

Diabetes mellitus e estresse oxidativo: produtos naturais como alvo de novos modelos terapêuticos

Diabetes mellitus and oxidative stress: natural products as target of new therapeutics types

Fabiola D. Rocha^{1,2}; Valéria L. Teixeira³; Renato C. Pereira³ & Maria Auxiliadora C. Kaplan¹

RESUMO – A diabetes está se tornando uma pandemia e mesmo com o surgimento dos novos fármacos para o tratamento e a prevenção, sua prevalência continua a elevar-se. Recentes descobertas sobre a fisiopatologia da diabetes mostram que o desequilíbrio no metabolismo de carboidratos leva a um quadro de hiperglicemia, associado ao aumento na produção de radicais livres e depleção nos sistemas fisiológicos de defesa antioxidante (estresse oxidativo), quase sempre acompanhado por alterações metabólicas como disfunções lipídicas e protéicas. Os danos oxidativos hiperglicêmicos podem levar ao desenvolvimento de patologias associadas a diabetes como catarata, microangiopatias, nefropatias, aterosclerose, infecções e alterações neurológicas. Os produtos naturais com suas atividades múltiplas benéficas, tais como, o controle do metabolismo de carboidratos, a prevenção e restauração da integridade e função das células B pancreáticas, a atividade estimulante da liberação de insulina, a melhora da captação e utilização da glicose e suas propriedades antioxidantes, podem atuar na patogenicidade multifatorial da diabetes mellitus.

PALAVRAS-CHAVE – *Diabetes mellitus*, estresse oxidativo, produtos naturais, atividade antioxidante.

SUMMARY – *The diabetes is becoming a pandemic and despite appearance of the news therapeutics for the treatment and prevention, its prevalence goes on to soar. Recent discoveries about the diabetic physiopathology show that impairment in carbohydrate metabolism leads to the hyperglycemia coupled with an increase of free radicals generation and a reduction of the antioxidant defense systems capacities (oxidative stress), almost accompanied for metabolic alterations like lipidic and proteic dysfunctions. The hyperglycemic oxidative damage can lead to development of pathologies diabetes linked such as cataract, microangiopathies, nephropathies, atherosclerosis, infections and neurovascular dysfunctions. The natural products with their beneficial multiple activities such as manipulating carbohydrate metabolism by various mechanisms, preventing and restoring integrity and function of β -cells, insulin-releasing activity, improving glucose uptake and utilization and the antioxidant properties are able to combating the multifactorial pathogenicity of Diabetes mellitus.*

KEYWORDS – *Diabetes mellitus, oxidative stress, natural products, antioxidant activity.*

INTRODUÇÃO

A *Diabetes mellitus*, hoje, é um dos principais problemas de saúde pública em muitos países. Estima-se que cerca de 143 milhões de pessoas em todo o mundo sofram de diabetes e acredita-se que esse número possa dobrar até 2030, admitindo-se até mesmo uma pandemia diabética. O Brasil estaria entre os 10 países (32 países estudados) com maior número de pessoas com diabetes (King *et al.*, 1998).

A Organização Mundial de Saúde (OMS, 1999) define *Diabetes mellitus* como uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por uma hiperglicemia crônica que acarreta distúrbios no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas resultantes de defeitos na secreção e/ou ação da insulina.

Mecanismos homeostáticos mantêm os níveis de glicose sanguínea dentro de uma faixa estreita de 4,5-5,5 mM/l. Este controle é realizado por modulação hormonal, sendo, basicamente, dois os hormônios reguladores: glucagon que é o hormônio responsável pelo

estímulo da gliconeogênese pelo fígado nos períodos de jejum e a insulina, o hormônio que estimula a captação e a utilização da glicose pelos músculos esqueléticos, músculo cardíaco e adipócitos, após a ingestão de alimentos ricos em carboidratos. Esses dois hormônios são secretados e liberados pelo pâncreas: glucagon pelas células alfa das ilhotas de Langerhans e a insulina pelas células B. Estados em que a homeostasia do metabolismo de carboidratos e lipídeos não é regulada de maneira apropriada pela insulina, resultam, primariamente, em um aumento dos níveis de glicose sanguínea em jejum e pós-prandial. Se esse desequilíbrio homeostático não for restabelecido, mas sim continuar por um período de tempo longo, expondo o sistema endócrino a uma sobrecarga, ocorre uma exacerbação dos distúrbios metabólicos que resulta em hiperglicemia, a qual pode evoluir para a síndrome chamada *Diabetes mellitus* (Tiwari e Rao, 2002).

Diabetes mellitus é um distúrbio endócrino no qual o metabolismo da glicose está alterado devido a uma perda total de insulina após destruição das células β

Recebido em 20/5/2006

¹Farmacêutica - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões /Campus Erechim - RS (URI - Campus Erechim);

²Professora do Curso de Farmácia - URI Campus de Erechim; ³Professor do Curso de Farmácia - Universidade de Passo Fundo - RS

pancreáticas responsáveis pela produção e liberação de insulina – *Diabetes mellitus* dependente de insulina ou tipo 1 (IDDM) – ou devido a uma liberação inadequada de insulina pelas células β pancreáticas ou ainda uma insensibilidade à insulina pelos tecidos alvos – *Diabetes mellitus* não dependente de insulina ou tipo 2 (NIDDM).

A *Diabetes mellitus* tipo 1 (IDDM) é uma desordem heterogênea e poligênica, representando 5 a 10% do total de casos.

A *Diabetes mellitus* tipo 2 (NIDDM) é a mais comum, representa cerca de 90 a 95% dos casos e resulta de uma combinação de deficiência na secreção e/ou ação da insulina (Persaud *et al.*, 1999).

