



Universidade de Brasília

Faculdade de Ciências da Saúde

Departamento de Nutrição

Análise do efeito dos flavonoides na resposta glicêmica e insulinêmica: uma revisão de literatura

Aluna: Isabela Feitosa Alves do Valle

Orientadora: Prof^a Sandra Fernandes Arruda

Brasília, 2016

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Nutrição

Análise do efeito dos flavonoides na resposta glicêmica e insulinêmica: uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão do Curso de Nutrição apresentado ao Departamento de Nutrição como requisito parcial para obtenção do título de Nutricionista, do curso de Nutrição da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^a. Sandra Fernandes Arruda

Brasília, 2016

Sumário

RESUMO	4
INTRODUÇÃO	5
Objetivo Geral	7
Hipótese	7
METODOLOGIA.....	8
REFERÊNCIAS.....	9
RESULTADOS	10
DISCUSSÃO	25
CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS.....	32

RESUMO

Os polifenóis além de possuírem atividade antioxidante, protegendo as células contra danos oxidativos, apresentam outras múltiplas atividades no organismo humano, estudos *in vivo* demonstraram atividades anti-inflamatórias, quimioprotetivas e neuroprotetivas e sua interação com a biodisponibilidade de macromoléculas, como os carboidratos. Dentre as classes de polifenóis, os flavonoides têm sido amplamente estudados por apresentar efeitos na biodisponibilidade dos carboidratos e no controle da homeostase glicêmica. O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre a influência da ingestão de flavonoides na resposta glicêmica e insulinêmica. A hipótese deste estudo é que a ingestão de flavonoides pode reduzir a absorção de carboidratos e modular a secreção de insulina e conseqüentemente diminuir a glicemia pós-prandial. Este é um estudo de revisão de literatura de artigos científicos publicados entre os anos de 2005 a 2015 em revistas indexadas nas bases de dados do PubMed e do ScienceDirect. Os bancos de dados foram revisados usando as seguintes palavras-chave: flavonoids, glycemia, carbohydrate, absorption and digestion. Após a análise e interpretação dos artigos encontrados, foram selecionados 29 artigos com o tema flavonoides e absorção de carboidratos. Desses, 7 foram estudos realizados em humanos e 22 foram realizados em ratos, sendo 18 deles em ratos diabéticos induzidos por administração das drogas ou por consumo de dieta rica em gordura, os outros 4 foram realizados em ratos normais/hiperglicêmicos. Nos estudos realizados em humanos, a maioria envolveu os experimentos em indivíduos saudáveis, sendo apenas 2 deles com indivíduos portadores de diabetes tipo 2. Os resultados encontrados corroboram com a hipótese do presente estudo. Dessa forma, conclui-se que a ingestão de flavonoides, tanto em sua forma isolada, quanto contidos em extratos de plantas ou frutas influencia a absorção dos carboidratos ingeridos, exercendo efeito hipoglicemiante por aumentar a sensibilidade a insulina e/ou inibidor a absorção intestinal de glicose em humanos e em ratos saudáveis e portadores de diabetes tipo 2.

INTRODUÇÃO

Muito tem sido estudado sobre a relação do consumo de frutas e vegetais e seus efeitos benéficos à saúde. Tratam-se de alimentos que além de serem fontes de vitaminas, minerais e fibras, são também fontes de compostos fitoquímicos que apresentam potencial bioativo (Palafox-Carlos, et al., 2011). Os fitoquímicos são sintetizados nas plantas como metabólitos secundários, fazendo parte de seu mecanismo de defesa em situações adversas (Williamson, 2013).

Os polifenóis caracterizam o grupo mais diverso de fitoquímicos presentes nesses alimentos. Esses compostos possuem essa nomenclatura por apresentar mais de uma unidade fenólica por molécula (polifenol) (Bravo, 1998). As principais classes de polifenóis são definidas pela natureza de seu esqueleto de carbono, sendo as três principais delas: ácidos fenólicos, flavonóides e os estilbenos e lignanas, que são menos comuns na natureza. Os ácidos fenólicos mais comuns encontrados em alimentos são o ácido cafeico e o ácido ferúlico, outro derivado do ácido fenólico são os taninos hidrolisáveis. Os flavonóides constituem a classe de polifenóis mais abundante na dieta humana, e são divididos em sub-classes de acordo com o grau de oxidação do oxigênio heterocíclico em: flavonas, flavonóis, isoflavonas, antocianinas, flavanóis, proantocianidinas e flavononas. Os estilbenos e as lignanas são mais escassos na alimentação, sendo encontrados em apenas alguns alimentos específicos; o principal componente dos estilbenos é o resveratrol, que tem sido amplamente estudado por apresentar propriedades anticarcinogênicas (Scalbert, 2000).

Os polifenóis além de possuírem atividade antioxidante, protegendo as células contra danos oxidativos, apresentam outras múltiplas atividades no organismo humano, estudos *in vivo* demonstraram atividades anti-inflamatórias, quimioprotetivas e neuroprotetivas (Hanhineva, et al, 2010) e sua interação com a biodisponibilidade de macromoléculas, como os carboidratos (Le Bourvellec & Renard, 2012). A biodisponibilidade de um nutriente é definida como sendo a fração do nutriente ingerido, por meio de alimentos, que está disponível no intestino para a absorção e utilização em processos metabólicos, assim como seu estoque nos tecidos (Jackson, 1997).

Os carboidratos são macronutrientes essenciais para o organismo humano e são utilizados como substrato em vias metabólicas para a produção de energia. No entanto, a ingestão em excesso de carboidratos totais ou ingestão de carboidratos refinados provoca maiores oscilações nos níveis de glicose sanguínea, assim como na secreção de insulina. Essas oscilações mais intensas estão diretamente relacionadas com distúrbios metabólicos e doenças como diabetes Mellitus tipo 2 e obesidade (Shils, et al., 2009). Componentes presentes nos alimentos, como as fibras alimentares e fitoquímicos, como os polifenóis, parecem interferir positivamente na resposta glicêmica e insulinêmica pós-prandial, diminuindo a velocidade de absorção de glicose no intestino, através da modulação de enzimas como a α -glicosidase (Palafox-Carlos, et al., 2011).

Dentre as classes de polifenóis, os flavonoides têm sido amplamente estudados por apresentar efeitos na biodisponibilidade dos carboidratos e no controle da homeostase glicêmica (Cazarolli, et al., 2008). Os flavonoides atuam na inibição da α -glicosidase, enzima chave que cliva as ligações α -1,4, degradando amidos e dissacarídeos em glicose, atuando no último passo do processo da digestão de carboidratos na borda em escova das membranas do intestino. Outra enzima inibida pelos flavonoides é a α -amilase, o que limita a digestibilidade do amido e contribui para uma melhora na homeostase da glicose pós-prandial. Além de limitar a digestão dos carboidratos, os flavonoides também parecem inibir o transportador de glicose dependente de Na^{2+} (SGLT-1) no intestino, (Williamson, 2013). Desta forma, os flavonoides afetam a biodisponibilidade de carboidratos, reduzindo sua absorção intestinal e consequentemente a resposta glicêmica pós-prandial, exercendo efeito hipoglicemiante (Cazarolli, et al., 2008).

Tendo em vista o efeito dos flavonoides na biodisponibilidade dos carboidratos, fica evidente a importância do estudo do efeito dessas moléculas na manutenção da homeostase glicêmica e seus efeitos na saúde.

Objetivo Geral

O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre a influência da ingestão de flavonoides na resposta glicêmica e insulinêmica.

Hipótese

A hipótese deste estudo é que a ingestão de flavonoides pode reduzir a absorção de carboidratos e modular a secreção de insulina e conseqüentemente diminuir a glicemia pós-prandial.

METODOLOGIA

Este é um estudo de revisão de literatura de artigos científicos publicados entre os anos de 2005 a 2015 em revistas indexadas nas bases de dados do PubMed e do ScienceDirect. Os bancos de dados foram revisados usando as seguintes palavras-chave: flavonoids, glycemia, carbohydrate, absorption and digestion. A pesquisa foi realizada no idioma Inglês, todas as palavras-chave foram utilizadas em todas as combinações possíveis.

Os critérios de inclusão foram: (I) artigos experimentais, (III) estudos relacionados com flavonoides e digestão/absorção/biodisponibilidade de carboidratos, (IV) artigos em inglês. Os critérios de exclusão foram: (I) artigos que avaliaram a biodisponibilidade de outros macronutrientes, (II) artigos que avaliaram metabolismo de carboidratos, (III) artigos que avaliaram absorção de carboidratos *in vitro* e *ex vivo*, (IV) artigos publicados fora do período citado.

