

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Plantas Medicinais Usadas no Controlo da
Diabetes Tipo 2**

Lara Cristina Duarte Oliveira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Plantas Medicinais Usadas no Controlo da Diabetes Tipo 2

Lara Cristina Duarte Oliveira

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Prof.^a Dra Olga Silva

2017

Resumo

A Diabetes mellitus é uma doença crónica e progressiva que perturba o metabolismo dos hidratos de carbono, das gorduras e das proteínas, e resulta numa escassez ou falta de produção de insulina e/ou redução da sensibilidade dos tecidos à insulina. A Diabetes mellitus não causa apenas hiperglicemia, mas também uma série de complicações secundárias como hiperlipidemia, nefropatia diabética e insuficiência hepática. O alívio das complicações da diabetes é tão importante no tratamento desta patologia como reduzir os níveis de glicemia.

Esta dissertação tem como base uma revisão da literatura focando-se temporalmente nos últimos 5 anos. No total, são apresentadas 20 plantas que são tradicionalmente utilizadas para tratar a diabetes na medicina tradicional, os seus marcadores e alguns dos seus mecanismos de acção. Os resultados obtidos permitem verificar que os produtos alvo de estudos, possuem mecanismos de acção que permitem controlar os processos inflamatórios, não se limitando apenas a actuar na via de sinalização da insulina.

Pela sua multiplicidade de efeitos e de mecanismos de acção, as plantas constituem uma alternativa terapêutica válida para o tratamento da Diabetes mellitus tipo 2, desde que devidamente validada a utilidade do seu uso garantindo a sua qualidade e segurança.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; plantas; terapia

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic, progressive disease that disrupts the metabolism of carbohydrates, fats and proteins, resulting in a shortage or lack of insulin production and/or reduced tissue sensitivity to insulin. Diabetes mellitus not only causes hyperglycemia, but also several secondary complications such as hyperlipidemia, diabetic nephropathy and liver failure. Relieving complications of diabetes is as important in treating this condition as reducing blood sugar levels.

This dissertation is based on a review of the literature focusing on the last 5 years. In total, 20 plants that are traditionally used to treat diabetes in traditional medicine as well as its constituents and some of its mechanisms of action are presented. The obtained results allow to verify that the target products of studies, have mechanisms of action that don't act only in the insulin pathway, but also control the inflammatory processes.

Due to its multiplicity of effects and mechanisms of action, plants are a valid therapeutic alternative for the treatment of type 2 Diabetes mellitus, provided that the utility of its use is duly validated, guaranteeing its quality and safety.

Keywords: Diabetes mellitus; plants; therapy

Abreviaturas

DM2 – Diabetes Mellitus Tipo 2

STZ - Estreptozotocina

AST - Aspartato Aminotransferase. Útil no diagnóstico de lesão hepática

ALT - Alanina Aminotransferase. Útil no diagnóstico de lesão hepática

GLUT4 - Transportador de Glucose Tipo 4

NF-KB - Factor nuclear kappa B

CRP - Proteína C-reativa

ROS - Espécies reactivas de oxigénio

PI3K - Fosfatidilinositol 3-quinase

PPARs - Receptores activados por proliferadores de peroxissoma

DPP4 - Inibidores da dipeptidil peptidase - 4

IRS - Substratos do receptor de insulina

MAPK - Proteínas quinases ativadas por mitógenos

Objectivos

Efectuar uma revisão da literatura, incidindo sobre o período temporal de 2013 a 2017, sobre as principais plantas medicinais utilizadas no tratamento da diabetes do tipo 2, a nível mundial.

Compreender a diversidade de mecanismos de acção destas plantas e a relação com os seus constituintes marcadores.

Perceber a importância do estudo de plantas utilizadas na medicina tradicional para o tratamento da diabetes tipo 2 e de outras doenças metabólicas, para que seja possível desenvolver fármacos inovadores para esta patologia com base nestas, quer directamente, como medicamentos tradicionais à base de plantas, quer indirectamente, enquanto matéria-prima para novos fármacos com actividade antidiabética.

Materiais e Métodos

Para a selecção das 20 plantas abordadas nesta dissertação, utilizou-se como motor de pesquisa o portal B-on (<http://www.b-on.pt/>), uma ferramenta essencial na pesquisa de informação científica. Restringiu-se a pesquisa apenas aos últimos 5 anos: 2013-2017.

Utilizando as palavras-chave “medicinal plants”, diabetes” e o boleano “AND” e limitando a pesquisa aos últimos 5 anos, seleccionei 20 artigos.

Os 20 artigos abordados nesta dissertação são correspondentes a plantas diferentes, tendo para o efeito, sido consideradas outras fontes bibliográficas para complementar as informações em primeiro obtidas.

Índice:

1	Plantas Medicinais Usadas no Controlo da Diabetes Tipo 2	10
1.1	Introdução	10
1.1.1	Tipos de Diabetes.....	10
1.1.2	Patogénese da Diabetes Tipo 2	10
1.1.3	Vias de Sinalização da Insulina	12
1.1.4	Desenvolvimento de Resistência à Insulina.....	13
1.1.5	Terapia Farmacológica da Diabetes Tipo 2	13
1.1.6	As plantas medicinais no tratamento da diabetes tipo 2	16
1.2	Resultados	17
1.2.1	<i>Cayratia trifolia</i>	17
1.2.2	<i>Averrhoa bilimbi</i> Linn.	18
1.2.3	<i>Rosa rugosa</i> Thunb	20
1.2.4	<i>Morus alba</i>	22
1.2.5	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	23
1.2.6	<i>Brucea javanica</i>	24
1.2.7	<i>Cassia auriculata</i>	26
1.2.8	<i>Artemisia indica</i> linn.....	27
1.2.9	<i>Trichosanthes kirilowii</i>	29
1.2.10	<i>Securigera securidaca</i>	30
1.2.11	<i>Pistachia lentiscus</i>	32
1.2.12	<i>Astilboides tabularis</i>	34
1.2.13	<i>Boswellia carterii</i>	36
1.2.14	<i>Cissus rotundifolia</i>	37
1.2.15	<i>Allium cepa</i>	38
1.2.16	<i>Syzygium jambolanum</i>	39
1.2.17	<i>Lepidium sativum</i>	41
1.2.18	Canela	42
1.2.19	<i>Parkia roxburghii</i>	43
1.2.20	<i>Camellia sinensis</i>	44
2	Discussão	47
3	Conclusão.....	49
	Referências Bibliográficas	51
	Anexos	57
A1.	Tabela 1: Resumo- Plantas utilizadas no controlo da DM2.....	57
	<i>Averrhoa bilimbi</i>	57
	Oxalidaceae.....	57
	<i>Rosa rugosa</i>	57
	<i>Morus alba</i>	57
	<i>Brucea javanica</i>	57
	<i>Cassia auriculata</i>	57
	<i>Artemisia indica</i> linn.....	57
	<i>Securigera securidaca</i>	58
	<i>Pistachia lentiscus</i>	58
	<i>Astilboides tabularis</i>	58
	<i>Boswellia carterii</i>	58
	<i>Cissus rotundifolia</i>	58
	<i>Allium cepa</i>	58
	<i>Syzygium jambolanum</i>	58

Lepidium sativum	58
Canela	58
Parkia roxburghii	59
Camellia sinensis	59
Theaceae	59

1 Plantas Medicinais Usadas no Controle da Diabetes Tipo 2

1.1 Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a Diabetes mellitus é uma patologia multifactorial que perturba o metabolismo dos hidratos de carbono, das gorduras e das proteínas, e resulta numa escassez ou falta de produção de insulina e/ou redução da sensibilidade dos tecidos à insulina. A DM2 está também associada a: deficiência de incretina no intestino, aumento da reabsorção de glucose no rim, aumento da secreção de glucagon a partir das células β pancreáticas e aumento da lipólise das células adiposas. (1) Estima-se que a diabetes seja, anualmente, responsável por 5% da mortalidade global. (2)

A Diabetes mellitus não causa apenas hiperglicemia, mas também hiperlipidemia, nefropatia diabética e insuficiência hepática. A doença cardiovascular é o sintoma mais universal e grave e é causada pela hiperlipidemia que resulta em doença coronária, insuficiência cardíaca e arteriosclerose. O alívio das complicações da diabetes é tão importante no tratamento desta patologia como reduzir os níveis de glicemia. (3)

1.1.1 Tipos de Diabetes

Com base na etiologia, a Diabetes mellitus pode ser dividida em dois tipos principais. Tipo 1 - Diabetes mellitus Insulinodependente e Tipo 2 - Diabetes mellitus Não Insulinodependente. O tipo 1 ocorre geralmente na infância, devido à destruição auto-imune dos ilhéus pancreáticos, resultando numa deficiência absoluta em insulina. O tipo 2 encontra-se mais associado à idade adulta, e deve-se principalmente à resistência dos tecidos à insulina ou à anormal secreção de insulina. (4)

1.1.2 Patogénese da Diabetes Tipo 2

Os factores ambientais são claramente críticos para o desenvolvimento de DM2. No entanto, os componentes genéticos subjacentes à DM tipo 2 também têm um papel importante e são ainda mais fortes do que aqueles associados ao tipo 1. A DM2 está intimamente relacionada com dois defeitos metabólicos que são responsáveis pela hiperglicemia: (1) resistência dos tecidos aos efeitos da insulina e (2) secreção inadequada de insulina a partir das células β pancreáticas. Várias décadas antes do início

da diabetes clínica, a resistência dos tecidos à insulina ou uma secreção deficiente em insulina a partir das células beta já estão presentes.(5)

A Diabetes mellitus é uma patologia definida pela presença de hiperglicemia. Critérios diagnósticos para a diabetes incluem: (1) glicemia plasmática em jejum acima de 126 mg/dL; (2) sintomas clássicos de hiperglicemia, associado a uma glicemia aleatória acima de 200 mg/dL ; (3) nível de glucose plasmática acima de 200 mg/dL após uma dose oral de 75 g de glucose (teste oral de tolerância à glucose, OGTT). (5)

A obesidade é a quinta maior causa de morte no mundo e está associada a condições patológicas, tais como resistência à insulina e diabetes tipo 2, devido ao aumento do tecido adiposo, que provoca um aumento da secreção de um grande número de citocinas. Vários estudos têm vindo a explorar a relação entre obesidade e inflamação, bem como o seu efeito na resistência à insulina e na sua secreção. Demonstrou-se que os tecidos adiposos libertam citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1, IL-6. Estas citocinas actuam perturbando a via de sinalização da insulina, inibindo a fosforilação em tirosina do IRS-1 (substrato do receptor de insulina-1). Demonstrou-se também que níveis elevados de ácidos gordos livres estimulam a libertação de citocinas pró-inflamatórias, o que leva à interrupção da via de sinalização da insulina, através do mesmo mecanismo descrito anteriormente. Os ácidos gordos livres também têm sido associados à activação de dois sistemas favorecedores da inflamação, o factor de transcrição NF- κ B e o sistema imunitário inato, causando inflamação e resistência à insulina. (6)

Pacientes com DM2 apresentam também um nível elevado do marcador inflamatório, proteína C-reativa (CRP). (7)

Os receptores activados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) são factores de transcrição pertencentes à família dos receptores nucleares que regulam a homeostase da glucose, metabolismo dos lipídios e inflamação. Estudos recentes sugerem que a activação do PPAR γ pode diminuir a progressão da aterosclerose e aumentar a sensibilidade à insulina, podendo ser um potencial alvo terapêutico para o tratamento de diversas enfermidades, incluindo a DM2 e a dislipidemia. (8)

O aumento da peroxidação lipídica, a alteração das enzimas antioxidantes e o comprometimento do metabolismo da glutathione são os principais factores desencadeantes de DM2. A produção de radicais livres também está envolvida na

patogénese de vários tipos de doenças, incluindo a Diabetes mellitus. Embora várias hormonas estejam envolvidas na regulação da glicemia, as mais importantes são a insulina e o glucagon. (4)

A insulina estimula a captação de glucose no músculo e tecido adiposo através do recrutamento do transportador de glucose insulino-sensível - GLUT4. Na DM2, o metabolismo da glucose e o seu transporte desempenham um papel central na patogénese da resistência à insulina (1)

Vários estudos clínicos demonstraram que os níveis anormais de glicemia nos diabéticos estão directamente relacionados com níveis anormais de lípidos. Caso os níveis de glucose no sangue não estejam bem controlados, a dislipidemia agravará. O aumento dos níveis de colesterol total e de triglicéridos no sangue aumentam a sua deposição no fígado e tecido muscular, o que provoca um aumento no esforço do órgão. Esta é uma das principais causas de resistência à insulina. Existe também a deposição de lípidos no coração e no sangue, o que pode causar doenças cardiovasculares e outras complicações diabéticas. Assim sendo, o processo de redução de lípidos é essencial no tratamento da diabetes. (9)

A hiperglicemia persistente em pacientes com diabetes leva ao stresse oxidativo devido à auto-oxidação da glucose e à glicosilação não enzimática das proteínas. A auto-oxidação da glucose envolve a redução espontânea do oxigénio molecular a radicais superóxido e hidroxilo, que são altamente reactivos e interagem com todas as biomoléculas. Estes radicais também aceleram a formação de produtos de glicação avançados e prejudicam a síntese, regeneração e funcionamento dos antioxidantes. Este é um dos mecanismos que contribui para as complicações secundárias da diabetes como cataratas, neuropatia e nefropatia. (10)

1.1.3 Vias de Sinalização da Insulina

A insulina é responsável por regular a homeostase da glucose. A insulina actua reduzindo a produção hepática de glucose através da diminuição da gliconeogénese e glicogenólise e aumentando a captação periférica de glucose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo. A insulina também estimula a lipogénese no fígado e nos adipócitos, reduz a lipólise e aumenta a síntese e inibe a degradação proteica.

