

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS**

**Departamento de Química e Farmácia**



***Diabetes mellitus:***  
**Terapêutica convencional *versus* Fitoterapia**

**Marcos José Inácio Silva**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de  
Professora Doutora Maria da Graça Miguel

2016

# *Diabetes mellitus:* Terapêutica convencional versus Fitoterapia

## *Declaração de autoria de trabalho*

Declaro ser autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

**Copyright**© Marcos José Inácio Silva. Todos os direitos reservados.

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## Agradecimentos

---

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha querida mãe, que embora já não esteja comigo, irá sempre olhar por mim onde quer que eu esteja e foi graças a ela que me tornei no Homem que sou hoje. Um enorme obrigado ao meu pai e à minha tia pelo suporte, ternura e amor incondicional que me têm transmitido ao longo da minha vida.

Gostaria também de agradecer aos meus colegas de curso e amigos que levo para a vida; sem eles esta viagem não tinha sido repleta de diversão e parvoíces. E um bem-haja à vossa sanidade mental, por me terem aturado estes anos todos, gosto muito de vocês, são os melhores do mundo.

Quero agradecer ao corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pelas bases que nos transmitiram, mas em especial à Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria da Graça Miguel, por me ter aceitado como seu orientando e por ser extremamente prestável em esclarecer qualquer dúvida que me surja; não podia ter escolhido uma melhor orientação. À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Isabel Ramalhinho que, embora no último semestre parecia que não nos viamos livres dela, gostei muito de a ter como professora e é uma excelente pessoa e profissional. Foi um enorme contributo para a ética e valores profissionais que iremos levar para a nossa profissão futura.

Por último, mas não menos importante, às equipas de Farmácia Comunitária (Farmácia Oliveira em Beja) e dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Beja, pelo carinho com que me receberam e pelos conhecimentos que me transmitiram, aprendi imenso. E um especial obrigado às minhas orientadores, em ambos os casos, que insistiram sempre para que eu aprendesse mais e mais.

*“Live as if you were to die tomorrow. Learn as if you were to live forever”*

- Mahatma Gandhi (1869-1948)

## Índice

---

Lista de siglas e abreviaturas .....	vi
Índice de tabelas.....	x
Índice de figuras .....	xi
1. Resumo/ Abstract .....	xii
2. Introdução.....	1
3. História de <i>Diabetes mellitus</i> .....	6
4. Regulação da homeostasia da glucose .....	12
5. Fenótipos de <i>Diabetes mellitus</i> .....	16
5.1. Pré-diabetes .....	16
5.2. Diabetes tipo 1 .....	18
5.3. Diabetes tipo 2 .....	22
5.4. Sintomatologia e Diagnóstico .....	29
5.5. Complicações associadas a <i>Diabetes mellitus</i> .....	30
6. Farmacoterapia .....	33
6.1. Diabetes tipo 1 – Manutenção e abordagem terapêutica.....	34
6.2. Diabetes tipo 2 – Manutenção e abordagem terapêutica.....	38
6.3. Perspetivas futuras de tratamento .....	49
7. Fitoterapia.....	52
7.1. Definição e aspetos legais dos medicamentos à base de plantas.....	52
7.2. Suplementos alimentares e dietéticos.....	55
7.3. Plantas com mecanismo de ação antidiabético.....	57
7.3.1. Inibição da adsorção de glucose.....	57
7.3.2. Incremento do uptake de glucose e upregulation dos transportadores de glucose.....	60
7.3.3. Ativação do recetor nuclear PPAR- $\gamma$ .....	62
7.3.4. Aumento da libertação de adiponectina.....	63
7.3.5. Metabolismo do glicogénio .....	65
7.3.6. Efeito incretinomimético e estimulante da secreção de incretina.....	66

7.3.7.	Efeito insulinomimético e insulíntrópico .....	67
7.3.8.	Ação antioxidante.....	71
7.4.	Fitoconstituintes com atividade antidiabética.....	74
7.4.1.	Compostos fenólicos .....	76
7.4.2.	Alcalóides.....	81
7.4.3.	Terpenóides .....	82
7.4.4.	Polissacáridos .....	85
7.5.	Plantas <i>versus</i> Metformina .....	86
8.	Conclusão .....	92
9.	Referências Bibliográficas .....	94

## Lista de Siglas e Abreviaturas

---

ADA – Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*);

AGJ – Anomalia da glicémia em jejum;

AIM – Autorização de Introdução no Mercado;

ALT – Alanina aminotransferase;

AMPK – Proteína-cinase AMP-dependente (AMP – Adenosina monofosfato);

aP2 - Proteína adipocitária ligante de lípidos;

ASAE - Autoridade de Segurança Alimentar e Económica;

AST – Aspartato aminotransferase;

ATP- Adenosina trifosfato;

AUC – Área Sob a Curva (*Area Under the Curve*);

BALB/c – Linhagem de ratinhos criada artificialmente, em laboratório, a partir da qual se ramificam várias estirpes utilizadas atualmente em investigação.

BB rat – *Biobreeding rat*;

C57BL/6J – ratinhos “C57 black 6”;

CAT – Catalase;

Células PP – Células produtoras de polipéptido pancreático, também designadas por células gama ( $\gamma$ );

CGM – Monitorização contínua da glicémia (*Continuous glucose monitoring*);

CODE-2 – Estudo que reflete os custos associados ao tratamento de Diabetes tipo 2 na Europa (*The cost of diabetes Type 2 in Europe*);

COX-2 – Ciclo-oxigenase 2;

DCCT – *Diabetes Control and Complications Trial*;

DESMOND - *Diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed*;

DM – *Diabetes mellitus*;

DMID – “*Diabetes mellitus insulino-dependente*”;

- DMNID – “*Diabetes mellitus* não insulino-dependente”;
- DNA – Ácido desoxirribonucleico (ADN);
- DPP – Programa de Prevenção contra Diabetes (*Diabetes Prevention Program*);
- DPP-IV - Dipeptidil peptidase-IV (quatro);
- DT1 – Diabetes tipo 1;
- DT2 – Diabetes tipo 2;
- EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio;
- EDIC - *Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Trial*;
- ERO – Espécies Reactivas de Oxigénio;
- FDA – *Food & Drug Administration*;
- FOS - Fruto-oligossacáridos;
- GIP – Polipéptido inibidor gástrico (*Gastric inhibitory polypeptide*);
- GLP-1 – Péptido semelhante ao glucagon-1 (*Glucagon-like peptide*);
- GLUT – Conjunto de proteínas transportadoras de glucose, de entre as quais, catorze são codificadas pelo genoma humano e são designadas pelo número respetivo, antecedido da sigla GLUT (p.e. GLUT-1);
- GPJ – Glucose plasmática em jejum;
- GPX - Glutathione peroxidase;
- GSH – Glutathione;
- GST – Glutathione-S-transferase;
- HbA1c – Hemoglobina glicada;
- HDL – Lipoproteína de alta-densidade (*High-density lipoprotein*);
- HO-1 - Heme oxygenase-1;
- ICA – Auto-anticorpo anti-ilhéus de Langerhans (Islet cell antibody);
- IDF – Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*);
- IL-1 – Interleucina 1;
- IL-6 – Interleucina 6;

IMC – Índice de Massa Corporal;

INFARMED - Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde;

Inibidores SGLT2 - inibidores do cotransportador de sódio e glucose 2;

INSA – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge;

IRS1 - *insulin receptor substrate-1*;

IV – intravenoso(a), referente à via de administração;

LBP-4 - *Lycium barbarum Polysaccharides-4*;

LDL – Lipoproteína de baixa-densidade (*Low-density lipoprotein*);

MAP cinase – proteína-cinase ativada por mitogénio (*Mitogen-activated protein kinase*);

MOR – Recetores opióides  $\mu$ ;

mRNA – RNA (Ácido ribonucleico - ARN) mensageiro;

NADPH – Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato;

NF-kB - *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B lymphocytes*;

NGF – Fator de crescimento nervoso (*nerve growth factor*);

NO – Monóxido de azoto/ Óxido nítrico;

NOD – Ratinho diabético não obeso (*Non-obese diabetic mouse*);

NOS – Monóxido de azoto sintase;

OMS/ WHO – Organização Mundial de Saúde/ *World Health Organization*;

pan-PPAR – designação dada a substâncias capazes de ativar mais do que duas isoformas do PPAR;

PEPCK - Fosfo-enopiruvatocarboxicinase (*Phosphoenolpyruvate carboxykinase*);

PIB – Produto interno bruto;

PLC-PKC - Fosfolipase C/ proteína cinase C (*Phospholipase C/ protein kinase C*);

PPAR- $\alpha$  - *Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$* ;

PPAR- $\gamma$  - *Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$*  (sendo as suas isoformas designadas pelo respetivo número – p.e. PPAR- $\gamma$ 1);

PPRE - *peroxisome proliferator-response element*;

PREVADIAB – Primeiro estudo de prevalência de DM, realizado em Portugal;

PTL – Proteína transportadora de lípidos;

RAMP - *Receptor activity-modifying proteins*;

RXR – Recetor retinóide X;

SOD – Superóxido dismutase;

STZ – Estreptozotocina;

TDG – Tolerância diminuída à glucose;

TGF- $\beta$ 1 - *Transforming growth factor  $\beta$ 1*;

TNF- $\alpha$  – Factor de necrose tumoral  $\alpha$ ;

TTGO – Teste de tolerância à glucose oral;

TZD – Tiazolidinediona;

UKPDS – *United Kingdom Prospective Diabetes Study*;

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade (*Very low-density lipoprotein*);

ZnT-8 – Proteína transportadora de zinco 8, específica das células  $\beta$  pancreáticas.

## Índice de Tabelas

---

*Tabela 2.1 – Taxa de incidência de DM, por 100 000 indivíduos, para os anos de 2000 a 2014.*

*Tabela 2.2 – Custos, em milhões de euros, do tratamento de DM em Portugal.*

*Tabela 6.1 – Exemplos de recomendações dietéticas práticas para doentes diabéticos.*

*Tabela 7.1 - Tabela resumo das plantas mencionadas nos capítulos 7.3, 7.4 e 7.5.*

## Índice de Figuras

---

*Figura 2.1 – Prevalência global de DM para o ano de 2014 e perspectivas futuras.*

*Figura 3.1 – Thomas Willis (1621-1675).*

*Figura 3.2 – Claude Bernard (1813-1878).*

*Figura 3.3 – Paul Langerhans (1847-1888).*

*Figura 3.4 – Charles H. Best (1899-1978) e Frederick G. Banting (1891-1941) em Toronto (1922).*

*Figura 4.1 – Esquema representativo das interações existentes entre as várias células endócrinas dos ilhéus pancreáticos.*

*Figura 4.2 - Gráfico representativo do “incretin effect”.*

*Figura 4.3 - Gráfico representativo dos perfis de concentração de glucose e insulina, ao longo do dia, em indivíduos não diabéticos.*

*Figura 5.1 – Gráfico dose-resposta da insulina, à medida que se acentua a resistência à insulina e conseqüente diminuição da resposta fisiológica.*

*Figura 6.1 – Representação esquemática do mecanismo de ação das sulfonilureias, ao nível das células  $\beta$  pancreáticas.*

*Figura 6.2 – Representação esquemática do mecanismo de ação das TZDs, ao nível dos adipócitos.*

## 1. Resumo/ Abstract

---

A designação *Diabetes mellitus* (DM) refere-se a um conjunto de distúrbios metabólicos, que partilham uma manifestação fisiológica em comum, hiperglicemia. Dependendo da etiologia da doença, os fatores que contribuem para hiperglicemia incluem: um déficit total ou parcial na produção de insulina, resistência face à ação da insulina, ou de ambos os fenómenos. Esta condição patológica é caracterizada tendo em conta a génese do processo que conduz a hiperglicemia, em oposição a outros critérios como a idade ou o tipo de terapêutica a que o doente é sujeito. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a DM classifica-se, essencialmente, em três tipos diferentes: tipos 1, 2 e gestacional (Powers, 2015a).

Durante as últimas décadas, tem-se registado um grande aumento na prevalência e taxa de incidência da DM, como resultado de uma mudança significativa no estilo de vida da população. Além do mais, trata-se de uma patologia com um elevado grau de morbilidade que, como tal, apresenta um enorme impacto económico associado e constitui um grave problema de saúde pública (Sandu et al., 2016).

Considerando o facto de, atualmente, a terapêutica convencional não responder a todos os obstáculos impostos pela patologia, torna-se imperativa a procura de terapêuticas alternativas e complementares. A fitoterapia, que se baseia na utilização de plantas medicinais com o objetivo de alcançar a cura ou atenuar determinadas condições patológicas, nomeadamente doenças crónicas, como é o caso da DM, pode constituir outra abordagem terapêutica. A pesquisa e estudo de plantas com atividade antidiabética tem sido relativamente importante nos últimos anos, com o intuito de complementar a terapêutica atual, a partir do conhecimento tradicional empírico (Awasthi et al., 2016).

A presente dissertação tem como objetivo analisar a farmacologia e farmacoterapia inerentes à DM e confrontar este panorama com a fitoterapia, apresentando exemplos de plantas com atividade antidiabética, de acordo com os respetivos mecanismos de ação.

**Palavras-chave:** *Diabetes mellitus*, fitoterapia, hiperglicemia, terapêutica, plantas, antidiabética.

The term *Diabetes mellitus* (DM) refers to a set of metabolic disorders that share a physiological condition, hyperglycemia. Depending on the aetiology of the disease, the factors that contribute to hyperglycemia include the following: a partial or complete lack of insulin secretion, insulin resistance or both phenomena simultaneously. This condition is classified based on the genesis of the process that leads to hyperglycemia, despite other criteria, such as the patient's age or the type of medication that he's taking. According to WHO (World Health Organization), DM can be classified, essentially, in three different types: Type 1, Type 2 and Gestational Diabetes (Powers, 2015a).

During the last few decades has been recorded an increase in prevalence and incidence of DM, as a result of a significant lifestyle change of the world's population. Furthermore, DM is a pathology with a high morbidity rate, which has a huge economic impact and implies a serious public health problem (Sandu et al., 2016).

Considering the fact that, nowadays, conventional medicine can't overcome all obstacles raised by the disease, the search for alternative and complementary means of treatment becomes necessary. Phytotherapy is based on the use of medicinal plants with the purpose of curing or mitigating pathological conditions, particularly chronic illnesses, like DM. The research and study of plants that can act as antidiabetic agents has been relatively important in the last few years, with the aim of complementing the current therapeutical approach, based on the traditional empirical knowledge (Awasthi et al., 2016).

The purpose of this dissertation is to analyze and compare the pharmacology and pharmacotherapy of the disease, against phytotherapy, presenting examples of plants with antidiabetic activity, as well as their mechanism of action.

**Key-words:** *Diabetes mellitus*, phytotherapy, hyperglycemia, therapeutic, plants, antidiabetic.

## 2. Introdução

---

A designação *Diabetes mellitus* (DM) refere-se a um conjunto de distúrbios metabólicos, que partilham uma manifestação fisiológica em comum, hiperglicemia. Esta condição patológica manifesta-se de diferentes formas, como resultado de complexas interações entre fatores genéticos e ambientais. Dependendo da etiologia da doença, os fatores que contribuem para hiperglicemia incluem: um déficit total ou parcial na secreção de insulina, resistência face à ação da insulina, ou de ambos os fenómenos, bem como diminuição da utilização de glucose, ou aumento da sua produção. A desregulação metabólica associada à DM provoca alterações patofisiológicas em vários sistemas orgânicos o que origina uma sobrecarga enorme, quer no doente, quer ao nível do Sistema Nacional de Saúde (Powers, 2015a).

Esta condição patológica é classificada tendo em conta a génese do processo que conduz a hiperglicemia, e não relativamente a outros critérios como a idade ou o tipo de terapêutica a que o doente é sujeito. Existem duas categorias gerais nas quais se divide a DM, designadas, respetivamente, por *Diabetes tipo 1* (DT1) e *Diabetes tipo 2* (DT2). Contudo, reconhece-se atualmente a existência de outras formas de DM, nas quais a patogénese da doença é melhor explicada. Estas outras manifestações da doença apresentam características em comum com DT1 e DT2. Ambos os casos são precedidos de uma fase marcada pelo distúrbio na homeostasia da glucose, à medida que o processo patológico se desenvolve. A DT1 culmina numa deficiência total ou parcial da secreção de insulina, enquanto que na DT2 há um conjunto heterogéneo de distúrbios, caracterizados, por sua vez, por vários níveis de resistência à insulina, secreção debilitada de insulina, e aumento na síntese de glucose (“Standarts of Medical Care in Diabetes”, 2016a).

Tendo em conta a atual classificação de DM, é imperativo enfatizar duas características: em primeiro lugar, os termos “*Diabetes insulino-dependente*” (DMID) – DT1 - e “*Diabetes não insulino-dependente*” (DMNID) – DT2 – tornaram-se obsoletos na atualidade, uma vez que muitos doentes com DT2, eventualmente, necessitam de iniciar terapêutica com insulina, como forma de controlar a glicémia, tornando-se, desta

forma, a designação DMNID consideravelmente confusa. Posto isto, é de notar que a idade do doente e o tipo de tratamento não constituem critérios de classificação de DM. Embora DT1 se desenvolva, geralmente, antes dos 30 anos de idade, o processo autoimune que conduz à destruição das células  $\beta$  pode surgir em qualquer idade. Estima-se que, entre 5 a 10% dos indivíduos que desenvolvem DM após os 30 anos de idade, manifestam DT1. Relativamente a DT2, embora surja mais frequentemente em idades mais avançadas, atualmente têm sido diagnosticados casos em crianças e jovens adultos, particularmente em adolescentes obesos (Blair, 2016).

As outras etiologias de DM incluem vários distúrbios, tais como: alterações genéticas ao nível da secreção de insulina ou da sua ação; anomalias metabólicas que comprometem a secreção de insulina; anomalias mitocondriais e outros fatores que resultam num estado de tolerância diminuída à glucose (Powers, 2015a).

*Diabetes MODY*, do inglês “*Maturity-onset diabetes of the young*” e *Diabetes monogénico* são subtipos da DM geneticamente transmitidos à descendência (doença autossómica dominante), caracterizados por um início precoce de hiperglicemia, normalmente antes dos 25 anos de idade, mas pode também surgir no período neonatal; e um défice na secreção de insulina. As mutações que envolvem o recetor da insulina fazem parte de um grupo de distúrbios raros caracterizados por uma severa resistência à insulina (Powers, 2015a).

Existem outras situações que culminam em DM, como por exemplo, doenças pancreáticas, nas quais há destruição dos ilhéus pancreáticos; A presença de hormonas antagonistas da insulina pode eventualmente conduzir a DM, uma vez que diminui a ação da própria insulina endógena; DM é muitas vezes uma manifestação de outras condições patológicas endócrinas como acromegalia e doença de Cushing (Powers, 2015a).

Relativamente a Diabetes Gestacional, esta condição caracteriza-se pelo desenvolvimento de intolerância à glucose durante a gravidez. Na maior parte das mulheres afetadas, a intolerância à glucose desaparece após o parto e tudo volta à normalidade, contudo apresentam um risco aumentado (35-60%) de desenvolver DM nos 10 a 20 anos subsequentes (Kampmann et al., 2015).

A prevalência da DM tem aumentado drasticamente ao longo dos últimos anos, em todo o mundo, desde a estimativa de 30 milhões de casos em 1985 até 415 milhões para o ano de 2015. Com base nesta informação, a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation - IDF*), estima que, no ano de 2040, 642 milhões de indivíduos sejam diabéticos (“*IDF Diabetes Atlas*”, 2015).

Segundo o “Atlas da Diabetes” da IDF, a prevalência de DM está a aumentar em todo o mundo, como se verifica na Figura 2.1, referente ao ano de 2014.

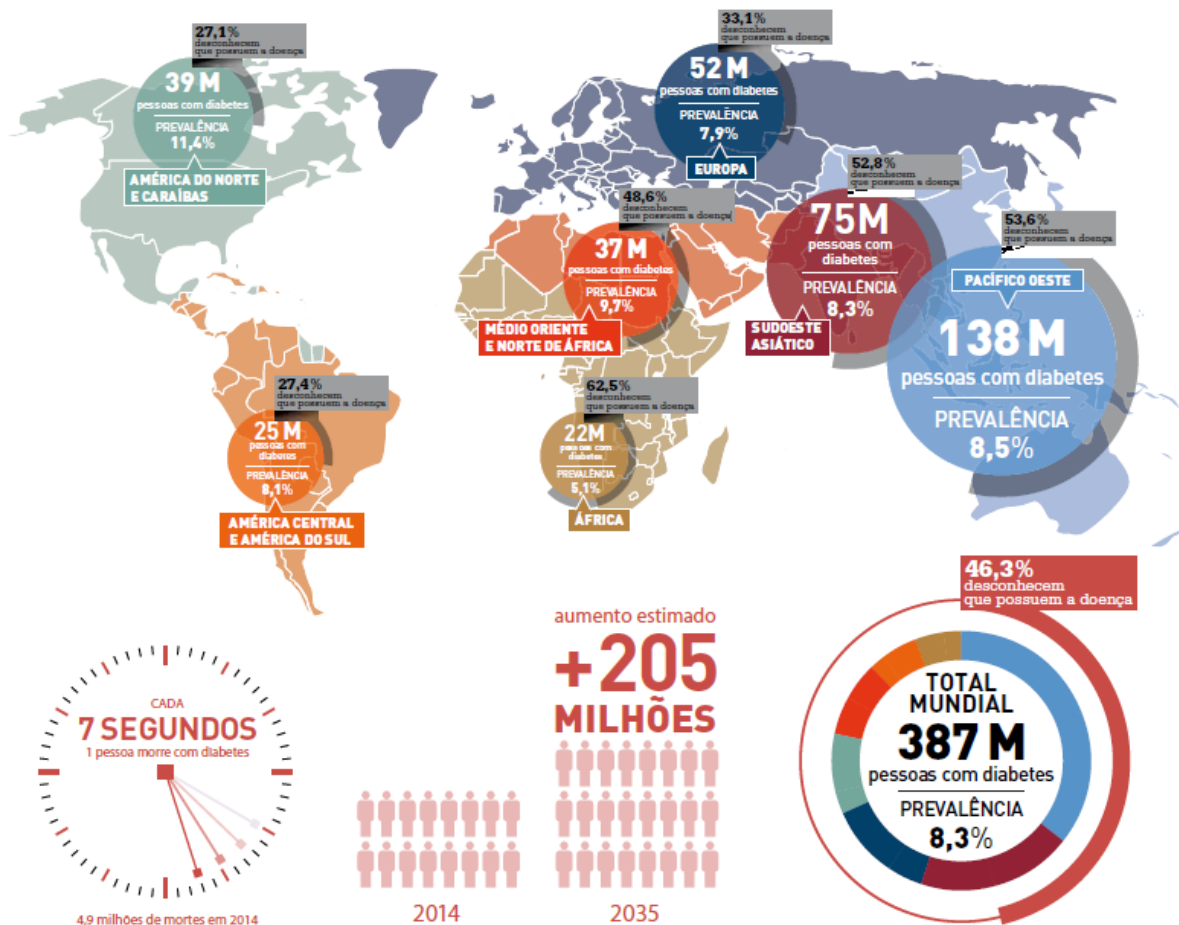


Figura 2.1: Prevalência global de DM para o ano de 2014 e perspectivas futuras, segundo a IDF (“*Diabetes: Factos e Números*”, 2015).

Embora a prevalência de ambos os tipos (1 e 2) de DM esteja a aumentar a nível mundial, esse crescimento é muito mais acentuado no que toca à DT2, presumivelmente devido ao estilo de vida sedentário da população, devido ao desenvolvimento industrial e tecnológico, como também ao progressivo envelhecimento da população. (Wild et al., 2004).

Em Portugal, segundo a Direção-Geral de Saúde, a prevalência estimada da DM para o ano de 2014 na população portuguesa, com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (correspondendo a um total de 7,7 milhões de indivíduos), foi de 13,1%, ou seja, considerando o presente grupo etário, mais de 1 milhão de portugueses tem DM. No que diz respeito à composição da taxa de prevalência de DM, 56% dos indivíduos já tinham sido previamente diagnosticados, enquanto que em 44%, a doença ainda não tinha sido diagnosticada (“Diabetes: Factos e Números”, 2015).

A prevalência de DM difere conforme o sexo do doente, nomeadamente 15,8% para o sexo masculino e 10,8% para o sexo feminino. O aumento da prevalência é proporcional ao avançar da idade e ao aumento do índice de massa corporal (IMC), em ambos os sexos. De facto, cerca de 90% da população com DM apresenta excesso de peso (49,2%) ou obesidade (39,6%) propriamente dita, facto este associado preponderantemente ao tipo 2, de acordo com os dados recolhidos no âmbito do PREVADIAB. Posto isto, infere-se que a prevalência de DM nas pessoas obesas (IMC $\geq$ 30) é aproximadamente quatro vezes maior do que nas pessoas com um IMC normal, isto é, inferior a 25 (Gardete-Correia et al., 2010).

A taxa de incidência fornece a informação respeitante à identificação anual do número de novos casos de DM, considerando a população base. Verificou-se, em Portugal, um crescimento acentuado do número de novos casos diagnosticados entre 2000 e 2011, o qual foi atenuado nos últimos três anos, de acordo com os valores registados na Tabela 2.1. (“Diabetes: Factos e Números”, 2015).

**Tabela 2.1:** Taxa de incidência de DM, por 100 000 indivíduos, para os anos de 2000 a 2014, com base nos relatórios de atividade dos Médicos-Sentinela do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) (“Diabetes: Factos e Números”, 2015).

Incidência de DM em Portugal												
Nº de novos casos por 100 000 indivíduos	2000	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	%tcma 2005-2013
		377,4	606,4	460,8	511,1	581,9	571,1	623,5	651,8	500,9	557,1	522,1
Nº total de novos casos estimados	2000	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total Acumulado 2005-2014
	38.988	63.745	48.534	53.938	61.466	60.385	65.921	68.715	52.531	58.090	54.167	587.492

Segundo o Observatório da Diabetes (2015), em 2014 estimou-se a existência de entre 522 a 662 novos casos de DM, por cada 100 000 habitantes (“Diabetes: Factos e Números”, 2015).

Sendo DM uma patologia complexa que ainda não tem cura definitiva, os indivíduos portadores da mesma ficam sujeitos a alguma forma de tratamento ao longo da sua vida, acompanhando a progressão da doença. Assim, é muito importante considerar o impacto económico que os custos do tratamento têm, quer no Sistema Nacional de Saúde, quer no próprio doente (Seuring et al., 2015).

A tabela seguinte (Tabela 2.2) apresenta uma estimativa dos milhões de euros mobilizados para o tratamento de DM, em Portugal, para o ano de 2014, subdividida em várias formas de terapêutica, de uma forma geral (“Estatística do Medicamento e Produtos de saúde”, 2014).

**Tabela 2.2:** Custos, em milhões de euros, do tratamento de DM em Portugal (“Estatística do Medicamento e Produtos de saúde”, 2014).

<b>Custos (em milhões de Euros)</b>			
<b>Portugal</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
Medicamentos de Ambulatório	424,0	454,5	<b>487,7</b>
Tiras-teste de Glicémia	84,7	96,3	<b>94,0</b>
Hospitalização - DM	513,7	489,1	<b>514,9</b>
Bombas Infusoras de insulina e consumíveis (SNS)	0,8	1,2	<b>1,3</b>

Partindo do princípio de que a despesa identificada, de acordo com Estrutura da Despesa de Saúde em Diabetes (estudo CODE-2 – *The cost of diabetes Type 2 in Europe*), corresponde a valores percentuais de 50 a 60% do total da despesa, a DM, no ano de 2014 em Portugal, representou um custo direto estimado entre 1300 e 1550 milhões de euros, o que, por sua vez, corresponde a um acréscimo de aproximadamente 50 milhões face ao ano anterior. Estes valores representam 0.7 a 0.9% do PIB (produto interno bruto) português e 8 a 10% da despesa em Saúde, referente ao ano respetivo (“Estatística do Medicamento e Produtos de saúde”, 2014).

Remetendo para uma perspetiva global, e como já referido anteriormente, a tendência é que o número de casos de DM aumente, a uma velocidade assombrosa, nos

anos vindouros, por todo o mundo, principalmente devido ao facto do número de indivíduos diabéticos do tipo 2 estar a aumentar em todos os países (“Diabetes: Factos e Números”, 2015).

### 3. História de *Diabetes mellitus*

DM e a sua complexidade de manifestações clínicas já eram reconhecidas desde os primórdios da humanidade, em que até mesmo o papiro de Ebers, que data 1550 a.C. descreve uma condição patológica caracterizada por poliúria, que lembra sinais e sintomas característicos de DM (Zajac et al., 2010).

A palavra “diabetes” foi usada pela primeira vez por Areteu de Capadócia, um dos mais notórios e emblemáticos médicos da Grécia Antiga. Areteu contribui com alguma descrição clínica da doença, destacando-se menções como urinar em excesso (fenómeno designado mais tarde por poliúria), sede excessiva (fenómeno designado mais tarde por polidipsia) e perda de peso, sinais estes que, atualmente, são reconhecidos instantaneamente (Zajac et al., 2010).

O sabor “doce” da urina em estados poliúricos, que atraía formigas e outros insetos, foi documentado por médicos hindus como Sushruta, durante o V e VII séculos d.C. Destas descrições apuram-se considerações incríveis, como a menção de duas formas diferentes de diabetes, sendo a mais comum relacionada com a idade e muito mais recorrente em doentes idosos, com excesso de peso e de alguma forma indolentes ou sedentárias; enquanto a outra forma, menos prevalente, afeta indivíduos magros que não sobreviveram muito tempo, devido à condição patológica em questão. Esta divisão empírica da doença, em duas subcategorias, preconizou a classificação moderna de DM em tipos 1 e 2 (Bilous e Donnelly, 2010a).

A doença foi negligenciada em larga escala na Europa, até que Thomas Willis (1621-1675) (Figura 3.1), um médico inglês do século dezassete, “redescobriu” o sabor doce da urina diabética, um conceito que se tornara obsoleto até então. Willis inferiu que a doença se tratava de uma condição rara na antiguidade, mas que a frequência da

mesma estava a aumentar no seu tempo. Aproximadamente um século depois, um médico de Liverpool, Matthew Dobson, mostrou que o facto da urina e do soro apresentarem sabor doce em indivíduos diabéticos, era causado pelo “açúcar” (glucose). Posto isto, John Rollo, um cirurgião militar escocês, foi o primeiro a empregar o adjetivo “*mellitus*”, “como mel”, relativamente à doença, como forma de refletir o sabor e cheiro doce da urina dos seus doentes diabéticos (Bilous e Donnelly, 2010a).



Figura 3.1: Thomas Willis (1621-1675) (Bilous e Donnelly, 2010a).

No século XIX, Claude Bernard (1813-1878) (Figura 3.2), atualmente conhecido como o “pai da medicina empírica”, fez várias descobertas relacionadas com diabetes, entre as quais se destaca a descoberta de que o “açúcar” que aparece na urina é armazenado no fígado, sob a forma de glicogénio. Bernard também demonstrou a existência de relações entre o sistema nervoso central e DM, aquando da sua observação de hiperglicemia temporária (*piqûre diabetes*), no momento em que a medula de coelhos conscientes era transfixada com uma agulha (Bilous e Donnelly, 2010a).



Figura 3.2: Claude Bernard (1813-1878) (Bilous e Donnelly, 2010a).

Em 1899, Oskar Minkowski (1858-1931) e Joseph von Mering (1849-1908), de Estrasburgo, removeram o pâncreas de um cão, com o intuito de perceber se o órgão era essencial à vida. Posto isto, o animal manifestou sinais típicos de diabetes, tais como, sede, poliúria e fadiga. Esta experiência revelou que um distúrbio pancreático pode constituir a causa de DM, mas os autores não continuaram com a sua investigação (Nwaneri, 2015).

Paul Langerhans (1847-1888) (Figura 3.3), um biólogo e patologista de Berlim, na sua tese de doutoramento em 1869, foi o primeiro a descrever os aglomerados de células visíveis em preparações tecidulares de pâncreas. Contudo, Langerhans não especulou em relação à função destas células, sendo Gustave-Édouard Laguesse, um patologista e histólogo francês, que, em 1893, designou as células observadas por Langerhans de “ilhéus de Langerhans”, sugerindo também que se tratava de um tecido endócrino do pâncreas, produtor de uma hormona, na altura desconhecida, com a capacidade de reduzir a concentração sérica de glucose (Nwaneri, 2015).



Figura 3.3: Paul Langerhans (1847-1888) (Bilous e Donnelly, 2010a).



Figura 3.4: Charles H. Best (1899-1978) e Frederick G. Banting (1891-1941) em Toronto (1922) (Bilous e Donnelly, 2010a).

Nos primórdios do século XX, surgem vários estudos onde se isola extratos hipoglicêmicos impuros a partir do pâncreas, sendo dignos de menção os trabalhos do alemão Georg Zuelzer (1840-1949), do romeno Nicolas Paulesco (1869-1931) e dois americanos, Ernest Scott (1877-1966) e Israel Kleiner (1885-1966) (Bilous e Donnelly, 2010a). Em 1921, surge a descoberta da insulina, um achado científico da universidade de Toronto, Canadá, através da colaboração entre o cirurgião Frederick G.

Banting (1891-1941), do seu estudante assistente Charles H. Best (1899-1978), do bioquímico James B. Collip (1892-1965) e do fisiólogo J. J. R. Macleod (1876-1935). Banting

e Best prepararam extratos de pâncreas de cão e injetaram-nos em cães diabéticos pancreatômicos, revelando uma grande redução na concentração de glicose sanguínea. As suas notas das experiências realizadas em cães mencionam a

administração de “*isletin*” (neologismo que designa a hormona produzida pelos ilhéus pancreáticos), que mais tarde toma a designação de insulina, dada pelos próprios, por sugestão de Macleod. Contudo, não estavam cientes de que Jean de Meyer, um médico belga, já tinha atribuído o termo insulina à hormona em causa, em 1909 (Bilous e Donnelly, 2010a).

Collip melhorou os métodos de extração e purificação de insulina do pâncreas e o primeiro doente diabético, um rapaz de catorze anos de idade chamado Leonard Thompson, iniciou terapêutica insulínica, a 11 de Janeiro de 1922. Posto isto, desenvolveu-se um novo método de extração de insulina do pâncreas, em colaboração com químicos americanos e a insulina passou a estar disponível em larga escala, ao nível da Europa e da América do Norte, a partir de 1923. Neste ano, o prémio Nobel da medicina foi entregue a Banting e Macleod, que tomaram a decisão de partilhar o prémio com Best e Collip (Bilous e Donnelly, 2010a).

