

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Suplementos alimentares na Diabetes *mellitus* tipo 2: Prevenção e interação com a medicação

Guilherme Gomes Martins

Dissertação orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo da Costa Morgado Figueira

Mestrado em Qualidade Alimentar e Saúde

2021

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Suplementos alimentares na Diabetes *mellitus* tipo 2: Prevenção e interação com a medicação

Guilherme Gomes Martins

Dissertação orientada pela Professora Doutora Maria Eduardo da Costa Morgado Figueira

Mestrado em Qualidade Alimentar e Saúde

2021

Resumo

O uso de produtos naturais e suplementos alimentares com o propósito de auxiliar no controle da diabetes *mellitus* tipo 2, tem-se tornado cada vez mais popular em indivíduos com esta patologia. No entanto, o seu uso é controverso pois, apesar de vários suplementos alimentares preconizarem a diminuição dos níveis de glucose plasmática, ou a prevenção e mesmo o tratamento das complicações da diabetes, serem vendidos ao público, os suplementos não estão aprovados para o uso no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. Ainda assim, os indivíduos com esta patologia tendem a utilizar com mais frequência suplementos alimentares como o crómio, ginseng, resveratrol, curcumina, vitamina C ou quercetina para reduzir os níveis de glucose no sangue dado que, para além de serem normalmente bem tolerados, baratos, acessíveis e fáceis de administrar, assentam na crença de que "natural" significa sem riscos. Como os compostos destes suplementos são farmacologicamente ativos, existem preocupações com o seu uso, nomeadamente com o seu potencial de causar efeitos adversos, interações com fármacos e toxicidade. O objetivo deste estudo é analisar as evidências dos principais riscos e benefícios a nível clínico do uso de suplementos alimentares em indivíduos com a patologia de diabetes *mellitus* tipo 2, bem como os possíveis efeitos quando tomados em conjunto com uma medicação prescrita. Para tal, foi realizada uma revisão bibliográfica com recurso a bases de dados científicas, através das quais se incluíram neste estudo artigos revistos e publicados em revistas *peer-reviewed*. Os suplementos estudados foram o crómio, ginseng, resveratrol, curcumina e vitamina C. Apesar dos suplementos descritos apresentarem evidências promissoras de ter efeitos positivos como adjuvantes da terapia no controle da diabetes *mellitus* tipo 2, as evidências disponíveis até ao momento são ainda insuficientes para fornecer uma recomendação definitiva relativamente ao seu uso, e muitos estudos terão ainda de ser desenvolvidos para nos darem garantias sobre a utilização de suplementos alimentares e como poderão ou não ser importantes na prevenção de algumas doenças crónicas e como adjuvantes de algumas terapias.

Palavras-chave: suplementos alimentares; diabetes *mellitus* tipo 2, interação, crómio, ginseng

Abstract

The use of natural products and dietary supplements to help control type 2 diabetes mellitus has become increasingly popular in individuals with this condition. However, its use is controversial as, although a variety of dietary supplements advocate lowering plasma glucose levels, or preventing and even treating complications of diabetes, are sold to the public, these supplements are not approved for use in treatment of type 2 diabetes mellitus. Still, individuals with this condition tend to use these supplements more often such as chromium, ginseng, resveratrol, curcumin, vitamin C or quercetin to reduce blood glucose levels, since they, not only are usually well tolerated, cheap, accessible, and easy to administer, they also are based on the belief that "natural" means risk-free. As the compounds in these supplements are pharmacologically active, there are concerns about their use, namely their potential to cause adverse effects, drug interactions and toxicity. The aim of this study is to analyze the evidence of the main risks and benefits at a clinical level of the use of dietary supplements in individuals with the pathology of type 2 diabetes mellitus, as well as the possible effects when taken together with a prescribed medication. To this end, a literature review was carried out using scientific databases, through which articles reviewed and published in peer-reviewed journals were included in this study. The supplements studied were chromium, ginseng, resveratrol, curcumin and vitamin C. Although those supplements showed promising evidence of having positive effects as adjuvants to therapy in the control of type 2 diabetes mellitus, the available evidence so far is still insufficient to provide a definitive recommendation regarding their use, and many studies have yet to be developed to give us guarantees about the use of dietary supplements and how they may or may not be important in the prevention of some chronic diseases and as adjuvants to some therapies.

Keywords: dietary supplements; type 2 diabetes *mellitus*; interaction; chromium; ginseng

Agradecimentos

Começo por agradecer à minha orientadora de dissertação, a Professora Doutora Maria Eduardo da Costa Morgado Figueira, por toda a colaboração e orientação dados durante o desenvolvimento do trabalho, as quais foram cruciais para a sua realização, agradecer também a disponibilidade dada sempre que alguma questão surgia e todo o conhecimento transmitido.

Agradeço também à minha família, Gabriela, Francisco e Beatriz, por estarem presentes nesta jornada e pelas horas de compreensão e paciência que me proporcionaram alento para continuar e terminar esta fase.

Quero dar um agradecimento especial a outras pessoas que estiveram presentes nesta etapa, nomeadamente ao Carlos pela sua prestabilidade incansável e paciência nas horas mais críticas; quero agradecer também à Fabíola, Aline e Patrícia que igualmente estiveram presentes nesta última jornada.

Por último, mas não menos importante, quero agradecer a duas colegas do mestrado, Ana e Diana, que me acompanharam mais diretamente e pessoalmente neste percurso, cujo companheirismo e presença foram cruciais para fazer desta uma experiência única e enriquecedora.

Índice

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Índice.....	iv
Índice de figuras.....	vi
Índice de tabelas.....	vii
Abreviaturas.....	viii
1. Introdução.....	1
2. Objetivos de investigação.....	4
3. Metodologia.....	4
4. Diabetes <i>Mellitus</i>.....	5
4.1. Definição e Classificação	5
4.2. Epidemiologia.....	7
4.3. Impacto na Saúde Pública.....	10
4.4. Fisiopatologia	11
4.5. Fatores de risco	13
4.5.1. Resistência à insulina.....	13
4.5.2. Stress oxidativo.....	14
4.5.3. Fontes de stress oxidativo na Diabetes <i>Mellitus</i>	17
5. Suplementos alimentares usados por indivíduos com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	19
5.1. Crómio	20
5.2. Ginseng.....	25
5.3. Resveratrol.....	29

5.4. Curcumina	34
5.5. Vitamina C.....	38
6. Interações dos suplementos alimentares com fármacos antidiabéticos.....	42
7. Conclusão	47
8. Bibliografia	48

Índice de Figuras

Figura 1: Prevalência da Diabetes por Sexo e Idade em 2019.....	8
Figura 2: Prevalência da Diabetes em Portugal por Sexo e Escalão Etário.....	9

Índice de Tabelas

Tabela 1: Resumo dos efeitos do uso de suplementos à base de crómio por indivíduos com DM tipo 2.....	21
Tabela 2: Resumo dos efeitos do uso de suplementos de ginseng por indivíduos com DM tipo 2.....	26
Tabela 3: Resumo dos efeitos do uso de suplementos de resveratrol por indivíduos com DM tipo 2.....	30
Tabela 4: Resumo dos efeitos do uso de suplementos de curcumina por indivíduos com DM tipo 2.....	35
Tabela 5: Resumo dos efeitos do uso de suplementos com vitamina C por indivíduos com DM tipo 2.....	39

Abreviaturas

AGJ	Anomalia da Glicemia de Jejum
DG	Diabetes Gestacional
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
EFSA	"European Food Safety Authority", autoridade europeia para a segurança alimentar
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration, agência norte americana para os medicamentos e alimentos
GLUT 2	Glucose transporter 2, transportador de glicose 2
GLUT 4	Glucose transporter 4, transportador de glicose 4
HbA1c	Hemoglobina glicada
IMC	Índice de Massa Corporal
IL-6	Interleucina – 6
IRS	Insulin receptor substrate, substrato do recetor de insulina
NF-κB	Fator nuclear kappa B
OMS	Organização Mundial de Saúde

PKC	Proteína Quinase-C
PTGO	Prova de tolerância à glicose oral
ROS	Espécies reativas de oxigênio
TDG	Tolerância Diminuída à Glicose
TNF- α	Fatores de Necrose Tumoral Alfa
UE	União Europeia

1. Introdução

A EFSA (European Food Safety Authority) define suplemento alimentar como sendo uma fonte concentrada de nutrientes ou outras substâncias com um efeito nutricional ou fisiológico comercializados em forma de comprimidos, cápsulas, tabletes ou líquidos (1). Uma grande variedade de nutrientes e outras substâncias podem estar presentes nos suplementos, como vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras e ainda extratos de plantas. Os suplementos alimentares têm o objetivo de corrigir deficiências nutricionais, manter a absorção adequada de certos nutrientes ou de servir como suporte específico de funções fisiológicas (1).

A terapia convencional, no caso da diabetes *mellitus* (DM) tipo 1, consiste no tratamento diário com insulina de modo a mimetizar a produção de insulina pelo organismo, com recurso a injeções subcutâneas (2). Relativamente à DM tipo 2, o tratamento está relacionado com o cumprimento de uma dieta equilibrada e a prática de exercício físico, que em vários casos permite o controlo da doença sem recurso a medicação. No entanto, muitas vezes só cumprir estes requisitos não é suficiente e é necessário recorrer a medicação. Deste modo é necessário o uso de agentes hipoglicemiantes orais. Nestes incluem-se várias classes farmacológicas, tais como biguanidas, sulfonilureias, meglitinidas, tiazolidinedionas e inibidores de α -glucosidase, cujos mecanismos de ação passam principalmente pela correção da resistência à insulina, diminuição da absorção de glicose e correção da secreção de insulina (3).

Os efeitos secundários dos medicamentos no tratamento convencional e a crença que os produtos naturais são inofensivos, mas eficazes, conduziram ao aumento do uso suplementos alimentares nos últimos anos (4).

O uso de produtos naturais e suplementos alimentares com o propósito de auxiliar no controlo da diabetes *mellitus* tipo 2, tem se tornado cada vez mais popular, com dados que apontam que na União Europeia (UE) e nos Estados Unidos da América (EUA) mais de 50% de indivíduos adultos consome pelo menos um suplemento (5), sendo que no caso dos EUA resultados de vários questionários mostram que 30 a 70 % de indivíduos adultos com DM tipo 2 usa medicina alternativa, com um terço destes usando este tipo de medicina especificamente para melhorar sintomas relacionados com a diabetes (6).

Indivíduos com DM tipo 2 podem estar inclinados a usar estes produtos alternativos por vários motivos, incluindo a crença de que "natural" significa sem riscos, preocupação com os custos dos fármacos, influência da família e amigos e desejo de redução adicional dos níveis de glicose plasmática além do que é alcançado com os medicamentos tradicionais, para além de que os suplementos são normalmente bem tolerados, baratos, acessíveis e fáceis de administrar (4) (6).

No entanto o seu uso é controverso pois, apesar de uma variedade de suplementos alimentares afirmar que diminuem os níveis de glicose plasmática, ou que previnem e tratam as complicações da diabetes, serem vendidas ao público, os suplementos não estão aprovados para o uso no tratamento da DM tipo 2. Ainda assim, os indivíduos com esta patologia tendem a utilizar com mais frequência suplementos alimentares como o crómio, ginseng, resveratrol, curcumina, vitamina C ou quercetina para reduzir os níveis de glicose no sangue (7).

Como os compostos destes suplementos são farmacologicamente ativos, existem preocupações com seu uso, nomeadamente com o seu potencial de causar efeitos adversos, interações com fármacos e toxicidade (6)(7).

Além disso, a falta de supervisão regulatória na fabricação e comercialização de suplementos pode levar a inconsistências na qualidade e quantidade dos ingredientes nos produtos, pois enquanto o fabricante de um medicamento prescrito deve conduzir pesquisas para determinar a segurança e a eficácia antes de o medicamento chegar ao mercado, os suplementos podem ser comercializados sem o envio de dados de segurança. Os fabricantes são obrigados sim a criar os seus produtos de acordo com as leis estabelecidas para as boas práticas de fabricação (6).

Embora a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA tenha autoridade para conduzir inspeções aleatórias de instalações e produtos, recursos limitados e a produção de grandes volumes de suplementos representam desafios para a inspeção de rotina. Além disso, muitos ingredientes são fornecidos por outras empresas (6).

De acordo com a Associação Americana de Diabetes, não há nenhuma evidência suficientemente forte sobre os efeitos de suplementos alimentares em indivíduos diabéticos (4). Os ensaios clínicos são essenciais para avaliar a segurança e eficácia das intervenções terapêuticas. No entanto, há um número limitado de ensaios clínicos para suplementos e as conclusões são frequentemente derivadas de estudos de baixa qualidade. Para muitos

suplementos alimentares, faltam dados sobre informações importantes, como mecanismos de ação, farmacocinética e potencial toxicidade (6).

Outro dos problemas nesta temática passa precisamente pela auto – medicação dos indivíduos, pois a falta de orientação por parte de um médico, ou a omissão da toma perante este, torna - se prejudicial, pois pode resultar inclusive na substituição ou interação dos suplementos com a medicação prescrita, o que por sua vez pode conduzir a um descontrolo na patologia (8).

Este último facto, aliado à controvérsia sobre os efeitos benéficos e/ou adversos dos suplementos, uso cada vez mais frequente em indivíduos com DM tipo 2 e falta de consenso e informação deste tema, revela a importância ao nível da saúde pública estudos que permitam reunir informações relevantes e atualizadas acerca da eficácia e segurança dos principais suplementos alimentares usados por indivíduos com DM tipo 2, que serão úteis não só para os indivíduos que consomem suplementos, assim como para profissionais de saúde, como médicos ou farmacêuticos, de modo a elucidar quais os suplementos que poderão fornecer benefícios para melhorar o controlo da DM tipo 2 e entender quais os potenciais riscos que o utente pode ter na toma dos suplementos.

Considerando a diversidade de suplementos alimentares, para cada tipo de suplemento usado (minerais, vitaminas e extratos de plantas), foi efetuada uma pesquisa e seleção de modo a que fossem abordados os que apresentaram conteúdo mais relevante, dos quais se destacaram o crómio (4) (7), ginseng (7) (8), resveratrol (9), curcumina (10) e vitamina C (11).

2. Objetivos de investigação

O objetivo central deste estudo é analisar as evidências dos principais riscos e benefícios a nível clínico do uso de suplementos alimentares em indivíduos com a patologia de diabetes *mellitus* tipo 2, bem como possíveis efeitos quando tomados em conjunto com medicação prescrita.

Para operacionalizar, desdobramos a investigação em objetivos específicos, que permitirão explorar e estudar resultados de forma mais eficiente.

- 1) Identificar na literatura mais recente alguns suplementos alimentares usados por indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2;
- 2) Analisar as informações obtidas na literatura sobre potenciais riscos e benefícios dos suplementos alimentares, bem como interações com fármacos antidiabéticos.

3. Metodologia

A dissertação analisa um *corpus* documental composto por artigos revistos e publicados em revistas *peer-reviewed*.

O procedimento de recolha recorreu a bases de dados científicas através de revisão bibliográfica. Toda a pesquisa foi feita através da internet, onde se utilizaram motores de busca de aceitação global, utilizando as bases de dados associadas à *EBSCO*, *Pubmed*, *Science Direct*, *Elsevier* e *Google Scholar*. A pesquisa foi realizada durante o ano de 2020 e 2021, com acesso através das bases de dados na Universidade de Lisboa. A pesquisa foi realizada utilizando palavras-chave “dietary supplements”, “diabetes *mellitus* type 2”, “Antidiabetic Drugs” e “Interactions”.

Para cada suplemento foram usadas diferentes palavras-chave na pesquisa de artigos:

- Crómio – “chromium”; “dietary supplements”; “diabetes *mellitus* type 2”
- Ginseng – “ginseng”; “dietary supplements”; “diabetes *mellitus* type 2”
- Resveratrol - “resveratrol”; “dietary supplements”; “diabetes *mellitus* type 2”
- Curcumina – “curcumin”; “dietary supplements”; “diabetes *mellitus* type 2”
- Vitamina C – “Vitamin C”; “dietary supplements”; “diabetes *mellitus* type 2”

O procedimento de análise foi realizado através de análise narrativa onde foram recolhidos artigos com consultoria da orientadora do projeto, para reflexividade e redução de enviesamento na análise de dados. Foram incluídos os artigos que mostraram informação relevante para os itens de busca referidos.