Um total de 497 artigos foram encontrados nas bases de dados ScienceDirect e no PubMed. Após a leitura e interpretação do resumo dos estudos, aqueles que não se enquadravam nos critérios de inclusão foram excluídos. Do total, somente 29 artigos abrangiam o tema específico a flavonoides e digestão/absorção/biodisponibilidade de carboidratos. Os estudos foram então analisados de acordo com o ano de publicação, país de origem, objetivos e análise dos tipos de parâmetros, instrumentos e métodos.

Tabela 1 – Artigos encontrados com cada jogo de palavra chave utilizado

Base de dados	Conjunto de palavras-chave	Nº de artigos encontrados	Nº de artigos selecionados
PubMed	Flavonoids and glycemia and carbohydrate	105	29 (83 excluídos e 3 duplicados)
	Flavonoidsandcarbohydrateabsorption	62	2 (60 excluídos)
	Carbohydrate digestion and absorption and flavonoids	36	5 (31 excluídos)
ScienceDirect	Flavonoids and glycemia and carbohydrate	95	24 (40 excluídos e 31 duplicados)
	Flavonoids and glycemia carbohydrate absorption	50	32 (18 excluídos)
	Carbohydrate digestion and absorption and flavonoids	149	25 (124 excluídos)

REFERÊNCIAS

1. Bravo, L. **Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance.** *Nutr. Rev.* 1998; 56:317–333.
2. Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH, Figueiredo MSRB, Folador P, Damazio RG, et al. **Flavonoids: cellular and molecular mechanism of action in glucose homeostasis.** *Mini Rev Med Chem* 2008;8:1032–8.
3. Hanhineva, K. et al. **Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism** *Int. J. Mol. Sci.* 2010, 11, 1365-1402
4. Jackson MJ. **The assessment of bioavailability of micronutrients: introduction.** *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1997;51: S1-S2.
5. Le Bourvellec, C., Renard, C. M. G. C. **Interactions between polyphenols and macromolecules: Quantification methods and mechanisms.** *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2012; 52, 213–248.
6. Palafox-Carlos H, Ayala-Zavala JF, González-Aguilar GA. **The Role of Dietary Fiber in the Bioaccessibility and Bioavailability of Fruit and Vegetable Antioxidants.** *Journal of Food Science.* 2011;76(1):R6-R15.
7. Scalbet, A., Williamson, G. **Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenols.** *J. Nutr.* 130: 2073S—2085S, 2000.
8. Shils, M. et al. **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença.** Rio de Janeiro: Ed. Manole, 10a. 2009.
9. Wild, S. et al. **Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030.** *Diabetes Care* 2004, 27, 1047–1053.
10. Williamson, G. **Possible effects of dietary polyphenols on sugar absorption and digestion.** *Mol. Nutr. Food. Res.* 2013; 57:48–57.13.

RESULTADOS

Tabela 2 – Características dos sete estudos realizados em humanos incluídos para revisão.

Estudo	Amostra	Duração	Desenho	Intervenção	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
Nagao, et al., 2008 (1)	43 indivíduos com diabetes tipo 2	84 dias	Paralelo duplo cego	Bebida rica e catequina: 340mL de chá verde, (582mg de catequina e 72,3mg de cafeína) Bebida controle: 96,3mg de catequina e 75mg de cafeína diariamente	Glicemia, hemoglobina glicada e insulina em jejum	Aumento dos níveis de insulina no grupo bebida rica em catequina de (7,35±0,93µU/mL) para (9,13 ±1,29 µU/mL) (p<0,05) no mesmo grupo em comparação ao início do estudo. Não houve diferença na glicemia e hemoglobina glicada entre os grupos	O consumo de bebida rica em catequina aumentou os níveis de insulina em indivíduos diabéticos.
Makarova, et al., 2015 (2)	6 mulheres saudáveis	30 dias	Randomizado Cruzado	Grupo controle 50g de glicose Grupo teste 50g de glicose + 25g preparado de maçã (Florizina 325mg)	Glicemia e Insulina em jejum, TOTG 0, 15, 30, 60, 90, 120 e 180 min.	Manutenção da glicemia em 15 e 30 min no grupo Florizina em relação ao tempo 0 do mesmo grupo. Redução da glicemia abaixo dos níveis basais (5,7 ± 0,35 mmol/L) (p<0,05) após 120 min no grupo Florizina.	O consumo do preparado de maçã imatura reduziu a absorção de glicose em indivíduos saudáveis.
Gutiérrez-Salmeán et al.,	20 indivíduos Idade (20–45)	14 dias	Piloto	Controle: Suplemento comercial (39g cho, 9g ptn e 6g lip) por 7	Glicemia de 0, 120 e 240 min	Redução da glicemia em jejum (4,5±0,1 vs 4,9±0,1mmol/L) e glicemia 240 min (4,3±0,1 vs	O consumo de epi-catequina melhora os níveis de glicemia em indivíduos saudáveis e com

2014 (3)	anos), IMC >18.5 e <30 kg/m ²		Cruzado	dias. 7 dias depois: Teste: Epicatequina (1mg/kg) Manutenção da dieta habitual.		4,9±0,1 mmol/L) (p<0,001) com o consumo de epicatequina no grupo teste em comparação ao grupo controle.	sobrepeso
S. Gruendel et al., 2007 (4)	20 adultos saudáveis (12 mulheres e 8 homens)	28 dias	Randomizado Cruzado	50g de glicose, seguidos de 0g (grupo controle), 5, 10 ou 15g de fibra de alfarroba. Manutenção da dieta habitual	Glicemia 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120 e 180 min e insulina	O consumo de 5 e 10g de alfarroba aumentou a glicemia em 147% e 164% respectivamente (p<0,001) em comparação ao grupo controle (0g). Enquanto o consumo de 20g de alfarroba não apresentou diferença significativa em relação ao controle	O consumo da fibra de alfarroba causou aumento dos níveis de glicose em indivíduos saudáveis.
D. Li, et al., 2015 (5)	58 adultos com diabetes tipo 2 (idade 56-67 anos)	168 dias	Randomizado Duplo cego Placebo-controle	Grupo controle placebo Grupo antocianina: 2 cápsulas 80mg de antocianina 2x/dia (total de 320mg/dia) Manutenção da dieta habitual	Glicemia e insulina em jejum e hemoglobina glicada	O grupo antocianina apresentou redução da glicemia (7,1±1,5 vs 6,5±1,8mmol/L) e maior sensibilidade à insulina (HOMA-IR: 3,69±0,64 vs 3,21± 0,76) (p<0,05) em comparação ao controle.	A suplementação de antocianina reduz a glicemia e melhora o quadro de resistência à insulina em indivíduos diabéticos
C. Schulze et al., 2014 (6)	10 homens saudáveis (IMC 22.8 ± 1.6 kg/m ²)	4 dias	Cruzado	Controle: Carga de 75g de glicose, Teste: Carga de 75g de glicose + 2,8g/kg do extrato de maçã	Glicemia e insulina em jejum, TOTG em 0, 15, 30, 45, 60, 120, e 180 min	No grupo extrato de maçã houve redução da glicemia em 15, 30 e 45 min (314,9±31,7mmol/L; 818,6 ±100,3mmol/L e 1476,8±186,5mmol/L, respectivamente) em relação ao controle (418,7 ± 26,7mmol/L; 1154,5 ± 94,1mmol/L e 1934,6 ±	A ingestão do extrato de maçã foi capaz de reduzir os níveis de glicemia e insulina em indivíduos saudáveis.

						217,5mmol/L, respectivamente. $p<0,05$) e redução da insulina em 30 min ($3271,3 \pm 507,4 \mu\text{U/mL}$ no grupo do extrato de maçã comparado ao controle ($4974,4 \pm 674,2 \mu\text{U/mL}$; $p<0,01$))	
Coe, S.A., 2013 (7)	9 mulheres saudáveis (IMC $22.3 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$)	3 dias	Randomizado Cruzado	Grupo controle 130g de pão branco, Grupo extrato de boabab 18,5g + 123g de pão branco, Grupo extrato de boabab 37g + 114g de pão branco	Glicemia e TOTG em 0, 30, 45, 60, 120 e 180 min	Nos primeiros 60 min o grupo com 37g de boabab apresentou maior redução glicêmica ($59,6 \pm 35,6 \text{ mmol/L}$) em comparação ao que consumiu 18,5g de boabab ($72,4 \pm 44,4 \text{ mmol/L}$) e ao controle ($86,1 \pm 46,6 \text{ mmol/L}$), mas ao longo dos 180 min o grupo que consumiu 18,5g de boabab apresentou a resposta glicêmica mais atenuada entre os grupos ($188,1 \pm 114,4 \text{ mmol/L}$) em comparação ao 37g ($193,1 \pm 104,3 \text{ mmol/L}$) e ao controle ($237,4 \pm 104,9 \text{ mmol/L}$) ($p<0,05$).	O consumo do extrato de Boabab proporcionou redução da resposta glicêmica em indivíduos saudáveis.