O médico americano Elliot P. Joslin (1869-1962) foi um dos primeiros médicos a adquirir experiência clínica na utilização de insulina. Joslin trabalhava em Boston, onde tratou 293 doentes diabéticos, no primeiro ano. Joslin também foi responsável pela introdução do conceito de “educar o doente” no paradigma da DM (Nwaneri, 2015).

Em Inglaterra, a descoberta da insulina salvou a vida de um médico londrino chamado Robin D. Lawrence (1892-1968), que tinha recentemente desenvolvido DT1. Subsequentemente, Lawrence desempenhou um papel crucial na fundação da *British Diabetic Association*, a Associação Britânica de Diabetes, atualmente conhecida como *Diabetes UK* (Zajac et al., 2010).

De entre os avanços científicos e tecnológicos desde a introdução da insulina na prática clínica, surge a elucidação da primeira sequência de aminoácidos da molécula de insulina, em 1955, por Frederick Sanger, um cientista de Cambridge, que recebeu um prémio Nobel pelo seu trabalho em 1958. Outro prémio Nobel, digno de menção nesta área, foi o concedido a Dorothy Hodgkin (1910-1994), em 1969, que com a ajuda dos seus colegas em Oxford descobriram a estrutura tridimensional da molécula de insulina, usando cristalografia de raios-X (Bilous e Donnelly, 2010a).

Na segunda metade do século XX, já estava estabelecido que complicações patológicas tecidulares, como as que ocorrem ao nível do olho e do rim, continuam a desenvolver-se com a progressão da doença, apesar da terapêutica insulínica. A prova definitiva de que um nível de glicémia estável e normal pode prevenir ou atrasar o desenvolvimento das complicações intrínsecas à progressão da doença, só surgiu em 1993 para DT1 (*Diabetes Control and Complications Trial* nos Estados Unidos da América) e em 1998 para DT2 (*UK Prospective Diabetes Study – UKPDS* em Inglaterra) (Bilous e Donnelly, 2010a).

Até 1980s, a insulina utilizada em tratamento era apenas obtida de pâncreas animal, em preparações gradualmente mais refinadas. Utilizando aditivos com protamina e zinco, percebeu-se que a absorção subcutânea de insulina era mais demorada, logo permitindo uma duração de ação de 24 horas, através da administração de duas a quatro injeções diárias, de diferentes formulações. Com o desenvolvimento da engenharia genética, tornou-se possível produzir insulina humana e, subsequentemente, manipulá-la, com o intuito de obter novas formulações de insulina humana com diferentes perfis de absorção. Desenvolvimentos posteriores neste âmbito são esperados, mas é previsível que continue a haver dependência de injeções subcutâneas, como principal forma de administração (Bilous e Donnelly, 2010a).

Em DT2, os fármacos utilizados como antidiabéticos orais têm estado disponíveis desde a segunda metade do século XX. Hoje-em-dia, é possível modificar tanto a secreção de insulina, como a sua ação no organismo, através da utilização de fármacos que aumentam a libertação de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas e melhoram a sensibilidade à insulina, a nível periférico. No contexto atual, existe uma intensiva investigação no que respeita a novas formas de tratar DM e novos agentes antidiabéticos irão, sem dúvida, surgir, à medida que o conhecimento acerca dos mecanismos inerentes à homeostasia da glucose evolui (Bilous e Donnelly, 2010a).

#### 4. Regulação da homeostasia da glucose

---

A homeostasia da glucose é conseguida através do equilíbrio entre a produção de glucose, por parte do fígado, e o *uptake* periférico de glucose, bem como a sua utilização. A insulina é o “agente regulador” mais importante neste processo metabólico, mas existem outros fatores contribuintes, tais como, outras hormonas (como por exemplo, o glucagon) (Triplitt, 2012).

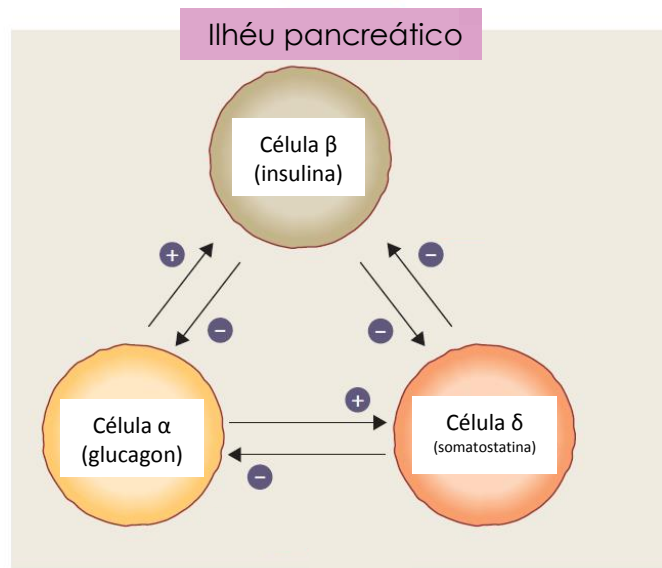
Os órgãos que regulam os processos metabólicos da glucose e lípidos comunicam por mecanismos neuronais e humorais, em que os adipócitos e o tecido muscular produzem citocinas e metabolitos que influenciam a função do fígado (Triplitt, 2012).

Durante o jejum, baixos níveis de insulina provocam o aumento da produção de glucose, através da promoção da gliconeogénese e glicogenólise hepáticas, reduzindo também o *uptake* de glucose por parte dos tecidos sensíveis à insulina, como é o caso do músculo-esquelético e do tecido adiposo. Desta forma, promove-se a mobilização de precursores como aminoácidos e ácidos gordos, que passam a ser utilizados como fonte de energia. O glucagon também tem um papel crucial neste processo dinâmico. É segregado pelas células alfa pancreáticas, em resposta a níveis baixos de glucose ou de insulina e estimula o fígado e a medula renal a iniciar a gliconeogénese e glicogenólise (Shrayyef e Gerich, 2010).

No contexto pós-prandial, o aumento dos níveis de glucose provocam um aumento da concentração de insulina e, conseqüentemente, uma diminuição da concentração de glucagon, o que vai conduzir ao processo contrário ao anteriormente descrito. A maior porção da glucose pós-prandial é utilizada pelo músculo-esquelético, como forma de *uptake* de glucose estimulado pela insulina. No entanto, outros tecidos utilizam a glucose de forma independente da insulina, como é exemplo, o cérebro, já que o seu constante funcionamento é indispensável às funções vitais (Shrayyef e Gerich, 2010).

A insulina é sintetizada nos ilhéus de Langerhans no pâncreas, pelas células beta ( $\beta$ ). Existem ainda outros tipos de células nos ilhéus, como as alfa ( $\alpha$ ), responsáveis pela

secreção de glucagon, as delta ( $\delta$ ), que produzem somatostatina e, finalmente, as células PP (ou células gama -  $\gamma$ ), produtoras de polipéptido pancreático. Os diferentes ilhéus no pâncreas comunicam entre si por contacto direto ou através dos seus produtos, como por exemplo, o glucagon estimula a secreção de insulina e a somatostatina inibe a secreção de insulina e glucagon. Desta forma, a interação entre as três hormonas constitui um mecanismo de regulação endógeno da glucose (Bilous e Donnelly, 2010c). A secreção e inibição destas hormonas são reguladas por um processo de *feedback* negativo, como mostra a Figura 4.1:

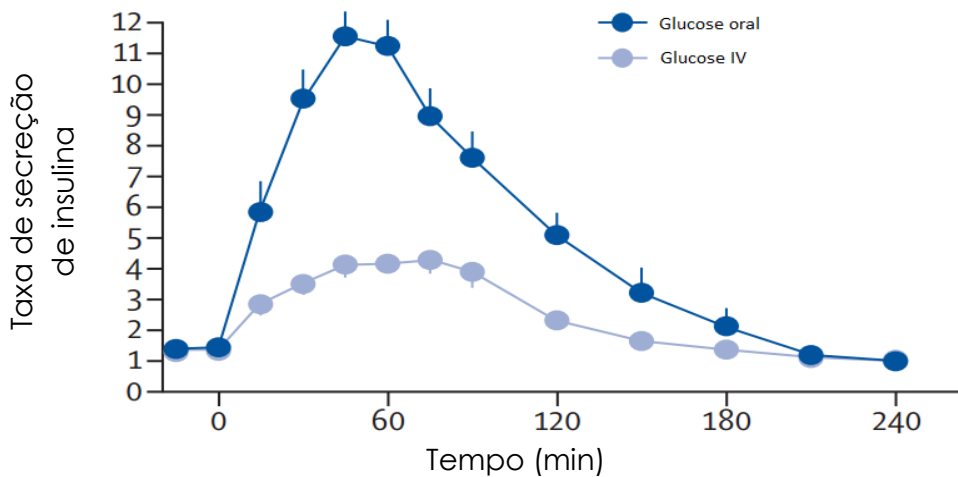


**Figura 4.1:** Esquema representativo das interações existentes entre as várias células endócrinas dos ilhéus pancreáticos. Os sinais de (+) e (-) representam estimulação da secreção e inibição da secreção, da hormona em causa, respetivamente (Bilous e Donnelly, 2010c).

A glucose constitui o principal estímulo à libertação de insulina que, por sua vez, ocorre em duas fases, aquando do aumento da glicémia (via oral): a primeira fase ocorre dentro de um período de alguns minutos, enquanto a segunda se estende por um período de uma hora ou mais. Desta forma, a primeira fase constitui uma resposta rápida em que ocorre a libertação da insulina armazenada (previamente sintetizada e armazenada em grânulos  $\beta$ ) e a segunda fase reflete uma libertação contínua da hormona armazenada, acompanhada da síntese de mais insulina. Quando a presente resposta é sistematicamente anormal, torna-se evidente que se trata de uma situação de DM, pelo facto de que uma diminuição contínua da concentração de insulina no

plasma tem como consequência um aumento progressivo da glucose sanguínea (Bilous e Donnelly, 2010c).

Existe uma diferença significativa entre a secreção de insulina em resposta à glucose por via oral, em comparação com a resposta à glucose por via intravenosa (IV). Trata-se de um fenómeno conhecido como “*incretin effect*”. Este efeito é mediado por hormonas gastrointestinais, que são libertadas em resposta à ingestão de alimentos, o que por sua vez incrementa a libertação de insulina, devido à estimulação promovida pela glucose. Assim, considerando níveis basais de glucose plasmática normais, existe uma maior estimulação da secreção de insulina quando a glucose é administrada por via oral, do que quando a administração é feita por via IV, como se evidencia pela análise do seguinte gráfico (Figura 4.2) (Nauck e Meier, 2016).



**Figura 4.2:** Gráfico representativo do *incretin effect*, onde se compara a resposta insulínica resultante da administração oral de glucose, em relação à administração IV (Nauck e Meier, 2016).

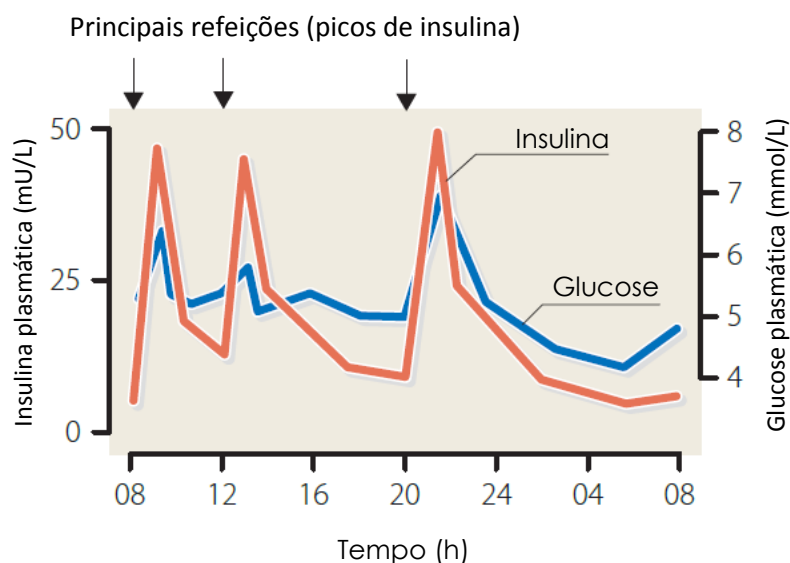
Para particularizar, existem duas incretinas principais: o *glucagon-like peptide* (GLP-1) e o *gastric inhibitory polypeptide* (GIP), sendo secretadas, respetivamente, pelas células L e células K da parede do jejuno. Em diabéticos tipo 2, a secreção de GLP-1 encontra-se diminuída, em oposição à secreção de GIP, que permanece inalterada. No entanto, o seu efeito na célula  $\beta$  é reduzido em larga escala, perdendo, portanto, atividade insulínica (ao contrário do GLP-1 que retém essa propriedade, embora a

taxa de secreção diminua). Para além disso, o GLP-1 inibe a secreção de glucagon pelas células  $\alpha$  pancreáticas (Campbell e Drucker, 2013; Nauck e Meler, 2016).

A glucose é transportada para o interior das células por uma família de transportadores proteicos designados por “transportadores da glucose”, mas conhecidos pela sigla GLUT, sendo esse *uptake* independente do ATP (Adenosina trifosfato), ou seja, não requer gastos energéticos (Mueckler e Thorens, 2013).

Um recetor muito importante é o GLUT-4, que é responsável pelo *uptake* de glucose estimulado pela insulina nos tecidos muscular e adiposo, sendo o seu efeito refletido na atividade hipoglicemiante clássica da insulina. Em termos do seu mecanismo de ação, este recetor é sequestrado para o interior de vesículas do complexo de Golgi no citoplasma; a insulina promove a translocação destas vesículas para a superfície da célula, onde se fundem com a membrana celular por um processo de invaginação e o transportador GLUT-4 funciona como um “poro” na membrana, que permite a entrada de glucose para o citoplasma. Porém, este processo é reversível, isto é, quando os níveis plasmáticos de insulina diminuem, o transportador GLUT-4 é removido da membrana plasmática por endocitose, sendo posteriormente reciclado e armazenado no interior de vesículas intracelulares, para, futuramente dar início, novamente, ao processo (Mueckler e Thorens, 2013).

Em indivíduos saudáveis (não diabéticos), a concentração de glucose plasmática é mantida entre limites estreitos, aproximadamente de 5 mmol/L (90 mg/dL). Isto é conseguido, pelo equilíbrio existente entre a entrada de glucose em circulação, a partir do fígado, a sua absorção intestinal e o *uptake* de glucose pelos tecidos periféricos, como os tecidos muscular e adiposo. Em situações não patológicas, a insulina é secretada a uma taxa reduzida, correspondendo, o nível basal de insulina, à fase “entre refeições” (quando não há ingestão de alimentos). No entanto, existe uma maior estimulação da sua produção durante as refeições, o que se reflete no gráfico abaixo apresentado (Figura 4.3) (Bilous e Donnelly, 2010c).



**Figura 4.3:** Gráfico representativo dos perfis da concentração de glicose e insulina, ao longo do dia, em indivíduos não diabéticos (Bilous e Donnelly, 2010c).

Em suma, a insulina promove a diminuição dos níveis plasmáticos de glicose, em parte através da supressão da libertação de glicose por via hepática, mas também pela inibição do catabolismo do glicogénio e pela inibição da gliconeogénese. São necessárias concentrações relativamente baixas de insulina para suprimir a libertação hepática de glicose, como ocorre durante a noite e entre as refeições. Concentrações elevadas de insulina, após as refeições, promovem o *uptake* de glicose pelos tecidos periféricos, mediado pelo transportador GLUT-4 (Bilous e Donnelly, 2010c).

## 5. Fenótipos de *Diabetes mellitus*

### 5.1. Pré-diabetes

Antes de especificar em que consistem os principais tipos de DM, é necessário apurar a condição que precede o diagnóstico, ou seja, o conceito de pré-diabetes; também designado por hiperglicemia intermédia, trata-se de uma condição em que o indivíduo apresenta níveis de glicose no sangue superiores aos valores padrão, considerados normais para a idade, não sendo, contudo, suficientemente elevados para constituir critério de DM (Rhee e Woo, 2011).

Os indivíduos com hiperglicemia intermédia podem ter anomalia da glicémia em jejum (AGJ) ou tolerância diminuída à glucose (TDG), ou até mesmo ambas as condições patológicas em simultâneo, sendo atualmente reconhecidas como fatores de risco cardiovascular e de risco aumentado para desenvolver DM. É de frisar que a ADA (*American Diabetes Association*), previamente, já equiparou o conceito de pré-diabetes à definição de hiperglicemia intermédia da OMS, mas recentemente adicionou um novo indicador de risco à equação, nomeadamente níveis *borderline* de hemoglobina glicada (HbA1c); o que de momento ainda não aconteceu, por parte da OMS e ainda não existe consenso absoluto acerca do assunto. Assim, os três indicadores apresentados podem ser considerados de acordo com a sua patogénese e significância clínica (Rhee e Woo, 2011).

No que toca à patogénese subjacente ao estado de hiperglicemia intermédia, podem ocorrer dois distúrbios metabólicos distintos, na maioria dos doentes com DT2: resistência à insulina e diminuição da secreção da mesma. Níveis elevados de glucose, até níveis considerados intermédios, são principalmente causados devido a um défice na secreção de insulina por parte das células  $\beta$  pancreáticas. Este tipo de distúrbio pode, por sua vez, resultar da perda em massa de células  $\beta$  (consequência autoimune, por exemplo) ou de uma função celular  $\beta$  deficiente, sendo que ambos podem ocorrer em DT2. Efeitos similares a estes são característicos de pré-diabetes, contudo a uma menor extensão (Grundy, 2012).

Remetendo para uma tolerância diminuída à glucose (TDG), é necessário conhecer o nível, considerado normal, da glicémia em jejum, que corresponde a valores inferiores a 100 mg/dL (<5.6 mmol/L). Também se considera normal, valores inferiores a 140 mg/dL (<7.8 mmol/L), após o teste de tolerância à glucose oral (TTGO). Assim, uma TDG é reconhecida como um nível intermédio da glucose pós-prandial, que, essencialmente, não acarreta nenhum risco em termos de complicações cardiovasculares. É de frisar que o seu diagnóstico é feito exclusivamente pelo teste TTGO, sendo que a glucose plasmática de 2 horas apresenta valores entre 140 e 199 mg/dL (7.8 e 11.0 mmol/L) (Bansal, 2015).

O conceito de AGJ foi introduzido pela ADA, em 1997, de forma a classificar o nível de glicémia em jejum, compreendido entre 110 e 125 mg/dL (6.1 e 7.0 mmol/L). Contudo, em 2003, a ADA procedeu a modificações nessa definição, assumindo valores de 100 a 125 mg/dL (5.5 a 7.0 mmol/L), de forma a prevenir a colisão entre os conceitos de TDG e AGJ (Bansal, 2015).

Em Portugal, os critérios de diagnóstico de pré-diabetes ou de identificação de categorias de risco aumentado para o desenvolvimento de DM são, de acordo com a norma n.º 002/2011 da DGS, de 14 de Janeiro, os seguintes: TDG para valores de glicémia em jejum superiores a 110 mg/dL (6.1 mmol/L) e inferiores a 126 mg/dL (7.0 mmol/L); TDG para valores de glicémia às 2 horas, após a ingestão de 75 gramas de glucose (TTGO), superiores a 140 mg/dL (7.8 mmol/L) e inferiores a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (Norma n.º 002/2011).

Em suma, pré-diabetes constitui um óbvio fator de risco quer para DT2 como para condições patológicas de natureza cardiovascular. No entanto, em termos práticos não existe nenhum sintoma evidente de pré-diabetes e o desenvolvimento clínico da condição é extremamente variável. Uma vez que não existe um consenso universal quanto aos critérios de diagnóstico, não é adequado, do ponto de vista clínico, classificá-la como uma doença específica. Contudo, muitos estudos reportam que a prevalência de pré-diabetes é superior à de DT2 e existem muitas condicionantes epidemiológicas envolvidas, nomeadamente diferentes regiões e etnias (Colagiuri, 2011).

Através de uma gestão terapêutica eficiente, é possível recuperar o estado de tolerância normal à glucose. Através de mais investigação, num futuro próximo será possível compreender, de forma mais aprofundada, a patofisiologia subjacente a pré-diabetes e a estadios inaugurais de DT2 (Grundy, 2012).

## 5.2. Diabetes tipo 1

Este tipo de DM pode desenvolver-se em qualquer idade, mas é predominantemente mais comum antes dos 20 anos de idade (Van Belle et al., 2011).

DT1 resulta da interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos que culmina com a destruição das células  $\beta$  pancreáticas e, conseqüentemente, com um déficit na produção de insulina. A destruição das células  $\beta$  é de causa autoimune, no entanto, nem todos os doentes apresentam evidência de autoimunidade direcionada aos ilhéus pancreáticos. Alguns indivíduos portadores deste fenótipo de DM, não apresentam marcadores imunológicos indicativos da ocorrência de um processo autoimune envolvendo as células  $\beta$ , nem marcadores genéticos característicos do fenótipo em causa. Atualmente, ainda não se conhece o mecanismo, pelo qual estes indivíduos desenvolvem um déficit de insulina (Lebastchi e Herold, 2012; Roep e Peakman, 2012; Xie et al., 2014).

Pensa-se que, indivíduos com predisposição genética para a doença apresentam células  $\beta$  normais à nascença, mas começam a perder estas células, no decurso de meses a anos, como resultado da resposta autoimune. Pensa-se também que este processo autoimune é desencadeado por um estímulo ambiental ou infeccioso, incluindo vírus (Coxsackie, Rubéola, predominantemente enterovírus), proteínas do leite bovino e compostos nitrosoureicos. Contudo, a identificação do fator ambiental desencadeante tem sido difícil, uma vez que este evento pode preceder o início de DM em vários anos, sendo, atualmente, um tópico “quente” de investigação, na comunidade científica (Van Belle et al., 2011).

Na maior parte dos doentes, os marcadores imunológicos surgem após o estímulo, mas antes de DM ser considerada clinicamente evidente. Posto isto, a massa de células  $\beta$  começa a diminuir, acompanhada pela diminuição progressiva da secreção de insulina, embora a tolerância à glucose permaneça inalterada. A taxa de diminuição das células  $\beta$  é bastante variável entre doentes, no sentido em que alguns indivíduos progridem rapidamente para um diagnóstico clínico de DM, enquanto noutros, a evolução é mais lenta (Powers, 2015a).

As manifestações clínicas típicas da DM só se tornam evidentes após cerca de 70 a 80% da massa de células  $\beta$  ser destruída. Nesse momento, a massa residual de células restante não é suficiente para manter a tolerância à glucose. De seguida, surge outra fase de estímulo, associada a um aumento das necessidades insulínicas, como é o caso

da puberdade e infecções, que promove a transição da intolerância à glucose para DM. Após a fase clínica inicial de DT1, surge uma fase menos “desagradável”, designada, por vários autores, pela fase “lua-de-mel”, na qual se consegue controlo da glicémia através de doses baixas de insulina ou, raramente, sem necessidade de administrar insulina de todo. No entanto, esta fase é bastante fugaz, uma vez que a produção de insulina endógena rapidamente cessa com a destruição das restantes células  $\beta$  e o indivíduo passa a ser insulino-dependente (Powers, 2015a).

No que toca à base fisiológica deste processo patológico, é importante considerar que, embora as outras células dos ilhéus pancreáticos (células  $\delta$  e células PP) sejam funcional e embriologicamente semelhantes às células  $\beta$ , e expressem a maior parte das mesmas proteínas, estas células não são afetadas pelo processo autoimune. Em termos práticos, o que acontece é uma infiltração de linfócitos, dando origem a um fenómeno designado por insulite, um processo inflamatório decorrente da infiltração das células do sistema imunitário. Após ocorrer a destruição das células  $\beta$ , pensa-se que o processo inflamatório mitiga e os ilhéus pancreáticos tornam-se atroficos (Powers, 2015a). Vários estudos representativos do processo autoimune que ocorre em humanos e modelos animais de DT1 (ratinho diabético não obeso – NOD e BB *rat* – *biobreding rat*), identificaram determinadas anomalias ao nível do sistema imunitário, quer celular como humoral, nomeadamente auto-anticorpos contra as células  $\beta$ , linfócitos ativados nos ilhéus e linfócitos T que proliferam quando estimulados por proteínas produzidas pelos ilhéus (In't Veld, 2011). É também de apurar que, as células  $\beta$  parecem ser particularmente suscetíveis ao efeito de algumas citocinas, como o TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa), o interferão- $\gamma$  e a IL-1 (interleucina 1). Embora, atualmente, ainda não esteja estabelecido o mecanismo pelo qual ocorre a morte celular  $\beta$ , sabe-se que a destruição dos ilhéus é mediada por linfócitos T, e não pelos auto-anticorpos contra os ilhéus, uma vez que estes anticorpos, normalmente, não reagem com a superfície celular das células dos ilhéus (Ali, 2010). Têm sido feitos inúmeros esforços na tentativa de suprimir o processo autoimune subjacente à doença, no momento do diagnóstico, mas com a tecnologia e conhecimento farmacológico atuais, essa supressão ainda é pouco eficaz ou apenas temporária, atrasando a destruição das células  $\beta$ ; e não constitui, portanto, um método definitivo de cura (Skyler e Ricordi, 2011).

As moléculas produzidas pelas células dos ilhéus, que constituem alvos do processo autoimune, incluem a própria insulina, a glutamato descarboxilase (uma enzima também expressa ao nível do cérebro), os antigénios celulares dos ilhéus, homólogos da tirosina-fosfatase e uma proteína transportadora de zinco (ZnT-8), específica da célula  $\beta$ . Contudo, a maior parte dos autoantigénios não são específicos das células  $\beta$ , o que levanta a questão: Por que motivo ocorre a destruição seletiva das células  $\beta$ ? (Powers, 2015a). Teorias atuais apontam para o desenvolvimento de um processo autoimune, direcionado contra uma molécula das células  $\beta$  e, posteriormente, o processo autoimune estende-se às outras moléculas produzidas nos ilhéus pancreáticos, à medida que o sistema imunitário destrói células  $\beta$  e produz uma diversidade de autoantigénios secundários (Roep e Peakman, 2012; Xie et al., 2014).

Após a descrição do processo autoimune subjacente à condição patológica, passa-se a descrever os marcadores imunológicos representativos do mesmo. Tratam-se, portanto, dos autoanticorpos contra antigénios das células pancreáticas (*Islet cell autoantibodies* - ICAs), um conjunto de diferentes anticorpos que apresentam como alvo as moléculas produzidas pelos ilhéus de Langerhans, já enumeradas anteriormente, que servem de marcadores para o processo imunológico autoimune, característico da DT1. A realização de testes de despiste de ICAs pode ser útil, no que respeita à classificação de DM como DT1 e na identificação de indivíduos não diabéticos com risco elevado de desenvolverem DT1, uma vez que estes anticorpos estão presentes na maioria dos indivíduos (mais de 85%) recentemente diagnosticados com DT1 inaugural, mas não só, pois também surgem em indivíduos diabéticos tipo 2, recentemente diagnosticados (5 a 10%) e, ocasionalmente, em mulheres com Diabetes Gestacional (menos de 5%), embora em menor extensão. De facto, em combinação com uma anomalia na secreção da insulina após a realização do teste IV de tolerância à glucose, os ICAs permitem prever um risco superior a 50% de desenvolvimento de DT1, ao longo de um período de cinco anos. Atualmente, a determinação de ICAs, em indivíduos não diabéticos, constitui apenas uma ferramenta de investigação, uma vez que ainda não foi validada nenhuma forma de tratamento, capaz de prevenir a ocorrência ou progressão de DT1 (Atkinson, 2012; Powers, 2015a).

Ainda no âmbito de prevenção, no decorrer das últimas décadas, várias intervenções, em modelos animais, foram capazes de prevenir o desenvolvimento de DM. No entanto, nenhuma destas intervenções se mostrou bem sucedida em prevenir o desenvolvimento de DT1 no ser humano. A título de exemplo, com base no *Diabetes Prevention Trial of Type 1 Diabetes*, um ensaio clínico com o objetivo de encontrar formas de prevenir o surgimento de DT1, conclui-se que a administração de insulina, quer seja IV ou *per os*, a indivíduos com elevado risco de desenvolverem DT1, não preveniu o seu aparecimento e conseqüente progressão. Atualmente, esta é uma área de investigação clínica extremamente ativa (Powers, 2015a).

### 5.3. Diabetes tipo 2

---

Dois pontos principais marcam o desenvolvimento de DT2: resistência à insulina e a existência de um déficit de secreção da mesma. Embora haja alguma controvérsia relativamente a qual das manifestações clínicas surge primeiro, a maior parte dos autores que desenvolveram estudos neste âmbito, afirmam que a resistência à ação da insulina precede o defeito na sua secreção. Contudo, só se torna evidente o diagnóstico de DM, quando a secreção de insulina não é suficiente para satisfazer as necessidades orgânicas (DeFronzo e Tripathy, 2009; Lin e Sun, 2010).

Na designação DT2 integra-se um conjunto de distúrbios metabólicos que apresentam uma condição similar de hiperglicemia. Esta patologia tem também uma importante componente genética, no sentido em que, os indivíduos, descendente de pais em que existe um diabético tipo 2 no casal, apresentam um risco aumentado de desenvolver DM ao longo da sua vida. Para além disso, se ambos os pais forem diabéticos tipo 2, esse risco é ainda mais elevado (Leong et al., 2014).

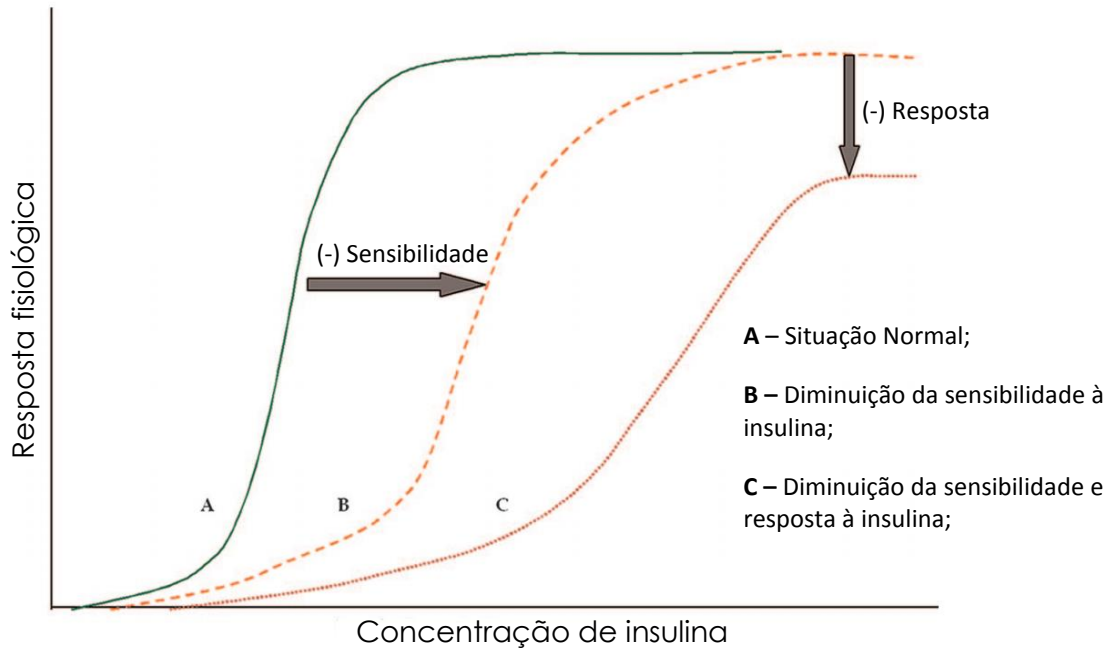
Tendo em consideração que esta doença é poligénica e multifatorial, em acréscimo à componente genética surgem os fatores ambientais, como é o caso da obesidade, da nutrição do indivíduo, bem como a prática de exercício físico, que são

responsáveis pela variação do fenótipo de DT2 de doente para doente (Murea et al., 2012).

No que toca à fisiologia da doença, este fenótipo de DM caracteriza-se por um défice na secreção de insulina, resistência à sua ação, mas também uma produção excessiva de glucose por via hepática e metabolismo lipídico anormal (Fonseca, 2009).

Nos estágios iniciais da doença, a tolerância à glucose permanece inalterada, embora exista resistência à insulina, uma vez que as células  $\beta$  pancreáticas aumentam o seu *output* (taxa de libertação) de insulina, devido a um mecanismo de compensação. Com a progressão da resistência à insulina, resultante da hiperinsulinemia compensatória, os ilhéus pancreáticos (em alguns casos) não são capazes de manter este estado de secreção exacerbada. Posto isto, gera-se uma TDG caracterizada pelo aumento da glicémia pós-prandial. A continuação do declínio na secreção de insulina, acompanhado do aumento da produção hepática de glucose conduz a uma condição chamada DM evidente ou DM inaugural (*overt diabetes* – designação dada à condição de um indivíduo que manifesta sintomatologia característica da doença), com hiperglicemia em jejum. Por fim, a progressão da doença culmina com a falha completa das células  $\beta$  (Fonseca, 2009).

No sentido de explicar as anomalias metabólicas subjacentes a DT2 é necessário considerar o fenómeno de resistência à insulina, ou seja, a menor capacidade da insulina em atuar de forma eficaz, ao nível dos tecidos alvo (em especial o músculo, fígado e tecido adiposo). Este fenómeno é uma característica preponderante entre os indivíduos com DT2 e resulta da combinação entre fatores genéticos (predisposição hereditária) e um estilo de vida promotor de obesidade. A resistência à insulina é algo subjetiva, uma vez que níveis, superiores aos normais, de insulina em circulação vão contribuir para a homeostasia da glucose (Powers, 2015a).



**Figura 5.1:** Gráfico dose-resposta da insulina, à medida que se acentua a resistência à insulina e conseqüente diminuição da resposta fisiológica. (Warner e Warner, 2008).