Após a ligação da insulina o receptor sofrerá auto fosforilação em múltiplos resíduos de tirosina. Isto resultará na activação da quinase do receptor e consequente fosforilação

em tirosina da família de substratos do receptor de insulina (IRS). A insulina utiliza a fosforilação e interações proteína-proteína como ferramentas essenciais para transmitir o sinal.

São várias as etapas de sinalização intracelular que ocorrem desde a ligação da insulina ao seu receptor até à activação do transporte da glucose. O receptor de insulina é uma tirosina quinase que se autofosforila e catalisa a fosforilação de proteínas intracelulares como as proteínas IRS, Shc e Cbl. Após a fosforilação essas proteínas ligam-se a outras moléculas de sinalização através dos seus domínios SH2, resultando na activação de vias de sinalização intracelular como a via da PI 3-quinase, a cascata da MAPK e a activação do TC10 via CAP/Cbl.

Actualmente, a PI 3-quinase (PI3K) é a única molécula intracelular considerada essencial para o transporte de glucose. As proteínas alvo conhecidas dessa enzima são a Akt e as isoformas atípicas da aPKC (ζ e λ). (11)

1.1.4 Desenvolvimento de Resistência à Insulina

Quando pessoas que não têm diabetes, nem resistência à insulina comem uma refeição, os níveis de glucose no sangue aumentam, o que leva o pâncreas a produzir insulina. À medida que as células absorvem a glucose, a glicemia diminui e retorna ao patamar normal. O fígado tem também um importante papel, sendo o reservatório de glucose no corpo, ou seja, permite armazenar reservas de glucose para uso posterior.

No entanto, pessoas cujos tecidos desenvolveram tolerância à insulina, necessitarão de maiores quantidades desta hormona para manter as células energizadas e a glicemia sob controle. A capacidade do pâncreas para aumentar a produção de insulina significa que a resistência à insulina por si só não terá quaisquer sintomas numa primeira fase. Contudo, ao longo do tempo, a resistência à insulina tende a piorar, e as células β pancreáticas que produzem insulina começam a desgastar-se. Eventualmente, o pâncreas deixa de produzir insulina suficiente para superar a resistência das células, o que culminará em níveis mais elevados de glucose no sangue (pré-diabetes) e, em última análise, diabetes tipo 2. (12)

1.1.5 Terapia Farmacológica da Diabetes Tipo 2

Os fármacos hipoglicemiantes orais podem actuar de várias maneiras. Quer seja aumentando as células β pancreáticas e provocando uma maior libertação de insulina, criando uma maior resistência às hormonas que aumentam a glucose, aumentando o

número e a sensibilidade dos receptores de insulina, aumentando a glicogénese ou promovendo o uso de glucose nos tecidos. Para além dos efeitos hipoglicemiantes, alguns fármacos possuem também outras actividades, nomeadamente, a eliminação de radicais livres e a correcção de distúrbios metabólicos de lípidos e proteínas.

No entanto, estes e outros fármacos que reduzem a glicemia possuem também efeitos colaterais, incluindo hipoglicemia grave, acidose láctica, lesão celular idiossincrática, déficite neurológico permanente, desconforto digestivo, dor de cabeça e tonturas (12).

As sulfonilureias e as biguanidas são os grupos de tratamento tradicionais de escolha para a DM tipo 2 . (13)

A metformina em conjunto com alterações no estilo de vida é a primeira linha de tratamento na DM2. A metformina é uma biguanida e não modifica a secreção de insulina. Actua reduzindo a produção hepática de glucose e aumentando a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina. A metformina actua na presença de insulina endógena, pelo que, à semelhança das sulfonilureias, só são eficazes em diabéticos com pâncreas endócrino ainda funcionando.

A metformina pode ser utilizada em associação com a maioria dos outros fármacos para a diabetes (incluindo a insulina).

Os sintomas gastrointestinais são os efeitos secundários mais comuns da metformina. Alguns desses efeitos são: sabor alterado na boca, inchaço abdominal, náuseas, anorexia leve e diarreia. Começar a terapêutica com uma dose pequena e aumentar gradualmente a dose pode reduzir o risco de intolerância gastrointestinal à metformina. (14)

Tanto as sulfonilureias (SU) como a nateglinida são secretagogos de insulina, uma vez que ambos estimulam a secreção de insulina a partir das células das ilhotas pancreáticas, reduzindo assim os níveis de glucose no sangue.

A classe das sulfonilureias engloba fármacos como a glibenclamida, gliclazida, glimepirida e glipizida.

A hipoglicemia é o efeito colateral mais comum das SU, especialmente, em pacientes com insuficiência renal, cardíaca ou hepática. Um ligeiro aumento de peso também é comum.

A resistência à insulina e falha das células β pancreáticas, pode ser tratada com glitazonas - fármacos sensibilizadores de insulina que têm como alvo o receptor

ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR) γ . Estes fármacos aumentam a sensibilidade à insulina no tecido adiposo, músculo e fígado. As 3 glitazonas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona) ativam o (PPAR) γ . No entanto, a pioglitazona também possui alguma actividade sobre o (PPAR) α , este fenómeno pode explicar algumas diferenças nos efeitos secundários destes fármacos. (14)

Dentro deste grupo, a pioglitazona é a única que ainda é utilizada na terapêutica. De acordo com o Infarmed: “a rosiglitazona foi usada na Europa durante alguns anos mas devido aos graves eventos cardiovasculares que provocou foi retirada da terapêutica. Também a troglitazona foi usada nos E.U.A. mas devida à sua elevada toxicidade hepática deixou de ter interesse clínico.”

As glitazonas têm sido também associadas à retenção de líquidos, aumento de peso, anemia ligeira e densidade mineral óssea reduzida com risco aumentado de fracturas ósseas periféricas, especialmente em mulheres. A pioglitazona já foi retirada de alguns países europeus após o lançamento de um estudo retrospectivo de 3 anos que associava a pioglitazona com um maior risco de cancro da bexiga. (14)

Os níveis de glucose no sangue são muito afetados pelos hidratos de carbono presentes nos alimentos. Estes são decompostos pelas ações da α -glucosidase e da α -amilase, que são enzimas digestivas. Portanto, para prevenir ou tratar a obesidade e a diabetes, é muito importante desenvolver inibidores para controlar a atividade dessas enzimas. (15)

A acarbose, que foi isolada a partir do género Actinoplanes, é o inibidor da α -glucosidase e da α -amilase mais conhecido (16). No entanto, apresenta algumas limitações, graças aos seus vários efeitos colaterais devido à forte inibição da α -amilase pancreática. As principais desvantagens são: distensão abdominal, flatulência e diarreia, uma vez que a forte inibição da α -amilase pancreática resulta numa fermentação bacteriana anormal de carboidratos não digeridos no cólon. (17)

As gliptinas (alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina e vildagliptina) são fármacos inibidores da dipeptidil peptidase - 4 (DPP4). De acordo com o Infarmed, “as gliptinas são uma classe inovadora de agentes orais para tratamento da DM2. (...) A enzima DPP-4 reduz as incretinas, hormonas que fazem parte de um sistema endógeno regulador da homeostasia da glucose; são segregadas pelas células endócrinas do epitélio do íleon, estimulam a síntese e a secreção da insulina, inibem a secreção de glicagina ou glucagom e preservam a função das células β pancreáticas. As gliptinas

aumentam os níveis das incretinas, revelam-se eficazes no controlo da glicemia e na hemoglobina glicosilada, diminuem os níveis de triglicéridos nos doentes diabéticos, não provocam hipoglicemia e são bem toleradas.” Embora efeitos gastrointestinais secundários com estes fármacos sejam muito menos comuns, as gliptinas têm sido associados ao desenvolvimento de dores de cabeça e podem aumentar ligeiramente o risco de infecções nasofaríngeas e urinárias. (16)

Embora a DM2, cause por si só uma resposta inflamatória inadequada, demonstrou-se que o uso prolongado de terapia antidiabética oral, como sulfonilureias (glibenclamida) e biguanidas (metformina), agrava ainda mais esta situação. É, portanto, importante ressaltar a necessidade urgente de novas terapias de longo prazo para a DM2 que não visem apenas a via de sinalização da insulina, mas que também modulem as suas vias inflamatórias. (7)

Há, portanto, uma necessidade de procurar medicamentos seguros, mais acessíveis e amplamente disponíveis ou que sejam fáceis de produzir. Investigar a eficácia das plantas usadas tradicionalmente para o tratamento da DM2 é um dos caminhos. (18), (19)

1.1.6 As plantas medicinais no tratamento da diabetes tipo 2

A OMS estima que cerca de 80% das populações que vivem em países em desenvolvimento dependem quase exclusivamente da medicina tradicional para os seus cuidados de saúde primários. No entanto, apenas uma minoria de plantas medicinais tradicionalmente utilizadas foram avaliadas farmacológica, química e toxicologicamente. (13)

No tratamento da DM2, as plantas medicinais utilizadas tradicionalmente caracterizam-se pela sua diversidade de acções. Nos últimos anos, os estudos dos mecanismos moleculares de plantas utilizadas na medicina tradicional e de alguns dos seus constituintes marcadores para melhorar a resistência à insulina na DM2 aumentou gradualmente. (9)

Os compostos fenólicos, são um amplo grupo de moléculas que se encontram abundantemente nas plantas. Com base na sua estrutura e na forma como os anéis polifenólicos se ligam entre si são classificados entre outros em flavonóides, taninos e estilbenos e têm sido reconhecidos pelas suas propriedades benéficas para a saúde, que

incluem a eliminação de radicais livres, inibição de enzimas hidrolíticas e oxidativas, acção anti-inflamatória e potencial antidiabético (2)

1.2 Resultados

1.2.1 *Cayratia trifolia*

Família: Vitaceae

Parte da planta utilizada: Raiz

Constituintes marcadores identificados: Beta-sitosterol e o estigmasterol

Esta planta é nativa da Índia, Ásia e Austrália. São várias as partes da planta que apresentam propriedades medicinais. Nalgumas regiões da Índia, as raízes são utilizadas como tratamento da DM2.

S. Mohammed *et al* (2) realizaram um estudo com o objectivo de avaliar a actividade antidiabética e antioxidante do extracto da raiz de *Cayratia trifolia* (*C. trifolia*), de forma a validarem cientificamente o uso tradicional desta planta nalgumas regiões da India. Para realizar este estudo foram feitos dois tipos de ensaios, um ensaio *in vitro* e um ensaio *in vivo*.

O ensaio *in vitro* consistiu na avaliação de: 1) actividade inibitória da α amilase; 2) grau de glicação não enzimática da hemoglobina e 3) absorção de glucose em células de levedura .

No ensaio *in vivo*, induziu-se diabetes em ratos através de uma única injeção intraperitoneal de estreptozotocina. Os ratos foram distribuídos por 6 grupos, sendo cada grupo constituído por 6 ratos. Os grupos A e B apenas recebiam soro fisiológico, o grupo C recebia metformina em solução salina na dose de 10 mg/kg. Os grupos D, E e F receberam extracto etanólico da raiz de *C. trifolia* em solução salina, nas respectivas concentrações 50, 250 e 500 mg / kg.

Verificou-se que a diminuição da glicemia é dependente da dose. No grupo F (500 mg/kg) a glicemia diminuiu de um valor de 312,70mg/dl para 178,96 mg/dl, depois da administração oral do extracto etanólico de *C. trifolia* durante 21 dias. Também se observou que a recuperação dos níveis de insulina era visível, verificando-se uma elevação maior no grupo F (500 mg/kg).

A actividade antioxidante da planta foi também avaliada *in vivo*, nos tecidos do fígado e do rim, avaliou-se as actividades da superóxido dismutase, catalase e o nível de glutathione nos ratos normais, diabéticos e tratados.

S. Mohammed *et al* (2) realizaram também estudos de toxicidade aguda. O estudo foi realizado administrando extracto etanólico da raiz de *C. trifolia* (100-1000 mg / kg) em diferentes grupos, sendo cada grupo composto por 6 animais. Após a administração da dose, observou-se o peso corporal, a aclimatização, o comportamento e a mortalidade durante 7 dias.

Para caracterizar os constituintes do extracto de *C. trifolia*, recorreu-se à cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa e à análise cromatográfica. O beta-sitosterol e o estigmasterol foram identificados como constituintes marcadores com potente efeito antidiabético, antioxidante e anti-hiperlipidémico.

A diabetes tem tendência para agravar o perfil lipídico. Verificou-se que os parâmetros TG, LDL, VLDL, estavam significativamente aumentados nos ratos diabéticos. No entanto, os ratos que receberam o extracto etanólico da raiz de *C. trifolia* demonstraram reverter o aumento destes parâmetros.

O tratamento dos ratos com o extracto etanólico de *C. trifolia* restaurou significativamente o equilíbrio redox.

A estreptozotocina não é apenas uma toxina específica das células β pancreáticas, mas também facilita a geração de espécies reactivas de oxigénio (ROS) o que resulta num desequilíbrio redox e contribui para o aparecimento de diabetes. A notável melhoria nos níveis de glucose sérica e de insulina em função do tratamento com esta planta podem ser atribuídos à sua forte actividade antioxidante e potenciação do efeito da insulina.

1.2.2 *Averrhoa bilimbi* Linn.

Família: Oxalidaceae

Parte da planta utilizada: Fruto

Constituintes marcadores identificados: Quercetina

A. bilimbi é amplamente cultivada na Índia, Indonésia, Sri Lanka, Bangladesh, Mianmar, Malásia e América Central e do Sul .

A planta inteira é utilizada no tratamento da tosse, constipações, comichão, reumatismo, tosse convulsa e hipertensão. Tradicionalmente, os seus frutos são utilizados no tratamento da diabetes.

