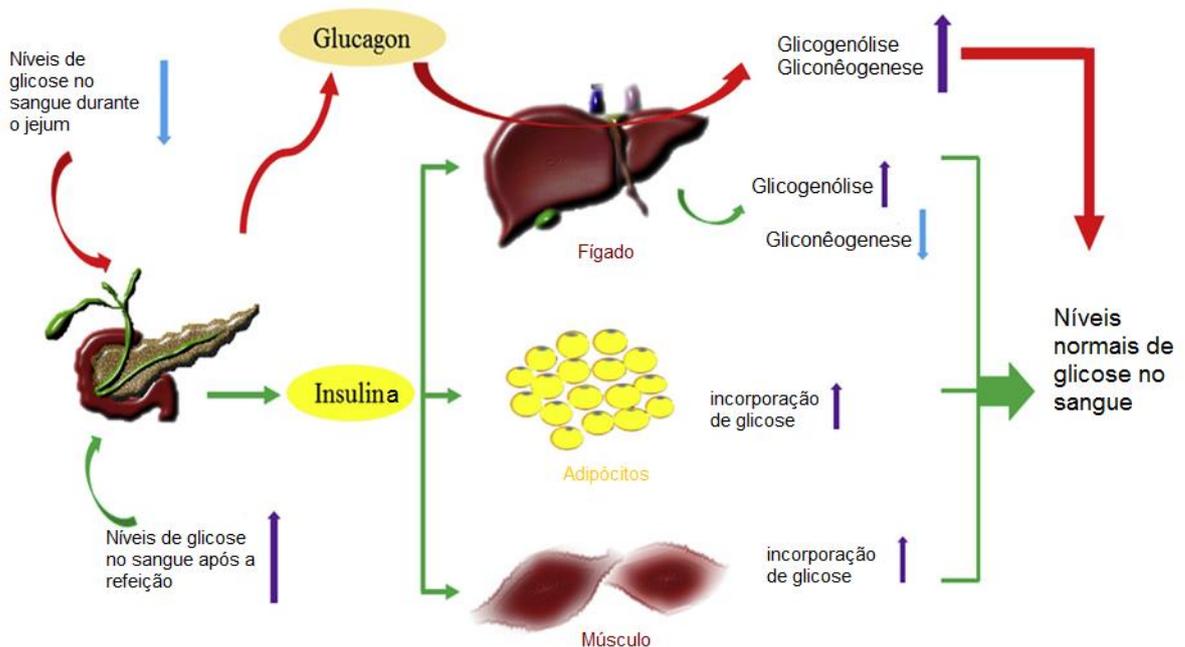
4.2 Regulação da Homeostase de Insulina e Glucagon

A regulação da homeostase da glicose é realizada pelos hormônios insulina e glucagon que controlam rigidamente as concentrações séricas de glicose pós prandial (figura1). A maioria das moléculas de amido é digerida no trato gastrointestinal superior, hidrolisada em monossacarídeos e absorvida na corrente sanguínea através de vários transportadores de glicose (GLUT) que são proteínas

localizadas nas membranas basolaterais (voltada para a corrente sanguínea) ou apicais (voltada para o lúmen) das células epiteliais.

A glicose é transportada através da circulação para o pâncreas e nas células β das ilhotas de Langerhans através do transportador GLUT2 interiorizada. Sua oxidação leva à secreção de insulina, através de um mecanismo que envolve o fechamento de canais para potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina (ATP), despolarização da membrana seguida de influxo de cálcio (canais dependentes de voltagem) e subsequente exocitose de grânulos de insulina. Assim, a insulina reduz a glicose no sangue aumentando a sua captação nos tecidos periféricos como músculo esquelético, tecido adiposo e rim através da translocação das vesículas GLUT4 para a membrana plasmática. Também possibilita o armazenamento de glicose no fígado, formando o glicogênio (glicogênese), e através da lipogênese no tecido adiposo branco além de inibir a lipólise.