Avaliando a Figura 5.1, que representa a dose de insulina necessária para promover resposta fisiológica, pode observar-se um *shift* para o lado direito, indicativo de uma diminuição de sensibilidade à insulina, bem como de um menor pico de resposta máxima à ação da mesma, que por sua vez leva a inferir a existência de uma diminuição generalizada da utilização de glucose por parte dos tecidos (30 a 60% inferior à de um indivíduo saudável). A resistência à insulina condiciona negativamente o *uptake* de glucose por parte dos tecidos insulino-sensíveis e promove o aumento da liberação hepática de glucose, sendo que ambos os efeitos listados contribuem para hiperglicemia. De facto, o aumento da taxa de liberação hepática de glucose contribui predominantemente para o aumento da glicémia em jejum, enquanto que a diminuição do *uptake* de glucose a nível periférico, derivada da resistência à insulina, resulta em hiperglicemia pós-prandial (Powers, 2015a).

Atualmente, o mecanismo molecular específico que conduz ao fenómeno de resistência ainda não está completamente elucidado. Tanto a atividade dos recetores de insulina como da tirosina cinase, ao nível do músculo-esquelético, estão diminuídas, mas estas alterações são, provavelmente, resultantes do estado de hiperinsulinemia e

não aparentam ser o distúrbio principal. Dito isto, distúrbios que ocorram ao nível do processo de fosforilação/ desfosforilação regulado pela insulina, aparentam desempenhar um papel predominante, no que toca ao desenvolvimento de resistência à insulina. Estes distúrbios incluem a acumulação de lípidos no interior dos miócitos, que pode condicionar negativamente a fosforilação oxidativa mitocondrial e reduzir a produção de ATP, pela via mitocondrial estimulada pela insulina; em adição, uma oxidação deficiente dos lípidos e a acumulação lipídica nos miócitos do músculo-esquelético, pode originar a formação de espécies reativas de oxigénio, como é o caso dos peróxidos lipídicos. É de frisar que, nem todas as vias de transdução de sinal dependentes da insulina apresentam resistência à insulina; por exemplo, aquelas que regulam o crescimento celular e diferenciação, usando a via da MAP cinase (*mitogen-activated protein kinase*). Consequentemente, o fenómeno de hiperinsulinemia pode promover o aumento da ação da insulina através destas vias “não resistentes”, o que, por sua vez, potencia o surgimento de outras condições relacionadas com DM, tais como fenómenos de natureza aterosclerótica (Powers, 2015a).

Quanto à obesidade, é conhecido que os adipócitos secretam vários produtos biológicos, incluindo adipocinas, entre os quais se destacam: a leptina, o TNF- $\alpha$ , a IL-6 (interleucina 6), mas também ácidos gordos livres não esterificados e a adiponectina (uma proteína envolvida na homeostasia da glucose e na clivagem de ácidos gordos). As adipocinas, para além de regularem o peso corporal, apetite e gastos energéticos, também desempenham um importante papel, no que toca à modulação de sensibilidade à insulina. O aumento da produção de ácidos gordos livres, bem como de outras adipocinas, pode originar resistência à ação da insulina, quer ao nível do músculo-esquelético como do fígado. A título de exemplo, considerando que estes ácidos gordos livres prejudicam a utilização de glucose por parte do músculo-esquelético, vai haver uma maior libertação de glucose por via hepática, o que contribui para o fenómeno de resistência. Em contraste, a produção de adiponectina pelos adipócitos está diminuída em doentes obesos, o que pode contribuir para o aumento da resistência hepática à insulina, dado que existem mais ácidos gordos livres em circulação. Para acrescentar à problemática, já caótica, as adipocinas e outros produtos segregados pelos adipócitos também produzem um estado inflamatório (particularmente o TNF- $\alpha$  e a IL-6), podendo,

possivelmente, explicar a razão pela qual, em doentes diabéticos tipo 2, marcadores inflamatórios como a IL-6 e a proteína C-reativa surgem aumentados. Para além disso, a título de curiosidade, tem sido relatada a infiltração de células, participantes no processo inflamatório (como neutrófilos e macrófagos), no tecido adiposo. De facto, a inibição das vias transdutoras de sinal relacionadas com o processo inflamatório, tais como a do NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B lymphocytes*), aparenta reduzir a resistência à insulina, contribuindo, ao mesmo tempo, para um melhor controlo glicémico em modelos animais (sendo atualmente testada no ser humano) (Olefsky e Glass, 2010; Chen et al., 2015).

Considerando a problemática da resistência à insulina, torna-se necessário inferir sobre o processo envolvido na secreção da mesma, já que ambas as condicionantes se interrelacionam. Numa fase inicial de DT2, a taxa de secreção de insulina aumenta, em comparação à situação normal, como um mecanismo compensatório de resposta ao fenómeno de resistência à insulina, com o objetivo de manter a homeostasia da glucose. Inicialmente, este distúrbio não é significativo e envolve, seletivamente, a secreção de insulina estimulada pelos níveis de glicémia. No entanto, a resposta a outros secretagogos de insulina (não dependentes de glucose), tais como a arginina, mantém-se inalterada; mas a função  $\beta$ , de um modo geral, sofre uma diminuição na ordem dos 50%, nesta fase inaugural de DT2. Eventualmente, o défice de secreção assume uma natureza progressiva, gradualmente (Bilous e Donnelly, 2010c).

Atualmente, a razão pela qual, na DT2, existe um declínio na capacidade secretagoga de insulina, ainda não é completamente conhecida. Assume-se, no entanto, que existe uma componente genética que predispõe para o fenómeno de resistência, resultando, em última análise, em perda de função celular  $\beta$ . A massa de tecido  $\beta$  pancreático encontra-se reduzida a cerca de metade, em indivíduos com DT2 avançada (Das e Elbein, 2006). A amilina, um polipéptido segregado pelas células  $\beta$  do pâncreas, é responsável pela formação de depósitos amiloides, de forma fibrilar, encontrados nos ilhéus pancreáticos de indivíduos com DT2 avançada (Westermarck et al., 2011). Contudo, ainda não se sabe ao certo se a formação desses depósitos constitui um evento potenciador da progressão da doença ou uma consequência da mesma. O ambiente metabólico característico de DM pode também impactuar negativamente a função das

células  $\beta$ . Por exemplo, a hiperglicemia crónica, paradoxalmente, prejudica a função das células  $\beta$ , através de um fenómeno designado por “toxicidade da glucose”, apelidado por vários autores; e conduz ao agravamento da condição de hiperglicemia (Kawahito et al., 2009). Desta forma, um melhor controlo glicémico está, frequentemente, associado à melhoria funcional dos ilhéus pancreáticos. Para além disso, o aumento dos níveis de ácidos gordos livres, neste caso contribuintes para “lipotoxicidade”, bem como das gorduras provenientes da dieta, podem também prejudicar a função celular  $\beta$ . A título de exemplo, é também importante frisar que, uma diminuição da ação do GLP-1 pode constituir um fator potenciador da diminuição de secreção de insulina (Powers, 2015a).

Em DT2, o fenómeno de resistência à insulina, ao nível do fígado, reflete a falha da hiperinsulinemia de suprimir a gliconeogénese, resultando em hiperglicemia em jejum e na diminuição da quantidade de glicogénio armazenada pelo fígado, como reserva, na fase pós-prandial. A taxa de produção aumentada de glucose por via hepática ocorre nos estadios iniciais de DM, sendo bastante mais evidente após o estabelecimento da resistência à insulina e do seu défice de secreção. Como resultado da resistência à insulina no tecido adiposo, a lipólise e a libertação de ácidos gordos livres pelo adipócito aumenta, conduzindo ao aumento da síntese lipídica no hepatócito, nomeadamente de VLDL (very low-density lipoprotein) e triglicéridos. Este depósito lipídico, ou esteatose hepática, pode conduzir, em última análise, a “fígado gordo”, de origem não derivada do consumo de álcool. A condição anterior é também responsável pela dislipidémia associada a DT2 (níveis elevados de triglicéridos, baixos de HDL – *high-density lipoprotein* - e elevados de LDL – *low-density lipoprotein*) (Perry et al., 2014).

Depois da descrição da progressão da doença (DT2), é importante descrever como preveni-la. Antes de DT2 constituir um diagnóstico evidente, é precedida de um período de TDG ou de AGJ e determinadas modificações no estilo de vida e utilização de agentes farmacológicos pode prevenir ou atrasar o desenvolvimento de DM. Indivíduos com pré-diabetes ou uma predisposição genética/ risco aumentado para o desenvolvimento de DM devem ser instituídos num programa rígido de exercício físico, de forma a reduzir o peso corporal e criar hábitos de prática de atividade física regular, bem como ser sujeitos a exames de despiste de complicações de foro cardiovascular. O

programa de prevenção de diabetes, ou DPP – *Diabetes Prevention Program* – demonstra que alterações significativas no estilo de vida do doente (dieta adequada e prática de exercício físico, pelo menos 30 minutos por dia, durante cinco dias por semana) com AGJ, preveniu ou atrasou o desenvolvimento de DT2, em 58% dos indivíduos sujeitos, quando comparando com o grupo placebo. É de notar, que este efeito se verificou em vários indivíduos, independentemente da idade, do sexo, ou do grupo étnico a que pertencem. No mesmo estudo, a administração de metformina permitiu prevenir ou atrasar o desenvolvimento de DM em 31% dos indivíduos sujeitos, em comparação ao grupo placebo (The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group, 2002).

Indivíduos com uma forte carga genética, que os predisponha para o desenvolvimento de DT2, e indivíduos sem essa componente, mas com AGJ ou TDG, devem ser extremamente incentivados a manter um IMC normal e a praticar exercício físico regularmente. Vários fármacos antidiabéticos orais, incluindo inibidores da  $\alpha$ -glucosidase, biguanidas, tiazolidinedionas, entre outros, são capazes de prevenir ou atrasar o desenvolvimento de DT2, mas não estão aprovados para esse efeito. A utilização de terapêutica farmacológica em indivíduos com pré-diabetes é, atualmente, um tópico gerador de controvérsia, uma vez que o balanço custo-efetividade e o perfil de segurança dos fármacos, para essa situação particular, não é bem conhecido. Posto isto, a ADA sugeriu que a utilização de metformina deve ser considerada em indivíduos com AGJ e TDG (as duas condições em simultâneo), que apresentam, portanto, um risco muito elevado de desenvolver DT2; para faixas etárias inferiores ao patamar dos 60 anos e/ou um valor de IMC superior ou igual a 35 kg/m<sup>2</sup>; história familiar de DM, numa relação de primeiro grau, com o indivíduo em questão; e para mulheres com história clínica de diabetes gestacional. Mais, indivíduos com TDG, AGJ ou valores de Hb1AC de 5.7 a 6.4% devem ser monitorizados anualmente, com o intuito de determinar se constituem, ou não, critério de diagnóstico para DM (Powers, 2015a).

#### 5.4. Sintomatologia e Diagnóstico

---

Relativamente à sintomatologia de DM, os sintomas são semelhantes em ambos os fenótipos, variando, contudo, no que toca à sua intensidade. Estes sintomas surgem mais rapidamente em DT1, incluindo: poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso, fadiga, obstipação, visão turva, entre outros. Relativamente a DT2, os sintomas são semelhantes, mas manifestam-se inespecificamente ao início, podendo ser mínimos. Para além disso, este fenótipo de DM acarreta um risco elevado de complicações vasculares, como aterosclerose, tipicamente associada a hipertensão, hiperlipidemia e obesidade (Bilous e Donnelly, 2010b).

O diagnóstico de DM parte pela identificação de hiperglicemia crónica. Segundo a OMS e a *American Diabetes Association (ADA)*, o diagnóstico pode ser feito com base na medição da glucose plasmática em jejum (GPJ), ou através da medição da glicémia, duas horas após o teste de tolerância à glucose (75g por via oral), ou então, com recurso à HbA1c, que se baseia na ligação da glucose à hemoglobina (“Standarts of Medical Care in Diabetes”, 2016a). Desta forma, considera-se critério de DM quando os testes apresentam os seguintes resultados: GPJ  $\geq 7,0$  mmol/L (126 mg/dL); glicémia igual ou superior a 11,1 mmol/L (200 mg/dL), duas horas após a administração oral de 75g de glucose (TTGO); ou HbA1c  $\geq 6,5\%$  da hemoglobina total. Esta última forma de diagnóstico constitui um indicador de grande utilidade clínica e conveniência, sendo vantajosa quando comparada com os restantes métodos de diagnóstico, uma vez que reflete a glicémia média do doente nas últimas 8 a 12 semanas (atendendo a que o tempo médio de vida dos eritrócitos é de 120 dias) e o indivíduo não necessita de estar em jejum, podendo o teste ser realizado a qualquer hora do dia. No entanto, os resultados deste teste podem ser adulterados por outros fatores além da glucose, como por exemplo, alterações no tempo de vida eritrocitário e a etnia do doente, bem como o facto de poderem estar sujeitos a interferências, como é o caso de hemoglobinopatias (Bilous e Donnelly, 2010b).

Posto isto, a não ser que exista um diagnóstico clínico bastante evidente, como por exemplo, um doente que apresente uma crise hiperglicémica ou que manifeste

sintomas clássicos de hiperglicemia, com um valor de glucose plasmática ocasional (sem que o indivíduo esteja em jejum) de  $\geq 200$  mg/dL; recomenda-se que o mesmo teste seja repetido de imediato, utilizando uma nova amostra de sangue, para confirmação, porque desta forma, existe uma maior probabilidade dos resultados serem concordantes. Tomando o exemplo de que o teste da hemoglobina glicada dá um valor de 7,0% e de que a repetição subsequente dá um valor de 6,8%, confirma-se o diagnóstico de DM (Bilous e Donnelly, 2010b).

Por outro lado, se os resultados de dois testes diferentes forem discordantes, o resultado do teste que estiver acima do limiar de diagnóstico deve ser repetido e, caso o novo resultado seja concordante, o diagnóstico confirma-se (Bilous e Donnelly, 2010b).

Não considerando o diagnóstico *per si*, existe outra situação digna de menção, a condição de “pré-diabetes”, o que, como explicado no início deste capítulo, representa um risco aumentado para o desenvolvimento futuro de DM. Desta forma, estas características não devem ser vistas como entidades clínicas por si só, mas em vez disso, fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares, já que estão associadas a outros fatores de risco, como obesidade, dislipidemia e hipertensão (“Standarts of Medical Care in Diabetes”, 2016a).

### 5.5. Complicações associadas a *Diabetes mellitus*

As complicações decorrentes da progressão de DM afetam muitos sistemas orgânicos e são responsáveis pela maioria da mortalidade e morbidade associadas à doença. De facto, estatísticas recolhidas nos Estados Unidos da América, apontam para DM ser a principal causa de cegueira em adultos, de insuficiência renal e de amputação de membros inferiores (não traumática). Estas complicações, geralmente, não surgem até cerca de vinte anos de hiperglicemia. Uma vez que a DT2, comumente se manifesta por um longo período assintomático de hiperglicemia pré-diagnóstico, muitos indivíduos diabéticos do tipo 2 evidenciam complicações no momento do diagnóstico.

Felizmente, muitas complicações associadas à doença podem ser prevenidas ou, pelo menos, pode atrasar-se o seu aparecimento com deteção precoce e um controlo glicémico estrito (Forbes e Cooper, 2013).

As complicações decorrentes da patologia podem ser divididas em complicações vasculares e não vasculares e tratam-se de condições semelhantes em ambos os fenótipos de DM (tipos 1 e 2). As complicações vasculares são ainda subdivididas em complicações microvasculares (retinopatia, neuropatia e nefropatia) e macrovasculares (aterosclerose coronária, doença arterial periférica e doenças cerebrovasculares). As complicações microvasculares são específicas de DM, enquanto que as macrovasculares ocorrem também em indivíduos não diabéticos, embora sejam mais frequentes em indivíduos com esta patologia. Relativamente às complicações não vasculares, fazem parte desta categoria: aumento do tempo de esvaziamento gástrico, desenvolvimento de infeções e perda de audição (Forbes e Cooper, 2013).

As complicações microvasculares listadas, quer de DT1 como de DT2, resultam do estado de hiperglicemia crónica que se desenvolve em ambos os fenótipos da doença; contudo, no que diz respeito às complicações macrovasculares, esta implicação causal ainda não é conclusiva (Forbes e Cooper, 2013).

O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) providenciou provas definitivas de que a redução da hiperglicemia crónica pode prevenir várias complicações associadas a DT1. Neste ensaio clínico randomizado multicêntrico, de larga escala, estudou-se mais de mil e quatrocentos indivíduos diabéticos do tipo 1 e avaliou-se, num ponto de vista prospetivo, o desenvolvimento de complicações associadas à doença, durante um período de seis anos e seis meses. A população em estudo foi dividida em dois grupos: Tratamento intensivo e convencional, cuja diferença reside no facto do grupo sujeito a tratamento intensivo ser submetido a administrações insulínicas mais frequentes, acompanhadas de um maior apoio psicológico e educacional. Os indivíduos pertencentes ao primeiro grupo atingiram valores de HbA1c (7.3%) substancialmente inferiores aos valores obtidos pelos indivíduos do segundo grupo (9.1%). Após os resultados terem sido publicados, em 1993, a amostra populacional participante continuou a ser seguida em outro estudo, o *Epidemiology of Diabetes Intervention and*

*Complications trial* (EDIC), que recentemente completou trinta anos de *follow-up* (Nathan, 2014).

A fase DCCT demonstrou que a melhoria do controlo glicémico promoveu a redução da retinopatia proliferativa e não proliferativa, de microalbuminúria, nefropatia e neuropatia. Estes resultados traduzem-se em, segundo os autores, 5.1 anos adicionais de esperança de vida, para os indivíduos submetidos a um intensivo controlo glicémico. Os trinta anos de *follow-up* seguintes revelam a continuação da redução do impacto das complicações. (Nathan, 2014).

Outro estudo bastante relevante foi o ensaio clínico, realizado em Inglaterra, *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), cuja população foi constituída por mais de cinco mil indivíduos, desta vez diabéticos do tipo 2, e decorreu por um período superior a dez anos. Neste estudo foram usados vários regimes terapêuticos e monitorizou-se o efeito de um intenso controlo glicémico e do tratamento de fatores de risco sobre o desenvolvimento de complicações diabéticas. Embora as condições do estudo sejam diferentes, os grupos populacionais também foram divididos em tratamento intensivo e convencional, obtendo-se valores de HbA1c de 7%, para o primeiro grupo, e de 7.9% para o segundo, sendo portanto concordante com o estudo referenciado previamente. Para além disso, os autores referem que cada ponto percentual de redução do valor de HbA1c está associado a uma diminuição de 35% de complicações microvasculares. Tal como no DCCT, existe uma relação íntima entre um rígido controlo glicémico e o desenvolvimento de complicações. É de notar também que, a melhoria no controlo glicémico reduziu a ocorrência de incidentes de natureza cardiovascular durante o *follow-up* de mais de dez anos. Uma das principais conclusões do UKPDS foi que um controlo estrito da pressão arterial contribui para a redução do surgimento de complicações, quer macro- como microvasculares. De facto, os autores inferem que os benefícios proporcionados pelo controlo da pressão arterial superam os do controlo glicémico. A redução da pressão arterial para valores moderados (144/82 mmHg) permitiu reduzir significativamente a taxa de mortalidade associada a DM (redução de risco na ordem de 32 a 56%), nomeadamente por eventos como enfarte agudo do miocárdio, retinopatia e insuficiência cardíaca (King et al., 1999).

Em suma, as conclusões que se retiram destes estudos são: tanto a duração como o grau de hiperglicemia está intimamente relacionada com o surgimento de complicações diabéticas; um controlo glicémico intensivo é benéfico para ambos os fenótipos de DM; o controlo da pressão arterial é um fator crítico, nomeadamente na DT2; a esperança média de vida de indivíduos com DT1 está a melhorar e o surgimento de complicações associadas à doença está a diminuir; finalmente, nem todos os indivíduos diabéticos desenvolvem complicações subseqüentes, o que sugere que exista suscetibilidade genética para o desenvolvimento de complicações diabéticas específicas, mas tal hipótese ainda não foi confirmada.

## 6. Farmacoterapia

O objetivo do tratamento é, primeiramente, a salvaguarda da vida do doente e alívio dos sintomas. Posteriormente, direciona-se para a prevenção das complicações que DM acarreta, a longo prazo, bem como a eliminação de fatores de risco, com o intuito de diminuir a morbidade intrínseca à doença (Simó e Hernández, 2002).

No que toca a DT1, a necessidade de insulina é absoluta, constituindo, portanto, a principal abordagem terapêutica. O objetivo da terapêutica insulínica é mimetizar a produção de insulina pelo organismo, com recurso a injeções subcutâneas de formulações de insulina, permitindo a manutenção do nível de insulina basal (insulinas basais) e compensar as necessidades insulínicas aumentadas aquando das refeições (insulinas bólus) (Van Belle et al., 2011).

Por outro lado, relativamente a DT2, a primeira abordagem é orientada para a dieta e estilo de vida do doente, passando por uma segunda fase de terapêutica com antidiabéticos orais. Contudo, pode haver necessidade de instituir insulino terapia na DT2, quando se esgotam as reservas pancreáticas de insulina (o que pode acontecer mais tarde), não sendo possível controlar a glicémia através de alterações na dieta, do estilo de vida ou através de antidiabéticos orais (monoterapia ou combinação). Estes últimos fármacos tratam-se de agentes hipoglicemiantes e são bastante úteis no

tratamento e manutenção de DT2. Entre os demais, estão incluídas várias classes farmacológicas, tais como: sulfonilureias, biguanidas, inibidores da  $\alpha$ -glucosidase intestinal, tiazolidinedionas, entre outros. O principal objetivo desta terapêutica medicamentosa é compensar o distúrbio metabólico subjacente, como resistência à insulina e secreção inadequada da mesma (Olokoba et al., 2012).

Posto isto, a seleção da terapêutica deve ser feita em função do fenótipo de DM e da situação clínica do doente, não se devendo, contudo, descartar as recomendações sobre os cuidados alimentares, exercício físico e aspetos de higiene individual.

### 6.1. Diabetes tipo 1 – Manutenção e abordagem terapêutica

Atualmente, a manutenção de DT1 implica um conjunto de medições e injeções diárias, a fim de conseguir que a terapêutica de substituição insulínica acompanhe as funções fisiológicas; Medição e avaliação da glicémia por parte do doente (auto-monitorização), acompanhada de outros testes clínicos, como o teste da HbA1c; prática de exercício físico e de uma dieta adequada, juntamente com um estudo intensivo de todos os aspetos envolventes à própria doença. Desta forma, embora não seja uma tarefa fácil, os resultados obtidos, em termos de controlo glicémico, são substancialmente melhores em doentes dedicados e instruídos, em comparação com doentes que apenas se regem pelo cumprimento da terapêutica farmacológica (assumindo que há, efetivamente, adesão à terapêutica) (“Standarts of Medical Care in Diabetes”, 2016b).

Posto isto, a abordagem farmacológica da DT1 parte pela terapêutica de substituição insulínica, que é imperativa neste fenótipo. Como já foi referido, o objetivo deste tratamento é mimetizar a secreção de insulina por parte dos ilhéus pancreáticos, num indivíduo saudável, através de múltiplas injeções subcutâneas. Num indivíduo saudável, existe um rápido aumento da concentração plasmática de insulina após as refeições, desencadeado pela absorção de glucose. Este incremento insulínico, provoca a diminuição do nível de glucose pós-prandial, devido ao aumento do *uptake* de glucose e sua posterior utilização, tanto a nível hepático, como periférico. Por outro lado, em

momentos de jejum e entre refeições, os níveis fisiológicos de insulina encontram-se bastante baixos, sendo a respetiva concentração designada por insulina basal. O nível de insulina basal é suficiente para manter a glicémia entre 3,5 e 5,5 mmol/L (valor normal, para indivíduos saudáveis) (“Standarts of Medical Care in Diabetes”, 2016b).

As preparações insulínicas disponíveis no mercado diferem quanto à sua duração de ação, podendo esta ser prolongada através do recurso a artifícios de cristalização ou à fixação com protamina. De acordo com as características farmacocinéticas, isto é, consoante o seu início de ação, a sua duração de ação e o tempo necessário para atingir a concentração máxima, as insulinas são classificadas em: insulinas de ação ultrarrápida, rápida ou curta duração de ação (formas de insulina bólus), de ação intermédia, de longa duração de ação ou de ação lenta e ultralenta (formas de insulina basal). No que toca à via de administração, é notório que a via de administração subcutânea é a mais utilizada, devido à natureza da própria formulação e à facilidade de autoadministração da injeção (Bilous e Donnelly, 2010d). Mas, para além disso, a insulina pode ser administrada por via intravenosa (IV) ou por perfusão contínua, por meio de uma bomba perfusora, com insulina solúvel. Esta técnica e outras, nas quais se utilizam sistemas semelhantes, têm tido, até à atualidade, pouca divulgação, por exigirem uma monitorização rigorosa da glucose plasmática e aconselhamento médico relativamente frequente (Anhalt e Bohannon, 2010; Shah e Garg, 2015).

Apesar da intensiva investigação e procura por outras vias de administração, a administração de insulina por via oral ainda é, simplesmente, um conceito teórico (Anhalt e Bohannon, 2010; Shah e Garg, 2015).

A absorção subcutânea da insulina é bastante demorada, devido à sua tendência para a formação de hexâmeros, após a administração da injeção. Em adição, é necessário que estes hexâmeros sejam dissociados em dímeros ou monómeros, que permitam a passagem da insulina para a corrente sanguínea. Como forma de contornar este problema, a molécula de insulina tem sido modificada, com recurso à engenharia genética. Alterações ao nível da sequência de aminoácidos diminuem a tendência natural à auto-associação em hexâmeros, o que, por consequência, promove uma absorção mais rápida (Bilous e Donnelly, 2010d).

Tendo em consideração as várias classes das formulações insulínicas, as insulinas de ação curta, apresentam um início de ação entre 25 e 35 minutos e uma atividade máxima entre 3 a 5 horas. São soluções insulínicas de administração subcutânea, que devem ser administradas 30 a 45 minutos antes das refeições, de forma a compensar a latência inerente ao seu início de ação. Alguns exemplos destas formulações são: Humulin® Regular, Insulina Actrapid® e Insunam® Rapid. Estas insulinas apresentam a particularidade de poderem ser administradas também por via IV, em perfusão contínua, no tratamento de descompensações diabéticas, tais como a cetoacidose diabética. (Bilous e Donnelly, 2010d).

O primeiro análogo da insulina humana, de ação ultrarrápida, a ser introduzido no mercado, foi a Humalog® (insulina lispro), posteriormente seguida pela introdução das insulinas Novorapid® (insulina aspártico) e Apidra® (insulina glulisina). Estas insulinas de ação ultrarrápida apresentam um início de ação mais rápido do que as insulinas solúveis, entre 5 a 10 minutos após a sua administração e uma atividade máxima entre 40 a 60 minutos, podendo, portanto, ser administrada a injeção imediatamente antes, ou mesmo durante, uma refeição. A dose de insulina proporcionada por estas formulações aproxima-se da quantidade apropriada do bólus naturalmente fornecido pelo organismo. Para além disso, é de frisar que tanto a insulina aspártico como a lispro têm indicação para ser utilizadas como alternativa à insulina solúvel em período de cirurgia, pelo simples facto de que proporcionam um controlo glicémico mais estreito, que resulta do seu ultrarrápido início de ação (Bilous e Donnelly, 2010d). Embora esta característica seja bastante conveniente para os doentes, revisões sistemáticas que comparam os análogos de ação rápida à insulina humana preconizam que o controlo glicémico não é mais facilmente atingido. Contudo, verifica-se um padrão de diminuição consistente da hipoglicémia noturna e diminuição da glicémia pós-prandial (Siebenhofer et al., 2006).

No que toca às insulinas de ação intermédia, existem três formulações dignas de menção: a insulina isofânica ou Humulin® NPH (*neutral protamine Hagedorn*), que é uma suspensão insolúvel de insulina combinada com protamina e as insulinas Insulatard® e Insuman® Basal, que também são suspensões insolúveis de insulina, mas combinadas com cloreto de zinco e protamina, o que lhes permite uma duração de ação

mais prolongada. A duração de ação das insulinas de ação intermédia é mais longa do que as anteriormente referidas; tendo um início de ação entre 1 e 2 horas e um efeito máximo de 4 a 12 horas após a sua administração. Após a injeção subcutânea, as enzimas proteolíticas degradam a protamina, permitindo a absorção da insulina. Esta preparação apresenta-se sob a forma de suspensão, com um aspeto ligeiramente turvo, podendo formar um leve depósito, facto que recomenda a sua agitação antes de ser administrada (Bilous e Donnelly, 2010d).

Tendo em conta a duração de ação da insulina NPH, evidenciou-se uma tendência para o desenvolvimento de hipoglicémia noturna, por parte dos doentes de DT1. Como resultado, desenvolveram-se mais dois análogos da insulina humana recombinante, desta vez de ação prolongada, cujos perfis de absorção são bastante lineares. Estes análogos designam-se por: Lantus® (insulina glargina) e Levemir® (insulina detemir). Após a injeção no tecido subcutâneo, estas formulações formam microprecipitados que permitem uma libertação relativamente constante e com uma duração de ação muito prolongada (início de ação entre 1 e 2 horas). Estas formulações são administradas uma vez por dia, de forma a manter o nível basal de insulina no indivíduo insulino-dependente. É necessário apurar que um doente diabético tipo 1 que faça este tipo de terapêutica não deve descartar a hipótese de necessitar de uma insulina bólus às refeições, como forma de controlar uma glicémia descompensada. Em adição, também a estas suspensões é adicionado cloreto de zinco, por forma a retardar a sua absorção (Bilous e Donnelly, 2010d).

## 6.2. Diabetes tipo 2 – Manutenção e abordagem terapêutica

O ponto de partida para o tratamento de DT2 é promover uma dieta adequada (principalmente uma restrição significativa do consumo de gorduras saturadas, construindo um programa alimentar hipocalórico), acompanhada de outras modificações no estilo de vida, tais como, incentivar a prática de exercício físico e deixar de fumar, no caso de fumadores ativos. Os objetivos chave desta abordagem são a redução de peso dos doentes obesos e melhorar o controlo da glicémia, bem como a

redução de fatores de risco associados a doenças de foro cardiovascular, como por exemplo, dislipidemia e hipertensão, que representam cerca de 70 a 80% das causas de morte em doentes diabéticos tipo 2 (Nwaneri et al., 2013; Fox et al., 2015).

Relativamente às recomendações dietéticas, são essencialmente idênticas para ambos os fenótipos de DM e seguem um plano adequado para toda a população. Estão representados alguns exemplos de recomendações na tabela seguinte (Tabela 6.1) (Bilous e Donnelly, 2010e).

**Tabela 6.1:** Exemplos de recomendações dietéticas práticas para doentes diabéticos (Bilous e Donnelly, 2010e)

- A polidipsia é um sintoma transversal aos doentes. Devem apenas beber água e/ou outras bebidas sem açúcar;
- Os doentes devem fazer refeições com maior frequência, evitando alimentos fritos e alimentos com muito açúcar e dando prioridade a alimentos vegetais;
- A componente principal de cada refeição deve apresentar um elevado conteúdo em fibra e um baixo índice glicémico;
- Os doentes devem evitar consumir, em excesso, alimentos ricos em gorduras saturadas e colesterol, tais como a carne vermelha, ovos, fígado em detrimento das carnes magras e peixe;
- Entre as principais refeições, devem evitar *snacks* e biscoitos ricos em sal e gorduras saturadas. Podem, contudo, comer nozes e fruta, como forma de preencher essa refeição;
- Relativamente às bebidas alcoólicas, os doentes podem beber em quantidades moderadas, desde que junto à refeição, quando o controlo glicémico se encontra em níveis satisfatórios.

A etapa seguinte do tratamento, que contribui em grande parte para o sucesso do mesmo, é representada pela educação do próprio doente, no que toca à sua doença. Este tipo de educação permite, ao doente, assumir uma maior responsabilidade relativamente ao tratamento (“Standarts of Medical Care in Diabetes”, 2016a). Um exemplo de programa educacional é o DESMOND (*Diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed*), promovido em Inglaterra, através do qual se obtêm bons resultados, relativamente à alteração do estilo de vida do doente

diabético, tais como, benefícios ao nível da perda de peso, hábitos tabágicos e depressão (Davies et al., 2008).

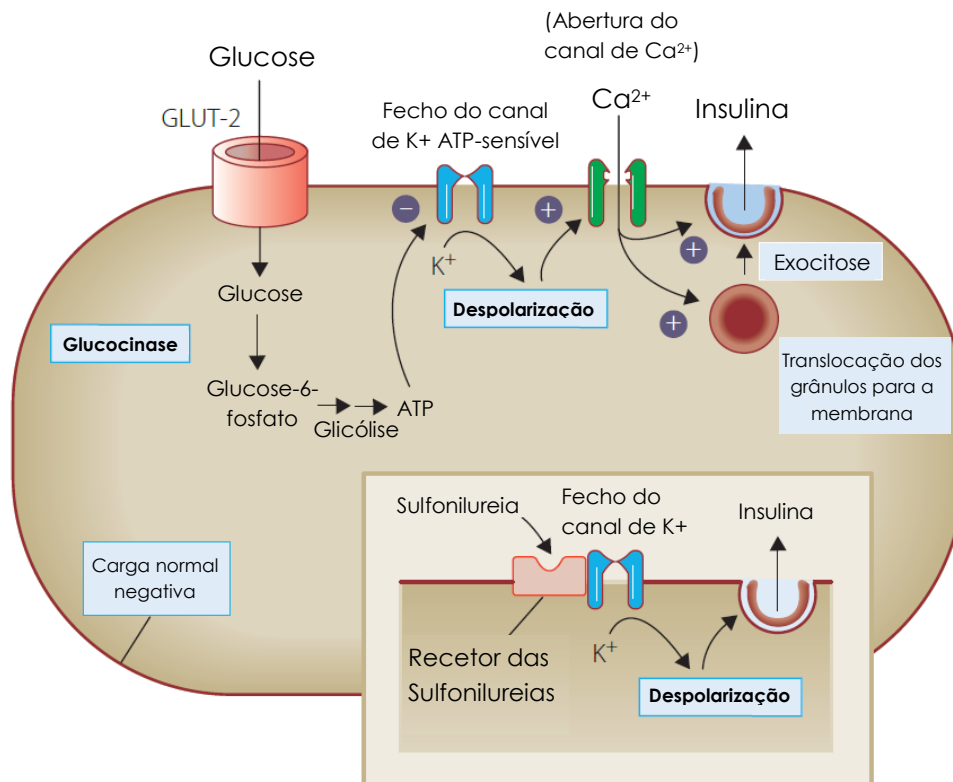
Em DT2, existe um declínio progressivo funcional das células  $\beta$  pancreáticas, bem como uma diminuição, também gradual, da sensibilidade à insulina, tendo como resultado a deterioração do controlo da glicémia, o que, por consequência, implica uma constante necessidade de revisão do tratamento a implementar. De um modo geral, uma combinação de dieta adequada com exercício físico regular permite alcançar uma glicémia controlada em menos de 10% dos doentes de DT2. Nos restantes casos, é necessário proceder a uma abordagem diferente, nomeadamente através de da introdução de um hipoglicemiante oral, por exemplo (Fonseca, 2009).