Os frutos são muito azedos e são utilizados na produção de vinagre, pickles, geleias e na confecção de pratos no sul da Índia. Os frutos de *Averrhoa bilimbi* Linn (*A. Bilimbi*) têm um alto conteúdo de oxalato solúvel. Assim como outros frutos ricos em oxalato, pode provocar lesão renal aguda. (20)

S. Kurup *et al* (21), realizaram um estudo *in vivo* para avaliar a actividade hipoglicemiante de *A. Bilimbi*. O ensaio foi realizado com um extracto de acetato de etilo obtido a partir do fruto de *A. Bilimbi*. No ensaio *in vivo*, induziu-se diabetes em ratos através de uma única injeção intraperitoneal de estreptozotocina. Os ratos foram distribuídos por 5 grupos. Grupo I: Controlo normal; Grupo II: Ratos sem diabetes tratados com extracto de *A. Bilimbi* (25 mg/kg peso corporal); Grupo III: Controlo diabético; Grupo IV: Ratos diabéticos tratados com extracto de *A. Bilimbi* ((25 mg/kg peso corporal); Grupo V: Ratos diabéticos tratados com metformina (100 mg/kg de peso corporal).

S. Kurup *et al* (21) observaram que o extracto do fruto de *A. bilimbi* no tratamento de ratos diabéticos deu resultados mais significativos, relativamente aos níveis de marcadores de toxicidade hepática (ALT e AST diminuíram) e de enzimas antioxidantes (aumentaram), do que os observados após tratamento com o medicamento padrão, a metformina. Os níveis séricos de glucose e de HbA1c também diminuíram após administração oral de *A. Bilimbi* em ratos diabéticos, possivelmente, através do aumento da produção de insulina a partir de células β já existentes ou regeneradas. A diminuição dos níveis de HbA1c sugere efeitos benéficos na prevenção da patogénese das complicações diabéticas.

Ratos diabéticos tratados com *A. Bilimbi* apresentaram um fígado menos inflamado e morfologia celular restaurada.

S. Kurup *et al* (21), realizaram também cromatografia de líquidos (HPLC) para identificar os constituintes do extracto de acetato de etilo obtido a partir do fruto de *A. Bilimbi*. A caracterização por HPLC mostrou a presença de um constituinte marcador principal, a quercetina. Estudos anteriores demonstraram que a quercetina possui

propriedades antidiabéticas, aumentando a secreção de insulina a partir das células β pancreáticas.

O GSH é um tripeptido intracelular responsável pela capacidade redutora do citoplasma. O GSH protege as células contra os efeitos tóxicos da peroxidação lipídica. A falta de GSH resulta numa maior peroxidação lipídica. O tratamento com *A. Bilimbi* aumentou o nível de GSH, permitindo a protecção da membrana celular contra os danos oxidativos, regulando o estado redox das proteínas de membrana.

Os peróxidos lipídicos são libertados como resultado dos efeitos tóxicos associados a espécies reactivas de oxigénio (ROS). A medição de TBARS é considerada o marcador mais confiável para avaliar a extensão da peroxidação lipídica. A administração de *A. Bilimbi* restaurou os níveis de TBARS quase à normalidade em ratos diabéticos, indicando o seu efeito citoprotector. (21)

1.2.3 *Rosa rugosa* Thunb

Família: Rosaceae

Parte da planta utilizada: Não especificado

Constituintes marcadores identificados: Polifenóis

Esta planta faz parte da medicina tradicional Uygur, medicina tradicional da zona noroeste da China, e é amplamente utilizada para regular os parâmetros sanguíneos, nutrir o fígado e a vesícula biliar. Possui diversas propriedades biológicas: antioxidantes, anti-inflamatórias, antifadiga, antitumorais, efeito hipoglicemiante e apresenta benefícios nas doenças cardiovasculares.

L. Liu *et al.* (9) realizaram um estudo com o objectivo de avaliar a actividade antidiabética e antioxidante do extracto de *Rosa rugosa* Thunb (*R. Rugosa*). Para realizar este estudo foram feitos dois tipos de ensaios, um ensaio *in vitro* e um ensaio *in vivo*.

O ensaio *in vitro* consistiu na avaliação de: 1) actividade inibitória da α amilase; 2) actividade antioxidante.

No ensaio *in vivo*, induziu-se diabetes em ratos através de uma dieta rica em gordura durante 8 semanas e uma injeção com baixa dose de estreptozotocina. Os ratos foram distribuídos por 6 grupos. Grupo I: Controlo diabético; Grupo II: Controlo diabético tratado com metformina (200mg/kg); Grupo III: Ratos diabéticos tratados com baixa

dose de extracto de *R. rugosa* (37.5 mg/kg); Grupo IV: Ratos diabéticos tratados com dose média de *R. rugosa* (75 mg/kg); Grupo V: Ratos diabéticos tratados com dose elevada de *R. rugosa* (150 mg/kg); Grupo VI: Controlo normal.

A glicemia é o principal indicador da condição diabética e é essencial para avaliar o grau de controlo desta patologia. Antes do tratamento com extracto de *R. rugosa*, a glicemia em jejum dos ratos diabéticos estava acima de 11,1 mmol / L, quatro semanas após o tratamento, observou-se uma melhoria na glicemia em jejum, tanto no grupo tratado com metformina como no grupo tratado com extracto de *R. rugosa*.

A actividade de enzimas antioxidantes como a CAT, T-SOD e GSH-PX encontravam-se diminuídas no fígado do grupo do controlo diabético. Porém, observou-se que o extracto de *R. rugosa* aumentou a quantidade de todas essas enzimas antioxidantes.

A α -glucosidase é responsável por desdobrar os hidratos de carbono complexos em monossacáridos absorvíveis que rapidamente serão absorvidos no intestino delgado. A inibição da actividade da α -glucosidase pode retardar a absorção dos hidratos de carbono e reduzir efectivamente o pico de glucose pós-prandial dos diabéticos, de forma a atingir um nível de glicemia normal. Um dos mecanismos de actuação de *Rosa rugosa* no controlo da diabetes é através da inibição da α -glucosidase.

A administração de *Rosa rugosa* tem a capacidade de reduzir significativamente os níveis de colesterol total e os triglicéridos, em ratos diabéticos.

Os níveis de glicemia reduzem-se, principalmente, através da promoção da síntese de glicogénio, utilização de glucose e da gliconeogénese. O glicogénio pode manter o equilíbrio da glicemia do corpo. O tratamento com *R. rugosa* pode melhorar significativamente a actividade da hexoquinase e aumentar a síntese de glicogénio hepático e glicogénio muscular. A hexoquinase é a enzima que limita o processo de glicólise. O aumento da actividade da hexoquinase pode promover a glicólise e a síntese de glicogénio, o que permite diminuir a glicemia.

O stress oxidativo é uma das principais causas de muitas doenças crónicas, incluindo a diabetes e doenças cardiovasculares. Demonstrou-se também que *R. rugosa* possui uma excelente capacidade antioxidante

Os resultados do estudo demonstraram que esta planta apresenta efeito hipoglicemiante em ratos diabéticos. O efeito é provavelmente alcançado através da via PI3K / AKT e das propriedades antioxidantes da planta. A via de sinalização PI3K desempenha um

papel importante no transporte de glucose, na síntese de glicogénio e está intimamente relacionada com a resistência à insulina e disfunção das células β pancreáticas. O tratamento de ratos diabéticos com *R. rugosa* activou a via de sinalização PI3K, resultando num aumento da síntese de glicogénio e na redução da glucose no sangue. (9)

1.2.4 *Morus alba*

Família: *Moraceae*

Parte da planta utilizada: Fruto

Constituintes marcadores identificados: Polissacáridos

O fruto desta planta é amplamente utilizado na medicina tradicional chinesa para o tratamento da diabetes, tonturas, zumbido, insónia e envelhecimento prematuro, bem como para proteger o fígado e os rins.

Nas últimas décadas, vários estudos têm demonstrado que vários tipos de extractos e compostos de *Morus alba* (*M. alba*) têm excelentes actividades biológicas, tais como efeitos antioxidantes, efeitos antienvhecimento e efeitos imunorreguladores. Os extractos aquosos da casca das raízes e das folhas, conhecidos por conterem polifenóis e polissacáridos, demonstraram actividades anti-hiperglicémicas e anti-hiperlipidémicas.

Y. Jiao *et al.* (3), realizaram um estudo *in vivo* para avaliar a actividade hipoglicemiante do fruto de *M. alba* e focaram-se principalmente nas duas fracções polissacarídeas dos frutos de *M. Alba* : MFP50 e MFP90 que revelaram uma excelente actividade na DM2. No ensaio *in vivo*, induziu-se diabetes em ratos através de uma dieta rica em gordura e uma injeção com baixa dose de estreptozotocina. Os 40 ratos diabéticos que integraram este estudo foram distribuídos por 4 grupos. Grupo I: Controlo diabético; Grupo II: Controlo diabético tratado com metformina (250 mg/kg); Grupo III: Ratos tratados com a fracção MFP50 (400 mg/kg); Grupo IV: Ratos tratados com a fracção MFP90 (400 mg/kg). No final do ensaio, os grupos III e IV apresentaram uma redução de 31,9% e 47,5%, respectivamente, nos níveis de glicemia em jejum comparativamente com o grupo I, o controlo diabético.

A DM2 é caracterizada pela resistência à insulina. Para tratar esta patologia é essencial tratar a resistência à insulina. A resistência à insulina foi avaliada segundo o modelo de

avaliação da homeostase (HOMA-IR). Os valores apresentaram-se reduzidos, o que indica que o MFP50 e MFP90 melhoraram a resistência à insulina em ratos com DM2. Além disso, tanto o MFP50, como o MFP90 repararam as ilhotas pancreáticas em pâncreas hiperplásicos, com resultados melhores do que a metformina. Os polissacáridos MFP50 e MFP90 baixaram os níveis de insulina no sangue.

De acordo com estes resultados, Y. Jiao *et al.* (3), concluíram que os polissacarídeos do fruto de *M. alba* podem melhorar sensibilidade à insulina e proteger o pâncreas, mas não podem aumentar a secreção de insulina.

1.2.5 *Trigonella foenum-graecum L.*

Família: *Fabaceae*

Parte da planta utilizada: Sementes

Constituintes marcadores identificados: Diosgenina

Esta planta é utilizada na culinária, mas também no tratamento da diabetes em diversas partes do mundo, especialmente na China, no Egito, na Índia e no Médio Oriente.

Estudos em animais demonstraram que os extractos de sementes de *Trigonella foenum-graecum* têm o potencial de retardar a digestão enzimática dos hidratos de carbono, reduzir a absorção gastrointestinal da glucose e, deste modo, reduzir os níveis de glucose pós-prandial. Para além disso, *Trigonella foenum-graecum* estimula a captação de glucose em tecidos periféricos. (22)

Nos humanos, as sementes de *Trigonella foenum-graecum* reduziram de forma aguda os níveis de glucose e insulina pós-prandiais. Além disso, vários estudos clínicos de longo prazo mostraram reduções nos níveis de glucose de jejum, pós-prandial e hemoglobina glicada (HbA1c).

Neelakantan *et al.* (22) efectuaram uma revisão sistemática e metaanálise dos efeitos de *Trigonella foenum-graecum* sobre a homeostase da glucose em ensaios clínicos humanos com base numa pesquisa bibliográfica abrangente. Os autores concluíram que a ingestão de sementes de *Trigonella foenum-graecum* resultou numa redução significativa da glicemia em jejum, e nos níveis de HbA1c, o que sugere que estas sementes podem contribuir para melhorar o controle glicémico. Neelakantan *et al.* (22) conseguiram identificar possíveis explicações para a heterogeneidade dos resultados obtidos nos diversos estudos efectuados. Uma das principais razões apontadas é a

grande variação na dose de Feno-Grego utilizada, variando de 1 g por dia a 100 g por dia de sementes de feno-grego. Outra das razões apontadas é o facto dos suplementos de Feno-Grego serem administrados em diversas formas, por exemplo, sementes de feno-grego em pó ou num extracto hidro-alcólico de sementes.

Uemura *et al.* (23) identificaram a diosgenina, que pertence à classe das saponinas, como um constituinte marcador de *Trigonella foenum-graecum* e observaram que esta actua na diabetes promovendo a diferenciação dos adipócitos e inibindo a inflamação dos tecidos adiposos.

1.2.6 *Brucea javanica*

Família: Simaroubaceae

Parte da planta utilizada: Sementes

Constituintes marcadores identificados: Luteolina, ácido para-hidroxibenzóico, ácido protocatequico, ácido gálico, ácido vanílico

As sementes de *Brucea javanica* (*B. javanica*) também conhecidas como "Melada pahit" na região Indo-Malaia são tradicionalmente usadas para tratar a diabetes.

Ablat *et al.* (24) realizaram um estudo para avaliar a actividade antioxidante, antidiabética e antiinflamatória das sementes de *B. javanica*. Para realizar este estudo foram feitos dois tipos de ensaios, um ensaio *in vitro* e um ensaio *in vivo*.

Para além dos ensaios *in vivo* e *in vitro*, Ablat *et al.* (24) analisaram também a composição química do extracto de *B. javanica*. O ensaio foi realizado com um extracto de acetato de etilo obtido a partir das sementes fruto de *B. javanica*.

No ensaio *in vivo*, induziu-se diabetes em ratos através de uma injeção com estreptozotocina e nicotinamida. Os ratos foram distribuídos por grupos 5 grupos. Grupo I: Controlo não diabético; Grupo II: Controlo diabético; Grupo III: Ratos tratados com extracto de *B. javanica* (25 mg/kg) ; Grupo IV: Ratos tratados com extracto de *B. javanica* (50mg/kg); Grupo V: Ratos tratados com glibenclamida (10 mg/kg). O ensaio *in vivo* decorreu durante 28 dias.