Quando as concentrações de glicose no sangue diminuem, o glucagon é secretado pelas células α das ilhotas pancreáticas (figura 1). O glucagon aumenta a glicose no sangue promovendo a produção e liberação de glicose do fígado como glicogenólise e gliconeogênese e aumenta a lipólise e liberação de ácidos graxos livres (AGLs) do tecido adiposo (RANG et al., 2014).



FONTE: Adaptado de GOWD et al.2017.

Figura 1 - Manutenção de níveis normais de glicose no sangue pelo pâncreas.

4.3 Farmacoterapia da DM2

A metformina é tratamento farmacológico de primeira escolha para a DM2, por sua eficácia na sensibilização a insulina e por não causar hipoglicemia, além de auxiliar na perda de peso. Pode ser usado em monoterapia ou associado a outros antidiabéticos orais como as sulfaniluréias, meglitinidas, glitazonas, incretinas (inibidores da DPP-4 e análogos do GLP-1), inibidores do SGLT2 e inibidores da alfa-glicosidase; inclusive com a insulina.

4.4 Efeitos indesejáveis dos tratamentos convencionais

Uma limitação no tratamento da DM2 é que os fármacos não são capazes de tratar mais de uma condição comórbida. De modo geral, possuem a mesma função – reduzir e controlar os níveis de açúcar no sangue porém, apresentam contraindicações e efeitos adversos diferentes entre si e, além disso, deixam de ser eficientes depois de certo tempo de uso. Assim, muitas terapias são geralmente prescritas, levando a problemas de tolerabilidade, baixa adesão do paciente e resultados abaixo do ideal (DAN et al., 2015).

4.5 Antocianinas

As ANTs (Figura 2) são compostos vegetais fenólicos hidrossolúveis responsáveis pela cor dos alimentos, pertencem ao grupo dos flavonóides. Embora possuam muitas propriedades benéficas como antioxidantes, anti-inflamatórios e protetor enzimático, as ANTs não são sintetizadas no organismo humano. Esses bioativos possuem estrutura variada e sua cor dependentes do pH e da copigmentação vão do vermelho, violeta ou azul até incolor. Porém são encontradas em maiores concentrações em frutas escuras como o mirtilo, açaí e uva, em vegetais como a batata roxa, berinjela, repolho e alface roxo (SANCHO; PASTORE, 2012; SOLAYMAN, 2016).

As ANTs variam na estrutura da molécula de antocianidina que estão relacionadas com o número de grupos hidroxilas; a natureza, número e posição

dos açúcares ligados à molécula; e a presença de ácidos alifáticos ou aromáticos ligados à molécula de açúcar (PRIOR; WU, 2006). Mais de 635 compostos de ANTs foram identificados, incluindo as versões não modificadas (antocianidina), bem como aquelas modificadas por ligações de açúcar e grupos acetil (antocianinas) (BABU et al., 2013). Há aproximadamente 30 antocianidinas identificadas até o momento. No entanto, seis das antocianidinas como a cianidina, a delphinidina, a malvidina, a peonidina, a pelargonidina, e a petunidina são predominantemente encontradas na natureza (PRIOR; WU, 2006; WU et al., 2006; KAMILOGLU et al., 2015).

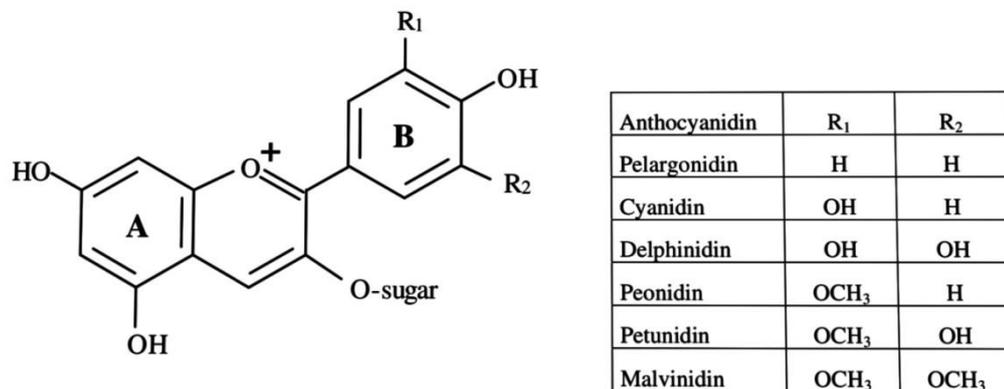


Figura 2 - Estrutura das ANTs mais comuns encontradas nos alimentos.

