



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

O Impacto da grainha da uva na diabetes *mellitus*

Ana Rita Canhoto Justino

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel

2024



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

O Impacto da grainha da uva na diabetes *mellitus*

Ana Rita Canhoto Justino

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel

2024

O Impacto da grainha da uva na diabetes *mellitus*

Declaração de autoria de trabalho

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

[Assinatura do aluno]

Copyright© 2023 Ana Rita Canhoto Justino

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar 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.

“Do the best you can until you know better. Then when you know better, do better”

Maya Angelou

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha mãe, a pessoa que mais admiro na vida e a minha força da natureza. Não foi fácil chegar até aqui, e a ela devo tudo o que tenho e a pessoa que sou hoje. Nada disto seria possível sem o seu esforço e dedicação às filhas, ou o colo dela quando mais preciso. Um enorme obrigada também à minha irmã, a minha melhor amiga e inspiração. O exemplo de vida que eu espero seguir. Obrigada pelo apoio incondicional, pelas palavras certas e pelos ensinamentos que me têm transmitido ao longo da minha vida. Seremos para sempre as 3.

Quero agradecer à minha avó Rita, a minha colega de casa nos últimos tempos. Sempre me disse que aguardava ansiosamente por este momento e, agora, aqui estou eu a finalizar uma das etapas mais importantes da minha vida com ela ao meu lado. Ela é o pilar da família. Devia ser eterna.

Obrigada também ao meu Zezinho, por ter aparecido nas nossas vidas e se ter tornado tanto.

Também ao meu pai, por me acompanhar ao longo deste percurso e me ajudar a concluir esta etapa.

Um agradecimento geral à minha família, por nunca me deixarem desamparada.

Gostaria de agradecer aos meus colegas de curso, afilhados e amigos que fiz para a vida; fizeram com que esta jornada se tornasse mais leve e divertida e, de certa forma, mais fácil.

Queria agradecer também aos meus Idiotas. Tornaram-se a minha 2ª família e sem eles não seria a mesma coisa. Se não éramos o grupo mais fixe da UAlg, estávamos bastante perto. Obrigada por todos os momentos, todos os almoços no Álvaro, todos os prês na casa do povo seguidas de noites inesquecíveis (na verdade, algumas ficaram esquecidas). Vou sentir saudades.

À Cris e à Filipa, os meus moranguinhos, que fizeram com que este ano, apesar de ser o último, fosse dos mais especiais. Obrigada por serem a minha 2ª casa, literalmente, e por todas as noitadas a fofocar e procrastinar. Apareceram na minha vida quando menos esperava e agora estão proibidas de sair. Obrigada por se tornarem casa, mesmo quando esta estava tão longe.

Por último quero agradecer a todo o corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pelos ensinamentos e experiências que nos transmitiram, mesmo quando parecia que não queríamos ouvir. Foi um prazer conviver e aprender convosco, e espero levar comigo toda a ética e valores profissionais que nos fizeram chegar. Um agradecimento especial à Profª Drª Maria da Graça Miguel, por me ter aceitado como sua orientanda e por se mostrar sempre disponível e prestável a atender a todas as minhas necessidades.

Resumo

A diabetes *mellitus* (DM) é conhecida como uma das doenças crónicas mais debilitantes no mundo, sendo considerada bastante perigosa pois os indivíduos não sabem que possuem a doença até ao aparecimento e desenvolvimento de complicações. De acordo com os valores de referência, o diagnóstico da diabetes é feito quando glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl; ou sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl; ou glicemia ≥ 200 mg/dl às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose; ou hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

A uva, devido à sua composição química, tem vindo a ser alvo de atenção científica nos últimos anos devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, podendo atuar na inibição de doenças como o cancro, diabetes e doenças inflamatórias e neurodegenerativas. As proantocianidinas são um tipo de flavonóides encontrados nesta fruta que parecem ter efeitos biológicos, incluindo antidiabético, pelo que são compostos que têm atraído a atenção não só da indústria alimentar, mas também de organizações de saúde devido aos seus potenciais benefícios para a saúde. A terapia com extrato de grainha da uva pode influenciar positivamente a homeostase da glucose e a secreção de insulina, juntamente com melhorias nos níveis de marcadores inflamatórios e do stress oxidativo.

A presente monografia tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca do impacto da grainha da uva na DM, incluindo uma breve contextualização da doença e avaliando o nível de eficácia no benefício da mesma enquanto estratégia no combate desta patologia e na saúde.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus; Glucose; Grainha de uva; Antioxidante; Proantocianidina*

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is known as one of the most debilitating chronic diseases in the world, and is considered quite dangerous because individuals do not know they have the disease until complications appear and develop. According to the reference values, diabetes is diagnosed when fasting blood glucose ≥ 126 mg/dl; or classic symptoms + occasional blood glucose ≥ 200 mg/dl; or blood glucose ≥ 200 mg/dl at 2 hours, in the oral glucose tolerance test (OGTT) with 75 g of glucose; or glycated hemoglobin A1c (HbA1c) $\geq 6.5\%$.

Due to its chemical composition, grapes have been the focus of scientific attention in recent years due to their antioxidant and anti-inflammatory properties, which may act to inhibit diseases such as cancer, diabetes and inflammatory and neurodegenerative diseases. Proanthocyanidins are a type of flavonoid found in this fruit that appear to have biological effects, including anti-diabetes, so they are compounds that have attracted the attention not only of the food industry, but also of health organizations due to their potential health benefits. Therapy with grape seed extract has significantly managed glucose homeostasis and insulin secretion, along with improvements in the levels of inflammatory markers and oxidative stress.

The aim of this monograph is to carry out a literature review on the impact of grape seed on DM, including a brief contextualization of the disease and evaluating its level of effectiveness as a strategy to combat this pathology and improve health.

Keywords: *Diabetes mellitus; Glucose; Grape seeds; Antioxidant; Proanthocyanidins*

Índice

Agradecimentos	viii
Resumo	x
Abstract	xii
Índice	xiv
Índice de figuras	x
Índice de tabelas	xvii
Índice de quadros	xviii
Lista de abreviaturas e acrónimos	xx
1 Introdução	1
2 Tipos de diabetes <i>mellitus</i>.....	2
2.1 Diabetes tipo 1	2
2.2 Diabetes tipo 2	2
2.3 Diabetes <i>mellitus</i> gestacional.....	4
3 Sintomatologia e Diagnóstico	4
4 Manutenção e abordagem terapêutica.....	6
4.1 Diabetes tipo 1	7
4.2 Diabetes tipo 2	9
5 Prevalência	12
6 Complicações da Diabetes	13
7 Uva.....	14
7.1 Composição química	15
8 Proantocianidinas.....	17
8.1 Perfil farmacocinético das procianidinas	20

9	Estudos científicos	21
9.1	Estudos <i>in vivo</i>	22
9.2	Ensaaios <i>in vitro</i>	38
9.3	Ensaaios clínicos.....	40
10	Perspetivas futuras.....	44
11	O papel do farmacêutico	45
12	Conclusões	46
13	Referências bibliográficas	49

Índice de figuras

Figura 2.1 Conjunto de fatores que podem levar à destruição das células β na DT1. Vários fatores podem causar danos nas células β , incluindo infecções virais, stress metabólico, predisposição genética ou toxinas ambientais.	2
Figura 4.1 Algoritmo de normas de orientação terapêutica para a DT1	8
Figura 7.1 Biossíntese flavonóide.....	17
Figura 8.1 Estrutura molecular das proantocianidinas do tipo A e do tipo B ((a) proantocianidina B2, (b) proantocianidina B5, (c) proantocianidina A1))	18
Figura 8.2 Estrutura de (+) catequina e (-) epicatequina.....	19
Figura 8.3 Efeitos das procianidinas contra doenças metabólicas.....	20
Figura 8.4 Diagrama esquemático de órgãos envolvidos de absorção e metabolismo das procianidinas.....	21
Figura 11.1 Rastreio à população no 1º NECiSocial em Alejezur realizado pelo NeciFarm em 2019.....	46

Índice de tabelas

Tabela 3.1- Critérios da OMS para o diagnóstico de diabetes. 5

Tabela 4.1 - Tipos de insulinas e suas características farmacocinéticas. 7

Índice de quadros

Quadro 2.1 - Factores responsáveis pela diabetes.	3
---	---

Lista de abreviaturas e acrónimos

- ACC** – Acetil-CoA carboxilase
- ACLY** – *ATP citrate lyase*
- ADO** – Antidiabéticos orais **BUCS1** – *Butyryl-CoA synthetase 1 protein*
- DM** – Diabetes Mellitus
- DMG** – Diabetes Mellitus Gestacional
- DPP-4** – Dipeptidilpeptidase – 4
- DT1** – Diabetes tipo 1
- DT2** – Diabetes tipo 2
- ECP** – Extrato de casca de pinheiro
- EGCG** – epigallocatequina-galato
- EGU** – Extrato de grainha de uva
- FASN** – *Fatty acid synthase*
- FC** – Frequência cardíaca
- FNT- α** – Fator de necrose tumoral alfa
- G6PD** – Glucose-6-fosfato desidrogenase
- GBE1** – *1,4- α -glucan branching enzyme 1*
- GDP1L** – Glicerol-3-fosfato desidrogenase
- HbA1c** – Hemoglobina Glicada A1c
- HDL** – Lipoproteínas de alta densidade
- HTA** – Hipertensão arterial
- IDF** – *International Diabetes Federation*
- IL-6** – Interleucina-6
- IMC** – Índice de massa corporal
- LDL** – Lipoproteínas de baixa densidade
- MCP-1** – Proteína quimiotática de monócitos-1
- ME1** – Enzima málica
- MEG** – Meglitinidas
- NAD** – Nicotinamida adedina nucleotídeo
- NF- κ B** – *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- PA** – Pressão arterial
- PC** – Peso corporal

PCK2 – Fosfoenolpiruvato carboxiquinase 2
PCR – Proteína C-reativa
PDGU - Procianidinas derivadas da grainha da uva
PGD – 6-fosfogluconato desidrogenase
PK – Piruvato quinase
PKC – Proteína quinase C
PPD – Programa de Prevenção da diabetes
PTGO – Prova de tolerância à glicose oral
SGLT2 – Inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2
SNS – Serviço Nacional de Saúde
SOD – Superóxido dismutase
SOP – Síndrome do ovário poliquístico
SULF – Sulfonilureias
TALDO1 – Transaldolase 1
VIH – Vírus da imunodeficiência humana
VLDL – Lipoproteínas de muito baixa densidade
UGP2 – *UDP-glucose pyrophosphorylase 2*

1 Introdução

A diabetes *mellitus* (DM) é conhecida como uma das doenças crónicas mais debilitantes no mundo, sendo considerada bastante perigosa pois os indivíduos não sabem que possuem a doença até ao aparecimento e desenvolvimento de complicações (1). A DM é uma condição que afeta grande parte da população e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é expectável que o número de pessoas que vivem com a patologia aumente(2). Esta doença consiste num conjunto de distúrbios metabólicos que partilham uma manifestação fisiológica em comum, hiperglicemia. A condição patológica manifesta-se de diferentes maneiras, como resultado de complexas interações entre fatores genéticos e ambientais. Dependendo da etiologia da doença, os fatores que contribuem para a hiperglicemia incluem: um défice 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 (3).

Esta condição patológica é classificada tendo em conta a génese do processo que conduz a hiperglicemia. Existem duas categorias gerais nas quais se divide a DM, designadas, respetivamente, diabetes *mellitus* tipo 1 (DT1) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DT2) (4). Além destas, existe ainda a diabetes *mellitus* gestacional (DMG) e ainda outros tipos específicos de diabetes como resultado de: a) doenças pancreáticas exócrinas (como por exemplo pancreatite e fibrose quística), b) indução por medicamentos (através de glicocorticoides, c) tratamento de vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou após transplante de órgãos), d) infeções e defeitos genéticos tanto ao nível das células β como da ação da insulina propriamente dita (5). Estas células β , libertadoras de insulina, fazem parte da composição das ilhotas pancreáticas assim como as células α libertadoras de glucagon e as células δ libertadoras de somatostatina (6).

A insulina é uma pequena proteína hormonal com um papel crucial na regulação dos níveis de nutrientes essenciais no sangue, como a glicose e os aminoácidos. Esta é composta por duas cadeias polipeptídicas unidas e é produzida no pâncreas. Esta glândula possui duas partes distintas: uma endócrina e outra exócrina. A porção endócrina é formada pelas ilhotas pancreáticas, também conhecidos como ilhotas de Langerhans, onde são fabricadas hormonas que entram na corrente sanguínea. Cada ilhéu contém aproximadamente 20% de células alfa (α), responsáveis pela secreção de

glucagon, 75% de células beta (β), que produzem insulina, e 5% de células delta (δ), que secretam somatostatina (7).

2 Tipos de diabetes *mellitus*

2.1 Diabetes tipo 1

A DT1 é uma doença auto-imune caracterizada pela destruição, mediada por células T, das células β produtoras de insulina nas ilhotas pancreáticas, resultante da interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Existe então uma deficiência total ou parcial da secreção de insulina, isto é, deixa de existir uma produção de insulina em quantidade suficiente para as suas necessidades (7). Ocorre geralmente em indivíduos geneticamente suscetíveis e a genética desempenha um papel importante no desenvolvimento da auto-imunidade das ilhotas de Langerhans (8).

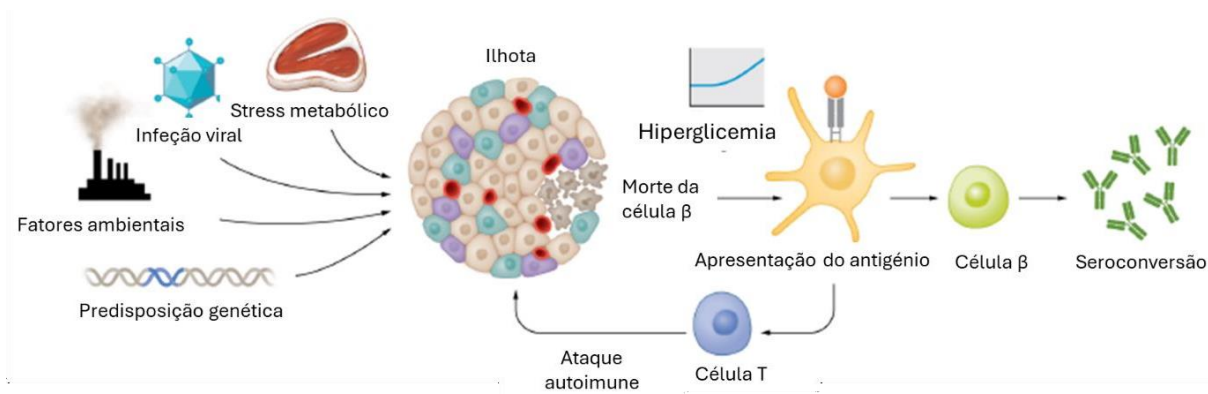


Figura 2.1 Conjunto de fatores que podem levar à destruição das células β na DT1. Vários fatores podem causar danos nas células β , incluindo infecções virais, stress metabólico, predisposição genética ou toxinas ambientais. Adaptada de [(9)].

2.2 Diabetes tipo 2

A DT2 é o tipo mais comum da doença, correspondendo a aproximadamente 90-95% de todos os casos, e é mais prevalente em adultos mais velhos. No entanto, sua incidência tem crescido entre jovens adultos, crianças e adolescentes, devido ao aumento global da obesidade, falta de atividade física e padrões alimentares inadequados (7). Este tipo de DM é conhecido por não ser dependente de insulina,

caracterizado por uma resistência à ação da insulina e existência de um déficit de secreção da mesma, sendo esta a principal causa que leva à hiperglicemia crónica nos doentes diabéticos. O organismo não é capaz de utilizar ou responder eficazmente à insulina libertada e, com o tempo, os indivíduos podem desenvolver resistência à insulina, que ocorre quando os músculos, o fígado e as células adiposas não usam bem a insulina e precisam de mais para ajudar a glicose a entrar nas células. Essa resistência à insulina e a disfunção das células β são as principais características desta patologia que surgem como resultado de uma perturbação da homeostase. O pâncreas tenta dar resposta a este aumento da procura, mas a eficácia das células β para segregar quantidades suficientes de insulina diminui com o tempo (7).

A etiologia desta patologia, tal como na DT1, é multifatorial e em acréscimo à componente genética surgem os fatores ambientais (Quadro 2.1), como é o caso da obesidade, da nutrição do indivíduo assim como a falta da prática de exercício físico, que são responsáveis pela variação do fenótipo de DT2 de doente para doente (10).

Quadro 2.1 - Factores responsáveis pela diabetes [(11)].

	DT1	DT2
Início	Infância/puberdade	>35anos
Estado nutricional	Subnutrido	Obeso
Prevalência	5-10% dos diabéticos	90-95% dos diabéticos
Predisposição genética	Moderada	Muito alta
Defeito/Deficiência	As células β são destruídas, eliminando a produção de insulina.	Incapacidade das células β em produzir quantidades apropriadas de insulina; resistência à insulina; outros defeitos.

2.3 Diabetes mellitus gestacional

A DMG é uma complicação grave da gravidez na qual as mulheres, sem qualquer diagnóstico prévio de diabetes, desenvolvem hiperglicemia crónica durante a gestação, sendo geralmente diagnosticada no segundo ou terceiro trimestre da gravidez. Na maioria dos casos, esta hiperglicemia é o resultado de uma tolerância diminuída à glicose devido à disfunção das células β pancreáticas, que desaparece após o parto e tudo volta à normalidade, contudo apresentam um risco acrescido de desenvolver DM nos próximos anos. As consequências desta patologia incluem aumento do risco de doença cardiovascular materna e complicações no nascimento do bebé, sendo também um risco a longo prazo de obesidade, DT2 e doenças cardiovasculares na criança (12).