À escolha do tratamento, está implícita variabilidade interindividual, tendo como base o défice funcional das células  $\beta$  e a resistência à insulina do doente em particular. É de frisar que a terapêutica medicamentosa terá lugar, se o controlo metabólico não for conseguido por modificações do estilo de vida. A título de exemplo, doentes com excesso de peso e até obesos têm uma maior tendência para desenvolver resistência à insulina, sendo a metformina (não modifica a secreção de insulina, mas atua inibindo a absorção gastrointestinal de glucose, entre outros efeitos) uma escolha lógica. Por outro lado, no extremo oposto do espectro, os doentes magros geralmente apresentam um défice substancial de função celular  $\beta$ , sendo as sulfonilureias como a glibenclamida (secretagogo de insulina) uma opção aceitável, em termos de efetividade. Em termos estatísticos, a função celular  $\beta$  de um diabético tipo 2 diminui cerca de 4% por ano, pelo que as sulfonilureias são progressivamente menos eficazes, à medida que a doença evolui (Fonseca, 2009).

Os clínicos dos dias-de-hoje têm à sua disposição um leque alargado de antidiabéticos orais atualmente comercializados, que apresentam propriedades diferentes entre si, tais como diferentes farmacocinéticas e farmacodinâmicas, bem como mecanismos de ação e perfis de segurança heterogéneos. Entre os demais, estão incluídos fármacos que estimulam a secreção de insulina (sulfonilureias e os secretagogos de insulina), outros que reduzem a produção hepática de glucose (biguanidas), fármacos que retardam a digestão e absorção de hidratos de carbono a

nível intestinal (inibidores da alfa-glucosidase intestinal) e ainda outros, capazes de incrementar a ação da insulina (tiazolidinedionas) (He et al., 2015).

No que toca às sulfonilureias, estes fármacos exercem a sua ação hipoglicemiante por estimulação da secreção de insulina residual endógena, pelo que são eficazes em doentes com um mínimo de função pancreática. O mecanismo de ação pelo qual o efeito terapêutico ocorre é relativamente simples: o fármaco liga-se aos recetores de sulfonilureia na superfície da membrana plasmática das células  $\beta$ , o que conduz ao encerramento do canal de potássio (sensível ao ATP) e cessando o influxo do ião  $K^+$ , que, por sua vez, origina a despolarização da membrana e abertura dos canais de cálcio (dependentes da voltagem). Posto isto, dá-se um influxo de iões  $Ca^{2+}$  para o citoplasma da célula  $\beta$ , promovendo a excitose de grânulos de insulina e, logo, a sua libertação para o meio extracelular, como está representado no esquema seguinte (Figura 6.1). Está também associada a estes fármacos uma ação a longo prazo, uma vez que promovem o aumento da resposta metabólica à insulina circulante (Aquilante, 2010)



**Figura 6.1:** Representação esquemática do mecanismo de ação das sulfonilureias, ao nível das células  $\beta$  pancreáticas (Bilous e Donnelly, 2010e).

As sulfonilureias, em particular as de longa duração de ação, como é o caso da glibenclamida, têm tendência para originar hipoglicémia, um efeito adverso bastante grave desta terapêutica, especialmente em doentes idosos. Assim, deve preferir-se, neste grupo etário, fármacos de ação curta em detrimento da glibenclamida, como a gliclazida, que pertence à mesma classe farmacológica mas o seu perfil farmacocinético é diferente. Em adição, existem outros fatores a considerar, quando se recorre a esta classe de fármacos, como o facto de serem metabolizados no fígado, em compostos hidrofílicos (alguns dos quais ativos) que são excretados por via renal, sendo a glipizida a sulfonilureia de eleição em doentes com insuficiência renal, já que é a única que não origina metabolitos ativos. Assim, o seu uso em doentes com algum grau de disfunção renal ou hepática (independentemente da sua etiologia) não é aconselhado, sendo ainda contra-indicado. Outro exemplo digno de menção é o ganho de peso associado à utilização destes fármacos e que resulta de níveis aumentados de insulina, bem como de um melhor controlo da glicémia (Powers, 2015b).

Por outro lado, as meglitinidas, também designadas por glinidinas, como a nateglinida e repaglinida, que não pertencem à classe das sulfonilureias, mas constituem secretagogos da insulina de ação rápida e curta, promovendo uma redução da hiperglicemia pós-prandial e da disfunção endotelial associada à mesma. Estes fármacos apresentam um mecanismo de ação semelhante às sulfonilureias, no sentido em que também interagem com o canal de potássio ATP-sensível, residindo a sua diferença nas propriedades farmacocinéticas. Neste âmbito, devido ao seu curto tempo de semi-vida devem ser administrados imediatamente antes das refeições. (Avogaro et al., 2011). É de frisar que a curta duração de ação destes fármacos pode ser explicada pela sua dissociação mais rápida do recetor das sulfonilureias, quando comparados com as sulfonilureias (Hu et al., 2000).

Relativamente às biguanidas, o fármaco mais emblemático da classe é a metformina, que atua por incremento da utilização periférica da glucose, redução da sua produção a nível hepático e redução da sua absorção intestinal, constituindo a primeira linha de terapêutica medicamentosa na DT2. O mecanismo de ação melhor estudado consiste na ativação de uma proteína cinase AMP-dependente (AMPK), embora atualmente, investigações recentes mostrem outras vias independentes desse

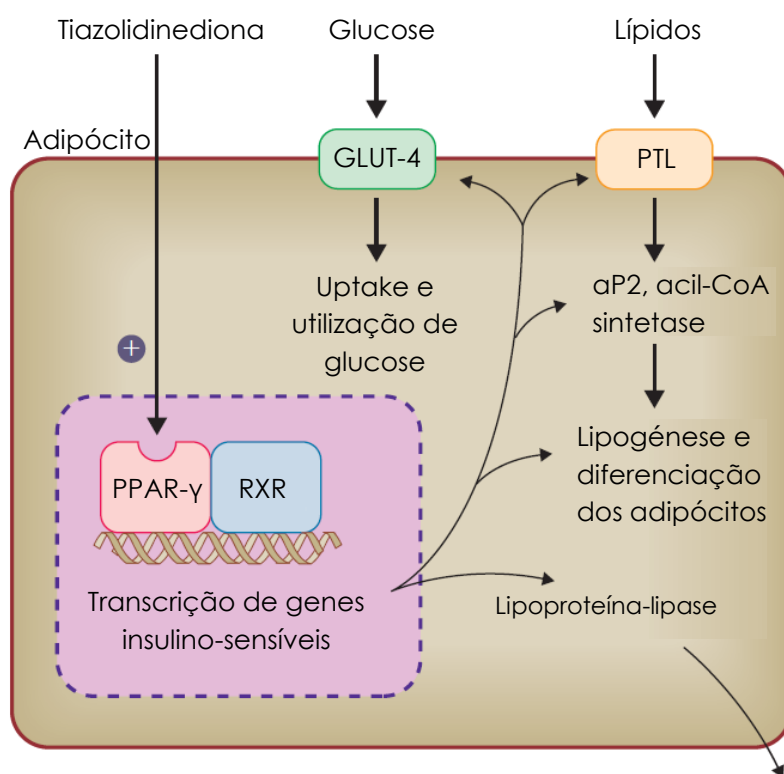
mecanismo, que explicam outros efeitos fisiológicos da metformina, tais como alterações ao nível da microbiota intestinal, indução dos recetores da incretina, entre outras. (Hur e Lee, 2015) Desta forma, existe um consenso geral de que a administração de metformina resulta na fosforilação e, conseqüente, ativação da AMPK no fígado, que por sua vez conduz a diversos efeitos farmacológicos, entre os quais se inclui inibição da neoglicogénese hepática e da síntese lipídica e aumento do *uptake* de glucose ao nível do músculo-esquelético (Viollet et al., 2012; Gong et al., 2013).

Ao contrário das sulfonilureias, as biguanidas não modificam a secreção de insulina e não provocam hipoglicémia. Para além disso, apresentam uma atividade supressora do apetite que pode encorajar a perda de peso, caso o doente seja obeso. Em situações particulares podem também ser administradas concomitantemente com a insulina, nomeadamente em doentes de difícil controlo hormonal, conseguindo-se, por vezes, reduzir a dose de insulina e melhorar o controlo glicémico (Powers, 2015b).

No que toca ao perfil de reações adversas, indicam-se situações hematológicas (redução da agregação plaquetar), acidose láctica, comprometimento gastrointestinal, como vómitos e náuseas; situações de má absorção de aminoácidos, vitamina B12 e ácido fólico e até mesmo reações anafiláticas (Powers, 2015b).

Outra classe farmacológica de extrema importância são as tiazolidinedionas (TZD), às quais pertence a rosiglitazona, cuja função é reduzir a resistência à insulina que se desenvolve na DT2. Relativamente ao seu mecanismo de ação, o fármaco liga-se ao recetor nuclear PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ), expresso predominantemente em adipócitos, mas também se evidencia alguma expressão a nível muscular e hepático. No âmbito nuclear, o PPAR- $\gamma$  forma um heterodímero com o recetor retinoide X (RXR) e a ligação da TZD conduz à estimulação da expressão de genes insulino-sensíveis, do qual é exemplo o gene que codifica para o transportador GLUT-4. Assim, como passa a haver uma maior expressão de GLUT-4 na célula, aumenta o *uptake* de glucose pela mesma e, como tal, aumenta conseqüentemente a sua utilização (o mecanismo de ação encontra-se esquematizado na Figura 6.2). A formação do heterodímero referenciado anteriormente, incrementa a expressão de outros genes sensíveis à insulina, envolvidos no metabolismo lipídico, o que resulta no aumento da

lipogénese e diminuição da concentração de lípidos no sangue. No entanto, existem efeitos adversos associados a esta classe farmacológica, nomeadamente a formação de edemas e o comprometimento cardiovascular resultante de uma grande expressão dos recetores PPAR- $\gamma$  a nível vascular (sendo exemplo o enfarte agudo de miocárdio) (Chiarelli e Di Marzio, 2008; Powers, 2015b).



**Figura 6.2:** Representação esquemática do mecanismo de ação das TZDs, ao nível dos adipócitos, através do qual se promove transcrição de determinados genes e se aumenta a expressão de GLUT-4, da proteína transportadora de lípidos (PTL), da proteína adipocitária ligante de lípidos ( $\alpha$ P2), da acil-Coenzima A sintetase, entre outras enzimas envolvidas no processo de lipogénese (Bilous e Donnelly, 2010e).

Existe ainda um tipo de fármaco que funciona como secretagogo de insulina, ou seja, trata-se de um agente farmacológico que aumenta a atividade endógena do recetor GLP-1 ou se comporta como agonistas do mesmo, pelo que constitui uma abordagem terapêutica para o tratamento de DT2. Este tipo de fármacos não provoca hipoglicémia, uma vez que este fenómeno de secreção de insulina é estimulado pela incretina, sendo, portanto, dependente de glucose para ocorrer (a não ser que seja administrado, concomitantemente, um fármaco capaz de induzir hipoglicémia, como

uma sulfonilureia). Um exemplo de análogo GLP-1 é a exenatida, pertencente à classe dos incretinomiméticos, que tem a capacidade de se ligar ao receptor GLP-1, expresso ao nível dos ilhéus pancreáticos, do trato gastrointestinal e até mesmo ao nível do cérebro. Apresenta ainda uma propriedade que o distingue do GLP-1 endógeno, isto é, uma diferença na sua sequência de aminoácidos, que o torna resistente à enzima Dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV), responsável pela degradação do GLP-1, o que permite que a sua duração de ação seja mais prolongada, pelo simples facto do seu tempo de semi-vida ser maior. Outro agonista do recetor GLP-1 digno de referência é a liraglutida que, sendo praticamente idêntica à molécula endógena se liga à albumina e outras proteínas plasmáticas, prolongando o seu tempo de semi-vida. Estes fármacos promovem o aumento da secreção de insulina (via estimulada pela glucose), inibem a libertação de glucagon e retardam o esvaziamento gástrico. Para além disso, não promovem aumento de peso; antes pelo contrário, a maioria dos doentes submetidos a esta terapêutica relatam supressão do apetite e uma modesta perda de peso. No que toca a doses terapêuticas, o tratamento deve ser iniciado com doses baixas, de forma a minimizar os efeitos adversos, tais como, náusea, vómitos e diarreia (sendo a náusea o mais limitante). Estes fármacos estão disponíveis sob a forma injetável (subcutânea) e surgem frequentemente associadas à terapêutica com metformina, sulfonilureias e tiazolidinedionas (Gupta, 2014; Trujillo et al., 2015).

Outros secretagogos de destaque são os inibidores da DPP-IV que, como referido anteriormente, se trata da enzima responsável pela degradação do GLP-1 endógeno. Desta forma, os respetivos fármacos inibem a degradação do GLP-1 orgânico, potenciando, conseqüentemente, o *“incretin effect”*. A DPP-IV é expressa, predominantemente, à superfície das células endoteliais e, em menor extensão, de alguns linfócitos e degrada um conjunto variado de péptidos, não apresentando, portanto, especificidade para o GLP-1. Os inibidores desta enzima são fármacos capazes de promover a secreção de insulina, sem originar hipoglicémia nem ganho de peso (Dicker, 2011; Karagiannis et al., 2014; Packer e Crasto, 2015).

Segundo Dicker (2011) este tipo de fármacos constitui uma abordagem terapêutica de grande relevância na atualidade, na medida em que a terapêutica em causa é tão eficiente quanto os outros antidiabéticos orais conhecidos, podendo, além

disso, ser mais segura do que as sulfonilureias, no que respeita à incidência de hipoglicémia. Segundo o autor, deve ser considerada a utilização dos inibidores da DPP-IV em monoterapia ou em terapêutica concomitante com metformina, em DT2.

Outro membro pertencente à grande classe dos antidiabéticos orais, são os inibidores da alfa-glucosidase intestinal, como por exemplo a acarbose, reduzem a glicémia pós-prandial através do aumento do tempo de digestão dos hidratos de carbono (nomeadamente pela inibição da alfa-amilase pancreática), diminuindo, conseqüentemente, a taxa de absorção de glucose. O seu mecanismo de ação não afeta a forma como a glucose é utilizada no organismo, nem a secreção de insulina. A administração destes fármacos imediatamente antes da refeição diminui a absorção de glucose, através da inibição da enzima responsável pela clivagem de oligossacáridos em monómeros no lúmen intestinal. Caso se opte por esta abordagem terapêutica, o tratamento deve começar com doses baixas, ao jantar, e aumentar a dose progressivamente, ao longo de semanas a meses seguintes. É de frisar que, os efeitos adversos mais predominantes envolvem comprometimento gastrointestinal, sendo exemplos a diarreia, flatulência e distensão abdominal, resultantes de uma maior porção de oligossacáridos não clivados que passam para o intestino grosso. Para além disso, esta classe não é tão potente como outros antidiabéticos orais em reduzir os níveis de hemoglobina glicada, sendo contudo únicos porque diminuem a glicémia pós-prandial, até mesmo em doentes diabéticos do tipo 1 (Van de Laar et al., 2005; Kalra, 2014).

Uma importante particularidade dos inibidores da alfa-glucosidase é o facto de que, se ocorrer hipoglicémia resultante do tratamento de DM com estes fármacos em combinação com outros antidiabéticos orais, o doente deve consumir glucose, uma vez que a degradação e adsorção de hidratos de carbono complexos é mais demorada (Van de Laar et al., 2005; Kalra, 2014).

Existe ainda uma classe de antidiabéticos orais mais recente, denominada inibidores do cotransportador de sódio e glucose 2 (SGLT2), entre os quais se distingue a canagliflozina, a dapagliflozina e a empagliflozina, embora, atualmente, apenas a dapagliflozina seja comercializada em Portugal, com o nome comercial Forxiga®. Estes

fármacos diminuem os níveis de glicemia através da inibição seletiva desta proteína transportadora, que é expressa quase exclusivamente ao nível do tubo contornado proximal, no rim. Desta forma, promovem a inibição da reabsorção de glucose e, conseqüentemente, conduzem a um aumento da sua excreção renal (Cefalu e Riddle, 2015).

Como estes fármacos são uma nova classe para o tratamento da DT2, a experiência clínica e conhecimento empírico que advêm da sua utilização são limitados. Contudo, deve ter-se em conta determinados efeitos adversos, nomeadamente em doentes do sexo feminino: devido ao aumento da excreção urinária de glucose, infeções urinárias ou até mesmo vaginais tornam-se bastante comuns, já que se forma um ambiente propício ao desenvolvimento bacteriano; outro aspeto a considerar é o efeito diurético destes fármacos, que pode originar uma diminuição da pressão arterial e particularmente hipotensão em doentes que façam terapêutica concomitante com um anti hipertensor (Fioretto et al., 2015).

Existem ainda outras abordagens terapêuticas menos ortodoxas, a que os clínicos dos dias-de-hoje recorrem com alguma frequência. Entre as quais, destaca-se as resinas sequestradoras de ácidos biliares, que são agentes farmacológicos capazes de se ligar aos ácidos biliares no intestino, formando um complexo de grandes dimensões que não é passível de ser absorvido, o que, conseqüentemente, resulta na interrupção da circulação entero-hepática. Desta forma, aumenta a síntese de ácidos biliares através da conversão do colesterol em ácido biliar e, como tal, redução dos LDL. Para além disso, este tipo de fármacos melhora o controlo glicémico em doentes diabéticos tipo 2, embora o mecanismo pelo qual o fármaco desempenha ação hipoglicemiante seja atualmente desconhecido, apesar da especulação de que tem sido alvo nos últimos anos (Handelsman, 2011).

No entanto, as resinas sequestradoras de ácidos biliares estão, segundo a ADA, aprovadas para o tratamento da DT2, estando previamente aprovadas para o tratamento da hipercolesterolemia. É necessário, contudo, apurar que esta classe terapêutica não é isenta de efeitos adversos, sendo os mais comuns gastrointestinais (obstipação, dor abdominal, náusea) (Handelsman, 2011; Hansen et al., 2014).

Um outro fármaco digno de menção nesta panorâmica é a Pramlintida. Tecnicamente, a amilina, ou polipéptido amiloide dos ilhéus pancreáticos, não se considera uma hormona da classe das incretinas, uma vez que é produzida pelas células  $\beta$  pancreáticas e não pelas células da parede intestinal. No entanto, deve ser incluída nesta discussão, já que a pramlintida, um análogo amilínico, produz efeitos orgânicos semelhantes aos agonistas GLP-1. Tendo em conta que a amilina é produzida pelas células  $\beta$ , é lógico que exista a possibilidade de um défice na sua produção, em indivíduos diabéticos do tipo 2 e esse défice torna-se, de facto, evidente no caso de DT1. É necessário considerar também, que não existe nenhum “recetor da amilina” aparente. Desta forma, a amilina tem afinidade para se ligar aos recetores da calcitonina (já que apresenta calcitonina na sua constituição), ao nível do sistema nervoso central, que cooperam com *recetor activity-modifying proteins* (RAMPs), uma classe de proteínas capaz de interagir com e modular a atividade de vários recetores acoplados à proteína G. A existência de, pelo menos, três isoformas de recetores da calcitonina e a sua respetiva associação com três RAMPs de elevada expressão, cria, no mínimo, seis recetores hipotéticos da amilina (Alrefai et al., 2010; Powers, 2015b).

De um modo geral, os efeitos produzidos pela amilina, entre os quais se destacam: um melhor controlo da saciedade, diminuição da secreção de glucagon e aumento do tempo de esvaziamento gástrico; aparentam ser centrais (e não periféricos). A utilização de amilina não modificada como agente terapêutico é impossível, atualmente, dado que se trata de uma substância amiloidogénica e a acumulação de proteína amiloide está envolvida na perda progressiva de células  $\beta$ , associada a DT2 avançada. Como forma de contrariar este problema, a indústria farmacêutica desenvolveu a pramlintida, um péptido sintético similar à amilina, com a exceção de que os aminoácidos nativos da amilina, correspondentes às posições 25, 28 e 29, foram substituídos por prolina, através do recurso à engenharia genética. Estas modificações produzem uma proteína solúvel, estável, não amiloidogénica, mas que mantém a capacidade de se ligar aos “recetores da amilina” (Powers, 2015b).

Num ensaio clínico de condições controladas, duplamente cego, *crossover* e randomizado, com doentes diabéticos tipo 2, a administração de pramlintida mostrou

reduzir o total de calorias ingeridas, por dia, por parte dos doentes submetidos ao estudo (Chapman et al., 2005).

Num estudo diferente, a pramlintida reduziu a AUC (área sob a curva) correspondente à concentração de glucagon pós-prandial, em indivíduos com DT2, em comparação com a administração de placebo. O efeito de diminuição da quantidade de hidratos de carbono ingeridos, acompanhado de uma menor libertação de glucose hepática, como consequência da diminuição da secreção de glucagon, permitiu à pramlintida reduzir tanto os níveis de Hb1AC, como o peso corporal; durante um período de cinquenta e duas semanas (Schmitz et al., 2004).

No ano de 2009, foi aprovada pela FDA (Food and Drug Association) o fármaco Cycloset, ou seja, uma formulação do agonista dopaminérgico bromocriptina, para o tratamento da DT2, a acrescentar à sua utilização como terapêutica para a doença de Parkinson. Embora se tenham desenvolvido investigações no sentido de compreender o seu mecanismo de ação concreto, atualmente a comunidade científica ainda desconhece o processo pelo qual a bromocriptina tem efeito antidiabético (Mahajan, 2009). Pensa-se que o seu efeito passa por um aumento dos níveis dopaminérgicos basais no hipotálamo e pela inibição do tónus simpático em excesso, a nível do sistema nervoso central, resultando na redução da glicémia pós-prandial, devido à supressão da sua síntese hepática (DeFronzo, 2011).

É bastante comum para um doente diabético tipo 2 que a abordagem inicial do tratamento, seja baseada apenas na dieta e modificações do estilo de vida. À medida que a condição patológica se desenvolve, inicia-se monoterapia com um antidiabético oral, nomeadamente metformina ou uma sulfonilureia e, posteriormente, o doente passa a fazer uma terapêutica combinada de ambos, com ou sem a introdução de uma TZD, quando o distúrbio assim o exige. Na grande maioria dos casos, é esta a progressão normal da terapêutica, até que se chega ao momento de iniciar a insulino terapia, momento este em que existe um défice de insulina significativo, que se desenvolve em doentes portadores de DM duradoura. Tanto o clínico responsável como o próprio doente têm alguma relutância relativamente ao início desta abordagem terapêutica, mas tanto o controlo glicémico como a qualidade de vida do doente melhoram com a

insulinoterapia, em doentes em que não se consegue atingir o controlo glicémico desejado com as abordagens anteriores (Powers, 2015b).

Idealmente, o objetivo da terapêutica é mimetizar o padrão natural de produção de insulina do organismo, mas em que existe um suplemento de insulina que ajuda o próprio sistema endógeno a atingir concentrações elevadas, que sejam coincidentes com a entrada de glucose subsequente a uma refeição. Geralmente, o doente que inicia insulina continua a fazer antidiabéticos orais, mas esta combinação deve ser sujeita a revisão clínica se a hipoglicémia se mostrar evidente (Swinnen et al., 2009).

De uma forma sucinta, existem três estratégias para proceder à terapêutica de substituição insulínica: monoterapia basal com uma insulina de ação prolongada; administração de insulina bifásica, duas vezes por dia, contendo uma mistura de insulina de ação rápida e insulina de ação prolongada; e um regime de um bólus basal de insulina de longa duração de ação, com doses adicionais de insulina de ação curta, administradas às refeições. Para doentes que já estão a fazer antidiabéticos orais, pode ser necessário apenas uma insulina basal de ação prolongada, para melhorar o controlo glicémico. Todos os regimes insulínicos apresentados estão associados a um risco aumentado de hipoglicémia e podem promover aumento de peso (Swinnen et al., 2009).

### 6.3. Perspetivas futuras de tratamento

Os efeitos secundários da terapêutica medicamentosa convencional, juntamente com o insucesso da mesma em tratar a doença de forma definitiva, despoletam a necessidade de encontrar novas terapêuticas, no sentido de complementar a terapêutica existente ou mesmo de substituí-la.

Atualmente, o desenvolvimento feito ao nível da terapêutica da DM tem sido conduzido no sentido de obter insulinas de ação mais prolongada do que as próprias insulinas de ação prolongada disponíveis no mercado, de forma a promover um perfil de insulina basal mais estável, por um período de 24 horas. Desta forma, surgiu a insulina Degludec (IDeg), formada por uma cadeia hexamérica que lentamente se separa e

liberta monómeros ativos de insulina que posteriormente são absorvidos. IDeg tem um perfil farmacocinético e farmacodinâmico único, que lhe confere a designação de insulina de ação ultra prolongada, permitindo uma administração de uma vez por dia, a qualquer momento do mesmo. Nos ensaios clínicos a que foi submetida (cuja amostra populacional é constituída por doentes diabéticos tipo 2), esta insulina revelou resultados não inferiores à glargina, promovendo ainda uma menor incidência de eventos hipoglicémicos, particularmente durante a noite. O longo tempo de semi-vida desta formulação, em comparação às formulações tradicionais de ação prolongada, proporciona ao doente maior flexibilidade relativamente ao momento de administração, sem comprometer o controlo da glicémia (Lamos et al., 2016).

Surgiu recentemente uma nova formulação da insulina glargina, intitulada de Glargina U300 (Toujeo), que é uma forma mais concentrada da insulina glargina, apresentando também um maior tempo de semi-vida, quando comparada com a formulação anterior. Em ensaios clínicos de comparação com a insulina glargina, os resultados obtidos revelaram uma menor incidência de hipoglicémia noturna, sem alteração no perfil glicémico do doente (Lamos et al., 2016).

A necessidade de aplicar injeções regulares de insulina pode tornar-se um obstáculo ao sucesso da terapêutica em muitos doentes, contribuindo de forma marcada para a falta de adesão à terapêutica. Como tal, investigações recentes apontam no sentido de criar formulações insulínicas que possam ser administradas por via inalatória. Conceito este que já foi concretizado quando, em 2014, a FDA aprovou a insulina Afrezza para o tratamento da DM, atingindo o mercado do medicamento em 2015 e, atualmente, é comercializada em vários países europeus. Esta formulação faz uso da grande área superficial irrigada dos pulmões para a libertação de micropartículas contendo insulina de curta duração de ação. Posto isto, a administração de insulina inalada não substitui a necessidade de injeções de insulina basal, mas pode compensar os requisitos insulínicos do organismo às refeições. A formulação revelou-se bastante eficaz em ensaios clínicos, cuja população foi constituída por doentes de DT1 e DT2, sendo o controlo glicémico equivalente para ambos os fenótipos da patologia; mas também evidenciou uma componente de efeitos adversos, sendo principalmente

representados por episódios de hipoglicemia e “dor de garganta” (Goldberg e Wong, 2015; Fala e Writer, 2015).

No que toca a perspectivas de tratamento futuras, obviamente que a comunidade científica continuará a busca incessante pela cura desta condição patológica, acompanhada pela descoberta de novos antidiabéticos orais que promovam uma melhor manutenção da doença. Por outro lado, as *guidelines* NICE para o tratamento da DM estão, presentemente, a sofrer atualizações e, embora não haja uma mudança significativa no paradigma do tratamento, é possível que, tanto a nova classe de antidiabéticos orais, os inibidores SGLT2, bem como as novas formulações de insulina concentrada, sejam mencionadas no algoritmo de tratamento da DT2, embora essa informação não tenha sido, de todo, elucidada (Packer e Crasto, 2015).

Ainda no âmbito de terapêuticas emergentes, é imperativo considerar a hipótese de transplante pancreático que, concomitantemente com um transplante renal, pode normalizar a tolerância à glucose, constituindo uma importante opção terapêutica, nomeadamente na DT1 com comprometimento renal (com ou sem insuficiência renal evidente). No entanto requer procedimentos cirúrgicos de extrema complexidade e apresenta o efeito colateral da imunossupressão, característica de transplantação. Muitos indivíduos com DT1 duradouro ainda produzem quantidades residuais de insulina ou, pelo menos, apresentam células insulino-positivas nos ilhéus pancreáticos. Este facto sugere a hipótese de existir uma lenta regeneração das células  $\beta$ , que são rapidamente destruídas pela resposta autoimune do sistema imunitário. Desta forma, estão presentemente a ser realizados teste com o intuito de suprimir a resposta autoimune e, ao mesmo tempo, estimular a regeneração das células  $\beta$ , tanto no momento do diagnóstico de DT1, como nos anos seguintes (Liu e Wu, 2014).

Hoje-em-dia, um doente diabético já dispõe de tecnologia que permite monitorizar a glicemia 24 horas por dia, sendo o respetivo equipamento designado por *continuous glucose monitoring* (CGM). Tendo esta tecnologia disponível, investigadores têm procurado associar o CGM a uma bomba de insulina, que doseie administrações ao longo do dia, consoante as necessidades do doente, que são apresentadas através da constante medição da glicemia, pelo CGM. Adicionalmente, também estão a ser

desenvolvidas bombas bi-hormonais, ou seja, bombas que libertam insulina e glucagon no organismo (Hermanides et al., 2011; Liebl et al., 2013; Tumminia et al., 2015).

Por último, uma componente da DM que deve, definitivamente, estar presente nas *guidelines* futuras de tratamento é a educação do doente, uma vez que constitui um ponto fulcral no sucesso da terapêutica e na adesão à mesma.

## 7. Fitoterapia

### 7.1. Definição e aspetos legais dos medicamentos à base de plantas

O termo “Fitoterapia” resulta da junção entre duas palavras de origem grega; *Phytón*, que significa planta, e *Therapeía* que denota a forma de tratamento que faz uso de produtos de origem vegetal, com propriedades farmacológicas, para alcançar determinados fins terapêuticos. A OMS define fitoterapia como uma forma de medicina alternativa à convencionalmente praticada, que “utiliza preparações herbáticas produzidas pela sujeição dos materiais de origem vegetal à extração, fracionamento, purificação, concentração, ou outros processos físicos ou biológicos, podendo ser produzidos para consumo imediato ou como base para remédios e produtos herbáticos ou vegetais”. Assim, em termos práticos, trata-se de uma área da medicina alternativa que utiliza plantas, parte delas, outras substâncias de origem vegetal ou mesmo preparações definitivas com base em plantas, com o intuito de prevenção e/ou tratamento de uma determinada condição patológica (Cunha, 2003).

A Fitoterapia é uma forma de terapêutica alternativa à convencional de grande complexidade, pelo que se torna necessário legislar o estabelecimento de determinadas definições, de forma a proporcionar um melhor entendimento desta área farmacológica. Com base no “Estatuto do medicamento”, isto é, o Decreto-lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, designa-se por “medicamento” «toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico

ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas». Enquanto que um “medicamento à base de plantas” se define como sendo «qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas» (Decreto-Lei n.º 176/2006).

Deve-se ainda apurar a definição de “medicamento equivalente”, que consiste num «medicamento tradicional à base de plantas que se caracteriza por possuir as mesmas substâncias ativas, independentemente dos excipientes utilizados, uma finalidade pretendida idêntica, uma dosagem e posologia equivalentes e uma via de administração idêntica à do medicamento tradicional à base de plantas» em causa (Decreto-Lei n.º 176/2006).

As plantas utilizadas em fitoterapia denominam-se “plantas medicinais”, uma vez que são matérias-primas de origem vegetal possuidoras de, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com determinados fins terapêuticos ou que funcionem como precursores de fármacos semi-sintéticos (Rosa et al., 2012).

Apesar das plantas medicinais serem utilizadas desde a antiguidade, os critérios legislativos para a utilização de medicamentos à base de plantas e as ações de harmonização dos regulamentos aplicáveis às mesmas, são relativamente recentes. Desta forma, segundo a Diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004, que altera, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a anterior Diretiva 2001/83/CE estabelecadora de «um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano», os medicamentos à base de plantas estão contidos na legislação referente ao medicamento (Diretiva 2004/24/CE). Assim, é necessária a garantia de que o produto em causa «não é nocivo nas condições específicas de utilização e os efeitos farmacológicos e eficácia são plausíveis com base no uso a longo prazo e de experiência disponível» (Silano et al., 2011).

Relativamente ao estatuto do medicamento e considerando o descrito, os “medicamentos tradicionais à base de plantas” necessitam de um registo de utilização tradicional e de uma autorização de introdução no mercado (AIM) do medicamento, pelo que são sujeitos à avaliação e demonstração da sua eficácia, qualidade e segurança

terapêuticas. Em Portugal, a entidade reguladora responsável pela supervisão e fiscalização dos medicamentos tradicionais à base de plantas é o INFARMED (Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde) (Decreto-Lei n.º 176/2006).

No seguimento das definições apresentadas neste capítulo e segundo o disposto no Artigo 141º presente no Decreto-Lei nº20/2013, de 14 de Fevereiro, atribui-se a denominação de medicamento tradicional à base de plantas a qualquer medicamento, à base de plantas, que tenha sido submetido a um procedimento de registo de utilização tradicional e que, como tal, se integre nos seguintes parâmetros (Decreto-Lei n.º 20/2013):

- «Tenha indicações exclusivamente adequadas a medicamentos à base de plantas e, dadas a sua composição e finalidade, se destinem e sejam concebidos para serem utilizados sem vigilância de um médico para fins de diagnóstico, prescrição ou monitorização do tratamento;
- Se destinem a ser administrados exclusivamente de acordo com uma dosagem e posologia especificadas;
- Possam ser administrados por uma ou mais das seguintes vias: oral, externa ou inalatória;
- Sejam comprovadamente não nocivos quando utilizados nas condições especificadas, de acordo com a informação existente e reputada suficiente;
- Possam demonstrar, de acordo com informação existente e reputada suficiente, efeitos farmacológicos ou de eficácia plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data.»