Tabela 3 – Características do dezoito estudos realizados em ratos diabéticos incluídos para revisão.

Estudo	Amostra	Duração	Intervenção	Parâmetros Avaliados	Resultados	Conclusão
Torres-Piedra et al., 2010 (8)	30 ratos diabéticos induzidos por	5 dias	Grupo controle normoglicêmico: veículo 5mL/kg	Glicemia em jejum, glicemia 0, 60, 180, 300 e	A administração de flavonoides promoveu a redução de glicemia nos ratos normoglicêmicos e	Os flavonóides apresentam propriedades antidiabéticas, sendo a quercitina o composto

	STZ-nicotinamida		<p>Grupo referência normoglicêmica: GLB 5mg/kg</p> <p>Grupo normoglicêmico tratado: Flavonoides 50mg/kg</p> <p>Grupo STZ- nicotinamida controle: veículo 5mL/kg</p> <p>Grupo STZ -nicotinamida referência: GLB 5mg/kg</p> <p>Grupo STZ -nicotinamida tratado: Flavonoides 50mg/kg</p>	420min	<p>diabéticos</p> <p>A quercitina foi o flavonoide mais ativo e apresentou redução glicêmica similar a GLB (ambos reduzindo 20% da glicemia durante os 420 min do experimento) ($p<0,05$).</p>	mais ativo em ratos normoglicêmicos e diabéticos tipo II.
M. Onkaramurthy et al. 2013 (9)	25 ratos diabéticos induzidos por administração de STZ	56 dias	<p>Grupo controle normal,</p> <p>Grupo controle diabetes,</p> <p>Grupo diabetes folhas de Chromolaena odorata (ACO) 200mg/kg;</p> <p>Grupo diabetes folhas de ACO 400mg/kg;</p> <p>Grupo diabetes GLB 10mg/kg</p>	TOTG em 0, 30, 60, 120, 240 e 360 min e HOMA.	<p>O consumo das folhas de Chromolaena odorata na dose de 400mg/kg apresentou redução de 58,84% na glicemia após 360min e GLB reduziu 38,23% no mesmo período ($p<0,01$)</p> <p>O consumo de 400mg/kg de ACO ($20,56\pm 2,18$mmol/L) e GLB ($17,73\pm 2,84$mmol/L) reduziram os níveis de HOMA em comparação ao controle diabetes ($34,75\pm 2,68$) ($p<0,001$).</p>	O tratamento com as folhas de Chromolaena odorata e GLB reverteu o quadro de diabetes tipo II.
B.S. Ashok Kumar et al. 2012	30 ratos diabéticos induzidos por administração	15 dias	<p>Grupo controle normal 0,5% Tween 80;</p> <p>Grupo diabetes controle ALX</p>	Glicemia em jejum e TOTG em 0, 30, 60, 90 e 120 min.	O consumo do extrato de MEAV promoveu redução da glicemia nas doses de 200mg/kg ($89,84\pm 9,01$ mmol/L) e 400mg/kg ($81,26\pm 6,86$ mmol/L), assim como	O consumo do extrato de MEAV apresentou propriedades antidiabéticas em ratos

(10)	de Aloxana		140mg/kg; Grupo diabetes extrato metanólico de <i>Amaranthus viridis</i> (MEAV) 200mg/kg; Grupo diabetes extrato de MEAV 400mg/kg; Grupo diabetes GLB 10mg/kg		o grupo GLB (72,16±7,48mmol/L) comparados ao controle diabetes (378,94±7,05mmol/L) (p<0,001).	com diabetes tipo II.
Krisanapun et al., 2009 (11)	30 ratos diabéticos induzidos por administração de STZ	14 dias	Grupo controle , Grupo normal GLB 5mg/kg, Grupos 0,125mg, 0,5mg e 1g/kg do extrato de <i>Abutilon indicum</i> Grupo controle diabético Grupo diabético GLB 5mg/kg, Grupos diabéticos 0,5mg e 1g/kg do extrato de <i>Abutilon indicum</i>	Glicemia em jejum e TOTG em 0, 30, 60 e 120 min.	Não houve diferença de glicemia entre os ratos não diabéticos, O grupo normal GLB apresentou maiores reduções na glicemia em 30 e 120 min Não houve diferença nos grupos normais do extrato em relação à glicemia. Em ratos diabéticos o extrato de <i>Abutilon indicum</i> reduziu a glicemia em 30min comparado ao GLB em 60min (p<0,05)	O consumo de extrato de <i>Abutilon indicum</i> proporcionou redução na absorção de glicose e estimulação da secreção de insulina em ratos diabéticos.
D. Huang et al., 2015 (12)	8 ratos diabéticos induzidos por administração de STZ	14 dias	Grupo controle normal, Grupo controle diabético, Grupo diabético Acarbose 12mg/kg, Grupo diabético extrato de <i>Penthorum chinensea</i> 150 e	Glicemia em jejum, TOTG em 0, 30, 60 e 120 min, TOTA, insulina, e hemoglobina glicada	O consumo do extrato de <i>Penthorum chinensea</i> em 150mg e em 300mg/kg proporcionou redução na glicemia em jejum de 24,87% e 24,1% na primeira e segunda semana respectivamente (p<0,05).	O consumo do extrato de <i>Penthorum Chinensea</i> apresentou efeito anti-hiperglicemiante em ratos diabéticos.

			300mg/kg/dia		<p>O consumo de 300mg/kg do extrato de <i>Penthorum chinense</i> levou ao aumento nos níveis de insulina nos ratos diabéticos em comparação ao controle diabético ($p<0,05$)</p> <p>No teste TOTG, o consumo de 300mg/kg do extrato preveniu o aumento da glicemia em 60 e 120min ($p<0,05$).</p>	
W.R. Cunha et al., 2008 (13)	10 ratos normais/diabéticos induzidos por administração de Aloxana	2 dias	<p>Grupo controle normal,</p> <p>Grupo normal extrato de <i>Leandra lacunosa</i> 500mg/kg .</p> <p>Grupo controle diabético,</p> <p>Grupo diabético Clorpropamida 20mg/kg,</p> <p>Grupo diabético extrato de <i>Leandra lacunosa</i> 500mg/kg .</p>	Glicemia em jejum e TOTG em 0, 60, 120, 180 e 240 min	O extrato de <i>Leandra lacunosa</i> promoveu a redução de 24,7% na glicemia após 120 min em ratos normais ($p<0,05$), e de 47,8% após 240 min em ratos diabéticos ($p<0,01$).	O consumo do extrato de <i>Leandra lacunosa</i> apresentou efeito hipoglicemiante em ratos normais e diabéticos.
Oluwakemi K. Dada, et al., 2013 (14)	36 ratos normais/diabéticos induzidos por administração de Aloxana	10 dias	<p>Grupo controle normal</p> <p>Grupo normal GLB 2,5 mg/kg</p> <p>Grupos normais Extrato de <i>Byrsocarpus scoccineus</i> nas doses de 100, 200, 400 e 800 mg/kg.</p> <p>Grupo controle diabético</p>	Glicemia em jejum e TOTG em 0, 30, 60, 90, 120, 240 e 360 min	<p>Não houve diferença na glicemia em ratos normais ($p<0,05$).</p> <p>Na dose de 200 mg/kg, o consumo do extrato de <i>Byrsocarpus scoccineus</i> reduziu a glicemia em 49,03% após 360min ($p<0,05$).</p> <p>GLB promoveu redução de 46,6% e 66,64% da glicemia</p>	O consumo do extrato de <i>Byrsocarpus scoccineus</i> e GLB possuem efeitos antidiabéticos em ratos com diabetes tipo II.