Existem vários fatores de risco para o desenvolvimento de DMG dos quais estão incluídos o excesso de peso ou ganho excessivo de peso durante a gestação, etnia, polimorfismos genéticos, idade maternal avançada, ambiente intrauterino e outras doenças de resistência à insulina, como a síndrome do ovário poliquístico (SOP). As dietas ricas em gorduras saturadas, carnes vermelhas e processadas estão consistentemente associadas a um risco aumentado de DMG. Cada um destes fatores está direta ou indiretamente associado ao comprometimento da função das células β e/ou à sensibilidade à insulina (12).

3 Sintomatologia e Diagnóstico

As pessoas com DT1 podem ter um início rápido dos sintomas, enquanto as pessoas com DT2, geralmente, apresentam um início mais lento dos sintomas, pelo que é importante ter em conta que muitos doentes podem ter diabetes mesmo que não apresentem sinais e sintomas. Os sintomas desta patologia acabam por ser semelhantes tanto na DT1 como na DT2, variando ao nível da sua intensidade. Os principais sintomas são conhecidos como os 4P's (polifagia, poliúria, polidipsia e perda de massa muscular), no entanto também existem outros como fadiga, obstipação, visão turva, feridas de cicatrização lenta, formigueiro ou dormência nas mãos e nos pés, entre outros.

O diagnóstico de diabetes é feito com base nos seguintes parâmetros e valores para plasma venoso: Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); ou sintomas

clássicos + glicémia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l); ou Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose; ou hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (Tabela 3.1). A PTGO consiste na medição da glicose plasmática duas horas após a ingestão de 75 g de glicose. Esta prova é o único meio que permite diagnosticar a diminuição da tolerância à glicose e é frequentemente necessária para confirmar ou excluir o diagnóstico de DM em indivíduos assintomáticos (13).

O diagnóstico de diabetes numa pessoa assintomática não deve ser realizado com base num único valor anormal de glicemia em jejum ou de HbA1c, devendo ser confirmado através de uma segunda análise ao fim de uma a duas semanas(13) .

Tabela 3.1- Critérios da OMS para o diagnóstico de diabetes. Adaptada de [(7)].

Teste	mmol/l	mg/dl
Glicose plasmática em jejum	≥ 7.0	≥ 126
Glicemia plasmática aleatória	≥ 11.1	≥ 200
Glicose no plasma venoso 2 horas após uma carga oral de 75 g de glicose (teste oral de tolerância à glicose)	≥ 11.1	≥ 200
Glicose no plasma capilar 2 horas após uma carga oral de 75 g de glicose (teste oral de tolerância à glicose)	≥ 12.2	≥ 220
Teste	mmol/mol	%
Hemoglobina glicada A1c (HbA1c)	≥ 48	$\geq 6,5$

Na DMG, o diagnóstico faz-se com base nos seguintes valores para plasma venoso: Glicemia em jejum, a realizar na primeira consulta de gravidez, ≥ 92 mg/dl e ≤ 126 mg/dl (ou $\geq 5,1$ e $\leq 7,0$ mmol/l); Se a glicemia em jejum for < 92 mg/dl, realiza-se PTGO com 75 g de glicose, às 24-28 semanas de gestação. É critério para diagnóstico de diabetes de um ou mais valores (13).

4 Manutenção e abordagem terapêutica

No que toca ao tratamento da DM este acaba por ser bastante desafiante uma vez que, até à data não existe cura, no entanto pode ser controlada. Neste caso, o objetivo do tratamento é, primeiramente, a salvaguarda da vida do doente e alívio de sintomas (14). Pode ser necessário recorrer a uma terapêutica farmacológica e/ou insulina para manter os níveis de glicose no sangue mais próximos possíveis dos valores normais e, ao mesmo tempo, retardar ou possivelmente prevenir o desenvolvimento de problemas de saúde relacionados com a DM. O controlo da doença pode também ser feito através da adoção de um estilo de vida saudável, seja pela alimentação seja pela prática de exercício físico (2).

A um nível preventivo, a obesidade acaba por ser um dos principais riscos para o desenvolvimento de DM, e a sua prevalência mundial impulsiona um aumento da taxa de morbilidade e mortalidade cardiovascular. Desta forma, é de extrema importância prevenir a progressão da obesidade para diabetes e, ao mesmo tempo, tratar as comorbilidades associadas à obesidade. Assim, o Programa de Prevenção da Diabetes (PPD) recomendou, além da adoção de hábitos saudáveis já falados anteriormente (dieta e atividade física), outras estratégias para prevenir e reduzir o risco de desenvolver DM que incluem evitar o tabagismo, álcool e stress (14).

Numa revisão de Mirabelli *et al.*, é descrita a abordagem de uma dieta mediterrânica caracterizada pelo consumo de azeite extra-virgem, nozes, vinho tinto, vegetais e outros elementos ricos em polifenóis. Esta dieta revelou estar associada a uma melhoria da resistência à insulina em indivíduos obesos quando comparados com outras intervenções nutricionais. A presença de ácidos gordos polinsaturados (como os ácidos gordos ómega-6 e ácidos gordos ómega-3) nesta dieta, podem estar na origem destes resultados positivos, pois acredita-se que estes podem funcionar como a força motriz para a melhoria do metabolismo da glicose e sensibilidade à insulina (15).

4.1 Diabetes tipo 1

Na DT1, a necessidade de insulina é absoluta, sendo esta, portanto a principal abordagem terapêutica, com o objetivo de controlar a hiperglicemia, evitar a cetoacidose e manter níveis aceitáveis de HbA_{1c}. Por este motivo, os indivíduos com diabetes tipo 1 são dependentes da insulina e têm de a administrar diariamente. O controlo implica um conjunto de medições e injeções repetidas ao longo do dia, com o objetivo de conseguir que a terapêutica de substituição insulínica acompanhe as funções fisiológicas. Quanto menor for o número de injeções maior é a adesão à terapêutica, sendo que o tratamento padrão é de 2 injeções diárias (Fig. 4.1) e os locais de administração devem ser alternados dentro da mesma região de forma a evitar o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (16). A Tabela 4.1 representa os tipos de insulina bem como as características farmacocinéticas das mesmas.

A insulina deve ser armazenada no frigorífico antes da sua primeira utilização. Durante a utilização, pode ser mantida à temperatura ambiente. O período em que permanece estável fora do frigorífico varia de acordo com o produto, por isso é importante ler atentamente a bula ou consultar o farmacêutico em caso de dúvidas.

Tabela 4.1 - Tipos de insulinas e suas características farmacocinéticas. Adaptada de [(7)].

Tipo de insulina	Início	Pico	Duração	Exemplos
De ação rápida	15 minutos	1-2 horas	2-4 horas	Aspart, glulisina, lispro
De ação regular ou de curta duração	30 minutos	2-3 horas	3-6 horas	Humano regular
Atuação intermédia	2-4 horas	4-12 horas	12-18 horas	NPH
Ação prolongada	2 horas	Não atinge o pico	Até 24 horas	Degludec, detemir, glargina
Ação ultra-longa	6 horas	Não atinge o pico	36 horas ou mais	Glargina U-300

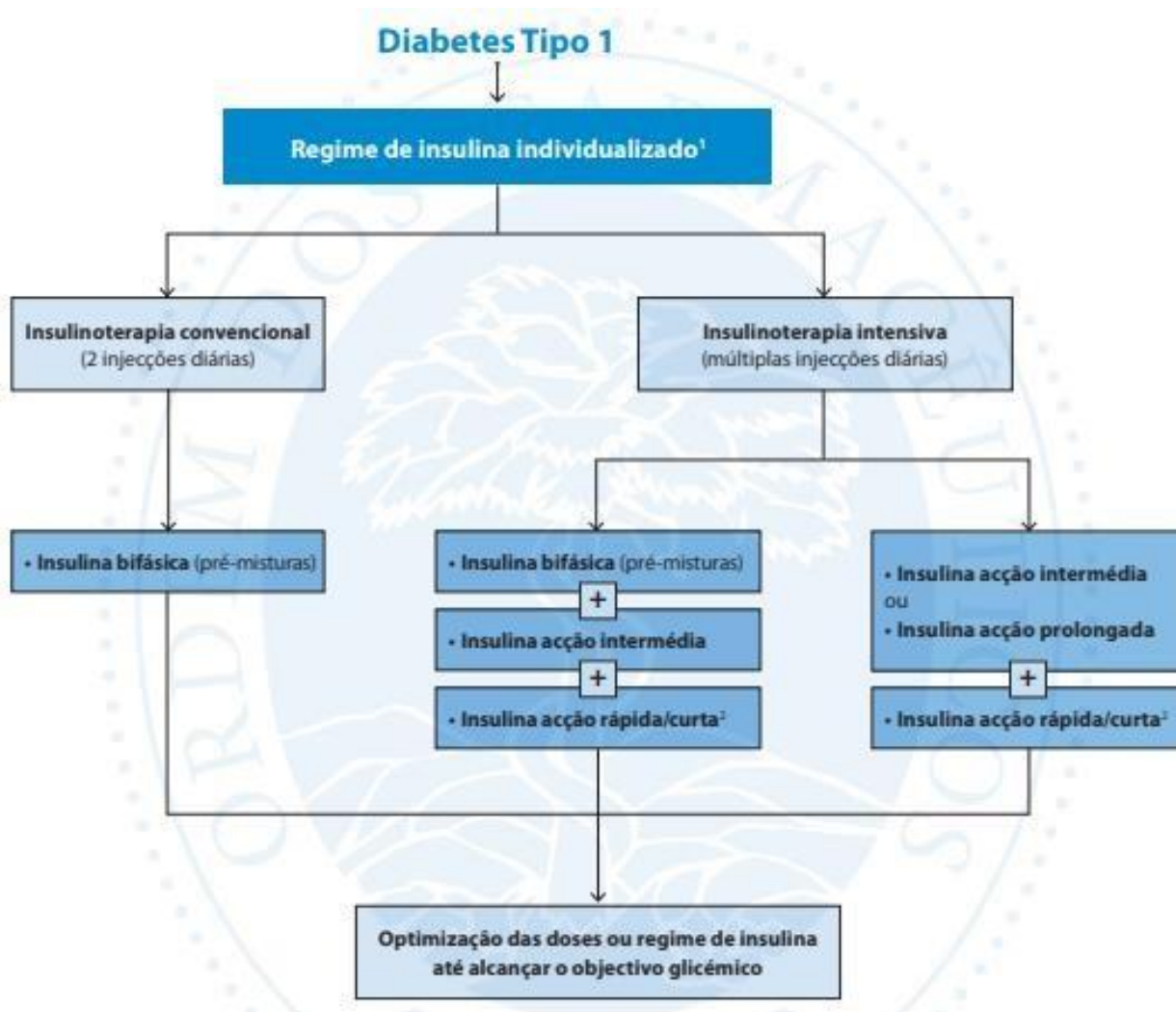


Figura 4.1 Algoritmo de normas de orientação terapêutica para a DT1. Adaptada de [(17)].

Uma auto-monitorização da medição e avaliação da glicémica por parte do doente, a prática de exercício físico e uma dieta adequada são aspetos fundamentais para o controlo glicémico. É importante que todos os doentes saibam reconhecer os sinais de hipoglicemia, como prevenir e tratar. Assim, embora não seja tarefa fácil, os resultados obtidos são substancialmente melhores em doentes dedicados e instruídos quando comparados com doentes que apenas se regem pelo cumprimento da terapêutica farmacológica (assumindo que há, efetivamente, adesão à terapêutica) (16). É fundamental definir para cada doente o objetivo glicémico a atingir, avaliando a HbA1c a cada 3 meses ou de acordo com as necessidades individuais, sabendo que a maioria deve ter os valores < 6,5% (17).

4.2 Diabetes tipo 2

O tratamento farmacológico da DT2 avançou consideravelmente na última década, com a introdução de novas classes de medicamentos que apresentam mecanismos de ação inovadores. A primeira abordagem terapêutica é não farmacológica, envolvendo uma dieta equilibrada e atividade física, e deve ser aplicada em conjunto com todas as opções de tratamento farmacológico posteriores, sendo adaptados às necessidades de cada doente (18).

O tratamento da DT2 passa pela administração de antidiabéticos orais (ADO) a longo prazo, podendo ser necessária insulina. O tratamento de primeira linha da terapêutica oral desta condição é a metformina (pertencente à classe das biguanidas) em monoterapia, sendo que as doses devem ser aumentadas progressivamente até que a dose necessária seja atingida. É aconselhada a sua administração antes ou após as refeições de forma a minimizar intolerâncias gastrointestinais. Trata-se de um medicamento seguro, raramente associado à hipoglicémia, e não provoca ganho de peso, pelo que se torna especialmente benéfico para indivíduos com sobrepeso (18).

Em caso de intolerância à metformina, pode ser escolhida uma outra opção dentro das seguintes classes: sulfonilureias (SULF) (como por exemplo a glipizida, a gliclazida e a gimepirida); as meglitinidas (MEG) (incluindo a repaglinida e a nateglinida); inibidores da α -glicosidade (como por exemplo a acarbose); as tiazolidinedionas (como por exemplo a pioglitazona e a rosiglitazona); inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) (como por exemplo a canagliflozina e a dapagliflozina) e inibidores da dipeptidilpeptidase - 4 (DPP-4) (como por exemplo a sitagliptina) (18).

A escolha do tratamento a ser adicionado à metformina deve ser personalizada e adaptada a cada paciente, levando a ter em consideração diversos fatores como por exemplo o risco de hipoglicémia, a relação custo-efetividade, a presença de doença cardiovascular aterotrombótica ou insuficiência cardíaca crónica; entre outros. Caso o doente não apresente nenhuma destas patologias associadas à DM, a escolha preferencial de tratamento deve ser uma SULF, pelo que, entre as opções, a gliclazida é a preferida (22). Em caso de contra-indicação à utilização de SULF, deve considerar-se a prescrição de um inibidor da α -glicosidade ou um inibidor da DPP-4 (18).

Se o controlo metabólico não tiver sido atingido com terapia dupla (metformina + fármaco de 2ª linha), a escolha da associação preferencial será feita consoante o

objetivo pretendido (Fig. 4.2). Caso o doente não apresente doença cardiovascular aterotrombótica ou insuficiência cardíaca crónica:

- Se o objetivo é uma descida de HbA1c > 1%, deve associar-se insulina;
- Se o objetivo é uma descida de HbA1c < 1%, deve associar-se uma SULF, um inibidor da DPP-4, um inibidor do SGLT2, um agonista do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), uma tiazolidinadiona (como a pioglitazona, exceto em caso de insuficiência cardíaca), ou um inibidor da α -glicosidade. Deve ser tido em conta os fármacos efetuados anteriormente;
- Se o objetivo é uma descida de HbA1c > 1% em doentes com IMC ≥ 35 kg/m², deve associar-se um análogo do GLP-1 que só deve ser continuado caso haja uma diminuição da HbA1c de pelo menos 1% e perda de peso corporal de 3% (18).

5 Prevalência

Estima-se que uma em cada duas pessoas com diabetes não está diagnosticada e que mais de 374 milhões de pessoas correm um risco acrescido de desenvolver DT2 (10). A prevalência da DM tem aumentado significativamente ao longo dos anos, a nível mundial, desde que a estimativa era de 151 milhões de casos em 2000 até 537 milhões para o ano de 2021. Com base nesta informação, a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation – IDF*), estima que, no ano de 2045, 783 milhões de indivíduos sejam diabéticos (19).

Segundo o “Atlas da Diabetes” da IDF, foi feita uma prevalência da DM estimada para o ano de 2021 relativamente a DT1 e DT2, bem como diabetes diagnosticado e não diagnosticado. Estimou-se que, nesse ano, 537 milhões de adultos com idades compreendidas entre 20 e 79 anos em todo o mundo tivessem diabetes (19).

De acordo com a IDF, a prevalência de DM está a aumentar em todo o mundo. A Fig. 4.3 mostra o número estimado de adultos no mundo, entre os 20 e os 79 anos de idade, com diabetes em 2021 (19).

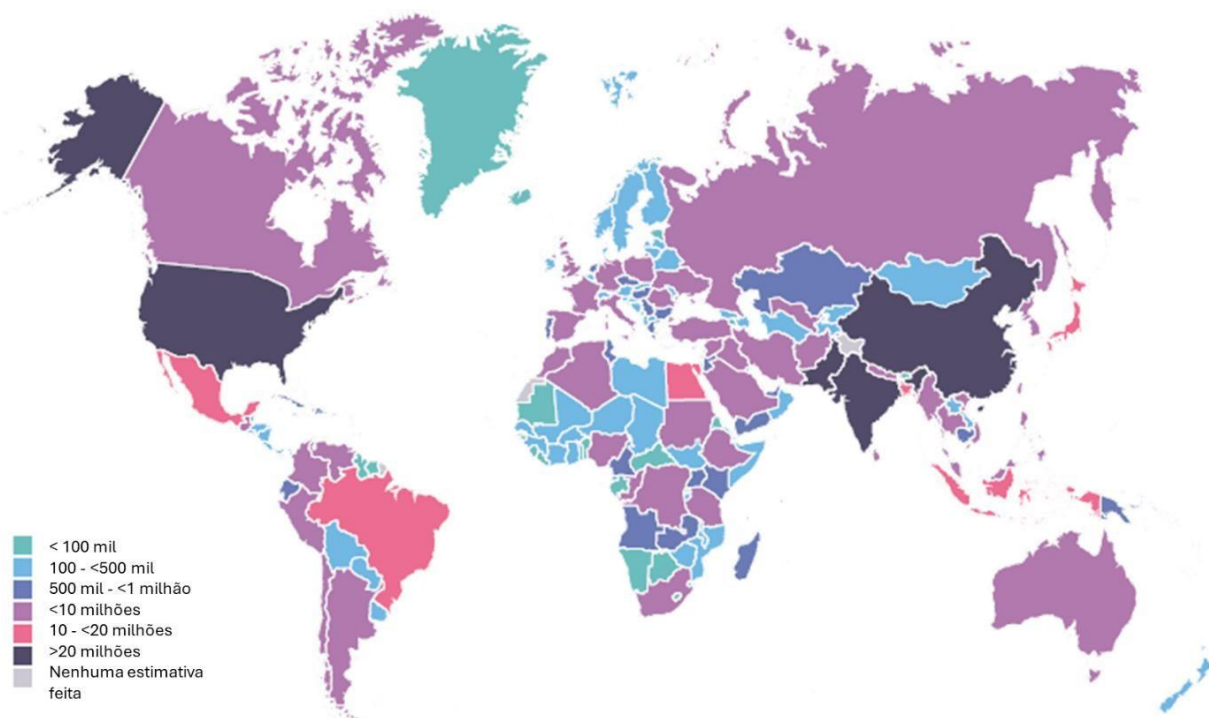


Figura 4.23 Número total estimado de adultos (20-79 anos) com diabetes em 2021. Adaptada de [(19)].