Fonte : SANCHO; PASTORE, 2011.

Os açúcares normalmente encontrados ligados às antocianinas são a glicose, a ramnose, a galactose e a arabinose, geralmente na posição 3 ou 3, 5-hidroxi. Os açúcares rutinose (6-O- α -L-ramnosil-D-glucosídeo), soforose (2-O- β -D-glicosil-D-glucosídeo) e sambubiose (2-O- β -D-xilosil-D-glucosídeo) também podem estar presentes. Os grupos acilantes mais comuns são os ácidos hidroxicinâmicos, tais como ácido caféico, ferúlico, p-cumárico e sinápico e ácidos alifáticos como o ácido acético, málico, oxálico e succínico (WU; PRIOR, 2005).

Recentes estudos experimentais realizados em humanos e animais evidenciaram um grande potencial farmacológico das antocianinas, podendo ser usadas na alimentação para a prevenção de algumas patologias como a obesidade e o DM (AL-ISHAQ et al., 2019).

Conseqüentemente, devido seu efeito biológico têm recebido muita atenção, pois estudos sugerem que esses fitoquímicos, quando ingeridos rotineiramente são

benéficos à saúde devido a sua capacidade antioxidante, anti-inflamatória e protetora enzimática. Com isso as antocianinas e outros flavonóides estão despertando de maneira crescente o interesse da classe científica sobre seu potencial antidiabético, pois poderão ser usados na síntese de novos medicamentos com menos efeitos indesejáveis (SALAS-SALVADÓ et al., 2011). Embora o desenvolvimento da DM2 possa ser decorrente de vários fatores, vale ressaltar as evidências dos estudos apresentados por muitos autores, considerando o impacto das ANTs na regulação da glicemia e na redução da resistência à insulina (RÓŽAŃSKA; REGULSKA-ILOW, 2018).

4.6 Regulação da DM2 pelas Antocianinas

As ANTs atuam na regulação de diferentes alvos celulares como nos adipócitos, músculo esquelético e hepatócitos (Figura 3). Segundo Roy et al. (2008) as ANTs são moléculas bioativas validadas e agentes terapêuticos que contribuem para a melhoria das complicações da DM através da modulação do estresse oxidativo (OS). Várias experiências têm demonstrado as propriedades antidiabéticas, que são atribuídos a efeitos múltiplos e simultâneos destes compostos antocianínicos, incluindo a homeostasia no metabolismo da glicose; com o aumento da secreção de insulina, melhoria da resistência à insulina, controle da apoptose das células beta pancreáticas, redução da inflamação e do estresse oxidativo (GUO et al., 2007).

Acredita-se que tal efeito regulatório se dá pela expressão da regulação positiva do transportador de glicose GLUT4, que ativa a proteína quinase que aumenta os níveis de AMP causando uma regulação negativa da proteína 4 ligada ao retinol (RBP4) (RÓŽAŃSKA & REGULSKA-ILOW, 2016). Mais especificamente, segundo Tsuda (2011) a ingestão de ANTs de alta pureza aumenta a expressão do transportador de glicose 4 (Glut4), que por sua vez leva à expressão de RBP4 regulada negativamente. Conseqüentemente, esse processo constitui um efeito inibitório na redução da sensibilidade à insulina no tecido periférico e na liberação de glicose após gliconeogênese excessiva (TSUDA, 2011). A diminuição do nível de glicose sanguínea após uma refeição feita com antocianinas em comparação a uma refeição sem o uso da mesma pode ser explicada pela inibição da enzima

alfa-glucosidase intestinal e da alfa-amilase do pâncreas pelas antocianinas (RÓŽAŇSKA & REGULSKA-ILOW, 2016).