			Grupo diabético GLB 2,5 mg/kg Grupos diabéticos Extrato de <i>Byrsocarpus scoccineus</i> nas doses de 100, 200, 400 e 800 mg/kg.		após 240 e 360 min respectivamente ($p < 0,05$). O efeito sub-crônico do extrato de <i>Byrsocarpus scoccineus</i> na glicemia foi dose dependente, apresentando redução de 61,72; 74,25; 77,85 e 80,06% nas doses de 100, 200, 400, e 800 mg/kg no décimo dia do estudo em comparação ao dia 1 ($p < 0,01$).	
I. Cordero-Herrera et al., 2015 (15)	24 ratos normais/ Diabéticos induzidos por dieta rica em gordura	63 dias	Grupo controle normal: dieta padrão Grupo diabético controle: dieta padrão Grupo diabético: dieta rica em cacau (Cacau em pó 100 mg/kg) As dietas eram isocalóricas.	TOTG em 0, 15, 30, 60, 90 e 120 min, Insulina e glicemia em jejum	Os ratos diabéticos que receberam a dieta rica em cacau reduziram a glicemia ($11,22 \pm 1,48$ vs $8,92 \pm 0,92$ mmol/L) e os níveis de insulina ($811,10 \pm 83,7$ vs $613,7 \pm 63,46$ μ U/mL) em comparação ao controle diabético ($p < 0,05$).	O consumo de uma dieta rica em cacau proporcionou melhora da glicemia e resistência à insulina em ratos com diabetes tipo II.
D.M.O. Aragão et al. 2010 (16)	36 ratos normais/ diabéticos induzidos por administração de Aloxana	14 dias	Grupo diabético controle, Grupo diabético extrato metanólico de <i>Cecropia pachystachya</i> 80mg/kg, Grupo diabético GLB 3mg/kg, Grupo diabético metformina 120mg/kg, Grupo normal controle,	Glicemia em 60, 120, 240, 360, 480, 600 e 720 min	Em 720min, GLB e metformina promoveram redução de 77% e 84% respectivamente na glicemia em relação ao tempo 0. ($p < 0,01$). Enquanto o consumo do extrato metanólico de <i>Cecropia pachystachya</i> apresentou redução glicêmica de 68% após 720min em relação ao tempo 0 ($p < 0,01$). Não houve diferença na glicemia dos ratos normais que	O consumo do extrato metanólico de <i>Cecropia pachystachya</i> , e dos medicamentos GLB e Metformina apresentaram redução da glicemia em ratos com diabetes tipo II.

			Grupo normal extrato metanólico de <i>Cecropia pachystachya</i> 80mg/kg		consumiram o extrato.	
L.H. Cazarolli et al., 2009 (17)	36 ratos hiperglicêmicos/ diabéticos induzidos por administração de Aloxana	3 dias	Grupo hiperglicêmico glicose 4mg/kg Grupo hiperglicêmico glicose 4mg/kg + apigenin-6-C- (2-O--l-rhamnopyranosyl)--l-fucopyranoside 50mg/kg Grupo diabético controle Grupo diabético apigenin-6-C- (2-O--l-rhamnopyranosyl)--l-fucopyranoside 50mg/kg	Glicemia e Insulina em jejum e em 60min.	O composto reduziu a glicemia nos ratos diabéticos em 60 min em comparação ao tempo 0 (336,0 ± 8,9 vs 284,4 ± 4,5mmol/L) (p<0,001) e em ratos hiperglicêmicos em comparação ao controle hiperglicêmico (178,4 ± 9,1 vs 149,0 ± 3,3mmol/L) (p<0,05). O consumo do composto estimulou a secreção de insulina nos ratos hiperglicêmicos em 30 e 60min em comparação ao controle hiperglicêmico (p<0,05).	O consumo do composto apigenin-6-C- (2-O--l-rhamnopyranosyl)--l-fucopyranoside exerce efeitos anti-hiperglicêmicos e estimulatórios à secreção de insulina em ratos hiperglicêmicos e diabéticos.
M.M. Algardaby et al., 2010 (18)	36 ratos diabéticos induzidos (STZ)	28 dias	Grupo diabético controle, Grupos diabéticos extrato de <i>Retama raetam</i> nas doses de 100, 250 e 500mg/kg Grupo diabético tolbutamida 250mg/kg	Glicemia e insulina em jejum e TOTG em 0, 30, 60, 90 e 120min.	O consumo do extrato de <i>Retama raetam</i> reduziu a glicemia em jejum em 29,4% na dose de 250mg/kg e em 57,7% na dose de 500mg/kg no final dos 28 dias em comparação ao controle diabético (p<0,05). Nas doses de 250 e 500mg/kg, o extrato de <i>Retama raetam</i> apresentou redução de 6,2% e 14,2% na curva glicêmica, respectivamente (p<0,05) O extrato de <i>Retama raetam</i> na dose de 500mg/kg e a tolbutamida aumentaram a secreção de insulina em 28,1% e 88,6% em comparação ao início	O consumo do extrato de <i>Retama raetam</i> melhora o quadro de diabetes em ratos com diabetes tipo II.

					do tratamento ($p < 0,05$).	
M. Jeszka-Skowron et al., 2014 (19)	30 ratos diabéticos induzidos por administração de STZ	28 dias	Grupo normal controle, Grupo diabético controle, Grupo diabético extrato etanólico de Mulberry 6mg/kg, Grupo diabético extrato de acetona de Mulberry 6mg/kg, Grupo diabético folhas secas de Mulberry 22mg/kg	Glicemia e insulina em jejum e HOMA β	Os níveis de glicemia foram reduzidos e de insulina aumentados em todos os tratamentos utilizando Mulberry em relação ao controle diabético ($p < 0,05$). O índice de HOMA β foi menor no controle diabético ($35,9 \pm 26,4$) em comparação aos grupos tratados com Mulberry ($p < 0,05$).	O consumo do extrato de Mulberry melhora do quadro de diabetes em ratos diabéticos.
E. A. Irondi et al., 2015 (20)	25 ratos diabéticos induzidos por administração de STZ	21 dias	Grupo controle normal, Grupo controle diabético, Grupo diabético metformina 25mg/kg, Grupos diabéticos farinha da semente de Brachystegia eurycoma nas concentrações de 10% e 20%.	Glicemia em jejum	Houve redução da glicemia nos grupos diabéticos que consumiram a farinha da semente de Brachystegia eurycoma nas concentrações de 10 e 20% em comparação ao grupo controle diabético ($p < 0,05$). Ao final do estudo, os valores de glicemia dos ratos diabéticos tratados com a farinha da semente de Brachystegia eurycoma se equiparam aos dos ratos diabéticos tratados com Metformina ($p < 0,05$).	O consumo da farinha da semente de Brachystegia eurycoma melhora o quadro de diabetes em ratos diabéticos tipo II.
N. Hamza et al., 2012 (21)	30 ratos normais/diabéticos induzidos por dieta rica em gordura	245 dias	Grupo controle normal, Grupo diabético controle, Grupo diabético Trigonellafoenum-graecum L 2g/kg	Glicemia e Insulina em jejum e HOMA	Houve redução da glicemia em jejum no grupo diabético tratado com 2g/kg de Trigonellafoenum-graecum L ($129,3 \pm 39,4$ mmol/L) em comparação ao diabético controle ($183,1 \pm 19,1$ mmol/L) ($p < 0,05$).	O consumo do extrato de Trigonellafoenum-graecum L apresentou melhora no quadro de diabetes em ratos com diabetes tipo II.

					Ao final, os valores de HOMA do grupo tratado (19.2 ± 15.7) foram semelhantes ao grupo controle normal (7.6 ± 3.5) ($p < 0.05$).	
N. Orhan et al., 2013 (22)	54 ratos normais/diabéticos induzidos por administração de STZ	14 dias	Grupo controle normal, Grupo normal tolbutamida 100mg/kg, Grupo normal extrato aquoso de folhas de Cistus laurifolius nas doses 250 e 500mg/kg, Grupo normal extrato alcoólico das folhas de Cistus laurifolius nas doses 250 e 500mg/kg Grupo diabético tolbutamida 100mg/kg, Grupo diabético extrato aquoso das folhas de Cistus laurifolius nas doses 250 e 500mg/kg, Grupo diabético extrato alcoólico das folhas de Cistus laurifolius nas doses 250 e 500mg/kg	TOTG em 0, 30, 60, 120 e 240min.	Os extratos alcoólicos e aquoso das folhas de Cistus laurifolius não apresentaram efeito na glicemia em ratos normoglicêmicos ($p < 0,05$) Nos ratos diabéticos, o extrato alcoólico das folhas de Cistus laurifolius na dose de 500mg/kg promoveu maior redução glicêmica após 240min em comparação a tolbutamida (34% vs 25%) ($p < 0,05$).	O extrato alcoólico das folhas de Cistus laurifolius promoveu redução da glicemia em ratos diabéticos tipo II.
A. Andrade-Cetto et al, 2008 (23)	88 ratos diabéticos induzidos (STZ)	84 dias	Grupo controle normal, Grupo controle diabético, Grupo diabético acarbose 3mg/kg, Grupo diabético repaglinida 4mg/kg,	Glicemia e TOTG em 0, 30, 60 e 90 min	Dos grupos que receberam as drogas, apenas a acarbose reduziu a glicemia em 90 min em relação ao tempo 0. (158 ± 6 vs 150 ± 6 mmol/L) ($p > 0,05$). O grupo EM apresentou uma curva glicêmica semelhante ao	O consumo do extrato de Cecropia obtusifolia apresentou redução da glicemia em ratos com diabetes tipo II.