A nível europeu, a IDF projeta um aumento na prevalência da DM de 13% até 2045, tendo em conta que em 2021 era de 9,2%. Com base no estudo feito em 2021, a Europa apresentava o maior número de crianças e adolescentes com DT1 bem como a maior incidência anualmente (19).

6 Complicações da Diabetes

A DM está associada ao risco de desenvolvimento de complicações decorrentes das suas alterações metabólicas características. Essas complicações podem ser de natureza aguda, aparecendo de forma rápida em questão de horas ou dias, ou crónicas, evoluindo de maneira silenciosa ao longo dos anos.

As principais complicações agudas desta patologia são a hipoglicemia, a hiperglicemia e a cetoacidose diabética. A hipoglicemia é caracterizada por níveis de glicose no sangue iguais ou inferiores a 70 mg/dl e pode ser causada por excesso de insulina ou ADO, redução na ingestão de hidratos de carbono ou aumento da atividade física. A hiperglicemia, por sua vez, é caracterizada pelo aumento da glicose no plasma e pode ocorrer devido a doses insuficientes de insulina, esquecimento de uma dose, doenças (especialmente infeções), consumo excessivo de hidratos de carbono ou situações de stress. A hiperglicemia prolongada é a principal responsável pelas complicações crónicas e, se não for controlada, pode progredir para cetoacidose diabética. A cetoacidose diabética ocorre maioritariamente na DT1, mas também pode ocorrer na DT2 devido a stress metabólico causado por doença aguda ou infeção. Esta condição é caracterizada pela deficiência de insulina, resultando no aumento da glicose sanguínea. Com a incapacidade das células de absorverem a glicose, o processo de lipólise é intensificado, o que leva à maior produção de corpos cetónicos. Esses corpos cetónicos são tóxicos para o organismo e são eliminados pelos rins e pulmões, causando um odor característico na urina e na respiração. Os sintomas incluem confusão, polidipsia, dificuldade em respirar, vómitos e dor abdominal (20).

Relativamente às complicações graves associadas à DM, estas podem ocorrer tanto ao nível dos pequenos vasos sanguíneos originando retinopatia, nefropatia (danos nos pequenos vasos sanguíneos dos rins) e neuropatia (alteração da função sensorial). Como consequência da neuropatia periférica, pode resultar o pé diabético que é o principal motivo de hospitalizações e responsável por uma grande percentagem de

amputações. Assim, é de extrema importância que se faça o rastreio sistemático do pé diabético de forma que se consiga diminuir o número de amputações dos membros inferiores, levando a melhorias na qualidade de vida (21). As complicações associadas à DM também podem ser lesões em vasos sanguíneos de calibre maior podendo manifestar-se a nível cardiovascular, cerebral, dos membros inferiores e em hipertensão arterial (HTA). Pode afirmar-se que as complicações cardiovasculares são a principal causa de mortalidade em doentes com DM (22).

Também o stress oxidativo, induzido por espécies reativas de oxigénio, está diretamente envolvido na função das células durante o desenvolvimento desta patologia e das complicações relacionadas à hiperglicemia (23). Numa revisão de Darenskaya *et al.*, os autores descrevem que as estratégias terapêuticas modernas para o tratamento da DM devem incluir novos métodos de administração de antioxidantes, bem como a síntese de agentes que afetam as fontes de espécies reativas de oxigénio e a modulação de expressão genética (24).

Vários estudos sugerem que, juntamente com a variabilidade da glicose, também a variabilidade de outros fatores de risco, como a pressão arterial (PA), os lípidos plasmáticos, a frequência cardíaca (FC), o peso corporal (PC) e o ácido úrico sérico, podem desempenhar um papel no desenvolvimento de complicações na DM (25).

A qualidade de vida em doentes com DM é reduzida pelo que estes devem ser submetidos a um controlo frequente. A implementação de acompanhamentos regulares e monitorizações contínuas desta condição, pode resultar em possíveis alterações no regime terapêutico e reeducação para um estilo de vida mais saudável, pelo que é possível que os doentes consigam atingir os valores glicémicos pretendidos e, conseqüentemente, os resultados de tratamento desejados (22).

7 Uva

As uvas e os seus derivados, apesar das diferenças geográficas, são ingredientes alimentares comuns em todo o mundo, especialmente nos países mediterrâneos. Esta fruta é uma fonte rica de compostos fenólicos que diferem quantitativamente entre si, sendo a maioria das suas propriedades bioativas conservadas nas passas e no sumo da uva (26).

Tem-se verificado um aumento global progressivo da produção de uva de 65 milhões de toneladas em 2000 para 73,3 milhões de toneladas em 2017, sendo que relativamente às uvas de mesa houve um aumento de 15,7 milhões de toneladas em 2000 para quase 27 milhões de toneladas em 2014. Esta progressão no consumo de uva até há 10 anos mostrou diferenças significativas e resultados notáveis a nível do desempenho cognitivo, pelo que esta fruta se tornou um objeto de estudo de maior interesse (26).

O vinho possui uma variedade de polifenóis, sendo resveratrol o seu composto de maior interesse, devido às suas propriedades biológicas. A presença de etanol no vinho ajuda à absorção dos polifenóis, contribuindo assim para a sua biodisponibilidade. Antes desta absorção, os polifenóis devem ser hidrolisados por enzimas intestinais ou pela microbiota intestinal, e só depois é que passam pelo metabolismo intestinal e hepático. Não foram registados efeitos adversos dos polifenóis derivados de consumos atualmente associados a uma dieta normal, no entanto, os suplementos para proteção da saúde à base destes compostos devem ser utilizados com precaução, uma vez que não foi definida uma dose segura (27).

Numa revisão de Guilford. *et al.*, os autores descrevem que o consumo regular e moderado de vinho, especialmente vinho tinto, tem sido associado a benefícios para a saúde. Estudos clínicos e trabalhos realizados com modelos animais indicam que o vinho pode proteger contra doenças cardiovasculares, aterosclerose, hipertensão, certos tipos de cancro, DM, distúrbios neurológicos e síndrome metabólica (28). Uma revisão mais recente de Hrelia *et al.*, pretendeu reavaliar a relação entre o tipo e a dose de bebida alcoólica e a redução ou aumento do risco de diversas doenças. Foi defendido que o vinho difere de outras bebidas alcoólicas e o seu consumo moderado ajuda a diminuir o risco de doenças crónicas degenerativas, estando diretamente associado a benefícios para a saúde, especialmente quando incluído num modelo de dieta mediterrânica (29).

7.1 Composição química

A uva tem vindo a ser alvo de atenção científica nos últimos anos devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, podendo atuar na inibição de doenças como o cancro, diabetes e doenças inflamatórias e neurodegenerativas. A grainha desta

fruta tem grandes quantidades de polifenóis, como flavonoides, que atuam como potentes antioxidantes (30).

Os compostos fenólicos são substâncias que possuem pelo menos um anel aromático, no qual, pelo menos um hidrogénio é substituído por um grupo hidroxilo. Estes compostos químicos pertencem a um grupo heterogéneo e podem ser divididos em dois grandes grupos: os flavonóides, subdivididos em flavonas, flavan-3-ol, flavonóis, flavanonas, isoflavonas e antocianidinas (Fig. 7.1), e os não flavonoides, que compreendem os grupos dos ácidos fenólicos, lignanos e estilbenos. Vários fatores, como condições ambientais (por exemplo a luz, disponibilidade de água e temperatura), hormonas (por exemplo, ácido jasmónico) e lesões físicas, influenciam a expressão dos genes envolvidos na biossíntese de flavonoides, levando a alterações na sua disponibilidade (31). Neste estudo apenas nos interessa abordar os flavonoides, mais especificamente as proantocianidinas, formadas pela condensação de monómeros flavan-3-ol (Fig. 7.1), pois são os compostos que aparentam ter efeitos biológicos, incluindo na DM.

No entanto, é importante esclarecer que o conteúdo dos polifenóis pode ser afetado por ambientes adversos, como o pH, a luz e a temperatura baixas. Todos estes são fatores que podem justificar qualquer redução na capacidade bioativa destes compostos. Além disso, deve ser tido em consideração que os subprodutos alimentares são frequentemente tratados pela indústria como resíduos, pelo que o seu teor em compostos fenólicos também pode sofrer alterações (32).

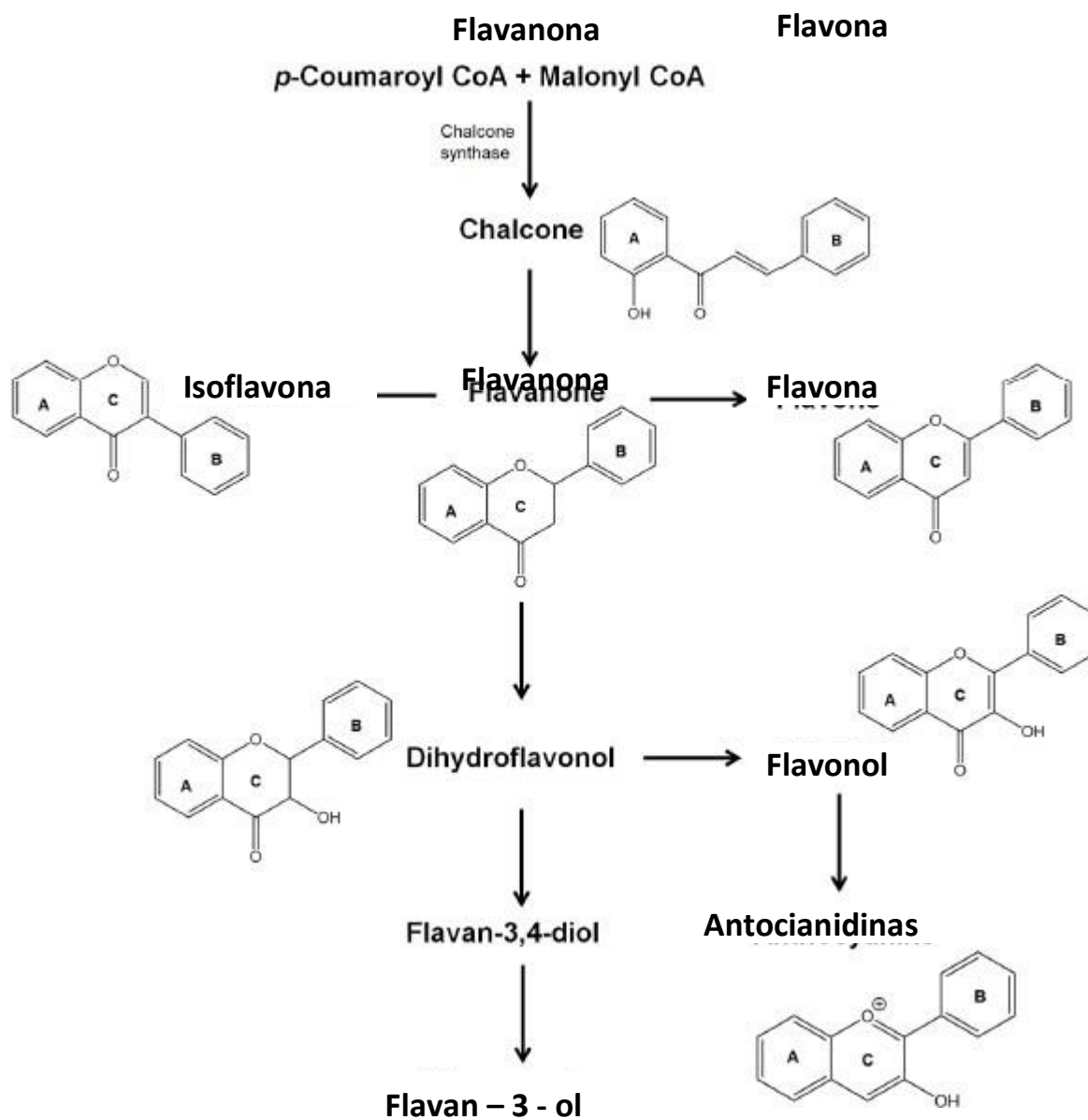


Figura 7.1 Biosíntese flavonóide. Adaptada de [(31)].

8 Proantocianidinas

Conforme mencionado anteriormente, os flavonoides são divididos em diversas subclasses, uma delas sendo a flavan-3-ol. A condensação de unidades de flavan-3-óis resulta na formação de proantocianidinas. Dependendo do número de repetições dessas unidades, elas podem ser classificadas como oligoméricas (até 6 unidades) ou poliméricas (mais de 6 unidades). Os monómeros estão geralmente ligados entre si por dois tipos de ligações: o átomo de carbono de um monómero liga-se a outro átomo de

carbono do monómero seguinte (proantocianidinas do tipo B); o átomo de carbono de um monómero liga-se a outro átomo de carbono do monómero seguinte e há uma segunda ligação entre os 2 monómeros que se faz entre um átomo de carbono de um monómero a um átomo de oxigénio do segundo monómero (proantocianidinas do tipo A) (Fig. 7.2) (33).

As flavan-3-óis monoméricas são absorvidas no intestino delgado, onde são amplamente metabolizadas e vão para a circulação sistémica. Vários estudos humanos e animais indicam que as flavan-3-óis oligomérica e polimérica não são absorvidas. A maioria das estruturas oligoméricas atinge o intestino grosso inalterado, e aí a microbiota do cólon cataboliza-as, produzindo vários ácidos fenólicos que são absorvidos pelo sistema circulatório e excretados na urina (34).

As proantocianidinas são compostos encontrados em frutas e nos seus derivados, como sumos e compotas, bem como nas cascas e sementes de frutas e vegetais. As proantocianidinas do tipo B são abundantes em uvas, mirtilos, cacau e maçãs, enquanto as ameixas, abacates, amendoins, caril, canela e arandos são identificados como potenciais fontes de proantocianidinas do tipo A. O conteúdo total das proantocianidinas e a distribuição de oligómeros e polímeros em diferentes plantas variam muito (35).

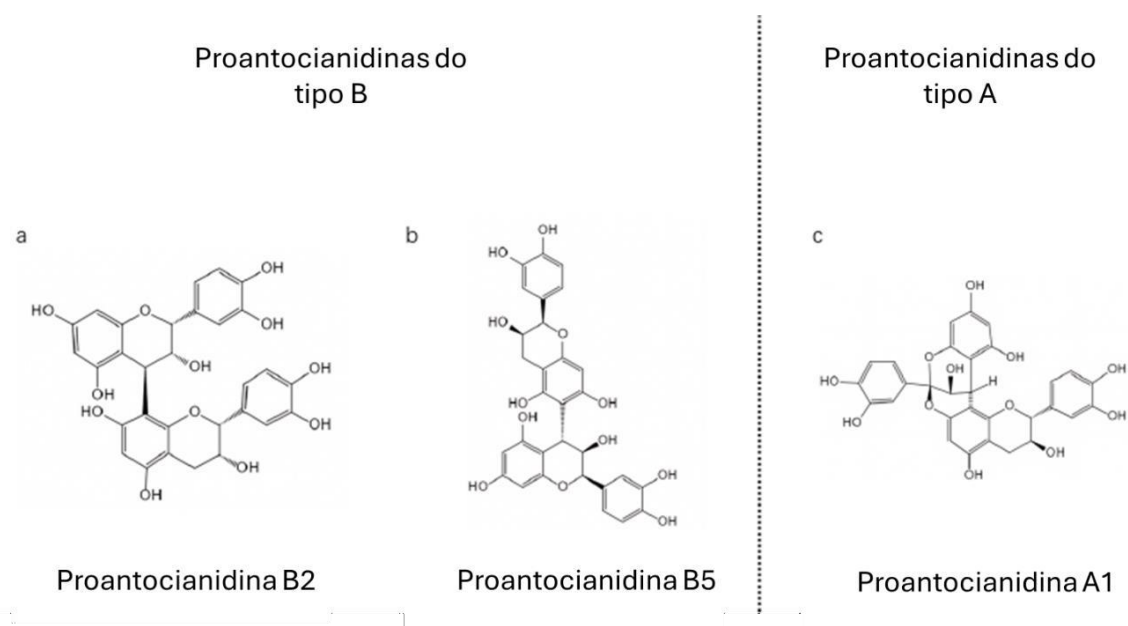
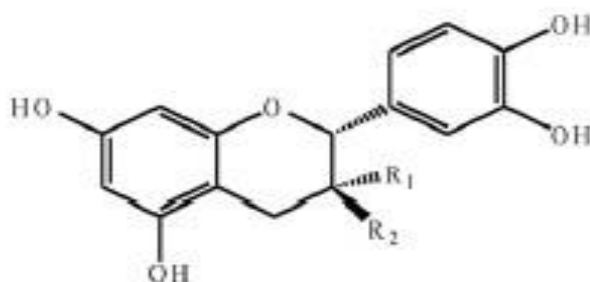


Figura 8.1 Estrutura molecular das proantocianidinas do tipo A e do tipo B ((a) proantocianidina B2, (b) proantocianidina B5, (c) proantocianidina A1)). Adaptada de [(33)].

De acordo com o padrão de substituição e o grau de oxidação, as proantocianidinas podem ser classificadas principalmente como procianidinas, prodelfinidinas e propelargonidinas. Assim, as principais proantocianidinas presentes nas uvas e nos vinhos são as procianidinas. As funções fisiológicas destas variam consoante a sua estrutura, como a posição da ligação interflavonóide e o seu grau de polimerização. O seu esqueleto básico consiste num anel flavonoide fenólico C6-C3- C6, e as diversidades estruturais destes compostos dependem do tipo de unidade flavan-3-ol, do tipo de ligação entre essas unidades, a configuração espacial e a modificação dos grupos hidroxilo (35).