As doses do extracto de *B. javanica* (25 mg/kg e 50 mg/kg) foram seleccionadas tendo em conta os estudos de toxicidade oral aguda previamente realizados.

O ensaio *in vitro* consistiu na avaliação da actividade inibitória da α amilase.

Ablat *et al.* (24) observaram que o tratamento com o extracto de *B. Javanica* (25 e 50 mg/kg) e com glibenclamida (10 mg/kg) em ratos com DM2, uma vez por dia, durante 28 dias, reduziu os níveis de glicemia em jejum comparativamente com o primeiro dia. A redução da glicemia em jejum foi de 29,78% e 44,77% nos grupos tratados com extracto das sementes de *B. javanica* (25 e 50 mg/kg), grupo III e grupo IV, respectivamente. A redução da glicemia em jejum no grupo tratado com glibenclamida (10 mg/kg) foi de 45,44%.

O metabolismo lipídico, que se encontrava anormal nos ratos diabéticos, foi restaurado ao normal após tratamento com *B. Javanica*.

B. javanica causou uma redução significativa nos níveis séricos de TNF- α , IL-6 e IL-1 β que se encontravam elevados nos ratos diabéticos. O TNF- α é uma citocina pro-inflamatória associada à resistência à insulina. TNF- α e IL-6 podem causar resistência à insulina, ao suprimir a expressão do substrato do receptor de insulina -1 (IRS-1) e do GLUT-4 através da activação da via NF-KB. A IL-1 β inibe a sinalização do IRS-1, promovendo a resistência à insulina. Por conseguinte, a redução significativa de TNF- α , IL-6 e IL-1 β através do tratamento com *B. javanica* pode considerar-se como um resultado benéfico do seu efeito anti-inflamatório.

Na diabetes, a capacidade do fígado para armazenar o glicogénio encontra-se prejudicada devido à falta de insulina ou à resistência à insulina. Esta situação encontra-se, frequentemente, relacionada com a maior actividade da glicogénio fosforílase. Para avaliar o efeito de *B. Javanica* no metabolismo do glicogénio hepático, o conteúdo de glicogénio foi medido. Observou-se que antes do tratamento, tanto o glicogénio como a insulina estavam diminuídos. Depois do tratamento com *B. Javanica*, os níveis de glicogénio hepáticos foram restaurados, o que indica que o mecanismo anti-hiperglicémico desta planta pode dever-se a um melhor metabolismo do glicogénio hepático e a um aumento na secreção de insulina pelas células β pancreáticas.

Ablat *et al.* (24) isolaram 7 compostos diferentes das sementes de *B. javanica*: luteolina, ácido para-hidroxibenzóico, ácido protocatequico, ácido gálico, ácido vanílico, bruceina D e bruceina E. Todos os compostos foram testados em relação à sua capacidade de inibição da α -glucosidase. A luteolina foi identificada como o inibidor mais potente da enzima α -glucosidase.

1.2.7 *Cassia auriculata*

Família: Caesalpiniaceae

Parte da planta utilizada: Flor

Constituintes marcadores identificados: Compostos polifenólicos

Cassia auriculata (*C. Auriculata*) é uma planta que tem sido amplamente utilizada para tratar a diabetes na medicina tradicional Ayurveda.

Várias partes desta planta são utilizadas para tratar doenças, nomeadamente, infecções helmínticas, doenças oculares, da pele e diabetes. *C. Auriculata* também é um dos principais componentes da bebida ‘‘*kalpa herbal tea*’, que é amplamente consumida por pessoas que sofrem de diabetes mellitus, obstipação e doenças do trato urinário. (25)

Vários estudos relataram os efeitos benéficos da utilização prolongada de *C. Auriculata*. Outros efeitos benéficos, também relatados para esta planta, incluem actividade antibacteriana e antifúngica, efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e propriedades antioxidantes.

C. Auriculata reduz a glicemia ao melhorar a utilização da glucose, aumentando a glicólise. Além disso, demonstrou-se que *C. Auriculata* impede a danificação da membrana induzida pela peroxidação lipídica.

Mohd Fauzi *et al* (7), propõem com base numa análise *in silico* e *in vivo* que *C. Auriculata* medeia o metabolismo da glucose e dos lípidos através da via de sinalização: PI3K, o que leva à secreção de insulina e a uma maior sensibilização dos tecidos periféricos.

Recorrendo ao ensaio *in silico*, Mohd Fauzi *et al* (7) previram a probabilidade dos polifenóis presentes em *C. Auriculata* interagirem com alvos proteicos relacionados com a via de sinalização da insulina.

No ensaio *in vivo*, a DM2 foi induzida através da administração intraperitoneal de nicotinamida e estreptozotocina. Os ratos foram divididos aleatoriamente em 6 grupos: Grupo I: Controle não-diabético; Grupo II: Controle DM2; Grupo III: Metformina a 100 mg/kg como controle terapêutico; Grupos IV, V e VI administrados com extractos de polifenóis de *C. Auriculata* a 25, 50 e 100 mg/kg. O tratamento com *C. Auriculata*

foi efectivo nas 3 concentrações testadas, em todos os parâmetros medidos, num nível comparável ao do padrão metformina.

Tanto a gluconeogénese como a glucogenólise resultam na formação de glucose-6-fosfato que tem de ser hidrolisada pela enzima glucose 6-fosfatase antes de ser libertada como glucose na circulação. A análise *in vivo*, mostrou que os grupos tratados com *C. Auriculata* fizeram uma regulação negativa do gene da G6PC. O que indica que *C. Auriculata* controla tanto a gluconeogénese, como a glucogenólise.

C. Auriculata melhora a absorção de glucose e a expressão dos transportadores de glucose, em particular, através da regulação positiva de GLUT2 e GLUT4.

C. Auriculata aparenta ser uma terapia atraente a longo prazo para a DM2, mesmo em doses relativamente baixas.

C. Auriculata aparenta ter também uma acção na via de sinalização PPAR- γ , uma vez que todos os grupos tratados com esta planta mostraram uma activação significativa de PPAR- γ no fígado em comparação com o controle. A via PPAR- γ encontra-se envolvida em várias actividades-chave, nomeadamente, nas vias de sinalização inflamatória mediadas pelo NF- κ B - que regula negativamente as citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IFN- γ) -, na regulação do nível dos ácidos gordos livres e na regulação do GLUT-4 no metabolismo lipídico.

A diversidade das propriedades benéficas de *C. Auriculata* sugere que os seus efeitos não se devem exclusivamente à interacção com alvos proteicos específicos, mas que também se devem às propriedades físico-químicas dos polifenóis

1.2.8 *Artemisia indica* linn

Família: *Asteraceae*

Parte da planta utilizada: Partes aéreas

Constituintes marcadores identificados: Carnosol

A *Artemisia indica* linn (*A. Indica*) encontra-se geograficamente no nordeste do Paquistão e nalgumas regiões frias da Ásia.

Várias espécies do género *Artemisia* fazem parte da medicina tradicional mexicana graças às suas propriedades anti-hiperglicémicas.

Para validar o uso tradicional da planta *A. Indica* como uma terapêutica antidiabética, W. Ahmad *et al* (26) realizaram um ensaio *in vivo*. Nesse ensaio *in vivo*, a DM2 foi induzida através de uma única injeção intraperitoneal de estreptozotocina. Os ratos foram distribuídos por 5 grupos. Grupo I: Controle não-diabético; Grupo II: Controle DM2; Grupo III: Glibenclamida a 500 µ/kg como controle terapêutico; Grupos IV e V administrados com extractos hidrometanólicos de *A. Indica* nas doses de 200 mg/kg e 400 mg/kg, respectivamente. O ensaio decorreu ao longo de 15 dias.

No ensaio *in vivo* observou-se uma redução da glicemia nos grupos administrados com os extractos de *A. Indica* (200mg/kg e 400mg/kg, respectivamente) de cerca de 477.7 ± 18 e 476.7 ± 53 (no 1º dia) para 244.3 ± 12 e 240.6 ± 10 , no 15º dia do ensaio. No grupo administrado glibenclamida verificou-se uma redução de 460.8 ± 43 para 206.2 ± 40 .

W. Ahmad *et al.* (26) observaram também que, para além, da acção hipoglicemiante, esta planta também era detentora de actividade hipolipediamente.

As células do fígado são destruídas de forma irreversível pela STZ, o que leva à libertação de diversas enzimas no sangue: SGPT, SGOT e ALP. A elevação dos níveis séricos destas enzimas sugere dano hepático. Verificou-se que o extracto de *A. Indica* reduziu significativamente as actividades destas enzimas, revelando um efeito hepatoprotector. (26)

Khan *et al.* (27), identificaram o carnosol como um dos constituintes marcadores identificados de *A. Indica* e observaram que este constituinte levou ao aumento da restauração parcial e causou hiperplasia das células β do pâncreas. Esta regeneração e hiperplasia das células β pancreáticas pode dever-se à prevenção da formação de radicais livres pelo carnosol, uma vez que este composto demonstrou reduzir a produção de espécies reactivas de oxigénio, aumentando o nível de enzimas antioxidantes. O que pode limitar as complicações microvasculares e macrovasculares induzidas pela hiperglicemia.

1.2.9 *Trichosanthes kirilowii*

Família: *Cucurbitaceae*

Parte da planta utilizada: Raízes

Constituintes marcadores identificados: Proteínas

Trichosanthes kirilowii (*T. kirilowii*) é um membro da família *Cucurbitaceae*. As plantas da família *Cucurbitaceae* são cultivadas em todo o mundo. São utilizadas como vegetais, mas também como medicamentos. Extractos de algumas plantas desta família, como *Momordica charantia*, *Cucurbita maxima* e *Cucumis sativus*, têm sido utilizados no tratamento da diabetes na Ásia, América do Sul, Índia e África Oriental. Verificou-se inclusive que a administração oral do extracto de abóbora diminui significativamente a glicemia de pacientes diabéticos através do aumento da secreção de insulina, aumento da massa de células β e inibindo a α -amilase e α -glucosidase.

T. kirilowii é tradicionalmente utilizada no tratamento da diabetes na medicina tradicional chinesa. Este tipo de medicina já é praticado há milhares de anos na China e no Extremo Oriente, e desempenha um papel essencial nos cuidados de saúde. A raiz de *T. kirilowii* é descrita pela primeira vez no livro *Tujing Bencao* ((Materia Médica Ilustrada) há 950 anos atrás. Entre as plantas medicinais chinesas mais utilizadas em pacientes diabéticos no Taiwan, *T. Kirilowii* é a mais frequentemente prescrita.

O extracto da raiz de *T. Kirilowii* é rico em triterpenóides e apresenta actividades anti-inflamatórias. Em associação com outras plantas, *T. Kirilowii* exhibe também propriedades antiartríticas, anti-inflamatórias e ajuda na produção de fluidos corporais e na resolução do inchaço. Por estas razões, *T. Kirilowii*, é normalmente prescrita na medicina tradicional chinesa para pacientes com diabetes, tosse, abscessos mamários e na inflamação.

Lo *et al.* (28), constataram também que *T. Kirilowii* é utilizada em vários distúrbios endócrinos para além da diabetes mellitus, nomeadamente, na disfunção ovariana.

As proteínas são os principais constituintes num extrato aquoso de plantas.

Lo *et al.* (28) analisaram o extracto aquoso de *T. Kirilowii* e descobriram uma nova proteína que se encontrava presente no extracto em quantidade significativa. Os autores constataram ainda que esta proteína interagiu com o receptor da insulina, estimulou a

actividade da quinase do receptor da insulina e aumentou a depuração da glucose nos ratos diabéticos.

1.2.10 Securigera securidaca

Família: Fabaceae

Parte da planta utilizada: Sementes

Constituintes marcadores identificados: Glicosídeos cardíacos

Securigera securidaca (*S. securidaca*) é uma planta nativa do Irão. As sementes de *S. securidaca* são tradicionalmente usadas no sul do Irão para controlar a diabetes. Nos últimos anos, o uso tradicional desta planta tornou-se conhecido em todo o país e as sementes estão agora amplamente disponíveis em quase todos os mercados locais. O uso de *S. securidaca* como terapêutica antidiabética não é exclusivo do Irão, já que o consumo desta planta, tendo em vista a mesma finalidade terapêutica, também foi relatado na Índia e no Egito.

As sementes de *S. securidaca* também são detentoras de outras actividades farmacológicas. Nomeadamente de propriedades hipolipidémicas, crono trópicas, gastro protectoras, anti nociceptivas, antiepilépticas e citotóxicas.

Os flavonóides e as cumarinas são os principais constituintes das partes aéreas, enquanto derivados de cardenólidos e dihidrobenzofurano fazem parte da constituição das sementes.

São vários os metabolitos secundários de plantas que apresentam propriedades antidiabéticas, os glicosídeos cardíacos são um dos muitos exemplos possíveis.

Tofighi *et al.* (29), realizaram um estudo *in vivo* para avaliar a actividade hipoglicemiante das sementes de *S. Securidaca*. No ensaio *in vivo*, induziu-se diabetes em ratos através de uma única injeção intraperitoneal de estreptozotocina. Os ratos foram distribuídos por 12 grupos, sendo cada grupo constituído por 6 ratos. Grupo I: Controlo normal; Grupo II: Controlo diabético ; Grupo III: Controlo positivo com NPH insulina (12.5 IU/kg); Grupo IV: Controlo positivo com glibenclamida (3 mg/kg); Grupo V: Tratamento com fracção metanólica do extracto de *S. securidaca* (100mg/kg); Grupo VI: Tratamento com fracção metanólica do extracto de *S. securidaca* (200mg/kg); Grupo VII: Tratamento com fracção metanólica do extracto de *S. securidaca* (300mg/kg); Grupo VIII: Tratamento com fracção metanólica do extracto

de *S. securidaca* (400mg/kg); Grupo IX: Tratamento com fracção metanólica do extracto de *S. securidaca* (500mg/kg); Grupo X: Tratamento com fracção clorofórmica do extracto de *S. securidaca* (300mg/kg); Grupo XI: Tratamento com fracção clorofórmica do extracto de *S. securidaca* (400mg/kg); Grupo XII: Tratamento com fracção clorofórmica do extracto de *S. securidaca* (600mg/kg).