Todas as formas de diabetes, inerentes ou adquiridas, são caracterizadas de acordo com Schmidt e Stern (2000), por: hiperglicemia; falta absoluta ou relativa de insulina (ou resistência à insulina); desenvolvimento de patologias micro e macrovasculares específicas da diabetes (retinopatias, nefropatias, desordens neurológicas, amputação de membros inferiores).

A hiperglicemia prolongada na diabetes causa uma variedade de mudanças patológicas em pequenos vasos, artérias e nervos periféricos. As células do endotélio vascular tornam-se alvos primários dos danos hiperglicêmicos por causa do fluxo contínuo de glicose através deles.

A hiperglicemia também leva a um aumento na produção de espécies reativas do oxigênio (EROs) dentro das células endoteliais da aorta.

Além disso, a hiperglicemia induz a ativação de isoformas de PK-C, o aumento na formação de derivados glicosilados e estimula um aumento no fluxo de glicose na via das aldose-redutases, resultando em um acúmulo de sorbitol (Sakurai e Tsuchiya, 1988, Hunt *et al.*, 1988). Estes seriam os principais mecanismos metabólicos pelos quais a hiperglicemia causa as complicações da diabetes com destruição tecidual (Baynes, 1991, Schmidt e Stern, 2000).

Estudos mostram que além do aumento na formação de RL, os sistemas fisiológicos de defesa antioxidante estão depletados na diabetes (Zhao, 2001).

Por essa razão, vários pesquisadores têm usado modelos de animais diabéticos, pacientes diabéticos e cultura de células vasculares para avaliar o efeito de antioxidantes clássicos, como as vitaminas C e E, o β -caroteno, o ácido lipóico, entre outros, na prevenção e no tratamento das complicações da diabetes (Oberly, 1988, Giugliano e Paolisso, 1996; Nishikawa *et al.*, 2000; Tiwari, 2001; Zhao, 2001; Inougi *et al.*, 2003 a).

Fitoterápicos identificados de plantas medicinais tradicionais parecem representar uma oportunidade empolgante para o desenvolvimento de novas classes terapêuticas.

O interesse sobre as plantas medicinais para o tratamento de diabetes se justifica, principalmente, por mostrarem efeitos benéficos múltiplos no combate a diabetes e complicações a ela relacionadas (Al-Habori e Raman, 1998).

Abordagens sobre a fisiopatologia da diabetes

A insulina é produzida pelas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas, como resposta direta à hiperglicemia.

Após a ingestão, os carboidratos da dieta são hidrolisados por enzimas digestivas a monossacarídeos como a glicose, a frutose e a galactose.

A liberação de glicose na corrente circulatória é o estímulo primário para as células β pancreáticas secretarem e liberarem insulina.

As células β pancreáticas são permeáveis à glicose via proteína transportadora de glicose GLUT 2.

Portanto, a concentração de glicose sanguínea determina seu fluxo através da glicólise, ciclo do ácido cítrico e geração de ATP

O aumento na concentração de ATP inibe os canais de K^+ sensíveis ao ATP causando despolarização da membrana das células β , levando a um aumento do influxo de Ca^{2+} , via canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem, e o aumento na concentração intracelular de Ca^{2+} estimula a exocitose de insulina (Jones *et al.*, 1988).

Estudos recentes, *in vitro*, demonstraram uma correlação entre a exposição das ilhotas pancreáticas a níveis elevados de glicose sanguínea por um período prolongado, com a ineficiência dessas células na liberação de insulina através do estímulo pela glicose (Yáseen *et al.*, 1982; Xia e Laychock, 1993).

Um dos efeitos da insulina é estimular a captação de glicose pelos tecidos alvos, sendo esse trabalho facilitado pelo transportador de glicose dependente de insulina, GLUT 4, presente nos músculos esqueléticos, no músculo cardíaco e no tecido adiposo.

DISCUSSÃO

O estresse oxidativo e os danos teciduais resultantes são marcas de doenças crônicas e a diabetes não é exceção. A resistência à insulina ou a falta absoluta da mesma, resulta no comprometimento do controle metabólico da glicemia, culminando com um quadro de hiperglicemia que é considerado o fator de risco clássico para o desenvolvimento das chamadas complicações da diabetes (Tiwari, 2002).

Essas complicações são caracterizadas por alterações patológicas variadas em pequenos vasos, em artérias e em nervos periféricos, principalmente naqueles tecidos onde a captação de glicose independe de insulina, como na retina, no cristalino, nos rins e nos nervos periféricos (Giugliano *et al.*, 1996).

O quadro de hiperglicemia em diabetes está quase sempre acompanhado de disfunções lipídicas (dislipidemias e aumento de ácidos graxos livres) e protéicas (inativação de enzimas e fragmentação de proteínas, entre outras) (Kuroki *et al.*, 2003). Essas alterações metabólicas podem levar ao desenvolvimento de patologias associadas a diabetes como catarata, microangiopatias, nefropatias, aterosclerose, infecções e alterações neurológicas (King e Brownlee, 1996, Uchida, 2000, Lee *et al.*, 2003).

São considerados três mecanismos bioquímicos principais envolvidos na patogênese da hiperglicemia e a relevância de cada um deles tem sido estudada em modelos animais e cultura de tecidos:

1. *Formação de produtos finais da glicação avançada e/ou autooxidação de monossacarídeos (AGE)*: promove modificações das proteínas plasmáticas e lipídeos associados, assim como também de proteínas de membrana e de tecidos. Há evidências de que esses processos estejam relacionados à rigidez prematura das artérias e articulações, assim como diminuição da capacidade vital dos pulmões que ocorrem na diabetes.

A glicação também seria um fator de risco para o desenvolvimento de catarata e aterosclerose (Wolff e

Dean, 1987, Harding e Beswick, 1988, Wolff e Dean, 1988, Brownlee, 1995).