			<p>Grupo diabético glibenclamida 3mg/kg,</p> <p>Grupo diabético extrato de Equisetum myriochaetum (EM) 96 mg/kg,</p> <p>Grupo diabético extrato de Cecropia obtusifolia (CO) 96 mg/kg,</p> <p>Grupo diabético extrato de Malmea depressa (MD) 96 mg/kg,</p> <p>Grupo diabético extrato de Acosmium panamense (AP) 100 mg/kg</p>		<p>grupo controle diabético.</p> <p>Os grupos MD (174±10mmol/L) e AP (177 ± 8mmol/L) apresentaram redução da glicemia em 30 min, em comparação ao controle diabético (241 ± 12mmol/L) ($p>0,05$)</p> <p>A glicemia do grupo CO em 90 min (129 ± 6mmol/L) se encontrou menor do que a glicemia em jejum (144 ± 4mmol/L) ($p>0,05$), apresentando maior redução glicêmica entre os extratos em comparação ao controle diabético.</p>	
Wang T., et al., 2015 (24)	40 ratos normais/ diabéticos induzidos por administração de STZ	42 dias	<p>Grupo controle normal,</p> <p>Grupo diabético controle</p> <p>Grupo diabético casca de pêra 500mg/kg,</p> <p>Grupo diabético polpa de pêra 500mg/kg</p>	Glicemia em jejum e TOTG em 0, 60, 120 e 180 min	<p>Houve redução na glicemia em jejum do grupo que consumiu a casca da pêra após 2 semanas em comparação ao controle diabético (8,64±1,88 vs 15,97±2,63mmol/L) ($p>0.001$)</p> <p>O grupo que consumiu a casca da pêra apresentou melhor resposta do TOTG nos 180 min em comparação ao controle diabético ($p>0,01$).</p>	O consumo da casca da pêra proporcionou redução da glicemia em jejum e melhora da tolerância à glicose em ratos diabéticos tipo II.
Giordani A.M., et al, 2015 (25)	18 ratos normais/ diabéticos por administração de	7 dias	<p>Grupo controle normal,</p> <p>Grupo diabético extrato alcoólico de Cedrela odorata em 250 e 500mg/kg,</p>	Glicemia e TOTG em 0, 60, 120 e 180 min.	<p>O grupo extrato alcoólico de Cedrela odorata apresentou redução dose dependente da glicemia, resultado similar nos grupos florizina e acarbose</p>	O consumo do extrato alcoólico de Cedrela odorata levou a redução da glicemia em ratos diabéticos tipo II semelhante às drogas

	STZ		Grupo diabético florizina 100mg/kg, Grupo diabético acarbose 3mg/kg		(p<0,05)	Florizina e Acarbose.
--	-----	--	----------------------------------------------------------------------------------	--	----------	-----------------------

Legenda:

STZ – Streptozotocina; GLB – Glibenclamida; TOTG – Teste Oral de Tolerância à glicose; TTI – Teste de Tolerância à Insulina; ALX – Aloxana;

Tabela 4 – Características dos cinco estudos realizados em ratos normais/ hiperglicêmicos

Estudo	Amostra	Duração	Desenho	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
L.H. Cazaroli et al., 2012 (26)	36 ratos normais/ hiperglicêmicos	14 dias	Grupo controle veículo, Grupo hiperglicêmico glicose 4g/kg + veículo Grupo hiperglicêmico glicose 4g/kg + tolbutamida 100mg/kg Grupo glicose 4g/kg + extrato de Averrhoa carambola em 200, 400 e 800mg/kg	TOTG em 0, 15, 30, 60, 120 e 180 min	400mg/kg do extrato de Averrhoa carambola reduziu a glicemia de 15 min (196,2±13,6 vs 135,6±5,0mmol/L) e 180min (134,3±4,4 vs 102,8±6,1mmol/L) (p>0,01) em comparação ao grupo hiperglicêmico. 800mg/kg do extrato Averrhoa carambola mostrou redução glicêmica mais rápida, em 15 min (196,2±13,6 vs 152,4±9,3mmol/L) e 30 min (201,7±11,9 vs 167,8±9,2mmol/L) (p>0,05) em comparação ao grupo hiperglicêmico.	O extrato de Averrhoa carambola nas doses de 400 e 800mg/kg apresentou efeito anti-hiperglicemiante em ratos hiperglicêmicos.
A. Aissaoui et al., 2011 (27)	18 ratos normais/ hiperglicêmicos	30 dias	Grupo controle Grupo extrato de Coriandrum sativum L. 20mg/kg, Grupo GLB 2,5mg/kg	Glicemia em 0, 120, 240 e 360 min e Insulina	O consumo do extrato de Coriandrum sativum L. reduziu a glicemia em 18% após 120min e 44% após 360 min em comparação ao tempo 0 (p<0,001) Houve redução de 54% dos níveis de insulina após 30 dias do estudo com o extrato de Coriandrum sativum L. e 17% com GLB em comparação ao dia 0 (p<0,001).	O consumo do extrato de Coriandrum sativum L. normalizou a glicemia e reduziu os níveis de insulina em ratos hiperglicêmicos.

W. Suwannaphet et al., 2010 (28)	24 ratos hiperglicêmicos	56 dias	Grupo controle dieta normal, Grupo dieta rica em frutose Grupos dieta rica em frutose + 0,5% ou 1% de extrato de semente de uva	Glicemia e insulina em jejum e HOMA	O grupo que consumiu o extrato de semente de uva em 1% apresentou redução de 20% na glicemia e 24% nos níveis de insulina em comparação ao grupo dieta rica em frutose ($p < 0,05$). Os grupos com 0,5% e 1% do extrato de semente de uva apresentaram redução nos níveis de HOMA de 32% e 30% respectivamente em comparação ao grupo rica em frutose ($p < 0,05$)	O consumo do extrato de semente de uva proporcionou redução da glicemia e melhora no quadro de resistência à insulina em ratos hiperglicêmicos.
C. Schulze et al., 2014 (6)	60 ratos normais/hiperglicêmicos	84 dias	Grupo dieta normal, Grupo dieta normal + Florizina 1,96mg, Grupo dieta normal + extrato de maçã 12,24 mg/dia (2mg de florizina) Grupo dieta rica em gordura, Grupo dieta rica em gordura + Florizina 1,96mg, Grupo dieta rica em gordura + extrato de maçã 12,24 mg (2mg de florizina)	Glicemia e TOTG em 0, 15, 30, 60, 90 e 120 min	A administração do extrato de maçã e da florizina não apresentaram diferenças na glicemia nos ratos normais. Nos ratos hiperglicêmicos, o consumo do extrato de maçã ($343,5 \pm 109,9$ mmol/L) ou Florizina ($237,8 \pm 70,0$ mmol/L) reduziram a glicemia em 15 min quando comparados ao controle hiperglicêmico ($1205,8 \pm 125,9$ mmol/L) ($p < 0,01$)	O consumo do extrato de maçã ou Florizina promoveram redução da glicemia em ratos hiperglicêmicos.
Kappel V.D., et al., 2013	30 ratos normais/hiperglicêmicos	28 dias	Grupo hiperglicêmico glicose 4g/kg, Grupo tolbutamida	Glicemia e insulina em jejum e TOTG em 0, 15, 30,	O extrato alcoólico da folha de bananeira na dose de 50mg/kg apresentou estimulação de 154% da secreção de insulina	O consumo do extratos alcoólico da folha de bananeira promoveu aumento na secreção de insulina e os