Tofighi *et al.* (29) observaram que a actividade das fracções metanólicas do extracto de *S. securidaca* entre 100 e 500 mg/kg proporcionavam uma redução da glicemia dependente da dose e comparável à glibenclamida. As fracções metanólicas do extracto de *S. securidaca* nas doses de 400 e 500 mg/kg proporcionaram uma resposta hipoglicemiante comparável à insulina. Curiosamente, o início da ação (início da redução da glicemia) nos grupos tratados com a fracção clorofórmica do extracto de *S. securidaca* ocorreu 1 hora após o tratamento, enquanto a glibenclamida demonstrou um efeito semelhante após 6 h.

Tofighi *et al.* (29) constataram também que o efeito hipoglicémico desta planta se deve ao aumento da secreção de insulina, uma vez que os níveis de insulina dos ratos diabéticos aumentaram significativamente e tornaram-se comparáveis com os níveis dos animais saudáveis.

Tofighi *et al.* (29) fizeram também uma análise química aos constituintes de *S. securidaca* e isolaram três glicosídeos cardíacos da planta..

Um dos glicosídeos cardíacos identificados nesta planta, demonstrou inibição da actividade enzimática das proteínas de membrana Na⁺/K⁺ ATPase numa gama de concentrações de 10⁻⁹-10⁻⁶ mol / l. A actividade encontrava-se entre a da ouabaína e a da digitoxina

Através da sua actividade ionotrópica positiva, os glicosídeos cardíacos possuem a capacidade de aumentar a contractilidade das fibras musculares cardíacas. Entre os possíveis efeitos tóxicos causados pelos glicosídeos cardíacos, as arritmias cardíacas são os mais importantes.

O aumento dos níveis de insulina pode ser uma das razões aparentes para a falta de toxicidade dos glicosídeos cardíacos em ratos diabéticos, uma vez que a insulina demonstrou interagir directamente com Na⁺/K⁺ ATPase, protegendo contra a toxicidade cardíaca. No entanto, são necessários mais estudos para comprovar a eficácia e a falta de toxicidade desta planta no músculo cardíaco. (29)

1.2.11 *Pistachia lentiscus*

Família: Anacardiaceae

Parte da planta utilizada: Folhas

Constituintes marcadores identificados: Compostos fenólicos - ácido gálico, ácido cafeico, ácido vanílico e vestígios de ácido tânico, riboflavina e ácido cumárico

A planta *Pistachia lentiscus* (*P. Lentiscus*) encontra-se distribuída geograficamente por algumas regiões do Mediterrâneo. Esta planta tem uma longa tradição na medicina popular que data dos tempos da Grécia Antiga. Graças às suas propriedades terapêuticas, nomeadamente, aos seus efeitos antifúngicos, antibacterianos, antioxidantes e anti proliferativos, esta planta tem vindo a ser utilizada internacionalmente.

Na Argélia, as folhas de *P. lentiscus* são amplamente utilizadas na medicina tradicional para atenuar a hiperglicemia causada pela DM2, mas não só. As folhas de *P. lentiscus* também foram utilizadas para fins tão diversos como, purificar água e aumentar o tempo de conservação de vários alimentos, mas também no tratamento de várias doenças como asma, úlceras, diarreia, inflamação, eczema e infecções da garganta.

Cherbal et al. (30), avaliaram o perfil cromatográfico de *P. lentiscus*. A análise cromatográfica desta planta revelou que o seu extracto tinha um alto teor de moléculas polares, mas também de menos polares e mostrou picos correspondentes ao ácido gálico, ácido cafeico, ácido vanílico e vestígios de ácido tânico, riboflavina e ácido cumárico.

Cherbal et al. (30) para além de avaliaram quimicamente *P. lentiscus*, também realizaram um ensaio *in vitro* e um ensaio *in vivo*, com o objectivo de avaliar a actividade antidiabética e antioxidante do extracto das suas folhas..

O ensaio *in vitro* consistiu na avaliação de: 1) actividade inibitória da α amilase; 2) actividade da sucrase e 3) absorção de glucose em células de levedura.

No ensaio *in vivo*, induziu-se diabetes em ratos através de uma única injeção intraperitoneal de 150 mg / kg com aloxana. Os ratos foram distribuídos por 4 grupos. Grupo I: Controlo não diabético; Grupo II: Controlo diabético; Grupo III: Ratos diabéticos administrados extracto de *P. lentiscus* (300 mg/kg); Grupo IV: Ratos diabéticos administrados glibenclamida (2,5 mg/kg)

Duas semanas após o tratamento com extracto de *P. lentiscus*, os níveis de glucose no sangue dos ratos diabéticos diminuíram significativamente.

Os dados obtidos por Cherbal et al. (30), indicam que o extracto de *P. lentiscus* aumenta significativamente os níveis de insulina plasmática. Este efeito poderá dever-se à presença de constituintes naturais que estimulam a secreção de insulina ou que protegem as células β funcionais intactas de uma deterioração adicional, de forma a que estas permaneçam activas e continuem a produzir insulina.

Como mencionado anteriormente, a análise cromatográfica de *P. lentiscus* revelou que o ácido cafeico é um dos componentes activos do extracto desta planta. Foram reportadas inúmeras propriedades benéficas deste ácido na diabetes. Nomeadamente, a preservação das células β e o efeito anti-degenerativo que exerce nas ilhotas pancreáticas e o aumento da utilização da glucose hepática aumentando a actividade da glucoquinase (que catalisa a fosforilação da glucose em glucose-6-fosfato, diminuindo a libertação hepática de glucose). O ácido cafeico também aumenta a expressão da proteína GLUT4 no tecido adiposo. Este transportador de membrana insulino-sensível medeia a absorção de glucose estimulada pela insulina nos adipócitos, evitando a resistência à insulina. O ácido cafeico inibe ainda as actividades da α -amilase e da α -glucosidase no tracto gastrointestinal. Os inibidores da α -amilase pancreática retardam a digestão dos hidratos de carbono, reduzindo a glicemia pós-brandial.

O ácido vanílico, que também está presente no extracto de *P. Lentiscus*, actua na hiperglicemia e na hiperlipidemia aliviando a resistência hepática à insulina. Porém, o mecanismo subjacente ainda não foi identificado.

A diabetes está associada a alterações profundas nos níveis de colesterol, triglicéridos e no perfil de lipoproteínas, o que aumenta o risco de doença cardíaca coronária. A administração contínua do extracto de *P. lentiscus* resultou numa melhoria significativa do perfil lipídico dos ratos diabéticos. Sabe-se que a glicemia é um factor determinante da VLDL plasmática e dos triglicéridos, pelo que o forte efeito hipolipidémico de *P. lentiscus* também pode ser mediado pela melhoria da glicemia. (30)

1.2.12 *Astilboides tabularis*

Família: *Saxifragaceae*

Parte da planta utilizada: Folhas

Constituintes marcadores identificados: Compostos polifenólicos – bergenina, catecol, pirogalol, ácido gálico, kaempferol, quercetina, quercitrina e hiperósido

Astilboides tabularis (*A. Tabularis*), também chamada de *Da yezi* ou *Foye Cao* pelos habitantes locais, é uma planta que se encontra distribuída, principalmente, no nordeste da China. As folhas macias de *A. Tabularis* servem como vegetal, mas também como chá. Para além da sua utilização como alimento, já há muito tempo que os habitantes locais também utilizam o chá desta planta como uma terapia hipoglicemiante auxiliar.

Algumas plantas medicinais da família *Saxifragaceae*, como *Saxifraga stolonifera*, *Astilbe chinensis* e *Bergenia purpurascens*, demonstraram compartilhar uma diversidade de actividades anti-inflamatórias.

De acordo com a pesquisa bibliográfica que efectuei, Liu *et al.* (31) foram os primeiros a efectuar um estudo que demonstra as actividades antidiabéticas de *A. Tabularis*. Os resultados obtidos mostram que esta planta tem um efeito hipoglicémico significativo e que possui actividade antioxidante.

Liu *et al.* (31) efectuaram um estudo para avaliar a actividade antidiabética de *A. Tabularis*. Nesse estudo realizaram um ensaio *in vivo* e analisaram quimicamente, os principais constituintes de *A. Tabularis*, por HPLC.

Liu *et al.* (31) isolaram e purificam oito compostos polifenólicos a partir de *A. Tabularis*, incluindo uma isocumarina, três fenólicos e quatro flavonóides. Estes compostos foram classificados como bergenina, catecol, pirogalol, ácido gálico, kaempferol, quercetina, quercitrina e hiperósido.

No ensaio *in vivo*, a diabetes foi induzida em ratos através de uma única injeção intraperitoneal de epinefrina (modelo experimental para simular a hiperglicemia) ou com uma injeção de aloxana na veia caudal (modelo experimental para simular a diabetes tipo II). O ensaio foi realizado com um extracto aquoso das folhas de *A. Tabularis*. As doses de extracto aquoso utilizadas no ensaio foram de 300mg/kg e 600mg/kg.

Pesquisas recentes demonstraram que os flavonóides são agentes antidiabéticos muito promissores e que a estrutura da flavona parece ter um efeito antidiabético por si só. (32) Além disso, flavonóides, como o kaempferol, quercetina, quercitrina e o hiperósido, também são detentores de um efeito antidiabético significativo. (33)

O stresse oxidativo é geralmente aceite como um factor determinante no desenvolvimento de resistência à insulina e de complicações da diabetes. Estudos demonstraram que o stress oxidativo prejudica a secreção pancreática de insulina nas célula β e interfere com a via de sinalização da insulina, acelerando assim a progressão do estado de resistência à insulina para diabetes tipo II.

São vários os estudos que demonstraram que os compostos fenólicos têm forte actividade antioxidante. O composto bergenina, uma dihidroisocumarina isolada das folhas de *A. tabularis*, já demonstrou em estudos anteriores possuir fortes efeitos antioxidantes. Deste modo, acredita-se que o efeito benéfico desta planta no tratamento da diabetes seja provavelmente através do seu efeito antioxidante.

A actividade antioxidante dos flavonóides e dos compostos fenólicos tem sido um tema bastante explorado por alguns cientistas. Já foram realizados estudos que relacionam a estrutura química do composto com a sua actividade. Os investigadores dessa pesquisa descobriram que os grupos hidroxilo do anel B, são mais activos do que os do anel A e são também os principais locais antioxidantes dos flavonóides. A habilidade de eliminação de radicais livres está associada ao número de grupos hidroxilo no anel B.

Dos quatro flavonóides que foram isolados a partir desta planta, todos possuem na sua estrutura química, grupos típicos de actividade antioxidante. Assim, pode-se concluir que os flavonóides isolados a partir de *A. tabularis* possuem uma potente actividade antioxidante. Essa actividade antioxidante poderá inclusive promover a regeneração de células β das ilhotas pancreáticas.

Além disso, todos os compostos fenólicos isolados de *A. Tabularis* possuem grupos hidroxilo adjacentes, que é o requerimento necessário para a actividade antioxidante destes compostos.

Em estudos anteriores demonstrou-se também que o ácido gálico, um polifenol bioactivo, bloqueia a hiperglicemia em ratos diabéticos, evitando assim complicações diabéticas e a degradação tecidual. (34).

1.2.13 *Boswellia carterii*

Família: *Burseraceae*

Parte da planta utilizada: Resina

Constituintes marcadores identificados: Ácidos triterpénicos

Vulgarmente apelidada de olíbano. Esta planta é um dos aromáticos mais antigos utilizados pela humanidade. Tem sido utilizada principalmente na medicina tradicional chinesa para aliviar a dor e a inflamação.

Na medicina tradicional, a resina de *Boswellia carterii* (*B. carterii*) é prescrita sozinha ou em combinação com outras plantas no tratamento da diabetes. Historicamente, tem sido utilizada como incenso em cerimónias religiosas e culturais. Actualmente, é amplamente utilizada em cosméticos.

O extracto de *B. carterii* contém ácidos triterpénicos potencialmente activos. A resina desta planta tem vindo a ser utilizada para o tratamento da colite ulcerativa, colite crónica, doença de Crohn e osteoartrite devido aos seus efeitos anti-inflamatórios. (13)

Al-mehdar *et al.* (13), realizaram um ensaio *in vivo* para avaliar a actividade hipoglicémica de *B. carterii*. No ensaio *in vivo*, a diabetes nos ratos foi induzida através de uma única injeção intraperitoneal de estreptozocina e nicotinamida. Os ratos foram divididos em 5 grupos: Grupo I: Controlo normal; Grupo II: Controlo diabético; Grupo III: Ratos tratados com um extracto aquoso de *B. carterii* (100mg/kg); Grupo IV: Ratos tratados com glibenclamida (5 mg/kg); Grupo V: Ratos tratados com metformina (150mg/kg). Observou-se que o grupo tratado com *B. carterii* diminuiu a glicemia de 196.50 ± 6.82 para 125.50 ± 5.8 . Foi uma diminuição significativa. No entanto, verificou-se uma diminuição menor do que nos grupos tratados com glibenclamida, cuja glicemia diminuiu de 193.00 ± 5.62 para 92.00 ± 2.80 .

A actividade hipoglicémica de *B. carterii* pode ser parcialmente atribuída à presença de um triterpeno pentacíclico (derivados do ácido boswellico). (35)

Al-mehdar *et al.* (13), observaram que *B. carterii* produziu uma melhoria significativa na diminuição do peso corporal, na hiperglicemia e na hipoinsulinemia. Outros estudos feitos com outras plantas do mesmo género demonstraram actividades anti glicantes e antioxidantes de *B. sacra*, *B. serrata* e *B. glabra*.

