

Disponibilizado por:



Benefícios do Resveratrol em Pacientes Diabéticos



Adjunto eficaz na redução do colesterol e da pressão arterial, e no aumento das defesas antioxidantes de diabéticos tipo II em seis meses de tratamento¹.



Suplementação com resveratrol em maior dose e em curto prazo diminui pressão diastólica e melhora a glicemia de jejum entre outros parâmetros em pacientes diabéticos².

Estudo identifica os mecanismos de ação dos polifenóis, os quais têm ação protetora e preventiva no diabetes tipo II⁵.



O **Dia Mundial do Diabetes** foi criado em 1991 pela IDF em conjunto com a OMS (Organização Mundial da Saúde), em resposta às preocupações sobre os crescentes números de diagnósticos no mundo.

A data tornou-se oficial pela ONU (Organização das Nações Unidas) a partir de 2007, com a aprovação da Resolução das Nações Unidas 61/225. O dia 14 de novembro foi escolhido por marcar o aniversário de Frederick Banting que, junto com Charles Best, concebeu a ideia que levou à descoberta da insulina em 1921.

A educação e a prevenção de casos de diabetes foram o foco do Dia Mundial do Diabetes, entre os anos de 2009 e 2013, com o tema "Diabetes: Proteja Nosso Futuro". Para os anos de 2014 a 2016, Vida Saudável e Diabetes foi o tema escolhido pela IDF¹.

Estudo avalia os efeitos da suplementação diária com resveratrol em pacientes com diabetes tipo II¹.

Neste estudo prospectivo *open label*, foram incluídos 62 pacientes com diabetes tipo II, de 30 a 70 anos, de ambos os sexos, com ou sem comorbidades e divididos em dois grupos de tratamento:

Grupo Intervenção

Agentes hipoglicemiantes + Resveratrol 250mg/dia

Grupo Controle

Apenas hipoglicemiantes orais

O tratamento teve duração de seis meses. Foram mensurados os parâmetros de hemoglobina glicada (HbA1C), peso corporal, perfil lipídico, estresse oxidativo, nitrogênio ureico, creatinina e proteína tanto na *baseline* como ao final aos seis meses de tratamento. Cinquenta e sete pacientes concluíram o estudo. Os hipoglicemiantes eram do tipo glibenclâmida e/ou metformina. A média de idade dos pacientes de ambos os grupos estava em torno de 57 anos.

Resultados:

- No grupo suplementado com resveratrol o colesterol total, o nível de LDL, assim como os níveis de triglicérides, foram reduzidos significativamente tanto em relação à *baseline* quanto em relação ao grupo controle (não tratado com resveratrol);
- A atividade de enzimas antioxidantes como a SOD (superóxido dismutase), catalase e glutatona aumentou significativamente após a suplementação, enquanto se manteve inalterada no grupo controle. A peroxidação de proteínas também foi reduzida em pacientes suplementados com resveratrol;
- Hemoglobina glicada, glicemia de jejum e níveis de creatinina tiveram também redução, porém não significativa, no grupo suplementado;
- Pacientes suplementados também tiveram leve redução no peso corporal e pressão sistólica após a intervenção.

A suplementação com resveratrol + tratamento hipoglicêmico convencional se mostra eficaz na melhora de fatores de risco cardiovasculares e do controle glicêmico em pacientes com diabetes. Assim o resveratrol pode ser utilizado como terapia adjuvante no manejo da diabetes¹.

Valores médios de alteração nos parâmetros mensurados após os seis meses de tratamento¹.

Parâmetro	Controle	Intervenção
Peso corporal (kg)	+0,51 ± 1,08	-1,67 ± 2,70***
Glicemia de jejum (mg/dL)	+20,34 ± 22,27	-10,8 ± 65,16**
Colesterol total (mg/dL)	+13,53 ± 12	-25,13 ± 27,84***
Colesterol LDL (mg/dL)	+13,15 ± 10,83	-10,8 ± 29,77***
Ureia (mmol/L)	0,20 ± 0,64	-1,18 ± 2,05**
Creatinina (mmol/L)	3,53 ± 7,07	-5,30 ± 20,33**
Proteínas totais (g/dL)	1,1 ± 1,7	-7,0 ± 6,3***
SOD (U/ml)	-0,13 ± 0,53	+2,73 ± 0,94***

Valores de p: ***<0,001; **p<0,05 vs. Controle.