(29)			<p>100mg/kg,</p> <p>Grupo extrato cru de folha de bananeira em 50mg, 100mg ou 200mg/kg,</p> <p>Grupo extrato alcoólico da folha de bananeira em 50 e 100mg/kg,</p> <p>Grupo extrato aquoso da folha de bananeira em 50 e 100mg/kg</p>	60 e 180 min	<p>em comparação ao controle hiperglicêmico ($p < 0,01$).</p> <p>O consumo do extrato cru da folha de bananeira na dose de 200mg/kg apresentou maior redução da glicemia em 30min em comparação ao controle hiperglicêmico ($p < 0,001$).</p> <p>O consumo do extrato aquoso da folha de bananeira na dose de 100mg/kg promoveu redução de 25% na glicemia após 60min em comparação ao grupo hiperglicêmico ($p < 0,001$).</p>	<p>extratos cru e aquoso apresentaram redução da glicemia em ratos normais hiperglicêmicos.</p>
------	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi realizar uma busca bibliográfica de estudos que avaliassem a influência da ingestão de flavonoides na absorção de carboidratos. A absorção intestinal de carboidratos é mediada pela ativação do transportador de glicose dependente de sódio (SGLT1) e pelo transporte facilitado independente de sódio via GLUT2. Na parede luminal da borda em escova da membrana intestinal, dois íons de Na⁺ se ligam ao SGLT1 e geram uma mudança conformacional que permite a ligação da glicose, seguido por outra mudança conformacional que permite a entrada de glicose e Na⁺ no enterócito. A glicose é exportada do enterócito via GLUT2 para entrar na circulação. [39] Tem sido sugerido que o transportador de glicose GLUT4 interage diretamente com flavonoides [4] e muitos estudos tem demonstrado que os flavonoides são absorvidos no intestino e em alguns casos, competem com a glicose pela absorção. [37]

Após a análise e interpretação dos artigos encontrados nas bases de dados PubMed e SciendeDirect com as palavras-chaves determinadas na metodologia, foram selecionados 29 artigos com o tema flavonoides e absorção de carboidratos. Desses, 7 foram estudos realizados em humanos e 22 foram realizados em ratos, sendo 18 deles em ratos diabéticos induzidos por administração das drogas como strepzotocina, aloxana ou por consumo de dieta rica em gordura, os outros 4 foram realizados em ratos normais/hiperglicêmicos.

Nos estudos realizados em humanos, a maioria (n=5) envolveu os experimentos em indivíduos saudáveis, sendo apenas 2 deles com indivíduos portadores de diabetes tipo II [1, 5]. Os resultados encontrados corroboraram com a hipótese levantada pelo presente trabalho de que a ingestão de flavonoides pode reduzir a absorção de carboidratos e conseqüentemente a glicemia pós-prandial tanto em indivíduos saudáveis, quanto em indivíduos diabéticos. Exceção foi obtida no estudo de Gruendel et al. (2007) [4] que encontraram resultados contrários aos observados nos demais estudos em humanos. Gruendel et al. (2007) observaram que em indivíduos saudáveis o

consumo de glicose associada a 5g ou 10g de fibra insolúvel de alfarroba rica em polifenóis (ácido gálico, galotaninos e glicosídeos fenólicos), aumentou a glicemia e os níveis séricos de insulina em comparação ao grupo controle. No entanto os mecanismos responsáveis por tal efeito não foi elucidado. No entanto, esse mesmo autor em estudo anterior [30] observou que o consumo de 5g da fibra de alfarroba em associação com uma refeição líquida contendo dissacarídeos, lipídios e proteínas retardou a liberação de glicose no sangue e diminuiu a resposta glicêmica em comparação ao controle. A discrepância entre os resultados pode estar associada ao fato da absorção da degradação do dissacarídeo e consequente absorção da glicose ter sido retardada pela presença dos outros nutrientes, proteínas e lipídeos.

Apenas 3 estudos avaliaram a influência da ingestão de flavonoides na sua forma isolada na absorção de carboidratos em humanos [3, 5]. Gutiérrez-Salmeán et al. (2014) [3] avaliaram a ingestão de epicatequina em indivíduos saudáveis e com sobrepeso e encontraram redução na glicemia em jejum ($4,5 \pm 0,1$ vs $4,9 \pm 0,1$ mmol/L; $p < 0,001$) e glicemia em 240 min ($4,3 \pm 0,1$ vs $4,9 \pm 0,1$; $p < 0,001$) com o consumo de 1mg de epicatequina/kg de peso em comparação ao grupo controle em indivíduos saudáveis e com sobrepeso. Li, et al. (2015) [5] avaliaram a ingestão de 320mg/dia de 17 tipos diferentes de antocianinas purificadas, sendo em sua maioria 3-O- β -glicosídeos, e encontraram que a ingestão de diferentes antocianinas levou a redução da glicemia ($6,5 \pm 1,8$ mmol/L vs. $7,1 \pm 1,5$ mmol/L) e maior sensibilidade à insulina (HOMA-IR: $3,21 \pm 0,76$ vs $3,69 \pm 0,64$) ($p < 0,05$) em comparação ao grupo controle. Os autores apontam que houve aumento nos níveis séricos de adiponectina ($5,08 \pm 0,92$ vs $6,28 \pm 0,96$ μ g/mL; $p < 0,01$) entre o início e 24 semanas após o consumo da suplementação de antocianinas. O mesmo não ocorreu no grupo controle. Os autores apontam que um aumento nos níveis de adiponectina no grupo teste poderia ser responsável pelo aumento dos níveis de HOMA-IR nesse grupo em comparação ao controle, uma vez que a adiponectina possui uma ação sensibilizadora da insulina via ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), além de seu efeito na produção hepática de glicose, diminuindo a expressão de mRNA de enzimas essenciais da gliconeogênese [31].

Os demais estudos realizados em humanos utilizaram extratos de plantas ou frutas. O chá verde foi utilizado como fonte de catequina e cafeína [1], o extrato de maçã imatura como fonte de florizina e ácido clorogênico [2], o extrato de Boabab como fonte de taninos [7] e o extrato de maçã como fonte de florizina e quercitina [6], todos esses estudos demonstraram que o consumo de flavonoides contidos em extratos de frutas ou plantas promoveram redução da glicemia e maior sensibilidade à insulina.

Os estudos realizados em ratos foram divididos em 2 grupos: ratos portadores de diabetes tipo 2 e ratos normais hiperglicêmicos, a fim de analisar os resultados encontrados e os efeitos dos flavonoides em diferentes estados metabólicos. Dos estudos realizados em ratos diabéticos, apenas 1 avaliou o efeito de flavonoides na sua forma isolada. Torres-Piedra et al. (2010) [8] encontraram que a administração de 50mg flavonoides /kg peso, reduziu a glicemia em ratos diabéticos ($p < 0,05$). A quercitina foi o flavonoide que apresentou maior efeito, sendo similar a droga glibenclamida, com redução de 20% da glicemia desse grupo no final do estudo em comparação ao início. A glibenclamida é um fármaco antidiabético da classe das sulfonilureias, atuando sobre as células betas do pâncreas, estimulando a produção de insulina e consequentemente a normalização do metabolismo dos carboidratos. [41] Esse resultado demonstra um possível efeito farmacológico dos flavonoides como agente hipoglicemiante.

Os demais estudos realizados em ratos diabéticos utilizaram extratos de plantas e frutas. Todos os estudos que avaliaram o consumo de extratos de plantas e frutas contendo flavonoides encontraram resultados positivos, com redução da glicemia e aumento da sensibilidade à insulina nos ratos portadores de diabetes tipo 2 e em ratos normais e hiperglicêmicos. As principais classes de flavonoides ou tipos de flavonoides encontrados nos extratos estudados foram: flavonóis, flavononas, quercitina, catequina e epicatequina, florizina, apigenina, caempferol.