1.2.14 *Cissus rotundifolia*

Família: *Vitaceae*

Parte da planta utilizada: -----

Constituintes marcadores identificados: Triterpenos, glicosídeos, flavonóides, cumarinas e saponinas

Este tipo de planta pode encontrar-se no continente Africano, mas também na Península Arábica, onde é utilizado como vegetal.

Cissus rotundifolia (*C. rotundifolia*) já demonstrou possuir propriedades antidiabéticas e antiparasitárias. No Iémen, as folhas de *C. rotundifolia* são cozinhadas e comidas como um aperitivo, mas também são utilizadas como antipirético no tratamento da malária e da dengue. (13)

A presença de triterpenos, glicosídeos, flavonóides, cumarinas e saponinas pode ser responsável pela actividade hipoglicemiante de *C. rotundifolia*. (36)

Al-mehdar *et al.* (13), realizaram um ensaio *in vivo* para avaliar a actividade hipoglicémica de *C. rotundifolia*. No ensaio *in vivo*, a diabetes nos ratos foi induzida através de uma única injeção intraperitoneal de estreptozocina e nicotinamida. Os ratos foram divididos em 5 grupos: Grupo I: Controlo normal; Grupo II: Controlo diabético; Grupo III: Ratos tratados com um extracto aquoso de *C. Rotundifolia* (100mg/kg); Grupo IV: Ratos tratados com glibenclamida (5 mg/kg); Grupo V: Ratos tratados com metformina (150mg/kg). Observou-se que o grupo tratado com *C. Rotundifolia* diminuiu a glicemia de 203.33 ± 4.61 para 138.50 ± 2.85 . Foi uma diminuição significativa. No entanto, verificou-se uma diminuição menor do que nos grupos tratados com glibenclamida (que reduziu de 193.00 ± 5.62 para 92.00 ± 2.80) e metformina (reduziu de 188.33 ± 4.76 para 100.33 ± 4.07).

Alguns estudos sobre outras plantas do género *Cissus*, nomeadamente *C. verticillata* e *C. Quadragualis* demonstraram as suas propriedades hipoglicémicas e também hipo lipidémicas. As actividades anti-inflamatórias e antioxidantes de *C. rotundifolia* já haviam sido previamente demonstradas. (36)

1.2.15 *Allium cepa*

Família: *Liliaceae*

Constituintes marcadores identificados: Compostos de enxofre- S-metil cisteína | Flavonóides- quercetina

Mais conhecida como cebola, *Allium cepa* é uma planta distribuída globalmente e cultivada em quase todos os países do mundo. A China, a Índia e os Estados Unidos são os seus maiores produtores.

Graças às suas propriedades terapêuticas, a cebola continua a ser utilizada nas doenças do estômago, cólera, infecções da garganta e na hepatite. Farmacologicamente, a cebola é reconhecida como um agente antiasmático, anti-hipertensivo, anti-hiperglicémico e antioxidante. Entre os diversos efeitos benéficos de *Allium cepa*, a actividade hipoglicémica é crucial para a sua importância no tratamento/controlo da DM2.

A substância aloxana é conhecida por causar danos nas ilhotas pancreáticas e no fígado. Recentemente, Ogunmodede *et al* (37), investigaram os efeitos hipoglicémicos, antioxidantes e hepatoprotectores de extractos aquosos de *Allium cepa* em coelhos cuja diabetes foi induzida por uma injeção de aloxana. Como resultado, observaram que *Allium cepa* era capaz de atenuar os distúrbios histológicos no fígado causados pela injeção desta substância tóxica.

Hamid Akash *et al* (38), realizaram uma revisão da literatura com o objectivo de compreender a base molecular desta planta na DM2. Concluíram que as propriedades farmacológicas de *Allium cepa* podem resultar do efeito sinérgico dos vários constituintes presentes nesta planta. *Allium cepa* exerce a sua actividade antidiabética através de múltiplas ações farmacológicas, graças aos seus diversos constituintes marcadores. Os compostos de enxofre, incluindo a S-metil cisteína e os flavonóides, como a quercetina, são os principais responsáveis pela actividade hipoglicémica de *Allium cepa*. A presença destes constituintes ajuda não só a diminuir os níveis de glicemia, mas também os lípidos séricos, o stresse oxidativo e a peroxidação lipídica. A presença desses constituintes leva também a um aumento da actividade enzimática antioxidante e da secreção de insulina .

A quercetina pode potenciar a secreção de insulina em resposta a um aumento da glucose, e protege também as ilhotas pancreáticas contra o dano oxidativo. Sabe-se que

também aumenta a actividade da glucocinase hepática e o número de ilhotas pancreáticas, o que contribui para melhorar a tolerância à glucose.

O composto S-Metil Cisteína Sulfóxido normaliza os níveis de glucose no sangue e de lípidos e ajusta as actividades da hexoquinase hepática, glucose 6-fosfatase e HMG CoA redutase para valores normais.

Hamid Akash *et al* (38), ao fazerem uma revisão da literatura e escreverem um artigo sobre a importância de uma dieta suplementar com cebola na diabetes devido aos seus efeitos hipoglicemiantes, concluíram que *Allium cepa*, independentemente, da forma administrada, quer seja na forma de extractos, óleo, sumo, pó liofilizado ou mesmo cebola crua ou fervida, continua a exercer as suas propriedades antidiabéticas.

1.2.16 *Syzygium jambolanum*

Família: *Myrtaceae*

Parte da planta utilizada: Sementes

Constituintes marcadores identificados: Flavonóides e outros polifenóis

De acordo com a revisão da literatura que Baliga *et al* (39) fizeram, *Syzygium jambolanum* é indiscutivelmente uma das plantas mais estudadas.

Historicamente, esta planta era exclusiva do subcontinente indiano mas, actualmente, encontra-se espalhada por todo o subcontinente asiático, África Oriental, África do Sul, Madagascar e nas regiões mais quentes dos Estados Unidos.

Todas as partes que constituem *Syzygium jambolanum* e, especialmente, as sementes têm uma longa história de utilização na medicina tradicional.

Os frutos são considerados tónicos, adstringentes, úteis nas doenças do baço e diminuem a formação de gases. As frutas e as sementes são usadas para tratar a faringite e algumas infecções fúngicas.

Esta planta é útil no tratamento da diabetes, de acordo com vários sistemas de medicina tradicionais, nomeadamente, Ayurveda, Unani, Siddha, Srilanquiano e Tibetano.

Desde séculos atrás que *Syzygium jambolanum* é utilizada para tratar a diabetes. Os estudos científicos realizados nas últimas décadas confirmaram que a semente é a forma mais efectiva e útil na diabetes.

Para além desta planta diminuir a hiperglicemia, estudos animais demonstraram que as suas sementes impedem também complicações secundárias induzidas pela diabetes, complicações como nefropatia, neuropatia, gastropatia, cataratas diabéticas e úlcera péptica. Estas propriedades são bastante úteis na gestão das complicações induzidas pela hiperglicemia e também na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

O extracto alcoólico de *Syzygium jambolanum* demonstrou restaurar os níveis séricos normais de AST, ALT, a concentração sérica de ureia, proteína total e albumina em ratos cujos diabetes foram induzidos por estreptozotocina. Estas observações sugerem que esta planta é útil na prevenção do comprometimento estrutural e funcional do fígado e rim na diabetes.

O funcionamento das células β pancreáticas é essencial para a regulação da homeostase da glucose. Estudos demonstraram que a administração de *Syzygium jambolanum* restaurou a arquitectura das células β pancreáticas, o que levou a um aumento dos níveis plasmáticos de insulina.

O extracto de *Syzygium jambolanum* também demonstrou inibir a actividade da insulínase no fígado e nos rins (que são os principais locais para a degradação da insulina), sugerindo que os seus efeitos protectores também são mediados através de vias extra pancreáticas.

Os exames fitoquímicos confirmaram que *Syzygium jambolanum* contém flavonóides e outros polifenóis, e é possível que estes compostos possam actuar separadamente ou sinergicamente e sejam responsáveis pelo seu efeito hipoglicémico. Os flavonóides já demonstraram inclusive ser capazes de regenerar células β pancreáticas danificadas em animais diabéticos.

Os estudos sobre o mecanismo de acção de *Syzygium jambolanu* indicam que esta planta possui a capacidade de eliminar radicais livres, uma acção antioxidante, previne a peroxidação lipídica, regenera as células β , evita alterações no estado de glicação e a formação de produtos finais de glicação avançada, melhora a utilização da glucose e mantém a sua homeostase, activa PPARs, inibe as α -glucosidasas e melhora a dislipidemia. Essas actividades são benéficas na redução da hiperglicemia e na prevenção / redução das complicações secundárias da diabetes.

A acção antidiabética desta planta possui o efeito combinado de vários fármacos: acarbose, insulina, lovastatina e vitamina E.

Embora *Syzygium jambolanu* tenha sido considerado como um agente antidiabético eficaz em estudos tradicionais e com animais, os ensaios clínicos realizados com uma amostra de pequeno tamanho não foram conclusivos. (39)

1.2.17 *Lepidium sativum*

Família: *Brassicaceae*

Parte da planta utilizada: Semente

Fito constituintes activos: Polifenóis e isotiocianato de benzilo

Lepidium sativum (*L. sativum*) é uma planta medicinal importante na Índia. *Lepidium sativum* tem uma grande importância científica e terapêutica . As várias partes desta planta (raízes, folhas e sementes) têm sido utilizadas para tratar várias doenças humanas.

Os extractos das suas sementes foram estudados para investigar algumas das suas diversas actividades biológicas, nomeadamente actividade hipotensiva, antimicrobiana, broncodilatadora e hipoglicémica.

As sementes, as folhas e as raízes de *L. sativum* têm valor económico. No entanto, a colheita é focada principalmente nas sementes para obter mucilagem. Na Europa e na América, as folhas são utilizadas para fazer salada.

L. sativum contém mucilagem no revestimento da sua semente. Essa mucilagem tem sido isolada usando solventes diferentes e utilizada como excipiente numa grande variedade de formas farmacêuticas. Esta mucilagem é também amplamente utilizada em muitas terapias medicinais tradicionais, nomeadamente em xaropes para a tosse. Possui também propriedades anti-hiperglicémicas. (40)

As sementes de *L. sativum* são também utilizadas para induzir o aborto, e também possuem propriedades antibacterianas e antifúngicas.

L. sativum contém polifenóis, estes antioxidantes naturais, demonstraram reduzir o stresse oxidativo através da inibição da 5-lipoxigenase. (40)

S. Qusti *et al* (40), realizaram um estudo *in vivo* para avaliar a actividade hipoglicemiante de *L. sativum*. O ensaio foi realizado com um extracto metanólico das sementes de *L. Sativum*. No ensaio *in vivo*, induziu-se diabetes em ratos através de uma única injeção intraperitoneal de estreptozotocina. Os ratos foram distribuídos por 3

grupos. Grupo I: Controlo normal; Grupo II: Controlo diabético; Grupo III: Ratos diabéticos tratados com extracto metanólico de *L. Sativum* a 20%. Com a administração do extracto de *L. Sativum* durante 4 semanas observou-se uma diminuição nos níveis da glicemia em jejum relativamente ao controlo diabético. Diminuiu de 283.333 ± 2.472 para 206.333 ± 2.444 .

A forte acção hipoglicémica do extracto de *L. sativum* deve-se também à presença de isotiocianato de benzilo. (41)

1.2.18 Canela

Família: *Lauraceae*

Constituintes marcadores identificados: Cinamaldeído | Substâncias fenólicas - catequina, epicatequina e procianidina B2

A canela é uma especiaria obtida a partir da casca interna de várias árvores do género *Cinnamomum*. É usada no tratamento das dores abdominais e torácicas, diarreia crónica, hipertensão, distúrbios renais e reumatismo.

A ingestão de três a seis gramas de casca de canela reduz a glicemia em pessoas com DM2. (42)

Os extractos de canela demonstraram ter efeitos antidiabéticos. Alguns estudos a nível celular demonstraram uma acção semelhante à insulina. Além disso, o cinamaldeído, uma dos constituintes marcadores da canela, promoveu a absorção de glucose para o músculo esquelético através da translocação do transportador da glucose tipo 4. (40)

A actividade antidiabética da canela está relacionada com a presença de substâncias fenólicas, compostos como catequina, epicatequina e procianidina B2 que apresentam efeitos inibitórios significativos da formação de produtos finais de glicação avançada. (43)

Safaa Qusti *et al.*(40), no estudo que efectuaram em ratos diabéticos, observaram que os níveis de carboximetil lisina, um produto final da glicação avançada, estavam aumentados no soro dos ratos diabéticos, mas quando tratados com um extracto metanólico de canela houve uma diminuição significativa nos níveis de carboximetil lisina.

A canela contém um elevado número de grupos fenólicos na sua composição que causam a eliminação de radicais livres. Este é um dos principais mecanismos antioxidantes para inibir a reacção em cadeia da peroxidação lipídica (44)

1.2.19 *Parkia roxburghii*

Família: *Mimosaceae*

Parte da planta utilizada: Frutos (vagens)

Constituintes marcadores identificados: Epigallocatequina-galato (EGCG) e hiperina

Parkia roxburghii (*P. roxburghii*) é utilizada na medicina tradicional para tratar a diabetes, hipertensão e também infecções do trato urinário. As suas vagens são amplamente utilizadas como alimento, mas também como medicamento.

Esta árvore cresce no Nordeste da Índia e no Sudeste Asiático.

Yunus Sheikh *et al* (15), foram os primeiros a relatar a presença de epigallocatequina-galato (EGCG) e de hiperina em *Parkia roxburghii*. Os autores deste estudo classificam estes constituintes como potentes agentes anti-hiperglicémicos.