As procianidinas são misturas de oligómeros (procianidinas com baixo grau de polimerização) e polímeros (procianidinas com elevado grau de polimerização) que consistem nos monómeros (+) catequina e (-) epicatequina (Fig. 7.3) (35).



(+) Catequina: $R_1=H$, $R_2=OH$

(-) Epicatequina: $R_1=OH$, $R_2=H$

Figura 8.2 Estrutura de (+) catequina e (-) epicatequina.

Com base em estudos disponíveis, os procianidinas e os alimentos com elevadas concentrações destes compostos, têm excelentes efeitos biológicos contra a DM, por exemplo, os efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, anti-obesidade, antidiabéticos, cardioprotetores e neuroprotetores. A Fig. 7.4 tenta mostrar de forma esquemática os benefícios das procianidinas para a saúde humana. Desta forma, estes compostos têm atraído a atenção não só da indústria alimentar, mas também de organizações de saúde devido aos seus potenciais benéficos para a saúde (36).

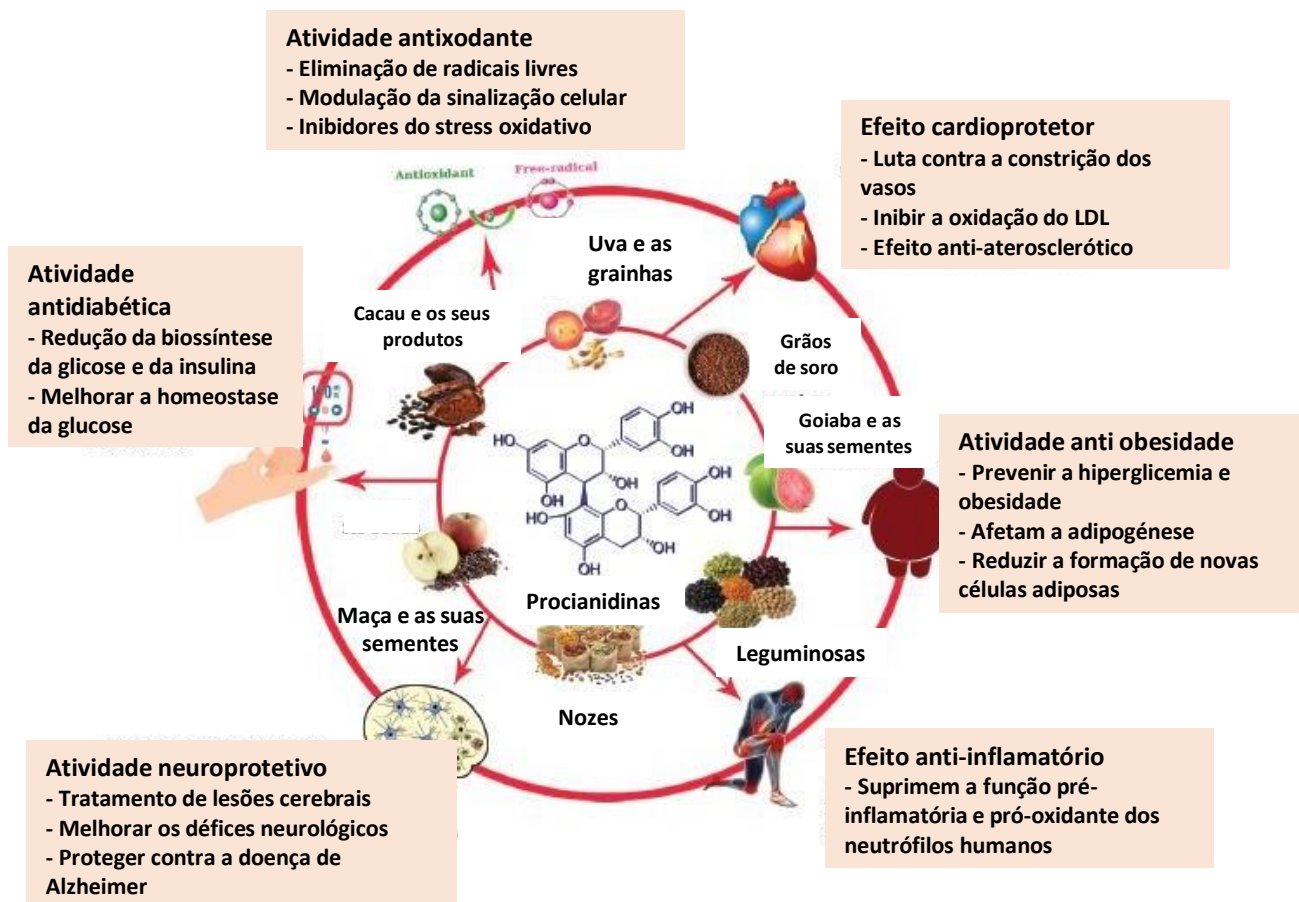


Figura 8.3 Efeitos das procianidinas contra doenças metabólicas. Adaptada de [(36)].

Uma revisão de Fraga *et al.*, serviu como discussão acerca do conhecimento, até à data, da capacidade dos flavan-3-óis monoméricos (como a (-) epicatequina e a (+) catequina) na modulação da sinalização celular. As procianidinas de maior dimensão e não absorvíveis podem regular a sinalização celular, interagindo com proteínas e lípidos da membrana celular, induzindo assim a alterações na biofísica da membrana e modulando a produção oxidante. Acredita-se que o número de monómeros, a sua conformação química e ligação, a estrutura tridimensional e o tipo de monómeros que formam as procianidinas têm um grande impacto na capacidade destas moléculas para regular a sinalização celular (37).

8.1 Perfil cinético das procianidinas

Para revelar os efeitos biológicos “in vivo” das procianidinas, é importante compreender a sua absorção, metabolismo e eliminação no organismo. Foi reportado que após a administração oral de procianidinas, a sua decomposição depende

principalmente do valor do pH do estômago durante a digestão gástrica. Além disso, o grau de polimerização das procianidinas tem um grande impacto no destino ao longo do organismo, que pode ser caracterizado por fraca absorção através da barreira intestinal, bem como metabolismo limitado através da microbiota intestinal. Descobriu-se ainda que os polímeros e oligômeros de procianidinas com grau de polimerização superior a 4 não são diretamente absorvidos no intestino delgado, embora tenham sido detetadas menos quantidade de monómeros e dímeros deste composto no plasma. Em vez disso, pode ser catabolizado pela microbiota intestinal em ácidos fenólicos que depois podem ser eliminados nas fezes ou absorvidos (Fig. 7.5) (36).

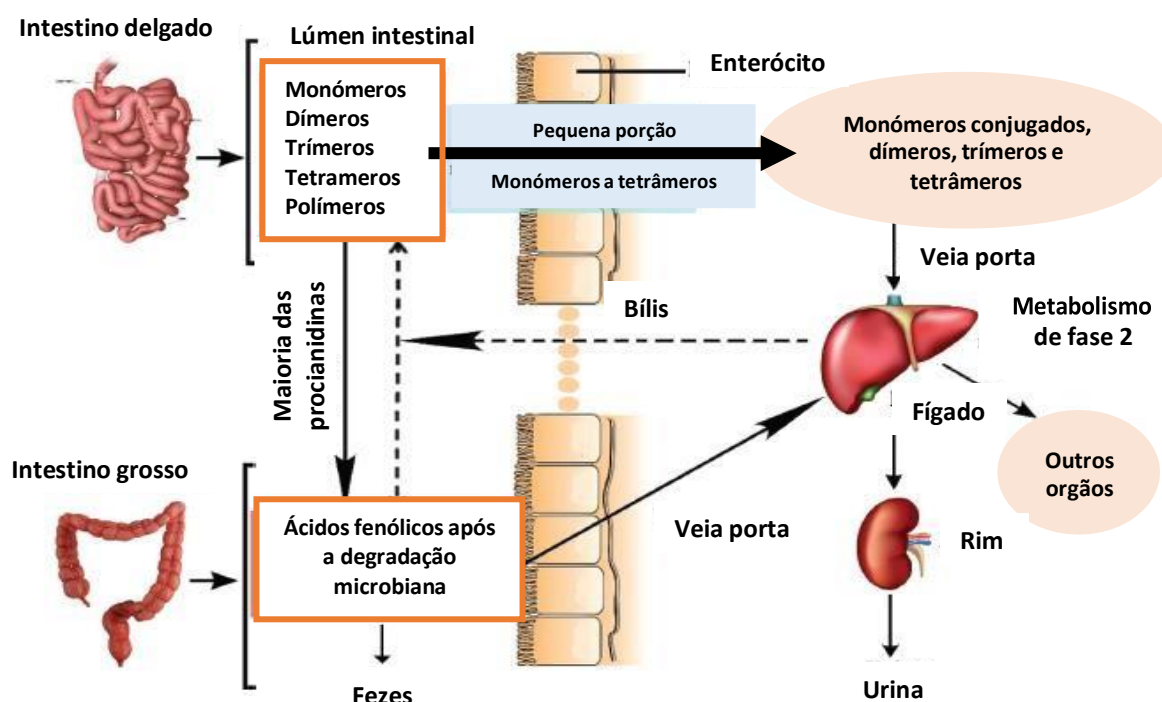


Figura 8.4 Diagrama esquemático de órgãos envolvidos de absorção e metabolismo das procianidinas. Adaptada de [(36)].

9 Estudos científicos

O interesse crescente no potencial da uva, particularmente da sua grainha e dos seus derivados na área da saúde, levou a que se tenha feito uma breve revisão sobre o tema e que se apresenta de forma sumária na presente monografia. Para tal, foi feita

uma pesquisa e análise ponderada e detalhada de estudos, feita até dia 15 de maio de 2024 através do web of science com a seguinte chave: *grape seeds procyanidins and diabetes*, que pudessem validar esta revisão bibliográfica. Com esta chave saíram 49 referências. A base de dados PubMed também foi uma ferramenta útil. Ao longo desta revisão bibliográfica foram abordados artigos que continham informação de *grape seed and proanthocyanidins and diabetes*. Destes, 18 são investigações realizados *in vivo*, 4 são estudos *in vitro* e 6 são ensaios clínicos.

9.1 Estudos *in vivo*

Um estudo de Xin Li *et al.*, visou procurar uma nova fonte de proantocianidinas para a prevenção e tratamento da DT2. Foi então analisado o conteúdo total de proantocianidinas, a atividade antioxidante e antidiabética de sete plantas comuns da família de *Polygonaceae* e comparadas com sementes de uva como controlo, sendo a *Fagopyrum dibotrys* a espécie selecionada como material para um estudo mais aprofundado porque tinha o maior teor total de proantocianidinas e atividades antioxidante e antidiabética mais fortes e semelhantes aos da semente da uva. Aquela planta cresce principalmente na zona temperada norte e está amplamente distribuída na China, Cazaquistão, Rússia, Ucrânia e outras regiões. A espécie *F. dibotrys* (que contém flavonóides, fenóis, triterpenos, ácidos gordos e esteroides) tem um elevado valor nutricional e importância na saúde, e o seu rizoma já tem historial de ser utilizado por ter atividade anti-tumoral e anti-inflamatória na China (38).

No estudo de Carme Grau-Bové *et al.*, foi testada a eficácia das procianidinas derivadas da grainha da uva (PDGU) em ratas. Relativamente ao extrato de PDGU, este foi proveniente de Dax, França, e apresentava um teor total de proantocianidinas de 76,9%. Na primeira parte desta experiência (que durou 10 dias), as PDGU forma dissolvidas em água corrente e administradas por via oral a um grupo de 24 animais com 21 meses de idade na dose de 500 mg PDGU/kg de peso corporal. Por outro lado, um grupo de 10 ratas com 2 meses de idade (jovens) e um grupo de 27 ratas com 21 meses de idade receberam um volume equivalente apenas de água corrente. Após o tratamento, 34 animais (13 dos quais pertenciam ao grupo com 21 meses de idade, 11 do grupo que foi pré-tratado com PDGU e 10 do grupo de ratas jovens com 2 meses de idade) entraram na segunda parte do estudo, que consistiu mantê-los durante 75 dias em dieta alimentar para avaliar os efeitos a longo prazo (39).

Relativamente aos resultados obtidos, verificou-se um aumento percentual no peso corporal dos ratos jovens por estarem a passar por um período de crescimento. Nos animais com 21 meses, apesar de apresentarem um peso corporal semelhante, a percentagem de adiposidade visceral foi significativamente menor nos animais pré-tratados com PDGU. Em relação às hormonas do pâncreas, a insulina plasmática e o glucagon aumentaram bastante com o processo de envelhecimento e o pré-tratamento com PDGU limitou o aumento de insulinemia (taxa de insulina sanguínea). O pré-tratamento com PDGU não evitou o aumento da resistência à insulina provocado pelo processo de envelhecimento, no entanto, verificou-se que o grupo pré-tratado apresentou uma resposta pancreática normalizada relativamente ao grupo de ratos com 21 meses. Relativamente à relação glucagon/insulina, o grupo pré-tratado com PDGU apresentou claramente uma proporção mais elevada (39).

De acordo com a investigação de Baigest *et al.*, foi estudado o efeito das proantocianidinas extraídas da grainha da uva em ratos alimentados com uma dieta rica em gorduras, sendo o primeiro estudo realizado sobre o efeito destes flavonóides no proteoma hepático de ratos que sofriam síndrome metabólica. Um grupo de ratos foi alimentado com uma dieta rica em gordura durante 13 semanas, e a um grupo de animais foi adicionado o tratamento com uma dose diária de PDGU (25 mg/kg de peso corporal) nos últimos 10 dias (dieta rica em gorduras + PDGU). A dieta rica em gorduras provocou um excesso de peso e fígado gordo, dislipidemia e sobre-expressão de genes-chave envolvidos na lipogénese e montagem das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL, do inglês *very low-density lipoproteins*), enquanto o tratamento com PDGU demonstrou corrigir essa dislipidemia e reprimir genes que controlam a lipogénese hepática. Estas descobertas foram corroboradas com uma extensa lista de proteínas que descrevem a indução da glicogénese hepática, da glicólise e síntese de ácidos gordos e triglicéridos na dieta rica em gorduras, sendo que se observou o padrão oposto em grande parte dos animais tratados com PDGU (40).

O aumento da expressão de algumas enzimas envolvidas na glicogénese [como a UGP2 (do inglês, *UDP-glucose pyrophosphorylase 2*) e GBE1 (do inglês, *1,4- α -glucan branching enzyme 1*)], na glicólise [piruvato quinase (PK)], na síntese da fosfatase alcalina (FA) (como a ACLY (do inglês, *ATP citrate lyase*) e FASN (do inglês, *fatty acid synthase*)], na síntese de nicotinamida adenina dinucleotídeo [(NAD) + NADH (NAD reduzido) (como a transaldolase 1 (TALDO1)] e na síntese do glicerol [como a glicerol-3-fosfato desidrogenase (GDP1L)] reforçou e demonstrou que a síntese do

glicogénio e *de novo* lipogénese foram induzidas nos fígados dos ratos alimentados com uma dieta rica em gorduras. O tratamento com PDGU pareceu reverter este efeito, modificando a expressão de PK, fosfoenolpiruvato carboxiquinase 2 (PCK2), ACLY, Acetil-CoA carboxilase (ACC), FASN, glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), 6-fosfogluconato desidrogenase (PGD), enzima málica (ME1) e GPD1L no sentido contrário. Da mesma forma, verificou-se a β -oxidação seria induzida em ratos alimentados com a dieta rica em gorduras de acordo com a expressão da butyryl-CoA synthase 1 protein (BUCS1) e reduzido pelo tratamento com PDGU para os ácidos gordos de cadeia curta e média, enquanto os ácidos gordos de cadeia longa seriam ativamente oxidados em animais alimentados com a dieta rica em gorduras + PDGU. Assim, demonstrou-se que as PDGU têm um efeito mais amplo do que se pensava anteriormente no que toca à reversão dos sintomas da síndrome metabólica (40).

No estudo de Griffin *et al.*, foram avaliados os efeitos preventivos do extrato da grainha da uva (EGU) e da suplementação de flavonol de extrato de casca de pinheiro (ECP), com um grau de polimerização significativamente diferente de flavanol, no contexto de uma dieta à base de gorduras altas. O principal objetivo deste estudo foi então determinar se os flavanos de diferentes tamanhos têm diferentes atividades preventivas contra a obesidade induzida pela dieta e intolerância à glicose. Esta experiência teve uma duração de 13 semanas, onde foram utilizados vários grupos de animais: um grupo de controlo negativo (alimentados à base gorduras saturadas), um grupo de controlo positivo (alimentado à base de gorduras insaturadas), um grupo experimental utilizando EGU (alimentado por gorduras insaturadas + EGU), um grupo experimental utilizando ECP (alimentado por gorduras insaturadas + ECP) combinado com gorduras insaturadas + EGU, e um grupo experimental de ECP doseado com base nos flavanos totais (41).

No estudo, os autores verificaram que o grupo suplementado com EGU ganhou significativamente mais peso do que o grupo de controlo, podendo ter sido justificado pela polifagia. No entanto, apesar de os resultados deste estudo no que diz respeito ao aumento de peso e aos níveis de glicose no sangue em jejum dos grupos de tratamento em comparação com o grupo de controlo positivo não terem sido consistentes com as expectativas, conseguiu observar-se que todos os grupos tratados com flavanol conseguiram reduzir significativamente a interleucina-6 (IL-6), uma citosina pró-inflamatória que ajuda no combate à infeção, em comparação com o grupo de controlo, sendo que o grupo experimental tratado com EGU exibiu os níveis de IL-6 mais baixos.

É importante realçar que se verificou uma redução significativa da inflamação, independentemente da obesidade nos grupos de tratamento, o que pode sugerir que o impacto destas pequenas diferenças ao longo da vida pode fazer uma melhoria significativa na qualidade de vida (41).