Valores expressos em média + desvio padrão médio. Valores médios significativamente diferentes do grupo controle (teste T/Mann-Whitney). SOD = superóxido



Estudo randomizado avalia o efeito da suplementação de curto prazo com resveratrol em pacientes diabéticos tipo II².

Neste estudo, um total de 66 pacientes com diabetes tipo II foram incluídos e aleatoriamente divididos em dois grupos de intervenção por 45 dias:



Em ambos os grupos, o número de homens e mulheres era o mesmo. Todos os participantes puderam continuar com suas medicações hipoglicemiantes. Foram medidos parâmetros como peso corporal, pressão arterial, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina, resistência à insulina (HOMA-IR: índice de avaliação do modelo de homeostase), triglicerídeos, colesterol e suas frações, marcadores de dano hepático e renal e estresse oxidativo na *baseline* e depois dos 45 dias de tratamento.

Resultados:

- A suplementação com resveratrol diminuiu significativamente a pressão sistólica dos indivíduos, enquanto que a diastólica se manteve inalterada, assim como as pressões dos indivíduos do grupo controle;
- Os níveis de glicemia de jejum, assim como os níveis de hemoglobina glicada foram significativamente reduzidos com o tratamento, enquanto tiveram leve aumento nos pacientes do grupo controle;
- Também os índices de resistência à insulina mostraram redução e melhora na função de células beta nos indivíduos suplementados com resveratrol, indicando efeito antidiabético do resveratrol;
- Os níveis de HDL se mostraram maiores no grupo intervenção enquanto que colesterol, LDL e triglicerídeos mostraram tendência à queda após a suplementação.

A preocupação sobre os possíveis efeitos tóxicos do resveratrol com altas doses foram desmistificadas pelo estudo de Brown *et al.* (2010), observando que doses de 1g/dia deste ativo são bem toleradas em humanos saudáveis, sem alterações em parâmetros hepáticos ou renais enquanto que doses de 2,5 a 5g resultam em alguns distúrbios gastrointestinais³.

A suplementação com resveratrol 1g/dia exibe fortes efeitos antidiabéticos em pacientes com diabetes tipo 2 surgindo como uma alternativa fitoterápica no manejo desta doença metabólica².

Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

CÁPSULAS DE RESVERATROL

Resveratrol	500mg ²
Excipiente para cápsula	Uma unidade

Administrar duas cápsulas ao dia.



Polifenóis: como estes fitoquímicos agem no organismo possuindo múltiplos benefícios no diabetes tipo II (DMII)⁵.

Os típicos hábitos das sociedades modernas induzem os indivíduos a uma sobrecarga nutricional e a uma rotina sedentária. Esta realidade é evidenciada pela ascensão exponencial da prevalência do diabetes tipo II. No entanto, uma dieta rica em frutas e verduras aparece como inversamente correlacionada à incidência de diabetes, sendo que estes efeitos benéficos são largamente atribuídos aos compostos fenólicos contidos nestes alimentos. O estudo discute um pouco sobre estes compostos na microbiota intestinal, e seus benefícios metabólicos.

Melhora da glicemia de jejum e hiperglicemia pós-prandial.

Mecanismo: inibição da dissacarídeses (α -amilase e α -glicosidase) no lúmen intestinal. Isto limita a digestão de polissacarídeos da dieta, reduzindo a absorção de açúcares simples.

Considerando que a obesidade ligada à DMII está associada a um estado inflamatório crônico de baixo grau, efeitos anti-inflamatórios protegeriam os diversos tecidos dos efeitos inflamatórios em longo prazo.

Efeitos anti-inflamatórios.

