

EFEITO DA INGESTÃO DE RESVERATROL DIETÉTICO SOBRE A DIABETES TIPO II; UMA REVISÃO DE LITERATURA

Autor: Elijackson Davidson da Silva Nascimento¹; faculdade integrada de patos (fip); elijacksondavidson@gmail.com, Ramon da Costa Porto; Faculdade Integradas de Patos; R-Porto@live.com, Yuri hyago Sousa de Sá; faculdade Mauricio de Nassau; yuridesa7@gmail.com

Orientador(a): Thayse Fernanda Pereira da Nóbrega, contatothaysenobrega@gmail.com

Resumo: introdução; O resveratrol (RVS) tem sido estudado por mostrar vários benefícios a saúde; Levando em consideração os efeitos antioxidantes do resveratrol implica a hipótese de eficácia ao tratamento da diabetes. **Objetivo;** solidificar as evidências que mostram os benefícios do auxílio de resveratrol no tratamento da diabetes tipo II. **Resultados:** O resveratrol possui propriedades biológicas importantes, reduz os níveis de glicose no sangue, tem efeito no estresse oxidativo e cardioprotetor, melhora acoplamento neurovascular e pode ser que promova efeito benéfico na osseointegração. **Conclusão;** O resveratrol tem efeitos positivos e significantes sobre a diabetes tipo 2 e é um forte aliado ao tratamento da doença.

Palavras chave: resveratrol, diabetes tipo 2 e estresse oxidativo.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica a longo prazo e multifatorial com complicações graves, as projeções indicam que cerca de 600 milhões de pessoas sofrerão a doença até 2030 (JEFFERY, N.; HARRIES, LW 2016). Devido às graves complicações associadas (por exemplo, doença cardíaca, retinopatia, neuropatia, nefropatia), a DM2 é uma grande ameaça para a saúde humana. Os principais defeitos subjacentes ao DM2 são ainda pouco compreendidos. No entanto, as respostas distintas e refratárias aos medicamentos antidiabéticos atualmente disponíveis e a descoberta de polimorfismos associados ao DM2 em vários genes sugerem que esta condição é heterogênea em relação às disfunções primárias (O'RAHILLY, S. et al, 2005)

Identificar uma terapia ótima para o DM2 é crucial. Embora os agentes químicos para o controle glicêmico tenham sido adotados na terapia com DM2, essas substâncias são limitadas por suas contra-indicações e efeitos colaterais, especialmente hipoglicemia e aumento de peso, que requerem um método de tratamento eficaz para DM2 (BAIN, SC. et al. 2016)

O resveratrol (trans-3, 4', 5-trihydroxystilbene) é um fitoquímico que é encontrado em vários componentes da dieta, como mulberries, amendoim, uvas e vinhos tintos. O resveratrol (RVS) tem sido estudado por mostrar vários benefícios à saúde; melhora significativamente a função mitocondrial, protege contra lesões oxidativas, pelo que o corpo pode resistir a numerosas doenças associadas à idade incluindo câncer, doença de Alzheimer, doenças cardiovasculares, anti-inflamatórias e cardioprotetoras (LAGOUGE, M. et al. 2006 e CHEN, WP. et al. 2007). Outras das atividades biológicas do RVS atribuída ao envolvimento do seu potencial antioxidante é que, inibe a peroxidação lipídica da membrana, reduzir os radicais livres aumentando os níveis de antioxidantes e inibe a agregação plaquetária e protege vários órgãos de lesões I / R (KALAISELVI, V. et al. 2016 e NOORUDHEEN, N e CHANDRASEKHARAN, D.K. 2016).