Foram selecionados no total 25 artigos para esta revisão, sendo que destes artigos, 7 foram selecionados para o crómio, 4 para o ginseng, 6 para o resveratrol, 4 para a curcumina e 4 para a vitamina C.

4. Diabetes *Mellitus*

4.1. Definição e Classificação

A diabetes *mellitus* é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, ação de insulina ou ambos. A hiperglicemia crónica da diabetes está associada com danos a longo prazo, disfunção e falha de diferentes órgãos, como os olhos, rins, nervos, coração e os vasos sanguíneos (12) (13).

A Diabetes *mellitus* tipo 1 é caracterizada pela destruição das células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas provocada por um processo autoimune, normalmente conduzindo a uma deficiência de insulina, que por sua vez resulta em perturbações do metabolismo. Em todos os doentes deste tipo de diabetes acaba por ser necessário insulino-terapia de modo a manter os níveis normais de glicemia. (14).

A Diabetes tipo 1 é, em regra, mais comum na infância e na adolescência, e pode incluir sintomas como sede anormal e secura de boca; micção frequente; cansaço/falta de energia; fome constante; perda de peso súbita; feridas de cura lenta; infeções recorrentes e ainda visão turva. A Diabetes tipo 1 é menos frequente do que a Diabetes tipo 2 (menos de 10% dos casos de Diabetes), mas a sua incidência está a aumentar, e embora os motivos não sejam completamente conhecidos, é provável que se relacionem, sobretudo, com alterações nos fatores de risco ambiental. Os fatores de risco ambientais, o aumento da altura e de peso, o aumento da idade materna no parto e, possivelmente, alguns aspetos da alimentação, bem como a exposição a

certas infecções virais, podem desencadear fenómenos de auto-imunidade ou acelerar uma destruição das células beta já em progressão (15).

A Diabetes *mellitus* tipo 2 resulta da presença de resistência à insulina em graus variáveis. Este é o tipo de diabetes mais comum e pode ser assintomático. Encontra-se associado com histórico familiar da doença, idade avançada, obesidade, níveis lipídicos séricos alterados e falta de exercício físico (14) (13).

Ao contrário da Diabetes tipo 1, as pessoas com Diabetes tipo 2 não são dependentes de insulina exógena e não são propensas a cetose, mas podem necessitar de insulina para o controlo da hiperglicemia se não o conseguirem através da dieta associada a antidiabéticos não insulínicos (15).

O aumento da prevalência da Diabetes tipo 2 está associado às rápidas mudanças culturais e sociais, ao envelhecimento da população, à crescente urbanização, às alterações alimentares, à redução da atividade física e a estilos de vida não saudável, bem como a outros padrões comportamentais (15).

A Diabetes Gestacional (DG) corresponde a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose documentado, pela primeira vez, durante a gravidez. O controlo dos níveis de glicose no sangue materno reduz significativamente o risco para o recém-nascido. Pelo contrário, o aumento do nível de glicose materna pode resultar em complicações para o recém-nascido, nomeadamente macrosomia (tamanho excessivo do bebé), traumatismo de parto, hipoglicemia e icterícia. As mulheres que tiveram Diabetes Gestacional apresentam um risco aumentado de desenvolver Diabetes tipo 2 em anos posteriores. A Diabetes Gestacional está também associada a um risco aumentado de obesidade e de perturbações do metabolismo da glicose durante a infância e a vida adulta dos descendentes (14) (15).

De acordo com a Norma 002/2011 da Direção Geral de Saúde (16), o diagnóstico de diabetes é feito com base nos seguintes parâmetros e valores para plasma venoso na população em geral:

- a) Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); ou
- b) Sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l); ou
- c) Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose; ou

d) Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) \geq 6,5%.

O diagnóstico de diabetes numa pessoa assintomática não deve ser realizado na base de um único valor anormal de glicemia de jejum ou de HbA1c, devendo ser confirmado numa segunda análise, após uma a duas semanas.

O diagnóstico da hiperglicemia intermédia ou identificação de categorias de risco aumentado para diabetes, faz-se com base nos seguintes parâmetros:

a) Anomalia da Glicemia de Jejum (AGJ): glicemia de jejum \geq 110 e $<$ 126 mg/dl (ou \geq 6,1 e $<$ 7,0 mmol/l);

b) Tolerância Diminuída à Glicose (TDG): glicemia às 2 horas na PTGO \geq 140 e $<$ 200 mg/dl (ou \geq 7,8 e $<$ 11,1 mmol/l).

Por sua vez, o diagnóstico da diabetes gestacional faz-se com base nos seguintes valores para plasma venoso:

a) Glicemia de jejum, a realizar na 1.^a consulta de gravidez, \geq 92 mg/dl e $<$ 126 mg/dl (ou \geq 5,1 e $<$ 7,0 mmol/l);

b) Se glicemia de jejum $<$ 92 mg/dl, realiza-se PTGO com 75 g de glicose, às 24-28 semanas de gestação. É critério para diagnóstico de diabetes gestacional, a confirmação de um ou mais valores

i. às 0 horas, glicemia \geq 92 mg/dl (ou \geq 5,1 mmol/l);

ii. à 1 hora, glicemia \geq 180 mg/dl (ou \geq 10,0 mmol/l);

iii. às 2 horas, glicemia \geq 153 mg/dl (ou \geq 8,5 mmol/l).

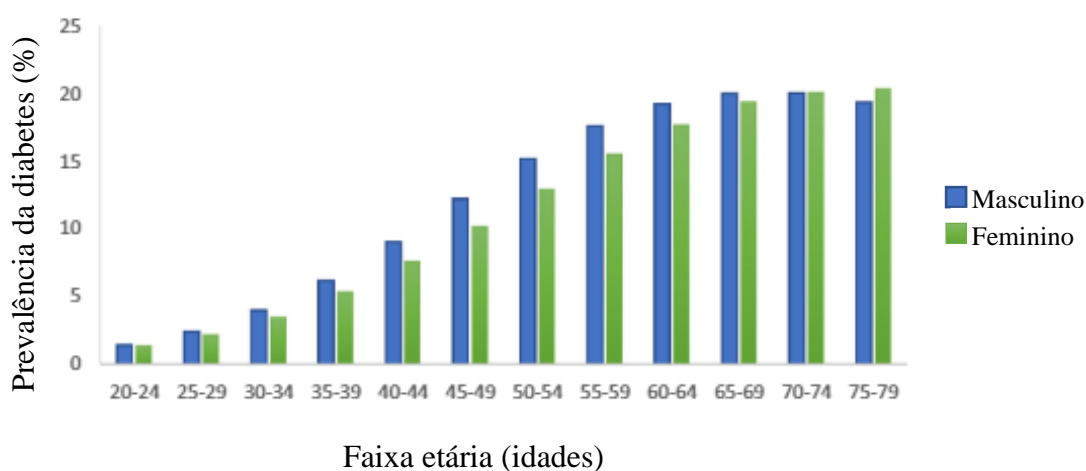
4.2. Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 422 milhões de pessoas no mundo têm diabetes e 1,6 milhões de mortes anuais são diretamente atribuídas a esta patologia (17).

A prevalência da diabetes tem aumentado ao longo das últimas décadas, prevendo-se o seu aumento até 2030 para 10,2% (578 milhões) e até 2045 uma percentagem de 10,9% (700 milhões). Uma em cada duas pessoas (50,1%) com diabetes desconhecem que têm esta doença (18).

A prevalência de diabetes em mulheres em 2019 é estimada em 9,0% e 9,6% em homens. O aumento da prevalência de diabetes com a idade leva a uma prevalência de 19,9% (111,2 milhões) em pessoas com idades entre 65–79 anos (Figura 1) (18).

Figura 1: Prevalência da Diabetes por Sexo e Idade em 2019



Fonte: Adaptado de (Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, *et al*, 2019)

A prevalência da diabetes é maior entre os países de rendimento elevado (10,4%) e rendimento médio (9,5%), quando comparado com países de baixo rendimento (4,0%). Em 2045, prevê-se que a prevalência da diabetes irá alcançar 11,9%, 11,8% e 4,7% em países de alto, médio e baixo rendimento, respetivamente. Cerca de 67% das pessoas diagnosticadas com diabetes reside em áreas urbanas (18).

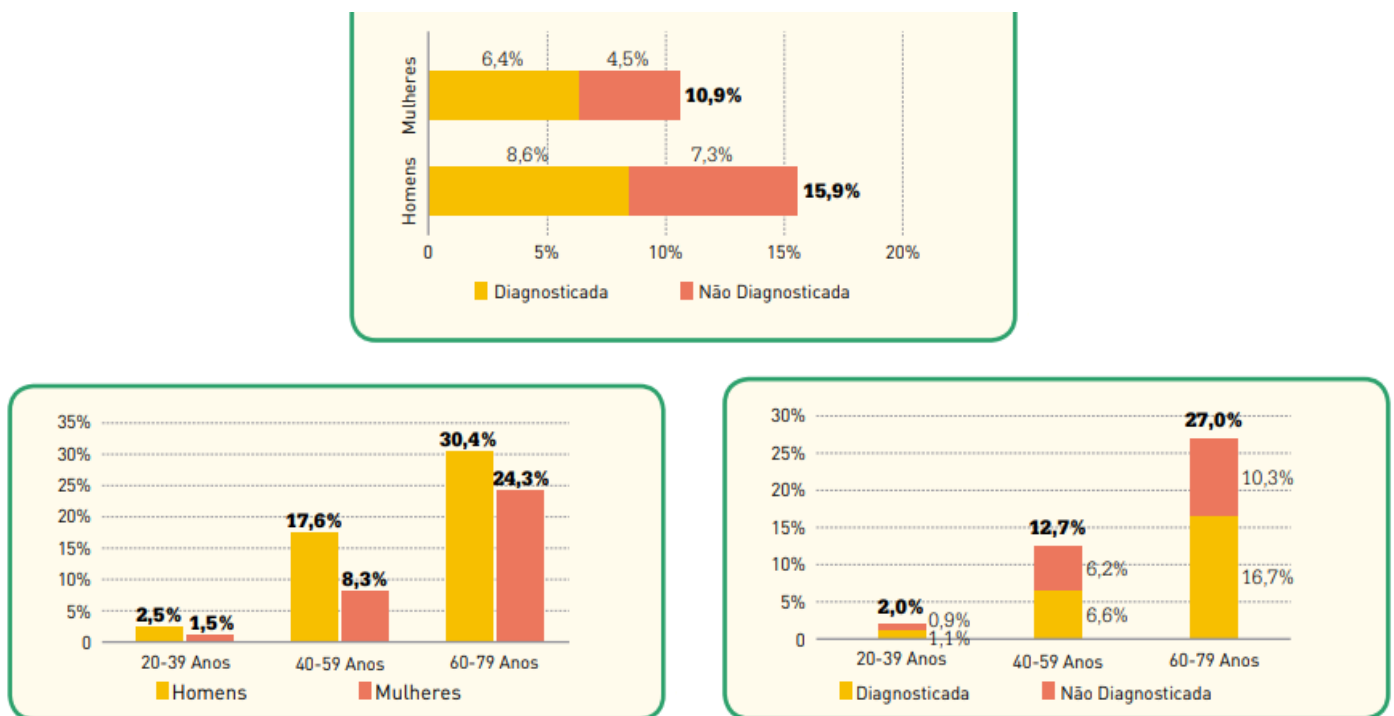
De acordo com os dados mais recentes obtidos pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia, no Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, na população portuguesa, a prevalência estimada da diabetes com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) foi de 13,3%, isto é, mais de 1 milhão de portugueses neste grupo etário tem Diabetes. O impacto do envelhecimento da estrutura etária da população portuguesa (20-79

anos) refletiu-se num aumento de 1,6 pontos percentuais da taxa de prevalência da Diabetes entre 2009 e 2015, o que corresponde a um crescimento na ordem dos 13,5%. Em termos de composição da taxa de prevalência da Diabetes, em 56% dos indivíduos esta já havia sido diagnosticada e em 44% ainda não tinha sido diagnosticada (15).

Em 2014, a Diabetes em Portugal representou um custo direto estimado entre 1 300 – 1 550 milhões de euros, o que representa 0,7%-0,9% do PIB português em 2015 e 8-10% da despesa em Saúde em 2015 (15).

Verificou-se a existência de uma diferença estatisticamente significativa na prevalência da Diabetes entre os homens (15,9%) e as mulheres (10,9%) e também um forte aumento da prevalência da Diabetes com a idade (Figura 2) (15).

Figura 2: Prevalência da Diabetes em Portugal por Sexo e Escalão Etário



Fonte: (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2016)

Verificou-se igualmente a existência de uma relação entre o escalão de Índice de Massa Corporal (IMC) e a Diabetes, com perto de 90% da população com Diabetes a apresentar excesso de peso (49,2%) ou obesidade (39,6%), sendo que a prevalência da Diabetes nas pessoas obesas ($IMC \geq 30$) é cerca de quatro vezes maior do que nas pessoas com IMC normal ($IMC < 25$) (15).

4.3. Impacto na Saúde Pública

A persistência de um nível elevado de glicose no sangue, mesmo quando não estão presentes os sintomas para alertar o indivíduo para a presença de Diabetes ou para a sua descompensação, resulta em lesões nos tecidos. Em praticamente todos os países desenvolvidos, a Diabetes é a principal causa de cegueira, insuficiência renal e amputação de membros inferiores assim como constitui, atualmente, uma das principais causas de morte, principalmente por implicar um risco significativamente aumentado de doença coronária e de acidente vascular cerebral (15).

Indivíduos com diabetes têm uma incidência aumentada de aterosclerose, hipertensão e metabolismo de lipoproteínas anormal (13).

A nefropatia diabética é causada por lesão de pequenos vasos sanguíneos nos rins, resultando numa menor eficiência no funcionamento dos rins ou que estes falhem por completo. A doença renal é muito mais comum em pessoas com diabetes do que naquelas sem diabetes. A manutenção de níveis próximos ao normal de glicose no sangue e pressão arterial pode reduzir bastante o risco de doença renal (13) (19).

A diabetes pode igualmente causar danos nos nervos em todo o corpo, sendo que entre as áreas mais afetadas estão as extremidades, principalmente os pés. A lesão do nervo nestas áreas é chamada de neuropatia periférica e pode causar dor e perda de sensibilidade. A perda de sensibilidade é particularmente importante pois pode permitir que feridas passem despercebidas, levando a infeções graves e possíveis amputações. Pessoas com diabetes apresentam um risco de amputação que pode ser 25 vezes maior do que pessoas sem diabetes. No entanto, com um tratamento abrangente, uma grande proporção das amputações relacionadas ao diabetes pode ser prevenida (13) (19).

A retinopatia, com potencial perda de visão, é consequência de níveis regularmente elevados de glicose no sangue, em conjunto com pressão alta e colesterol alto. Esta pode ser controlada através de exames regulares aos olhos e mantendo os níveis de glicose e lípidos dentro ou perto do normal (13) (19).

A glicose alta no sangue durante a gravidez pode resultar num excesso de peso do feto, que poderá originar complicações no parto. Crianças expostas por muito tempo a níveis elevados de glicose no sangue no útero correm maior risco de desenvolver diabetes no futuro (19).

Pessoas com diabetes apresentam um risco aumentado de inflamação das gengivas (periodontite) se a glicose no sangue não for controlada adequadamente. A periodontite é uma das principais causas de perda de dentes e está associada a um risco aumentado de doença cardiovascular. Devem ser estabelecidos check-ups orais regulares para garantir o diagnóstico precoce, particularmente entre pessoas com diabetes não diagnosticado previamente e o tratamento imediato de quaisquer complicações orais em pessoas com diabetes (19).