Mecanismo: bloqueando as vias mitógeno-ativadas pelas proteínas quinases, a atividade do NF- κ B e a expressão de citocinas inflamatórias. Para alguns polifenóis o efeito é a inibição da PPAR γ *.

O fígado tem um importante papel no início das condições dislipidêmicas e hiperglicêmicas que caracterizam o DMII, sendo a resistência insulínica hepática notadamente relacionada à redução do armazenamento de glicose e aumento na produção da mesma.

Melhora da captação de glicose nos músculos e adipócitos. Mecanismo:

aumentam a atividade da enzima glicoquinase hepática, que potencializa a utilização da glicose para o armazenamento de energia e suprimindo a gliconeogênese.

POLIFENÓIS & DIABETES TIPO II: overview dos potenciais mecanismos de ação

A PPAR γ (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma) regula vários aspectos do metabolismo de lipídeos e da diferenciação de adipócitos. Também inibe genes inflamatórios e é um alvo de medicamentos antidiabéticos como as tiazolidinedionas.

Protege função das células β -pancreáticas.

Mecanismo: efeitos protetores da toxicidade produzida pela glicose, também melhorando a secreção de insulina, aliviando o DMII pela ação nas células secretoras de insulina.

Os polifenóis parecem agir em uma vasta gama de alvos metabólicos que isolada ou sinergicamente agem na prevenção e manejo do diabetes tipo II e suas complicações. Efeitos anti-inflamatórios, proteção de células pancreáticas, melhora da glicemia e captação de glicose são alguns dos mecanismos já elucidados⁵.

Proposta Terapêutica Baseada em Evidências Científicas

SHAKE COM POLIFENÓIS

Resveratrol	200mg ¹
Quercetina	200mg ⁶
<i>Euterpe oleracea</i> (açai)	800mg ⁷
Excipiente para shake sabor morango sem açúcar qsp	10g

Administrar um a dois sachês ao dia, conforme necessidade e orientação profissional.

Diluir o conteúdo do sachê em um copo de água ou leite e consumir imediatamente após o preparo. Uso de liquidificador torna o produto mais consistente.

A quercetina é um polifenol com diversas propriedades. Estudo randomizado recente demonstra que sua suplementação melhora fatores de risco cardiovasculares em mulheres com diabetes tipo II⁶.



O consumo de açai (*Euterpe oleracea*) em pacientes com sobrepeso reduz o risco de doenças metabólicas, proporcionando diminuição dos níveis de glicose de jejum e colesterol total⁷.



O resveratrol (3,5,4' trihidroxiestilbeno) é um polifenol encontrado nas frutas vermelhas, principalmente em uvas, além de nozes e outras fontes vegetais. Seu isolamento ocorreu pela primeira vez em 1940 de raízes de Heléboro branca (*Veratrum grandiflorum* O. Loes) e, posteriormente, em 1963, de raízes de *Polygonum cuspidatum*, uma planta usada na medicina tradicional chinesa e japonesa. No entanto, o interesse científico pelo resveratrol aconteceu em 1992 quando postularam ser ele o responsável pelos efeitos cardioprotetores do vinho tinto⁵. Desde então, inúmeros trabalhos têm reportado que o resveratrol possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, efeito cardioprotetor, capacidade de regeneração tissular, prevenindo ou diminuindo a progressão de hipertensão, obesidade, diabetes entre outras doenças.

Atividade anti-inflamatória^{8,12,13}

O tratamento com resveratrol afeta várias vias relacionadas à inflamação. Dentre elas, a regulação positiva do TGF- β 1 responsável pela transcrição da pele e a diminuição de mediadores químicos da inflamação como THF- α através da indução de citocinas pró-inflamatórias como a sirtuína-1 (SIRT1), aliviando assim a intensidade da resposta inflamatória.