Os açúcares redutores, como a glicose, podem sofrer uma reação de adição nucleofílica com os grupos amino livres das proteínas (Figura 1), formando iminas (base de Schiff) as quais sofrem rearranjo e dão origem a produtos relativamente estáveis chamados produtos de Amadori (cetoaminas).

Esse processo é reversível e pode ocorrer a dissociação quando o nível de glicose sanguínea volta ao normal. No entanto, podem ocorrer, subseqüentemente, reações de rearranjo, desidratação e oxidação que resultam na formação de derivados α -dicarbonilados (deoxiglicosanas) e outros intermediários reativos.

Esses derivados são mais reativos do que os açúcares que lhe deram origem e formam ligações irreversíveis com grupos amino livres de proteína para formar ligações cruzadas estáveis (Sakurai e Tsuchiya, 1988, Wolff *et al.*, 1991).

No processo de glicação, além de formação de ligações cruzadas entre proteínas e fragmentação das mesmas, pode ocorrer formação de espécies mais reativas.

O processo de autooxidação ocorre quando os açúcares redutores sofrem enolização e reduzem a molécula de oxigênio (Figura 2), em condições fisiológicas, na presença de metais de transição, resultando em intermediários oxidantes, tais como $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 e $\cdot OH$ e α -cetoaldeídos (reagem ainda mais facilmente com as proteínas), os quais podem causar danos a biomoléculas como lipídeos, DNA e proteínas e, ainda, podem destruir as células β -pancreáticas (Hunt *et al.*, 1990, Zyzak *et al.*, 1995, Elgawish *et al.*, 1996).

As alterações funcionais e estruturais das macromoléculas advêm da exposição da mesmas aos altos níveis de glicose, o que leva à formação de ligações covalentes de monossacarídeos aos grupos amino das proteínas, resultando em alterações nas cargas superficiais (bloqueio do grupo amino cancela cargas positivas), na capacidade de fazer ligação hidrogênio, no reconhecimento celular e/ou formação de produtos complexos (derivados α -dicarbonilados) capazes de fazerem ligações cruzadas inter-/intramoleculares estáveis e irreversíveis (Hunt *et al.*, 1988).

O acúmulo desses produtos finais de glicação avançada é comum no processo de envelhecimento, na aterosclerose e na *Diabetes mellitus* e está associado, especialmente, a proteínas de vida longa como o colágeno, o cristalino e proteínas dos nervos (Yim *et al.*, 1995).

Obs: a JCBN, comissão de nomenclatura em Bioquímica da IUPAC-IUB, recomenda o uso do termo glicação para qualquer reação que ligue um açúcar a uma proteína, seja catalisada por enzima ou não. O produto da reação é uma proteína glicada (Roth, 1983).

2. Aumento do fluxo através da via dos polióis: o aumento nos níveis de glicose leva a um aumento da atividade das enzimas aldose-reductase e sorbitol-desidrogenase e, conseqüentemente, acúmulo intracelular de sorbitol e frutose, além de uma diminuição na relação NADPH/NADP⁺ e um aumento na relação NADH/NAD⁺ (Figura 3) (Schmidt e Stern, 2000, Pfaffly, 2001, Zhao, 2001).

O estresse osmótico causado pelo acúmulo de sorbitol parece ser o fator mais importante para o desenvolvimento da catarata diabética.

Em relação à neuropatia diabética, o estresse oxidativo promovido pelo aumento no fluxo de glicose pela via dos polióis parece ser um fator mais importante para seu desenvolvimento do que os altos níveis de sorbitol (Chung *et al.*, 2003).

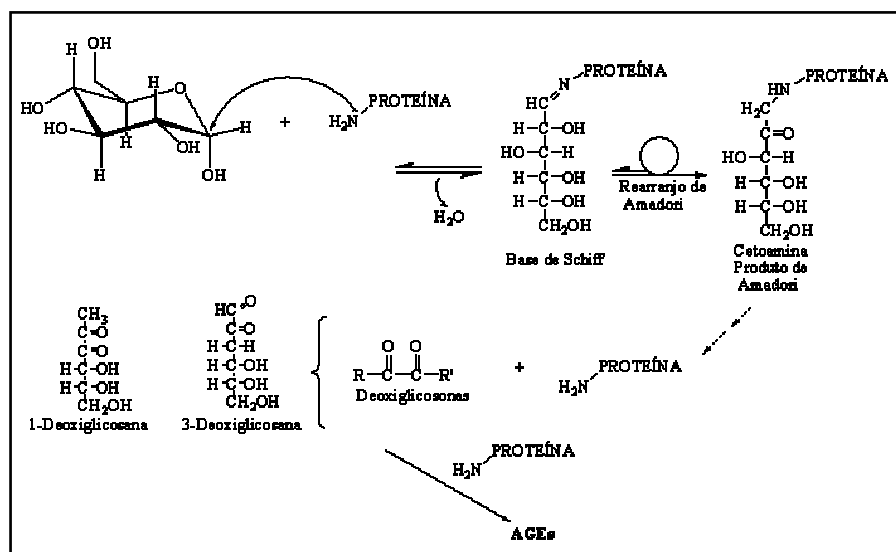


FIG. 1 - Processo de glicação não enzimática. Adição de glicose a proteínas com subsequente degradação do produto de glicação. Formação de deoxiglicosanas que reagem com proteínas para formar AGEs.