Além do sofrimento humano que as complicações relacionadas com a doença causam nas pessoas com Diabetes e nos seus familiares, os seus custos económicos são enormes, pois despesas com saúde para pessoas com diabetes são em média duas vezes superior do que pessoas sem diabetes. Estes custos incluem os cuidados de saúde, a perda de rendimentos e os custos económicos para a sociedade em geral, a perda de produtividade e os custos associados às oportunidades perdidas para o desenvolvimento económico (15) (20).

4.4. Fisiopatologia

Existe uma ligação direta entre a hiperglicemia e as respostas fisiológicas e comportamentais. Sempre que os níveis de glicémia se encontram acima do normal, o cérebro reconhece e envia uma mensagem por meio de impulsos nervosos ao pâncreas e outros órgãos para diminuir o seu efeito (14).

A insulina é produzida pelas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas, como resposta direta à hiperglicemia. Quando os níveis de glicose no plasma aumentam, as células β absorvem a glicose principalmente através do transportador de glicose 2 (GLUT2), uma proteína transportadora que também funciona como um sensor de glicose para as células β . Quando a glicose entra nas células, o catabolismo da glicose é ativado, aumentando a relação ATP / ADP

intracelular, o que induz o fecho dos canais de potássio dependentes de ATP na membrana plasmática. Isto leva à despolarização da membrana e à abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, permitindo que o Ca^{2+} entre na célula. O aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} estimula a exocitose de insulina (21) (22).

Na diabetes *mellitus* tipo 2, os dois principais defeitos patológicos são a secreção deficiente de insulina devido à disfunção das células β pancreáticas e a ação insuficiente da insulina devido a resistência à insulina (14).

A integridade adequada das ilhotas pancreáticas deve ser conservada de modo a permitir que as células β respondam às necessidades metabólicas. Estudos sugerem que em condições patológicas, como no caso de hiperglicemia e hiperlipemia, pode ocorrer a interrupção da integridade / organização das ilhotas, prejudicando a comunicação célula a célula, contribuindo para a regulação deficiente da libertação de insulina e, conseqüentemente, aumentando a hiperglicemia (21).

Nas situações em que predomina a resistência à insulina, há uma diminuição da absorção de glicose mediada pela insulina na periferia pelos músculos e gordura, e de modo a superar esta resistência, as células β sofrem uma transformação capaz de aumentar a oferta de insulina e compensar a demanda excessiva. A concentração plasmática de insulina (tanto em jejum quanto estimulada pela refeição) geralmente está aumentada, embora esta concentração seja insuficiente para manter a homeostase normal da glicose (14). Se este desequilíbrio homeostático não for restabelecido, prolongando-se por um longo período de tempo, o sistema endócrino é exposto a uma sobrecarga, ocorre um agravamento dos distúrbios metabólicos que resulta em hiperglicemia, a qual pode evoluir para a síndrome de Diabetes *mellitus* (13).

A diabetes *mellitus* tipo 1 é caracterizada pela destruição autoimune das células produtoras de insulina no pâncreas por células T CD^{4+} e CD^{8+} e macrófagos que infiltram as ilhotas (14). Esta destruição conduz a uma deficiência da secreção de insulina que resulta em alterações metabólicas associados à diabetes. Além da perda de secreção de insulina, a função das células α pancreáticas também é alterada e há secreção excessiva de glucagon. Em condições normais, a hiperglicemia leva à redução da secreção de glucagon, no entanto, em indivíduos com diabetes tipo 1, a secreção de glucagon não é suprimida pela hiperglicemia. A deficiência de insulina conduz à lipólise descontrolada e níveis elevados de ácidos gordos livres no plasma, o que suprime o metabolismo da glicose nos tecidos periféricos, como o músculo esquelético. A

deficiência de insulina diminui igualmente a expressão de uma série de genes necessários para que os tecidos-alvo respondam normalmente à insulina, como a glucoquinase no fígado e a classe GLUT 4 de transportadores de glicose no tecido adiposo (14) (23).

4.5. Fatores de risco

4.5.1. Resistência à insulina

A resistência à insulina é uma característica importante da diabetes *mellitus* tipo 2 e desenvolve-se em vários órgãos, incluindo músculo esquelético, fígado, tecido adiposo e coração. O recetor de insulina é uma tirosina quinase que é autoativada pela promoção da fosforilação da tirosina em si mesma e em moléculas de sinalização, tais como os membros da família do substrato do recetor de insulina IRS - 1 e IRS - 2. As proteínas IRS (insulin receptor substrate) tornam-se fosforiladas nos resíduos de serina e treonina, provavelmente pela ação de múltiplas quinases. Várias outras moléculas na via de sinalização da insulina (por exemplo, m - TOR e fosfatidilinositol 3 - quinase) transmitem o sinal de ativação e também fornecem sinais de feedback negativo (24).

Um dos principais fatores de risco na DM tipo 2 é a obesidade, pois indivíduos com gordura intra-abdominal acumulada possuem maior quantidade de tecido adiposo, o que por sua vez é uma conhecida fonte de várias citocinas pro - inflamatórias e de ácidos gordos não esterificados, que quando em níveis aumentados, encontram-se associados à resistência à insulina (24).

O aumento de ácidos gordos não esterificados intracelulares irá competir com a glicose pela oxidação do substrato, levando à inibição sequencial da atividade do piruvato desidrogenase, fosfofrutocinase e hexoquinase II. Foi proposto que o aumento da oxidação de ácidos gordos não esterificados plasmáticos leva a um aumento no nível de acetil coenzima A nas mitocôndrias, bem como nas proporções de dinucleotídeo adenina nicotinamida reduzida / oxidada (NADH / NAD⁺) e, portanto, atenuando a atividade do piruvato desidrogenase. Isto conduz ao aumento da concentração intracelular de citrato, que por sua vez inibe a fosfofrutocinase, levando a um aumento nos níveis de glicose-6-fosfato. Os altos níveis de glicose-6-fosfato subsequentemente inibem a atividade da hexoquinase II e, em seguida, levam à diminuição da captação de glicose. Assim, um aumento nos níveis de ácidos gordos não

esterificados plasmáticos em humanos causa resistência à insulina por inibição inicial do transporte de glicose e / ou atividade de fosforilação (24).

Por outro lado, o aumento dos ácidos gordos não esterificados resulta num aumento no conteúdo intracelular de metabolitos de ácidos gordos, como diacilglicerol, acil-coenzima A e ceramidas, que, por sua vez, ativam uma cascata de serina / treonina quinase, levando à fosforilação de serina / treonina de IRS-1 e IRS-2 e redução da capacidade de ativação dessas moléculas (24) (21).

Os ácidos gordos livres ligam – se ainda ao receptor Toll-like, ativando NF- κ B (fator nuclear kappa B) o que desencadeia a inflamação do tecido devido à regulação excessiva de genes pró-inflamatórios, isto é, IL-6 (Interleucina – 6) e TNF- α (Fatores de Necrose Tumoral Alfa) (24).

4.5.2. Stress oxidativo

O stress oxidativo tem sido definido como um distúrbio no equilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (radicais livres) e as defesas antioxidantes, que podem levar à lesão dos tecidos (25).

Um radical livre é qualquer espécie química com existência independente, contendo um ou mais eletrões desemparelhados, nas orbitais externas. São caracterizados por uma grande instabilidade e reatividade e tendem a ligar o eletrão desemparelhado com outros presentes em estruturas próximas, comportando-se como recetores (oxidantes) ou dadores (redutores) de eletrões (26) (27).

O eletrão livre, que caracteriza o radical livre, pode estar centrado num átomo de oxigénio, carbono, enxofre, hidrogénio, nitrogénio ou átomos de metais de transição (26). Exemplos de radicais livres incluem o radical hidroxilo, anião superóxido, peróxido de hidrogénio, metais de transição como ferro e cobre, óxido nítrico (NO) e peroxinitrito (ONOO⁻) (25).

Estas são espécies altamente reativas, capazes de penetrarem no núcleo e nas membranas das células e danificar macromoléculas importantes, levando a danos celulares e desequilíbrio da homeostasia. Os alvos dos radicais livres incluem todos os tipos de moléculas do corpo, sendo que os principais alvos são lípidos, ácidos nucleicos e proteínas (27).

Os radicais livres são naturalmente produzidos pelo metabolismo dos seres vivos. As mitocôndrias, através da cadeia transportadora de eletrões, são a maior fonte endógena de produção de radicais livres (28).

Em condições fisiológicas, do oxigénio (O_2) que se respira, aproximadamente 85 a 90% é utilizado pela mitocôndria, através da cadeia de transporte de eletrões e os 10 a 15% restantes são utilizados por diversas enzimas oxidases e oxigenases e também por reações químicas de oxidação direta (29).

Na mitocôndria, o oxigénio sofre redução tetravalente, com aceitação de quatro eletrões, resultando na formação de água (H_2O) através da enzima citocromo oxidase. Na parte terminal da cadeia transportadora de eletrões, a referida enzima oxida quatro moléculas de citocromo c removendo um eletrão de cada uma delas. Estes eletrões são adicionados ao oxigénio para formar água (29).

- Redução tetravalente do oxigénio: $O_2 + 4e^- + 4H^+ \rightarrow 2 H_2O + \text{energia}$

A ação da citocromo oxidase controla o aparecimento de radicais livres, impedindo um acumulo excessivo na mitocôndria. No entanto, cerca de 2% a 5% do oxigénio metabolizado nas mitocôndrias são desviados para outra via metabólica, e reduzidos de forma univalente, dando origem aos radicais livres (29).

Quando ocorre redução univalente do O_2 dá-se origem os radicais superóxido ($O_2\bullet$), hidroxilo ($OH\bullet$) e, ainda, peróxido de hidrogénio (H_2O_2). Este processo dá-se mediante reações específicas, catalisadas por enzimas e com a participação dos iões ferro e de cobre (29):

- 1) Formação do radical superóxido ($O_2\bullet$) pela adição de um eletrão a uma molécula de oxigénio no estado fundamental: $O_2 + e^- \rightarrow O_2\bullet$
- 2) Processo de dismutação, onde o radical $O_2\bullet$, ao receber iões de hidrogénio, origina peróxido de hidrogénio (H_2O_2). Esta reação é catalisada pela superóxido dismutase (SOD), que acelera a reação na ordem de 10^4 vezes: $2O_2\bullet + 2H^+ \xrightarrow{SOD} H_2O_2$
- 3) Reação de Fenton: quando o H_2O_2 reage com os iões ferro (Fe^{2+}) ou cobre (Cu^+) origina o radical hidroxilo ($OH\bullet$): $Fe^{2+}/Cu^+ + H_2O_2 \rightarrow OH\bullet + OH^- + Fe^{3+}/Cu^{2+}$

- 4) Reação de Haber – Weiss: os íons ferro e cobre podem também catalisar a reação entre H_2O_2 e $\text{O}_2\cdot$ originando igualmente ($\text{OH}\cdot$): $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{Fe/Cu}} \text{OH}\cdot + \text{OH}^- + \text{O}_2$
- 5) O radical $\text{O}_2\cdot$ pode igualmente reagir com o óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$) originando peroxinitrito (ONOO^-): $\text{O}_2\cdot + \text{NO}\cdot \rightarrow \text{ONOO}^-$

O radical hidroxilo ($\text{OH}\cdot$) o oxidante mais potente conhecido, tem meia-vida extremamente curta, reagindo no local da sua formação através da sua capacidade de atacar a maioria das moléculas biológicas, como enzimas, membranas ou ácidos nucleicos resultando na propagação de reações em cadeia de radicais livres. Também pode iniciar a oxidação dos ácidos gordos polinsaturados das membranas celulares (25) (30).

O radical superóxido ocorre em quase todas as células aeróbicas e é produzido durante a ativação de neutrófilos, monócitos, macrófagos e eosinófilos (30). O superóxido é formado quando o oxigénio aceita um eletrão e não é particularmente reativo. Este pode atuar como um agente oxidante fraco, mas é muito mais forte como agente redutor de complexos de ferro, como o citocromo C (25).

O peróxido de hidrogénio (H_2O_2), apesar de não ser considerado um radical livre, devido à ausência de um eletrão desemparelhado na última camada, é uma espécie com alto potencial reativo (29). Adquire importância na lesão celular devido à capacidade de reagir com íons metálicos (ferro, cobre), dando origem à formação do radical hidroxilo. O H_2O_2 tem vida longa e é capaz de atravessar as membranas celulares, apresentando-se potencialmente tóxico para as células. Esta toxicidade pode ser aumentada em dez mil vezes pela presença de ferro (29) (30). Deste modo, o peróxido de hidrogénio formado num determinado local pode se difundir numa distância considerável antes de se decompor para produzir o radical hidroxilo altamente reativo (31).

4.5.3. Fontes de stress oxidativo na Diabetes *Mellitus*

Vários estudos clínicos referenciam que o stress oxidativo e a presença de espécies reativas de oxigénio (ROS) são dos principais fatores responsáveis pela patogénese de resistência à insulina, secreção diminuída de insulina e ativação de vários mediadores pró-inflamatórios (32).

A exposição frequente a níveis elevados de glicose, triglicéridos e ácidos gordos livres, provenientes de uma alimentação errada e desequilibrada e da falta de exercício físico, conduzem ao aumento do stress oxidativo (32).

Os mecanismos bioquímicos que se encontram mais bem definidos para explicar este relação são: o aumento da produção intracelular dos produtos finais de glicação avançada (AGEs); o aumento de fluxo da via do polioliol; a ativação da proteína quinase C (PKC) e o aumento da atividade da via da hexosamina (33).

Glutationa, glutationa peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD) e heme-oxigenase são algumas das enzimas antioxidantes cruciais que anulam os efeitos nocivos do excesso de radicais livres. Na diabetes *mellitus* tipo 2, a glicose sanguínea elevada e os ácidos gordos livres são responsáveis por um aumento na produção de ROS devido ao stress metabólico, resultando em alterações na cadeia de transporte de eletrões. A literatura indica que a formação excessiva de ROS mitocondriais, nomeadamente superóxido e peróxido de hidrogénio, deve-se principalmente a irregularidades na cadeia respiratória mitocondrial quando presente em ambientes de hiperglicemia (34). Acredita-se que estas alterações ocorram na cadeia transportadora de eletrões, devido à ativação do recetor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) e redução das enzimas de fosforilação oxidativa (34). Os produtos finais de glicação avançada (AGEs) são proteínas ou lípidos formados por glicação não enzimática como resultado da exposição a condições de hiperglicemia. Os AGEs ligam - se e ativam RAGE (recetor para AGE), que então inicia uma resposta pró-inflamatória (33) (35).

No caso da via do polioliol, o aumento do fluxo de glicose, devido à hiperglicemia, força a enzima aldose redutase a converter o excesso de glicose em sorbitol. Para esta conversão, a enzima consome NADPH. Isto cria um problema pois o NADPH é uma fonte igualmente importante para regenerar glutationa (GSH) a partir de glutationa oxidada (GSSG). Este processo subsequentemente contribui para o stress oxidativo devido à depleção de GSH, a qual é uma

das principais enzimas antioxidantes que anulam os efeitos nocivos do excesso de radicais livres (33) (34).

A proteína quinase-C (PKC) é uma família de enzimas proteína quinase que está envolvida no controle da função de outras proteínas pela fosforilação de grupos hidroxila de resíduos de aminoácidos de serina e treonina, sendo importantes em várias vias de transdução de sinal (36).

De acordo com a literatura, o aumento da concentração intracelular de PK-C e a sua ativação surgem de múltiplas vias relacionadas com o stresse oxidativo e hiperglicemia. Uma das principais vias de ativação de PK-C ocorre devido ao aumento de peróxido de hidrogénio (H_2O_2) intracelular presente na DM2. O aumento da atividade de PK-C ocorre devido ao aumento de diacilglicerol e / ou a uma mudança nos níveis de cálcio induzida pelo aumento do stresse oxidativo celular. A PK-C, sendo um mediador da função celular, inflamação e homeostase da vasculatura, a sua ativação pode ser observada no músculo liso vascular e nas plaquetas, ativando a sinalização do receptor acoplado à proteína serotonina G, causando agregação plaquetária e alterações na homeostase vascular (34).