A descoberta da existência de uma relação estreita entre o uso de plantas medicinais e o conceito de Saúde, conduziu à introdução de novas classes de agentes terapêuticos de origem vegetal, que incluem quer medicamentos tradicionais à base de plantas, quer suplementos alimentares e dietéticos, entre outros, com o intuito de constituir uma alternativa à terapêutica convencional com fármacos para o tratamento de DM. Na sociedade atual, é evidente a revolução que existe em torno das áreas da fitoterapia e da farmacognosia. Este facto deve-se ao custo exorbitante e efeitos adversos associados aos tratamentos convencionais de DM, que, muitas vezes,

condiciona de forma marcada a adesão à terapêutica. Assim, muitos doentes diabéticos recorrem às terapêuticas alternativas e complementares da terapêutica convencional, tais como suplementos alimentares e medicamentos tradicionais à base de plantas, usados isoladamente ou concomitantemente com os antidiabéticos convencionais. Um estudo retrospectivo conduzido por Ernst (2000) – e posteriormente confirmado por Harris et al. (2012) - demonstrou que mais de 90% dos doentes que comparecem a consultas em hospitais, centros de saúde ou clínicas privadas, já tinham tomado ou estavam presentemente a tomar alguma forma de produto de origem vegetal, quer se tratasse de um medicamento tradicional à base de plantas ou de um suplemento alimentar. Facto este, que é decorrente da crença popular, embora não totalmente correta, de que um produto de origem natural é barato, seguro e mais acessível à aquisição, quando comparado com os fármacos sintéticos.

Embora alguns produtos de origem vegetal sejam úteis no tratamento de uma determinada condição patológica, não se deve descartar a hipótese de que outros não sejam eficazes e, até mesmo, perigosos (toxicidade) para utilização humana. Desta forma, torna-se imperativo que a segurança e eficácia deste tipo de produtos seja devidamente determinada e validar a sua adequação ao consumo humano, como em qualquer medicamento convencional.

## 7.2. Suplementos alimentares e dietéticos

Tendo em consideração que o tema da presente dissertação é direcionado, em parte, para a fitoterapia, seria lógico mencionar apenas medicamentos tradicionais à base de plantas e excluir os suplementos alimentares e dietéticos. No entanto, como referido anteriormente, os medicamentos à base de plantas, como qualquer medicamento para uso humano, requerem uma autorização de introdução no mercado, proclamada pelo INFARMED, associada ao cumprimento de regras específicas, devidamente legisladas no Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto). Desta forma, as indústrias tentam contornar esta situação, através da introdução dos seus produtos no mercado como suplementos alimentares, dietéticos,

ou à base de plantas, cuja legislação não especifica a necessidade de AIM e cujo controlo de qualidade é feito por outra entidade reguladora que não o INFARMED, nomeadamente a ASAE (Autoridade de Segurança Alimentar e Económica), não sendo, portanto, estes produtos, tratados como medicamentos para uso humano. É ainda de frisar que a ASAE coopera com a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos e colabora com outras entidades fiscalizadoras, tais como, a Direção-Geral de Fiscalização e Controlo da Qualidade Alimentar e as Direções Regionais de Agricultura (Durão, 2008).

Partindo deste pressuposto, e segundo o motor de busca Infomed – base de dados de medicamentos, do INFARMED, atualmente em Portugal não está disponível, no mercado, nenhum medicamento tradicional à base de plantas especificamente direcionado para o tratamento de DM e legislado como tal, uma vez que muitos dos produtos com este objetivo de tratamento são introduzidos no mercado como suplementos alimentares, de forma a evitar a necessidade de AIM e de ensaios clínicos.

Segundo o Decreto-Lei nº 136/2003, de 28 de Junho, os suplementos alimentares tomam a definição: «géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquidos, frascos com contágotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida» (Decreto-Lei nº 136/2003).

Os suplementos alimentares são incluídos na legislação que engloba os géneros alimentícios, sendo delegada ao produtor a responsabilidade de assegurar a exatidão dos factos, rótulos e lista de ingredientes, constituintes do produto em causa, e segurança dos mesmos em termos de toxicidade, bem como de garantir que a rotulagem é fidedignamente representativa do conteúdo do produto em questão. A fim de introduzir um novo suplemento alimentar no mercado, o fabricante e/ou distribuidor do mesmo, tem de notificar previamente as autoridades competentes, com o objetivo de aprovar o rótulo com que o produto será comercializado. Até Agosto de 2007, a

notificação dos rótulos era enviada para a ASAE, tendo sido, desde então, transferida para o Gabinete de Planeamento e Políticas do Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas (Durão, 2008).

Não é permitida nenhuma menção na rotulagem ou publicidade que atribua aos suplementos propriedades profiláticas, de tratamento, ou mesmo curativas de doenças humanas. Para além disso, não é permitido declarar que “uma alimentação equilibrada e variada não constitui uma fonte suficiente de nutrientes” (Durão, 2008).

### 7.3. Plantas com mecanismo de ação antidiabético

Este capítulo apresenta vários mecanismos de ação, pelos quais várias plantas medicinais exercem a sua atividade antidiabética. As plantas mencionadas foram escolhidas mediante vários critérios, nomeadamente pela quantidade dos artigos científicos disponíveis, dedicados às mesmas, mas também pelo facto do seu mecanismo de ação se integrar na problemática de DM. Para além disso, foram excluídas plantas, acerca das quais existem estudos que refutam a sua utilidade terapêutica.

#### 7.3.1. Inibição da absorção de glucose

A hiperglicemia pós-prandial desempenha um papel extremamente relevante, no que respeita à incidência de DT2, uma vez que estudos recentes sugerem a possibilidade de induzir a glicosilação (não enzimática) de várias proteínas, resultando no desenvolvimento de complicações a longo prazo, especialmente ao nível de tecidos não dependentes de insulina (Singh et al., 2014). Desta forma, considera-se que a inibição das  $\alpha$ -glucosidases constitui uma abordagem terapêutica a adotar na manutenção/tratamento desta patologia. A inibição destas enzimas origina a diminuição da taxa de conversão de oligossacáridos e dissacáridos em monómeros, reduzindo, por conseguinte, a taxa de absorção intestinal dos mesmos. A  $\alpha$ -amilase, que é expressa tanto a nível das glândulas salivares como das secreções pancreáticas, é

responsável pela clivagem de malto-oligossacáridos de grandes dimensões em maltose, que constitui um substrato da  $\alpha$ -glucosidase intestinal, promovendo a sua atividade catalítica (Tundis et al., 2010). Assim, explica-se o facto da inibição destas enzimas estar presentemente em voga, relativamente ao tratamento de DM. Seguem-se alguns exemplos de plantas ou constituintes das mesmas, nas quais se evidenciaram propriedades inibitórias enzimáticas úteis em DM.

Geralmente, os compostos possuidores de atividade inibitória, relativamente à  $\alpha$ -glucosidase são constituintes ubiqüitários nas plantas. No entanto, apenas alguns se destacam, quanto à sua atividade inibitória (Yin et al., 2014).

Um estudo experimental de despiste, promovido por Gao et al. (2008), demonstrou que, de entre quarenta espécies estudadas, o extrato metanólico obtido a partir das folhas de *Adhatoda vasica* Nees (*Acanthaceae*) evidenciou a maior atividade inibitória da  $\alpha$ -glucosidase. Este efeito foi atribuído aos constituintes ativos vasicina e vasicinol (alcaloides quinazolínicos), bem como a outros constituintes, oferecendo, desta forma, a possibilidade de desenvolver um inibidor da  $\alpha$ -glucosidase com utilidade terapêutica.

Pertencente à mesma família *Acanthaceae*, estudos *in vitro* com base no extrato etanólico de *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Nees e no seu constituinte ativo, andrografólido (diterpeno labdânico), apresentam alguma atividade hipoglicémica, no sentido em que retardam a digestão do amido e da sacarose, prolongando, desta forma, o tempo de absorção intestinal dos glúcidos, o que aponta para um possível mecanismo de inibição das  $\alpha$ -glucosidases, já que o efeito é similar aos inibidores sintéticos utilizados atualmente em terapêutica medicamentosa (Subramanian et al., 2008).

*Nigella sativa* L. (*Ranunculaceae*), uma planta emblemática da medicina tradicional do Médio Oriente e norte de África, exhibe a sua atividade antidiabética através de vários efeitos farmacológicos. A investigação desenvolvida por Mahmoud et al. (2014) comprovou que o óleo extraído da planta exerce efeitos terapêuticos em DM, através da preservação da integridade das células  $\beta$  pancreáticas, diminuindo o stress oxidativo e melhorando o perfil lipídico. Para além disso, a administração concomitante de metformina e do extrato de *N. sativa* constitui uma abordagem de grande relevância

no contexto da terapêutica atual, uma vez que proporciona um melhor controle glicêmico (Mahmoud et al., 2014). Os efeitos benéficos desta planta no paradigma que é a DM foram também demonstrados em outros estudos, como é o caso dos estudos desenvolvidos por Kaatabi et al. (2015), através dos quais se revela a utilização de *N. sativa*, com o intuito de melhorar o controle glicêmico e reduzir o stress oxidativo associado a DT2. O estudo em causa vem confirmar estudos anteriores, tornando evidente o efeito da planta na homeostasia da glucose, que persiste durante um ano (período do estudo). Desta forma, tendo em conta o reduzido custo de aquisição desta planta, os investigadores consideram que pode constituir um adjuvante natural à terapêutica medicamentosa (antidiabéticos orais) instituída (Kaatabi et al., 2015). Heshmati e Namazi (2015) obtiveram resultados concordantes com os estudos anteriores, acrescentando ainda a possibilidade da utilização da planta como terapêutica complementar à convencional, no que respeita à prevenção de complicações associadas à patologia, como sejam aterosclerose e danos cardiovasculares.

Outros estudos dignos de menção, são os estudos baseados no feno-grego (*Trigonella foenum-graecum* L.), um membro da família *Leguminosae*. Trata-se de uma planta cultivada predominantemente na Ásia, mas também em regiões mediterrâneas e no norte de África. Durante séculos, a parte mais utilizada desta planta, em medicina tradicional, foram as sementes, para um largo leque de condições patológicas. Estudos desenvolvidos no sentido de elucidar o mecanismo de ação anti-diabético do feno-grego, revelaram que a planta apresenta um efeito farmacológico de inibição da  $\alpha$ -glucosidase intestinal, juntamente com os seus efeitos positivos relativamente à homeostasia da glucose, comprovado em vários modelos animais (Raju et al., 2001; Neelakantan et al., 2014).

O modelo *in vitro* de inibição da  $\alpha$ -glucosidase tem sido utilizado por várias equipas de investigação, com o propósito de verificar potenciais propriedades antidiabéticas de diversos extratos de plantas. Neste âmbito, o efeito antidiabético do extrato de *Cornus officinalis* Torr. Ex Dur. é mediado, em parte, pela inibição da atividade da  $\alpha$ -glucosidade; efeito este que alcançou valores de inibição de cerca de 80% (Park et al., 2011). Da mesma forma, o extrato alcoólico obtido do rizoma de *Alisma plantago-*

*aquatica* L. apresenta o seu efeito antidiabético através do mesmo mecanismo de ação e, ainda, por promoção do *uptake* de glucose, *in vitro*, devido, principalmente, à presença de triterpenos (Li et al., 2012).

### 7.3.2. Incremento do *uptake* de glucose e *upregulation* dos transportadores de glucose

---

A estimulação da entrada de glucose nas células (*uptake*) dos tecidos periféricos é um dos vários mecanismos que regulam o nível de glicémia. Desta forma, o mecanismo em causa constitui um dos alvos mais promissores para o tratamento de DT2. Em termos práticos, o *uptake* de glucose resulta de vários fatores, incluindo a ativação do recetor GLUT-2 no fígado; do GLUT-4 ao nível dos adipócitos e músculo-esquelético; a indução de recetores nucleares, nomeadamente o recetor PPAR- $\gamma$ , bem como a libertação de adipocitocinas, tais como a adiponectina (Satoh, 2014).

A bi-camada fosfolipídica é impermeável aos hidratos de carbono/ glúcidos, pelo que o transporte requer a presença de proteínas transmembranares transportadoras específicas. Estes transportadores são divididos em dois grupos: o primeiro é constituído por uma proteína cotransportadora de sódio e glucose, cuja expressão é limitada aos rins e intestino; o segundo grupo consiste em oito proteínas transmembranares homólogas, de GLUT-1 a GLUT-8, que são codificadas por genes distintos e transportam a glucose por difusão facilitada, a favor do gradiente de concentração. No entanto, os transportadores GLUT apresentam diferentes especificidades para os seus substratos, propriedades cinéticas distintas e, até mesmo, diferente distribuição tecidular, o que dita as suas funções diferenciadas. A proteína GLUT-1 é expressa no cérebro, membrana celular dos eritrócitos e células endoteliais, enquanto que a GLUT-2 é expressa ao nível do fígado, rins, intestino delgado e membrana celular das células  $\beta$  pancreáticas. Este transportador GLUT-2 de baixa afinidade tem um importante papel, uma vez que funciona como sensor da concentração de glucose nos ilhéus de Langerhans. Por outro lado, a proteína GLUT-4 está presente ao nível do músculo-esquelético, músculo cardíaco e tecido adiposo, sendo a única, de entre todas as GLUT, que é sensível à

insulina. GLUT-5 tem uma maior afinidade para a frutose do que para a glucose, pelo que o transporte preferencial é o de frutose, através desta via, e é expressa ao nível do intestino delgado, esperma, rins, cérebro e tecido adiposo (Bermúdez et al., 2007). Em 2003, Gorovits et al. (2003) descobriu que a proteína GLUT-8, presente no fígado, desempenha um papel essencial na regulação da homeostasia da glucose, em caso de DM. Desta forma, uma diminuição da expressão (*downregulation*) de GLUT-4 promove a redução do *uptake* de glucose, mediado pela insulina, em caso de DM; por outras palavras, alterações na função do transportador GLUT-4 podem constituir um fator causal ao desenvolvimento de resistência à insulina.

Partindo deste ponto de vista, as plantas ou seus constituintes ativos que sejam capazes de aumentar a expressão (*upregulation*) da proteína GLUT-4 ou de incrementar a translocação da mesma para a membrana plasmática, podem constituir uma abordagem importante de tratamento, quer da resistência à insulina, quer da hiperglicemia de um modo geral.

*Cecropia obtusifolia* Bertol. (*Cecropiaceae*) é uma planta extensivamente utilizada no tratamento empírico de DT2, principalmente no México. Em 2008, Alonso-Castro et al. (2008) estudaram o mecanismo de ação antidiabético do extrato aquoso da planta em causa e foi reportado que as preparações estudadas exercem o seu efeito antidiabético através da estimulação do *uptake* de glucose, quer em adipócitos insulino-sensíveis como resistentes à insulina. Desta forma, pensa-se que o mecanismo parte de uma potenciação da ação da insulina ou, através da ativação de uma cadeia de transdução de sinais, paralela à insulínica.

Na tentativa de desenvolver novas substâncias capazes de tratar a resistência à insulina, foram utilizados ratos Zucker obesos, de forma a verificar o efeito da miricetina, um flavonoide ativo, constituinte de *Abelmoschus moshatus* Medik. (*Malvaceae*), relativamente a resistência à insulina (Liu et al., 2007). Os resultados evidenciam um aumento da sensibilidade à insulina, promovida pela miricetina, através do aumento da expressão do transportador GLUT-4 e pela ativação da fosforilação do *insulin receptor substrate-1* (IRS1), cuja cascata reacional é seguida do *uptake* de glucose.

### 7.3.3. Ativação do recetor nuclear PPAR- $\gamma$

---

A família de proteínas PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) pertence aos recetores nucleares hormonais do tipo II, envolvidos na regulação do metabolismo dos lípidos e glúcidos. Atualmente conhece-se três isoformas de PPARs, com distribuição tecidual e atividade biológica específicas; são designados por  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$  e  $\gamma$ , apresentando este último duas subformas, PPAR- $\gamma$ 1 e PPAR- $\gamma$ 2, respetivamente. Este tipo de recetores é dependente de ligandos, sendo os antidiabéticos orais TZDs, potentes agonistas PPAR- $\gamma$ . Após a estimulação promovida pela ligação de ligandos específicos ao centro ativo, estes recetores regulam o processo de transcrição, através da heterodimerização com o RXR e conseqüente ligação a regiões específicas da cadeia de DNA de determinados genes, designadas por PPRE (*peroxisome proliferator-response element*) (Nagashima et al., 2005).

Os resultados do estudo de *screening*, desenvolvido por Rau et al. (2006) proporcionam uma potencial validação da utilização de plantas medicinais tradicionais como antidiabéticos. De entre cinquenta e dois extratos etanólicos, obtidos a partir de plantas utilizadas em medicina tradicional, os investigadores descobriram que, cerca de metade dos extratos apresentaram capacidade de ativar o recetor PPAR- $\gamma$  e que catorze conseguiram ativar a isoforma  $\alpha$  do recetor. Os autores verificaram ainda, que se destacaram três extratos com a particularidade de serem ativadores “pan-PPAR”, ou seja, têm a capacidade de ativar mais do que duas isoformas do recetor PPAR. Os extratos que apresentaram valores mais elevados de ativação foram: *Alisma plantago aquatica* L., *Catharanthus roseus* L., *Acorus calamus* L., *Euphorbia balsamifera* Aiton, *Jatropha curcas* L., *Origanum majorana* L., *Zea mays* L., *Capsicum frutescens* L. e *Urtica dioica* L.

As espécies do género *Clematis* (*Ranunculaceae*) têm sido utilizadas em medicina tradicional ao longo dos séculos, nomeadamente pelos povos indígenas australianos, devido às suas propriedades anti-inflamatórias (Li et al., 2006). Durante o estudo dos extratos etanólicos de *C. pickeringii* A. Gray, *C. glycinoides* DC. e *C. microphylla* DC., sobre as cicloxigenases, 1 e 2, e sobre a 5-lipoxigenase, Li et al. (2006) evidenciaram que

*Clematis pickeringii* tem a capacidade de ativar, de forma significativa, a expressão do PPAR, quer da isoforma  $\alpha$ , como da  $\gamma$ . Posto isto, estes resultados merecem a investigação de um potencial mecanismo antidiabético destas espécies, o que é muito útil em combinação com a sua atividade anti-inflamatória.

Noutra investigação, na procura de um agonista PPAR- $\gamma$  de origem natural, Atanasov et al. (2013) reportou que o composto magnolol (neolinhanho), obtido a partir do súber de *Magnolia officinalis* Rehder & Wilson, uma planta emblemática da medicina tradicional chinesa, estimula o *uptake* de glucose de forma similar à pioglitazona, um fármaco da classe das TZDs, mas sem induzir adipogénese.

#### 7.3.4. Aumento da libertação de adiponectina

Uma outra função do recetor PPAR- $\gamma$ , relativamente à homeostasia da glucose, é a modulação de adipocitocinas. Estas substâncias bioativas são produzidas e secretadas pelo tecido adiposo, que desta forma se torna num órgão endócrino. As adipocitocinas desempenham um papel central no que diz respeito à resistência à insulina, onde a desregulação da sua produção participa na patofisiologia do síndrome metabólico (Pittas et al., 2004; Vettor et al., 2005).

Está documentado que o nível plasmático de adiponectina é mais baixo em indivíduos com DM ou aterosclerose coronária, em comparação com indivíduos saudáveis coincidentes em idade e índice de massa corporal. Este facto foi posteriormente analisado, por meio de um estudo de *screening* em indivíduos japoneses com DT2 (sendo a população controlo constituída por indivíduos da mesma idade e índice de massa corporal, não diabéticos) e o efeito foi atribuído a uma mutação genética no gene codificador da adiponectina, associada a síndrome metabólico e incluindo DM com resistência à insulina e aterosclerose (Kondo et al., 2002). Consequentemente, a adiponectina possui propriedades antidiabéticas e antiaterogénicas.

O mecanismo de ação de efeito antidiabético envolve o aumento do *uptake* de glucose ao nível do músculo-esquelético, a ativação de *IRS-1-mediated phosphatidylinositol-3 kinase*, aceleração da  $\beta$ -oxidação do tecido muscular, através da ativação da AMPK e supressão da produção de glucose hepática. Os níveis plasmáticos de adiponectina são influenciados pelo PPAR- $\gamma$ , de forma que a estimulação deste recetor nuclear potencia a sua ligação direta a PPRE, na região promotora do gene que codifica para a adiponectina, resultando, conseqüentemente, no incremento da produção e respetiva secreção desta citocina (Berg et al., 2001; Maeda et al., 2002; Yamauchi et al., 2002; Karbowska e Kochan, 2006).

O extrato obtido a partir de *Ipomoea batatas* (L.) Lam. tem sido avaliado como abordagem terapêutica em DT2 e revelou que os níveis plasmáticos de glucose são passíveis de estarem controlados, através do aumento da sensibilidade à insulina, bem como do aumento dos níveis de adiponectina (Ludvik et al., 2008). No que respeita à atividade antiaterogénica da adiponectina, foi administrado um extrato rico em flavonoides de *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot a quarenta e quatro indivíduos que sofreram um episódio de enfarte agudo do miocárdio (EAM) e receberam tratamento com estatinas (Naruszewicz et al., 2007). Em comparação com o placebo, o extrato rico em flavonoides promoveu o aumento dos níveis de adiponectina, entre outros parâmetros, o que possibilita que este extrato possa ser utilizado como terapêutica complementar em doentes com aterosclerose (Naruszewicz et al., 2007).

A produção de adiponectina é também induzida pela ingestão de ameixa asiática, testada em ratos Wistar obesos e insulino-resistentes. Esta planta é altamente consumida no Ocidente, decorrente da crença dos benefícios para a saúde e é usada na Índia, em medicina tradicional, com o intuito de profilaxia contra doenças de foro geriátrico; possivelmente, devido aos seus compostos fenólicos. Os ratos, aos quais se administrou o sumo concentrado da planta, manifestaram uma melhor sensibilidade à insulina, aumento da expressão do mRNA relacionado com a síntese de PPAR- $\gamma$  e uma elevação significativa dos níveis de adiponectina. Todos estes mecanismos estão estreitamente relacionados entre si, onde a estimulação do PPAR- $\gamma$  inicia o ciclo, conduzindo ao aumento da produção de adiponectina e ao aumento da sensibilidade à insulina (Utsunomiya et al., 2005).

A *Salacia reticulata* Wight que, excluindo os múltiplos mecanismos de ação pela qual o extrato desenvolve o seu efeito antidiabético, o aumento da liberação de adiponectina incrementa estes efeitos; tornando-a bastante útil no tratamento de DM, resistência à insulina e, até mesmo, outros distúrbios metabólicos (Shimada et al., 2011).

#### 7.3.5. Metabolismo do glicogénio

Outro pilar central no controlo da glicémia é a liberação de glucose por via hepática, que por sua vez se correlaciona com as funções metabólicas do próprio fígado, incluindo tanto a lipogénese como a glicogénese. Este último processo é modulado meticulosamente pelos níveis de insulina, que estimulam a síntese de glicogénio e inibem a glicogénio fosforilase, enzima responsável por catalisar uma etapa limitante da velocidade da glicogenólise, resultando no armazenamento de glicogénio em vários tecidos, particularmente no músculo-esquelético. Considerando que o glicogénio é a forma de armazenamento de glucose no organismo, distúrbios na concentração basal de insulina iniciam a clivagem proteica por parte do músculo, de forma a providenciar precursores da gliconeogénese, o que pode constituir a razão da perda de peso induzida por DM. Consequentemente, substâncias que potenciam a formação de glicogénio e/ou aumentam o conteúdo do mesmo no fígado e tecido muscular, são consideradas agentes antidiabéticos e sobre as quais se deve promover investigação científica (Roach et al., 2012).

Na tentativa de elucidar os mecanismos antidiabéticos de algumas plantas usadas no tratamento de manutenção de DM, descobriu-se que *Caralluma sinaica* L. (*Asclepiadaceae*), uma planta originária de Hejaz, Arábia Saudita e Egipto, apresenta potencial antidiabético. Este efeito é exercido por contrariar a depleção de glicogénio induzida pela estreptozotocina (STZ), quer no fígado, quer no músculo, e por reverter a perda de peso em coelhos diabéticos, resultados que podem ser promovidos pela liberação de insulina (Habibuddin et al., 2008).

As propriedades antidiabéticas do extrato aquoso da semente de *Tamarindus indica* L. foram verificadas em modelos experimentais de DT1 e DT2. O efeito em causa

é mediado pela reconstituição dos níveis de glicogénio ao nível do fígado e do músculo-esquelético, bem como através da inibição da glucose-6-fosfatase, enzima responsável pela conversão de glucose-6-fosfato em glucose monomérica. Contudo, o aumento dos níveis de insulina foi apenas limitado ao modelo de DT1 (Maiti et al., 2005). Num estudo mais recente, em 2012, o extrato aquoso testado em ratos Wistar, de diabetes induzida por STZ, revelou que mecanismos mais complexos estão na base da sua ação antidiabética, tais como, neogénese das células  $\beta$  pancreáticas, aumento da expressão de GLUT-2 e GLUT-4; o que permite inferir que a comunidade científica está no caminho certo para o desenvolvimento de terapêuticas antidiabéticas, com base em *T. indica* (Sole e Srinivasan, 2012).

#### 7.3.6. Efeito incretinomimético e estimulante da secreção de incretina

Um novo alvo terapêutico muito útil no tratamento de DT2 é a hormona incretina, também designada de GLP-1, que é secretada em resposta a uma refeição. Esta hormona mantém a homeostasia da glucose, por meio de diferentes efeitos fisiológicos: estimula a secreção de glucose através da via dependente da insulina, atrasa o esvaziamento gástrico, inibe a secreção de glucagon e exerce um efeito protetor, e até mesmo trófico, ao nível das células  $\beta$  pancreáticas. No entanto, esta hormona é rapidamente degradada pela enzima DPP-IV, uma enzima que tem também a capacidade de inativar o GIP outra molécula pertencente à classe das incretinas (Scheen, 2007a).

Desta forma, a investigação farmacêutica pode ser desenvolvida em duas direções: ou inibindo a DPP-IV, no sentido de prolongar a duração de ação da GLP-1; ou desenvolver compostos, que sejam capaz de resistir, mesmo que parcialmente, à ação da DPP-IV. Estes compostos podem ser agentes incretinotrópicos que estimulam a secreção de GLP-1 (como o fármaco exenatida), ou análogos da incretina de longa duração de ação, sendo, portanto, incretinomiméticos (como o fármaco liraglutida) (Scheen, 2007b). Posto isto, a incretina constitui um desafio para os investigadores do

ramo farmacoterapêutico, no sentido de encontrar um composto nutracêutico capaz de modular/ mimetizar esta hormona endógena.

Neste âmbito, Urías-Silvas et al. (2008) analisaram os frutanos extraídos de *Agave tequilana* Gto. e *Dasyllirion* spp., relativamente à sua ação sobre o metabolismo lipídico e glucídico. Os resultados revelam que os ratinhos alimentados com uma dieta contendo frutanos, evidenciaram uma diminuição do peso corporal, bem como o restabelecimento dos níveis de glucose e lípidos à sua normalidade. Em suma, os autores concluem que os frutanos, de qualquer origem botânica, promovem a produção de GLP-1 por parte do cólon, sendo também responsáveis pelo restabelecimento da homeostasia no metabolismo da glucose e lípidos.

Um estudo anterior, desenvolvido por Ribnicky et al. (2006), tendo por base o potencial anti-hiperglicémico do extrato etanólico de *Artemisia dracunculus* L. em ratinhos diabéticos STZ-induzidos, mostrou resultados positivos, no que diz respeito à ação antidiabética da planta, uma vez que esta promove a *downregulation* da expressão do mRNA correspondente à fosfo-enopiruvatocarboxicinase (PEPCK – *Phosphoenolpyruvate carboxykinase*), a enzima catalítica principal responsável pela gliconeogénese, e o aumento da afinidade da incretina GLP-1 para com o seu recetor, o que, por consequência, potencia a sua ação endógena.

### 7.3.7. Efeito insulínomimético e insulínótropico

Uma substância “insulínomimética” tem a capacidade de mimetizar a atividade da insulina endógena, no organismo (Nankar e Doble, 2013), enquanto que uma substância “insulínótropica” é responsável pelo aumento da produção de insulina e/ou incremento da ação da mesma (Kim e Egan, 2009).

Em 2007, Eidi et al. (2007) estudaram o efeito hipoglicémico das sementes de feno-grego, às quais já fora atribuída, anteriormente, a capacidade de inibir a  $\alpha$ -glucosidase, e reportaram que o extrato etanólico, obtido a partir da planta em causa, promove a redução significativa dos níveis séricos de glucose, triacilglicerol, colesterol,

ureia e ácido úrico e das transaminases hepáticas (AST – aspartato aminotransferase - e ALT – alanina aminotransferase), promovendo o aumento dos níveis séricos de insulina em ratos Wistar STZ-induzidos. De acordo com estes resultados, os autores concluíram que as sementes de feno-grego possuem uma atividade antidiabética semelhante à glibenclamida (sulfonilureia utilizada no tratamento medicamentoso convencional).

Em estudos recentes, nomeadamente a meta-análise desenvolvida por Neelakantan et al. (2014), reporta que os resultados obtidos a partir de ensaios clínicos relativos ao efeito das sementes de feno-grego ao nível da homeostasia da glucose suportam o seu efeito benéfico quanto ao controlo glicémico, em indivíduos diabéticos. No entanto, os autores inferem ainda que é necessário desenvolver novos ensaios, de melhor qualidade metodológica e amostras caracterizadas em mais pormenor, de forma a proporcionar evidências mais conclusivas.

Eidi et al. (2006) testaram o possível mecanismo antidiabético associado ao alho (*Allium sativum* L., *Liliaceae*), um condimento utilizado em todo o mundo e, associado ao qual existe a crença do seu efeito hipoglicemiante. Desta forma, os autores utilizaram ratos Wistar STZ-induzidos, como população para o seu estudo e descobriram que o extrato alcoólico de alho potencia o efeito da insulina, uma vez que, ou aumenta a secreção pancreática da mesma por estimulação das células  $\beta$  residuais, ou promove a libertação da insulina ligada à albumina sanguínea para a sua forma livre, capaz de desempenhar funções fisiológicas. É de frisar que este efeito antidiabético se deve, maioritariamente, à alicina, um composto ativo presente no alho, que se trata de uma substância disulfídica, capaz de reagir com moléculas endógenas que apresentem tiol na sua constituição, tais como a cisteína, a glutatona e a própria albumina, o que, consequentemente, liberta a insulina para a forma livre (Eidi et al., 2006).

Em outro estudo, foram avaliados os extratos etanólicos da raiz de *Asparagus racemosus* Willd. e das folhas de *Ocimum sanctum* L., quanto à sua atividade insulinoatrópica, tentando, ao mesmo tempo, perceber-se qual o mecanismo de ação respetivo. Os resultados obtidos revelam que ambos os extratos apresentam um efeito benéfico, no que diz respeito à via de transdução de sinal associada à libertação de insulina (Hannan et al., 2006). Da mesma forma, o extrato aquoso de *Asparagus*

*adscendens* Roxb. tem a capacidade de induzir, significativamente, um efeito insulínico dependente da glucose, ao nível de linhagens clonais de células  $\beta$  pancreáticas, promovendo ainda o aumento do *uptake* de glucose em adipócitos 3T3-L1 e aumento do tempo de digestão do amido, *in vitro* (Hannan et al., 2007).

A atividade anti-hiperglicémica das folhas de *Stevia rebandiana* Bert. 1905 (*Asteraceae*) foi confirmada usando ratos Goto-Kakizaki, diabéticos tipo 2, nos estudos de Jeppesen et al. (2002). O efeito farmacológico deve-se às grandes quantidades do steviósido, presente nas folhas da planta; efeito este que consiste na ação anti-hiperglicemiante, insulínica e glucagonostática da planta. Posto isto, os autores inferem que os resultados obtidos suportam a utilização da planta na medicina tradicional do Paraguai e Brasil. Um padrão de eficácia semelhante foi obtido pelo extrato bruto das folhas de *Viscum album* L., que diminuiu em cerca de 35.3% da concentração de glucose em ratos Wistar diabéticos, STZ-induzidos, e estimulou a secreção de insulina em cerca de 81.5%, no estudo desenvolvido por Eno et al. (2008). Os autores concluíram que o extrato pode apresentar atividade anti-hiperglicemiante, insulínica e, possivelmente, glucoestática, tornando-o um candidato promissor a futuras investigações e desenvolvimento de novos nutracêuticos antidiabéticos.

O extrato butanólico das folhas de *Zizyphus spina-christi* L. (*Rhamnaceae*) e a sua saponina maioritária, cristinina-A, foram testados com intuito de avaliar o seu efeito sobre os níveis de glucose sérica e de insulina em três populações diferentes de ratos Wistar: o grupo de controlo não diabético, o grupo de DT1 e o grupo de DT2. Tanto o extrato como a saponina melhoraram a tolerância à glucose oral, potenciaram a libertação de insulina dependente da glucose, reduziram a glicémia e aumentaram a concentração sérica de insulina no grupo controlo e de DT2, mas não no grupo de DT1, possivelmente devido ao extenso comprometimento pancreático, quando comparado com DT2. Para além disso, a administração concomitante com glibenclamida, permitiu incrementar o efeito insulínico e hipoglicemiante do fármaco. Neste âmbito, a informação aponta para uma boa atividade insulínica inerente à planta estudada, embora mais investigações sejam necessárias, com o objetivo de tornar os resultados mais conclusivos (Abdel-Zaher et al., 2005).

Em estudos mais recentes, Patel et al. (2012) publicaram uma revisão pormenorizada de 65 espécies de plantas detentoras de atividade insulinomimética ou insulinoatrópica/ secretagoga de insulina. Entre as demais, as plantas que evidenciaram maior atividade foram: *Allium sativum*, *Gymnema sylvestre* R. Br. Ex Sm., *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad., *Trigonella foenum graecum*, *Momordica charantia* L. e *Ficus bengalensis* L.. O extrato etanólico obtido a partir da polpa de *Citrullus colocynthis* (*Cucurbitaceae*), administrado na posologia de 300 mg/kg, *per os*, promoveu o aumento dos níveis de insulina e a diminuição da glicémia, de forma significativa, em ratos albinos de diabetes induzido por aloxano. Para além disso, o extrato aquoso da planta mostrou que o aumento da libertação de insulina pelas células pancreáticas é dependente da dose do extrato administrada.