EGCG, é uma catequina muito abundante no chá verde. É uma molécula altamente reconhecida pelos seus benefícios terapêuticos, possui actividade antioxidante, antibacteriana, cardioprotectora e anti-inflamatória.

A hiperina é um dos principais constituintes marcadores da erva medicinal *Hypericum Perforatum* (erva de São João) que possui uma potente actividade antidepressiva. É também um potencial agente terapêutico anti-cancro, cardioprotector, antioxidante e anti-hiperglicémico.

Yunus Sheikh *et al* (15), realizaram um estudo com o objectivo de avaliar a actividade antidiabética e antioxidante do extracto dos frutos de *P. roxburghii*, de forma a validarem cientificamente o uso tradicional desta planta. Para realizar este estudo foram feitos dois tipos de ensaios, um ensaio *in vitro* e um ensaio *in vivo*.

No ensaio *in vitro* testou-se a acção inibitória do extracto metanólico das vagens (frutos) de *P. roxburghii* das enzimas α glucosidase e α amilase.

No ensaio *in vivo*, induziu-se diabetes em ratos através de uma única injeção intraperitoneal de estreptozotocina. Os ratos foram divididos aleatoriamente em 7 grupos: Controle Não-diabético (N), Controle DM2 (D), Metformina a 100 mg/kg como

controle terapêutico e grupos administrados com extractos metanólicos de *P. roxburghii* a 1, 2, 5 e 10 mg/kg

Yunus Sheikh *et al* (15) observaram também que um dos mecanismos hipoglicemiantes desta planta funciona através da inibição das enzimas que degradam os hidratos de carbono. Tanto a EGCG como a hiperina, demonstraram isoladamente uma inibição significativamente maior da α -glucosidase, enquanto o potencial inibidor da α -amilase foi comparativamente mais fraco. O que é bastante benéfico, uma vez que a forte inibição da α amilase pode levar a distúrbios gastrintestinais.

Yunus Sheikh *et al* (15), para além dos efeitos anti-hiperglicémicos, também observaram o potencial hepatoprotector das vagens de *P. roxburghii*.

1.2.20 *Camellia sinensis*

Família: Theaceae

Nome comum: Chá verde

Parte da planta utilizada: Folhas

Constituintes marcadores identificados: Flavonóides – catequinas: (EGCG)

Mais conhecida por chá verde, *Camellia sinensis*, é utilizada como chá e é uma bebida bastante popular em todo o mundo. Nos países asiáticos é consumido em larga escala. São diversos os benefícios que lhe têm sido atribuídos no tratamento da obesidade e em outras comorbidades associadas, como a DM2. Supõe-se que esses benefícios estão relacionados com os seus efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e também com a redução da percentagem de gordura corporal.

Os seus principais constituintes marcadores são os monómeros de flavonóides conhecidos como catequinas, a epigalocatequina-galato (EGCG), é a catequina mais abundante e eficaz.

Os efeitos do chá verde sobre a diabetes têm sido controversos devido à forma de administração, concentração das substâncias activas e à presença ou ausência de cafeína.

Entre os vários benefícios do chá verde, foi dada especial atenção à sua utilização no tratamento da perda de gordura corporal. As catequinas do chá verde podem inibir a catecol-O-metiltransferase (COMT), uma enzima responsável pela degradação da

noradrenalina (NA), levando a inúmeras vias que culminam na estimulação da via lipolítica. O chá verde também pode actuar no tecido adiposo branco (WAT), que é elevado na obesidade, armazena ácidos gordos no seu citoplasma na forma de triglicéridos e está relacionado com a intolerância à glucose e a redução da sensação de saciedade. Embora estes mecanismos de acção estejam bem estabelecidos, há muitos dados divergentes na literatura em relação à acção do chá verde sobre a composição corporal.

Os efeitos anti-inflamatórios do chá verde apresentados na literatura baseiam-se principalmente na supressão da via inflamatória mediada pelo factor nuclear kappa B (NF- κ B). Outro dos mecanismos anti-inflamatórios do chá verde envolve a supressão do mRNA da resistina. A resistina também pode induzir a expressão do SOCS-3, que é responsável por inibir a sinalização da insulina e também está associado à resistência à insulina, especialmente em indivíduos obesos com alterações hiperglicémicas. (45)

As catequinas são capazes de reduzir rapidamente os radicais livres através da inibição da peroxidação lipídica, activação de enzimas antioxidantes, quelação de iões metálicos, inibição de factores de transcrição sensíveis ao redox e da redução dos mecanismos de enzimas pró-oxidantes. No entanto, essas propriedades podem ser influenciadas pela biodisponibilidade das catequinas, que pode ser menor no chá verde com leite ou leite de soja.

Basu *et al.* (46), demonstraram através de um estudo com 35 adultos clinicamente diagnosticados com síndrome metabólico que tanto a toma diária de infusão de chá verde (quatro chávenas por dia) como o extracto de chá verde resultaram num aumento da concentração sérica de glutathione e na capacidade antioxidante plasmática após 8 semanas.

Embora existam evidências dos efeitos positivos das diferentes formas de apresentação do chá verde sobre o stresse oxidativo, a suplementação com cápsulas é actualmente considerada como o método mais efectivo, uma vez que mostrou resultar numa melhor preservação e absorção dos compostos. A forma de apresentação do chá verde e, conseqüentemente, a preservação dos seus compostos fenólicos, tem um papel importante nos resultados obtidos.

A capacidade do chá verde para controlar a glucose em indivíduos com síndrome metabólico já foi demonstrada. Os constituintes fenólicos do chá verde são capazes de

estimular as células β pancreáticas a aumentar a insulina pós-prandial, consequentemente, melhorando a função pancreática. (47)

Os estudos *in vitro* mostram que a EGCG actua inibindo a proliferação e diferenciação dos adipócitos e aumentando a recepção de glucose pelas células através da proteína quinase por activação do AMP. Este mecanismo é análogo ao utilizado por fármacos hipoglicemiantes como a metformina. (48)

Liu *et al.* (49), efectuaram uma meta-análise utilizando 17 ensaios clínicos e descobriram que a ingestão de chá verde reduziu significativamente os níveis de glicemia em jejum e de hemoglobina glicada (HbA1c) em indivíduos com risco de desenvolver síndrome metabólico. Este estudo também sugere que os polifenóis do chá verde são capazes de aumentar a capacidade dos adipócitos e do músculo esquelético de absorver glucose através da translocação do GLUT4. No entanto, ainda não é possível calcular a dose exacta de catequinas necessária para obter uma resposta significativa.

Considerando os resultados diversos e, por vezes, controversos entre os estudos que avaliaram a acção do chá verde sobre o metabolismo da glucose, constata-se que são necessários ensaios clínicos de longo prazo para avaliar especificamente os seus efeitos no controle da glucose e na sensibilidade à insulina.

Doses elevadas de chá verde foram associadas com hepatotoxicidade devido ao aumento da alanina aminotransferase (ALT) e de bilirrubina em humanos (50). Apesar do grande número de estudos publicados sobre o chá verde, ainda há poucas abordagens na literatura sobre a sua toxicidade. Portanto, são necessários mais estudos sobre as alterações hepáticas resultantes do uso de suplementos de chá verde. (6)

2 Discussão

Cerca de 28 a 30% dos fármacos actualmente prescritos em clínica, tais como atropina, quinina, artimisinina, digitoxina, reserpina, metformina, e muitos outros, são originários de fontes vegetais. (51)

O fármaco metformina, que nos dias de hoje, faz parte da primeira linha de tratamento da diabetes está historicamente relacionado com a planta *Galega officinalis*, uma planta medicinal utilizada na Europa, que se descobriu ser rica em guanidina. A metformina é um derivado da guanidina. Esta planta demonstrou em 1918 a sua capacidade para reduzir a glicemia, mas só voltou a ser redescoberta na pesquisa por agentes antimaláricos em 1940. O médico francês Jean Sterne relatou em 1957 a aplicação da metformina no tratamento da diabetes. (52)

As investigações científicas de medicamentos tradicionais levaram à descoberta de, pelo menos, 88 fármacos actualmente utilizados em todo o mundo (53). Os fármacos hipoglicemiantes orais existentes podem ser eficazes no controle dos níveis de glucose no sangue, mas não podem prevenir todas as complicações da diabetes. (54)

Tanto para o desenvolvimento de medicamentos tradicionais à base de plantas para tratar a diabetes nos países em desenvolvimento, como para o desenvolvimento de novos agentes hipoglicemiantes nos países desenvolvidos e adjuntos à terapia antidiabética, é importante o desenvolvimento de estudos que comprovem a segurança e eficácia destes agentes terapêuticos usados na medicina tradicional.

A rapidez com que a floresta tropical está a ser destruída e a necessidade urgente de novos medicamentos para a diabetes em todo o mundo, ressaltam a necessidade de uma expansão imediata do actual nível de pesquisa sobre medicamentos antidiabéticos derivados de plantas. Esta é provavelmente a motivação por trás das inúmeras revisões sobre plantas antidiabéticas publicadas nos últimos anos. Mais de um terço de todos os fármacos com origem em plantas provem de espécies de floresta tropical, e essa proporção poderia aumentar substancialmente se pudéssemos aprender tanto sobre a fitoquímica e farmacologia de plantas tropicais quanto sabemos actualmente sobre plantas temperadas e subtropicais. A destruição das florestas tropicais resulta na perda de um tremendo recurso natural para o desenvolvimento de potenciais novos medicamentos. Seria bom que o potencial económico de novos fármacos derivados da

floresta tropical servisse de incentivo à sua e à sua gestão como um recurso renovável, em vez de ser apenas uma fonte para exploração mineral e agrícola. (54)

Nas 20 plantas apresentadas nesta dissertação, apenas 4 foram submetidas a ensaios clínicos: *Trigonella foenum-graecum*, *Syzygium jambolanum*, Canela e *Camellia sinensis*. No entanto, o seu uso tradicional indica serem um tratamento efectivo para a diabetes.

3 Conclusão

Das 20 plantas apresentadas nesta dissertação, 14 apresentam os compostos fenólicos como um dos seus grupos de constituintes típicos. Os compostos fenólicos são um vasto grupo químico que engloba os: ácidos fenólicos, as cumarinas, os flavonóides e os estilbenos. Estes compostos caracterizam-se por possuírem, pelo menos, um anel aromático ao qual se encontra ligado, um ou mais grupos hidroxilo.

O stress oxidativo é determinante no desenvolvimento de resistência à insulina e das complicações secundárias da diabetes. Um elemento comum a estas 14 plantas que possuem compostos fenólicos é que todas demonstraram que os seus mecanismos de acção na diabetes estão directamente relacionados com a sua actividade antioxidante. Esta constatação está de acordo com a literatura, pois são vários os estudos que já haviam demonstrado a correlação entre estes compostos e a sua forte actividade antioxidante.

A diabetes está associada a várias complicações, tais como aterosclerose, enfarte do miocárdio, neuropatia, nefropatia. Estas complicações encontram-se relacionadas com os níveis de glucose permanentemente elevados e com o stress oxidativo subsequente. O stress oxidativo pode ser reduzido pelos antioxidantes. Uma vez que a acção das plantas com actividade antioxidante vai para além do efeito hipoglicemiante, podemos afirmar serem elementos terapêuticos úteis para reduzir as complicações secundárias da diabetes.

Para além dos compostos fenólicos, as plantas medicinais estudadas também possuem outros constituintes potencialmente envolvidos na sua actividade farmacológica. Nomeadamente, fitosteróis, polissacáridos, saponinas, proteínas, glicosídeos cardíacos, ácidos triterpénicos, compostos de enxofre, isotiocianato de benzilo, cinamaldeído e hiperina.

A acção hipoglicemiante destas plantas na diabetes deve-se a mecanismos de acção como: potenciação do efeito da insulina, inibição da α -glucosidase, activação de vias de sinalização como a PI3K e PPAR γ , aumento da sensibilidade dos tecidos à insulina, melhor metabolismo do glicogénio hepático, aumento da expressão da proteína GLUT4 no tecido adiposo (o que evita a resistência à insulina), inibição da insulínase.

Graças à diversidade dos constituintes presentes nas plantas e aos seus múltiplos mecanismos de acção, a esmagadora maioria das plantas aqui apresentadas não se limita a possuir um efeito hipoglicemiante. Muitas delas possuem também actividade anti-inflamatória, actividade antioxidante, actividade hipolipidémica, efeito hepatoprotector e regenerador do pâncreas.

Pela sua multiplicidade de efeitos, as plantas medicinais são úteis no tratamento da DM2, uma vez que não se limitam a actuar apenas na via de sinalização da insulina, mas também nas suas vias inflamatórias, pelo que o seu estudo deve ser completo de forma a garantir a eficácia e segurança do seu uso.