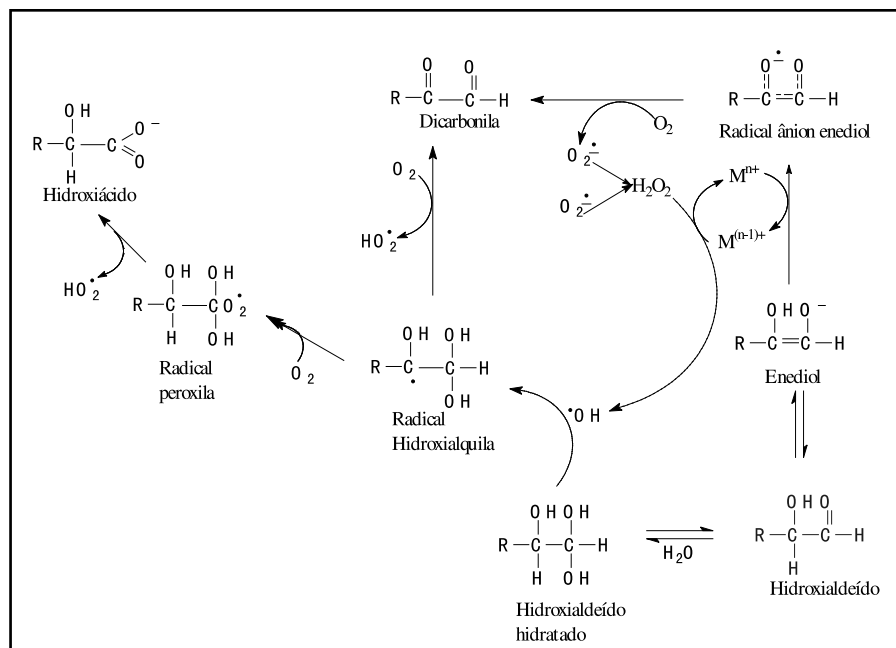


FIG. 2 - Autooxidação de monossacarídeos redutores. AGE: produtos finais de glicação não enzimática avançada.

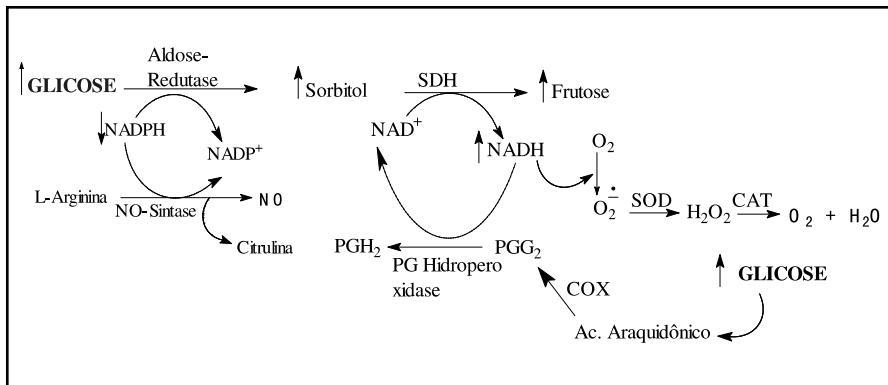


FIG. 3 - Via dos polióis ativada na hiperglicemia e espécies reativas.

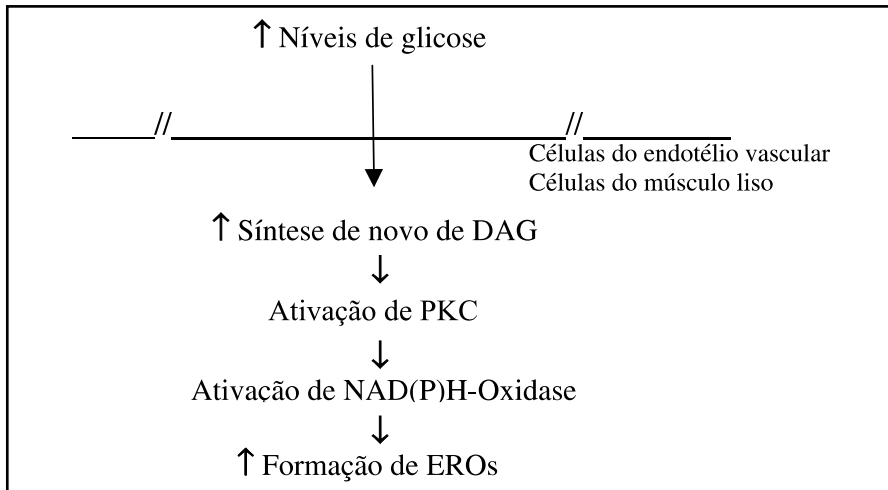


FIG. 4 - Ativação de PKC e formação de EROs na hiperglicemia.

(DAG), o qual ativa várias isoformas de proteína C quinase (PKC) que são sinalizadores intracelulares importantes e estão envolvidos na regulação de muitas funções vasculares (Figura 4).

A ativação de PKC, induzida pela glicose leva a um aumento na produção de matriz celular e citocinas, assim como uma exacerbação da contratilidade, permeabilidade e proliferação celular vascular; ativação de fosfolipase A₂ citosólica e inibição de ATPase dependente de Na⁺/K⁺.

Esses processos estão associados a várias anormalidades nos tecidos renal, cardiovascular e na retina (Koya e King, 1998).

Além disso, PKC ativa NAD(P)H oxidases na superfície das células vasculares, levando a um aumento na formação de EROs que contribuem para a fisiopatologia de várias doenças vasculares como hipercolesterolemia, aterosclerose e hipertensão (Inoguchi *et al.*, 2003a e b).

Recentemente, alguns autores postularam que esses três mecanismos principais, responsáveis pelos danos oxidativos hiperglicêmicos, na verdade, estariam interligados e associados a um aumento na formação de espécies reativas do oxigênio (estresse oxidativo), como mostrou Wajchenberg

(2002).

Assim, os pesquisadores propõem que o uso de antioxidantes preveniria o desenvolvimento e a progressão das complicações da diabetes (Baynes, 1991, Nishikawa *et al.*, 2000, Schmidt e Stern, 2000).