O resveratrol foi reconhecido como o principal fator responsável pelas propriedades benéficas do vinho tinto. Assim, o estudo de Raškovic 2019, foi feito com o objetivo de examinar o efeito da suplementação de resveratrol, utilizando um produto comercialmente disponível, em ratos com dislipidemia induzida ou DT2. Esta indução de DM foi feita através da combinação frutose + estreptozotocina, sendo esta última comumente utilizada para produzir diabetes. A estreptozotocina é captada pelas células pancreáticas produtoras de insulina que contêm transportadores de glicose, GLUT-2, e que não expressam esse transportador por serem resistentes à estreptozotocina. Já a indução da dislipidemia foi feita através da alimentação à base de dieta padrão de pellet + colesterol (42).

O protocolo experimental consistiu em formar 6 grupos experimentais: ratos de controlo tratados com solução salina, durante trinta dias, alimentados com dieta padrão de *pellet*; ratos de controlo tratados com suplemento alimentar à base de resveratrol (20 mg/kg) em solução aquosa por via oral, durante 30 dias, alimentados com dieta padrão de *pellet*; ratos diabéticos alimentados com dieta padrão de *pellet* + 10% de frutose em água potável; ratos diabéticos alimentados com dieta de *pellet* padronizada + 10% de frutose em água potável, tratados com suplemento alimentar à base de resveratrol (20 mg/kg) em solução aquosa por via oral, durante 7 dias; ratos com dislipidemia alimentados com uma dieta padrão de *pellet* + colesterol, tratados com solução salina, durante 30 dias; e ratos com dislipidemia alimentados com uma dieta padrão de *pellet* + colesterol, tratados com suplemento alimentar à base de resveratrol (20 mg/kg) em solução aquosa por via oral, durante 30 dias. No último dia da experiência foi feita uma prova PTGO, e verificou-se que o grupo de animais com DT2 e dislipidemia induzidas tratados com resveratrol melhorou a tolerância à glicose (42).

Em Raškovic *et al.*, o tratamento com suplemento à base de resveratrol mostrou melhorar o controlo glicémico em animais diabéticos e diminuiu significativamente os níveis séricos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do inglês *low-density lipoproteins*), e triglicéridos, aumentando simultaneamente os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL, do inglês *high-density lipoproteins*), em animais com dislipidemia. Relativamente ao peso corporal, embora não se tenha verificado uma

redução significativa, todos os três grupos que receberam suplementação tenham ganho menos peso quando comparados com os seus respetivos grupos de controlo (42).

Um estudo de Ye Ding *et al.*, veio sugerir que as PDGU podem ter potencial terapêutico auxiliar na disfunção e morte de células β pancreáticas na DT2. Nesta experiência, um grupo de ratos foi induzido através de injeções de 25 mg/kg de estreptozotocina e oito semanas de dieta rica à base de hidratos de carbono/gorduras altas. Foram feitas PTGOs que mostraram aumentos significativos nos valores de glicose plasmática basal nos grupos de animais diabéticos comparativamente com o grupo de controlo normal. Este estudo sugeriu que a disfunção e morte de células β pancreáticas na DT2 podem dever-se, em parte, ao stress do reticulo endoplasmático das mesmas. Este stress parece ser causado pelas proteínas de insulina mutantes mal dobradas, uma vez que a pró-insulina (produzida nas células β das ilhotas e é clivada em insulina e peptídeo C) representa até 20% do mRNA total e 30-50% da síntese total de proteínas em células β pancreáticas. As PDGU mostraram aliviar esse stress, possivelmente através da restauração e dilatação do retículo, e inibição de alguns marcadores de tensão do mesmo (43).

Num estudo de Haufe *et al.*, foi investigado o mecanismo de ação dos polifenóis da uva em pó e explorou os efeitos do consumo da mesma em ratinhos normoglicémicos e pré-diabéticos. Um dos objetivos desta experiência foi determinar o papel desempenhado pelo GLP-1 na resposta glicémica à glicose oral após o consumo de uva. Este é uma hormona alimentar que aumenta a secreção de insulina após o consumo de hidratos de carbono, e o aumento da secreção de GLP-1 pode ser responsável por alguns dos efeitos benéficos no controlo glicémico após o consumo de flavanol. Verificou-se que o consumo de uva reverteu os efeitos glicémicos do antagonismo do recetor GLP-1, mostrando que este consumo pode ser capaz de melhorar a sinalização prejudicada deste recetor e restaurar o controlo glicémico. A exendina-3, é um antagonista potente do GLP-1, foi utilizada neste estudo para inibir a sinalização do mesmo de forma a provocar uma desregulação na secreção de insulina. No grupo de animais que foi tratado com açúcar, o antagonismo do recetor GLP-1 pela exendina-3 causou um aumento significativo da glicose no sangue após uma PTGO em comparação com o veículo salino de controlo. No entanto, quando o pó de uva foi co-administrado com a PTGO, após o antagonismo do recetor GLP-1 pela exendina-3, as concentrações de glicose no sangue foram significativamente reduzidas em comparação com o controlo combinado com açúcar (também antagonizado pela

exendina-3). Esta descoberta sugere que o consumo de uvas pode ser explorado para melhorar a homeostasia da glicose (44).

A cardiomiopatia diabética é uma das principais complicações da DM e o stress oxidativo parece desempenhar um papel substancial. As PDGU são conhecidas pelo seu efeito antioxidante na DM, no entanto ainda pouco se sabe sobre o mecanismo. Assim, um estudo de Luan *et al.*, explorou os alvos moleculares das PDGU, mais especificamente da procianidina B2, em ratos, através da proteômica quantitativa. Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo diabético não tratado e um grupo tratado com PDGU (30 mg/kg de peso corporal), diluídas em solução salina administrada via intra-gástrica, durante 10 semanas. Observou-se que as PDGU impediram significativamente a obesidade nos ratinhos e diminuíram também os níveis de triglicéridos e de colesterol total. A hipertrofia miocárdica foi suprimida pelas PDGU e, embora os níveis de glicose não tenham sofrido uma diminuição significativa, foi observada uma tendência para reduzir os níveis de glicose, sugerindo que o efeito protetor cardíaco das PDGU pode ser independente do controlo glicémico (45).

Um estudo de Zhaoxia Wu *et al.*, teve como objetivo avaliar o efeito das procianidinas presentes na grainha da uva com diferentes graus de polimerização na glicemia, nos lípidos e no stress oxidativo hepático em ratos diabéticos. A DM foi induzida utilizando estreptozotocina, e os efeitos nos níveis de glicose no sangue, nos lípidos séricos e no stress oxidativo foram avaliados e comparados com os níveis dos animais que não receberam tratamento, os que receberam tratamento antidiabético padrão ou que não tinham diabetes. Os animais receberam um suplemento oral diário de PDGU com diferentes graus de polimerização durante seis semanas, e os vários parâmetros em estudo foram avaliados semanalmente. Não se verificaram diferenças significativas entre a suplementação com procianidinas presentes na grainha da uva com diferentes graus de polimerização, mas a utilização de PDGU teve um efeito semelhante ao nível da glicose no sangue como a metformina. Ao nível dos lípidos, as concentrações séricas de triglicéridos, de colesterol total e LDL diminuíram significativamente, e a concentração de HDL aumentou consideravelmente no grupo de animais tratado com procianidinas oligoméricas em comparação com o grupo de animais diabéticos não tratados (46).

De uma forma geral, em Zhaoxia Wu *et al.*, a suplementação com procianidinas presentes na grainha da uva demonstrou um efeito positivo nos níveis de glicose no sangue, para além da redução dos níveis de triglicéridos, de colesterol total e LDL,

aumentando o nível de HDL, modulando assim o efeito da dislipidemia. Muitos antidiabéticos disponíveis têm efeitos secundários, como a disfunção hepática e/ou renal, e em comparação, as procianidinas oligoméricas (naturalmente derivadas das plantas) demonstraram propriedades eficazes e baixa toxicidade podendo ser uma opção fitoquímica promissora na redução do stress oxidativo induzido pela hiperglicemia e ajuda na prevenção e tratamento da DM (46).

Foi feito um estudo por Vargas *et al.*, que teve como objetivo avaliar os efeitos de um tratamento com extrato de procianidinas da grainha da uva, de um programa de exercício físico moderado, e da combinação de ambos, nos parâmetros bioquímicos do sangue como a glicose, o colesterol total, o LDL, HDL e triglicéridos. Esta experiência foi feita com a utilização de ratos que foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos experimentais: um grupo de controlo submetido a condições normais e dieta padrão (alimentos comerciais para ratos); um grupo alimentado à base de gorduras altas; um grupo alimentado com uma dieta à base de gorduras e hidratos de carbono, tratado com PTGU (100 mg/kg de peso corporal, diariamente); um grupo alimentado também à base de gorduras altas que foi submetido a um protocolo de exercício físico moderado; e ainda um grupo alimentado com uma dieta à base de gorduras e hidratos de carbono, tratado com PTGU e submetido ao exercício físico (47).

Os resultados obtidos neste estudo mostraram uma redução significativa dos níveis séricos de glicose, LDL e triglicéridos nos dois grupos tratados com procianidinas da grainha da uva e no grupo submetido apenas à prática de exercício físico. No grupo tratado com PDGU e no grupo tratado com PDGU + exercício físico, houve uma redução significativa nos níveis de glicose no sangue em relação aos valores obtidos no grupo de controlo e no grupo que foi alimentado apenas à base de gorduras altas, pelo que foi observado um efeito hipoglicémico. Relativamente à prática de exercício físico, verificou-se que este aumentou os valores plasmáticos de HDL e reduziu os valores de LDL e triglicéridos, sendo que a combinação deste com o tratamento com PDGU mostrou-se ainda mais eficaz na redução ao nível dos triglicéridos (47).

De um modo geral, no estudo de Vargas *et al.*, foi possível constatar que as procianidinas extraídas da grainha da uva e a prática de exercício físico moderado têm um efeito na redução de lípidos e da glicose, tanto de maneira isolada como em combinação (47).

Um estudo de Oueslati *et al.*, teve como objetivo a análise do impacto da diabetes induzida experimentalmente no estado de stress oxidativo em ratas virgens e grávidas e qual é o efeito protetor da grainha e do extrato de pele da uva. A diabetes foi induzida através da aloxana, um análogo tóxico da glicose que quando administrada em roedores e outros animais causa sinais típicos da DM em humanos. Os animais foram divididos em oito grupos experimentais: um grupo constituído por ratas virgens (grupo 1); um grupo constituído por ratas virgens e alimentadas com grainha e extrato de pele da uva (grupo 2); um grupo de ratas virgens com diabetes induzida (grupo 3); um grupo de ratas virgens com diabetes induzida e alimentadas com grainha e extrato de pele da uva (grupo 4); um grupo de ratas grávidas (grupo 5); um grupo de ratas grávidas e alimentadas com grainha e extrato de pele da uva (grupo 6); um grupo de ratas grávidas com diabetes induzida (grupo 7) e um grupo de ratas grávidas com diabetes induzida e alimentadas com grainha e extrato de pele da uva (grupo 8). Os grupos 1,3,5 e 7 foram tratados diariamente com veículo (5% de etanol) por via intra-peritoneal e os grupos 2,4,6 e 8 receberam grainha e extrato de pele da uva (4g/kg de peso corporal) (48).

A proteção proporcionada pelo tratamento com grainha e extrato de pele da uva não só contra o stress oxidativo encontrado durante a gravidez, mas também na diabetes que aparece durante a gestação, foram dados relevantes. A grainha e extrato de pele da uva corrigiram eficazmente os marcadores substitutos da função renal, assim como os biomarcadores do stress oxidativo e, como tal, comportam-se como um antioxidante altamente potente. O extrato de grainha e pele da uva também ofereceram proteção contra a proteinúria induzida pela diabetes em ratas grávidas, bem como contra a diabetes induzida por aloxana (48).

Ainda na investigação desenvolvida por Oueslati *et al.*, comprovaram que a grainha e extrato de pele da uva pode proporcionar grandes benefícios para a saúde, como por exemplo em caso de anemia induzida pela gravidez, atualmente tratada com suplementação de ferro e que muitas vezes leva à diabetes. Da mesma forma, este extrato também pode ser uma boa alternativa no tratamento da hipomagnesemia induzida pela DMG. A diabetes alterou a função renal em ratas grávidas através de um stress oxidativo que foi quase completamente aliviado pela grainha e extrato de pele da uva (48).

Um estudo mais recente de Farid *et al.*, teve como objetivo avaliar o papel da administração do extrato de grainhas de uva durante o transplante de células estaminais mesenquimais na DT1 induzida por estreptozotocina. Os animais foram divididos

aleatoriamente em cinco grupos: um grupo saudável; um grupo diabético induzido não tratado; um grupo diabético tratado com extrato de grainhas de uva; um grupo diabético tratado com células estaminais e um grupo diabético tratado com extrato de grainha de uva + células estaminais. Relativamente ao peso corporal, o tratamento com apenas extrato de grainha de uva ou apenas células estaminais, melhorou significativamente o peso corporal em grupos diabéticos. Os níveis de triglicéridos, colesterol total e LDL foram mais elevados no grupo diabético não tratado comparativamente aos grupos que receberam tratamento (49).

As procianidinas presentes no extrato de grainha da uva, em conjunto com o transplante de células estaminais mesenquimais, revelaram ter um efeito protetor e hipoglicémico em ratos diabéticos. As procianidinas diminuíram significativamente os níveis de glicemia em jejum, frutamina e função renal quando comparados com o grupo diabético não tratado. Os resultados mostraram que a terapêutica com extrato de grainhas de uva em ratos diabéticos induzidos geriu drasticamente a homeostasia da secreção da glicose e insulina, juntamente com melhorias ao nível dos marcadores inflamatórios e de stress oxidativo (49).

As procianidinas modulam o metabolismo da glicose, em parte devido aos seus efeitos no pâncreas. Tendo em conta o papel dos microRNAs na regulação da diabetes e do facto dos flavonóides modularem os mesmos noutros tecidos, num estudo de Castell-Auví *et al.*, foi colocada a hipótese de que as procianidinas podem atingir os microRNAs no pâncreas. Os microRNAs são uma família de pequenos RNAs não codificantes que regulam a expressão genética após a transcrição. Investigou-se o perfil de expressão dos microRNAs nas ilhotas pancreáticas isoladas de ratos tratados com uma dose diária de PTGU (25 mg/kg de peso corporal) durante 45 dias comparativamente com um grupo de controlo. Foram encontrados microRNAs com expressão significativamente diferente após o tratamento com PTGU (50).

A função central das células β é altamente dependente da síntese e secreção direta da insulina e da quantidade de células β saudáveis. Os resultados deste estudo suportam que as procianidinas, através de microRNAs, poderiam alterar a secreção de insulina. Concluiu-se que este foi um dos primeiros estudos que mostraram que as procianidinas também podem exercer a sua bioatividade nas ilhotas pancreáticas, modificando o padrão de expressão de microRNAs (50).

Numa revisão de Rodríguez-Pérez *et al.*, os autores abrangem as evidências até à data da revisão sobre o extrato de grainha de uva nas doenças crónicas, como stress

oxidativo, inflamação, obesidade, DM e doenças cardiovasculares. Apesar de alguns resultados controversos, é indiscutível que as proantocianidinas da grainha da uva são altamente antioxidantes e podem mediar o processo de inflamação e o progresso de patologias relacionados com a síndrome metabólica. Relativamente ao stress oxidativo, foi abordado que o consumo de PDGU diminuiu significativamente os marcadores de stress oxidativo e bloqueou algumas alterações patológicas e danos oxidativos induzidos noutros estudos *in vivo*. A revisão feita pelos autores concorda sobre o potencial efeito protetor das PDGU contra o stress oxidativo e defende que o mecanismo de ação reside na inibição da peroxidação lipídica evitando assim a apoptose de membranas celulares (51).

Ao nível da inflamação, as PDGU foram destacadas por possuir efeitos anti-inflamatórios em modelos animais principalmente na inibição da formação de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, a diminuição do stress oxidativo reduz a resposta inflamatória. Neste contexto os autores descrevem que o consumo de PDGU, principalmente proantocianidinas oligoméricas, diminuiu significativamente a proteína C-reativa (PCR), produzida naturalmente pelo fígado e cuja concentração aumenta durante doenças inflamatórias, em estudos realizados em animais. As proantocianidinas derivadas da grainha da uva provaram ter efeitos anti-inflamatórios não só ao nível do tecido adiposo, mas também no intestino, músculo esquelético e tecido pulmonar. Também foi revisto que a administração de PDGU em doses baixas, como parte de um tratamento preventivo, em ratos alimentados com uma dieta à base de gorduras saturadas, permitiu uma diminuição significativa da PCR, do fator de necrose tumoral alfa (FNT- α) e da IL-6 e um aumento da citocina anti-inflamatória (51).

Relativamente à obesidade, apesar de algumas discrepâncias existentes em relação aos efeitos das PDGU no peso corporal, a maioria dos estudos tem mostrado uma melhoria do estado de obesidade *in vivo* quando foram administradas proantocianidinas do extrato de grainha de uva. No entanto, tem sido reforçado que a dosagem precisa de ser padronizada uma vez que em doses mais elevadas pode apresentar efeitos indesejáveis. No que toca à DM, esta patologia está intimamente associada à obesidade, pelo que a acumulação de gordura visceral é um elevado risco para a sensibilidade à insulina. Constatou-se que doses de PDGU melhoraram o índice de resistência à insulina (HOMA-IR, do inglês *homeostatic model assessment for insulin resistance*), um cálculo que avalia a resistência insulínica, em ratos obesos. Doses mais elevadas de proantocianidinas revelaram melhorar significativamente os

níveis de glicose em animais alimentados com uma dieta à base de gorduras. Apesar da maioria dos estudos experimentais mostrarem uma melhoria da homeostasia da glicose em animais, ainda não há um consenso sobre os efeitos crônicos das proantocianidinas (51).

Com base naquela revisão, um grande número de estudos de investigação tem demonstrado um vasto espectro de benefícios farmacológicos e terapêuticos das PDGU, pelo que é inegável que estas têm um elevado efeito antioxidante. No entanto, alguns entraves como a utilização de diferentes espécies animais, tamanho pequeno da amostra, diferentes doses de PDGU e a duração dos estudos torna mais difícil estabelecer o efeito bioativo das proantocianidinas do extrato da grainha de uva. Assim, a revisão de Rodríguez-Pérez *et al.* defende que são necessários ainda mais estudos *in vivo* adaptados com dosagens e composição de PDGU padronizadas para esclarecer a sua relação de causa-efeito, e permitir posteriormente um estudo mais aprofundado do efeito das PDGU em humanos (51).