Levando em consideração os efeitos antioxidantes do resveratrol implica a hipótese de eficácia ao tratamento da diabetes, pois estresse oxidativo tem sido implicado na patogênese de complicações vasculares diabéticas, incluindo nefropatia. As mitocôndrias são reconhecidas como uma das principais fontes de espécies reativas de oxigênio (ROS) em diabetes, e eles também podem ser danificados pela ROS. A manganês-superóxido dismutase (Mn-SOD), que é uma importante enzima antioxidativa e regula principalmente o metabolismo ROS nas mitocôndrias, é um dos alvos mitocondriais da ROS, como o peroxinitrito, e, portanto, sua atividade pode se reduzir com a exposição ao ROS. Portanto, as condições que levam à disfunção Mn-SOD podem aumentar a produção de ROS e, portanto, induzem danos nos tecidos associados à nefropatia diabética. (NISHIKAWA, T. et al. 2000 e MACMILLAN-CROW, LA. et al. 1999) No entanto, o objetivo do trabalho é solidificar as evidências que mostram os benefícios do auxílio de resveratrol no tratamento da diabetes tipo II.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, com 35 publicações que atenderam a todos os critérios de seleção e compõem o presente estudo, conduzida a partir de artigos científicos nacionais e internacionais disponíveis nas bases de dados PubMed e Scielo. O período das publicações correspondeu entre 1999 a 2018. Os descritores utilizados foram: Resveratrol e resveratrol and diabetes. Como critério de inclusão, foram selecionadas publicações originais e revisões de literatura; foram inclusos trabalhos que avaliaram o efeitos da ingestão oral de resveratrol em camundongos e em adultos diabeticos do tipo 2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O resveratrol possui propriedades biológicas importantes, incluindo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e neuroprotetores .O resveratrol também é capaz de melhorar a plasticidade do hipocampo e a neurogênese do hipocampo . Recentemente, vários estudos se concentraram nos efeitos neuroprotetivos do resveratrol, incluindo sua capacidade de diminuir a toxicidade induzida pelo péptido beta amilóide e ácido kainico, bem como prevenir danos isquêmicos cerebrais. Além disso, estudos em animais demonstraram a eficácia do resveratrol para reverter a aprendizagem e deficiências de memória em animais idosos (GOCMEZ, SS. et al. 2016, DIAS, GP. et al. 2016, ANEKONDA, TS. et al. 2006 e ZHANG, LN. et al. 2015). O resveratrol também demonstrou recentemente exercer potentes ações antidiabéticas quando administradas oralmente (LAGOUGE, M. et al. 2006).

Reduzir os níveis de glicose no sangue é um critério altamente importante para o controle da diabetes. Estudos clínicos foram realizados para examinar a eficácia do resveratrol no estado de hiperglicemia em pacientes com DM2. A maioria dos estudos relatou consistentemente concentrações reduzidas de glicose (LIU, K. et al. 2014 e HAUSENBLAS, HA. et al. 2015). Movahed et al. (2013) mostraram que 1 g / dia de suplemento de resveratrol durante 45 dias reduz significativamente a glicemia, insulina e pressão arterial sistólica em jejum. De maneira diferente, Goh et al. (2014) corrobora com os seus resultados onde forneceu uma evidência importante para sustentar que o resveratrol é um potencial agente de redução da glicose em pacientes com DM2, seja através da ativação SIRT1 ou AMPK, o que não acontece com pessoas não diabéticas.

(FAGHIHZADEH, F. et al. 2015 e LIU, K. et al. 2014).

Os resultados atuais revelam que a suplementação de resveratrol significativamente e positivamente afetou a glicemia plasmática em jejum, mas não obrigatoriamente a HbA1c, Bhatt et al (2012) mostrou que 3 meses de suplementação com 250 mg de resveratrol modmente reduz HbA1c. No entanto, em um estudo mais recente Thazhath et al (2016) relataram que 5 semanas de duas vezes ao dia 500 mg de tratamento com resveratrol não exerce nenhum efeito sobre os níveis de HbA1c em pacientes diabéticos bem controlados.

Munehiro Kitada et al (2011) realizou um estudo com objetivo de investigar os efeitos potenciais do RSV no estresse oxidativo mitocondrial associado à disfunção Mn-SOD e biogênese mitocondrial no rim de camundongos diabéticos. O tratamento com RSV resultou na melhoria dessas anormalidades funcionais e histológicas e biogênese mitocondrial no rim diabético, possivelmente pela atenuação do estresse oxidativo através da eliminação de ROS, normalização da disfunção de Mn-SOD em um mecanismo independente de AMPK / SIRT1 e parcial melhoria do metabolismo lipídico-lipídico. Foi visto também que os camundongos tratados com RVS reduziu significativamente a excreção de albumina urinária, diminuiu a excreção urinária de 8-OHdG, a atividade de Mn-SOD foi significativamente menor e atenuou o ROS intracelular nas células tubulares proximais renais e DN-AMPK, sobreexpressando SIRT1, bem como nas células de controle.