Estudos que investigam o aumento de regulação de PK-C relacionadas com o stresse oxidativo identificaram alterações diretas na proteína-quinase ativadora de mitógenos (MAP-K), enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), ciclooxigenase-2 (COX-2) e endotelina-1 (ET-1). O aumento de PK-C está relacionado com uma redução direta de eNOS levando a uma redução na biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), o que por sua vez altera atividade plaquetária. A PK-C contribui para um aumento do estado trombótico devido à sobrerregulação da COX-2 na célula endotelial, cuja atividade enzimática aumentada, conduz ao aumento da prostaciclina e de tromboxano A₂, que irão ter efeito a nível da homeostase vascular e da atividade plaquetária e tem, ainda, correlação direta com aumento da inflamação vascular. Além disso, o aumento da PK-C aumenta a expressão da MAP-K, contribuindo ainda mais para a inflamação vascular devido à libertação de citocinas, aumentando a ET-1 e a vasoconstrição, promovendo perda da homeostase vascular (34).

Quando os níveis de glicose se encontram altos dentro de uma célula, a maior parte dessa glicose é metabolizada por via da glicólise, passando a glicose-6 fosfato, depois frutose-6 fosfato e, seguindo-se o resto da via glicolítica. No entanto, parte dessa frutose-6-fosfato é desviada para uma via, a da hexosamina, na qual a enzima GFAT (glutamina: frutose-6 fosfato amidotransferase) converte a frutose-6 fosfato em fosfato de glucosamina-6 e, finalmente, em UDP (difosfato de uridina) N-acetil glucosamina (37). Este produto final pode modificar

funcionalmente proteínas importantes como ligar-se a resíduos de serina e treonina de fatores de transcrição, resultando em modificações na expressão genética, como um aumento da produção de PAI – 1 (Inibidor do ativador do plasminogénio - 1) e de TGF – β (Fator de crescimento transformador beta), cuja presença afeta negativamente os vasos sanguíneos de diabéticos (33) (37).

Em estudos mais recentes, foi proposto um mecanismo unificador de todos os mecanismos patogénicos abordados. Descobriu - se que todos estes mecanismos refletem um único processo induzido por hiperglicemia e tem como resultado o excesso de produção de superóxido pela cadeia de transporte de elétrões mitocondrial e que todos os tipos de células danificadas pela hiperglicemia resultam do aumento da produção de ROS (37). Evidências sugerem que neste mecanismo, a presença de hiperglicemia, leva ao aumento de poli-ADP-ribose polimerase (PARP), enzima envolvida na reparação de danos do DNA, e por consequência, ocorre a diminuição da GADPH (gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase), responsável pela metabolização final da glicose, ativando deste modo todas as vias descritas (33).

Quando o stress oxidativo se encontra presente, é potenciada a produção de vários mediadores pro-inflamatórios, nomeadamente IL-1, IL-6, TNF- α e IL-1 β -dependente, os quais assumem um papel importante na patogénese da diabetes (32). Estes mediadores induzem inflamação devido à ligação com o receptor de interleucina-1 tipo I (IL-1RI) e reduz a expressão do substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1). Uma vez que a inflamação é produzida, os mediadores pro-inflamatórios provocam efeitos nocivos nas células β das ilhotas pancreáticas, devido ao qual ocorre a secreção deficiente de insulina nas células β das ilhotas pancreáticas. Da mesma forma, também desempenham um papel decisivo na indução da inflamação em tecidos periféricos, onde a sua capacidade de utilizar a insulina em resposta à glicose é diminuída, o que em última análise conduz ao desenvolvimento de resistência à insulina nestes tecidos (38).

5. Suplementos alimentares usados por indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2

Existe uma diversidade de suplementos alimentares usados por indivíduos com DM tipo 2, cujos mecanismos de ação, potenciais riscos bem como os benefícios estão ainda em estudo.

Para cada tipo de suplemento usado (minerais, vitaminas e extratos de plantas), foi efetuada uma pesquisa e seleção de modo a que fossem abordados os que apresentaram conteúdo mais relevante, dos quais se destacaram o crómio (4) (7), ginseng (7) (8), resveratrol (9), curcumina (10) e vitamina C (11).

Ao longo deste capítulo e para cada um dos compostos acima mencionados, foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos com ensaios clínicos em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, nos quais se observou os efeitos que a toma do suplemento tinha em vários parâmetros: níveis de glucose plasmática em jejum, glucose plasmática pós-prandial, hemoglobina glicada (Hb1Ac), peso corporal e índice de massa corporal.

Os critérios de inclusão dos estudos incluía ensaios clínicos com uma amostra somente com pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 e cujo grupo controlo do estudo é placebo. Outro critério foi durante o período do estudo os hábitos alimentares e toma de prescrição habitual dos indivíduos da amostra não ser alterada.

Estudos com indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 1 foram excluídos.

5.1. Crómio

Começando por um dos compostos mais estudados que são aqueles à base de crómio.

O crómio existe no nosso meio ambiente em vários estados de oxidação, principalmente como metálico (Cr^0), crómio trivalente (+3) e hexavalente (+6). Este último é amplamente sintetizado por oxidação do crómio trivalente e é altamente tóxico. O crómio trivalente, encontrado na maioria das comidas e suplementos alimentares, é um nutriente essencial com muito baixa toxicidade (39).

O interesse pelo crómio como um nutriente que melhora o metabolismo da glicose pode-se reportar desde a década de 1950, quando foi sugerido que a levedura de cerveja continha um fator de tolerância à glicose que prevenia a diabetes em animais de experiência. Este fator foi eventualmente sugerido como sendo uma forma biologicamente ativa de crómio trivalente que poderia diminuir substancialmente os níveis de glicose no plasma em ratos com diabetes (39).

Muitos indivíduos com DM tipo 2 consomem suplementos à base de crómio para complementar o tratamento médico habitual com o objetivo de controlar a diabetes (4)(7).

O crómio é um elemento vestigial obtido na dieta através do peixe, cereais e carne. Há evidências que os níveis de crómio são muito menores em pessoas com DM tipo 2 do que na população em geral (40) (41).

Tem sido demonstrado que o mecanismo de ação do crómio melhora a homeostase da glicose e a sensibilidade à insulina através dos efeitos sobre os recetores de insulina, translocação dos transportadores de glicose (GLUT), incluindo a translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4), e a atividade de diferentes enzimas envolvidas na cascata de sinalização da insulina, o que permite uma melhoria nos níveis de glicose (42) (43). Além disso, o crómio exerce funções anti inflamatórias e antioxidantes ao inibir a ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) e atenuar a resistência à insulina (42).

Abaixo encontra-se uma tabela com os principais efeitos descritos por alguns estudos, relativamente ao uso de suplementos à base de crómio por indivíduos com DM tipo 2.

Tabela 1: Resumo dos efeitos do uso de suplementos à base de crómio por indivíduos com DM tipo 2

Autores	Características da população	Duração do estudo	Dose e produto usado	Efeitos
Farrokhian, A., 2020 (42)	Tamanho da amostra: 64	12 semanas	200 µg/dia de picolinato de crómio	Diminuição do peso corporal e Índice de Massa Corporal (IMC) e Diminuição nos níveis de glicose sanguínea em jejum
	Número de homens: 32			
	Número de mulheres: 32			
	Média de idade: 60 anos			
Król, E., 2011 (44)	Tamanho da amostra: 20	8 semanas	500 µg / dia de	Sem efeito significativo no IMC e nos níveis de glucose plasmática em jejum
	Número de homens: 11			
	Número de mulheres: 9			

	Média de idade: 55 anos		levedura de crómio	
Martin, J., 2006 (45)	Tamanho da amostra: 25	26 semanas	1000 µg/dia de picolinato de crómio	Bom controlo dos níveis de glicose. Diminuiu significativamente o aumento de peso corporal e a acumulação de gordura visceral.
	Número de homens: 17			
	Número de mulheres: 8			
	Média de idade: 60 anos			
Kleefstra, N., 2007 (46)	Tamanho da amostra: 57	24 semanas	400 µg/dia de levedura de crómio	Não se observou alterações no nos níveis de Hb1Ac e no peso corporal
	Número de homens: 30			
	Número de mulheres: 27			
	Média de idade: 67 anos			
Paiva 2015 (47)	Tamanho da amostra: 71	16 semanas	600 µg/dia de picolinato de crómio	Observou – se redução dos níveis de glicose plasmática em jejum e pós-prandial e redução de Hb1Ac
	Número de homens: 25			
	Número de mulheres: 46			
	Média de idade: 54 anos			
	Tamanho da amostra: 56		Grupo 1 – 50 µg/dia de nicotinato de crómio	
	Número de homens: 21			

Guimarães 2013 (48)	Número de mulheres: 35	12 semanas	Grupo 2 – 200 µg/dia de nicotinato de crómio	Nos dois grupos não se observou diferenças nos níveis de glicose e Hb1Ac
	Média de idade: 50 anos			
Parsaeyan, 2012 (49)	Tamanho da amostra: 100	12 semanas	400 µg/dia de picolinato de crómio	Observou – se redução dos níveis de glucose plasmática em jejum e Hb1Ac.
	Número de homens: 60			
	Número de mulheres: 40			
	Média de idade: 52 anos			

Observou – se em alguns estudos que a suplementação à base de crómio auxiliou na redução dos níveis de glicose plasmática e também nos níveis de HbA1c. Para além disso também se observou redução de peso corporal e índice de massa corporal, fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2. Estes efeitos benéficos observaram – se principalmente nos estudos que utilizaram maior dose de crómio e com maior duração de estudo.

Um dado importante observado foi que nos estudos consultados que utilizaram picolinato de crómio (Farrokhian, A. *et al* (42); Martin, J. *et al* (45)); Paiva *et al* (47); Parsaeyan, *et al* (49)), observou – se efeito na melhoria dos índices de controlo glicémico, em estudos com diferentes doses e durações.

Nos restantes estudos, onde se utilizaram nicotinato de crómio e levedura de crómio (Król, E. *et al* (44); Kleefstra, N. *et al* (46); Guimarães *et al* (48)) não se observaram efeitos nos referidos índices, em estudos com diferentes doses e durações.

Pudemos observar especificamente no caso dos estudos de Farrokhian, A. *et al* (42) (picolinato de crómio) e Guimarães *et al* (48), (nicotinato de crómio) os quais tiveram a mesma duração, e grupos de estudo com doses administradas iguais, e no entanto obtiveram resultados diferentes. Isto poderá dever – se precisamente ao tipo de suplemento de crómio utilizado, pois no caso de Farrokhian, A. *et al* (42), obteve resultados com melhorias significativas, enquanto no caso de Guimarães *et al* (48), onde não se observaram diferenças.

Os resultados positivos obtidos com picolinato de crómio podem dever-se a uma maior biodisponibilidade deste composto, quando comparado com outros tipos de crómio. Este facto é abordado num estudo de revisão por Broadhurst *et al* (50) que observou que praticamente todos os estudos consultados para essa revisão que utilizaram picolinato de crómio, tiveram efeitos benéficos em pelo menos um dos parâmetros de controlo glicémico, como por exemplo, redução de glicose sanguínea.

Os resultados obtidos nesta revisão, vão encontro dos resultados obtidos por outras revisões, tais como, numa revisão conduzida por Patal *et al* (51) onde se verificou que a suplementação de crómio reduziu moderadamente os níveis de Hb1Ac, glucose plasmática em jejum e pós-prandial. Noutra revisão de Balk *et al* (52), foi igualmente demonstrada que a suplementação com crómio, em pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2, resultou numa diminuição tanto dos níveis de Hb1Ac e glucose em jejum, demonstrando melhorias no controlo dos níveis de glicémia.

Contrariamente ao que verificou nesta revisão, num estudo de revisão conduzido por Abdollahi *et al* (53), chegaram à conclusão que a suplementação com crómio somente reduziu os níveis de glucose plasmática em jejum, não tendo efeito nos níveis de HbA1c e índice de massa corporal.

Nenhum dos estudos revelou efeitos adversos com a suplementação de crómio, à exceção do estudo de Kleefstra, N. *et al* (46), onde dois participantes apresentaram efeitos adversos: um participante do grupo de intervenção queixou-se de náuseas, que desapareceram quando a medicação foi interrompida e reapareceram após o reinício desta e um participante do grupo controlo queixou-se de problemas de estômago inespecíficos, que desapareceram durante a interrupção da medicação e reapareceram após o reinício desta.

Pode – se aferir, de acordo com os resultados desta revisão, que o picolinato de crómio possui evidências promissoras de ter efeitos positivos como suplemento no controlo da diabetes

mellitus tipo 2, dado que tem um efeito benéfico no controlo glicémico nos indivíduos com esta patologia.

De acordo com a informação disponível no site *Clinical Trials*, onde se encontra disponível informação acerca do número de estudos que estão em curso e em fase de recrutamento da eficácia do crómio como suplemento alimentar na diabetes *mellitus* tipo 2, verificou – se que, na altura da consulta desta informação, somente 1 estudo estava em curso (54).

Algumas das limitações deste estudo passam pela heterogeneidade dos estudos consultados, dado que a dose, duração e tamanho da amostra eram variáveis entre si, o que torna mais difícil de chegar a possíveis conclusões acerca da real eficácia de outras formas de crómio, que não o picolinato. Para além disso estudos com maior duração seriam necessários para averiguar, não só a eficácia, assim como possíveis efeitos adversos ainda não reportados.

5.2. Ginseng

Atualmente, 13 espécies de ginseng foram identificadas, das quais o ginseng asiático (*Panax ginseng*) e o ginseng americano (*Panax quinquefolius*) são os mais amplamente usados e pesquisados. A sua atividade farmacológica tem sido atribuída a um grupo de saponinas, também conhecidas como ginsenosídeos (55).

Têm sido realizados estudos em animais para explorar os mecanismos subjacentes do efeito antidiabético do ginseng, assim como experiências *in vitro*. Embora o mecanismo antidiabético do ginseng não tenha sido totalmente esclarecido, os dados disponíveis indicam que a regulação da glicose no sangue pelo ginseng está possivelmente relacionada com: (1) o ginseng regula os níveis de glicose no sangue, melhorando a função das células β e aumentando a sensibilidade à insulina, (2) o ginseng pode aumentar a absorção de glicose ao regular a expressão dos transportadores de glicose (GLUT), (3) supressão do stresse oxidativo através do aumento da atividade de superóxido dismutase (SOD) (56).

As raízes do ginseng asiático (*Panax ginseng*) e o ginseng americano (*Panax quinquefolius*) são usadas há séculos para fins medicinais, inclusive na diabetes (7) (8).

Abaixo encontra-se uma tabela com os principais efeitos descritos por alguns estudos, relativamente ao uso de suplementos de ginseng por indivíduos com DM tipo 2.

Tabela 2: Resumo dos efeitos do uso de suplementos de ginseng por indivíduos com DM tipo 2

Autores	Características da população	Duração do estudo	Dose e produto usado	Efeitos
Bang 2014 (57)	Tamanho da amostra: 41	12 semanas	5000 mg/dia de Ginseng Vermelho Coreano	Benefícios no controlo dos níveis de glucose plasmática em jejum
	Número de homens: 28			
	Número de mulheres: 13			
	Média de idade: 57 anos			
Yoon 2012 (58)	Tamanho da amostra: 72	8 semanas	Grupo 1 – 1500 mg/dia de Panax ginseng Grupo 2 – 2000 mg/dia de Panax ginseng Grupo 3 - 3000 mg/dia de	Nos 3 grupos observaram – se redução significativa dos níveis de HbA1c e de glucose plasmática em jejum, principalmente no grupo com dose de 1500 mg/dia
	Número de homens: 50			
	Número de mulheres: 22			
	Média de idade: 57 anos			

			Panax ginseng	
Ma 2008 (59)	Tamanho da amostra: 20	4 semanas	2214 mg/dia de Panax ginseng	Glucose plasmática em jejum diminuíram significativamente
	Número de homens: 7			
	Número de mulheres: 13			
	Média de idade: 52 anos			
Vuksan 2008 (60)	Tamanho da amostra: 19	12 semanas	6000 mg/dia de Ginseng Vermelho Coreano	Níveis Hb1Ac inalterados e bom controlo dos níveis de glicemia plasmática em jejum
	Número de homens: 14			
	Número de mulheres: 5			
	Média de idade: 59 anos			

Dentro dos estudos consultados, em dois destes verificou-se diminuição dos níveis de glucose (Yoon *et al* (58) e Ma *et al* (59)) e nos outros dois (Bang *et al* (57) e Vuksan *et al* (60)) observou-se, não uma diminuição dos níveis de glucose, mas sim a sua manutenção/controlo.