Um estudo de Quesada *et al.*, teve como objetivo a determinação da contribuição de quilomícrons (lipoproteínas de origem alimentar que desempenham um papel fundamental no transporte de triglicéridos na corrente sanguínea) e do VLDL na ação hipoglicémica das PDGU após as refeições. Foi realizado um teste de tolerância aos lípidos plasmáticos em ratos que, após um período de 14 horas em jejum, foram alimentados com óleo de banha com ou sem PDGU (numa dose de 250 mg/kg de peso corporal). Verificou-se que a administração de PDGU bloqueou o aumento de triglicéridos plasmáticos induzidos pela ingestão de óleo de banha em animais de controlo, uma redução estatisticamente significativa de 22%. Os resultados deste estudo defendem que tanto as frações ricas em quilomícrons como as frações ricas em VLDL contribuíram para uma ação hipoglicémica das PDGU, mas que a sua influência é dependente do tempo. Uma produção exagerada de lipoproteínas ricas em triglicéridos é uma característica da dislipidemia na síndrome metabólica e na DT2, pelo que o bloqueio da secreção destas lipoproteínas induzido pelas proantocianidinas pode explicar a associação entre a ingestão alimentar de certos alimentos ricos em flavonóides e um risco diminuído de desenvolver doenças cardiovasculares (52).

Como já referido anteriormente, uma das complicações associadas à DM é a neuropatia diabética que pode resultar em morbidade e mortalidade significativas. Numa revisão de Sin Oh *et al.*, os autores destacaram revisões mais recentes, até à data, sobre os mecanismos de ação dos compostos bioativos (flavonóides e vitaminas) que

possuem potenciais propriedades neuroprotetoras em condições diabéticas. Vários estudos demonstraram os benefícios de compostos bioativos, que podem ser tratamentos suplementares eficazes para a DM e suas complicações. Falando a um nível mais específico, foi comprovado que a administração diária de proantocianidinas (250 mg/kg de peso corporal) durante 24 semanas aumentou significativamente a velocidade condutora do nervo motor e a atividade da superóxido dismutase (SOD), uma enzima que desempenha um importante papel antioxidante que protege as células expostas aos radicais superóxido. Também se verificou uma diminuição da glicose sérica e de produtos finais de glicação em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina. Foi também revisto num outro estudo com ratos diabéticos induzidos, a administração de proantocianidinas exibiu níveis significativamente reduzidos de LDL e um aumento da velocidade da condução nervosa em comparação com o grupo de animais controlo não tratados. Além disso, as proantocianidinas e os seus metabolitos (catequina e epicatequina) reduziram a lesão celular e regularam negativamente o nível de expressão das proteínas responsáveis por causar tensão ao nível do reticulo endoplasmático (53).

Com base nesta revisão, os compostos bioativos discutidos na mesma, entre os quais as proantocianidinas, incluindo as da uva, regulam a sobrevivência e a função das células neuronais, reduzindo a apoptose, a inflamação e o stress oxidativo. Além disso, o efeito neuroprotetor que estes compostos apresentaram também pode ter efeitos significativos nas perturbações neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson. A determinação de mecanismos moleculares subjacentes à melhoria da hiperglicemia, da dislipidemia e da sinalização prejudicada da insulina pode ajudar no desenvolvimento de novos medicamentos para a neuropatia diabética, uma das complicações mais graves associada à DM (53).

A DMG é uma das principais causas de malformações nos fetos, como é o caso da malformação ocular. Um estudo de Tan *et al.*, teve como objetivo a avaliação das proantocianidinas de sementes de uva no desenvolvimento ocular. Para estabelecer um modelo de DMG, foi utilizado o embrião de pintos que foram expostos a elevados níveis de glicose no dia de desenvolvimento do embrião e injetados com proantocianidinas (1 e 10 nmol/ovo). Como grupo controlo foram usados ovos de frango que foram tratados com uma solução salina. Observou-se que o olho embrionário estava bem desenvolvido no grupo de controlo, as suas células estavam distribuídas regularmente, e estruturas como a lente e a retina foram bem distinguidas. No entanto, a hiperglicemia a que os embriões foram expostos produziu um desenvolvimento anormal

grave no olho do embrião do pinto (houve um decréscimo do tamanho da lente e as células ficaram desordenadas). Verificou-se que ambas as dosagens de proantocianidinas (1 e 10 nmol/ovo) poderiam restaurar esta anormalidade. O efeito das proantocianidinas foi comparado com o efeito do Edavarone, um antioxidante conhecido, e observou-se que o efeito de ambos era semelhante (54).

Os resultados deste estudo mostraram que a injeção de glicose (0,2 mmol/ovo) aumentou a concentração de glicose no olho embrionário, confirmando assim que o principal efeito na malformação ocular dos embriões foi a hiperglicemia a que foram induzidos. No entanto, este aumento de concentração da glicose não conseguiu ser reduzido nem através da injeção de proantocianidinas nem com o Edavarone. A formação espécies reativas de oxigénio (que podem prejudicar a defesa embrionária e induzir o desvio do embrião) foi significativamente aumentada após o tratamento com glicose, e a injeção de proantocianidinas e edaravone no embrião tratado com glicose abrandou a formação dessas espécies, associadas ao stress oxidativo. Concluiu-se que apesar de ambas as dosagens de proantocianidinas não conseguirem diminuir a concentração de glicose no olho embrionário, estas impediram a malformação ocular e reduziram significativamente o elevado stress oxidativo (54).

Foi realizado um estudo de Xiao-Li *et al.*, com o intuito de procurar terapias eficazes de prevenir e melhorar o desenvolvimento de complicações vasculares diabéticas. Como já foi abordado anteriormente, as complicações vasculares são das principais causas de mortalidade em doentes diabéticos, e a remodelação arterial é a alteração das propriedades estruturais dos vasos sanguíneos (espessamento da parede e o alargamento do diâmetro dos mesmos) na DM e contribui para o desenvolvimento dessas complicações. Desta forma é então necessário identificar a expressão da proteína chave na remodelação arterial diabética para que possa ser avaliada a eficácia de uma intervenção precoce. Assim, neste estudo foram utilizados ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina como modelo animal. Estes foram divididos em dois grupos: um grupo diabético não tratado e outro grupo diabético tratado com PDGU (250mg/kg de peso corporal). Nos ratos diabéticos, tanto no grupo tratado como no grupo não tratado, foram observadas remodelações aórticas e proliferação de células musculares lisas vasculares, havendo degeneração do tecido aórtico. Relativamente ao peso corporal, os valores do mesmo revelaram-se mais positivos em ratos diabéticos que foram tratados com proantocianidinas relativamente ao grupo de controlo (55).

Na aorta de ratos diabéticos não tratados, foram encontradas 23 proteínas expressas reguladas positiva ou negativamente. No caso de ratos diabéticos tratados, apenas foi encontrada a expressão de 15 proteínas reguladas positiva ou negativamente, o que significa que estas foram restauradas após a administração de PDGU. Estas proteínas reversíveis foram principalmente relevantes para o stress oxidativo, proliferação celular e apoptose, vias inflamatórias e metabolismo de substâncias. Concluindo, a administração de PDGU causou uma elevada recuperação da remodelação aórtica, e estas descobertas podem ajudar a compreender melhor o mecanismo de complicações macrovasculares diabéticas (55).

Um estudo de González-Abuín *et al.*, permitiu avaliar se as PDGU, que são anti-hiperglicémicas, têm a capacidade de modular a atividade e/ou expressão dos DPP-4 (Dipeptidilpeptidase-4) *in vivo* (usando ratos como modelo animal). Foi observado que um tratamento agudo de uma hora, com 1 g/kg de peso corporal de PDGU, resultou numa diminuição de 34,3% na atividade da DPP-4 a nível intestinal, e tendeu a regular negativamente a sua expressão. Também se verificou uma ligeira inibição da atividade desta enzima em ratos saudáveis, após o tratamento crónico de 45 dias com 25 mg/kg de peso corporal de PDGU. Neste último tratamento observou-se um efeito mais forte ao nível da expressão genética (56).

A nível do metabolismo da glicose, foi testado o efeito das PDGU em dois modelos de animais: um modelo de ratos com síndrome metabólica induzida por uma dieta rica em gorduras (tratados com 25 mg/kg de peso corporal de PDGU) e outro modelo com ratos geneticamente obesos (tratados com 35 mg/kg de peso corporal de PDGU). No primeiro grupo observou-se que as proantocianidinas diminuíram a atividade intestinal da DPP-4 em cerca de 40% e a expressão genética foi reduzida em cerca de 30%. No entanto, nos ratos obesos, apenas se verificou uma diminuição da expressão da DPP-4 e não foram observadas alterações ao nível da sua atividade intestinal (56).

No final do estudo, foi também realizada uma PTGO que demonstrou que os ratos tratados com PDGU eram mais sensíveis à glicose administrada, quando comparados com os controlos. Concluiu-se então que o tratamento crónico com PDGU em ratos saudáveis diminuiu a atividade da DPP-4, aumenta a relação plasmática de glicose/insulina numa PTGO, embora não o faça quando a administração da glicose é feita por via intra peritoneal. De uma maneira geral, conseguiu verificar-se que um extrato de procianidinas da grainha de uva é capaz de inibir o DPP-4, bem como por

através de outros mecanismos, como a regulação negativa da expressão do gene DPP – 4 (56).

Como já foi abordado anteriormente, a nefropatia diabética é umas complicações que mais afeta os doentes com DM. A hiperglicemia pode provocar a nefropatia diabética, originando stress oxidativo e uma série de reações auto-oxidativas que inibem o desenvolvimento e acumulação de produtos finais de glicação avançada com potencial antioxidante. A ativação de mediadores secundários induzidos pela hiperglicemia, como a proteína quinase C (PKC), é responsável pela lesão renal induzida pelo stress oxidativo em doentes diabéticos. Desta forma, um estudo de Amin *et al.*, teve como objetivo investigar o efeito potencialmente benéfico da suplementação de extrato de grainha de uva na função renal e ao nível do stress oxidativo. Como modelo experimental foram utilizados ratos que foram divididos em quatro grupos: ratos saudáveis (grupo 1); ratos diabéticos induzidos por aloxano (grupo 2); ratos saudáveis tratados com PDGU (grupo 3) e ratos diabéticos tratados com PDGU (grupo 4). A administração de PDGU em ratos diabéticos correlacionou-se com uma melhoria significativa da glicose, ureia, ácido úrico, níveis de creatinina e alanina transaminase em comparação com o grupo diabético não tratado (23).

Relativamente aos resultados obtidos daquele ensaio, o tratamento de ratos diabéticos com PDGU induziu uma diminuição altamente significativa na concentração elevada de glicose em jejum e glicose sérica após as refeições, comparativamente ao grupo de ratos diabéticos não tratado (grupo 2). Este estudo de Amin *et al.*, sugeriu que o extrato de semente de uva foi capaz de melhorar a defesa antioxidante e reduzir o stress oxidativo diabético e proteger os rins contra a nefropatia diabética, podendo abrandar a sua progressão inicial atuando como um potencial protetor nesse aspeto (27).

Num estudo de Silva *et al.*, os autores investigaram o feito inibitório de um extrato de pinhão rico em taninos condensados, as proantocianidinas, na atividade das α -amilases. Estas são enzimas que catalisam a hidrólise das ligações glicosídicas (α -1,4) no amido e em vários outros oligossacarídeos. São geralmente utilizadas como alvos para o *design* de fármacos nas tentativas de tratar diversas doenças, como a DM, a obesidade e a dislipidemia. Após a administração isolada do amido, os níveis de glicose no sangue aumentaram rapidamente e ainda estavam elevados aos 60 minutos após a administração. Para os ratos de controlo, os níveis glicémicos permaneceram essencialmente constantes. Observou-se que a acarbose, um inibidor das α -amilases, conseguiu evitar esta elevação dos níveis de glicose. Relativamente à administração de

extrato de pinhão, este revelou ter um efeito semelhante, apesar de ter sido menos eficaz (57).

O controlo da digestão de hidratos de carbono e da absorção de monossacarídeos pode ser provocado através de inibidores enzimáticos e, neste aspeto específico, os inibidores da α -amilase são especialmente promissores. Nestas patologias, este controlo pode ser útil na redução do risco de desenvolver novas complicações (57).

Numa revisão de Galleano *et al.*, os autores resumiram evidências que ligam o consumo de flavonóides a fatores de risco que definem a síndrome metabólica, como a obesidade, a hipercolesterolemia, a hipertensão e a resistência à insulina. Foi referenciada uma possível relação entre a obesidade e o consumo de chá verde através dos efeitos da (+) catequina, da (-) epicatequina e da epigallocatequina-galato (EGCG) (antioxidante) no IMC e PC. Além disso, estas catequinas poderiam reduzir a absorção de glicose através da inibição de enzimas gastrointestinais, como a α -amilase e a α -glucosidade, relacionadas com o metabolismo de açúcar. Foi também reportado que os flavonóides diminuem a absorção lipídica inibindo a atividade da lipase pancreática (58).

Relativamente à obesidade e inflamação, os flavonóides e os alimentos à base destes compostos interferem com a sinalização inflamatória. A administração de vinho tinto rico em flavonóides revelou reduzir o peso do tecido adiposo e as vias preferidas da antiobesidade (anti-inflamação), reduzindo a expressão da resistina (adipocina libertada pelo tecido adiposo em condições de resistência à insulina, permitindo relacionar a obesidade com a DT2) e aumentando a expressão da adiponectina (uma adipocitocina maioritariamente produzida pelo tecido adiposo com potentes efeitos anti-inflamatórios). Em ratos obesos uma administração de quercetina (10 mg/kg de peso corporal/dia), um composto bioativo com ação antioxidante e anti-inflamatória, provocou um aumento a nível da concentração plasmática de adiponectina e a redução da secreção da FNT- α . Também a administração de EGCG em animais alimentados com uma dieta à base de gorduras, demonstrou reduzir a inflamação do tecido adiposo. Como sabemos, o mecanismo de resistência à insulina está associado ao aumento do armazenamento de gorduras nos adipócitos e ao desenvolvimento da inflamação local, pelo que os flavonóides já se mostraram benéficos nestes aspetos (58).

9.2 Ensaios *in vitro*

Novamente falando em ensaios sobre os microRNAs, mas desta vez *in vitro*, foi feito um estudo anterior de Arola-Arnal *et al.*, que teve como objetivo avaliar se os extratos ricos em procianidinas modulam a expressão de microRNAs. Para avaliar esta capacidade, todos os microRNAs humanos foram examinados em células de carcinoma hepatocelular (HepG2) humano. As células HepG2 foram tratadas durante 5 h com 100 mg/L de procianidinas de grainha de uva ou procianidinas dos extratos de cacau ou com 5 mg/L de EGCG. A EGCG é um antioxidante natural que contribui para os efeitos terapêuticos benéficos, por promover a diminuição do peso corporal, gordura corporal, auxiliar na prevenção e tratamento de obesidade e de doenças associadas como diabetes, cardiovasculares e dislipidemias (59).

A EGCG e os dois extratos de procianidinas modularam a expressão de microRNAs em células HepG2 em comparação com as células controlo. O tratamento com procianidinas de grainha de uva regulou diferencialmente a expressão de nove microRNAs e reprimiu a expressão de seis microRNAs, enquanto o tratamento com procianidinas dos extratos de cacau reprimiu diferencialmente a expressão de três microRNAs e regulou positivamente a expressão de outros três. Já o tratamento com EGCG reprimiu a expressão de cinco microRNAs. Estes resultados indicaram que a grande variedade de estruturas moleculares presentes nos extratos, controlaram a expressão de um maior número de microRNAs em comparação com a EGCG. Em suma, foi demonstrado que as procianidinas do extrato de grainha de uva ativa o recetor de insulina e os principais alvos das vias de sinalização da mesma. Assim, a modulação da expressão de microRNAs pode ser um mecanismo molecular adicional pelo qual as procianidinas poderiam modular a funcionalidade celular (59).

Um estudo de Chacón *et al.*, avaliou se as procianidinas conseguem modular a inflamação (fortemente associada a estados de obesidade, diabetes e resistência à insulina) utilizando adipócitos humanos e linhas celulares semelhantes a macrófagos, através da administração de PDGU. Verificou-se que as PDGU conseguiram reduzir a expressão da citocina [IL-6 e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1, do inglês *monocyte chemoattractant protein-1*)] e aumenta a produção de adipocina anti-inflamatória, sugerindo que pode ter um efeito benéfico nas doenças inflamatórias de baixo grau, como a obesidade e a DT2. Em conclusão, os dados apresentados neste estudo mostraram que o tratamento com PDGU nos adipócitos humanos e em células

semelhantes a macrófagos têm um efeito inibitório no fator de transcrição NF- κ B (do inglês, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), que desempenha um papel fundamental na inflamação e é um alvo essencial para prevenir ou reduzir a resposta inflamatória (60).

Um estudo de Sun *et al.*, foram avaliados alguns produtos comerciais derivados da grainha da uva quanto à sua inibição na formação de produtos finais de glicação avançada *in vitro*, e correlacionou esta atividade com o seu conteúdo fenólico. As análises cromatográficas de alta eficiência permitiram separar, identificar e quantificar (+) catequina, (-) epicatequina, a procianidina B1 e a procianidina B2, mostrando que estes metabolitos predominavam em todos os produtos em estudo, enquanto o ácido gálico e a procianidina B4 estavam presentes em quantidades relativamente pequenas. À variação da atividade antiglicante encontrada entre os diferentes produtos, os autores atribuíram a vários factores: diferenças no tipo decultura das uvas, nas condições de crescimento, nos processos de fabrico e nas formulações dos produtos finais. Todos estes processos acabam por afetar o conteúdo fenólico qualitativa e quantitativamente (61).