Tem vindo a ser observada a atividade de *Trigonella foenum-graecum*, quanto à capacidade de induzir a libertação de insulina, pelo mecanismo dependente de glucose, tanto *in vitro* como *in vivo*. De facto, a 4-hidroxi-leucina, um aminoácido presente nas sementes da planta, é capaz de aumentar a libertação de insulina (induzida pela glucose) em células  $\beta$  isoladas de ratinhos, ratos e humanos; e, possivelmente, também a hidroxileucina, que representa 80% da fração livre de aminoácidos das sementes de *Trigonella foenum-graecum*. Os autores consideram que os extratos, obtidos a partir das sementes da planta, podem constituir uma ajuda no que respeita à melhoria da sensibilidade à insulina, provavelmente devido ao elevado conteúdo em fibras, que retardam a metabolização dos hidratos de carbono, resultando, por consequência, em níveis reduzidos de insulina e diminuição da glicémia (Patel et al., 2012).

O extrato alcoólico de *Gymnema sylvestre* (Retz.) R.Br. ex Sm. (*Asclepiadaceae*) estimulou a secreção de insulina ao nível dos ilhéus pancreáticos de rato e várias linhagens celulares  $\beta$  *in vitro*. Noutro estudo, a administração oral de 400mg/dia do extrato das folhas da planta a 27 indivíduos diabéticos (com terapêutica insulínica estabelecida), promoveu a diminuição dos níveis séricos de glucose em jejum, bem como das suas necessidades insulínicas. Os autores sugerem que, em indivíduos diabéticos tipo 2 com suplementação de *G. sylvestre*, existe uma possível regeneração, embora em pequena extensão, das células  $\beta$ , o que é congruente com o aumento dos níveis séricos de insulina. Esta premissa tornou-se mais conclusiva quando o número de

células  $\beta$  aumentou, acompanhado do aumento dos níveis de insulina, após a administração oral do extrato aquoso a ratos diabéticos (Patel et al., 2012).

#### 7.3.8. Ação antioxidante

No decurso de um metabolismo aeróbio normal, são produzidos radicais livres de oxigénio, durante a redução de oxigénio a molécula de água. Uma vez que estes radicais apresentam uma toxicidade inerente, devido à sua alta reatividade relativamente a moléculas endógenas, as próprias células evoluíram no sentido de criar mecanismos de defesa endógenos contra estes radicais livres. Estes sistemas de defesa podem ser enzimáticos, sendo alguns exemplos dignos de menção a superóxido-dismutase (SOD), a catalase (CAT), a glutathione-S-transferase (GST) e a glutathione reductase; ou não enzimáticos, tais como GSH (glutathione), as vitaminas C e E, bem como os tióis. Se estas espécies reativas de oxigénio (ERO) forem produzidas em excesso, tornam-se capazes de prevalecer perante os sistemas de defesa endógenos, originando um estado de stress oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção e a eliminação das ERO. Estas ERO apresentam afinidade para com a maioria dos componentes celulares normais, de forma a “emparelharem” os seus eletrões “desemparelhados”, como qualquer molécula que procura o estado de menor energia. Assim, reagem com as ligações insaturadas (ligações covalentes duplas ou triplas) dos lípidos de membrana, desnaturam proteínas e atacam os ácidos nucleares, resultando em danos oxidativos na célula (Giacco e Brownlee, 2011; Asmat et al., 2015).

Já está estabelecido que o stress oxidativo desempenha um papel crucial em múltiplas condições patológicas, incluindo DM, uma vez que a hiperglicemia não seria exclusivamente responsável pelas complicações a longo prazo da doença (Asmat et al., 2015; Aouacheri et al., 2015).

As ERO são consideradas importantes fatores de risco independentes que se desenvolvem com a progressão de DM, através de um processo conhecido como “glicosilação auto-oxidativa”, que se torna relevante a níveis de glicémia elevados. A hiperglicemia pode provocar também o aumento da expressão de aldose reductase que,

por consequência, origina a depleção de NADPH que a célula armazena, perturbando, desta forma, o sistema de defesa. O aumento dos níveis séricos de glucose provoca ainda glicação, não catalisada por enzimas, das proteínas plasmáticas, levando à produção de mais radicais livres (Nishikawa et al., 2000; Singh et al., 2014). Para além disso, os níveis séricos aumentados de glucose, induzem ainda a produção excessiva de superóxido, por parte da mitocôndria, dando lugar ao fenómeno conhecido como “memória hiperglicémica” (Cencioni et al., 2014).

Como o stress oxidativo desempenha um papel chave no desenvolvimento de resistência à insulina e na disfunção celular  $\beta$ , surge a premissa de que existe um ciclo vicioso entre a hiperinsulinemia e os radicais livres, que pode estar na origem da diminuição de ação da insulina, possivelmente devido à *downregulation* do *uptake* de glucose, mediado pela insulina.

Tendo em conta que os agentes antioxidantes são utilizados, atualmente, como complementares à terapêutica medicamentosa, de forma a reduzir complicações a longo prazo, muita investigação tem sido desenvolvida com o objetivo de encontrar uma substância candidata ao desenvolvimento de nutracêuticos para combater as complicações de DM (Garcia-Medina et al., 2011).

Existem determinadas plantas que exercem o seu efeito antidiabético, através das suas propriedades antioxidantes, tais como *Ficus carica* L., que atua restaurando parâmetros de stress oxidativo, como os níveis de ácidos gordos e vitamina E (Pèrez et al., 2003).

*Momordica grosvenori* Swingle, uma planta tradicional chinesa, utilizada como substituto do açúcar em indivíduos obesos e/ou diabéticos, foi testada, quanto ao seu efeito antioxidante, em ratinhos BALB/c diabéticos, aloxano-induzidos. Como resultado, a planta permitiu corrigir o nível de glicémia alterado e regular, efetivamente, o desequilíbrio imunitário dos ratinhos diabéticos. Com base nestes resultados, os autores atribuíram estes efeitos à *upregulation* (induzida pela planta) da proteína heme oxigenase-1 (HO-1), que apresenta propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (Song et al., 2006).

Em outros estudos, nomeadamente o estudo desenvolvido por Waisundara et al. (2008), com base no extrato etanólico de *Scutellaria baicalensis* Georgi, ficou demonstrado o seu poder antioxidante num modelo animal de diabetes STZ-induzida (ratos Wistar) e contribuiu ainda para incrementar o efeito antidiabético da metformina, quando administrado concomitantemente com o fármaco. Para além disso, num estudo sobre as propriedades antioxidantes e antiglicantes de algumas plantas emblemáticas da medicina tradicional chinesa para tratamento de DM, *Aralia taibaiensis* Z. Z. Wang & H. C. Zheng foi a que obteve melhor desempenho, em comparação com os outros extratos testados, na maioria dos ensaios a que foram sujeitas. Segundo os autores, os efeitos considerados foram atribuídos ao conteúdo em saponinas destas plantas (Xi et al., 2008).

O efeito antioxidante da planta *Silybum marianum* (L.) Gaertn. foi clinicamente confirmado, através de um ensaio clínico, randomizado, duplamente cego, cujo controlo foi placebo, no qual participaram 51 indivíduos diabéticos do tipo 2. Como resultado, o extrato testado induziu uma melhoria significativa do perfil glicémico destes indivíduos (Huseini et al., 2006).

Na tentativa de compreender o efeito de determinados componentes vegetais sobre radicais livres, Fu-Liang et al. (2006) avaliaram o efeito protetor da puerarina, uma isoflavona purificada da raiz de *Pueraria lobata* (Willd.), ao nível de ilhéus pancreáticos de ratos Wistar, danificados por peróxido de hidrogénio. Os resultados obtidos enfatizam que este composto é capaz de preservar as células  $\beta$  dos danos provocados pelas ERO. É ainda de frisar que a puerarina apresenta muitas mais propriedades, para além das mencionadas, sendo um tópico “quente” da investigação farmacêutica da atualidade (Zhou et al., 2014).

Na medicina popular da Turquia, a espécie *Gentiana olivieri* Griseb., 1838 é utilizada com efeito hipoglicemiante, efeito este que foi demonstrado por um estudo desenvolvido por alguns autores (Sezik et al., 2005). O efeito hipoglicemiante foi atribuído ao seu constituinte ativo maioritário, a isoorientina (flavona), um composto previamente documentado pelos seus efeitos benéficos ao nível da homeostasia da

glucose, em parte devido à proteção das células  $\beta$  face aos danos provocados pelo stress oxidativo, graças às suas propriedades antioxidantes (Orhan et al., 2003).

Relativamente ao extrato metanólico, obtido a partir de *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn. (*Euphorbiaceae*), planta originária da medicina tradicional indiana, verificou-se a sua potente atividade antioxidante, o que acrescenta à sua eficácia anti-hiperglicemiante já conhecida, em testes concebidos em modelo animal (ratos diabéticos aloxano-induzidos) (Raphael et al., 2002). Outros exemplos de plantas conhecidas pelas suas propriedades antioxidantes são: *Capparis decidua* (Forssk.) Edgew., *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Emblica officinalis* Gaertn., *Ficus bengalensis* L., *Musa x sapientum* L. e *Punica granatum* L. (Patel et al., 2012). Para além disso, descobriu-se que o efeito antidiabético do fruto de *Vaccinium arctostaphylos* L. (*Ericaceae*), uma planta tradicionalmente utilizada no Irão no sentido de melhorar a qualidade de vida/ bem-estar de indivíduos diabéticos, é desencadeado por mecanismos complexos, de entre os quais se destaca o aumento da atividade da superóxido dismutase eritrocitária (57%), da glutatona peroxidase (35%), da catalase (19%), em ratos Wistar tratados com aloxano (Feshani et al., 2011).

A ativação da aldose redutase induzida pela hiperglicemia resulta na depleção de NADPH, que é necessário para o normal funcionamento da GSH redutase e tem como consequência, a alteração dos sistemas de defesa endógenos, capazes de combater o stress oxidativo. Desta forma, inibidores da aldose redutase podem proporcionar uma abordagem interessante para o tratamento de DM. Veeresham et al. (2013) reportaram que alguns constituintes ativos de origem vegetal, como é o caso dos compostos flavonoides e outros fenóis, têm a capacidade de inibir a atividade desta enzima, nomeadamente a quercetina (flavonóide), puerarina (isoflavona), entre outros.

#### 7.4. Fitoconstituintes com atividade antidiabética

Está demonstrado que as complicações patológicas (danos estruturais nervosos, renais, da retina e dos vasos sanguíneos) decorrentes da progressão de DM ocorrem muito depois do início da doença, estando intimamente relacionadas com o intervalo de

tempo, após o diagnóstico, e com o controlo glicémico (Resnick e Howard, 2002). Vários estudos têm demonstrado que a normalização do nível de glicémia contribui para uma redução significativa das complicações associadas à doença (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998; The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, 2000). Contudo, na prática clínica, o controlo da glicémia pode não ser tão fácil, pois cerca de 50% dos indivíduos diabéticos não conseguem alcançar o nível de HbA1c alvo recomendado (menos de 7%) (Hoerger et al., 2008).

Várias abordagens farmacológicas e não farmacológicas têm sido seguidas ao longo das últimas décadas, com o intuito de tratar, de forma definitiva, o estado de hiperglicemia e interromper a progressão da doença. No entanto, a maioria dos efeitos benéficos iniciais que se observam, relativamente à hiperglicemia, não são constantes e são estrangidos pelo carácter progressivo da condição patológica (Kahn et al., 2006; Del et al., 2007). Para além disso, as abordagens terapêuticas atuais apresentam, como qualquer medida de base farmacológica, efeitos adversos indesejados, tais como, hipoglicemia, aumento de peso, perturbações gastrointestinais, edema periférico, bem como efeitos nefastos variáveis quanto à funcionalidade das células  $\beta$  pancreáticas (Black et al., 2007).

Segundo vários autores, o sistema de defesa antioxidante endógeno das células deve ser considerado muito importante, quer na própria DM, quer nas complicações associadas à mesma (West, 2000; Evans et al., 2002; Choi et al., 2008). A hiperglicemia surge acompanhada do aumento de produção de espécies reativas de oxigénio (ERO), desencadeando um estado de stress oxidativo. O fenómeno de resistência à insulina também está significativamente associado ao stress oxidativo e culmina com o desenvolvimento de DM (Demircan et al., 2008). Assim, existe uma necessidade óbvia de fazer outras intervenções, quanto à abordagem terapêutica, de forma a reduzir o impacto da hiperglicemia e do stress oxidativo, em indivíduos que não conseguem manter normoglicemia.

Neste âmbito, alguma investigação científica dirige os seus esforços em direção à fitoterapia, como forma única ou complementar de controlar a glicémia. Muitas

plantas medicinais são valorizadas, desde os tempos ancestrais, quer pelas suas propriedades medicinais, quer pelas suas qualidades aromáticas. O reino vegetal constitui uma fonte rica em metabolitos secundários, como polifenóis, alcaloides, terpenoides, entre outros, dotados de propriedades biológicas que podem apresentar alguma importância, do ponto de vista farmacológico.

#### 7.4.1. Compostos fenólicos

O maior desafio na investigação científica referente a DM não se prende apenas pela definição da relação causa-efeito existente entre os vários fatores de risco e as complicações associadas, mas também compreender os efeitos benéficos da terapêutica, no que toca à melhoria dessas complicações subsequentes.

Aos compostos fenólicos têm sido atribuídas propriedades antioxidantes por terem a capacidade de sequestrar radicais livres, devendo-se tal propriedade, principalmente, à presença de grupos hidroxilo ligados ao anel aromático. Sendo potentes sequestradores de radicais, são capazes de inibir a formação de produtos de glicação avançada, mediada pelos radicais livres, e, conseqüentemente, são benéficos para contrariar as complicações associadas a DM (Gandía-Herrero et al. Elberry et al., 2015). Descobriu-se também que os compostos fenólicos reduzem os níveis de glicemia em ratos Wistar diabéticos, STZ-induzidos (Gandhi et al., 2011). Para além disso, os compostos fenólicos aumentam os níveis de GSH e revertem o aumento da taxa de peroxidação lipídica em ratos Wistar diabéticos, STZ-induzidos, contribuindo, desta forma, como uma nova abordagem de controlo da doença, bem como das suas complicações (Dewanjee et al., 2009).

A hiperglicemia constitui um fator responsável, através de vários mecanismos, pela formação de ERO, que por sua vez originam peroxidação lipídica e toxicidade celular. Várias plantas ricas em compostos fenólicos têm sido descritas como possuindo uma atividade antioxidante, por vezes superior a antioxidantes sintéticos. A administração destes compostos revela um aumento significativo da expressão de enzimas antioxidantes, incluindo a glutathione peroxidase, a glutathione reductase e a

glutathione-S-transferase e, para além disso, o aumento dos níveis de GSH e a diminuição dos níveis de malonaldeído (marcador da peroxidação lipídica) e do stress oxidativo (Hunt et al., 1988).

Está documentado que, os curcuminoides, como a curcumina, isolados a partir dos rizomas de *Curcuma longa* L., promovem uma redução significativa da concentração sérica de glucose e atenuam o stress oxidativo, o que, por sua vez, conduz a melhorias a nível da cardiomiopatia diabética (Soetikno et al., 2012). É de frisar também que a curcumina foi reportada como tendo utilidade terapêutica na nefropatia diabética, a uma dose, *per os*, de 150 mg/kg (Huang et al., 2013).

Os flavonoides são compostos fenólicos, descritos como sendo agentes sequestradores de radicais livres e com possível aplicação no tratamento de complicações associadas a DM (Yao et al., 2004).

O fenómeno de hiperglicemia provoca danos irreversíveis ao nível dos tecidos, através da oxidação proteica, o que, por consequência, conduz à formação de produtos avançados de oxidação proteica. O mecanismo de ação dos flavonoides consiste, maioritariamente, em inibir a formação de radicais livres e impedir a propagação de reações desencadeadas pelos radicais livres (Rahman, 2007). Pensa-se, ainda, que a diminuição do stress oxidativo resulta em menor degradação de GSH, um importante antioxidante endógeno, ou no aumento da biossíntese da mesma. Segundo Sefi et al. (2010), os flavonoides também contribuem para a regeneração das células  $\beta$  pancreáticas, reduzindo a necrose e degeneração das mesmas, o que constitui uma abordagem terapêutica muito interessante para a prevenção de complicações diabéticas; embora os autores infiram que seja necessário desenvolver mais estudos, a fim de validar definitivamente os resultados obtidos.

Alguns flavonoides, principalmente aqueles que apresentam grupos hidroxilos ligados em determinadas posições dos anéis aromáticos A e B, podem constituir agentes antioxidantes bastante eficazes, devido à sua estrutura química e propriedades redox. No que diz respeito ao mecanismo pelo qual atuam, estes compostos funcionam como doadores de eletrões e promovem a quebra da cadeia reacional das ERO, resultante da redução dos radicais livres; funcionam como quelantes de iões metálicos, que deixam

de estar na sua forma livre e impedem que esses iões iniciem a cadeia reacional; e funcionam como agentes destoxicantes dos produtos de reação intermédios de oxigénio, resultantes do processo de peroxidação lipídica, devido ao aumento da quantidade de GSH disponível (Sefi et al., 2012).

Segundo os trabalhos de Sharma et al. (2008), extratos ricos em flavonoides (obtidos de *Eugenia jambolana* Lam.) promovem o aumento da libertação de insulina *in vitro*, a partir dos ilhéus pancreáticos e dos níveis de HDL, bem como a diminuição dos níveis de LDL e triglicéridos. Posto isto, descobriu-se que estes efeitos se devem ao aumento da expressão (*upregulation*) de PPAR- $\alpha$  (*Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$* ) e PPAR- $\gamma$ , o que é bastante relevante no contexto de DM, uma vez que estes recetores nucleares são alvo de fármacos antidiabéticos, como é o caso dos que pertencem à classe das TZDs e fibratos hipolipidémicos, como o fenofibrato. Em conclusão, os autores inferem que extratos ricos em flavonoides apresentam atividade hipoglicémica e hipolipidémica, constituindo uma abordagem muito promissora para o tratamento de DM.

Noutra vertente, a acumulação intracelular de sorbitol culmina com o desenvolvimento de complicações patológicas associadas a DM, como neuropatia, retinopatia e catarata. Neste âmbito, flavonoides como o caempferol e a quercetina, apresentam um efeito inibitório significativo, relativamente à produção de monóxido de azoto (NO), exibindo, portanto, efeitos benéficos em relação à hiperglicemia (comprovado em modelos animais) (Fang et al., 2008). Tanto o caempferol, como a quercetina, são capazes de inibir a expressão da monóxido de azoto sintase (NOS), da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) e da proteína-C reativa e promove a *downregulation* da via de transdução de sinal do complexo NF- $\kappa$ B, o que contribui para o efeito anti-inflamatório destes flavonoides sobre a linhagem de células hepáticas de Chang (García-Mediavilla et al., 2007). Outras evidências têm mostrado que o processo inflamatório está intimamente ligado à patogénese de DT2. O caempferol e a quercetina apresentam vários alvos terapêuticos, não só ativam o recetor PPAR- $\gamma$ , mas também inibem a sinalização da resposta inflamatória, o que resulta numa melhoria satisfatória do estado de hiperglicemia (Fang et al., 2008).

Outro flavonoide digno de menção pela sua utilidade relativamente às complicações associadas a DM, é a icariina, um composto isolado de *Epimedium brevicornum* e utilizado na terapêutica da retinopatia diabética, uma vez que tem a capacidade de modular a expressão de marcadores endoteliais e de colagénio-IV, ao nível da microvasculatura da retina; bem como a expressão do antigénio Thy-1 e de Brn3a, ao nível das células ganglionares da retina, a uma dose oral de 5 mg/kg/dia (Xin et al., 2012). A icariina pode ainda melhorar os danos renais em ratos Sprague Dawley com nefropatia diabética, o que pode ser devido à modulação da expressão de colagénio-IV e da proteína TGF- $\beta$ 1 (*transforming growth factor  $\beta$ 1*), responsável por, entre outras funções, inibir a proliferação das células  $\beta$  e promover a sua apoptose (Qi et al., 2011).

Os taninos são moléculas polifenólicas de origem vegetal, que desempenham um papel importante na prevenção das complicações associadas a DM, pelo facto de que promovem a diminuição da taxa de formação de produtos de glicação avançada e reduzem o stress oxidativo (Soman et al., 2010; Soman et al., 2013). Noutra perspetiva, descobriu-se que os taninos presentes em *Acacia Nilotica* L. foram capazes de restaurar significativamente a arquitetura histopatológica do rim de ratos Sprague Dawley diabéticos, STZ-induzidos, e produziram melhorias significativas a nível dos danos provocados pela nefropatia diabética (Omara et al., 2012). Contudo ainda não existem muitos estudos conclusivos desenvolvidos acerca destes compostos, aplicados a DM, pelo que não é possível validar a sua eficácia terapêutica.

É importante mencionar que alguns fenóis podem ser benéficos no tratamento de DM, devido à sua capacidade de atuar ao nível dos recetores opióides. Além dos efeitos farmacológicos bem estabelecidos dos opióides, a sua ligação ao recetor opióide expresso ao nível das células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhans e capacidade de modificar distúrbios associados a DM já foram documentadas (Wen et al., 2009). O péptido opióide endorfina- $\beta$ , secretado pelas glândulas suprarrenais, apresenta propriedades insulino-trópicas, no sentido em que é capaz de induzir a secreção de insulina através da ativação dos recetores opióides pancreáticos. Também se sabe que este péptido regula a libertação de glucagon e somatostatina por parte de ilhéus isolados. Posto isto, o aumento da utilização/ *uptake* de glucose e a diminuição da sua libertação hepática,

pode ser consequência do aumento da liberação de endorfina- $\beta$  e da ativação dos recetores opióides periféricos  $\mu$  (MOR). Existe a possibilidade, da ativação destes recetores promover o incremento na expressão de GLUT ao nível do músculo-esquelético e/ou reduzir a gliconeogénese hepática. O *uptake* de glucose induzido pela ativação dos MOR é conseguido, devido ao aumento da expressão genética da proteína transportadora GLUT-4, através da via dependente da fosfolipase C/ proteína cinase C (PLC/PKC). Foi também observado previamente que, a estimulação dos recetores adrenérgicos  $\alpha_1$ , expressos ao nível das glândulas suprarrenais, provoca a secreção de endorfina- $\beta$ , que por sua vez é um processo também dependente da via PLC/PKC (Curry e Li, 1987; Cheng e Liu, 2011).

Uma vez que a utilização de plantas medicinais ou dos seus produtos sobre o metabolismo da glucose é um tópico intensivamente estudado, foram conduzidas investigações no sentido de estudar o seu potencial efeito relativamente à endorfina- $\beta$  e ao MOR periférico. Um dos estudos pioneiros sobre o tema foi desenvolvido por Hsu et al. (2000), acerca do ácido cafeico, composto fenólico presente nos frutos de *Xanthium strumarium* L. Após uma injeção intravenosa de ácido cafeico, em ratos Wistar diabéticos, STZ-induzidos, e com uma resistência significativa à insulina, foi observada uma diminuição da concentração plasmática de glucose, proporcional à dose de ácido cafeico administrada. Adicionalmente, verificou-se o aumento do *uptake* de glucose em adipócitos isolados.

Miricetina é uma substância ativa de *Abelmoschus moschatus* Medik. (*Malvaceae*), com atividade antidiabética em ratos Wistar diabéticos, STZ-induzidos. A miricetina permitiu ativar os MOR periféricos, em resposta ao aumento da secreção de endorfina- $\beta$ ; Posto isto, os autores inferem que a ativação dos recetores opióides foi responsável pelo incremento da expressão do gene que codifica a proteína transportadora GLUT-4 e pela diminuição da expressão hepática de PEPCK (Liu et al., 2006).

Outro estudo digno de menção, foi a investigação desenvolvida por Niu et al. (2007), com o objetivo de desvendar o mecanismo anti-hiperglicémico da siringina, um constituinte ativo purificado a partir do rizoma de *Eleutherococcus senticosus*

(*Araliaceae*). Os ratos Wistar diabéticos, STZ-induzidos, utilizados no estudo, revelaram um aumento da liberação de endorfina- $\beta$ , por parte das suas glândulas suprarrenais, após ter sido administrado um bólus intravenoso de siringina. Posto isto, os autores concluíram que a diminuição da glicémia, nos ratos deficientes em insulina, é mediada pelo efeito da endorfina- $\beta$  sobre os MOR periféricos.

#### 7.4.2. Alcalóides

Pensa-se que os alcaloides têm ação anti-hiperglicémica através da exacerbação da secreção pancreática de insulina, pelas células  $\beta$ , ou através do aumento da taxa de glucose que é transportada da circulação sanguínea para o tecido periférico (Gulfranz et al., 2011). É de notar também que alguns alcaloides, como por exemplo, os alcaloides encontrados em *Aegle marmelos* (L.) Correa, atenuam significativamente a intensidade com que algumas complicações diabéticas se fazem sentir (cardiomiopatia, por exemplo) (Bhatti et al., 2011).

Entre os inúmeros alcaloides encontrados no mundo vegetal, a berberina merece uma posição de destaque (bem como alcaloides similares). No fígado diabético existe uma menor síntese de glutathione, na sua forma reduzida, o que contribui para o desenvolvimento de um estado de stress oxidativo e das complicações inerentes à DM. Desta forma, estes alcaloides permitem restaurar a concentração de GSH, no fígado e prevenir, portanto, o desenvolvimento de complicações. A berberina também previne danos que ocorrem a nível neuronal, como resultado de isquemia/ stress oxidativo (Asai et al., 2007) e reduz a atividade enzimática de glucose-6-fosfatase e aumenta a atividade da glucose 6-fosfato-desidrogenase e da glucocinase em ratos Wistar diabéticos, induzidos por aloxano, contribuindo para a homeostasia da glucose (Singh e Kakkar, 2009).

### 7.4.3. Terpenóides

---

Atualmente, conhece-se milhares de terpenos, alguns dos quais possuem atividade hipoglicêmica e têm sido alvo de investigação ao longo das últimas décadas, no sentido de desenvolver novas terapêuticas a aplicar em DM (González-Burgos e Gómez-Serranillos, 2012).

A costunolida, um sesquiterpeno isolado de *Costus speciosus* (J. König) Sm., estimula as células  $\beta$  dos ilhéus pancreáticos a secretar insulina, através da inibição da expressão da NO-sintase, o que resulta num efeito normoglicémico e hipolipidémico (Eliza et al., 2009a). A eremantina, outro sesquiterpeno isolado da mesma planta, também estimula a secreção de insulina por parte das células  $\beta$ , mas, por outro lado, aumenta a sensibilidade à insulina, o que favorece o *uptake* de glucose pelos tecidos periféricos. O mesmo composto promove também uma redução significativa da HbA1c, do colesterol total sérico, dos triglicéridos e dos LDL, aumentando, ao mesmo tempo, os HDL e os níveis de proteínas séricas (Eliza et al., 2009b).

Utilizando culturas de mioblastos C2C12, verificou-se que o andrografólido (diterpeno) ativa os recetores adrenérgicos  $\alpha_1$ , através da via PLC/PKC-dependente, o que facilita o *uptake* de glucose (Hsu et al., 2004). É de frisar que a inibição da  $\alpha$ -glucosidase (Loizzo et al., 2007) e a *upregulation* do mRNA que codifica para o transportador GLUT-4 (Yu et al., 2003) são outros mecanismos propostos para a atividade deste composto.

Noutro estudo desenvolvido por Yu et al. (2008), foi confirmado que o andrografólido tem a capacidade de induzir a ativação dos recetores adrenérgicos  $\alpha_1$ , em ratos Wistar diabéticos, STZ-induzidos, que, por sua vez, promove o aumento da libertação de endorfina- $\beta$ , estimulando, por consequência, os MOR. Os autores reportaram ainda um aumento na expressão de GLUT-4, ao nível do músculo sóleo, e uma expressão menor de PEPCK ao nível do fígado; efeitos estes que podem explicar a diminuição de gliconeogénese hepática registada e o incremento do *uptake* de glucose.

Os triterpenos funcionam como agentes insulinoatrópicos, na medida em que estimulam a libertação de insulina pelo pâncreas e também contribuem para a melhoria do stress oxidativo, constituindo, portanto, uma abordagem de interesse, no que toca ao controlo de DM e das suas complicações (Afolayan e Sunmonu, 2011).

Descobriu-se que o ácido boswélico, um triterpeno pentacíclico isolado da planta *Boswellia serrata* Roxb. Ex Colebr., atua inibindo a aldose redutase e a formação de produtos de glicação avançada, sendo, portanto, bastante útil nas complicações diabéticas, como a retinopatia e a neuropatia periférica (Rao et al., 2013).

No que diz respeito às saponinas, a sua propriedade de reduzir os níveis de glicémia, torna-as um excelente candidato ao tratamento de DM. Este efeito hipoglicémico ocorre mediante vários mecanismos: melhoria da resposta à insulina (Zheng et al., 2012), restabelecimento da via transdutora de sinal mediada pela insulina (Kwon et al., 2012), aumento da concentração plasmática de insulina, bem como estimulação da libertação hepática da mesma, por parte das células  $\beta$  residuais (Metwally et al., 2012), ativação da síntese de glicogénio (Kim et al., 2009), inibição da gliconeogénese (Lee et al., 2011), inibição da atividade da  $\alpha$ -glucosidase (Dou et al., 2013), inibição da expressão de mRNA que codifica para enzimas como a glucose 6-fosfatase (Bhavsar et al., 2009a) e aumento da expressão da proteína transportadora GLUT-4 (Bhavsar et al., 2009b).

Como é conhecido atualmente, a formação de ERO em DM é uma consequência direta do estado de hiperglicemia. Estes radicais livres reagem com moléculas endógenas, oxidam e danificam o DNA, proteínas e lipídios, induzindo um estado de stress oxidativo que desempenha um papel importante quer no início, como na progressão da neuropatia diabética (Forbes et al., 2008). Está descrito na literatura que as saponinas são dotadas de propriedades antioxidantes, quer em modelos *in vitro*, como *in vivo* (Elekofehinti et al., 2013a; Elekofehinti et al., 2013b). Segundo Zhang et al. (2009), as saponinas, isoladas de plantas medicinais apresentam propriedades protetoras renais, uma vez que promovem a diminuição da glicémia em jejum e de albuminúria, a reversão do estado de “hiperfiltração glomerular” e contribuem para a melhoria das alterações patológicas glomerulares, nas fases iniciais da nefropatia

diabética, em modelos animais. O mecanismo proposto para a ocorrência de citotoxicidade derivada da glucose depende da formação de ERO, através da auto-oxidação da glucose, catalisada por metais de transição. Neste âmbito, as saponinas estão documentadas como sendo bons quelantes de iões metálicos (Chen et al., 2014) fazendo com que estes iões não se apresentem na sua forma livre e deixam de ficar disponíveis para o processo de auto-oxidação da glucose. Sabe-se, ainda, que as saponinas permitem estimular a expressão de enzimas antioxidantes, como a CAT e a SOD, enzimas estas, cuja expressão é significativamente mais baixa em ratos diabéticos (Xi et al., 2008).

Sabe-se que a insulina desempenha um importante papel quer ao nível do metabolismo da glucose, quer do lipídico (Aronoff et al., 2004). Um défice relativo ou absoluto de insulina, característica intrínseca a DM, conduz a anomalias ao nível de ambas as vias metabólicas. O nível sérico de lípidos surge, tipicamente, aumentado em indivíduos diabéticos, devido ao aumento da glicémia e um aumento destas proporções acarreta um maior risco de desenvolvimento de fenómenos de natureza aterosclerótica. Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e baixos níveis de HDL constituem as anomalias lipídicas mais comuns entre a população diabética (Sakatani et al., 2005). As saponinas modulam a expressão de vários genes associados ao metabolismo lipídico e, como tal, permitem regular o estado de hiperlipidemia que, geralmente, se desenvolve, através de vários mecanismos: modulação da expressão de leptina, adiponectina e aumento da expressão do recetor nuclear PPAR- $\gamma$ , um fator transcricional chave na regulação da adipogénese (Shang et al., 2007; Kwon et al., 2012).

A diosgenina, uma saponina isolada a partir de *Dioscorea nipponica* Makino, está associada ao aumento dos níveis de fator de crescimento neuronal (NGF – *nerve growth factor*) no nervo ciático de ratinhos e ratos diabéticos (aloxano-induzidos), bem como ao aumento da sua condução elétrica. Pensa-se que, níveis reduzidos de NGF podem ter um papel importante na patogénese da neuropatia diabética (Kang et al., 2011).

Apesar de vários trabalhos terem mostrado que as saponinas apresentem muitos efeitos benéficos para DM, é necessário desenvolver mais estudos, com o intuito de avaliar a toxicidade associada à sua utilização, quer a curto, como a longo prazo.

#### 7.4.4. Polissacáridos

---

Os polissacáridos são polímeros naturais que podem apresentar benefícios para DM, através do aumento dos níveis séricos de insulina, que por sua vez originam uma diminuição da glicémia e, conseqüentemente, melhoram a tolerância à glucose. Pensa-se que, o possível mecanismo de ação pelo qual este efeito acontece, está associado à estimulação da secreção de insulina, através do fecho dos canais de K<sup>+</sup>-ATP, conseqüente despolarização da membrana da célula β e estimulação do influxo de iões cálcio, o que constitui o mecanismo endógeno pelo qual ocorre a libertação de insulina, em indivíduos saudáveis (Li et al., 2009). Estes compostos também promovem a diminuição da concentração sérica de colesterol total, bem como dos níveis de triglicéridos, podendo, estes efeitos, ser devidos a uma atividade baixa das enzimas responsáveis pela síntese do colesterol ou a uma baixa taxa de lipólise, tendo em conta que ambos os processos são regulados pela insulina (Sharma et al., 2003).

De entre os vários polissacáridos, que fazem parte da composição de plantas medicinais, descobriu-se que os polissacáridos de *Lycium barbarum* L. são eficazes ao nível das complicações associadas a DM. *Lycium barbarum Polysaccharides-4* (LBP-4) são capazes de prevenir danos a nível renal, como resultado da hiperglicemia e stress oxidativo, em ratos Wistar diabéticos (STZ-induzidos) e também apresentam efeitos benéficos no que diz respeito à retinopatia diabética (Zhao et al., 2009).