Diversos estudos *in-vitro* e *in-vivo* mostraram que as ANTs tendem a regular a função das células β pancreáticas, através da modulação das enzimas antioxidantes. Essas células são altamente susceptíveis ao OS devido à sua baixa expressão de enzimas antioxidantes, tais como catalase (CAT), superóxido dismutases (SOD), glutathiona peroxidase (GPx). O estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia é um fator conhecido na progressão do DM, pois estão interligados. Portanto, a inibição ou modulação do OS é um alvo terapêutico estratégico na prevenção ou retardo no aparecimento de complicações de DM (SANCHO & PASTORE, 2012). Além da capacidade das antocianinas de funcionar como antioxidantes, elas podem contribuir para a defesa antioxidante através da modulação da atividade de enzimas antioxidantes (BARTIKOVA, 2013). Um dos principais eventos observados na DM é a promoção da glucolipotoxicidade. Mediante o tratamento de células pancreáticas com extrato de mirtilo que é rico em ANTs foi evidenciado grande redução de ROS (espécies reativas de oxigênio) que impulsionam o sistema de defesa antioxidante diminuindo a hiperglicemia causada pela glucolipotoxicidade (LIU et al., 2015).

Em ratos (C57BL/6) alimentados com alto teor de gordura na dieta, a suplementação de ANTs evitou a intolerância à glicose e resultou numa diminuição de 26% em aumento de peso. Além de significativas baixas na acumulação de lipídeos e concentrações de triglicerídeos no fígado desses animais bem como prevenção na disfunção das células pancreáticas e elevação dos níveis de insulina (BOLLEDDULA et al., 2006).

A Cianidina-3-glucósido (C3G), isolada de frutos de amoras, mostrou potencial citoprotetor durante a apoptose induzida pela glicose nas células pancreáticas. Tais resultados sugerem que as antocianinas são potenciais agentes antidiabéticos através das suas potentes propriedades anti-oxidantes (SONG et al., 2015).

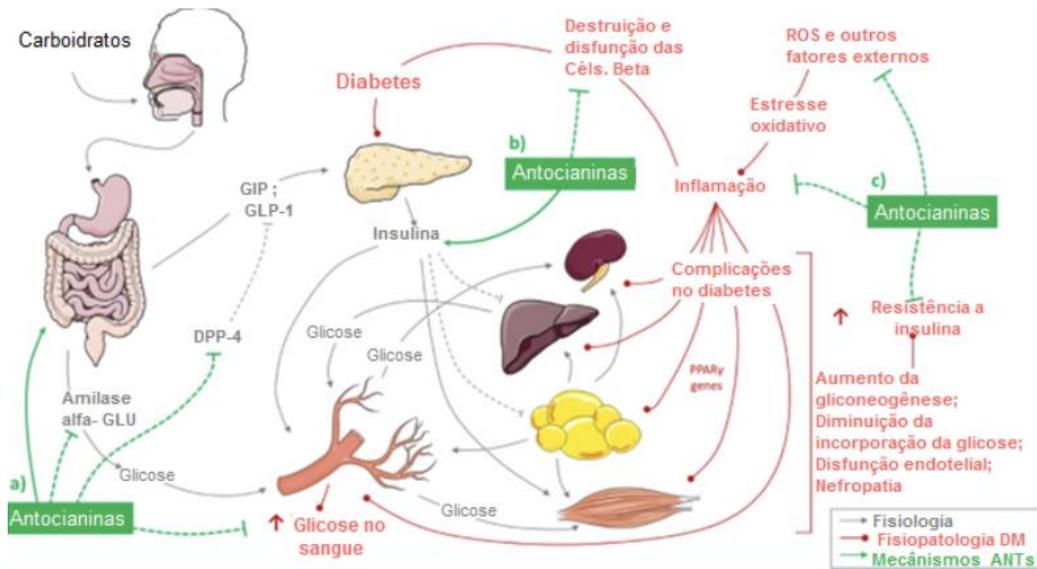


Figura 3 - As antocianinas demonstraram potencial terapêutico no diabetes e distúrbios metabólicos, atuando através de diferentes vias e mecanismos
 Fonte: Adaptado de LES et al., 2020