Somente no estudo de Yoon *et al* (58), se verificou redução significativa dos níveis de HbA1c, principalmente com dose de 1500 mg/dia. No estudo de Vuksan *et al* (60), no qual este parâmetro foi avaliado não se verificou diferenças significativas.

Os resultados obtidos nesta revisão, nomeadamente nos estudos de Yoon *et al* (58) e Ma *et al* (59), vão ao encontro dos resultados de revisões anteriores tal como a de Shishtar *et al* (55), na qual se verificou uma redução dos níveis de glucose. No entanto, nesta mesma revisão, não se observaram efeitos nos níveis de Hb1Ac, algo que na presente revisão se observou em apenas um estudo (Yoon *et al* (58)).

Uma outra revisão conduzida por Kim *et al* (61), não encontrou qualquer alteração significativa tanto nos níveis de glucose, como nos níveis de Hb1Ac, o que difere em parte da presente revisão, dado que nos estudos de Yoon *et al* (58) e Ma *et al* (59), observou-se diminuição nos níveis de glucose.

Um fator que poderá explicar as diferenças de resultados entre os estudos desta revisão, e os resultados de outras revisões, passa pelo método de preparação do ginseng, dado que diferentes métodos de preparação para o processamento de produtos de ginseng, e idades e espécies variáveis de ginseng contribuem para a variabilidade na composição do ginsenosídeo e a eficácia antihiperclémica de produtos (58).

Um dos estudos (Vuksan *et al* (60)) reportou efeitos adversos, incluindo taquicardia, dor de cabeça, visão turva, insónia, irritabilidade e hipoglicémia, tudo efeitos que foram auto-reportados. No entanto, o número e severidade dos efeitos adversos não foi diferente entre o grupo placebo e o grupo com suplementação de ginseng. Para além disso, variáveis hepáticas, renais, hemostáticas e de pressão arterial também não foram alteradas no tratamento com ginseng em comparação com o placebo. Nenhum dos restantes 3 estudos mencionou efeitos adversos.

Estes resultados vão encontro dos da revisão de Shishtar *et al* (55), onde se concluiu que apesar da eficácia do ginseng permanecer questionável, aparenta ser geralmente seguro a sua utilização.

Através dos resultados obtidos, pode-se concluir que a ginseng tem um efeito, apesar de modesto, benéfico para os níveis de glucose em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, onde mesmo que não diminua significativamente, permite a sua manutenção e controlo. No entanto e contando já como limitação deste estudo, não foi possível averiguar se este controlo dos níveis de glucose se mantem a longo prazo, dado que os estudos consultados não ultrapassaram as 12 semanas de duração e somente num dos estudos se descreveu diminuição nos níveis de Hb1Ac (Yoon 2012 (58)).

Para além disso, a dose ideal de ginseng é atualmente desconhecida e os dados atuais não nos permitem tentar estabelecer uma relação dose-efeito, dado que dos estudos consultados todos eles variaram em grande medida na dose (1500 mg – 6000 mg/dia) e na duração do tratamento (4–12 semanas). sendo difícil de observar um padrão.

Outra das limitações observadas nos estudos e que dificultam obter uma conclusão acerca da real eficácia do ginseng, passa pelo número baixo de participantes (à exceção de Yoon *et al* (58) que teve 72 participantes) o que não permite inferir resultados para um universo maior, dado que é um grupo pequeno.

De acordo com a informação disponível no site *Clinical Trials*, onde se encontra disponível informação acerca do número de estudos que estão em curso e em fase de recrutamento da eficácia do ginseng como suplemento alimentar na diabetes *mellitus* tipo 2, verificou – se que, na altura da consulta desta informação, somente 1 estudo estava em curso (62).

Uma limitação da presente revisão passa pelo número reduzido de estudos incluídos, o que implica que para o futuro são necessários mais estudos com maior número de participantes e duração de estudo maior, de modo a aferir se o ginseng a longo prazo é realmente eficaz e sem efeitos adversos significativos como terapia adjuvante na diabetes *mellitus* tipo 2.

5.3. Resveratrol

O resveratrol é um composto polifenólico de ocorrência natural, derivado principalmente do rizoma da principal fonte natural de *Polygonum cuspidatum*, uma planta originária da Ásia Oriental. Também se encontra naturalmente nos subprodutos da uva (sementes e películas), vinho tinto, em algumas frutas e amendoins. Estudos têm demonstrado que o resveratrol possui efeitos benéficos na hiperglicemia, resistência à insulina e antioxidante e assim se tornou um agente terapêutico para o tratamento da diabetes e das suas complicações associadas (9) (63).

O uso de resveratrol tem sido estudado tanto em animais como em humanos e tem sido demonstrado, principalmente em estudos em animais, nomeadamente ratos, que a sua administração melhora a sensibilidade à insulina (64) (65).

O efeito hipoglicémico do resveratrol tem sido atribuído às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Sabe-se que os alvos moleculares incluem SIRT1, AMPK e fator de transcrição Nrf2, entre outros. Foi demonstrado em vários estudos *in vitro* e *in vivo* em modelos animais diabéticos que o resveratrol aumenta a absorção, utilização e armazenamento de glicose, ao mesmo tempo que restaura as vias de sinalização da insulina e aumenta sua sensibilidade. Os mecanismos propostos são os seguintes: (66)

- Aumenta a expressão de GLUT4 (um transportador de glicose dependente de insulina) e melhora a absorção de glicose;
- Ativação de SIRT1, que ativa a AMPK, que regula vários processos intracelulares, como metabolismo de energia, funções mitocondriais e homeostase celular. A inatividade da AMPK está correlacionada com a resistência à insulina e danos aos tecidos causados pela hiperglicemia
- Diminui a expressão do recetor para produtos finais de glicação avançada (RAGE), recetor esse que quando ativo contribui para a resistência à insulina. Portanto, a diminuição da produção e da atividade de AGE melhora a sinalização da insulina;
- Ativação do fator Nrf2, que é um fator de transcrição que coordena a ativação de uma ampla gama de genes de sistemas antioxidantes, aumentando assim a atividade das enzimas antioxidantes glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) e superóxido dismutase (SOD).

Abaixo encontra-se uma tabela com os principais efeitos descritos por alguns estudos, relativamente ao uso de suplementos de resveratrol por indivíduos com DM tipo 2.

Tabela 3: Resumo dos efeitos do uso de suplementos de resveratrol por indivíduos com DM tipo 2

Autores	Características da população	Duração do estudo	Dose e produto usado	Efeitos
Timmers S., 2016 (67)	Tamanho da amostra: 17	4 semanas	150 mg/dia de resVida (99%	
	Número de homens: 17			
	Número de mulheres: 0			

	Média de idade: 52 anos		trans-resveratrol)	Efeito neutro nos níveis de Hb1Ac e glucose plasmática em jejum
Thazhath SS, 2016 (68)	Tamanho da amostra: 14	5 semanas	1000 mg/dia de cápsulas de resveratrol	
	Número de homens: 10			
	Número de mulheres: 4			
	Média de idade: 67 anos			
Movahed, A., 2013 (69)	Tamanho da amostra: 66	6 semanas	1000 mg/dia De Biotivia (99% trans-resveratrol)	Redução significativa dos níveis de glucose plasmática em jejum e Hb1Ac Sem efeito no peso corporal e índice de massa corporal
	Número de homens: 33			
	Número de mulheres: 33			
	Média de idade: 52 anos			
Abdollahi, S., 2019 (70)	Tamanho da amostra: 71	8 semanas	1000 mg/dia de cápsulas de trans - resveratrol	Redução significativa nos níveis de glucose em jejum. Sem alterações significativas nos valores de Hb1Ac
	Número de homens: 43			
	Número de mulheres: 28			
	Média de idade: 54 anos			
Bo, 2016 (71)	Tamanho da amostra: 179	24 semanas	Grupo 1 – 40 mg/dia de cápsulas de resveratrol	Não se observaram diferenças significativas no peso, índice de massa
	Número de homens: 96			
	Número de mulheres: 83			

	Média de idade: 57 anos		Grupo 2 - 500 mg/dia de cápsulas de resveratrol	corporal, glucose em jejum e hemoglobina glicada
Khodabandenhoo, 2018 (72)	Tamanho da amostra: 45	8 semanas	800 mg/dia de cápsulas de resveratrol	Redução significativa nos níveis de glucose em jejum
	Número de homens: 19			
	Número de mulheres: 26			
	Média de idade: 58 anos			

Nos estudos consultados, pode-se observar que quanto maior a dose de resveratrol usada, mais efeito se observou nos parâmetros de controlo glicémico. Isto é evidente nos estudos de Movahed, A. *et al* (69); Abdollahi, S. *et al* (70) e de Khodabandenhoo *et al* (72), cujas doses variaram entre 800 a 1000 mg/dia. No entanto, outro estudo consultado, o de Thazhath S.S. *et al* (68), onde se utilizou igualmente um dose de resveratrol de 1000 mg/dia, ao contrário dos restantes, não se observou efeito benéfico do seu uso. Este facto pode dever-se à menor duração do estudo quando comparado com os outros.

Isto pode indicar que para além de uma dose maior de resveratrol ser necessário, a duração da suplementação é igualmente importante para se observar efeitos.

A presente revisão possui alguns pontos em comum com outra de Zhu *et al* (73) que refere que a toma de resveratrol melhora os níveis de glucose em jejum. No entanto esta mesma revisão reportou melhoria somente nos níveis de glucose em jejum, mas não nos de Hb1Ac. Este ponto é importante pois a interpretação destes dois valores é diferente, dado que os níveis de glucose em jejum somente refletem um determinado momento no metabolismo da glucose. Pelo contrário, a Hb1Ac, que representa os níveis médios de glucose plasmática num período de 3 meses, é um marcador de controlo de glucose a longo prazo. Nesta revisão de Zhu *et al* (73), a duração dos estudos foi demasiado curta para se puder fazer esta mesma avaliação dos níveis de Hb1Ac.

Comparando ainda os resultados da presente revisão com aos da revisão bibliográfica de Hausenblas *et al* (74), esta última reportou que o resveratrol não produz efeitos nos níveis de glucose em jejum, o que difere com alguns dos estudos da presente revisão. No entanto, relativamente aos níveis de Hb1Ac, tanto a revisão de Hausenblas *et al* (74) como a presente, reportaram melhorias neste parâmetro. Este facto pode ter implicações clínicas importantes, dado que, tal como Hausenblas *et al* (74) afirma, vários ensaios clínicos estabeleceram fortemente que uma redução na HbA1c está associada à diminuição do risco de complicações diabéticas múltiplas e morte. Contudo, mais estudos clínicos de larga escala são necessários de modo a examinar os efeitos e possíveis mecanismos de ação do resveratrol nos níveis de Hb1Ac.

Nenhum dos estudos consultados reportou efeitos adversos da toma de resveratrol. De acordo com Zhu *et al* (73), existe uma grande preocupação no uso de doses mais elevadas de resveratrol em humanos devido à possibilidade de efeitos tóxicos para os principais órgãos do corpo. No entanto, Movahed, *et al* (69) e Thazhath S.S. *et al* (68) reportaram que a dose máxima de 1000 mg/dia de resveratrol é bem tolerada e não revelou efeitos tóxicos nos participantes. Movahed, *et al*, (69) referiu inclusive que o tratamento com 1000 mg de resveratrol, não causou alterações nos marcadores de função hepática e de função renal, indicando que a curto prazo a suplementação de resveratrol numa dose moderada a alta não teve efeitos adversos no fígado e nos rins. No entanto, dado que o estudo durou apenas 6 semanas, estudos de maior duração seriam necessários para confirmar a segurança do resveratrol em diferentes doses.

Baseado nos resultados observados, o resveratrol parece ser bem tolerado, pois nenhum dos participantes reportou efeitos adversos e verifica – se diferença nas ações do composto consoante a dose administrada, o que é um sinal positivo do resveratrol como suplemento a usar por indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2.

De acordo com a informação disponível no site *Clinical Trials*, onde se encontra disponível informação acerca do número de estudos que estão em curso e em fase de recrutamento da eficácia do resveratrol como suplemento alimentar na diabetes *mellitus* tipo 2, verificou – se que, na altura da consulta desta informação, somente 2 estudos estavam em curso (75).

As limitações desta revisão passam pela pouca quantidade de estudos incluídos e curta duração, revelando que como sugestão de estudos futuros se incluam maior número de estudos com

diferentes doses e maior duração, de modo a aferir qual a dose de resveratrol com real eficácia e segurança na diabetes *mellitus* tipo 2.

5.4. Curcumina

A curcumina é um derivado da cúrcuma (*Curcuma longa*), uma especiaria comumente usada no sudeste da Ásia. O princípio ativo, diferuloilmetano, é conhecido por ter propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (76). As raízes da planta *Curcuma longa*, têm sido descritas como um tratamento para diabetes (10).

Os possíveis mecanismos de ação da curcumina sobre a glicemia incluem: (1) a curcumina atenua os níveis de fator de necrose tumoral - α (TNF - α) e de ácidos gordos livres plasmáticos, e inibe a ativação do NF- κ B (factor nuclear kappa B), o que diminui a inflamação dos tecidos; (2) a curcumina está envolvida na ativação de enzimas no fígado, que estão associadas à glicólise, gliconeogénese e processo metabólico lipídico, e também na ativação do fator Nrf2, que é um fator de transcrição que coordena a ativação de uma ampla gama de genes de sistemas antioxidantes, aumentando assim a atividade das enzimas antioxidantes glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) e superóxido dismutase (SOD). Estes efeitos biológicos permitem inibir a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), desempenhando um papel fundamental em doenças relacionadas com o stresse oxidativo e inflamação, como a diabetes *mellitus* (10).

Abaixo encontra-se um quadro com os principais efeitos descritos por alguns estudos, relativamente ao uso de suplementos de curcumina por indivíduos com DM tipo 2.

Tabela 4: Resumo dos efeitos do uso de suplementos de curcumina por indivíduos com DM tipo 2

Autores	Características da população	Duração do estudo	Dose e produto usado	Efeitos
Hodaei, 2019 (77)	Tamanho da amostra: 53	10 semanas	1500 mg/dia de	Redução dos níveis de glucose plasmática em jejum e do peso corporal. Níveis de Hb1Ac não sofreram alterações.
	Número de homens: 32			
	Número de mulheres: 21			
	Média de idade: 59 anos			
Chuengsamarn, 2014 (78)	Tamanho da amostra: 213	24 semanas	Cápsulas com extrato de curcumina	Redução no peso corporal
	Número de homens: 97			
	Número de mulheres: 116			
	Média de idade: 59 anos			
Na 2013 (79)	Tamanho da amostra: 100	12 semanas	300 mg/dia de Cápsulas com extrato de curcumina	Diminuição dos níveis de glucose plasmáticas em jejum e de HbA1c
	Número de homens: 45			
	Número de mulheres: 55			
	Média de idade: 55 anos			
	Tamanho da amostra: 70		80 mg/dia de Nano curcumina,	Redução significativa nos níveis de Hb1Ac, glucose
	Número de homens: 31			

Rahimi HR 2016 (80)	Número de mulheres: 39	12 semanas	na forma de nano micela	plasmática em jejum e índice de massa corporal
	Média de idade: 57 anos			

De acordo com os estudos consultados, observa – se eficácia do uso da curcumina na redução dos índices de controlo diabético, em várias doses e durações do estudo. A exceção é no estudo de Hodaei *et al* (77), onde apesar de se observar redução dos níveis de glucose e do peso corporal, os níveis de Hb1Ac não sofreram alterações.