De uma maneira geral, todos os oito produtos comerciais derivados da grainha da uva inibiram eficazmente a formação de produtos finais de glicação avançada, de forma dependente da concentração. Todos se mostraram potentes antiglicantes, e com base neste estudo, o conteúdo fenólico presente nestes produtos tem o potencial de complementar a terapia convencional da diabetes para a gestão e prevenção da doença (61).

Num estudo mais recente de Katheeja R *et al.*, foram avaliados os benefícios anti-hiperglicémicos dos extratos vegetais da *Bacopa monnieri* e *Cissus quadrangularis*, utilizando uma linhagem celular 3T3-L1. A espécie *C. quadrangularis* é uma planta perene da família Vitaceae, tal como as uvas, e *B. monnieri* é uma planta perene, nativa de zonas húmidas no leste e no sul da Índia. A linha celular 3T3 é uma linha celular de fibroblastos utilizada numa vasta gama de pesquisas biomédicas e aplicações comerciais. Como a quantidade de células 3T3-L1 tratadas com *C. quadrangularis* e *B. monnieri* ia aumentando, a expressão do substrato do recetor da insulina demonstrou estar a diminuir. Utilizando estas células, *C. quadrangularis* mostrou que a proliferação ia reduzindo à medida que a concentração da mesma aumentava. Isto demonstrou que o extrato de *C. quadrangularis* pode conter substâncias bioativas fortes que inibem a hiperglicemia. Verificou-se também que *B. monnieri* reduz

os níveis de glucose no sangue. Esta investigação sugere que *B. monnieri* tem um efeito hipoglicémico mais forte e eficaz no tratamento dos sinais e sintomas da diabetes do que *C. quadrangularis* (62).

9.3 Ensaios clínicos

Foi realizado um ensaio de Pourghassem-Gargari *et al.*, para determinar os efeitos da suplementação do extrato de grainha da uva no sistema de defesa antioxidante e na peroxidação lipídica em pessoas com DT2. O extrato de grainha de uva contém 92 a 95% de proantocianidinas oligoméricas e sugere que estas poderiam ter um papel regulador em reações inflamatórias associadas ao stress oxidativo. Os indivíduos com a doença foram suplementados com 200 mg/dia de extrato de grainha de uva ou placebo durante dois meses. Relativamente aos candidatos, os voluntários eram homens e mulheres adultos com idade compreendida entre 30 a 65 anos de idade, com DT2 durante pelo menos cinco anos, utilizando medicamentos para controlar a glicemia e não recorrendo ao uso de insulina. Os indivíduos foram divididos aleatoriamente em dois grupos e suplementados diariamente com extrato de grainha de uva ou placebo e aconselhados a manter os seus hábitos alimentares e de exercício normais durante o estudo (63).

Após este tempo, a nível da análise bioquímica, verificou-se uma redução considerável da capacidade antioxidante total (de $0,71 \pm 0,17$ para $0,7 \pm 0,15$) e um aumento da SOD (de 1453 ± 210 para 1514 ± 243), no entanto não se verificaram diferenças significativas no grupo placebo. O tratamento com extrato de grainha de uva mostrou atenuar o stress oxidativo nos tecidos do pâncreas, o que foi associado a uma melhoria significativa na hiperglicemia (63).

Um ensaio de Mohammad *et al.*, teve como objetivo avaliar o efeito do extrato de grainha de uva na resistência à insulina em adolescentes com síndrome metabólica. Para isso, os participantes foram divididos em grupos de extrato de grainha de uva (100 mg/dia) e placebo, e foram colocados numa dieta de baixas calorias e num regime de atividade física (60 minutos por dia) durante oito semanas (64).

Apesar de abordar outros estudos que apresentaram resultados positivos, este ensaio não teve resultados significativos do efeito do extrato de grainha de uva na glucose no sangue, pelo que são necessárias mais pesquisas para examinar se as alterações causadas pelo extrato da grainha da uva são de facto sustentadas. No entanto,

com base nos resultados deste ensaio, verificou-se que o extrato de grainha de uva melhora a concentração de insulina e a resistência à mesma em adolescentes com síndrome metabólica, sendo esta uma grande preocupação na saúde (64).

Foi realizado um ensaio de Costabile *et al.*, que teve como objetivo: avaliar os efeitos agudos do consumo de uma bebida rica em polifenóis derivada do bagaço da uva vermelha na relação glicose/insulina e a resposta aos triglicéridos a uma refeição padrão em indivíduos saudáveis; avaliar a relação entre os níveis plasmáticos de metabolitos fenólicos e parâmetros metabólicos. Os candidatos deste ensaio eram homens saudáveis com idades compreendidas entre os 30 e os 40 anos, que após terem sido submetidos a uma dieta livre de polifenóis durante três dias, consumiram uma bebida rica em polifenóis em dois dias diferentes e separados por um intervalo de uma semana. Foram instruídos a absterem-se de realizar atividades físicas vinte e quatro horas antes de cada dia de teste. Nos dois dias experimentais os participantes consumiram: 250 ml de uma bebida rica em polifenóis derivada do bagaço da uva vermelha e polifenóis totais, como o ácido gálico; ou 250 ml de uma bebida de controlo sem polifenóis (65).

Relativamente aos resultados obtidos, após o consumo de ambas as bebidas, a resposta à glicose pós-refeição não foi diferente, assim como os níveis de triglicéridos. Por outro lado, os níveis de insulina pós-refeição foram mais baixos após o consumo da bebida rica em polifenóis derivada do bagaço da uva vermelha comparativamente com o consumo da bebida de controlo. Observou-se que o consumo da bebida rica em polifenóis derivada do bagaço da uva vermelha reduziu significativamente os níveis de insulina e melhorou a sensibilidade à mesma, mostrando ter um efeito benéfico no metabolismo da glicose e da insulina. O teor de açúcar desta bebida é muito baixo comparativamente com outros sumos de fruta, tornando-se assim numa vantagem particularmente para indivíduos com metabolismo anormal da glicose, como na DM. Desta forma, é possível que esta bebida, adicionada à dieta habitual, possa contribuir para aumentar a ingestão diária de polifenóis, com potenciais benéficos para a saúde (65).

Numa revisão de Cao *et al.*, foram abordados estudos humanos e ensaios clínicos de polifenóis como agentes antidiabéticos, nos quais os polifenóis do grão de café, do chocolate, do cacau e também da grainha da uva, mostraram efeitos antidiabéticos em doentes com DM através do aumento do metabolismo da glicose. Alguns ensaios clínicos preliminares forneceram evidências de que o resveratrol tinha atividade antidiabética em humanos, melhorando o controlo glicémico em indivíduos

com resistência à insulina. As antocianidinas demonstraram ter propriedades antidiabéticas, reduzindo os níveis de glicose no sangue e de HbA1c ou melhorando a resistência e secreção da insulina. Estudos epidemiológicos sugeriram que o aumento do consumo de antocianidinas reduz o risco de DT2, e as mesmas poderiam proteger as células β do stress oxidativo induzido pela glicose. Relativamente às proantocianidinas, alguns relatórios anteriores pareceram sugerir que estas tinham um efeito preventivo contra as complicações da diabetes, concluindo-se que os taninos poderiam atuar nesta patologia atrasando a absorção intestinal da glicose, exercendo um efeito semelhante à insulina nos tecidos suscetíveis à mesma e regulando o efeito antioxidante das células β pancreáticas. Assim, esta revisão serviu para complementar alguns estudos anteriores acerca dos efeitos antidiabéticos dos polifenóis, demonstrando que dietas ricas à base destes compostos tinham benefícios significativos na DT2. A compreensão de como esta patologia altera a biodisponibilidade e a bioatividade dos polifenóis poderá levar a uma melhoria nos seus benefícios e resultados clínicos (66).

Um ensaio clínico de Banerji *et al.*, teve como objetivo determinar se o tratamento complementar com um produto à base de plantas, contendo extratos de grainha de uva, sementes de açafraão, entre outros compostos, apresentava melhorias no controlo glicémico em doentes em estado avançado de DT2 (que já não respondiam a uma terapia combinada de metformina e SULF). Foram recrutados cerca 50 doentes com DT2 que estavam numa dose estável da terapia combinada falada anteriormente, mas não apresentavam qualquer melhoria no controlo diabético. Os doentes não tomavam qualquer tipo de suplemento ou medicação extra. Os candidatos foram instruídos a tomar uma cápsula do produto experimental, duas vezes ao dia (de manhã e à noite, antes das refeições), juntamente com a medicação habitual (67).

O tratamento com o produto à base de plantas constituído por extratos de grainha de uva, juntamente com a medicação prescrita da diabetes, resultou numa redução de 1% nos valores médio de Hb1Ac, no controlo dos níveis de glucose no sangue assim como numa redução significativa da glicemia em jejum na maior parte da população em estudo. No entanto, este ensaio clínico mostrou também que uma minoria de doentes com DT2 não beneficiou com o produto experimental. Assim, o produto experimental mostrou ser bem tolerado e seguro, pelo que a sua combinação com ADO pode ser um candidato promissor no controlo glicémico em doentes com DT2 em estado avançado. Concluiu-se então que este estudo suscitou evidências úteis de que o produto à base de plantas, que contém grainha de uva, é eficaz para alcançar o controlo

glicémico de doentes com DT2, podendo também ser adequado como medida preventiva para os doentes com pré-diabetes (67).

Um ensaio de Novotny *et al.*, teve como objetivo determinar o potencial do sumo de arando com baixas calorias. Para isso recorreu-se a candidatos (com as seguintes características médias: 50 anos, 79 kg, IMC aproximadamente 28 kg/m²) que, durante oito semanas, consumiram um total de 480 ml (duas garrafas, 240 ml a cada refeição) de sumo de arando com baixas calorias ou uma bebida placebo constituída por compostos fenólicos e açúcar. Os autores observaram que os triglicéridos foram baixos após o consumo de sumo de arando tal como amostras de uva em outros estudos, e a PCR também foi mais baixa para os indivíduos que consumiram o sumo comparativamente com os indivíduos que consumiram a bebida placebo. Relativamente aos níveis de colesterol total, LDL e HDL não se mostraram diferenças significativas. Verificou-se também que o consumo da bebida em estudo reduziu a PA diastólica em comparação com a bebida de controlo, 69,260 mmHg vs 71,660 mmHg respetivamente. O sumo de arando também melhorou o HOMA-IR, para aqueles que tinham valores mais elevados, sugerindo uma melhor tolerância à glicose. Os níveis de glicose plasmática também se mostraram mais baixos no grupo de candidatos que consumiram o sumo de arando, pelo que este demonstrou ter um efeito benéfico na avaliação do modelo da homeostasia da resistência à insulina (68).

Este ensaio teve como base outros estudos, entre os quais o potencial do consumo de outros sumos como o sumo de uva, e acredita-se que o consumo de produtos com elevado teor de polifenóis, pode se tornar uma prática de estilo de vida saudável e sustentável que deve ser encorajada de forma a reduzir a incidência de doenças crónicas e morbilidade associada (68).

Recentemente, foi realizado um ensaio por Grohmann *et al.*, que pretendeu avaliar se uma intervenção a longo prazo com uma suplementação constituída por extrato de grainha de uva e extrato de mirtilo, poderia afetar o metabolismo da glicose e do colesterol, e da PA, em indivíduos em risco de desenvolver DT2. Teve também como objetivo determinar se fatores como a composição da microbiota intestinal e a biodisponibilidade individual dos metabolitos fenólicos (como a catequina, epicatequina e ácidos fenólicos) podem afetar a eficácia desta intervenção. Assim, procedeu-se ao ensaio que consistiu em reunir um grupo de candidatos com idade superior a 45 anos e IMC > 28 kg/m², e com um risco aumentado para desenvolver a patologia. Os indivíduos receberam 250 mg de extrato de mirtilo (que continha cerca de 36% de

antocianidinas) + 300 mg de extrato de grainha de uva (constituído por cerca de 5 a 15% de proantocianidinas), ou 550 mg de um extrato de controlo (placebo) (69).

Os resultados obtidos naquele ensaio não se mostraram positivos relativamente aos níveis de glicose e colesterol, uma vez que não afetou os níveis de Hb1Ac, glicose em jejum, colesterol total, LDL e HDL, em comparação com o controlo. No entanto a combinação de extratos ajudou na redução da PA sistólica e diastólica em $4,8 \text{ mg} \pm 15,5 \text{ mmHg}$ e $2,6 \pm 12,1 \text{ mmHg}$, respetivamente. Relativamente aos níveis de concentrações plasmáticas de metabolitos fenólicos, a intervenção com o extrato de mirtilo e o extrato de grainhas de uva não mostrou resultados significativos. Desta forma, conseguiu concluir-se que a suplementação a longo prazo de extrato de grainha de uva + extrato de mirtilo pode melhorar a reduzir a PA em indivíduos em risco de desenvolver DT2. Esta diminuição da PA pode ser comparada com a eficácia do tratamento com um fármaco anti-hipertensor (69).

10 Perspetivas futuras

Os compostos fenólicos comumente encontrados em muitas plantas podem representar um papel promissor para um futuro desenvolvimento médico e farmacêutico de produtos com actividade biológica. Os mecanismos subjacentes associados a alguns polifenóis, incluindo as vias de sinalização e os processos moleculares através dos quais estes exercem os seus efeitos, requerem uma investigação contínua, uma vez que esta informação pode ser utilizada para o desenvolvimento de medicamentos (70).

Uma compreensão das alterações mediadas pela DM na absorção, biodisponibilidade, metabolismo, eliminação e bioatividade dos polifenóis, assim como o mecanismo de variabilidade, pode resultar numa melhoria dos benefícios destes compostos de forma a obter resultados clínicos significativos para diabéticos. É importante melhorar estes efeitos benéficos dos polifenóis, mais especificamente das proantocianidinas, e compreender de que maneira é que estes podem ser utilizados na prevenção de doenças relacionadas com a DM (71).

Acredita-se que através de novos materiais e métodos direcionados com vista a melhorar a farmacocinética e a bioatividade das proantocianidinas, é possível chegar ao desenvolvimento e criação de medicamentos antidiabéticos mais seguros e eficazes no futuro (72).

11 O papel do farmacêutico

Segundo o relatório "Programa Nacional para a Diabetes: Desafios e Estratégias 2023", publicado pela Direção-Geral da Saúde, Portugal conta com quase 900 mil pacientes diagnosticados com diabetes, além de aproximadamente 2,75 milhões de pessoas em risco de desenvolver DT2. O documento também ressalta o crescente impacto financeiro da doença no Serviço Nacional de Saúde (SNS), incluindo o aumento das hospitalizações e dos custos com medicamentos (73).

As pessoas com DT2 geralmente apresentam um estágio anterior conhecido como pré-diabetes que, na maioria das vezes, não causa sintomas. Consequentemente, milhões de pessoas com mais de 20 anos de idade têm pré-diabetes, mas 90% não estão conscientes da sua condição. Assim, o tratamento da pré-diabetes pode prevenir problemas de saúde mais graves, incluindo o desenvolvimento para DT2 e, consequentemente, todas as suas complicações (tanto a nível cardíaco, ocular e renal). É neste sentido que os farmacêuticos estão numa posição perfeita para apelar e sensibilizar à adoção de estilos de vida saudáveis entre os seus utentes com pré-diabetes e diabetes que leve os seus doentes a obterem resultados de saúde ótimos. Também a realização de rastreios no local de prestação de cuidados (Fig. 11.1) é um papel importante para os farmacêuticos desempenharem nos esforços globais para reduzir as taxas de diabetes.



Figura 11.1 Rastreo à população no 1º NECiSocial em Alejezur realizado pelo NeciFarm em 2019.

Desta forma, os farmacêuticos possuem uma grande oportunidade para fortalecer e promover o seu papel enquanto profissionais de saúde pública e prestadores de cuidados, adotando iniciativas para prevenir, diagnosticar e tratar a DM nas suas comunidades (7).

12 Conclusões

A DM é uma doença conhecida pela humanidade há milénios e representa uma causa significativa de morbilidade e mortalidade em todo o mundo. Embora tenha havido avanços científicos no desenvolvimento de medicamentos antidiabéticos, ainda não foi encontrada uma cura definitiva para a doença. Nesse contexto, as formulações de produtos à base de plantas são uma valiosa alternativa terapêutica para a DM. Isso deve-se ao facto de ser uma patologia complexa e multifatorial, e os tratamentos farmacológicos convencionais, embora eficazes no controle dos sintomas, apenas retardam a progressão da doença.

Os compostos fenólicos têm vindo a demonstrar uma capacidade de inibir enzimas associadas ao desenvolvimento de doenças humanas, comprovando que podem ser utilizados para tratar várias doenças incluindo DM, hipertensão, síndromes

metabólicas, infeções e doenças neurodegenerativas. Evidências significativas sugerem importantes avanços relacionados com dietas ricas em polifenóis, mais concretamente as proantocianidinas, na prevenção e gestão da DM.

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. Pesquisas recentes demonstraram que as proantocianidinas têm fortes efeitos antioxidantes e de eliminação de radicais livres e podem ser úteis para melhorar o metabolismo da glicose, aumentando a atividade das células β pancreáticas das ilhotas e diminuindo a prevalência de complicações de DM.

De uma maneira geral, esta revisão acerca do impacto da grainha da uva na DM cumpriu com o seu propósito, tendo sido avaliado o nível de eficácia no benefício da mesma enquanto estratégia no combate desta patologia e na saúde. A suplementação com proantocianidinas presentes na grainha da uva demonstrou um efeito positivo nos níveis de glicose no sangue, para além da redução dos níveis de triglicéridos, de colesterol total e LDL, aumentando o nível de HDL, modulando assim o efeito da dislipidemia. É importante realçar que muitos antidiabéticos encontrados atualmente no mercado, têm efeitos secundários, e em comparação, as proantocianidinas apresentaram a vantagens na eficácia da suas propriedades e baixa toxicidade, revelando ser uma opção fitoquímica promissora na redução do stress oxidativo induzido pela hiperglicemia e ajuda na prevenção e tratamento da DM.

A qualidade de vida em doentes com DM é reduzida pelo que estes devem ser submetidos a um controlo frequente. A implementação de acompanhamentos regulares e monitorizações contínuas desta condição, pode resultar em possíveis alterações no regime terapêutico e reeducação para um estilo de vida mais saudável, pelo que é possível que os doentes consigam atingir os valores glicémicos pretendidos e, consequentemente, os resultados de tratamento desejados.