O flavonoide florizina foi utilizado em 3 estudos [2, 25, 6]. Makarova et al. (2015) [2] encontraram que o consumo de 325mgde florizina a partir de um preparado de maçã promoveu redução da glicemia abaixo dos níveis basais

após 120min em relação ao tempo zero do grupo de mulheres saudáveis que consumiu florizina. Giordani et al. (2015) [25] encontraram que o consumo de 100mg florizina / kg peso promoveu redução da glicemia semelhante à droga acarbose em ratos diabéticos. A acarbose é um fármaco hipoglicemiante que atua inibindo a alfa glicosidase e reduzindo a absorção de glicose pelo intestino. [42] Schulze et al. (2014) [6] encontraram que a administração de 2 mg de florizina não alterou a glicemia em ratos normais, mas em ratos hiperglicêmicos o consumo de 2 mg de florizina reduziu a glicemia após 15min em comparação ao grupo hiperglicêmico que não consumiu florizina (controle). A florizina possui papel inibitório nos transportadores de glicose SGLT1 e SGLT2 [40] os quais são responsáveis pela absorção intestinal e reabsorção renal de glicose. Portanto a inibição desses transportadores promoveria a redução na glicemia, o que seria uma possível explicação para os resultados obtidos pelos estudos descritos anteriormente.

Os flavonoides são divididos em grupos, de acordo com o grau de hidrogenação e da substituição do heterociclo oxigenado. Esses compostos são classificados em flavononas (naringerina), isoflavonas (genisteína, daidiceína), flavanóis (catequina), flavonas (apigenina, luteolina), flavonóis (caempferol, quercetina), antocianidinas (cianidinas, pelargonidina, delphinidina peonidina e malvidina) e antocianinas (antocianidinas glicosiladas). [32] Dessa forma, os flavonoides podem compartilhar a mesma estrutura primária e algumas atividades biológicas, porém podem também apresentar atividades distintas.

Torres-Piedra et al. (2010) [8] analisaram os flavonoides com relação a sua estrutura química e atividade, e encontraram que os flavonoides que continham mais de um grupo hidroxila apresentavam maior atividade, sugerindo que as hidroxilas podem aumentar a atividade antidiabética do flavonoide, baseada em sua habilidade de estabelecer ligações de hidrogênio entre os compostos e o alvo, sendo a quercetina o flavonoide com maior capacidade de estabelecer essas ligações. Entretanto, todos os flavonoides (flavona, 3-hidroxi-flavona, 6-hidroxi-flavona, 7-hidroxi-flavona, crisina e quercetina) avaliados mostraram significativa atividade normoglicêmica e efeito

antidiabético, o que sugere que a própria estrutura flavona possui essa atividade. [8] As atividades antidiabéticas dos flavonoides estão possivelmente relacionadas com atividades hipoglicemiantes por meio da indução da secreção de insulina, pela regulação da captação de glicose pelo lúmen intestinal, em função da inibição da digestão e absorção de carboidratos por meio da inibição da alfa-glicosidase e/ou pela inibição da produção hepática de glicose. [34]

Os extratos utilizados na maioria dos estudos não continham apenas flavonoides em sua composição, estando presentes outros compostos fenólicos, como ácidos fenólicos, glicosídeos fenólicos e taninos, e alguns estudos não realizaram a caracterização de todos os compostos fenólicos contidos nos extratos. No entanto aqueles estudos que caracterizaram a composição de fenólicos dos extratos utilizados demonstraram que a classe de fenólicos presentes em maior concentração eram os flavonoides, corroborando com a hipótese do estudo. Pode-se assumir que um ou mais diferentes compostos presentes nos extratos de plantas podem apresentar importante papel na modulação da resposta glicêmica e insulinêmica. [23] Portanto é difícil atribuir a redução da glicemia apenas a classe dos flavonoides, é possível que outras classes de fenólicos sejam responsáveis pela modulação da resposta glicêmica.

Um dos principais efeitos antidiabéticos e hipoglicemiantes dos flavonoides são devido a inibição de enzimas intestinais (glicosidases) que hidrolisam os resíduos finais do amido, como o último passo da digestão dos carboidratos dietéticos para a liberação de glicose. A inibição da alfa glicosidase retarda a absorção dos carboidratos ingeridos, reduzindo a glicemia pós prandial e picos de insulina [29]. A resposta glicêmica pós prandial é um dos indicadores mais precoces de distúrbios no controle glicêmico e podem representar alterações na digestão e absorção dos carboidratos ingeridos. [38] Andrade-Cetto et al. (2008) [23] encontraram níveis de glicemia com o extrato de *Cecropia* abaixo dos níveis basais após 90 min de carga de maltose, podendo ser explicado pelo efeito inibitório do flavonoide na atividade da alfa glicosidase.

Tendo em vista que todos os estudos incluídos no presente estudo apresentaram metodologias com grupos controles e grupos testes, os resultados encontrados são considerados fidedignos e é possível concluir que a ingestão de flavonoides de forma isolada ou por meio de extratos parece alterar positivamente a glicemia pós-prandial, glicemia em jejum, assim como a insulina e a sensibilidade à insulina em humanos e em ratos saudáveis e diabéticos tipo II.

CONCLUSÃO

Os resultados apresentados pela literatura corroboram com a hipótese do presente estudo de que a ingestão de flavonoides pode reduzir a absorção de carboidratos e a glicemia pós-prandial. Dessa forma, conclui-se que a ingestão de flavonoides, tanto em sua forma isolada, quanto contidos em extratos de plantas ou frutas influencia a absorção dos carboidratos ingeridos, exercendo efeito hipoglicemiante por aumentar a sensibilidade a insulina e/ou inibidor a absorção intestinal de glicose em humanos e em ratos saudáveis e portadores de diabetes tipo II.

REFERÊNCIAS

1. Nagao, T., Meguro, S., Hase, T., Otsuka, K., Komikado, M., Tokimitsu, I., Yamamoto, T., Yamamoto, K. **A Catechin-rich Beverage Improves Obesity and Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes.** *Obesity* (2008) 17, 310–317.
2. Makarova, E., Górnas, P., Konrade, I., Tirzite, D., Cirule, H., Gulbe, A., Pugajeva, I., Seglina, D., Dambrova, M. **Acute anti-hyperglycaemic effects of an unripe apple preparation containing phlorizin in healthy volunteers: a preliminary study.** *J Sci Food Agric.* 2015 Feb;95(3):560-8.
3. Gutiérrez-Salmeán, G., Ortiz-Vilchis, P., Vacaseydel, C.M., Rubio-Gayosso, I., Meaney, E., Villarreal, F., Ramírez-Sánchez, I., Ceballos, G. **Acute effects of an oral supplement of (-)-epicatechin on postprandial fat and carbohydrate metabolism in normal and overweight.** *Food Funct.* 2014 March; 5(3): 521–527.
4. Gruendel, S., Otto, B., Garcia, A.L., Wagner, K., Mueller, C., Weickert, M.O., Heldwein, W., Koebnick, C. **Carob pulp preparation rich in insoluble dietary fibre and polyphenols increases plasma glucose and serum insulin responses in combination with a glucose load in humans.** *British J. Nutr.* (2007), 98, 101–105
5. Li, D., Zhang, Y., Liu, Y., Sun, R., Xia, M. **Purified Anthocyanin Supplementation Reduces Dyslipidemia, Enhances Antioxidant Capacity, and Prevents Insulin Resistance in Diabetic Patients.** *J Nutr.* 2015 Apr; 145(4):742-8.
6. Schulze, C., Bangert, A., Kottra, G., Geillinger, K.E., Schwanck, B., Vollert, H., Blaschek, W., Daniel, H. **Inhibition of the intestinal sodium-coupled glucose transporter 1 (SGLT1) by extracts and polyphenols from apple reduces postprandial blood glucose levels in mice and humans.** *Mol. Nutr. Food Res.* 2014, 58, 1795–1808
7. Coe, S., Clegg, M., Armengol, M., Ryan, L. **The polyphenol-rich baobab fruit (*Adansonia digitata* L.) reduces starch digestion and glycaemic response in humans.** *Nutr. Res.* 33 (2013) 888 – 896