Outros polissacáridos de destaque são os fruto-oligossacáridos (FOS), uma vez que, no estudo desenvolvido por Habib et al. (2011), promoveram o aumento dos níveis plasmáticos da incretina GLP-1 e, conseqüentemente, potenciaram o seu efeito sistémico, ou seja, aumento da libertação de insulina e inibição da libertação de glucagon e de somatostatina. As alterações ao nível da excreção urinária de albumina, da *clearance* de creatinina, hipertrofia renal, entre outras condições derivadas de DM, foram atenuadas pela administração de FOS, isolados a partir de *Smallanthus sonchifolius* (Poepp.) H. Rob. Para além disso, a expressão de marcadores moleculares da nefropatia diabética, tais como, colagénio-IV, colagénio-III, laminina-1 e fibronectina,

apresentaram-se reduzidos no grupo tratado com o extrato obtido a partir da planta em questão (Honoré et al., 2012).

#### 7.5. Plantas versus Metformina

---

Partindo da premissa de que a metformina é o fármaco de eleição e antidiabético oral de primeira linha para o tratamento da DT2, é possível que a indústria farmacêutica e a investigação científica, em geral, trabalhem no sentido de encontrar um composto natural, que seja capaz de mimetizar a ação do fármaco ou, no mínimo, que apresente um efeito terapêutico comparável ao mesmo.

Atualmente, vários estudos clínicos têm sido desenvolvidos com base no efeito da berberina, um alcaloide isoquinolínico presente em várias espécies do género *Berberis*), em DM e hipertensão arterial. Partindo do pressuposto acima apresentado, destacam-se os estudos que comparam o efeito da berberina à terapêutica antidiabética oral, nomeadamente à metformina (Yin et al., 2008).

Yin et al. (2008) desenvolveram um estudo randomizado piloto com o intuito de avaliar a eficácia da berberina em indivíduos diagnosticados com DT2, sendo administrada a indivíduos recentemente diagnosticados e a outros, cuja doença não estava a ser devidamente controlada com a terapêutica convencional; quer isoladamente quer de forma concomitante com outros agentes hipoglicemiantes. Como resultado, observou-se que a berberina exibiu um efeito idêntico à metformina relativamente à regulação do metabolismo da glucose, nomeadamente ao nível dos valores de HbA1c, da glicémia em jejum e da glicémia pós-prandial, e um efeito superior, no que respeita à regulação do metabolismo lipídico, particularmente na diminuição dos níveis séricos de triglicéridos e de colesterol total. Em suma, embora se trate de um estudo piloto, os autores consideram que a berberina constitui um potente agente hipoglicemiante, com um efeito modesto sobre o metabolismo lipídico.

O interesse pela aplicação da berberina ao paradigma multifatorial que é a DM conduziu a mais investigações nessa perspetiva, destacando-se a revisão sistemática e

meta-análise (baseada na *Chochrane library*) desenvolvidas por Dong et al. (2012) cujo objetivo principal consiste em avaliar a eficácia e segurança da utilização de berberina como terapêutica de DT2. Com base na informação e evidências anteriormente publicadas, este artigo de revisão indica, segundo os autores, que a administração de berberina, conjuntamente com alterações relativas ao estilo de vida, foi mais eficiente, no que respeita à redução da glicémia em jejum, em comparação às mesmas alterações no estilo de vida, mas feitas isoladamente e com placebo. Esta revisão sugere ainda que a berberina apresenta um melhor efeito de redução da glicémia pós-prandial e dos níveis de HbA1c, promovendo um bom controlo glicémico, bem como efeitos benéficos no que respeita ao perfil lipídico; e foram obtidos resultados concordantes, relativamente à comparação entre a berberina e agentes antidiabéticos convencionais. Adicionalmente, a berberina revelou-se bastante útil em combinação com antidiabéticos orais, através do tratamento concomitante com ambos. Posto isto, os autores consideram que a berberina apresenta um potencial efeito antidiabético, que revela ser tão eficaz como a terapêutica convencional.

Com o intuito de comparar a atividade da terapêutica antidiabética convencional, nomeadamente a metformina, a plantas utilizadas em medicina tradicional, surge, em 2008, o estudo desenvolvido por Waisundara et al. (2008) em ratos Wistar diabéticos, STZ-induzidos, de forma a investigar o efeito da terapêutica combinada entre a metformina e o extrato etanólico de *Scutellaria baicalensis*, uma planta cuja raiz é conhecida pelas suas propriedades sequestradoras de radicais livres. Como resultado, determinou-se que tanto a utilização do extrato em monoterapia como a sua utilização em terapêutica concomitante com metformina, evidenciou efeitos benéficos no que toca à diminuição do stress oxidativo, no modelo animal utilizado; o que leva os autores a inferir que *S. baicalensis* apresenta potencial, no que respeita à diminuição do stress oxidativo, quer em monoterapia quer em combinação com metformina.

Em 2012, surgiu outro estudo, desenvolvido por Sani et al. (2012), que compara três plantas medicinais diferentes (*Allium sativum* L., *Allium ascalonicum* L. e *Salvia officinalis* L.) à metformina, quanto à sua atividade sobre enzimas antioxidantes, tais como a SOD, a glutathiona peroxidase (GPX) e a CAT, entre outras e quanto ao perfil

lipídico resultante do tratamento. As principais conclusões dissecadas deste estudo são que, em ratos Wistar diabéticos, tratados com aloxano, os extratos, obtidos a partir das três plantas em estudo, oferecem uma proteção significativa contra o stress oxidativo e, aquando da sua administração, permitem reduzir os níveis séricos de lípidos.

Recentemente, têm surgido alguns estudos que comparam o efeito hipoglicémico de determinadas plantas ao efeito produzido pela metformina, nomeadamente o estudo experimental de Díez-Láiz et al. (2015), no qual se estudou a associação de um extrato obtido a partir de *Plantago ovata* Forssk. à metformina. Segundo os autores, um controlo glicémico estrito constitui a “chave” para limitar o risco de desenvolvimento de complicações diabéticas, inferindo que a administração concomitante do extrato com metformina pode melhorar o controlo glicémico em indivíduos com DT2. Outro estudo recente de destaque foi a investigação desenvolvida por Singh et al. (2015), na qual se compara o efeito da metformina e do extrato de *Eclipta alba* L. ex B.D. Jacks sobre os níveis séricos de glucose, em doentes diabéticos. Os resultados obtidos sugerem que *E. alba* produziu uma atividade anti-hiperglicémica significativa, comparável à metformina (premissa congruente com estudos anteriores). Em suma, os autores inferem que a planta pode ter utilidade terapêutica no tratamento de DM, mas que também pode ser aplicada a outras condições patológicas.

A tabela 7.1 resume as plantas abordadas nos capítulos anteriores (7.3, 7.4 e 7.5), de acordo com os seus mecanismos de ação antidiabéticos.

**Tabela 7.1:** Tabela resumo das plantas mencionadas nos capítulos 7.3, 7.4 e 7.5.

Espécie	Tipo de extrato	Composto ativo	Mecanismo de ação antidiabético	Referência Bibliográfica
<i>Abelmoschus moshatus</i> Medik.	-	Miricetina	Estimulação do uptake de glucose	Liu et al. (2007)
			Ativação dos MOR periféricos	Liu et al. (2006)
<i>Acacia Nilotica</i> L.	Aquoso Metanólico	Taninos	Melhorias ao nível da nefropatia diabética	Omara et al., 2012
<i>Adhatoda vasica</i> Nees	Metanólico	Vasicina Vasicinol	Inibição da $\alpha$ -glucosidase	Gao et al. (2008)
<i>Aegle marmelos</i> (L.) Correa	Etanólico	Alcalóides	Melhoria de fatores associados a	Bhatti et al. (2011)

			complicações diabéticas	
<i>Agave tequilana</i> Gto., <i>Dasyliirion</i> spp.	-	Frutanos	Incremento da produção de GLP-1	Urías-Silvas et al. (2008)
<i>Alisma plantago aquatica</i> L., <i>Catharanthus roseus</i> L., <i>Acorus calamus</i> L., <i>Euphorbia balsamifera</i> Aiton, <i>Jatropha curcas</i> L., <i>Origanum majorana</i> L., <i>Zea mays</i> L., <i>Capsicum frutescens</i> L., <i>Urtica dioica</i> L.	Etanólico	-	Ativação do recetor nuclear PPAR- $\gamma$	Rau et al. (2006)
<i>Alisma plantago-aquatica</i> L.	Alcoólico	Triterpenos	Inibição da $\alpha$ -glucosidase	Li et al. (2012)
<i>Allium sativum</i> L.	Alcoólico	Alicina	Efeito insulíntrópico; Potencial atividade insulínomimética	Eidi et al. (2006)
	Metanólico	-	Efeito antioxidante	Sani et al. (2012)
<i>Allium ascalonicum</i> L. e <i>Salvia officinalis</i> L.	Metanólico	-	Efeito antioxidante	Sani et al. (2012)
Ameixa asiática	-	-	Aumento da libertação de adiponectina	Utsunomiya et al. (2005)
<i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f.) Wall. Ex Nees	Etanólico	Andrografólido	Inibição da $\alpha$ -glucosidase	Subramanian et al. (2008)
<i>Aralia taibaiensis</i> Z. Z. Wang & H. C. Zheng	Etanólico	Saponinas	Efeito antioxidante e antiglicante	Xi et al. (2008)
<i>Aronia melanocarpa</i> (Michx.) Elliot	-	Flavonoides	Aumento da libertação de adiponectina	Naruszewicz et al. (2007)
<i>Artemisia dracunculus</i> L.	Etanólico	-	Potenciação da atividade de GLP-1	Ribnicky et al. (2006)
<i>Asparagus adscendens</i> Roxb.	Etanólico	-	Efeito insulíntrópico	Hannan et al. (2007)
<i>Asparagus racemosus</i> Willd., <i>Ocimum sanctum</i> L.	Etanólico	-	Efeito insulíntrópico	Hannan et al. (2006)
<i>Boswellia serrata</i> Roxb. Ex Colebr.	-	Ácido boswélico	Inibição da aldose redutase e a formação de produtos de glicação avançada	Rao et al. (2013)
<i>Caralluma sinaica</i> L.	Alcoólico Etanólico	-	Antagonismo da depleção de glicogénio induzida pela STZ	Habibuddin et al. (2008)
<i>Cecropia obtusifolia</i> Bertol.	Aquoso	-	Estimulação do uptake de glucose	Alonso-Castro et al. (2008)
<i>Citrullus colocynthis</i>	Aquoso	-	Aumento da concentração sérica de insulina e da sua	Patel et al. (2012)

Diabetes mellitus: Terapêutica convencional versus Fitoterapia

			libertação pancreática	
<i>Clematis pickeringii</i> A. Gray, <i>Clematis glycinoides</i> DC., <i>Clematis microphylla</i> DC.	Etanólico	-	Ativação do recetor nuclear PPAR- $\gamma$	Li et al. (2006)
<i>Cornus officinalis</i> Torr. Ex Dur.	Aquoso	-	Inibição da $\alpha$ -glucosidase	Park et al. (2011)
<i>Costus speciosus</i> (J. König) Sm.	Aquoso Hexanólico	Costunolida	Inibição da expressão da NO-sintase	Eliza et al. (2009a)
		Eremantina	Efeito insulíntrópico e modulador da sensibilidade à insulina	Eliza et al. (2009b)
<i>Curcuma longa</i> L.	-	Curcumina	Atenuação do estado de stress oxidativo	Soetikno et al. (2012)
<i>Dioscorea nipponica</i> Makino	Metanólico	Diosgenina	Aumento dos níveis de fator de crescimento neuronal e da condução nervosa do nervo ciático	Kang et al. (2011)
<i>Eclipta alba</i> L. ex B.D. Jacks	-	-	Efeito hipoglicémico	Singh et al. (2015)
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	-	Siringina	Aumento da libertação de endorfina- $\beta$	Niu et al. (2007)
<i>Epimedium brevicornum</i>	-	Icariina	Melhoria de vários parâmetros associados a complicações diabéticas	Xin et al. (2012)
<i>Eugenia jambolana</i> Lam.	Aquoso Etanólico	Flavonoides	Efeito insulíntrópico	Sharma et al. (2008)
<i>Ficus carica</i> L.	Aquoso Clorofórmico	-	Restauração dos parâmetros de stress oxidativo	Pèrez et al. (2003)
	Aquoso Metanólico	Isoorientina	Efeito protetor face ao stress oxidativo	Sezik et al., (2005)
Etanólico	Orhan et al. (2003)			
<i>Gymnema sylvestre</i> (Retz.) R.Br. ex Sm.	Alcoólico Aquoso	-	Estimulação da secreção de insulina; Possível regeneração celular $\beta$	Patel et al. (2012)
<i>Ipomoea batatas</i> (L.) Lam.	-	-	Aumento da libertação de adiponectina	Ludvik et al., 2008
<i>Lycium barbarum</i> L.	Etanólico	LBP-4	Prevenção de danos provocados	Zhao et al. (2009)

Diabetes mellitus: Terapêutica convencional versus Fitoterapia

			pela hiperglicemia e stress oxidativo	
<i>Magnolia officinalis</i> Rehder & Wilson	-	Magnolol	Ativação do recetor nuclear PPAR- $\gamma$	Atanasov et al. (2013)
<i>Momordica grosvenori</i> Swingle	Aquoso	Mogrosidos	Upregulation da HO-1	Song et al. (2006)
<i>Nigella sativa</i> L.	Aquoso	-	Inibição da $\alpha$ -glucosidase	Mahmoud et al. (2014)
	Etanólico			Kaatabi et al. (2015)
	Aquoso Etanólico Metanólico Hidroalcoólico			Heshmati e Namazi (2015)
<i>Phyllanthus amarus</i> Schum. & Thonn.	Metanólico	-	Efeito antioxidante	Raphael et al. (2002)
<i>Plantago ovata</i> Forssk.	-	-	Melhoria do controlo glicémico	Díez-Láiz et al. (2015)
<i>Pueraria lobata</i> (Willd.)	Aquoso	Puerarina	Efeito protetor face ao stress oxidativo	Fu-Liang et al. (2006); Zhou et al. (2014)
<i>Salacia reticulata</i> Wight	-	-	Aumento da libertação de adiponectina	Shimada et al. (2011).
<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	Etanólico	-	Efeito antioxidante	Waisundara et al. (2008)
<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	-	-	Efeito antioxidante	Huseini et al. (2006)
<i>Smallanthus sonchifolius</i> (Poepp.) H. Rob.	Aquoso Hidro-etanólico	FOS	Atenuação de complicações associadas a DM	Honoré et al. (2012)
<i>Stevia rebandiana</i> Bert. 1905	-	Stevióside	Efeito insulíntrópico e glucagonostático	Jeppesen et al. (2002)
<i>Tamarindus indica</i> L.	Aquoso	-	Reconstituição dos níveis de glicogénio; Inibição da glucose-6-fosfatase	Maiti et al. (2005)
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Aquoso Etanólico	-	Inibição da $\alpha$ -glucosidase	Raju et al. (2001)
	Etanólico	-	Efeito insulíntrópico	Eidi et al. (2007)
	-	4-hidroileucina e, possivelmente, a hidroxileucina		Patel et al. (2012)
	Hidro-alcoólico	-		Neelakantan et al. (2014)
<i>Vaccinium arctostaphylos</i> L.	Etanólico	-	Aumento da atividade de enzimas antioxidantes	Feshani et al. (2011)
<i>Viscum album</i> L.	-	-	Efeito insulíntrópico e	Eno et al. (2008)

			possível efeito gluconostático	
<i>Xanthium strumarium</i> L.	-	Ácido cafeico	Diminuição da glicémia e aumento do uptake de glucose	Hsu et al. (2000)
<i>Zizyphus spina-christi</i> L.	Butanólico	Cristinina-A	Efeito insulíntrópico	Abdel-Zaher et al. (2005)

(-) Não especificado.

## 8. Conclusão

---

DM é uma patologia conhecida pelo Homem há milénios, que constitui uma causa séria de morbilidade e mortalidade em todo o mundo. Apesar do progresso científico no desenvolvimento de medicamentos antidiabéticos, ainda não se conhece cura para a doença. Desta forma, as formulações de produtos à base plantas, usadas tradicionalmente desde os tempos ancestrais, constituem uma mais-valia terapêutica, no que diz respeito a DM, uma vez que, como já referido, se trata de uma patologia complexa e multifatorial e, para além disso, o tratamento farmacológico convencional apenas permite atrasar a progressão da doença e controlar os respetivos sintomas. Com base no seu perfil de segurança e na variedade de alvos farmacológicos que apresenta, a Fitoterapia deve ser considerada não só como uma forma de medicina alternativa em monoterapia, mas também como terapêutica complementar à medicina química convencional.

Com base no referido nesta monografia, ainda há muito trabalho a ser feito, no sentido de melhorar as perspetivas futuras de tratamento e encontrar novas formas terapêuticas. Assim, é possível que, futuramente, os compostos naturais e medicamentos à base de plantas constituam parte integrante da terapêutica de DM, mas é necessário que se desenvolvam mais estudos, com o intuito de aperfeiçoar e validar clinicamente o que já se conhece e descobrir novas formas de abordar a doença com base nestes compostos, conduzindo, idealmente, a um melhor controlo das variáveis associadas à mesma.

Assim, percebe-se que o farmacêutico, como agente promotor da saúde, desempenha um papel crucial na DM, quer se trate de um farmacêutico de oficina, quer laboratorial. O farmacêutico de oficina tem a função de incentivar o doente a cumprir a terapêutica que lhe foi instituída, de explicar a importância de manter uma dieta adequada e das medições regulares de pressão arterial e glicémia, bem como de acompanhar a progressão da doença, informar o doente sobre formas emergentes de tratamento e elucidar quaisquer dúvidas que o doente possa ter a respeito da própria patologia ou da respetiva terapêutica. Deve ainda incentivar a família a ter uma presença ativa na vida do doente, com o intuito de garantir a adesão à terapêutica e o apoio físico e psicológico que o doente merece.

É certo, que o farmacêutico comunitário tem um contacto privilegiado com o doente, mas o papel do farmacêutico de laboratório também é bastante importante, nomeadamente no que toca à descoberta de novos compostos e novas formulações farmacêuticas e de perceber o mecanismo de ação, farmacocinética e farmacodinâmica desses medicamentos.

Embora já se tenha percorrido um longo caminho, são necessários muitos mais estudos e investigação, para que se possa garantir e otimizar o verdadeiro potencial de todas as opções terapêuticas de que dispomos, a fim de providenciar a melhor qualidade de vida possível ao doente.

## Referências Bibliográficas:

---

- Abdel-Zaher, A. O., Salim, S. Y., Assaf, M. H. e Abdel-Hady, R. H. (2005). Antidiabetic activity and toxicity of *Zizyphus spina-christi* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 101(1–3), 129–138.
- Afolayan, A. J. e Sunmonu, T. O. (2011). *Artemisia afra* Jacq. ameliorates oxidative stress in the pancreas of streptozotocin-Induced diabetic Wistar rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 75(11), 2083–2086.
- Ali O. (2010). Principles of diabetes mellitus, 2ªed. Poretzky, L. (Ed.) *Type 1 Diabetes Mellitus: Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, and Clinical Manifestations*, pp. 181-202. Nova Iorque: Springer Verlag.
- Alonso-Castro, A. J., Miranda-Torres, A. C., González-Chávez, M. M. e Salazar-Olivo, L. A. (2008). *Cecropia obtusifolia* Bertol and its active compound, chlorogenic acid, stimulate 2-NBDglucose uptake in both insulin-sensitive and insulin-resistant 3T3 adipocytes. *Journal of Ethnopharmacology*, 120(3), 458–464.
- Alrefai, H. A., Latif, K. A., Hieronymus, L. B., Weakley, R. N. e Moss, R. J. (2010). Pharmacy and therapeutics. Pramlintide: clinical strategies for success. *Diabetes Spectrum*, 23(2), 124–130.
- Anhalt, H. e Bohannon, N. J. V. (2010). Insulin patch pumps: their development and future in closed-loop systems. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 12 (SUPPL 1), S51–S58.
- Aouacheri, O., Saka, S., Krim, M., Messaadia, A. e Maida, I. (2015). The investigation of the oxidative stress-related parameters in type2 diabetes mellitus. *Canadian Journal of Diabetes*, 39(1), 44–49.
- Aquilante, C. L. (2010). Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 8(3), 359–72.
- Aronoff, S. L., Berkowitz, K., Shreiner, B. e Want, L. (2004). Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectrum*, 17(3), 183–190.
- Asai, M., Iwata, N., Yoshikawa, A., Aizaki, Y., Ishiura, S., Saido, T. C. e Maruyama, K. (2007). Berberine alters the processing of Alzheimer's amyloid precursor protein to decrease A $\beta$  secretion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 352(2), 498–502.
- Asmat, U., Abad, K. e Ismail, K. (2015). Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*.
- Atanasov, A. G., Wang, J. N., Gu, S. P., Bu, J., Kramer, M. P., Baumgartner, L., ... Heiss, E. H. (2013). Honokiol: A non-adipogenic PPAR $\gamma$  agonist from nature. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1830(10), 4813–4819.
- Atkinson, M. A. (2012). The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11), 1–18.
- Avogaro, A., Albiero, M., Menegazzo, L., De Kreutzenberg, S. e Fadini, G. P. (2011). Endothelial dysfunction in diabetes: The role of reparatory mechanisms. *Diabetes Care*, 34(SUPPL 2), 285–290.
- Awasthi, A., Parween, N., Singh, V. K. e Anwar, A. (2016). Diabetes : Symptoms , Cause and Potential Natural Therapeutic Methods, 4(1), 10–23.
- Bansal, N. (2015). Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World Journal of Diabetes*, 6(2), 296–303.
- Berg, A. H., Combs, T. P., Du, X., Brownlee, M. e Scherer, P. E. (2001). The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature Medicine*, 7(8), 947–953.

- Bermúdez, V., Bermúdez, F., Arraiz, N., Leal, E., Linares, S., Mengual, E., ... Martins, G. (2007). Biología molecular de los transportadores de glucosa: Clasificación, estructura y distribución. *Archivos Venezolanos de Farmacología Y Terapeutica*, 26(2), 76–86.
- Bhatti, R., Sharma, S., Singh, J. e Ishar, M. P. S. (2011). Ameliorative effect of *Aegle marmelos* leaf extract on early stage alloxan-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *Pharmaceutical Biology*, 49(11), 1137–43.
- Bhavsar, S. K., Föller, M., Gu, S., Vir, S., Shah, M. B., Bhutani, K. K., ... Lang, F. (2009a). Involvement of the PI3K/AKT pathway in the hypoglycemic effects of saponins from *Helicteres isora*. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(3), 386–396.
- Bhavsar, S. K., Singh, S., Giri, S., Jain, M. R. e Santani, D. D. (2009b). Effect of saponins from *Helicteres isora* on lipid and glucose metabolism regulating genes expression. *Journal of Ethnopharmacology*, 124(3), 426–433.
- Bilous, R. e Donnelly, R. (2010a). Handbook of Diabetes, 4ªed. *Introduction to Diabetes: History of diabetes*, pp. 5-8.
- Bilous, R. e Donnelly, R. (2010b). Handbook of Diabetes, 4ªed. *Introduction to Diabetes: Diagnosis and classification of diabetes*, pp. 9-15.
- Bilous, R. e Donnelly, R. (2010c). Handbook of Diabetes, 4ªed. *Introduction to Diabetes: Normal physiology of insulin secretion and action*, pp. 22-34.
- Bilous, R. e Donnelly, R. (2010d). Handbook of Diabetes, 4ªed. *Introduction to Diabetes: Epidemiology and aetiology of type 2 diabetes*, pp. 44-52.
- Bilous, R. e Donnelly, R. (2010e). Handbook of Diabetes, 4ªed. *Introduction to Diabetes: Epidemiology and aetiology of type 2 diabetes*, pp. 44-52.
- Black, C., Donnelly, P., McIntyre, L., Royle, P. L., Shepherd, J. P., Thomas, S. (2007). Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Blair, M. (2016). Diabetes Mellitus Review. *Urologic Nursing*, 36(1), 27-36.
- Campbell, J. E. e Drucker, D. J. (2013). Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metabolism*, 17(6), 819–837.
- Cefalu, W. T. e Riddle, M. C. (2015). SGLT2 inhibitors: The latest “New kids on the block”! *Diabetes Care*, 38(3), 352–354.
- Cencioni, C., Spallotta, F., Greco, S., Martelli, F., Zeiher, A. M., & Gaetano, C. (2014). Epigenetic mechanisms of hyperglycemic memory. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 51(1), 155–158.
- Chapman, I., Parker, B., Doran, S., Feinle-Bisset, C., Wishart, J., Strobel, S., Wang, Y., Burns, C., Lush, C., Weyer, C., Horowitz, M. (2005). Effect of pramlintide on satiety and food intake in obese subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 48(5), 838-848.
- Chen, L., Chen, R., Wang, H. e Liang, F. (2015). Mechanisms linking inflammation to insulin resistance. *International Journal of Endocrinology*.
- Chen, Y., Miao, Y., Huang, L., Li, J., Sun, H., Zhao, Y., Yang, J., Zhou, W. (2014). Antioxidant activities of saponins extracted from *Radix Trichosanthis*: an in vivo and in vitro evaluation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 86.
- Cheng, J. T. e Liu, I. M. (2011). Mediation of endogenous  $\beta$ -Endorphin in the plasma glucose-lowering action of herbal products observed in type 1-like diabetic rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.

- Chiarelli, F. e Di Marzio, D. (2008). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists and diabetes: current evidence and future perspectives. *Vascular Health and Risk Management*, 4(2), 297–304.
- Choi, S. W., Benzie, I. F., Ma, S. W., Strain, J. J., Hannigan, B. M., 2008. Acute hyperglycemia and oxidative stress: direct cause and effect? *Free Radical Biology & Medicine*, 44(7), 1217-1231.
- Colagiuri, S. (2011). Epidemiology of Prediabetes. *Medical Clinics of North America*, 95(2), 299–307.
- Cunha, A. P., (2003). Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes activos e fitoterapia. *Plantas e produtos vegetais em fitoterapia*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Curry, D. L. e Li, C. H. (1987) Stimulation of insulin secretion by beta endorphin (1-27 and 1-31). *Life Sciences*, 40(21), 2053–2058.
- Das, S. K. e Elbein, S. C. (2006). The Genetic Basis of Type 2 Diabetes. *Cellscience*, 2(4), 100–131.
- Davies, M. J., Heller, S., Skinner, T. C., Campbell, M. J., Carey, M. E., Craddock, S., ... Khunti, K. (2008). Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 336(7642), 491–495.
- Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de Junho do Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Diário da República: I série-A, N.º 147 (2003). Acedido a: 18/9/2016. Disponível em: <http://www.inem.pt/files/2/documentos/2011010617571545235.pdf>
- Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. Estatuto do Medicamento. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. (2006). Acedido a: 18/9/2016. Disponível em: [https://placotrans.infarmed.pt/documentacao/Circulares/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_9ALT.pdf](https://placotrans.infarmed.pt/documentacao/Circulares/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf)
- Decreto-Lei n.º 20/2013 de 14 de Fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso. (2013). Acedido a: 13/9/2016. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-G1\\_DL\\_20\\_2013\\_1ALT.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-G1_DL_20_2013_1ALT.pdf)
- DeFronzo, R. A. (2011). Bromocriptine: a sympatholytic, d2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34(4), 789–94.
- DeFronzo, R. A. e Tripathy, D. (2009). Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(SUPPL 2), S157-63.
- Del, P. S., Bianchi, C., Marchetti, P. (2007). Beta-cell function and anti-diabetic pharmacotherapy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 23(7), 518–527.
- Demircan, N., Gurel, A., Armuctu, F., Unalacak, M., Aktunc, Atmaca, H. (2008). The evaluation of serum cystatin C, malonildialdehyde and total antioxidant status in patients with metabolic syndrome. *Medical Science Monitor*, 14(2), 97-101.
- Deng, Y., He, K., Ye, X., Chen, X., Huang, J., Li, X., ... Li, P. (2012). Saponin rich fractions from *Polygonatum odoratum* (Mill.) Druce with more potential hypoglycemic effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1), 228–233.
- Dewanjee, S., Das, A. K., Sahu, R., Gangopadhyay, M., (2009). Antidiabetic activity of *Diospyros peregrina* fruit: Effect on hyperglycemia, hyperlipidemia and augmented oxidative stress in experimental type 2 diabetes. *Food and Chemical Toxicology*, 47(10), 2679-2685.
- Diabetes: Factos e Números (2015) Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. *Sociedade Portuguesa de Diabetologia*, 2015. Acedido a: 18/9/2016. Disponível em: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/diabetes-factos-e-numeros-7-edicao.aspx>

Dicker, D. (2011). DPP-4 Inhibitors: Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*, 34(SUPPL 2), 276–278.

Díez-Láiz, R., García-Vieitez, J. J., Díez-Liébaná, M. J., Sierra-Vega, M., Sahagún-Prieto, A. M., Calle-Pardo, Á. P. e Fernández-Martínez, N. (2015). Evaluation of the association metformin: *Plantago ovata* husk in diabetic rabbits. *Journal of Diabetes Research*, 2015.

Diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março. Jornal Oficial da União Europeia. Nº 136, (2004). Acedido a: 18/9/2016. Disponível em:  
[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2004\\_24/dir\\_2004\\_24\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2004_24/dir_2004_24_pt.pdf)

Dong, H., Wang, N., Zhao, L. e Lu, F. (2012). Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.

Dou, F., Xi, M., Wang, J., Tian, X., Hong, L., Tang, H. e Wen, A. (2013). A-Glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitory activities of saponins from traditional chinese medicines in the treatment of diabetes mellitus. *Pharmazie*, 68(4), 300–304.

Durão, C. R., (2008). Suplementos Alimentares – Legislar é suficiente?. Sociedade Portuguesa de ciências da nutrição e alimentação. *Alimentação Humana*, 14(2), 77-87.

Eidi, A., Eidi, M. e Esmaeili, E. (2006). Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum* L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 13(9–10), 624–629.

Eidi, A., Eidi, M. e Sokhteh, M. (2007). Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L) seeds on serum parameters in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition Research*, 27(11), 728–733.

Elberry, A. A., Harraz, F. M., Ghareib, S. A., Gabr, S. A., Nagy, A. A., & Abdel-Sattar, E. (2015). Methanolic extract of *Marrubium vulgare* ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Diabetes Mellitus*, 3(1), 37–44.

Elekofehinti, O. O., Kamdem, J. P., Kade, I. J., Rocha J. B. T. e Adanlawo, I. G. (2013a). Saponins from *Solanum anguivi* lam. fruit exhibit in vitro and in vivo antioxidant activities in alloxan-induced oxidative stress. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6 (SUPPL 2) 249–254.

Elekofehinti, O. O., Kamdem, J. P., Kade, I. J., Rocha, J. B. T. e Adanlawo, I. G. (2013b). Hypoglycemic, antiperoxidative and antihyperlipidemic effects of saponins from *Solanum anguivi* Lam. fruits in alloxan-induced diabetic rats. *South African Journal of Botany*, 88(September 2013), 56–61.

Eliza, J., Daisy, P., Ignacimuthu, S. e Duraipandiyar, V. (2009a). Normo-glycemic and hypolipidemic effect of costunolide isolated from *Costus speciosus* (Koen ex. Retz.)Sm. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, 179(2–3), 329–334.

Eliza, J., Daisy, P., Ignacimuthu, S. e Duraipandiyar, V. (2009b). Antidiabetic and antilipidemic effect of eremanthin from *Costus speciosus* (Koen.)Sm., in STZ-induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, 182(1), 67–72.

Eno, A. E., Ofem, O. E., Nku, C. O., Ani, E. J. e Itam, E. H. (2008). Stimulation of insulin secretion by *Viscum album* (mistletoe) leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*, 37(2), 141–7.

Ernst, E. (2000). Prevalence of complementary / alternative medicine for children : a systematic review, 78(143), 7–11.

Estatística do Medicamento e Produtos de saúde (2014). INFARMED e Ministério da Saúde. Acedido a: 18/9/2016. Disponível em:  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA\\_DO\\_MEDICAMENTO/Estat\\_Medic\\_2014\\_final\\_13%2011%202015.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA_DO_MEDICAMENTO/Estat_Medic_2014_final_13%2011%202015.pdf)

- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A. e Grodsky, G. M. (2002). Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*, 23(5), 599–622.
- Fala, B. L. e Writer, M. (2015). Afrezza (Insulin Human) inhalation powder approved for the treatment of patients with type 1 or type 2 diabetes. *American Health and Drug Benefits*, 8, 40-43.
- Fang, X. K., Gao, J. e Zhu, D. N. (2008). Kaempferol and quercetin isolated from *Euonymus alatus* improve glucose uptake of 3T3-L1 cells without adipogenesis activity. *Life Sciences*, 82(11–12), 615–622.
- Feshani, A. M., Kouhsari, S. M. e Mohammadi, S. (2011). *Vaccinium arctostaphylos*, a common herbal medicine in Iran: Molecular and biochemical study of its antidiabetic effects on alloxan-diabetic Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(1), 67–74.
- Fioretto, P., Giaccari, A. e Sesti, G. (2015). Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 14, 142.
- Fonseca, V. A. (2009). Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(SUPPL 2), S151-S156.
- Forbes, J. M. e Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 93(1), 137-188.
- Forbes, J. M., Coughlan, M. T. e Cooper, M. E. (2008). Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*, 57(6), 1446–1454.
- Fox, C. S., Golden, S. H., Anderson, C., Bray, G. A., Burke, L. E., De Boer, I. H., ... Vafiadis, D. K. (2015). Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 132(8), 691–718.
- Fu-Liang, X., Xiao-Hui, S., Lu, G., Xiang-Liang, Y. e Hui-Bi, X. (2006). Puerarin protects rat pancreatic islets from damage by hydrogen peroxide. *European Journal of Pharmacology*, 529(1–3), 1–7.
- Gandía-Herrero, F., Escribano, J. e García-Carmona, F. (2009). The role of phenolic hydroxy groups in the free radical scavenging activity of betalains. *Journal of Natural Products*, 72(6), 1142–1146.
- Gandhi, G. R., Ignacimuthu, S. e Paulraj, M. G. (2011). *Solanum torvum* Swartz. fruit containing phenolic compounds shows antidiabetic and antioxidant effects in streptozotocin induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 49(11), 2725–2733.
- Gao, H., Huang, Y. N., Gao, B., Li, P., Inagaki, C. e Kawabata, J. (2008). Inhibitory effect on  $\alpha$ -glucosidase by *Adhatoda vasica* Nees. *Food Chemistry*, 108(3), 965–972.
- García-Mediavilla, V., Crespo, I., Collado, P. S., Esteller, A., Sánchez-Campos, S., Tuñón, M. J. e González-Gallego, J. (2007). The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. *European Journal of Pharmacology*, 557(2–3), 221–229.
- García-Medina, J. J., Pinazo-Duran, M. D., García-Medina, M., Zanon-Moreno, V. e Pons-Vazquez, S. (2011). A 5-year follow-up of antioxidant supplementation in type 2 diabetic retinopathy. *European Journal of Ophthalmology*, 21(5), 637–643.
- Gardete-Correia, L., Boavida, J. M., Raposo, J. F., Mesquita, A. C., Fona, C., Carvalho, R., e Massano-Cardoso, S. (2010). First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabetic Medicine*, 27(8), 879–881.
- Giacco, F. e Brownlee M. (2011). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*, 107(9), 1058–1070.