Fang Chen et al (2010) Realizou um trabalho com o objetivo de examinar os efeitos do resveratrol sobre a disfunção de células β induzidas por IL-1 β . O resveratrol inibiu o efeito da IL-1 β na atividade PPAR- γ em células RINm5F e inibiu a ativação induzida por IL-1 β da via NF-kB, em resumo um profundo efeito inibitório do resveratrol na disfunção induzida por IL-1 β de células β usando uma linha celular de insulinoma e ilhotas de pâncreas de ratos isoladas, o que sugere que o resveratrol exerce seus efeitos benéficos nas células B-pancreáticas sem ter efeito colateral adverso.

Os efeitos cardioprotetores do resveratrol foram estudados em vários modelos de doenças. As análises ecocardiográficas mostraram que o resveratrol reduziu o tempo de relaxamento isovolumico, um parâmetro da função diastólica, no envelhecimento e hipertrofia cardíaca induzida por excesso de pressão (modelo de rato com fita aórtica) (BARGER, JL. et al. 2008 e JURIC, D. et al. 2007). Zhang, h. et al (2010) Afirmam em seu estudo que o resveratrol exerce um papel benéfico na miocardiopatia diabética

principalmente pela melhora da função diastólica e que os efeitos terapêuticos do resveratrol, especialmente na disfunção cardíaca, ocorrem independentemente da perda de peso e do estado hiperglicêmico.

Em pacientes com DM2, a taxa de osseointegração em torno do implante dentário diminui notavelmente devido ao efeito negativo em diferentes estágios de osseointegração, como a formação de matriz óssea, mineralização da aposição óssea (por redução de osteoblastos e atividade de fosfatos alcalinos) e manutenção da osseointegração (MELLADO-VALERO, A. et al. 2007). O RSV aumenta a expressão de genes (Osterix e Osteocalcin) que está associado à diferenciação osteoblástica e também aumenta a expressão de fosfatos alcalinos e de prolil hidroxilase de maneira dependente da dose (TSENG, PC. et al. 2011).

Considerando o efeito da hiperglicemia causando efeitos negativos sobre a formação óssea e efeitos inflamatórios em pacientes com DM2, o que pode resultar em menor osseointegração e maior taxa de falência de implantes dentários, a indução de RSV, quer por parto sistêmico ou local, ainda não totalmente esclarecido mas pode ser que melhore a osseointegração do implante dentário em pacientes com DM2 (KHAZAEI, S. et al. 2014).

O estado de diabetes contribui para deficiência cognitiva. Um dos mecanismos subjacentes propostos para este déficit é a fraca perfusão cerebral, provavelmente devido à disfunção microvascular progressiva associada à formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) no diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (GOLDIN, A. et al. 2006). O monitoramento ultra-sonográfico do Doppler Transcraniano (TCD) da velocidade do fluxo sanguíneo (BFV) na artéria cerebral média (MCA) mostrou que a hipoperfusão cerebral em adultos com T2DM é atribuída à estenose intracraniana global. Sob condições basais, isso se caracteriza pela redução da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral e pelo aumento do índice de pulsatilidade (PARK, JS. et al. 2008).

A evidência de que certos nutrientes vasoativos podem aumentar o fluxo sanguíneo cerebral e melhorar a responsividade cerebrovascular (CVR) para vários estímulos está aumentando, o resveratrol pode aumentar de forma dependente da dose vasodilatação aguda em adultos hipertensos com excesso de peso, conforme medido por dilatação mediada pelo fluxo (FMD) da artéria braquial (WONG, RH. et al. 2011). Recentemente foi relatado que 75 mg e 300 mg de resveratrol foram eficazes em comparação com 150 mg para melhorar

CVR para hipercapnia em adultos mais velhos com DMD bem controlado.

Wong et al (2016) em outro estudo corrobora com os achados, fez um estudo com 36 participantes (26 homens e 10 mulheres pós-menopáusicas), seu trabalho tinha como objetivo determinar se uma dose única de resveratrol poderia aumentar a capacidade de acoplamento neurovascular em adultos com DM2, como já esperado o consumo agudo de uma única dose de 75 mg de resveratrol por adultos com DM2 foi ótimo para aumentar a sua CVR para os estímulos cognitivos selecionados, o que também correlacionou os aumentos resultantes da concentração plasmática de resveratrol.

CONCLUSÃO

O resveratrol é um forte aliado ao tratamento da diabetes tipo 2, devido as suas ações; promove diminuição das anormalidades funcionais e histológicas e biogênese mitocondrial no rim diabético e conseqüentemente o combate ao estresse oxidativo, aumento na sensibilidade a insulina, efeito cardioprotetor, aumento na capacidade de acoplamento neurovascular e estímulos cognitivos. Tem sido criada a hipótese de que também pode ser que o consumo de resveratrol melhore a osseointegração do implante dentário em DM2, mas para isso futuros estudos ainda precisam ser concluídos.