Vários trabalhos com cultura de células e modelos animais têm demonstrado que o aumento nos níveis de glicose leva a um aumento da autooxidação, da formação de derivados glicosados, de oxidação de LDL, dos níveis de substâncias oxidantes e ativação de sinalizadores de cascatas de reações como as isoformas de PKC (Oberly, 1988, Giugliano *et al.*, 1996, Nishikawa *et al.*, 2000). O estresse oxidativo pode também causar anormalidades na secreção e ação de insulina (Kuroki *et al.*, 2003).

As plantas medicinais com seus vários princípios ativos e propriedades têm sido usadas desde os tempos remotos para o tratamento da diabetes. Várias pesquisas sobre a atuação de produtos naturais nos diversos mecanismos da fisiopatologia da diabetes têm sido realizadas nas últimas décadas. Derivados fenólicos de plantas, como catequina, epicatequina, epigallocatequina, ácido tânico, isoflavonas exercem atividade inibitória sobre enzimas α -amilase e α -glicosidase, contribuindo para a atividade supressora da hiperglicemia pós-prandial de alguns produtos de origem vegetal (Yoshikawa *et al.*, 1998; Kobayashi *et al.*, 2000a; Tiwari e Rao, 2002; Ali *et al.*, 2003; Bawden *et al.*, 2002 e 2003).

Vários derivados fenólicos, glicosilados ou não,

O aumento nos níveis de frutose leva a um aumento na formação de seus derivados frutose-3-fosfato e 3-deoxiglicosonas que são agentes da glicação não enzimática mais potentes do que a glicose e, portanto, o fluxo de glicose na via dos polióis pode aumentar a formação de AGEs.

As mudanças nas relações NADPH/NADP⁺ e NADH/NAD⁺ causam alterações em vários sistemas celulares.

A depleção no estoque de NADPH das células pode inibir outras enzimas que sejam dependentes dessa coenzima como o sistema glutathiona redox (reciclagem de GSH) e NO-sintase (formação de óxido nítrico).

A diminuição dos níveis de GSH aumenta a suscetibilidade das células endoteliais à ação do H₂O₂ e citotoxicidade de xenobióticos (sistema citocromo P₄₅₀ também fica comprometido) (Giugliano *et al.*, 1996).

Estudos recentes mostram que a vasodilatação dependente do endotélio está comprometida nos pacientes diabéticos, em função da diminuição da liberação de NO, o qual é um vasodilatador endógeno potente e que modula o tônus vascular pelo aumento na produção de GMPC, resultando em disfunção endotelial que promove a aterosclerose.

Além disso, o aumento na relação NADH/NAD⁺ está associado a um aumento na formação de O₂⁻ via redução de PG₂ a PGH₂ pela enzima prostaglandina hidroxiperoxidase que tem o NADH como coenzima (Giugliano *et al.*, 1996, Zhao, 2001).

3. Ativação de isoformas de proteína C quinase: alguns estudos mostram que o aumento nos níveis de glicose ativa a via de *síntese de novo* de diacilglicerol

mostraram potente atividade inibitória sobre as enzimas aldose-redutase (Yoshikawa *et al.*, 1998) e outros mostraram inibir a absorção de glicose dependente de Na⁺ nas paredes intestinais de ratos (Welsch; Lachance e Wasserman, 1989).

Derivados polifenólicos como catequina, epicatequina, epigallocatequina, epicatequina galato entre outros, além da atividade antioxidante, têm atividade inibidora sobre as enzimas α -amilase e sucrase e também inibem o transporte de glicose através do intestino pela inibição do co-transportador de glicose dependente de sódio - S-GLUT 1 (Kobayashi *et al.*, 2000b).

Frações ricas em saponinas demonstraram atividade inibitória sobre S-GLUT 1, assim como algumas isoflavonas da soja (Murakami *et al.*, 1996; Valsa *et al.*, 1997; Lau *et al.*, 1998; Tiwari e Rao, 2002).

Vários estudos têm sido realizados sobre a relação estrutura-atividade de saponinas isoladas de várias plantas e sua atividade hipoglicemiante (Yoshikawa *et al.* 1996 e 1997a e b, Matsuda *et al.* 1998).

Glicirrizina, a principal substância das raízes do alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L.), inibe o transporte de glicose mediado pelo transportador S-GLUT 1 e melhora a tolerância à glicose (Tiwari e Rao, 2002).

Estudos realizados demonstraram que o efeito anti-diabético das fibras hidrossolúveis como da goma guar e a galactomanana de *Tigonella foenum graecum* L., assim como da pectina e dos polissacarídeos contidos em plantas parece estar relacionado com o aumento da viscosidade do conteúdo gastrointestinal, diminuindo assim a velocidade de esvaziamento gástrico e suprimindo ou retardando a absorção de carboidratos no processo digestivo (Al-Habori e Raman, 1998; Tiwari e Rao, 2002).

A capacidade de regeneração das células β pancreáticas e o estímulo para a liberação de insulina por essas células foram demonstrados para o extrato bruto de *Pterocarpus marsupium*, sendo essas atividades atribuídas a epicatequina e a alguns flavonóides, como liquiritigenina e pterosurpina, isolados dos extratos brutos e testados (Jahromi *et al.*, 1993; Tiwari e Rao, 2002).

Os extratos hidroalcoólicos hidrossolúveis de *G. sylvestre* também demonstraram atividade regeneradora das células β das ilhotas pancreáticas e propriedade potencializadora da liberação de insulina por essas células em estudos feitos em animais de laboratório (Persaud *et al.*, 1999).

Os extratos de outras plantas como *Anemarrhena asphodeloides* e *Viscum album* apresentaram atividade estimulante sobre as células β pancreáticas (Gray e Flatt, 1999; Sriyanta *et al.*, 1999). Também os extratos de *Agaricus campestris* mostraram atividade estimulante para a liberação de insulina (Gray e Flatt, 1998).