- Goldberg, T. e Wong, E. (2015). Afrezza (Insulin Human) inhalation powder a new inhaled insulin for the management of type-1 or type-2 diabetes mellitus, 40(11), 735–741.
- Gong, L., Goswamic, S., Giacomini, K. M., Altman, R. B. e Klein, T. E. (2013). Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*, 22(11), 820–827.
- González-Burgos, E. e Gómez-Serranillos, M. P. (2012). Terpene compounds in nature: a review of their potential antioxidant activity. *Current Medicinal Chemistry*, 19(31), 5319–5341.
- Gorovits, N., Cui, L., Busik, J. V., Ranalletta, M., De-Mouzon, S. H. e Charron, M. J. (2003). Regulation of hepatic GLUT8 expression in normal and diabetic models. *Endocrinology*, 144(5), 1703–1711.
- Grundy, S. M. (2012). Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(7), 635–643.
- Gulfraz, M., Ahmad, A., Asad, M. J., Afzal, U., Imran, M., Anwar, P., ... Maqsood, S. (2011). Antidiabetic activities of leaves and root extracts of *Justicia adhatoda* Linn against alloxan induced diabetes in rats. *Journal of Biotechnology*, 10(32), 6101–6106.
- Gupta, V. (2014). Glucagon-like peptide-1 analogues : An overview. *Indian Journal of endocrinology and Metabolism*, 17(3), 413–421.
- Habib, N. C., Honoré, S. M., Genta, S. B. e Sánchez, S. S. (2011). Hypolipidemic effect of *Smallanthus sonchifolius* (yacon) roots on diabetic rats: Biochemical approach. *Chemico-Biological Interactions*, 194(1), 31–39.
- Habibuddin, M., Dagheriri, H. A., Humaira, T., Al Qahtani, M. S. e Hefzi, A. A. H. (2008). Antidiabetic effect of alcoholic extract of *Caralluma sinaica* L. on streptozotocin-induced diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, 117(2), 215–220.
- Handelsman, Y. (2011). Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34(SUPPL 2), S244-S250.
- Hannan, J. M. A., Marenah L., Ali L., Rokeya B., Flatt P. R. e Abdel- Wahab Y. H. (2006). *Ocimum sanctum* leaf extracts stimulate insulin secretion from perfused pancreas, isolated islets and clonal pancreatic beta-cells. *Journal of Endocrinology*, 189 (1), 127-136.
- Hannan, J. M. A., Marenah, L., Ali, L., Rokeya, B., Flatt, P. R. e Abdel-Wahab, Y. H. (2007). Insulin secretory actions of extracts of *Asparagus racemosus* root in perfused pancreas, isolated islets and clonal pancreatic beta-cells. *Journal of Endocrinology*, 192(1), 159–168.
- Hansen, M., Sonne, D. P. e Knop, F. K. (2014). Bile acid sequestrants: Glucose-lowering mechanisms and efficacy in type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*, 14(5).
- Harris, P. E., Cooper, K. L., Relton, C. e Thomas, K. J. (2012). Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by the general population: A systematic review and update. *International Journal of Clinical Practice*, 66(10), 924–939.
- He, Z.-X., Zhou, Z.-W., Yang, Y., Yang, T., Pan, S.-Y., Qiu, J.-X. e Zhou, S.-F. (2015). Overview of clinically approved oral antidiabetic agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 42(2), 125–38.
- Hermanides, J., Phillip, M. e DeVries, J. H. (2011). Current application of continuous glucose monitoring in the treatment of diabetes: Pros and cons. *Diabetes Care*, 34(SUPPL 2), 34–38.
- Heshmati, J. e Namazi, N. (2015). Effects of black seed (*Nigella sativa*) on metabolic parameters in diabetes mellitus. *Complementary Therapies in Medicine*, 23(2), 275–282.
- Hoerger, T., Segel, J. e Gregg, E. (2008). Is Glycemic Control Improving in U.S.? *Diabetes Care*, 31(1), 81-86.

- Honoré, S. M., Cabrera, W. M., Genta, S. B. e Sánchez, S. S. (2012). Protective effect of yacon leaves decoction against early nephropathy in experimental diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 50(5), 1704–1715.
- Hsu, F. L., Chen, Y. C. e Cheng, J. T. (2000). Caffeic acid as active principle from the fruit of *Xanthium strumarium* to lower plasma glucose in diabetic rats. *Planta Medica*, 66(3), 228–230.
- Hsu, J. H., Liou, S. S., Yu, B. C., Cheng, J. T. e Wu, Y. C. (2004). Activation of  $\alpha$ 1A-adrenoceptor by andrographolide to increase glucose uptake in cultured myoblast C2C12 cells. *Planta Medica*, 70(12), 1230–1233.
- Hu, S., Wang, S., Fanelli, B., Bell, P. a, Dunning, B. E., Geisse, S., ... Boettcher, B. R. (2000). Pancreatic beta-cell K(ATP) channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: A comparison with sulfonylureas and repaglinide. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 293(2), 444–452.
- Huang, J., Huang, K., Lan, T., Xie, X., Shen, X., Liu, P. e Huang, H. (2013). Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting the activation of the SphK1-S1P signaling pathway. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 365(2), 231–240.
- Hunt, J. V, Dean, R. T. e Wolff, S. P. (1988). Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. *The Biochemical Journal*, 256(1), 205–212.
- Hur, K. Y. e Lee, M. S. (2015). New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *Journal of Diabetes Investigation*, 6(6), 600–609.
- Huseini H. F., Larijani B., Heshmat R., Fakhrzadeh H., Radjabipour B., Toliat T. e Raza M. (2006). The efficacy of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phytotherapy Research*, 20(12), 1036-1039.
- IDF Diabetes Atlas (2015). Bruxelas, Bélgica: *International Diabetes Federation*, 2015. Acedido a: 18/9/2016 Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>
- In't Veld, P. (2011). Insulinitis in human type 1 diabetes: The quest for an elusive lesion. *Islets*, 3(4), 131–138.
- Infomed – Base de dados de medicamentos (2016) Acedido a: 18/9/2016. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>
- Jeppesen, P. B., Gregersen, S., Alstrup, K. K. e Hermansen, K. (2002). Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 9(1), 9–14.
- Kaatabi, H., Bamosa, A. O., Badar, A., Al-Elq, A., Abou-Hozafa, B., Lebda, F., ... Al-Almaie, S. (2015). *Nigella sativa* improves glycemic control and ameliorates oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: Placebo controlled participant blinded clinical trial. *PLoS ONE*, 10(2), 1–15.
- Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., Herman, W. H., Holman, R. R., Jones, N. P., Kravitz, B. G., Lachin, J. M., O'Neill, M. C., Zinman, B., Viberti, G. (2006). Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 355(23), 2427–2443.
- Kalra, S. (2014). Alpha glucosidase inhibitors. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 64(4), 474–476.
- Kampmann, U., Madsen, L. R., Skajaa, G. O., Iversen, D. S., Moeller, N. e Ovesen, P. (2015). Gestational diabetes: A clinical update. *World Journal of Diabetes*, 6(8), 1065–1072.

- Kang, T. H., Moon, E., Hong, B. N., Choi, S. Z., Son, M., Park, J.-H. e Kim, S. Y. (2011). Diosgenin from *Dioscorea nipponica* ameliorates diabetic neuropathy by inducing nerve growth factor. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 34(9), 1493–1498.
- Karagiannis, T., Boura, P. e Tsapas, A. (2014). Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5(3), 138–146.
- Karbowska, J. e Kochan, Z. (2006). Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57(SUPPL 6), 103-113.
- Kawahito, S., Kitahata, H. e Oshita, S. (2009). Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World Journal of Gastroenterology*, 15(33), 4137–4142.
- Kim, J. J. Y., Xiao, H., Tan, Y., Wang, Z.-Z., Paul Seale, J. e Qu, X. (2009). The effects and mechanism of saponins of *Panax notoginseng* on glucose metabolism in 3T3-L1 cells. *The American Journal of Chinese Medicine*, 37(6), 1179–1189.
- Kim, W. e Egan, J. M. (2009). The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment. *Pharmacological Reviews*, 60(4), 470–512.
- King, P., Peacock, I. e Donnelly, R. (1999). The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 48(5), 643-648.
- Kondo, H., Shimomura, L., Matsukawa, Y., Kumada, M., Takahashi, M., Matsuda, M., ... Matsuzawa, Y. (2002). Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: A candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 51(7), 2325–2328.
- Kumar, V. L. e Padhy, B. M. (2011). Protective effect of aqueous suspension of dried latex of *Calotropis procera* against oxidative stress and renal damage in diabetic rats. *Biocell*, 35(3), 63–69.
- Kwon, D. Y., Kim, Y. S., Ryu, S. Y., Choi, Y. H., Cha, M. R., Yang, H. J. e Park, S. (2012). Platyconic acid, a saponin from *Platycodi radix*, improves glucose homeostasis by enhancing insulin sensitivity in vitro and in vivo. *European Journal of Nutrition*, 51(5), 529–540.
- Lamos, E. M., Younk, L. M. e Davis, S. N. (2016). Concentrated insulins: The new basal insulins. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 12, 389-400.
- Lebastchi, J. e Herold, K. C. (2012). Immunologic and metabolic biomarkers of  $\beta$ -cell destruction in the diagnosis of type 1 diabetes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(6), 1–13.
- Lee, K. T., Jung, T. W., Lee, H. J., Kim, S. G., Shin, Y. S. e Whang, W. K. (2011). The antidiabetic effect of ginsenoside Rb2 via activation of AMPK. *Archives of Pharmacal Research*, 34(7), 1201–1208.
- Leong, A., Rahme, E. e Dasgupta, K. (2014). Spousal diabetes as a diabetes risk factor: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 12.
- Li, F., Li, Q., Gao, D., Yong, P., Feng, C. (2009). Preparation and antidiabetic activity of polysaccharide from *Portulaca oleracea* L. *African Journal of Biotechnology*, 8(4), 569–573.
- Li, Q. e Qu, H. (2012). Study on the hypoglycemic activities and metabolism of alcohol extract of *Alismatis Rhizoma*. *Fitoterapia*, 83(6), 1046–1053.
- Li, R. W., Lin, G. D., Leach, D. N., Waterman, P. G. e Myers, S. P. (2006). Inhibition of COXs and 5-LOX and activation of PPARs by Australian *Clematis* species (Ranunculaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 104(1–2), 138–143.
- Liebl, A., Henrichs, H. R., Heinemann, L., Freckmann, G., Biermann, E., Thomas, A., ... Ph. (2013). Continuous glucose monitoring: evidence and consensus statement for clinical use. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 7(2), 500–519.

- Lin, Y. e Sun, Z. (2010). Current views on type 2 diabetes. *Journal of Endocrinology*, 204(1), 1–11.
- Liu, C. e Wu, H. (2014). From Beta Cell Replacement to Beta Cell regeneration: implications for antidiabetic therapy. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 8(6), 1221–1226.
- Liu, I. M., Liou, S. S. e Cheng, J. T. (2006). Mediation of  $\beta$ -endorphin by myricetin to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 104(1–2), 199–206.
- Liu, I. M., Tzeng, T. F., Liou, S. S. e Lan, T. W. (2007). Improvement of insulin sensitivity in obese Zucker rats by myricetin extracted from *Abelmoschus moschatus*. *Planta Medica*, 73(10), 1054–1060.
- Loizzo, M. R., Saab, A. M., Statti, G. A. e Menichini, F. (2007). Composition and  $\alpha$ -amylase inhibitory effect of essential oils from *Cedrus libani*. *Fitoterapia*, 78(4), 323–326.
- Ludvik, B., Hanefeld, M. e Pacini, M. (2008). Improved metabolic control by *Ipomoea batatas* (Caiapo) is associated with increased adiponectin and decreased fibrinogen levels in type 2 diabetic subjects. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10(7), 586–592.
- Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., ... Matsuzawa, Y. (2002). Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine*, 8(7), 731–737.
- Mahajan, R. (2009). Bromocriptine mesylate: FDA-approved novel treatment for type-2 diabetes. *Indian Journal of Pharmacology*, 41(4), 197–198.
- Mahmoud, Y. K., Saleh, S. Y., El, A., El, R. A. e Ibrahim, I. A. (2014). Biochemical efficacy of *Nigella sativa* oil and metformin on induced diabetic male rats. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 9(4), 277–284.
- Maiti, R., Das, U. K. e Ghosh, D. (2005). Attenuation of hyperglycemia and hyperlipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats by aqueous extract of seed of *Tamarindus indica*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28(7), 1172–1176.
- Metwally, N. S., Mohamed, A. M. e El Sharabasy, F. S. (2012). Chemical constituents of the Egyptian plant *Anabasis articulata* (Forssk) moq and its antidiabetic effects on rats with streptozotocin-induced diabetic hepatopathy. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(4), 54–65.
- Mueckler, M. e Thorens, B. (2013). The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(2–3), 121–38.
- Murea, M., Ma, L. e Freedman, B. I. (2012). Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *The Review of Diabetic Studies*, 9(1), 6–22.
- Nagashima, K., Lopez, C., Donovan, D., Ngai, C., Fontanez, N., Bensadoun, A., ... others. (2005). Effects of the PPAR $\gamma$  agonist pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, 115(5), 1323–1332.
- Nankar, R. P. e Doble, M. (2013). Non-peptidyl insulin mimetics as a potential antidiabetic agent. *Drug Discovery Today*, 18(15–16), 748–755.
- Naruszewicz, M., Łaniewska, I., Millo, B. e Dłuzniewski, M. (2007). Combination therapy of statin with flavonoids rich extract from chokeberry fruits enhanced reduction in cardiovascular risk markers in patients after myocardial infraction (MI). *Atherosclerosis*, 194(2), 179–184.
- Nathan, D. M. (2014). The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care*, 37(1), 9–16.
- Nauck, M. A. e Meier, J. J. (2016). The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8587(15), 1–12.

- Neelakantan, N., Narayanan, M., de Souza, R. J., & van Dam, R. M. (2014). Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) intake on glycemia: a meta-analysis of clinical trials. *Nutrition Journal*, 13, 7.
- Nishikawa, T., Edelstein, D., Du, X. L., Yamagishi, S., Matsumura, T., Kaneda, Y., ... Brownlee, M. (2000). Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 404(6779), 787–790.
- Niu, H. S., Hsu, F. L., Liu, I. M. e Cheng, J. T. (2007). Increase of  $\beta$ -endorphin secretion by syringin, an active principle of *Eleutherococcus senticosus*, to produce antihyperglycemic action in type 1-like diabetic rats. *Hormone and Metabolic Research*, 39(12), 894–898.
- Norma n.º 002/2011 de 14 de Janeiro da Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes, (2011). Acedido a: 18/9/2016. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0022011-de-14012011.aspx>
- Nwaneri, C. (2015). Diabetes Mellitus: A Complete Ancient And Modern Historical Perspective. *Webmed Central Diabetes* 2015; 6(2), 1-28.
- Nwaneri, C., Cooper, H. e Bowen-Jones, D. (2013). Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 13(March 2016), 192–207.
- Olefsky, J. M. e Glass, C. K. (2010). Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. *Annual Review of Physiology*, 72, 219-246.
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A. e Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. *Oman Medical Journal*, 27(4), 269–273.
- Omara, E. A., Nada, S. A., Farrag, A. R. H., Sharaf, W. M. e El-Toumy, S. A. (2012). Therapeutic effect of *Acacia nilotica* pods extract on streptozotocin induced diabetic nephropathy in rat. *Phytomedicine*, 19(12), 1059–1067.
- Orhan, D. D., Aslan, M., Aktay, G., Ergun, E., Yesilada, E. e Ergun, F. (2003). Evaluation of hepatoprotective effect of *Gentiana olivieri* herbs on subacute administration and isolation of active principle. *Life Sciences*, 72(20), 2273–2283.
- Packer, M. E. e Crasto, W. (2015). Type 2 diabetes: Management strategies. *Pharmaceutical Journal*, 295(7883), 396–398.
- Park, C. H., Noh, J. S., Tanaka, T., Uebaba, K., Cho, E. J. e Yokozawa, T. (2011). The effects of *Corni fructus* extract and its fractions against  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities in vitro and sucrose tolerance in normal rats. *Am J Chin Med*, 39(2), 367–380.
- Patel, D. K., Prasad, S. K., Kumar, R. e Hemalatha, S. (2012). An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(4), 320–330.
- Pèrez, C., Canal, J. R. e Torres, M. D. (2003). Experimental diabetes treated with *Ficus carica* extract: Effect on oxidative stress parameters. *Acta Diabetologica*, 40(1), 3–8.
- Perry, R., Samuel, V., Petersen, K. e Shulman, G. (2014). The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 510(7503), 84–91.
- Pittas, A. G., Joseph, N. A. e Greenberg, A. S. (2004). Adipocytokines and Insulin Resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(2), 447–452.
- Powers A. C. (2015a). Harrison's Principles of Internal Medicine, 19ªed., Longo D. L., Fauci A. S., Kasper D. L., Hauser S. L., Jameson J., Loscalzo J. (Eds.). *Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology*, pp. 2399-2406.

- Powers A. C. (2015b). Harrison's Principles of Internal Medicine, 19<sup>ed.</sup>, Longo D. L., Fauci A. S., Kasper D. L., Hauser S. L., Jameson J., Loscalzo J. (Eds.). *Diabetes Mellitus: Management and Therapies*, pp. 2407-2422.
- Qi, M.-Y., Kai-Chen, Liu, H.-R., Su, Y. e Yu, S.-Q. (2011). Protective effect of Icariin on the early stage of experimental diabetic nephropathy induced by streptozotocin via modulating transforming growth factor  $\beta$ 1 and type IV collagen expression in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 138(3), 731–6.
- Rahman, K. (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical Interventions in Aging*, 2(2), 219–236.
- Raju, J., Gupta, D., Rao, A. R., Yadava, P. K. e Baquer, N. Z. (2001). *Trigonella foenum graecum* (fenugreek) seed powder improves glucose homeostasis in alloxan diabetic rat tissues by reversing the altered glycolytic, gluconeogenic and lipogenic enzymes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 224(1–2), 45–51.
- Rao, A.R., Veeresham, C. e Asres, K., (2013). In vitro and in vivo inhibitory activities of four Indian medicinal plant extracts and their major components on rat aldose reductase and generation of advanced glycation endproducts. *Phytotherapy Research*, 27(5), 753-760.
- Raphael, K. R., Sabu, M. C. e Kuttan, R. (2002). Hypoglycemic effect of methanol extract of *Phyllanthus amarus* Schum & Thonn on alloxan induced diabetes mellitus in rats and its relation with antioxidant potential. *Indian Journal of Experimental Biology*, 40(2), 905-909.
- Rau, O., Wurglics, M., Dingermann, T., Abdel-Tawab, M. e Schubert-Zsilavec, M. (2006). Screening of herbal extracts for activation of the human peroxisome proliferator-activated receptor. *Pharmazie*, 61, 952–956.
- Resnick, H.E. e Howard, B.V. (2002). Diabetes and cardiovascular disease. *Annual Review of Medicine*. 53, 245-267.
- Rhee, S. Y. e Woo, J. T. (2011). The prediabetic period: Review of clinical aspects. *Diabetes and Metabolism Journal*, 35(2), 107–116.
- Ribnicky, D. M., Poulev, A., Watford, M., Cefalu, W. T. e Raskin, I. (2006). Antihyperglycemic activity of Tarralin™, an ethanolic extract of *Artemisia dracuncululus* L. *Phytomedicine*, 13(8), 550–557.
- Roach, P. J., Depaoli-Roach, A. A., Hurley, T. D. e Tagliabracchi, V. S. (2012). Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. *Biochemical Journal*, 441(3), 763-787.
- Roep, B. O. e Peakman, M. (2012). Antigen targets of type 1 diabetes autoimmunity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4), 1–14.
- Rosa, R. L., Barcelos, A. L. V e Bampi, G. (2012). Investigação do uso de plantas medicinais no tratamento de indivíduos com diabetes melito na cidade de Herval D' Oeste - SC. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 14(2), 306–310.
- Sakatani, T., Shirayama, T., Suzaki, Y., Yamamoto, T., Mani, H., Kawasaki, T., ... Matsubara, H. (2005). The association between cholesterol and mortality in heart failure. Comparison between patients with and without coronary artery disease. *International Heart Journal*, 46(4), 619–29.
- Sandu, M.-M., Protasiewicz, D. C., Firănescu, A. G., Lăcătușu, E. C., Bîcu, M. L. e Moța, M. (2016). Data regarding the prevalence and incidence of diabetes mellitus and prediabetes. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 23(1), 95–103.
- Sani, M. F., Kouhsari, S. M. e Moradabadi, L. (2012). Effects of three medicinal plants extracts in experimental diabetes: Antioxidant enzymes activities and plasma lipids profiles in comparison with metformin. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 11(3), 897–903.
- Saravanan, G. e Ponmurugan, P. (2011). Ameliorative potential of S-allyl cysteine on oxidative stress in STZ induced diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, 189(1–2), 100–106.

- Satoh, T. (2014). Molecular mechanisms for the regulation of insulin-stimulated glucose uptake by small guanosine triphosphatases in skeletal muscle and adipocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(10), 18677–18692.
- Scheen A. J. (2007b). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), new target for the treatment of type 2 diabetes. *Revue Médicale de Liège*, 62(4), 217-221.
- Scheen, A. J., Radermecker, R. P., Philips, J. C. e Paquot, N (2007a) Incretin mimetics and incretin enhancers for the treatment of type 2 diabetes. *Revue Médicale Suisse*, 3(122), 1884, 1886-1888.
- Schmitz, O., Brock, B. e Rungby, J. (2004). Amylin Agonists: A Novel Approach in the Treatment of Diabetes. *Diabetes*, 53(suppl\_3), S233–S238.
- Sefi, M., Fetoui, H., Makni, M. e Zeghal, N. (2010). Mitigating effects of antioxidant properties of *Artemisia campestris* leaf extract on hyperlipidemia, advanced glycation end products and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48(7), 1986–1993.
- Sefi, M., Fetoui, H., Soudani, N., Chtourou, Y., Makni, M. e Zeghal, N. (2012). *Artemisia campestris* leaf extract alleviates early diabetic nephropathy in rats by inhibiting protein oxidation and nitric oxide end products. *Pathology Research and Practice*, 208(3), 157–162.
- Seuring, T., Archangelidi, O. e Suhrcke, M. (2015). The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *PharmacoEconomics*, 811–831.
- Sezik, E., Aslan, M., Yesilada, E. e Ito, S. (2005). Hypoglycaemic activity of *Gentiana olivieri* and isolation of the active constituent through bioassay- directed fractionation techniques. *Life Sciences*, 76(11), 1223–1238.
- Shah, V. N. e Garg, S. K. (2015). Managing diabetes in the digital age. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 1(16), 1-7.
- Shang, W., Yang, Y., Jiang, B., Jin, H., Zhou, L., Liu, S. e Chen, M. (2007). Ginsenoside Rb1 promotes adipogenesis in 3T3-L1 cells by enhancing PPAR $\gamma$ 2 and C/EBP $\alpha$  gene expression. *Life Sciences*, 80(7), 618–625.
- Sharma, B., Balomajumder, C. e Roy, P. (2008). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoid rich extract from *Eugenia jambolana* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46(7), 2376–2383.
- Sharma, S. B., Nasir, A., Prabhu, K. M., Murthy, P. S. e Dev, G. (2003). Hypoglycaemic and hypolipidemic effect of ethanolic extract of seeds of *Eugenia jambolana* in alloxan-induced diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, 85(2–3), 201–206.
- Shimada, T., Nagai, E., Harasawa, Y., Watanabe, M., Negishi, K., Akase, T., ... Aburada, M. (2011). *Salacia reticulata* inhibits differentiation of 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Ethnopharmacology*, 136(1), 67–74.
- Shrayyef M. Z., e Gerich J. E. (2010). Principles of diabetes mellitus, 2ªed. Poretzky, L. (Ed.) *Normal Glucose Homeostasis*, pp. 19-36. New York: Springer Verlag.
- Siebenhofer, A., Plank, J., Berghold, A., Jeitler, K., Horvath, K., Narath, M., ... Pieber, T. R. (2006). Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), 3287.
- Silano, V., Coppens, P., Larrañaga-Guetaria, A., Minghetti, P. e Roth-Ehrang, R. (2011). Regulations applicable to plant food supplements and related products in the European Union. *Food & Function*, 2(12), 710-719.
- Simó, R. e Hernández, C. (2002). Treatment of diabetes mellitus: general goals, and clinical practice management. *Revista Española de Cardiología*, 55(8), 845–60.

- Singh, J. e Kakkar, P. (2009). Antihyperglycemic and antioxidant effect of *Berberis aristata* root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 123(1), 22–26.
- Singh, S., Shankar, P. e Nath, R. (2015). Effect of *Eclipta alba* against blood glucose level in diabetic patients. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 7(2), 215–218.
- Singh, V. P., Bali, A., Singh, N. e Jaggi, A. S. (2014). Advanced glycation end products and diabetic complications. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 18(1), 1–14.
- Skyler, J. S. e Ricordi, C. (2011). Stopping type 1 diabetes: Attempts to prevent or cure type 1 diabetes in man. *Diabetes*, 60(1), 1–8.
- Soetikno, V., Sari, F. R., Sukumaran, V., Lakshmanan, A. P., Mito, S., Harima, M., ... Watanabe, K. (2012). Curcumin prevents diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats: Possible involvement of PKC-MAPK signaling pathway. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47(3), 604–614.
- Sole, S. S. e Srinivasan, B. P. (2012). Aqueous extract of tamarind seeds selectively increases glucose transporter-2, glucose transporter-4, and islets' intracellular calcium levels and stimulates  $\beta$ -cell proliferation resulting in improved glucose homeostasis in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Nutrition Research*, 32(8), 626–636.
- Soman, S., Rajamanickam, C., Rauf, A. A. e Indira, M. (2013). Beneficial effects of *Psidium guajava* leaf extract on diabetic myocardium. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65(1–2), 91–95.
- Soman, S., Rauf, A. A., Indira, M. e Rajamanickam, C. (2010). Antioxidant and antiglycative potential of ethyl acetate fraction of *Psidium guajava* leaf extract in streptozotocin-Induced diabetic rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, 65(4), 386–391.
- Song, F., Chen, W., Jia, W., Yao, P., Nussler, A. K., Sun, X., Liu, L. (2006). A natural sweetener, *Momordica grosvenori*, attenuates the imbalance of cellular immune functions in alloxan-induced diabetic mice. *Phytotherapy Research*, 20(7), 552–560.
- Standards of Medical Care in Diabetes (2016a). *Diabetes Care* 2016. 38(SUPPL 1), S13–S22. Acedido a: 18/9/2016. Disponível em: [http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement\\_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf)
- Standards of Medical Care in Diabetes (2016b). *Diabetes Care* 2016. 38(SUPPL 1), S52–S59. Acedido a: 18/9/2016. Disponível em: [http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement\\_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf)
- Subramanian, R. Asmawi, M. Z. e Sadikun, A. (2008). In vitro alpha-glucosidase and alpha-amylase enzyme inhibitory effects of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide. *Acta Biochimica Polonica*, 55(2), 391–398.
- Swinnen, S. G., Hoekstra, J. B. e DeVries, J. H. (2009). Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(SUPPL 2), S253–S259.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2000). Retinopathy and Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes Four Years after a Trial of Intensive Therapy. *The New England Journal of Medicine*. 342, 381–389.
- The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group (2002). The Diabetes Prevention Program: Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*, 25(12), 2165–2171.

- Triplitt, C. L. (2012). Examining the mechanisms of glucose regulation. *The American Journal of Managed Care*, 18(1 Suppl), S4-10.
- Trujillo, J. M., Nuffer, W. e Ellis, S. L. (2015). GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 6(1), 19–28.
- Tumminia, A., Sciacca, L., Frittitta, L., Squatrito, S., Vigneri, R., Le Moli, R. e Tomaselli, L. (2015). Integrated insulin pump therapy with continuous glucose monitoring for improved adherence: Technology update. *Patient Preference and Adherence*, 9, 1263–1270.
- Tundis, R., Loizzo, M. R. e Menichini, F. (2010). Natural products as  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: An update. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 10(4), 315–331.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352, 837–853.
- Urías-Silvas, J. E., Cani, P. D., Delmée, E., Neyrinck, A., López, M. G. e Delzenne, N. M. (2008). Physiological effects of dietary fructans extracted from *Agave tequilana* Gto. and *Dasyilirion* spp. *The British Journal of Nutrition*, 99(2), 254–261.
- Utsunomiya, H., Yamakawa, T., Kamei, J., Kadonosono, K. e Tanaka, S. (2005). Anti-hyperglycemic effects of plum in a rat model of obesity and type 2 diabetes, Wistar fatty rat. *Biomed Res*, 26(5), 193–200.
- Van Belle, T., Coppieters, K. e Von Herrath, M. (2011). Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies. *Physiological Reviews*, 91(1), 79–118.
- Van de Laar, F. A., Lucassen, P., Akkermans, R. P., Van de Lisdonk, E. H., Rutten, G., Van Weel, C. (2005). Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2005*, (2).
- Veeresham, C., Rama Rao, A. e Asres, K. (2013). Aldose reductase inhibitors of plant origin. *Phytotherapy Research : PTR*, 28(3), 317–33.
- Vettor, R., Milan, G., Rossato, M. e Federspil, G. (2005). Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 22(SUPPL 2), 3–10.
- Viollet, B., Guigas, B., Sanz Garcia, N., Leclerc, J., Foretz, M. e Andreelli, F. (2012). Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 122(6), 253–70.
- Waisundara, V. Y., Hsu, A., Huang, D. e Tan, B. K.-H. (2008). Scutellaria baicalensis enhances the anti-diabetic activity of metformin in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *The American Journal of Chinese Medicine*, 36(3), 517–540.
- Warner, D. S. e Warner, M. A. (2008). Metabolic syndrome and insulin resistance: perirerative considerations. *Anesthesiology 2008*, 108, 506-523.
- Wen, T., Peng, B. e Pintar, J. E. (2009). The MOR-1 opioid receptor regulates glucose homeostasis by modulating insulin secretion. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 23(5), 671–8.
- West, I. C. (2000). Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabetic Medicine*, 17(3), 171–180.
- Westermarck, P., Andersson, A. e Westermarck, G. T. (2011). Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiological Reviews*, 91(3), 795–826.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. e King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047–1053.

- Xi, M., Hai, C., Tang, H., Chen, M., Fang, K. e Liang, X. (2008). Antioxidant and antiglycation properties of total saponins extracted from traditional Chinese medicine used to treat diabetes mellitus. *Phytotherapy Research*, 22(2), 228-237.
- Xie, Z., Chang, C. e Zhou, Z. (2014). Molecular mechanisms in autoimmune type 1 diabetes: a critical review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 47(2), 174–192.
- Xin, H., Zhou, F., Liu, T., Li, G. Y., Liu, J., Gao, Z. Z., ... Xin, Z. C. (2012). Icariin ameliorates streptozotocin-induced diabetic retinopathy in vitro and in vivo. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(1), 866–878.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., ... Kadowaki, T. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine*, 8(11), 1288–95.
- Yao, L. H., Jiang, Y. M., Shi, J., Tomás-Barberán, F. a, Datta, N., Singanusong, R. e Chen, S. S. (2004). Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods for Human Nutrition (Dordrecht, Netherlands)*, 59(3), 113–122.
- Yin, J., Xing, H. e Ye, J. (2008). Efficacy of Berberine in Patients with Type 2 Diabetes. *Metabolism: clinical and experimental*, 57(5), 712-717.
- Yin, Z., Zhang, W., Feng, F., Zhang, Y. e Kang, W. (2014).  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors isolated from medicinal plants. *Food Science and Human Wellness*, 3(3-4), 136–174.
- Yu, B. C., Chang, C. K., Su, C. F. e Cheng, J. T. (2008). Mediation of  $\beta$ -endorphin in andrographolide-induced plasma glucose-lowering action in type I diabetes-like animals. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 377(4–6), 529–540.
- Yu, B. C., Hung, C. R., Chen, W. C. e Cheng, J. T. (2003). Antihyperglycemic Effect of Andrographolide in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Planta Medica*, 69(12), 1075–1079.
- Zajac, J., Shrestha, A., Patel, P. e Poretzky, L. (2010). Principles of diabetes mellitus, 2<sup>a</sup>ed. Diabetes Syndromes. Poretzky, L. (Ed.) *The Main Events in the History of Diabetes Mellitus*, pp. 3-18. New York: Springer Verlag.
- Zhang, J., Xie, X., Li, C. e Fu, P. (2009). Systematic review of the renal protective effect of Astragalus membranaceus (root) on diabetic nephropathy in animal models. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(2), 189–196.
- Zhao, R., Li, Q., Li, J. e Zhang, T. (2009). Protective effect of *Lycium barbarum* polysaccharide 4 on kidneys in streptozotocin-induced diabetic rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 87(9), 711–9.
- Zheng, T., Shu, G., Yang, Z., Mo, S., Zhao, Y. e Mei, Z. (2012). Antidiabetic effect of total saponins from *Entada phaseoloides* (L.) Merr. in type 2 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 139(3), 814–821.
- Zhou, Y.-X., Zhang, H. e Peng, C. (2014). Puerarin: a review of pharmacological effects. *Phytotherapy Research*, 28(7), 961–75.