Os principais resultados derivados da literatura, particularmente obtidos em modelos animais e ensaios clínicos, são que as antocianinas têm o potencial de reduzir a diabetes, hiperglicemia e níveis de HbA1c; diferentes mecanismos foram relatados como por exemplo a capacidade de regular alvos como enzimas digestivas (α -amilase e α -glucosidase), DPP-4, GLP-1, G6Pase, PEPCK ou PPAR- γ . As antocianinas também regulam a glicemia normalizando a secreção e a resistência à insulina. Outros mecanismos importantes incluem a proteção das células β pancreáticas devido à capacidade das antocianinas em regular a apoptose (LES et al., 2020).

4.7 Nutracêuticos

O tratamento tradicional da DM2 envolve geralmente múltiplas estratégias evolutivas que incluem uma variedade de medicamentos, exercícios físicos e controle da dieta. Os nutracêuticos, alimentos funcionais e fitoquímicos podem ser benéficos como adjuvantes ou terapia alternativa e, combinado com mudanças de estilo de vida adequadas, podem causar uma mudança positiva na evolução e prognóstico da DM (MENDES et al., 2018) (figura 4). Esses bioativos estabelecem uma nova categoria que sombreia a divisa entre drogas e alimentos. É definido como “um alimento ou parte de um alimento que proporciona benefícios à saúde

além de seu conteúdo nutricional”, podendo ser extraídos de plantas (fito-complexos) ou podem ser de origem animal. Quando concentrados e administradas em uma forma farmacêutica adequada, podem ser muito favoráveis para prevenir ou apoiar a terapia de algumas condições patológicas, devido à sua comprovada eficácia clínica. É uma ferramenta de abordagem reversa proativa para algumas condições de saúde, quando utilizados preventivamente. Eles podem ser usados com eficácia, sendo incluídos diariamente na dieta, pois combinam propriedades nutricionais e benéficas saudáveis de extratos alimentares com as propriedades curativas de compostos ativos naturais (SANTINI et al., 2016).

Os efeitos dos nutracêuticos sobre a patologia da diabetes têm-se mostrado como alternativas naturais ou suplementar a medicamentos e tratamentos medicinais convencionais. Suplementos dietéticos, alimentos funcionais, e os fitoquímicos são os principais constituintes de nutracêuticos com ingredientes específicos (por exemplo, vitaminas, minerais, lipídeos, proteínas, hidratos de carbono, e outros componentes bioativos) que podem ser eficazes na prevenção e gestão de DM (MENDES et al., 2018). Uma outra vantagem dos nutracêuticos é que eles provavelmente não induzem efeitos colaterais (quando administrados na dosagem adequada), como hipoglicemia, lesão hepática ou queixas gástricas, que são características de fármacos mais comuns (ROSSINO & CASINI, 2019). Em alguns modelos experimentais de roedores diabéticos induzidos por químicos, a suplementação com nutracêuticos demonstrou um potencial para regular níveis de glicose sanguíneos e de lipídeos, estimulando a secreção de insulina, protegendo os tecidos de alterações patológicas, e modulando outros processos patogênicos ou complicações subjacentes à DM (MENDES et al., 2018).

Entretanto de acordo com alertas da Anvisa devemos ter cuidado com indicações terapêuticas enganosas que são cada vez mais comuns em produtos comercializados como “suplementos alimentares” e chamam a atenção de consumidores que procuram uma maneira rápida e fácil de obter benefícios à saúde.

O forte apelo publicitário não significa que esses produtos cumprem com os benefícios anunciados. As alegações aprovadas para suplementos alimentares estão na Instrução Normativa nº 28, de 26 de julho de 2018 (Anvisa). Há uma grande oferta de “suplementos alimentares” em sites e estabelecimentos, o que dificulta a fiscalização pela vigilância sanitária. Quando há uma suspeita, a

Anvisa inicia uma investigação e, quando comprovada a irregularidade, adota medidas sanitárias cabíveis.