A atividade dos extratos de algumas plantas usadas no Brasil como hipoglicemiantes, *Myrcia multiflora* (pedra-ume-caá), *Punica granatum* (romã) e *Chrysobalanus icaco* (abajeru) foi avaliada por Pereira (1997).

Da Silva e Filho (2002) fizeram uma revisão dos aspectos químicos e farmacológicos de várias espécies do gênero *Bauhinia* as quais são descritas na medicina popular como anti-diabéticas. Eles observaram que algumas espécies já tiveram seus efeitos hipoglicemiantes comprovados em laboratório como é o caso de *Bauhinia divaricata*, *B. candicans* e *B. forficata*.

Os flavonóides presentes no extrato hidroalcoólico

de *B. variegata* também foram registrados como hipoglicemiantes em ratos com diabetes induzido por streptozotocina.

Os efeitos antihiper-glicemiante das frações semi-purificadas de *Marrubium vulgare* e *Wedelia paludosa* foram avaliados por Dutra *et al.* (2004).

O *Syzygium cumini* (= *Eugenia jambolona*, Myrtaceae), o jambolão, é amplamente utilizado na medicina popular brasileira no tratamento da diabetes melito. Os estudos do extrato aquoso das cascas do jambolão em ratos com diabetes induzido por aloxano não mostraram efeitos hipoglicemiantes significativos (Mazzanti *et al.*, 2003).

Também o extrato bruto hidroalcoólico de *Averrhoa carambola* não apresentou atividades hipoglicemiante e anti-hiper-glicemiante nos modelos experimentais utilizados por Gonçalves *et al.* (2005). Barbosa-Filho *et al.* (2005), em um trabalho de revisão, indicam cerca de 224 plantas e 40 substâncias isoladas de plantas com atividade hipoglicemiante nas Américas Central, do Norte e do Sul.

CONCLUSÃO

A diabetes está se tornando uma pandemia e mesmo com o surgimento dos novos fármacos para o tratamento e a prevenção, sua prevalência continua a elevar-se.

No Brasil, a diabetes já é um dos principais problemas de saúde pública e o número de pessoas dentro do chamado grupo de risco para o desenvolvimento de NIDDM aumenta assustadoramente e atinge todas as camadas sociais.

Há evidências de que o aumento na formação de radicais livres e a redução da capacidade dos sistemas fisiológicos de defesa antioxidante estão envolvidos na patogênese e desenvolvimento das complicações da diabetes.

A patogenicidade multifatorial da *Diabetes mellitus* requer uma abordagem terapêutica baseada em diferentes agentes para atuar nas diferentes características da doença e nos seus diferentes estágios de evolução.

As atividades múltiplas benéficas encontradas nas plantas medicinais, tais como, o controle do metabolismo de carboidratos pelos vários mecanismos, a prevenção e restauração da integridade e função das células β pancreáticas, a atividade estimulante da liberação de insulina, a melhora da captação e utilização da glicose e suas propriedades antioxidantes, faz das plantas um excelente alvo de novos modelos terapêuticos.

Portanto, pode-se concluir que substâncias naturais antioxidantes com atividade hipoglicemiante seriam agentes terapêuticos em potencial na prevenção e no tratamento das complicações da diabetes.

REFERÊNCIAS

1. Al-Habori, M. e Raman, A. Antidiabetic and Hypocholesterolaemic Effects of Fenugreek. *Phytother. Res.* 1998 (12): 233-242.
2. Ali, H.; Raman, A e Houghton, P. J. α -Amylase inhibition in Malaysian local plants. *J. Pharm. Pharmacol.* 2003 55 (suppl):S 31.
3. Bawden, K.; Quant, J. e Raman, A. Investigation of the inhibitory effects of plant extracts on a starch α -amylase assay. *J. Pharm. Pharmacol.* 2002 54 (suppl): S-80.
4. Bawden, K.; Quant, J. e Raman, A. Fractionation and characterisation of compounds inhibiting α -amylase and their potential as anti-diabetic remedies. *J. Pharm. Pharmacol.* 2003 55 (suppl):S 34.
5. Barbosa-Filho, J.M.; Vasconcelos, H.C.; Alencar, AA.; Batista, L.M., Oliveira,