Os resultados desta revisão estão maioritariamente em concordância com as revisões de Zhang el al. (81), Marton el al. (82) e Poolsup *et al* (83), que igualmente concluíram que o uso de curcumina como suplemento em pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 auxilia na regulação dos parâmetros de controlo glicémico.

Uma questão importante na caso particular da curcumina é que, tal como descrito por Marton el al. (82), esta apresenta baixa solubilidade e metabolismo rápido, limitando a sua absorção no trato gastrointestinal e resultando numa baixa biodisponibilidade. Tal facto conduz à redução das concentrações séricas de curcumina, reduzindo as possibilidades de produzir efeitos que sejam notórios (82).

Por estes motivos, nos últimos anos, diversos métodos foram desenvolvidos para melhorar a biodisponibilidade da curcumina oral, como combinações com outros compostos, como a piperina ou lecitina, pois aumentam a solubilidade da curcumina, estendem a sua permanência no plasma e melhoram o perfil farmacocinético e a absorção celular. Na caso particular da piperina, na revisão elaborada por Zhang el al. (81), esta disponha de estudos que utilizaram curcumina em conjunto com piperina e onde se verificaram efeitos benéficos nos níveis de controlo glicémico.

Novos sistemas de absorção, como partículas sólidas de lipídeos, sistemas micelares ou nanopartículas hidrofílicas, podem aumentar a concentração de curcumina em até 15 a 20 vezes.

Portanto, há uma melhor solubilidade da curcumina, biodisponibilidade, permeabilidade transmembranar e efeitos terapêuticos melhorados (82).

No caso da presente revisão, no estudo de Rahimi HR *et al* (80), utilizou-se nano curcumina, na forma de nano micela, e obtiveram – se resultados muito satisfatórios e com uma dose de curcumina mais baixa. Observando os restantes estudos, onde se utilizou extratos de curcumina (Hodaei *et al* (77), Chuengsamarn *et al* (78) e Na *et al* (79)), obtiveram – se resultados igualmente satisfatórios, se bem que a dose de curcumina utilizada foi muito superior, o que nos pode levar a concluir que no estudo com nano curcumina, devido à sua maior biodisponibilidade, permite efeitos benéficos com doses inferiores.

No estudo de Chuengsamarn *et al*, (78) reportaram-se alguns efeitos adversos menores como sensação de calor, prisão de ventre, náuseas, vertigens e comichão. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas nos valores de pressão arterial, nos marcadores hepáticos e renais entre o grupo que recebeu curcumina e o grupo placebo. Nos restantes 3 estudos consultados, os autores não referenciaram se ocorreu ou não efeitos adversos durante a intervenção.

Os resultados vão ao encontro dos da revisão de Zhang el al., (81), na qual é descrito que a ocorrência de efeitos adversos nos grupos tratados com curcumina é a mesma que nos grupos placebo, para além de que os efeitos adversos reportados são de pouca severidade. Como tal, estes autores consideram que o tratamento com curcumina é seguro. Esta conclusão é igualmente corroborada por Marton el al., (82) e Poolsup *et al*, (83), contudo estes autores propõem mais estudos de longa duração, dado que apesar dos efeitos adversos reportados serem de menor gravidade, ainda não é conhecido se numa suplementação com maior duração, estes efeitos menos graves possam evoluir para algo pior.

Os resultados dos dados apresentados nesta revisão mostram que a curcumina tem potencial terapêutico para auxiliar no controlo glicémico, dado que apresentou efeitos benéficos em diferentes doses, com diferentes durações de estudo e com diferentes formas do composto.

De acordo com a informação disponível no site *Clinical Trials*, onde se encontra disponível informação acerca do número de estudos que estão em curso e em fase de recrutamento da eficácia da curcumina como suplemento alimentar na diabetes *mellitus* tipo 2, verificou – se que, na altura da consulta desta informação, somente 1 estudo estava em curso (84).

Uma limitação desta revisão passa pela pouca quantidade de estudos presente, o que revela a existência de poucos estudos em humanos acerca da eficácia da curcumina na diabetes *mellitus* tipo 2. Como tal sugere – se maior número de estudos com uma duração mais alargada, de modo a revelar a real eficácia e segurança da curcumina a longo prazo e, devido à questão da baixa biodisponibilidade do composto, mais ensaios clínicos são necessários, de modo a aferir qual o modo de administração com melhores resultados e qual a dose que produzirá um melhor efeito.

5.5. Vitamina C

A vitamina C ou ácido ascórbico participa como cofator em numerosas reações, nomeadamente atuando como um potente antioxidante. A vitamina C está naturalmente presente em frutas e vegetais, é frequentemente adicionada como conservante para alimentos / bebidas e também é usada como suplemento dietético (85). Como resultado de ser solúvel em água, tem uma meia-vida relativamente curta no organismo devido à rápida depuração renal e uma ingestão regular e adequada é necessária para prevenir a sua deficiência (85).

A vitamina C tem portanto sido utilizada em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 de modo a combater os níveis elevados de stress oxidativo presentes (86).

Em pesquisas anteriores é sugerido que pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 têm concentrações plasmáticas de vitamina C mais baixas do que aquelas com níveis normais de glucose. Existem alguns mecanismos propostos para explicar esta situação, incluindo: (1) a glicose no sangue pode competir com a vitamina C pela absorção nas células devido à semelhança estrutural da glucose com a forma oxidada da vitamina (ácido desidroascórbico), e deste modo altos níveis de glucose podem impedir a entrada de vitamina C para dentro das células e (2) o aumento do stress oxidativo pode diminuir muito a quantidade de antioxidantes do organismo (85).

Vários estudos têm vindo a sugerir que o stress oxidativo desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da resistência à insulina e diabetes *mellitus* tipo 2, bem como nas complicações relacionadas. A vitamina C é um micronutriente essencial com potentes propriedades antioxidantes. Esta pode proteger biomoléculas importantes da oxidação participando em reações oxidação-redução, nas quais é prontamente oxidado em ácido desidroascórbico, que por sua vez é rapidamente reduzido de volta a ascorbato (85).

De acordo com Rafighi, Z. *et al* (87), a vitamina C, como antioxidante, pode reduzir a resistência à insulina e melhorar a ação desta através da redução dos parâmetros do stress oxidativo. Os antioxidantes possuem uma alta atividade eliminadora de superóxidos e que com o consumo de antioxidantes diários, nomeadamente vitamina C, podem proteger o corpo dos danos oxidativos. Além disso, os mecanismos envolvidos na atividade antioxidante da vitamina C, atuam sobre os radicais livres e diminuem o dano oxidativo, além de ter um papel potencial em aumentar as defesas relacionadas com antioxidantes em indivíduos com diabetes. Alguns estudos revelaram que os níveis de superóxido dismutase (SOD) e glutathiona (GSH) aumentaram significativamente nos grupos de suplementação com vitaminas em comparação com o grupo de placebo (87).

Outro mecanismo de ação proposto por Dakhale *et. al.* (88), defende que a melhoria do controlo glicémico é devido a um efeito benéfico do antioxidante nas células β pancreáticas e noutros tecidos-alvo, como músculos e gordura, permitindo a prevenção da diminuição da massa de células β e do conteúdo de insulina. Outra explicação proposta para a redução do nível de glicose no sangue é que os níveis plasmáticos de vitamina C parecem desempenhar um papel na modulação da ação da insulina em indivíduos diabéticos.

Abaixo encontra-se um quadro com os principais efeitos descritos por alguns estudos, relativamente ao uso de suplementos com vitamina C por indivíduos com DM tipo 2.

Tabela 5: Resumo dos efeitos do uso de suplementos com vitamina C por indivíduos com DM tipo 2

Autores	Características da população	Duração do estudo	Dose e produto usado	Efeitos
Chen, 2006 (89)	Tamanho do amostra: 32	4 semanas	800 mg/dia de vitamina C em solução aquosa	Não se observaram alterações significativas nos níveis de glucose plasmática em jejum
	Número de homens: 13			
	Número de mulheres: 19			
	Média de idade: 48 anos			
	Tamanho da amostra: 31		1000 mg/dia	

Mason, 2019 (90)	Número de homens: 26	16 semanas	de Cápsula com ácido ascórbico	Observou – se uma melhoria nos níveis pós-prandial da glucose plasmática Não se observaram diferenças nos níveis de Hb1Ac
	Número de mulheres: 5			
	Média de idade: 62 anos			
Sanguanwong, 2016 (91)	Tamanho da amostra: 100	8 semanas	1000 mg/dia de vitamina C em solução aquosa	Observou-se uma diminuição significativa dos níveis de glucose plasmática em jejum e Hb1Ac Não se observou perda de peso corporal
	Número de homens: 73			
	Número de mulheres: 27			
	Média de idade: 49 anos			
Rafighi, Z., 2013 (87)	Tamanho da amostra: 84	12 semanas	800 mg/dia de Cápsula com ácido ascórbico	Sem diferenças no índice de massa corporal. Redução significativa nos níveis de glucose plasmática em jejum e Hb1Ac.
	Número de homens: 40			
	Número de mulheres: 44			
	Média de idade: 53 anos			

Dos estudos consultados, pode-se averiguar que os que utilizaram a dose de 1000 mg/dia (Mason *et al* (90) e Sanguanwong *et al* (91)) observaram – se alterações em alguns parâmetros.

No caso de Mason *et al* (90), que apesar de não se ter observado diferenças nos níveis de Hb1Ac, observou – se uma melhoria nos níveis pós-prandial da glucose, o que, segundo o autor, têm importância clínica, uma vez que a hiperglicemia pós-prandial foi considerada um fator de risco para doenças cardiovasculares e eventos cardiovasculares em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (90).

No estudo de Sanguanwong *et al* (91), observou-se uma diminuição significativa dos níveis de glucose plasmática e Hb1Ac, apesar de não se ter observado perda de peso corporal dos participantes.

Os outros dois estudos que utilizaram doses de 800 mg/dia (Chen *et al* (89) e Rafighi, Z. *et al* (87)) reportam resultados diferentes, pois no caso de Chen *et al* (89) este não observou alterações significativas nos níveis de glucose plasmática em jejum, enquanto que no caso de Rafighi, Z. *et al* (87), se observou não só redução significativa nos níveis de glucose, assim como nos níveis de Hb1Ac. Esta diferença pode ser explicada pela duração dos estudos pois o de Chen *et al* (89) teve uma duração substancialmente inferior ao de Rafighi, Z. *et al* (87).

Pudemos concluir, através dos resultados obtidos, que com doses mais elevadas de vitamina C, obtêm-se resultados melhores para os níveis de controlo glicémico. Esta conclusão foi igualmente corroborada num estudo de Mohammad *et al* (92), no qual 84 participantes, durante um período de 6 semanas, foram divididos em 2 grupos de dose diária de vitamina C: grupo 1 com 500 mg/dia e grupo 2 com 1000 mg/dia. No fim do estudo, no grupo 1 não se observou diferenças nos níveis de glucose plasmática em jejum e de Hb1Ac, enquanto que no grupo 2, observou-se uma diminuição significativa dos níveis de glucose plasmática e Hb1Ac.

Os resultados desta revisão estão em parte de acordo com uma outra revisão conduzida por Ashor *et al* (93), na qual se concluiu que a vitamina C reduziu significativamente os níveis de glucose em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e em intervenções com duração superior a 30 dias. Relativamente aos níveis de HbA1c, a revisão de Ashor *et al* (93), não encontrou um efeito significativo da suplementação de vitamina C neste parâmetro. Isto difere com os resultados de dois estudos da presente revisão (Sanguanwong *et al* (91) e Rafighi, Z. *et al* (87)).

Outra revisão conduzida por Santosh *et al* (94), concluiu que a suplementação de vitamina C permite reduzir os níveis de glucose e HB1Ac, o que vai em parte ao encontro do que foi descrito na presente revisão.

Nos estudos de Mason *et al* (90) e de Sanguanwong *et al* (91), não se verificaram efeitos adversos com a suplementação de vitamina C. Já os estudos de Chen *et al*, (89) e Rafighi *et al* (87), não referenciam se ocorreu ou não efeitos adversos da toma da vitamina.

Com os dados obtidos pode -se aferir que a suplementação de vitamina C pode ser benéfica para auxiliar no controle glicêmico na diabetes *mellitus* tipo 2, dado que apresentou efeitos benéficos em estudos com diferentes durações e diferentes doses.

De acordo com a informação disponível no site *Clinical Trials*, onde se encontra disponível informação acerca do número de estudos que estão em curso e em fase de recrutamento da eficácia da vitamina C como suplemento alimentar na diabetes *mellitus* tipo 2, verificou – se que, na altura da consulta desta informação, 10 estudos estavam em curso (95).

Uma limitação desta revisão passa pela pouca quantidade de estudos presente, o que revela a existência de poucos estudos em humanos acerca da eficácia da vitamina C na diabetes *mellitus* tipo 2. Como tal sugere-se mais estudos utilizando amostras de maior dimensão e períodos de suplementação mais longos de modo a permitir chegar a uma conclusão sobre qual será a dose necessária para se verificar estes mesmos efeitos benéficos e se, porventura, existem possíveis efeitos adversos ainda não reportados.

6. Interações dos suplementos alimentares com fármacos antidiabéticos

O uso de suplementos alimentares por indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, tal como descrito anteriormente, pode apresentar ou não efeitos benéficos no controlo da doença.

No entanto, o uso concomitante destes suplementos e de fármacos antidiabéticos convencionais levantou questões de segurança no que toca a possíveis interações entre os suplementos e os fármacos. Ao contrário dos fármacos antidiabéticos, nos quais os princípios ativos se encontram bem definidos e caracterizados, os suplementos podem conter vários componentes bioativos para os quais há uma falta de conhecimento de como esses componentes interagem entre si e com os medicamentos quando tomados em conjunto (96).

Duas, ou mais, moléculas fisiologicamente ativas quando administradas em conjunto têm o potencial de causar interações químicas ou farmacológicas. Estas interações podem alterar o efeito de qualquer um dos agentes, levando à diminuição ou aumento da eficácia e/ou gravidade dos efeitos adversos. Os resultados dependem de muitos fatores químicos e farmacológicos,

como a natureza físico-química dos medicamentos em uso e como estes se afetam mutuamente farmacocinética e farmacodinamicamente (96).

Os medicamentos antidiabéticos podem ser divididos nas seguintes categorias principais: sensibilizadores de insulina (por exemplo, biguanidas e tiazolidinedionas) e secretagogos de insulina (por exemplo, sulfonilureias e meglitinidas). Outros grupos incluem os inibidores do co transportador 2 de sódio-glicose (diminuição da hiperglicemia por aumento da excreção urinária de glicose), inibidores da lipase, agonistas de amilina (análogos da hormona das células β amilina) e insulina (96) (97).

Os sensibilizadores de insulina têm a capacidade de diminuir a resistência à insulina na diabetes *mellitus* tipo 2. Os sensibilizadores não só melhoram a sensibilidade à insulina, mas também influenciam positivamente defeitos metabólicos associadas à doença, tais como metabolismo lipídico debilitado e processos de aterosclerose. Os fármacos que melhoram a sensibilidade à insulina incluem biguanidas e tiazolidinedionas (97).

As biguanidas estão entre os fármacos antidiabéticos mais comumente recomendados. A principal biguanida usada para tratar o diabetes *mellitus* tipo 2 é a metformina (dimetil biguanida). O impacto da metformina é associado à diminuição da produção de glicose hepática, aumento da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos e redução dos níveis de insulina durante o jejum. A diminuição da produção de glicose hepática ocorre através da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que promove a atividade mitocondrial nas células. O controlo mitocondrial da gliconeogénese hepática leva à redução da energia celular e da gliconeogénese. A resistência à insulina pode ser melhorada através dos efeitos benéficos da metformina na expressão do recetor de insulina e na atividade da tirosina quinase. O tratamento com metformina pode originar a possibilidade elevada de acidose láctica (caracterizada por pH excessivamente baixo na corrente sanguínea), bem como outros efeitos adversos, como diarreia e náuseas (97).