Há uma área técnica representada pela Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Alimentos – COALI que esclarece que a rotulagem dos suplementos alimentares não pode apresentar palavras, marcas, imagens ou qualquer outra representação gráfica, inclusive em outros idiomas, que afirmem, sugiram ou impliquem, expressa ou implicitamente, que:

- I - o produto possui finalidade medicamentosa ou terapêutica;
- II - o produto contém substâncias não autorizadas ou proibidas;
- III - a alimentação não é capaz de fornecer os componentes necessários à saúde;
- IV - o produto é comparável ou superior a alimentos convencionais.

Essa determinação consta no artigo 17º da RDC nº 243/2018 que, em complementação à RDC nº259/2002 e ao Decreto Lei nº 986/1969.



Figura 4 - O uso de nutracêuticos na prevenção é uma ferramenta de abordagem reversa proativa para condições de saúde pré-clínica.

FONTE: Adaptado de SANTINI, A. et al.2016

5 CONCLUSÃO

A revisão de literatura aqui apresentada nos permite concluir que é necessário lançar mão de novos tratamentos alternativos contra a DM2, como estratégias para manter os níveis de glicose no sangue, já que essa patologia é uma doença metabólica causada pela hiperglicemia crônica e vem aumentando devido ao estilo de vida da população, maus hábitos alimentares, sedentarismo, estresse e tabagismo.

Muitas experiências realizadas *in vitro* e *in vivo* nos últimos anos, demonstraram que há uma relação positiva entre o consumo de alimentos ricos em antocianinas e redução da DM2. Vários autores afirmam que esses compostos antocianínicos exercem efeitos benéficos antidiabéticos, pois têm a capacidade de inibir diferentes enzimas, além de influenciar a expressão gênica e as vias metabólicas da glicose, como a AMPK, podendo modular o diabetes e outros distúrbios associados, como hiperlipidemia, obesidade e doenças cardiovasculares. Isso ocorre porque as ANTs agem sobre vários alvos moleculares regulando diferentes vias de sinalização em vários órgãos e tecidos como fígado, pâncreas, rim, tecido adiposo, músculo esquelético e cérebro.

O tratamento com ANTs pode proteger as células do pâncreas, baixando os níveis de glicose no sangue e controlando a apoptose dessas células, melhorando a resistência à insulina e aumentando sua secreção, ocasionando consequentemente uma homeostasia no metabolismo da glicose. Portanto, além das ANTs possuírem capacidade antioxidante, também contribuem para modulação da atividade das enzimas antioxidantes. Também podemos incluir entre as suas propriedades benéficas, possíveis melhoras na função hepática, na inflamação e no estresse oxidativo.