- R.A.G., Guedes, D.N., Falcão, H.S.; Moura, M.D.; Diniz, M.F.F.M.; Modesto-Filho, J. Plants and their active constituents from South, Central, and North America with hypoglycemic activity. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2005 15 (4): 392-413.
6. Baynes, J. W. Role of Oxidative Stress in Development of Complications in Diabetes. *Diabetes* 1991 (40): 405-412.
 7. Brownlee, M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annual Review of Medicine.* 1995 (46): 223-234.
 8. CHUNG, S.S.M.; HO, E.C.M.; LAM, K.S.L. e Chung, S.K. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003 14: S233 - S236.
 9. Da Silva, K. e Filho, V. C. Plantas do gênero *Bauhinia*: composição química e potencial farmacológico. *Quim. Nova.* 2002 25(3): 449-454.
 10. Dutra, D.; Soares, M.R.S.; Pasua, C.O.; Burger e Filho, V. C. Avaliação do efeito anti-hiperglicêmico das frações semi-purificadas de duas plantas medicinais da flora catarinense: *Marrubium vulgare* e *Wedelia paludosa*. Online. Obtido no site: <http://www.sbq.org.br/ranteriores/23/resumos/0985/em26/04/2004>.
 11. Elgawish, A.; Glomb, M.; Friedlander, M. e Monnier, V. M. Involvement of hydrogen peroxide in collagen cross-linking by high glucose in vitro and in vivo. *The Journal of Biological Chemistry.* 1996 271 (22): 12964-12971.
 11. Giugliano, D. Ceriello, A. e Paoisso, G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care.* 1996 19 (3): 257-267.
 12. Gonçalves, S.T.; Baroni, S.; Bersani-Amado, F.A.; Sartoretto, J.L.; Cortez, D.A.G.; Fernandes, C.A.M.; Bersani-Amado, C.A. e Cuman, R.K.N. Avaliação das atividades hipoglicêmicas e anti-hiperglicêmicas do extrato hidroalcoólico das folhas de *Averrhoa carambola* L. (Oxaliaceae) em modelos experimentais de hiperglicemia. *Acta Sci. Health Sci.* 2005m 27 (1): 49-55.
 13. Gray, A.M. e Flatt, P.R. Insulin-releasing and insulin-like activity of *Agaricus campestris* (mushroom). *J. Endocrinol.* 1998 (157): 259-266.
 14. Gray, A.M. e Flatt, P.R. Insulin-secreting activity of the traditional antidiabetic plant *Viscum album* (mistletoe). *Journal of Endocrinology.* 1999 (160): 409-414.
 15. Harding, J. J. e Beswick, H. T. The possible contribution of glucose autooxidation to protein modification of diabetes. *Biochemical Journal.* 1988 (249): 617-619.
 16. Hunt, J. V.; Dean, R. T. e Wolff, S. P. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. *Biochem. J.* 1988 (256): 205-212.
 17. Hunt, J. V.; Smith, C. C. T. e Wolff, S. P. Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes.* 1990 (39): 1420-1424.
 18. Inoguchi, T.; Tsubouchi, H.; Etoh, T.; Kakimoto, M.; Sonta, T.; Utsumi, H.; Sumimoto, H.; Yu, H.Y.; Sonoda, N.; Inuo, M.; Sato, N.; Sekiguchi, N.; Kobayashi, K. e Nawata, H. A Possible Target of Antioxidative therapy for diabetic vascular complications-vascular NAD(P)H oxidase. *Current Medicinal Chemistry.* 2003a (10): 1759-1764.
 19. Inoguchi, T.; Sonta, T.; Tsubouchi, H.; Etoh, T.; Kakimoto, M.; Sonoda, N.; Sato, N.; Sekiguchi, N.; Kobayashi, K.; Sumimoto, H.; Utsumi, H. e Nawata, H. Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: role of vascular NAD(P)H oxidase. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003b (14): S227-S232.
 20. Jahromi, M. A. F.; Ray, A. B. e Chansouria, J. P.N. Antihyperlipidemic effect of flavonoids from *Pterocarpus marsupium*. *J. Nat. Prod.* 1993 (56): 989-994.
 21. Jones, P. M.; Salmon, D. M. W. e Howell, S. L. Protein phosphorylation in electrically permeabilized islets of Langerhans. *Biochem. J.* 1988 (254): 397-403.
 22. King, G. L. e Brownlee, M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 1996 25 (2): 255-270.
 23. King, H.; Aubert, R.E. e German, W. H. Global Burden of Diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care.* 1998 (21): 1414-1431.
 24. Kobayashi, K.; Saito, Y.; Nakazawa, I. e Yoshizaki, F. Screening of Crude Drugs for Influence on Amylase Activity and Postprandial Blood Glucose in Mouse Plasma. *Biol. Pharm. Bull.* 2000a 23(10): 1250-1253.
 25. Kobayashi, Y.; Suzuki, M.; Satsu, H.; Arai, S.; Hara, Y.; Suzuki, K.; Miyamoto, Y. e Shimizu, M. Green Tea Polyphenols Inhibit the Sodium-Dependent Glucose Transporter of Intestinal Epithelial Cells by a Competitive Mechanism. *J. Agric. Food Chem.* 2000b (48): 5618-5623.
 26. Koya, D. e King, G. L. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes.* 1998 (47): 859-866.
 27. Kuroki, T.; Isshiki, K. e King, G. L. Oxidative stress: the lead or supporting actor in the pathogenesis of diabetic complication. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003 (14): S216-S220.
 28. Lau, C.; Raman, A.; Noel, M.; Kergoat, M. e Autier, V. Phytochemicals isolated from the anti-hyperglycaemic hexane extract of the unripe fruit of *Momordica charantia* L. *J. Pharm Pharmacol.* 1998 50 (Supplement): 84.
 29. Lee, H. B.; Ha, H. e King, G. L. Reactive oxygen species and diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003 (14): S209-S210.
 30. Matsuda, H.; Li, Y.; Murakami, T.; Matsumura, N.; Yamahara, J. e Yoshikawa, M. Antidiabetic Principles of Natural Medicines. III. 1) Structure-Related Inhibitory Activity and Action Mode of Oleanolic Acid Glycosides on Hypoglycemic Activity. *Chem. Pharm. Bull.* 1998 46 (9): 1399-1403.
 31. Mazzanti, M. C.; Schossier, D. R.; Filappi, A.; Prestes, D.; Balz, D.; Miron, V.; Morsch, A.; Schetinger, M. R. C.; Morsch, V. M. e Cecim, M. Extrato da casca de *Syzygium cumini* no controle da glicemia e estresse oxidativo de ratos normais e diabéticos. *Ciência Rural, Santa Maria.* 2003 33(6): 1061-1065.