REFERENCIAS

ANEKONDA, TS. et al. Resveratrol--a boon for treating Alzheimer's disease? Brain Res Rev. 2006.

BAIN, SC. et al. Management of type 2 diabetes: the current situation and key opportunities to improve care in the UK. Diabetes Obes Metab. 2016.

BARGER, JL. et al. A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice. PLoS One. 2008.

BHATT, JK. et al. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. MJ Nutr Res. 2012.

CHEN, F. et al. Resveratrol prevents the interleukin-1 β -induced dysfunction of pancreatic β -cells. 2010.

CHEN, WP. et al. Resveratrol enhances insulin secretion by blocking K(ATP) and K(V) channels of beta cells. Eur J Pharmacol. 2007.

DIAS, GP. et al. Resveratrol: A Potential Hippocampal Plasticity Enhancer. Oxid Med Cell Longev. 2016.

FAGHIHZADEH, F. et al. Resveratrol and liver: A systematic review. Res Med Sci. 2015.

FAGHIHZADEH, F. et al. The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. J Nutr. 2015.

GOCMEZ, SS. et al. Protective effects of resveratrol on aging-induced cognitive impairment in rats. Neurobiol Learn Mem. 2016.

GOH, KP. et al. Effects of resveratrol in patients with type 2 diabetes mellitus on skeletal muscle SIRT1 expression and energy expenditure. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2014.

GOLDIN, A. et al. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. Circulation. 2006.

HAUSENBLAS, HA. et al. Resveratrol treatment as an adjunct to pharmacological management in type 2 diabetes mellitus--systematic review and meta-analysis. Nutr Food Res. 2015

JEFFERY N.; HARRIES LW. β -cell differentiation status in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2016.

JURIC, D. et al. Prevention of concentric hypertrophy and diastolic impairment in aortic-banded rats treated with resveratrol. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007.

KALAISELVI, V. et al. Preliminary phytochemical analysis of the various leaf extracts of Mimusops elengi L. Biol. Sci. 2016.

KHAZAEI, S. et al. Resveratrol may improve osseointegration of dental implants in type 2 diabetes mellitus patients. J Res Med Sci. 2014

KITADA, M. et al. Resveratrol Improves Oxidative Stress and Protects Against Diabetic Nephropathy Through Normalization of Mn-SOD Dysfunction in AMPK/SIRT1-Independent. 2011.

LAGOUGE, M. et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. Cell. 2006.

LAGOUGE, M. et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. Cell. 2006.

LIU, K. et al. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2014.

LIU, K. et al. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2014.

MACMILLAN-CROW, LA. et al. Tyrosine modifications and inactivation of active site manganese superoxide dismutase mutant (Y34F) by peroxynitrite. 1999.

MELLADO-VALERO, A. et al. Effects of diabetes on the osseointegration of dental implants. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007.

MOVAHED, A. et al. Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. Evid Based Complement Alternat Med. 2013.

NISHIKAWA, T. et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature. 2000.

NOORUDHEEN, N.; CHANDRASEKHARAN, D.K. Effect of ethanolic extract of Phyllanthus emblica on captan induced oxidative stress in vivo. South Indian J. Biol. Sci. 2016.

O'RAHILLY, S. et al. Genetic factors in type 2 diabetes: the end of the beginning?. Science. 2005.

PARK, JS. et al. Cerebral arterial pulsatility and insulin resistance in type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. 2008.

THAZHATH, SS. et al. Administration of resveratrol for 5 wk has no effect on glucagon-like peptide 1 secretion, gastric emptying, or

glycemic control in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2016.

TSENG, PC. et al. Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by upregulating RUNX2 gene expression via the SIRT1/FOXO3A axis. J Bone Miner Res. 2011.

WONG, RH. et al. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011.

WONG, RH. et al. Low dose resveratrol improves cerebrovascular function in type 2 diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016.

ZHANG, H. et al. O resveratrol melhora o relaxamento diastólico do ventrículo esquerdo na diabetes tipo 2 pela inibição do estresse oxidativo / nitrativo: demonstração in vivo com ressonância magnética. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010.

ZHANG, LN. et al. Neuroprotective effect of resveratrol against glutamate-induced excitotoxicity. Adv Clin Exp Med. 2015.