Mesmo assim, são necessários mais estudos para esclarecer e decifrar a relação entre o papel das ANTs na modulação da DM2 e problemas associados clinicamente. Porque, embora estudos em humanos tenham indicado que altas doses de ANTs, tem potencial para prevenção ou tratamento da DM2, há necessidade de quantificar e padronizar esses compostos bioativos a fim de beneficiar a população com dosagens apropriadas e eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-ISHAQ, R. K. et al. Flavonoids and Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms and Effects to Improve Blood Sugar Levels. **Biomolecules**, v. 9, n. 9, p. 430, 2019.
- AL-ISHAQ, R. K., et al. Flavonoids and Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms and Effects to Improve Blood Sugar Levels. **Biomolecules**, v. 9, n.9, p.430, 2019.
- BABU, P. V. et al. Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids. **J Nutr Biochem**, v. 24, n.11, p. 1777-1789, 2013.
- BAGCHI, D. et al. Nutritional and therapeutic interventions for diabetes and metabolic syndrome. **Academic Press**, 2018.
- BÁRTÍKOVÁ, H. et al. Interaction of anthocyanins with drug-metabolizing and antioxidant enzymes. **Curr Med Chem**, v. 20, n.37, p. 4665-79, 2013.
- BELWAL, T. et al. Dietary Anthocyanins and Insulin Resistance: When Food Becomes a Medicine. **Nutrients**, v.9, n.10, p. 1111, 2017.
- BELWAL, T., et al. Dietary Anthocyanins and Insulin Resistance: When Food Becomes a Medicine. **Nutrients**, v. 9, n. 10, p. 1111, 2017.
- BELWAL. T. et al. Dietary Anthocyanins and Insulin Resistance: When Food Becomes a Medicine. **Nutrients**, v. 9, n. 10, p.1111, 2017.
- CASTRO-ACOSTA, M. L. et al. Berries and anthocyanins: promising functional food ingredients with postprandial glycaemia-lowering effects. **Proc Nutr Soc**, v. 75, n.3,p. 342-55, 2016.
- GOWD, V. et al. Anthocyanins as promising molecules and dietary bioactive components against diabetes—A review of recent advances.**Trends in Food Science & Technology**, 68: 1-13, 2017.
- GUO, H.; LING, W. The update of anthocyanins on obesity and type 2 diabetes: experimental evidence and clinical perspectives. **Rev Endocr Metab Disord**, v.16, n.1, p. 1-13, 2015.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>. Acesso em: 20 jul. 2020
- JAYAPRAKASAM B. et al. Insulin secretion by bioactive anthocyanins and anthocyanidins present in fruits. **J Agric Food Chem**, v.12, v. 53, n. 1, p. 28-31, 2005.

- LES, F. et al. The role of anthocyanins as antidiabetic agents: from molecular mechanisms to in vivo and human studies. **J Physiol Biochem**, 2020.
- LI, D. et al. Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients. **J Nutr**, Apr, v. 145, n.4, p. 742-8, 2015.
- LIU, Y. et al. Anthocyanin increases adiponectin secretion and protects against diabetes-related endothelial dysfunction. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 15, n. 8, 2014.
- MENDES, O. et al. "Nutraceutical Impact on the pathophysiology of Diabetes Mellitus" (2018).
- RANG, H. P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. Cap. 30: O controle da glicemia e o tratamento farmacológico do Diabetes Mellitus, p. 373 a 384. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- ROSSINO, M. G; CASINI, G. Nutraceuticals for the Treatment of Diabetic Retinopathy. **Nutrients**, v. 11, n.4, p. 771, 2019.
- RÓŻAŃSKA, D; REGULSKA-ILOW B. The significance of anthocyanins in the prevention and treatment of type 2 diabetes. **Adv Clin Exp Med**, Jan;27(1):135-142, 2018.
- SALAS-SALVADÓ, J., et al. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. **NutrMetabCardiovasc Dis**, v. 21, n.2, p. 32-48, 2011.
- SANCHO, R; PASTORE, G. Evaluation of the effects of anthocyanins in type 2 diabetes. **Food Research International**, v. 46, n. 378-386, 2012.
- SANTINI, A. et al. Nutraceuticals: A paradigm of proactive medicine. **Eur J Pharm Sci**, v. 96, p. 53-61, 2016.
- SOLAYMAN M. et al. Polyphenols: Potential Future Arsenal in the Treatment of Diabetes. **Curr Pharm Des**, v. 22, n.5, p. 549-65, 2016.
- SOLAYMAN, M., et al. Polyphenols: Potential Future Arsenal in the Treatment of Diabetes. **Curr Pharm Des**, v. 22, n.5, p. 549-65, 2016.
- TSUDA T. Dietary anthocyanin-rich plants: biochemical basis and recent progress in health benefits studies. **Mol Nutr Food Res**, v. 56, n.1, p. 159-70, 2012.
- XIAO, J. B.; HÖGGER, P. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: current insights and future perspectives. **Curr Med Chem**, v.22, n.1, p. 23-38, 2015.
- YAZDANKHAH, S. et al. The Antidiabetic Potential of Black Mulberry Extract-Enriched Pasta through Inhibition of Enzymes and Glycemic Index. **Plant Foods Hum Nutr**, v. 74, p. 149–155, 2019.