No grupo de tiazolidinedionas, com fármacos como a pioglitazona e a rosiglitazona, a sua aplicação leva a uma redução dos níveis de glicose no sangue, uma melhoria na função das células β e uma diminuição na resistência à insulina, particularmente nos tecidos adiposo e hepático. Estas melhorias são causadas pela ativação do fator de transcrição nuclear PPAR γ (proliferador de peroxissoma-receptor- γ ativado), que é encontrado principalmente no tecido adiposo e está envolvido no metabolismo da glicose, lipídios e proteínas. Efeitos adversos da

toma de tiazolidinedionas, passam por aumento de peso, risco aumentando de fraturas de ossos, retenção de líquidos, edema, anemia e risco de insuficiência cardíaca (97).

Os secretagogos de insulina podem dar apoio à primeira fase da secreção de insulina (caracterizada pela libertação rápida de insulina) e podem estimular a libertação acelerada de insulina a curto prazo. Por outro lado, o seu efeito na segunda fase da ação da insulina (caracterizada pela libertação mais lenta de insulina e que dura até ocorrer hiperglicemia) não é permanente. Os secretagogos de insulina incluem sulfonilureias e meglitinidas (97).

As sulfonilureias são derivados da sulfonamida com afinidade para o recetor de sulfonilureia das células β pancreáticas. Estimulam a libertação de insulina através de uma ação direta nas células β , independentemente dos níveis de glicose. O mecanismo de ação das sulfonilureias depende da sua ligação ao recetor transmembranar sulfonilureia (SUR-1), uma subunidade reguladora dos canais de K^+ sensíveis ao ATP, e regula o seu fecho, levando à libertação de insulina pré-formada. Efeitos adversos incluem hipoglicémia, aumento de peso e reações cutâneas (97). Exemplos de sulfonilureias incluem a gliclazida, acetoexamida, clorpropamida, tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida e gliquidona.

As meglitinidas, tal como as sulfonilureias, ligam - se ao recetor de células β pancreáticas e regulam o fecho dos canais de K^+ nessas células. No entanto, ao contrário das sulfonilureias, a sua associação ao local de ligação do receptor 1 da sulfonilureia é mais fraca e a sua dissociação deste recetor é mais rápida. Uma vantagem em relação às sulfonilureias é que, devido à sua ligação mais fraca com o recetor, situações de hipoglicémia são de menor prevalência. No entanto, efeitos adversos como aumento de peso são semelhantes às sulfonilureias (97). Exemplo de meglitinidas é a repaglinida e mitiglinida.

Outros grupos de fármacos usados são os inibidores de α -glucosidase, por exemplo acarbose e miglitol, que retardam a digestão de carboidratos complexos, o que resulta na redução nos níveis de glucose plasmática pós-prandial e de insulina. Baixa concentração de glucose plasmática pós-prandial está associada com melhoria na função das células β . Alguns efeitos adversos incluem distúrbios intestinais, dores de cabeça e insónia (97).

Terapias de combinação (por exemplo, sulfonilureias com biguanidas, tiazolidinediona com inibidores da glucosidase) são amplamente utilizadas para ampliar os alvos terapêuticos a fim de melhorar a eficácia e minimizar os efeitos colaterais (96).

Relativamente às possíveis interações suplemento-fármaco e, baseando nos suplementos abordados no capítulo anterior, de seguida irá ser descrito o que foi encontrado na literatura acerca de cada um desses suplementos.

Começando pelo caso mais descrito na literatura ao nível de possíveis interações, o caso do ginseng, um estudo de Sood *et al* (98), em que foi averiguada a frequência de interações clinicamente significantes causadas pelo uso simultâneo de suplementos alimentares e medicação prescrita, o ginseng foi um dos compostos considerados com mais potencial para interação com fármacos antidiabéticos, sendo sugerida uma monitorização dos doentes.

Uma revisão de Maideen *et al* (99), sobre as interações farmacológicas mais relevantes entre suplementos à base de plantas e fármacos antidiabéticos do grupo das sulfonilureias, é descrito que no caso do ginseng, dado que este composto e as sulfonilureias possuem mecanismos de ação semelhantes (estimulação da libertação de insulina por ação direta nas células β pancreáticas), a toma de ginseng pode potenciar a atividade hipoglicémica das sulfonilureias. Como tal, a toma concomitante dos dois pode levar a episódios de hipoglicémia.

Abordando agora o caso do crómio, Geil *et al* (7), referem a possibilidade do uso concomitante de crómio e estimuladores de libertação de insulina, como sulfonilureias e meglitinidas, poderem originar episódios de hipoglicémia. Por outro lado, um outro estudo de 2015 de Munga J. (100) refere que os suplementos de crómio podem na realidade melhorar a eficácia de certos medicamentos para a diabetes, como, metformina ou sulfonilureias.

Relativamente ao resveratrol, Blahova *et al* (97), sugerem que o uso concomitante de resveratrol com metformina tem um efeito sinérgico contra a hiperglicemia e resistência à insulina. Por outro lado, estes autores referem que o resveratrol tem a capacidade de interagir com tiazolidinedionas, aumentando a eficácia destes fármacos. O efeito sinérgico do resveratrol com fármacos antidiabéticos é igualmente observada no estudo de Raimundo *et al* (101).

No caso da curcumina, Rivera-Mancía *et al* (102), mencionam que o tópico das interações entre a suplementos alimentares e fármacos antidiabéticos tem sido pouco explorado para a curcumina e os poucos estudos que existem são, sobretudo, sobre as suas interações farmacológicas com as sulfonilureias. Experiências *in vitro* mostram que os curcuminóides são capazes de inibir a atividade de uma variedade de citocromos, como CYP1A2, CYP1B1,

CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Estas ações nos citocromos destacam o potencial das interações farmacológicas entre os curcuminóides e os fármacos convencionais que são metabolizados por estes; por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, gliclazida, glipizida e gliquidona são medicamentos antidiabéticos que são metabolizados pelo CYP2C9; glibenclamida também é metabolizada pelo CYP3A4.

Estes autores referem ainda que em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, observou-se um aumento da biodisponibilidade de glibenclamida como consequência da co-administração de curcumina. É também reportado que a curcumina e a gliclazida apresentaram uma redução sinérgica dos níveis de glicose em ratos normais e diabéticos e nenhuma interação farmacocinética foi observada em coelhos (102).

Num estudo de Blahova *et al* (97) é referido que a curcumina possui a capacidade de interagir com tiazolidinedionas, aumentando a eficácia destes fármacos.

Em relação à vitamina C, Dakhale *et al*, (88), com o objetivo de observar os efeitos da toma oral de vitamina C com metformina nos níveis de glucose plasmática em jejum, pós-prandial e na Hb1Ac em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, concluiu que a toma destes dois compostos em conjunto diminuiu os parâmetros referidos, permitindo um bom controlo glicémico, sem no entanto excluir possíveis interações farmacocinéticas entre o ácido ascórbico e a metformina. A esta conclusão chegou igualmente El-Aal *et al*, (103), cujo objetivo e resultados são muito semelhantes ao de Dakhale *et al* (88).

Existem ainda poucos estudos na literatura referentes a possíveis interações entre suplementos alimentares e fármacos antidiabéticos, e potenciais mecanismos de ação. Da informação obtida, pode-se concluir que o principal efeito destas interações, descrito até ao momento, são episódios de hipoglicémia, como no caso de ginseng e crómio. Nos restantes compostos, curcumina, resveratrol, vitamina C e também no crómio é referido que apresentam efeitos sinérgicos nos fármacos com os quais são co-administrados, contribuindo para uma melhoria dos parâmetros de controlo glicémico, mas sem entrar em quadros de hipoglicemia. No entanto os autores de todos os trabalhos consultados recomendam que sejam efetuados mais estudos com maior duração, diferentes doses e com mais caracterização detalhada dos mecanismos de ação destas substâncias. Para além disso, os efeitos a longo prazo e possível toxicidade destes suplementos são ainda maioritariamente desconhecidos e precisam de ser monitorizados.

7. Conclusão

As evidências disponíveis até ao momento sobre os principais riscos e benefícios a nível clínico do uso de suplementos alimentares em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 são ainda insuficientes para fornecer uma recomendação definitiva relativamente aos suplementos a usar.

Apesar dos suplementos descritos nesta dissertação apresentarem evidências promissoras de ter efeitos positivos como terapia complementar no controlo da diabetes *mellitus* tipo 2, mais estudos de maior duração e com diferentes doses são necessários para tentar chegar eventualmente a uma dose eficaz e também averiguar possíveis efeitos adversos e interações com fármacos antidiabéticos ainda não reportados.

O tratamento atualmente recomendado para a diabetes *mellitus* tipo 2 envolve uma combinação de mudança no estilo de vida, através de alimentação saudável e exercício físico, e o uso de fármacos antidiabéticos. Quando se utiliza como terapia complementar o uso de suplementos alimentares, é importante que os indivíduos sejam previamente aconselhados pelo seu profissional de saúde que, por sua vez, deve estimular a comunicação aberta com os doentes e ajudá-los a perceber as evidências científicas sobre o uso de suplementos alimentares, bem como alertar para as possíveis interações com a medicação. Há a realçar que muitos médicos já estão a incentivar os seus doentes à utilização de alguns suplementos alimentares por notarem a mais-valia para a saúde que, nalguns casos, podem trazer. De notar que depende da doença, do doente e do suplemento alimentar.

Como nota final pode concluir-se que muitos estudos terão ainda de ser desenvolvidos para nos darem garantias sobre a utilização de suplementos alimentares e como poderão ou não ser importantes na prevenção de algumas doenças crónicas e como adjuvantes de algumas terapias.

8. Bibliografia

1. EFSA. Food supplements [Internet]. European Food Safety Authority. 2016 [cited 2020 Jul 23]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements>
2. Pathak V, Pathak NM, O'Neill CL, Guduric-Fuchs J, Medina RJ. Therapies for Type 1 Diabetes: Current Scenario and Future Perspectives. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2020 Jul 20];12. Available from: </pmc/articles/PMC6501476/?report=abstract>
3. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. *Oman Med J* [Internet]. 2012 [cited 2020 Jul 20];27(4):269–73. Available from: </pmc/articles/PMC3464757/?report=abstract>
4. Behrouz V, Dastkhosh A, Sohrab G. Overview of dietary supplements on patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020 Jul 1;14(4):325–34.
5. Akilen R, Tsiami A, Robinson N. Individuals at risk of metabolic syndrome are more likely to use a variety of dietary supplements. *Adv Integr Med*. 2014 Dec 1;1(3):131–7.
6. Cross L V., Thomas JR. Safety and Efficacy of Dietary Supplements for Diabetes. *Diabetes Spectr* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Oct 8];34(1):67–72. Available from: <https://spectrum.diabetesjournals.org/content/34/1/67>
7. Geil P, Shane-McWhorter L. Dietary Supplements in the Management of Diabetes: Potential Risks and Benefits. *J Am Diet Assoc*. 2008 Apr 1;108(4):S59–65.
8. Yilmaz Z, Piracha F, Anderson L, Mazzola N. Supplements for Diabetes Mellitus: A Review of the Literature. *J Pharm Pract*. 2017;30(6):631–8.
9. Nanjan MJ, Betz J. Resveratrol for the Management of Diabetes and its Downstream Pathologies. *Eur Endocrinol* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 9];10(1):31. Available from: </pmc/articles/PMC5983094/>
10. Zhang D, Fu M, Gao S-H, Liu J-L. Curcumin and Diabetes: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 9];2013:16. Available from: </pmc/articles/PMC3857752/>
11. Hannon BA, Fairfield WD, Adams B, Kyle T, Crow M, Thomas DM. Use and abuse of

- dietary supplements in persons with diabetes. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2020 Apr 27 [cited 2021 Oct 9];10(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41387-020-0117-6>
12. DGS. Diabetes: Factos e Números [Internet]. Direção Geral de Saúde. 2009 [cited 2020 Jul 12]. Available from: https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2/ci-13_01_2010-diabetes-relatorio-pdf.aspx
 13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Feb 6];37(Supplement 1):S81–90. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/37/supplement_1/s81
 14. Baynest HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Baynes J Diabetes Metab*. 2015;6(5):541.
 15. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes [Internet]. Lisboa: Observatório da Diabetes; 2016 [cited 2021 Feb 6]. Available from: <https://www.spd.pt/images/bolsas/dfn2015.pdf>
 16. George FHM. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus [Internet]. Ministério da Saúde. 2011 [cited 2021 Feb 6]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0022011-de-14012011-pdf.aspx>
 17. WHO. Diabetes [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
 18. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov 1;157:107843.
 19. IFD. Diabetes Complications [Internet]. International Diabetes Federation. 2020 [cited 2021 Feb 6]. Available from: <https://idf.org/aboutdiabetes/complications.html>
 20. Al-Lawati JA. Diabetes Mellitus: A Local and Global Public Health Emergency! *Oman Med J* [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 6];32(3):177–9. Available from: <http://www.who>.
 21. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited

- 2021 Feb 6];21(17):1–34. Available from: [/pmc/articles/PMC7503727/?report=abstract](#)
22. Fu Z, R. Gilbert E, Liu D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2021 Feb 8];9(1):25–53. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-3998&volume=9&issue=1&spage=25>
 23. Holt RIG. Diagnosis, epidemiology and pathogenesis of diabetes mellitus: An update for psychiatrists. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2004 Apr [cited 2021 Feb 8];184(Supplement 47):S55–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15056594/>
 24. Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB Life* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Jul 23];67(7):506–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177573/>
 25. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism*. 2000 Feb 1;49(2 SUPPL. 1):3–8.
 26. Halliwell B. Free Radicals and Other Reactive Species in Disease. In: *eLS* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2021 Feb 9]. p. 1–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470015902.a0002269.pub3>
 27. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. 2010 Jul;4(8):118–26.
 28. Martelli F, Nunes FMF. Radicais livres: em busca do equilíbrio. *Cienc Cult* [Internet]. 2014 Sep [cited 2021 Feb 9];66(3):54–7. Available from: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252014000300017&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 29. Barbosa KBF, Costa NMB, De Cássia Gonçalves Alfenas R, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: Conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr* [Internet]. 2010 Jul [cited 2021 Feb 9];23(4):629–43. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732010000400013&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 30. Ferreira AL, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 1997 [cited 2021 Feb 9];43(1):61–8. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301997000100014&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

31. Young IS, Woodside J V. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* [Internet]. 2001 [cited 2021 Feb 11];54(3):176–86. Available from: <https://jcp.bmj.com/content/54/3/176>
32. Rehman K, Akash MSH. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? *J Cell Biochem* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Jul 25];118(11):3577–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28460155/>
33. Stadler K. Oxidative stress in diabetes. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2021 Feb 17];771:272–87. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-5441-0_21
34. Robson R, Kundur AR, Singh I. Oxidative stress biomarkers in type 2 diabetes mellitus for assessment of cardiovascular disease risk. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018 May 1;12(3):455–62.
35. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Feb 13];70(6):809–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32084643/>
36. Newton AC. Protein kinase C: Structure, function, and regulation. *J Biol Chem* [Internet]. 1995 Dec 1 [cited 2021 Feb 14];270(48):28495–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7499357/>
37. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2021 Feb 17];54(6):1615–25. Available from: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/6/1615>
38. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: How are they interlinked? *J Biomed Sci* [Internet]. 2016 Dec 3 [cited 2021 Feb 19];23(1):1–18. Available from: [/pmc/articles/PMC5135788/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28460155/)
39. Cefalu WT, Hu FB. Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2021 Jun 19];27(11):2741–51. Available from:

<https://care.diabetesjournals.org/content/27/11/2741>

40. Rajendran K, Manikandan S, Nair LD, Karuthodiyil R, Vijayarajan N, Gnanasekar R, et al. Serum Chromium Levels in Type 2 Diabetic Patients and Its Association with Glycaemic Control. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 Sep 4];9(11):OC05. Available from: [/pmc/articles/PMC4668447/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2741/)
41. Eva H, Akter QS, Alam MK. Relationship between Glycemic Status and Serum Chromium Level with Type 2 Diabetes Mellitus. *Mymensingh Med J* [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 Sep 4];29(1):183–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915356/>
42. Farrokhian A, Mahmoodian M, Bahmani F, Amirani E, Shafabakhsh R, Asemi Z. The Influences of Chromium Supplementation on Metabolic Status in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Apr 1;194(2):313–20.
43. Asbaghi O, Fatemeh N, Mahnaz RK, Ehsan G, Elham E, Behzad N, et al. Effects of chromium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2020 Nov 1;161:105098.
44. Król E, Krejpcio Z, Byks H, Bogdański P, Pupek-Musialik D. Effects of chromium brewer's yeast supplementation on body mass, blood carbohydrates, and lipids and minerals in type 2 diabetic patients. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Jun 15];143(2):726–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21170603/>
45. Martin J, Wang ZQ, Zhang XH, Wachtel D, Volaufova J, Matthews D, et al. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2006 [cited 2021 Sep 4];29(8):1826–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16873787/>
46. Kleefstra N, Houweling ST, Bakker SJL, Verhoeven S, Gans ROB, Jong BM, et al. Chromium Treatment Has No Effect in Patients With Type 2 Diabetes in a Western Population. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2021 Sep 7];30(5):1092–6. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/30/5/1092>
47. Paiva AN, Lima JG, Medeiros ACQ, Figueiredo HAO, Andrade RL, Ururahy MAG, et

- al. Beneficial effects of oral chromium picolinate supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical study. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Sep 4];32:66–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26302914/>
48. Guimarães MM, Martins Silva Carvalho AC, Silva MS. Chromium nicotinate has no effect on insulin sensitivity, glycemic control, and lipid profile in subjects with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2013 Aug [cited 2021 Sep 4];32(4):243–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24024769/>
 49. Parsaeyan N, Mozaffari-Khosravi H. Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose, Hemoglobin A1c, Lipid Profile and Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetic Patients. *Iran J Diabetes Obes* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2021 Sep 4];4(4):178–84. Available from: <https://www.sid.ir/en/Journal/ViewPaper.aspx?ID=333687>
 50. Broadhurst CL, Domenico P. Clinical Studies on Chromium Picolinate Supplementation in Diabetes Mellitus—A Review. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2006 Nov 16 [cited 2021 Sep 8];8(6):677–87. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2006.8.677>
 51. Patal PC, Cardino MT, Jimeno CA. A meta-analysis on the effect of chromium picolinate on glucose and lipid profiles among patients with type 2 diabetes mellitus. *Phillippine J Intern Med* [Internet]. 2010 [cited 2021 Sep 7];48(1):32–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/283814212_A_meta-analysis_on_the_effect_of_chromium_picolinate_on_glucose_and_lipid_profiles_among_patients_with_type_2_diabetes_mellitus
 52. Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, Lau J, Pittas AG. Effect of Chromium Supplementation on Glucose Metabolism and Lipids. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2021 Sep 8];30(8):2154–63. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/30/8/2154>
 53. Abdollahi M, Farshchi A, Nikfar S, Seyedifar M. Effect of chromium on glucose and lipid profiles in patients with type 2 diabetes; a meta-analysis review of randomized trials. *J Pharm Pharm Sci* [Internet]. 2013 [cited 2021 Sep 7];16(1):99–114. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23683609/>
 54. ClinicalTrials. Search of: chromium | Diabetes Mellitus, Type 2 - List Results -

- ClinicalTrials [Internet]. ClinicalTrials. 2022 [cited 2022 Feb 7]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chromium&cond=Diabetes+Mellitus%2C+Type+2&Search=Clear&age_v=&gndr=&type=&rslt=
55. Shishtar E, Sievenpiper JL, Djedovic V, Cozma AI, Ha V, Jayalath VH, et al. The Effect of Ginseng (The Genus *Panax*) on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *PLoS One* [Internet]. 2014 Sep 29 [cited 2021 Sep 29];9(9):107391. Available from: [/pmc/articles/PMC4180277/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24456363/)
 56. Chen W, Balan P, Popovich DG. Review of Ginseng Anti-Diabetic Studies. *Molecules* [Internet]. 2019 Dec 9 [cited 2021 Sep 29];24(24):4501. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943541/>
 57. Bang H, Kwak JH, Ahn HY, Shin DY, Lee JH. Korean red ginseng improves glucose control in subjects with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, or newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Med Food* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Sep 5];17(1):128–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24456363/>
 58. Yoon JW, Kang SM, Vassy JL, Shin H, Lee YH, Ahn HY, et al. Efficacy and safety of ginsam, a vinegar extract from *Panax ginseng*, in type 2 diabetic patients: Results of a double-blind, placebo-controlled study. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Sep 5];3(3):309–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24843582/>
 59. Ma SW, Benzie IF, Chu TT, Fok BS, Tomlinson B, Critchley LA. Effect of *Panax ginseng* supplementation on biomarkers of glucose tolerance, antioxidant status and oxidative stress in type 2 diabetic subjects: results of a placebo-controlled human intervention trial. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2008 [cited 2021 Sep 5];10(11):1125–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18355331/>
 60. Vuksan V, Sung M-K, Sievenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di Buono M, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Sep 5];18(1):46–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16860976/>
 61. Kim S, Shin B-C, Lee MS, Lee H, Ernst E. Red ginseng for type 2 diabetes mellitus: a systematic review of randomized controlled trials. *Chin J Integr Med* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2021 Sep 29];17(12):937–44. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22139546/>

62. ClinicalTrials. Search of: ginseng | Diabetes Mellitus, Type 2 - List Results - ClinicalTrials [Internet]. ClinicalTrials. 2022 [cited 2022 Feb 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Diabetes+Mellitus%2C+Type+2&term=ginseng&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>
63. Öztürk E, Arslan AKK, Yerer MB, Bishayee A. Resveratrol and diabetes: A critical review of clinical studies. *Biomed Pharmacother*. 2017 Nov 1;95:230–4.
64. González-Rodríguez Á, Santamaría B, Mas-Gutierrez JA, Rada P, Fernández-Millán E, Pardo V, et al. Resveratrol treatment restores peripheral insulin sensitivity in diabetic mice in a sirt1-independent manner. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2021 Sep 26];59(8):1431–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25808216/>
65. Lee Y-E, Kim J-W, Lee E-M, Ahn Y-B, Song K-H, Yoon K-H, et al. Chronic Resveratrol Treatment Protects Pancreatic Islets against Oxidative Stress in db/db Mice. *PLoS One* [Internet]. 2012 Nov 30 [cited 2021 Sep 26];7(11):50412. Available from: </pmc/articles/PMC3511555/>
66. García-Martínez BI, Ruiz-Ramos M, Pedraza-Chaverri J, Santiago-Osorio E, Mendoza-Núñez VM. Hypoglycemic Effect of Resveratrol: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Sep 25];10(1):1–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430470/>
67. Timmers S, de Ligt M, Phielix E, van de Weijer T, Hansen J, Moonen-Kornips E, et al. Resveratrol as Add-on Therapy in Subjects With Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 25];39(12):2211–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27852684/>
68. Thazhath SS, Wu T, Bound MJ, Checklin HL, Standfield S, Jones KL, et al. Administration of resveratrol for 5 wk has no effect on glucagon-like peptide 1 secretion, gastric emptying, or glycemic control in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Sep 25];103(1):66–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26607942/>
69. Movahed A, Nabipour I, Lieben Louis X, Thandapilly SJ, Yu L, Kalantarhormozi M, et al. Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2

- diabetic patients. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2013;2013.
70. Abdollahi S, Salehi-Abargouei A, Toupchian O, Sheikhha MH, Fallahzadeh H, Rahmanian M, et al. The Effect of Resveratrol Supplementation on Cardio-Metabolic Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *Phytother Res [Internet]*. 2019 Dec 1 [cited 2021 Sep 25];33(12):3153–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475415/>
 71. Bo S, Ponzio V, Ciccone G, Evangelista A, Saba F, Goitre I, et al. Six months of resveratrol supplementation has no measurable effect in type 2 diabetic patients. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Pharmacol Res [Internet]*. 2016 Sep 1 [cited 2021 Sep 25];111:896–905. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27520400/>
 72. Khodabandehloo H, Seyyedebrahimi S, Esfahani EN, Razi F, Meshkani R. Resveratrol supplementation decreases blood glucose without changing the circulating CD14 + CD16 + monocytes and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Res [Internet]*. 2018 Jun 1 [cited 2021 Sep 25];54:40–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29914666/>
 73. Zhu X, Wu C, Qiu S, Yuan X, Li L. Effects of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond) [Internet]*. 2017 Sep 22 [cited 2021 Sep 25];14(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29018489/>
 74. Hausenblas HA, Schoulda JA, Smoliga JM. Resveratrol treatment as an adjunct to pharmacological management in type 2 diabetes mellitus—systematic review and meta-analysis. *Mol Nutr Food Res [Internet]*. 2015 Jan 1 [cited 2021 Sep 25];59(1):147–59. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mnfr.201400173>
 75. ClinicalTrials. Search of: resveratrol | Diabetes Mellitus, Type 2 - List Results - ClinicalTrials [Internet]. ClinicalTrials. 2022 [cited 2022 Feb 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Diabetes+Mellitus%2C+Type+2&term=resveratrol&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>
 76. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv*

- Cardiovasc Dis [Internet]. 2017 Aug 22 [cited 2020 Jul 25];11(8):215–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28639538>
77. Hodaiei H, Adibian M, Nikpayam O, Hedayati M, Sohrab G. The effect of curcumin supplementation on anthropometric indices, insulin resistance and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019 May 27 [cited 2021 Sep 26];11(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31149032/>
 78. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Phonrat B, Tungtrongchitr R, Jirawatnotai S. Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2014 Feb [cited 2021 Sep 26];25(2):144–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24445038/>
 79. Na L-X, Li Y, Pan H-Z, Zhou X-L, Sun D-J, Meng M, et al. Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Sep 26];57(9):1569–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22930403/>
 80. Rahimi HR, Mohammadpour AH, Dastani M, Jaafari MR, Abnous K, Mobarhan MG, et al. The effect of nano-curcumin on HbA1c, fasting blood glucose, and lipid profile in diabetic subjects: a randomized clinical trial. *Avicenna J Phytomedicine* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 26];6(5):567. Available from: [/pmc/articles/PMC5052420/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31149032/)
 81. Zhang T, He Q, Liu Y, Chen Z, Hu H. Efficacy and Safety of Curcumin Supplement on Improvement of Insulin Resistance in People with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Silva DB, editor. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2021 Aug 24 [cited 2021 Sep 27];2021:1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34484389/>
 82. Marton LT, Pescinini-e-Salzedas LM, Camargo MEC, Barbalho SM, Haber JF dos S, Sinatora RV, et al. The Effects of Curcumin on Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 3;12:443.
 83. Poolsup N, Suksomboon N, Kurnianta PDM, Deawjaroen K. Effects of curcumin on glycemic control and lipid profile in prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Jul 21];14(4):e0215840. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013312/>

84. ClinicalTrials. Search of: curcumin | Diabetes Mellitus, Type 2 - List Results - ClinicalTrials [Internet]. ClinicalTrials. 2022 [cited 2022 Feb 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Diabetes+Mellitus%2C+Type+2&term=curcumin&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>
85. Wilson R, Willis J, Gearry R, Skidmore P, Fleming E, Frampton C, et al. Inadequate Vitamin C Status in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: Associations with Glycaemic Control, Obesity, and Smoking. *Nutrients* [Internet]. 2017 Sep 9 [cited 2021 Sep 28];9(9):997. Available from: </pmc/articles/PMC5622757/>
86. Valdes-Ramos R, Laura G-L, Elina M-C, Donaji B-A. Vitamins and Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine, Metab Immune Disord Targets* [Internet]. 2015 Mar 2 [cited 2020 Jul 25];15(1):54–63. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871-5303&volume=15&issue=1&spage=54>
87. Rafiqhi Z, Shiva A, Arab S, Yusuf RM. Association of Dietary Vitamin C and E Intake and Antioxidant Enzymes in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Glob J Health Sci* [Internet]. 2013 [cited 2021 Sep 28];5(3):183. Available from: </pmc/articles/PMC4776833/>
88. Dakhale GN, Chaudhari H V, Shrivastava M. Supplementation of Vitamin C Reduces Blood Glucose and Improves Glycosylated Hemoglobin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Double-Blind Study. *Adv Pharmacol Sci*. 2011;2011.
89. Chen H, Karne RJ, Hall G, Campia U, Panza JA, Cannon RO, et al. High-dose oral vitamin C partially replenishes vitamin C levels in patients with Type 2 diabetes and low vitamin C levels but does not improve endothelial dysfunction or insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2021 Sep 28];290(1):H137–H145. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126809/>
90. Mason SA, Rasmussen B, van Loon LJC, Salmon J, Wadley GD. Ascorbic acid supplementation improves postprandial glycaemic control and blood pressure in individuals with type 2 diabetes: Findings of a randomized cross-over trial. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Sep 28];21(3):674–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30394006/>
91. Sanguanwong S, Tangvarasittichai O, Sengsuk C, Tangvarasittichai S. Oral

- Supplementation of Vitamin C Reduced Lipid Peroxidation and Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Toxicol Pharmacol Res* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 28];8(3):114–9. Available from: https://www.researchgate.net/publication/303880663_Oral_Supplementation_of_Vitamin_C_Reduced_Lipid_Peroxidation_and_Insulin_Resistance_in_Patients_with_Type_2_Diabetes_Mellitus
92. Afkhami-Ardekani M, Shojaoddiny-Ardekani A. Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients. *Indian J Med Res.* 2007;126(5):471–4.
 93. Ashor A, Werner A, Lara J, Willis N, Mathers J, Siervo M. Effects of vitamin C supplementation on glycaemic control: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Sep 28];71(12):1371–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294172/>
 94. Santosh HN, David CM. Role of ascorbic acid in diabetes mellitus: A comprehensive review. *J Med Radiol Pathol Surg.* 2017;4(1):1–3.
 95. ClinicalTrials. Search of: vitamin C | Diabetes Mellitus, Type 2 - List Results - ClinicalTrials [Internet]. ClinicalTrials. 2022 [cited 2022 Feb 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Diabetes+Mellitus%2C+Type+2&term=vitamin+C&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>
 96. Gupta RC, Chang D, Nammi S, Bensoussan A, Bilinski K, Roufogalis BD. Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2017 Jul 26 [cited 2021 Oct 3];9(1):59. Available from: </pmc/articles/PMC5527439/>
 97. Blahova J, Martiniakova M, Babikova M, Kovacova V, Mondockova V, Omelka R. Pharmaceutical Drugs and Natural Therapeutic Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharm* 2021, Vol 14, Page 806 [Internet]. 2021 Aug 17 [cited 2021 Oct 3];14(8):806. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/8/806/htm>
 98. Sood A, Sood R, Brinker FJ, Mann R, Loehrer LL, Wahner-Roedler DL. Potential for Interactions Between Dietary Supplements and Prescription Medications. *Am J Med.* 2008 Mar 1;121(3):207–11.
 99. Maideen NMP, Balasubramaniam R. Pharmacologically relevant drug interactions of

- sulfonylurea antidiabetics with common herbs. *J HerbMed Pharmacol*. 2018;7(3):200–10.
100. Munga J. Chromium supplementation in management of type 2 diabetes among patients attending Thika level 5 hospital, Kenya: a randomized placebo controlled study [Internet]. Kenyatta University; 2015 [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://ir-library.ku.ac.ke/handle/123456789/14254>
 101. Raimundo AF, Félix F, Andrade R, García-Conesa M-T, González-Sarrías A, Gilsa-Lopes J, et al. Combined effect of interventions with pure or enriched mixtures of (poly)phenols and anti-diabetic medication in type 2 diabetes management: a meta-analysis of randomized controlled human trials. *Eur J Nutr* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Oct 5];59(4):1329–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052147/>
 102. Rivera-Mancía S, Trujillo J, Chaverri JP. Utility of curcumin for the treatment of diabetes mellitus: Evidence from preclinical and clinical studies. *J Nutr Intermed Metab*. 2018 Dec 1;14:29–41.
 103. El-Aal AA, El-Ghffar EAA, Ghali AA, Zughbur MR, Sirdah MM. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Oct 5];12(4):483–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571976/>