 32. Murakami, N.; Murakami, T.; Kadoya, M.; Matsuda, H.; Yamahara, J. e Yoshikawa, M. New hypoglycemic constituents in "gymnemic acid" from *Gymnema sylvestre*. *Chem. Pharm. Bull.* 1996 44 (2): 469-471.
 33. Nishikawa, T.; Edelstein, D.; Du, X. L.; Yamagishi, S.-I.; Matsumura, T.; Kaneda, Y.; Yorek, M. A.; Beebe, D.; Oaates, P. J.; Hammes, H.-P.; Giardino, I. e Brownlee, M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000 404 (13): 787-790.
 34. Oberly, L. W. Free Radicals and diabetes. *Free Radical Biology & Medicine.* 1988 (5): 113-124.
 35. Pereira, N. A. Plants as hypoglycemic agents. *Ciência e Cultura. Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science.* 1997. 49(5/6): 354-358.
 36. Persaud, S. J.; Al-Majed H.; Raman A e Jones, P. M. *Gymnema sylvestre* stimulates insulin release in vitro by increased membrane permeability. *J. of Endocrinology.* 1999 (163): 207-212.
 37. Pfaffly, J. R. Diabetic complications, hyperglycemia & free radicals. *Free Radicals in Biology and Medicine.* 2001 (77): 222.
 38. Roth, M. "Glycated hemoglobin," not "glycosylated" or "glucosylated". *Clinical Chemistry.* 1983 29 (11): 1991.
 39. Sakurai, T. e Tsuchiya, S. Superoxide production from nonenzymatically glycosylated protein. *FEBS letters.* 1988 236 (2):406-410.
 40. Schmidt, A. M e Stern, D. A radical approach to the pathogenesis of diabetic complications. *Trends Pharmacol. Sci.* 2000 (21): 367-369.
 41. Sriyanta, S.; Jones, P. M.; Persaud, S.; Houlst, J. R. S. e Raman, A. Mangiferin, an antidiabetic compound from *Anemarrhena asphodeloides* J. *Pharm. Pharmacol.* 1999 51 (Suppl.): 98.
 42. Tiwari, A. e Rao, J. M. Diabetes mellitus and multiple therapeutic approaches of phytochemicals: Present status and future prospects. *Current Science.* 2002 83 (1): 30-38.
 43. Uchida, K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases. *Free Radical Biology & Medicine.* 2000 28 (12): 1685-1696.
 44. Valsa, A. K.; Sudheesh, S. e Vijayalakshmi, N. R. Effect of catechin on carbohydrate metabolism. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics.* 1997 (43): 406-408.
 45. Wajchenberg, B. L. Disfunção endotelial na diabetes Tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.* 2002 46 (5): 514-519.
 46. Welsch, C.A.; Lachance, P.A. e Wasserman, B.P. Dietary phenolic compounds: inhibition of Na⁺-dependent D-glucose uptake in rat intestinal brush border membrane vesicles. *J. Nutr.* 1989 (119): 1698-1704.
 47. Wolff, S. P. e Dean, R. T. Glucose autooxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochemical Journal.* 1987 (245): 243-250.
 48. Wolff, S. P. e Dean, R. T. Aldehydes and dicarbonyls in non-enzymic glycosylation of proteins. *Biochemical Journal.* 1988 (249): 618-619.
 49. Wolff, S. P.; Jiang, Z. Y. e Hunt, J. V. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radical Biology & Medicine.* 1991 (10): 339-352.
 50. Xia, M. e Laychock, S. G. Insulin Secretion, myo-inositol Transport, and Na⁺-K⁺-ATPase in Glucose-Desensitized Rat Islets. *Diabetes.* 1993 (42): 1392-1400.
 51. Yaseen, M. A.; Pedley, K. C. e Howell, S. L. Regulation of insulin secretion from islets of Langerhans rendered permeable by electric discharge. *Biochem. J.* 1982 (206): 81-87.
 52. Yim, H. S.; Kang, S.-O.; Hah, Y.-C.; Chock, P.B. e Yim, M.B. Free radicals generated during the glycation reaction of amino acids by methylglyoxal. A model study of protein cross-linked free radicals. *The Journal of Biological Chemistry.* 1995 270 (24): 28228-28233.
 53. Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Harada, E.; Murakami, N.; Yamahara, J. e Matsuda, H. Bioactive Saponins and Glycosides. VII. 1) On the Hypoglycemic Principles from the Root Cortex of *Aralia elata* SEEM.: Structure Related Hypoglycemic Activity of Oleanolic Acid Oligoglycoside. *Chem. Pharm. Bull.* 1996 44(10):1923-1927
 54. Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Kadoya, M.; Li, Y.; Murakami, N.; Yamahara, J. e Matsuda, H. Medicinal Foodstuffs. IX. 1) The Inhibitors of Glucose Absorption from the Leaves of *Gymnema sylvestre* R. Br. (Asclepiadaceae): Structures of Gymnemosides a and b. *Chem. Pharm. Bull.* 1997a 45(10):1671-1676.
 55. Yoshikawa, M.; Shimada, H.; Morikawa, T.; Yoshizumi, S.; Matsumura, N.; Murakami, T.; Matsuda, H.; Hori, K. e Yamahara, J. Medicinal Foodstuffs. VII. 1) On the Saponin Constituents with Glucose and Alcohol Absorption-Inhibitory Activity from a Food Garnish "Tomburi", the Fruit of Japanese *Kochia scoparia* (L.) Schrad: Structures of Scopariosides A, B, and C. *Chem. Pharm. Bull.* 1997b 45(8):1300-1305.
 56. Yoshikawa, M.; Shimada, H.; Nishida, N.; Li, Y.; Toguchida, I.; Yamahara, J. e Matsuda, H. Antidiabetic Principles of Natural Medicines. II. 1) Aldose Reductase and α -glucosidase Inhibitors from Brazilian Natural Medicine, the Leaves of *Myrcia multiflora* DC. (Myrtaceae): Structures of Myrciacitrins I and II and Murciaphenones A and B. *Chem. Pharm. Bull.* 1998 46(1): 113-119.
 57. Zhao, L. Effects of free radicals in diabetes. *Free Radicals in Biology and Medicine.* 2001 (77): 222.
 58. Zyzak D. B.; Richardson, J. M.; Thorpe, S. R. e Baynes, J.W. Formation of reactive intermediates from Amadori compounds under physiological conditions. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 1995 316 (10): 547-554.

Endereço para correspondência
 Fabiola Dutra Rocha
 e-mail: fabioladutrarocha@hotmail.com