8. Torres-Piedra, M., Ortiz-Andrade, R., Villalobos-Molina, R., Singh, N., Medina-Franco, J., Webster, S., Binnie, M., Navarrete-Vázquez, G., Estrada-Soto, S. **A comparative study of flavonoid analogues on streptozotocin-induced diabetic rats: Quercetin as a potential antidiabetic agent acting via 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition.** Eur. J. of Med. Chem. 45 (2010) 2606–2612
9. Onkaramurthy, M., Veerapur, V., Thippeswamy, B.S., Reddy, T.N., Rayappa, H., Badami, S. **Anti-diabetic and anti-cataract effects of *Chromolaena odorata* Linn., in streptozotocin-induced diabetic rats.** J. of Ethnopharmacol. 145 (2013) 363–372
10. Kumar, B.S., Lakshman, K., Jayaveea, K.N., Shekar, D., Khan, S., Thippeswamy, B.S., Veerapur, V. **Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant activities of methanolic extract of *Amaranthus viridis* Linn in alloxan induced diabetic rats.** Exp. and Tox. Pathology 64 (2012) 75–79
11. Krisanapun, C., Peungvicha, P., Temsiririkkul, R., Wongkrajang, Y. **Aqueous extract of *Abutilon indicum* Sweet inhibits glucose absorption and stimulates insulin secretion in rodents.** Nutr. Res. 29 (2009) 579–587
12. Huang, D., Jiang, Y., Chen, W., Yao, F., Huang, G., Suna, L. **Evaluation of hypoglycemic effects of polyphenols and extracts from *Penthorum chinense*.** J. of Ethnopharmacol. (2015).
13. Cunha, W.R., Arantes, G.M., Ferreira, D.S., Lucarini, R., Silva, M.L.A., Furtado, N.A.J.C., Filho, A., Crotti, A.E.M., Araújo, A.R.B. **Hypoglycemic effect of *Leandra lacunosa* in normal and alloxan-induced diabetic rats.** Fitoterapia 79 (2008) 356–360
14. Dada, O., Akindede, A., Morakinyo, O., Sofidiya, M., Ota, D. **Hypoglycemic and antioxidant activities of the hydroethanolic leaf extract of *Byrsocarpus coccineus* Schumach. & Thonn. (Connaraceae).** Chin. J. of Nat. Med. 2013, 11(6): 0628–0637.
15. Cordero-Herrera, I., Martínez, M., Escrivá, F., Álvarez, C., Goya, L., Ramos, S. **Cocoa-rich diet ameliorates hepatic insulin resistance by**

- modulating insulin signaling and glucose homeostasis in Zucker diabetic fatty rats.** J. Nutr. Bioch. (2015)
16. Aragão, D., Guarize, L., Lanini, J., Costa, J., Garcia, R., Scio, E. **Hypoglycemic effects of Cecropia pachystachya in normal and alloxan-induced diabetic rats.** J. of Ethnopharmacol. 128 (2010) 629–633
17. Cazarolli, L.H., Folador, P., Moresco, H., Brighente, I., Pizzolatti, M., Silva, F.G. **Mechanism of action of the stimulatory effect of apigenin-6-C-(2''-O- α -l-rhamnopyranosyl)- β -L-fucopyranoside on 14C-glucose uptake.** Chem. Biological Interac. 179 (2009) 407–412
18. Algandaby, M., Alghamdi, H.A., Ashour, O.M., Abdel-Naim, A.B., Ghareib, S.A., Abdel-Sattar, E.A., Hajar, A.S. **Mechanisms of the antihyperglycemic activity of Retama raetam in streptozotocin-induced diabetic rats.** Food and Chem. Tox. 48 (2010) 2448–2453
19. Jeszka-Skowron, M., Flaczyk, E., Jeszka, J., Krejpcio, Z., Król, E., Buchowski, M. **Mulberry leaf extract intake reduces hyperglycaemia in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats fed high-fat diet.** J. of Funct. Foods (2014) 9–17
20. Iroondi, E., Oboh, G., Akindahunsi, A., Boligon, A., Athayde, M. **Phenolics composition and antidiabetic property of Brachystegia eurycoma seed flour in high-fat diet, low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats.** Asian Pac. J. Trop. Dis. 2015; 5(Suppl 1): S159-S165
21. Hamza, N., Berke, B., Cheze, C., LeGarrec, R., Umar, A., Agl, A.N., Lassalle, R., Jové, J., Gin, H., Moore, N. **Preventive and curative effect of Trigonella foenum-graecum L. seeds in C57BL/6J models of type 2 diabetes induced by high-fat diet.** J. of Ethnopharmacol. 142 (2012) 516–522
22. Orhan, N., Aslan, M., Sukuroglu, M., Orhan, D. **In vivo and in vitro antidiabetic effect of Cistus laurifolius L. and detection of major phenolic compounds by UPLC–TOF-MS analysis.** J. of Ethnopharmacol. 146 (2013) 859–865
23. Andrade-Cetto, A., Becerra-Jiménez, J., Cárdenas-Vázquez, R. **Alfa-glucosidase-inhibiting activity of some Mexican plants used in the treatment of type 2 diabetes.** J. of Ethnopharmacol. 116 (2008) 27–32

24. Wang, T., Li, X., Zhou, B., Li, H., Zeng, J., Gao, W. **Anti-diabetic activity in type 2 diabetic mice and α -glucosidase inhibitory, antioxidant and antiinflammatory potential of chemically profiled pear peel and pulp extracts (*Pyrus spp.*)** J. of Funct. Foods 13 (2 0 1 5) 276–288
25. Giordani, M., Collicchio, T.C., Ascêncio, S.D., et al. **Hydroethanolic extract of the inner stem bark of *Cedrela odorata* has low toxicity and reduces hyperglycemia induced by an overload of sucrose and glucose.** J Ethnopharmacol. 2015 Mar 13;162:352-61
26. Cazarolli, L.H., Kappel, V.D., Pereira, D.F., Moresco, H.H., Brighente, I.M., Pizzolatti, M.G., Silva, F.R. **Anti-hyperglycemic action of apigenin-6-C- β -fucopyranoside from *Averrhoa carambola*.** Fitoterapia 83 (2012) 1176–1183
27. Aissaoui, A., Zizi, S., Israili, Z.H., Lyoussi, B. **Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Coriandrum sativum* L. in *Meriones shawi* rats.** J. of Ethnopharmacol. 137 (2011) 652– 661
28. Suwannaphet, W., Meeprom, A., Yibchok-Anun, S., Adisakwattana, S. **Preventive effect of grape seed extract against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in rats.** Food and Chem. Tox. 48 (2010) 1853–1857
29. Kappel, V.D., Cazarolli, L.H., Pereira, D.F., Postal, B.G., Madoglio, F.A., Buss, Z.S., Reginatto, F.H., Silva, F.R. **Beneficial effects of banana leaves (*Musa x paradisiaca*) on glucose homeostasis: multiple sites of action.** Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn. 23(4): Jul./Aug. 2013
30. Gruendel, S., Garcia, AL., Otto, B., Mueller, C., Steiniger, J., Weickert, MO., Speth, M., Katz, N., Koebnick, C. **Carob pulp preparation rich in insoluble dietary fiber and polyphenols enhances lipid oxidation and lowers postprandial acylated ghrelin in humans.** J Nutr (2006) 136, 1533–1538.
31. Antuna-Puente, B. Feve, S. Fellahi, S. Bastard, J.P. **Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity.** Diab. & Metab. 34 (2008) 2–11.

32. Vermerris, W., Nicholson, R. **Phenolic Compound Biochemistry**. Springer, 2006. 276.
33. Barbosa, J., Oliveira, S., Seara, L. **O Papel dos Produtos Finais da Glicação Avançada (AGEs) no Desencadeamento das Complicações Vasculares do Diabetes**. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52/6
34. Sarabu, R., Tilley, J. **Annu. Rep. Med. Chem.** 40 (2005) 167e181 Elsevier, Academic Press.
35. Toeller, M. **Alpha-glucosidase inhibitors in diabetes: efficacy in NIDDM subjects**. *Europ. J. of Clin. Inv.* 1994. 24, 31–35.
36. Bock, M., Derraik, J.G., Cutfield, W.S. **Polyphenols and Glucose Homeostasis in Humans**. *Acad. of Nutr. and Diet.* (2012); 2212-2672
37. Cazarolli, L.H., Zanatta, L., Alberton, H., et al. **Flavonoids: Cellular and Molecular Mechanism of Action in Glucose Homeostasis**. *Mini-Rev. in Med.Chem.*, 2008, 8, 1032-1038
38. Williamson, G. **Possible effects of dietary polyphenols on sugar absorption and digestion**. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013, 57, 48–57
39. Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Pekkinen, J., et al. **Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism**. *Int. J. Mol. Sci.* 2010, 11, 1365-1402
40. Ehrenkranz, J., Lewis N., Kahn, C., Roth, J. **Phlorizin: a review**. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 31–38
41. Nery, C., Pires, M., Pianetti, G., Vianna-Soares, C. **Caracterização do fármaco hipoglicemiante glibenclamida**. *Rev. Bras. de Ciências Farm.* (2008). 44(1), 61-73.
42. Hanefeld, M., Fischer, S., Schulze, J., Spengler, M., Wargenau, M., Schollberg, K., & Fücker, K. **Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone**. *Diabetes care*, (1991) 14(8), 732-737.