Efeito cardioprotetor^{8,13}

O efeito cardioprotetor do resveratrol está relacionado à sua habilidade em reduzir o colesterol total, inibir a agregação plaquetária, estimular a vasodilatação e enzimas antioxidantes, bem como inibir vias pró-inflamatórias. O consumo moderado de vinho tinto para homens e mulheres saudáveis pode ter um efeito benéfico na redução de doenças coronárias.

Atividade vascular^{8,11}

O resveratrol pode afetar significativamente a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), responsável pela cicatrização das feridas e revascularização do tecido. Em pacientes com úlcera de pé diabético o uso de resveratrol pode ser uma alternativa para melhorar as desordens circulatórias mediando a angiogênese nas feridas.

Regeneração tissular^{8,9,10}

O resveratrol atua na regeneração tissular devido ao efeito positivo significativo sobre a pele na proliferação de fibroblastos, na atividade anticolagenase, promovendo a maturação de células-tronco do tecido adiposo bem como na inibição de metaloproteinasas (enzima responsável pela degradação de colágeno).



Literatura Consultada

Pesquisado em Outubro de 2015.

1. Kumar BJ, Jogee NM. Resveratrol supplementation in patients with type II diabetes mellitus: a prospective, open label, randomized controlled trial. *International Research Journal of Pharmacy* 4 (8), p245-249. Aug 2013.
2. Movahed A, Nabipour I, Lieben Louis X, et al., "Antihyperglycemic Effects of Short Term Resveratrol Supplementation in Type 2 Diabetic Patients," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, Article ID 851267, 11 pages, 2013.
3. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki, M et al., "Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis," *Cancer Research*, vol. 70, no. 22, pp. 9003-9011, 2010.
4. Murphy KJ, Chronopoulos AK, Singh I, Francis MA, Moriarty H, Pike MJ, Turner AH, Mann NJ, Sinclair AJ. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1466-73.
5. Anhê FF, Desjardins Y, Pilon G, Dudonné S, Genovese M I, Lajolo F M, Marette A. Polyphenols and type 2 diabetes: A prospective review. *PharmaNutrition*, In Press. Available online. August 2013.
6. Zahedi M, Ghiasvand R, Feizi A, Asgari G, Darvish L. Does Quercetin Improve Cardiovascular Risk factors and Inflammatory Biomarkers in Women with Type 2 Diabetes: A Double-blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Prev Med*. 2013 Jul;4(7):777-85.
7. Udani JK, Singh BB, Singh VJ, Barrett ML. Effects of Açai (Euterpe oleracea Mart.) berry preparation on metabolic parameters in a healthy overweight population: a pilot study. *Nutr J*. 2011 May 12;10:45.
8. Yuriy K. Bashmakov YK, Assaad-Khalil S, Petyaev IM. Resveratrol may be beneficial in treatment of diabetic foot syndrome. *Medical Hypotheses* 77. 2011:364-367.
9. Zhou H, Shang L, Li X, Zhang X, Gao G, Guo C, et al. Resveratrol augments the canonical Wnt signaling pathway in promoting osteoblastic differentiation of multipotent mesenchymal cells. *Experimental Cell Research* 17. 2009:2953:2962.
10. Nakamaru Y, Vuppusetty C, Wada H, Milne JC, Ito M, Rossios C, et al. A protein deacetylase SIRT1 is a negative regulator of metalloproteinase-9. *The FASEB Journal* 23. 2009:2810-2919.
11. Das S, Alagappan VK, Bagchi D, Sharma HS, Maulik N, Das DK. Coordinated induction of iNOS-VEGF-KDR-eNOS after resveratrol consumption: a potential mechanism for resveratrol preconditioning of the heart. *Vascular Pharmacology* 42, 2005:281-289.
12. Jang M, Pezzuto JM. Effects of resveratrol on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced oxidative events and gene expression in mouse skin. *Cancer Letter* 134. 1998:81-89.
13. Shen Z, Ajmo JM, Rogers CQ, Liang X, Le L, Murr MM. Role of SIRT1 in regulation of LPS- or two ethanol metabolites-induced TNF-alpha production in cultured macrophage cell lines. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver* 296.2009:G1047-1053.