Diante do crescimento global da taxa de diabetes, é crucial que os farmacêuticos aproveitem o seu fácil acesso pelo doente e os conhecimentos técnico-científicos para enfrentar este problema de saúde global. Com as suas qualificações e posição estratégica, os farmacêuticos estão em condições ideais para oferecer uma ampla gama de serviços relacionados à DM, incluindo ações preventivas, rastreios e encaminhamento para tratamentos tanto farmacológicos como não farmacológicos.

13 Referências bibliográficas

1. Tanase DM, Gosav EM, Anton MI, Floria M, Seritean Isac PN, Hurjui LL, et al. Oxidative Stress and NRF2/KEAP1/ARE Pathway in Diabetic Kidney Disease (DKD): New Perspectives. *Biomolecules*. 2022, 12(9):1227. <https://www.mdpi.com/2218-273X/12/9/1227>. doi:10.1080/87559129.2022.2062770
2. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 diabetes mellitus: A review of multi-target drugs. *Molecules*. 2020, 25. doi: 10.3390/molecules25081987
3. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, classification and diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2019, 127:S1–7. doi: 10.1055/a-1018-9078
4. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023, 46:S19–40. doi: 10.2337/dc23-S002
5. Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Freckmann G, et al. Definition, classification and diagnosis of Diabetes Mellitus 1. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2022, 130:S1–8. doi: 10.1055/a-1624-2897
6. Borse SP, Chhipa AS, Sharma V, Singh DP, Nivsarkar M. Management of type 2 diabetes: Current strategies, unfocussed aspects, challenges, and alternatives. *Medical Principles and Practice*. S. Karger; 2021, 30, p. 109–21. doi: 10.1159/000511002
7. Anónimo. Prevenção, rastreio e gestão da diabetes. Um manual para farmacêuticos, 2021. Available from: www.fip.org
8. Zajec A, Trebušak Podkrajšek K, Tesovnik T, Šket R, Čugalj Kern B, Jenko Bizjan B, et al. Pathogenesis of type 1 diabetes: Established facts and new insights. *Genes*. 2022, 13. doi: 10.3390/genes13040706
9. Warncke K, Weiss A, Achenbach P, Von Dem Berge T, Berner R, Casteels K, et al. Elevations in blood glucose before and after the appearance of islet autoantibodies in children. *Journal of Clinical Investigation*. 2022, 17:132(20). doi: 10.1172/JCI162123
10. Mizukami H, Kudoh K. Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology. *Journal of Diabetes Investigation*. 2022, 13:6–13. doi: 10.1111/jdi.13679
11. Conceição J. Farmacoterapia I. 2022. (6 Créditos ECTS) Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade do Algarve.
12. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018, 19. doi: 10.3390/ijms19113342
13. Afonso AD, Moura FH, Digitally G, Henrique F, George M, George HM. Direção-Geral da Saúde, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus 2011. Available from: www.dgs.pt
14. La Sala L, Pontiroli AE. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in obesity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, 21:1–17. doi: 10.3390/ijms21218178
15. Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Maggisano V, et al. Mediterranean diet nutrients to turn the tide against insulin resistance and related diseases. *Nutrients*. 2020, 12 doi: 10.3390/nu12041066
16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2016 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 2016,34(1):3–21. doi: 10.2337/diaclin.34.1.3
17. Caramona M, Vitória I, Teixeira M, Alcobia A, Almeida P, Horta R, et al. Normas

- de orientação terapêutica. 2011, 37-42. [ISBN] 978-972-96555-9-3
18. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Recomendações para a terapêutica farmacológica da hiperglicémia na diabetes *mellitus* tipo 2. 2022. Boletim Terapêutico. 12. 8 páginas.
 19. IDF Diabetes Atlas 10th Editions. Available from: www.diabetesatlas.org doi:
 20. Circular Informativa Inibidores SGLT2-Início da revisão de segurança Divulgação geral [Internet]. Available from: www.infarmed.pt
 21. Afonso Henriques AD. Direção-geral da saúde, Processo Assistencial Integrado da Diabetes Mellitus tipo 2, 2013. Available from: www.dgs.pt.
 22. Kolarić V, Svirčević V, Bijuk R, Zupančić V. Chronic complications of diabetes and quality of life. *Acta Clinica Croatica*. 2022, 61(3):520–7. doi: 10.20471/acc.2022.61.03.18
 23. Amin KA, Ahmed RR, Hozayen WG, Mahmoud SS, Alshehri FS, Al-Muzafar HM.. Renoprotective effect of grape extract in diabetic nephropathy by attenuating hyperglycemia-facilitated oxidative stress. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018, 11(11): 12285-93.
 24. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic role in diabetes *mellitus* and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021, 171: 179–89. doi: 10.1007/s10517-021-05191-7
 25. Ceriello A, Prattichizzo F. Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovascular Diabetology*. 2021, 20:101 doi: 10.1186/s12933-021-01289-4
 26. Restani P, Fradera U, Ruf JC, Stockley C, Teissedre PL, Biella S, et al. Grapes and their derivatives in modulation of cognitive decline: a critical review of epidemiological and randomized-controlled trials in humans. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021,61: 566–76. doi: 10.1080/10408398.2020.1740644
 27. Rodrigo R, Miranda A, Vergara L. Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease. *Clinica Chimica Acta*. 2011, 412: 410–24. doi: 10.1016/j.cca.2010.11.034
 28. Guilford JM, Pezzuto JM. Wine and health: A review. *American Journal of Enology and Viticulture*. 2011, 62(4):471–86. doi: 10.5344/ajev.2011.11013
 29. Hrelia S, Di Renzo L, Bavaresco L, Bernardi E, Malaguti M, Giacosa A. Moderate wine consumption and health: A narrative review. *Nutrients*. 2023, 15. doi: 10.3390/nu15010175
 30. Cruz MAAS, Coimbra PPS, Araújo-Lima CF, Freitas-Silva O, Teodoro AJ. Hybrid fruits for improving health—A comprehensive review. *Foods*. 2024, 13. doi: 10.3390/foods13020219
 31. Dias MC, Pinto DCGA, Silva AMS. Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. *Molecules*. 2021, 26. doi: 10.3390/molecules26175377
 32. Tavares IRG, Pinheiro V dos S, de Castro PMLA, Reis IB, de Oliveira GV, Alvares TS. The role of by-products of fruit and vegetable processing for the dietary treatment of cardiovascular risk factors: A narrative review. *Antioxidants*. 2022, 11. doi: 10.3390/antiox11112170
 33. Nie F, Liu L, Cui J, Zhao Y, Zhang D, Zhou D, et al. Oligomeric proanthocyanidins: An updated review of their natural sources, synthesis, and potentials. *Antioxidants*. 2023, 12. doi: 10.3390/antiox12051004
 34. Gonzalez-Abuin N, Pinent M, Casanova-Martí A, Arola L, Blay M, Ardevol A. Procyanidins and their healthy protective effects against type 2 diabetes. *Current Medicinal Chemistry*. 2014, 22(1):39–50. doi: 10.2174/0929867321666140916115519
 35. Yang H, Tuo X, Wang L, Tundis R, Portillo MP, Simal-Gandara J, et al. Bioactive procyanidins from dietary sources: The relationship between bioactivity and polymerization degree. *Trends in Food Science and Technology*. 2021, 111: 114–27. doi: 10.1016/j.tifs.2021.02.063

36. Zineb OY, Rashwan AK, Karim N, Lu Y, Tangpong J, Chen W. Recent developments in procyanidins on metabolic diseases, their possible sources, pharmacokinetic profile, and clinical outcomes. *Food Reviews International*. 2023, 39(8):5255–78.
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/87559129.2022.2062770>
37. Fraga CG, Oteiza PI. Dietary flavonoids: Role of (-)-epicatechin and related procyanidins in cell signaling. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011, 51: 813–23. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.002
38. Li X, Liu J, Chang Q, Zhou Z, Han R, Liang Z. Antioxidant and antidiabetic activity of proanthocyanidins from *Fagopyrum dibotrys*. *Molecules*. 2021, 26(9). doi: 10.3390/molecules26092417
39. Grau-Bové C, Sierra-Cruz M, Miguéns-Gómez A, Rodríguez-Gallego E, Beltrán-Debón R, Blay M, et al. A ten-day grape seed procyanidin treatment prevents certain ageing processes in female rats over the long term. *Nutrients*. 2020, 12(12):1–12. doi: 10.3390/nu12123647
40. Baiges I, Palmfeldt J, Bladé C, Gregersen N, Arola L. Lipogenesis is decreased by grape seed proanthocyanidins according to liver proteomics of rats fed a high fat diet. *Molecular and Cellular Proteomics*. 2010, 9(7):1499–513. doi: 10.1074/mcp.M000055-MCP201
41. Griffin LE, Fausnacht DW, Tuzo JL, Addington AK, Racine KC, Zhang H, et al. Flavanol supplementation protects against obesity-associated increases in systemic interleukin-6 levels without inhibiting body mass gain in mice fed a high-fat diet. *Nutrition Research*. 2019, 66:32–47. doi: 10.1016/j.nutres.2019.03.011
42. Rašković A, Čučuz V, Torović L, Tomas A, Gojković-Bukarica L, Čebović T, et al. Resveratrol supplementation improves metabolic control in rats with induced hyperlipidemia and type 2 diabetes. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2019, 27(7):1036–43. doi: 10.1016/j.jsps.2019.08.006
43. Li Y, Ding Y, Zhang Z, Dai X, Jiang Y, Bao L, et al. Grape seed proanthocyanidins ameliorate pancreatic beta-cell dysfunction and death in low-dose streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats partially by regulating endoplasmic reticulum stress. *Nutrition and Metabolism*. 2013; 10(1). doi: 10.1186/1743-7075-10-51
44. Haufe TC, Gilley AD, Goodrich KM, Ryan CM, Smithson AT, Hulver MW, et al. Grape powder attenuates the negative effects of GLP-1 receptor antagonism by exendin-3 (9-39) in a normoglycemic mouse model. *Food and Function*. 2016, 7(6):2692–705. doi: 10.1039/c6fo00122j
45. Luan SS, Yu F, Li BY, Qin RJ, Li XL, Cai Q, et al. Quantitative proteomics study of protective effects of grape seed procyanidin B2 on diabetic cardiomyopathy in db/db mice. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*. 2014, 78(9):1577–83.
46. Wu Z, Shen S, Jiang J, Tan D, Jiang D, Bai B, et al. Protective effects of grape seed extract fractions with different degrees of polymerisation on blood glucose, lipids and hepatic oxidative stress in diabetic rats. *Natural Product Research*. 2015, 29(10):988–92. doi: 10.1080/14786419.2014.965165
47. Vargas F V, Guisado Requena IM, Canadas De la Fuente GA, Castillo RF, Sanchez E F, Jara C C, et al. Effects of combinational procyanidins in grape seed extract and exercise on the Levels of Glucose and Blood Lipid Profile. *J Diabetes Metab*. 2017, 08(08). doi: 10.4172/2155-6156.1000754
48. Oueslati N, Charradi K, Bedhiafi T, Limam F, Aouani E. Protective effect of grape seed and skin extract against diabetes-induced oxidative stress and renal dysfunction in virgin and pregnant rat. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2016, 83:584–92. doi: 10.1016/j.biopha.2016.07.024
49. Farid A, Haridyy H, Ashraf S, Ahmed S, Safwat G. Co-treatment with grape seed extract and mesenchymal stem cells in vivo regenerated beta cells of islets of Langerhans in pancreas of type I-induced diabetic rats. *Stem Cell Research and Therapy*. 2022, 13(1). doi: 10.1186/s13287-022-03218-y

50. Castell-Auví A, Cedó L, Movassat J, Portha B, Sánchez-Cabo F, Pallarès V, et al. Procyanidins modulate microRNA expression in pancreatic islets. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013, 61(2):355–63. doi: 10.1021/jf303972f
51. Rodríguez-Pérez C, García-Villanova B, Guerra-Hernández E, Verardo V. Grape seeds proanthocyanidins: An overview of *in vivo* bioactivity in animal models. *Nutrients*. 2019, 11. doi: 10.3390/nu11102435
52. Quesada H, Díaz S, Pajuelo D, Fernández-Iglesias A, Garcia-Vallvé S, Pujadas G, et al. The lipid-lowering effect of dietary proanthocyanidins in rats involves both chylomicron-rich and VLDL-rich fractions. *British Journal of Nutrition*. 2012, 108(2):208–17. doi: 10.1017/S0007114511005472
53. Oh YS. Bioactive compounds and their neuroprotective effects in diabetic complications. *Nutrients*. 2016, 8. doi: 10.3390/nu8080472
54. Tan RR, Zhang SJ, Li YF, Tsoi B, Huang WS, Yao N, et al. Proanthocyanidins prevent high glucose-induced eye malformation by restoring Pax6 expression in chick embryo. *Nutrients*. 2015, 7(8):6567–81. doi: 10.3390/nu7085299
55. Li XL, Li BY, Gao HQ, Cheng M, Xu L, Li XH, et al. Proteomics approach to study the mechanism of action of grape seed proanthocyanidin extracts on arterial remodeling in diabetic rats. *International Journal of Molecular Medicine*. 2010, 25(2):237–48. doi: 10.3892/ijmm_00000336
56. González-Abuín N, Martínez-Micaelo N, Blay M, Pujadas G, Garcia-Vallvé S, Pinent M, et al. Grape seed-derived procyanidins decrease dipeptidyl-peptidase 4 activity and expression. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012, 60: 9055–61. doi: 10.1021/jf3010349
57. da Silva SM, Koehnlein EA, Bracht A, Castoldi R, de Morais GR, Baesso ML, et al. Inhibition of salivary and pancreatic α -amylases by a pinhão coat (*Araucaria angustifolia*) extract rich in condensed tannin. *Food Research International*. 2014, 56:1–8. doi: 10.1016/j.foodres.2013.12.004
58. Galleano M, Calabro V, Prince PD, Litterio MC, Piotrkowski B, Vazquez-Prieto MA, et al. Flavonoids and metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012, 1259(1):87–94. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06511.x
59. Arola-Arnal A, Bladé C. Proanthocyanidins modulate microRNA expression in human HepG2 cells. *PLoS One*. 2011, 6(10). doi: 10.1371/journal.pone.0025982
60. Chacón MR, Ceperuelo-Mallafre V, Maymó-Masip E, Mateo-Sanz JM, Arola L, Guitiérrez C, et al. Grape-seed procyanidins modulate inflammation on human differentiated adipocytes *in vitro*. *Cytokine*. 2009, 47(2):137–42. doi: 10.1016/j.cyto.2009.06.001
61. Sun C, McIntyre K, Saleem A, Haddad PS, Arnason JT. The relationship between antiglycation activity and procyanidin and phenolic content in commercial grape seed products. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2012, 90(2):167–74. doi: 10.1139/Y11-121
62. Katheeja R, Manish S, Ilangoar IGK, Selvaraj J, Vasugi S. Analyzing the antihyperglycemic effect of *Cissus quadrangularis* and *Bacopa monnieri* on 3T3-L1 Cell Lines. *Cureus* 2024. I6: e52661. doi: 10.7759/cureus.52661
63. Pourghassem-Gargari B, Abedini S, Babaei H, Aliasgarzadeh A, Pourabdollahi P. Effect of supplementation with grape seed (*Vitis vinifera*) extract on antioxidant status and lipid peroxidation in patient with type II diabetes. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011, 5(10):2029–34. <http://www.academicjournals.org/JMPR>
64. Mohammad A, Shahnaz T, Sorayya K. Effect of 8 weeks' supplementation grape seed extract on insulin resistance in iranian adolescents with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2021, 15(1):197–203. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.028
65. Costabile G, Vitale M, Luongo D, Naviglio D, Vetrani C, Ciciola P, et al. Grape pomace polyphenols improve insulin response to a standard meal in healthy individuals: A pilot study. *Clinical Nutrition*. 2019, 38(6):2727–34. doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.028

66. Cao H, Ou J, Chen L, Zhang Y, Szkudelski T, Delmas D, et al. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: Human study and clinical trial. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019, 59: 3371–9. doi: 10.1080/10408398.2018.1492900
67. Banerji S, Banerjee S. A formulation of grape seed, Indian gooseberry, turmeric and fenugreek helps controlling type 2 diabetes mellitus in advanced-stage patients. *European Journal of Integrative Medicine*. 2016, 8(5):645–53. doi: 10.1016/j.eujim.2016.06.012
68. Novotny JA, Baer DJ, Khoo C, Gebauer SK, Charron CS. Cranberry juice consumption lowers markers of cardiometabolic risk, including blood pressure and circulating c-reactive protein, triglyceride, and glucose concentrations in adults. *Journal of Nutrition*. 2015, 145(6):1185–93. doi: 10.3945/jn.114.203190
69. Grohmann T, Walker AW, Russell WR, Hoggard N, Zhang X, Horgan G, et al. A grape seed and bilberry extract reduces blood pressure in individuals at risk of developing type 2 diabetes: the precise study, a double-blind placebo-controlled cross-over intervention study. *Frontiers in Nutrition* 2023, 10. doi: 10.3389/fnut.2023.1139880
70. Rahman MM, Rahaman MS, Islam MR, Rahman F, Mithi FM, Alqahtani T, et al. Role of phenolic compounds in human disease: Current knowledge and future prospects. *Molecules*. 2022, 27. doi: 10.3390/molecules27010233
71. Xiao JB, Hogger P. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: Current insights and future perspectives. *Current Medicinal Chemistry*. 2014, 22(1):23–38. doi: 10.2174/0929867321666140706130807
72. Qaed E, Almoiliqy M, Al-Hamyari B, Qaid A, Alademy H, Al-Maamari A, et al. Procyanidins: A promising anti-diabetic agent with potential benefits on glucose metabolism and diabetes complications. *Wound Repair and Regeneration*. 2023, 31: 688–99. doi: 10.1111/wrr.13115
73. Programa Nacional para a Diabetes, Desafios e Estratégias. Available from: www.dgs.pt