Referências Bibliográficas

1. Defronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–95.
2. Mohammed SI, Salunkhe NS, Vishwakarma KS, Maheshwari VL. Experimental Validation of Antidiabetic Potential of *Cayratia trifolia* (L.) Domin: An Indigenous Medicinal Plant. *Indian J Clin Biochem*. 2017;32(2):153–62.
3. Jiao Y, Wang X, Jiang X, Kong F, Wang S, Yan C. Antidiabetic effects of *Morus alba* fruit polysaccharides on high-fat diet- and streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats. *J Ethnopharmacol*. 2017;199(February):119–27.
4. Patel DK, Kumar R, Laloo D, Hemalatha S. Diabetes mellitus: an overview on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(5):411–20.
5. Hammer GD, McPhee SJ. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. 2014. 179-183 p.
6. Ferreira MA, Silva DM, de Morais ACJ, Mota JF, Botelho PB. Therapeutic potential of green tea on risk factors for type 2 diabetes in obese adults - a review. *Obes Rev*. 2016;
7. Mohd Fauzi F, John CM, Karunanidhi A, Mussa HY, Ramasamy R, Adam A, et al. Understanding the mode-of-action of *Cassia auriculata* via in silico and in vivo studies towards validating it as a long term therapy for type II diabetes. *J Ethnopharmacol*. 2017;197:61–72.
8. Tavares V, Hirata MH, Hirata RDC. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma): molecular study in glucose homeostasis, lipid metabolism and therapeutic approach. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(4):526–33.
9. Liu L, Tang D, Zhao H, Xin X, Aisa HA. Hypoglycemic effect of the polyphenols rich extract from *Rose rugosa* Thunb on high fat diet and STZ induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2017;200:174–81.
10. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes

- complications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(5):285–93.
11. Carvalheira JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de Sinalização da Insulina. *Arq Bras Endocrinologia e Metabol.* 2002;46(4):419–25.
 12. Gebel DE. *Understanding Insulin Resistance: Diabetes Forecast®.* 2011.
 13. Al-mehdar AA, Albattah AM. Evaluation of Hypoglycemic Activity of *Boswellia carterii* and *Cissus rotundifolia* in Streptozotocin / Nicotinamide-Induced Diabetic Rats. 2016;31–9.
 14. El-Kaissi S, Sherbeeni S. Pharmacological management of type 2 diabetes mellitus: An update. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 2011;7(6):392–405. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362750781%5Cnhttp://dx.doi.org/10.2174/157339911797579160>
 15. Sheikh Y, Maibam BC, Talukdar NC, Deka DC, Borah JC. In vitro and in vivo anti-diabetic and hepatoprotective effects of edible pods of *Parkia roxburghii* and quantification of the active constituent by HPLC-PDA. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2016;191:21–8. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.015>
 16. El-Kaissi S, Sherbeeni S. Pharmacological Management of Type 2 Diabetes Mellitus: An Update. *Curr Diabetes Rev.* 2011;7(6):392–405.
 17. Bischoff H. Pharmacology of alpha-glucosidase inhibition. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 1994;24 Suppl 3:3–10. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8001624>
 18. Mukherjee PK, Venkatesh P, Ponnusankar S. Ethnopharmacology and integrative medicine - Let the history tell the future. *J Ayurveda Integr Med.* 2010;1(2):100–9.
 19. Mata R, Cristians S, Escand??n-Rivera S, Ju??rez-Reyes K, Rivero-Cruz I. Mexican antidiabetic herbs: Valuable sources of inhibitors of??-glucosidases. *J Nat Prod.* 2013;76(3):468–83.
 20. Paschoalin RP, Jesus LAS de, Paschoalin NP, Carvalho TC, Silva CAB da, Moysés Neto M. Acute kidney injury as a complication of biribiri (*Averrhoa bilimbi*) fruit juice excessive ingestion. *J Bras Nefrol.* 2014;36(4):545–8.

21. Kurup SB, Mini S. Averrhoa bilimbi fruits attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Food Drug Anal.* 2015;1–9.
22. Neelakantan N, Narayanan M, de Souza RJ, van Dam RM. Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) intake on glycemia: a meta-analysis of clinical trials. *Nutr J.* 2014;13:7.
23. Uemura T, Hirai S, Mizoguchi N, Goto T, Lee JY, Taketani K, et al. Diosgenin present in fenugreek improves glucose metabolism by promoting adipocyte differentiation and inhibiting inflammation in adipose tissues. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(11):1596–608.
24. Ablat A, Halabi MF, Mohamad J, Hasnan MHH, Hazni H, Teh S, et al. Antidiabetic effects of *Brucea javanica* seeds in type 2 diabetic rats. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):94.
25. Juan-Badaturuge M, Habtemariam S, Thomas MJK. Antioxidant compounds from a South Asian beverage and medicinal plant, *Cassia auriculata*. *Food Chem* [Internet]. 2011;125(1):221–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.08.065>
26. Ahmad W, Khan I, Khan MA, Ahmad M, Subhan F, Karim N. Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic activity of *Artemisia indica* linn (aerial parts) in Streptozotocin induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2014;151(1):618–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.012>
27. Khan I, Ahmad W, Karim N, Ahmad M, Khan M, Tariq SA, et al. Antidiabetic activity and histopathological analysis of carnosol isolated from *Artemisia indica* linn in streptozotocin-induced diabetic rats. *Med Chem Res.* 2017;26(2):335–43.
28. Lo H-Y, Li T-C, Yang T-Y, Li C-C, Chiang J-H, Hsiang C-Y, et al. Hypoglycemic effects of *Trichosanthes kirilowii* and its protein constituent in diabetic mice: the involvement of insulin receptor pathway. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2017;17(1):53. Available from: <http://bmccomplementalmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-017-1578-6>

29. Tofighi Z, Moradi-Afrapoli F, Ebrahimi SN, Goodarzi S, Hadjiakhoondi A, Neuburger M, et al. Securigenin glycosides as hypoglycemic principles of *Securigera securidaca* seeds. *J Nat Med*. 2017;71(1):272–80.
30. Cherbal A, Kebieche M, Yilmaz EM, Aydoğmuş Z, Benzaouia L, Benguessoum M, et al. Antidiabetic and hypolipidemic activities of Algerian *Pistachia lentiscus* L. leaves extract in alloxan-induced diabetic rats. *South African J Bot*. 2017;108:157–62.
31. Liu Z, Zhai J, Han N, Yin J. Assessment of anti-diabetic activity of the aqueous extract of leaves of *Astilboides tabularis*. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2016;194:635–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.10.003>
32. Torres-Piedra M, Ortiz-Andrade R, Villalobos-Molina R, Singh N, Medina-Franco JL, Webster SP, et al. A comparative study of flavonoid analogues on streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats: Quercetin as a potential antidiabetic agent acting via 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition. *Eur J Med Chem*. 2010;45(6):2606–12.
33. Babu PVA, Liu D, Gilbert ER. Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2013;24(11):1777–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.06.003>
34. Gandhi GR, Jothi G, Antony PJ, Balakrishna K, Paulraj MG, Ignacimuthu S, et al. Gallic acid attenuates high-fat diet fed-streptozotocin-induced insulin resistance via partial agonism of PPAR γ in experimental type 2 diabetic rats and enhances glucose uptake through translocation and activation of GLUT4 in PI3K/p-Akt signaling pathway. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2014;745:201–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.044>
35. Al-Harrasi A, Ali L, Ceniviva E, Al-Rawahi A, Hussain J, Hussain H, et al. Antiglycation and antioxidant activities and HPTLC analysis of *Boswellia sacra* Oleogum resin: The sacred frankincense. *Trop J Pharm Res*. 2013;12(4):597–602.
36. Said A, Aboutabl E, El Awdan S, Raslan M. Proximate analysis, phytochemical screening, and bioactivities evaluation of *Cissus rotundifolia* (Forssk.) Vahl. (Fam. Vitaceae) and *Sansevieria cylindrica* Bojer ex Hook. (Fam. Dracaenaceae)

- growing in Egypt. *Egypt Pharm J* [Internet]. 2015;14(3):180. Available from: <http://www.epj.eg.net/text.asp?2015/14/3/180/172864>
37. Ogunmodede OS, Sallu LC, Ogunlade B, Akunna GG OA. An evaluation of the hypoglycemic, antioxidant and hepatoprotective potential of onion (*Allium cepa* L.) on alloxan-induced diabetic rabbits. 2012.
 38. Akash MSH, Rehman K, Chen S. Spice plant *Allium cepa*: Dietary supplement for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nutrition* [Internet]. 2014;30(10):1128–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.02.011>
 39. Baliga MS, Fernandes S, Thilakchand KR, D'souza P, Rao S. Scientific validation of the antidiabetic effects of *Syzygium jambolanum* DC (black plum), a traditional medicinal plant of India. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2013;19(3):191–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23030429>
 40. Qusti S, El Rabey HA, Balashram SA. The Hypoglycemic and Antioxidant Activity of Cress Seed and Cinnamon on Streptozotocin Induced Diabetes in Male Rats. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2016;2016.
 41. Prajapati VD, Maheriya PM, Jani GK, Patil PD, Patel BN. *Lepidium sativum* Linn.: A current addition to the family of mucilage and its applications. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2014;65:72–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.01.008>
 42. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon Improves Glucose and Lipids of People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3215–8.
 43. Ranasinghe P, Jayawardana R, Galappaththy P, Constantine GR, de Vas Gunawardana N, Katulanda P. Efficacy and safety of “true” cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2012;29(12):1480–92.
 44. Ghosh T, Basu A, Adhikari D, Roy D, Pal AK. Antioxidant activity and structural features of *Cinnamomum zeylanicum*. *3 Biotech*. 2015;5(6):939–47.
 45. Stepan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar M a. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol*. 2005;25(4):1569–75.

46. Basu A, Betts NM, Mulugeta A, Tong C, Newman E, Lyons TJ. Green tea supplementation increases glutathione and plasma antioxidant capacity in adults with the metabolic syndrome. *Nutr Res* [Internet]. 2013;33(3):180–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2012.12.010>
47. Sundaram R, Naresh R, Shanthi P, Sachdanandam P. Modulatory effect of green tea extract on hepatic key enzymes of glucose metabolism in streptozotocin and high fat diet induced diabetic rats. *Phytomedicine* [Internet]. 2013;20(7):577–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2013.01.006>
48. Banerjee S, Ghoshal S, Porter TD. Phosphorylation of hepatic AMP-activated protein kinase and liver kinase B1 is increased after a single oral dose of green tea extract to mice. *Nutr Res* [Internet]. 2012;32(12):985–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2012.10.005>
49. Liu K, Zhou R, Wang B, Chen K, Shi L, Zhu J, et al. Effect of green tea on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials 1 – 3. 2013;(4):340–8.
50. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, et al. Hepatotoxicity from green tea: A review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(4):331–41.
51. Patil R, Patil R, Ahirwar B, Ahirwar D. Current status of Indian medicinal plants with antidiabetic potential: A review. *Asian Pac J Trop Biomed* [Internet]. 2011;1(SUPPL. 2):S291–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691\(11\)60175-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2221-1691(11)60175-5)
52. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;1–11.
53. Soejarto DD, Farnsworth NR. Tropical Rain Forests: Potential Source of Newdrugs? *Perspect Biol Med* [Internet]. 1989;32(2):244–56. Available from: <http://muse.jhu.edu/journals/pbm/summary/v032/32.2.soejarto.html>
54. Marles RJ, Farnsworth NR. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* [Internet]. 1995;2(2):137–89. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0944-7113\(11\)80059-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0944-7113(11)80059-0)

Anexos

A1. Tabela 1: Resumo- Plantas utilizadas no controlo da DM2

Nome científico	Família	Nome comum	Fito constituintes	Mecanismo
<i>Cayratia trifolia</i>	<i>Vitaceae</i>	Uvas-de-aljofre	Beta-sitosterol e estigmasterol (Fitosteróis)	Forte actividade antioxidante e potenciação do efeito da insulina.
<i>Averrhoa bilimbi</i>	<i>Oxalidaceae</i>	Bilimbi/Groselheira	Quercetina (Flavonóide)	Aumento da secreção de insulina; Fígado menos inflamado e morfologia celular restaurada; Aumento do nível de GSH; Diminuição da peroxidação lipídica
<i>Rosa rugosa</i>	<i>Rosaceae</i>	Roseira do Japão	Polifenóis	Acção antioxidante; Inibição da α -glucosidase; Melhora a actividade da hexoquinase; Activação da via de sinalização PI3K
<i>Morus alba</i>	<i>Moraceae</i>	Amoreira-branca	Polissacáridos	Melhora a resistência à insulina;
<i>Trigonella foenum-graecum L</i>	<i>Fabaceae</i>	Feno-Grego	Diosgenina (Saponina)	Promove a diferenciação dos adipócitos; Inibe a inflamação dos tecidos adiposos; Retarda a digestão enzimática dos hidratos de carbono; Estimula a captação de glucose em tecidos periféricos
<i>Brucea javanica</i>	<i>Simaroubaceae</i>	Java brucea	Luteolina (Flavonóide); Compostos fenólicos: ácido para-hidroxibenzóico, ácido protocatequico, ácido gálico, ácido vanílico	Efeito anti-inflamatório: reduz as citocinas pró-inflamatórias; Melhora o metabolismo do glicogénio hepático; Aumenta a secreção de insulina
<i>Cassia auriculata</i>	<i>Caesalpiniaceae</i>	-----	Compostos polifenólicos	Aumenta a glicólise; Impede a danificação da membrana induzida pela peroxidação lipídica; Activação da via de sinalização PI3K; Melhora a absorção de glucose e a expressão dos transportadores de glucose através da regulação positiva de GLUT2 e GLUT4; Activação da via de sinalização PPAR- γ
<i>Artemisia indica linn</i>	<i>Asteraceae</i>	Mugwort	Carnosol (Diterpeno fenólico)	Efeito hepatoprotector; Regeneração e hiperplasia das células β pancreáticas
<i>Trichosanthes kirilowii</i>	<i>Cucurbitaceae</i>	Pepino Chinês	Proteínas	Foi identificada uma nova proteína que interage com o receptor da insulina,

				estimula a actividade da quinase do receptor da insulina e aumenta a depuração da glucose
<i>Securigera securidaca</i>	<i>Fabaceae</i>	-----	Glicosídeos cardíacos	Aumenta a secreção de insulina
<i>Pistachia lentiscus</i>	<i>Anacardiaceae</i>	Alfostigueiro	Compostos fenólicos - ácido gálico, ácido cafeico, ácido vanílico e vestígios de ácido tânico, riboflavina e ácido cumárico	Preserva as células β ; Aumenta a secreção de insulina; Aumenta a actividade da glucoquinase; Aumenta a expressão da proteína GLUT4 no tecido adiposo; Inibe as actividades da α -amilase e da α -glucosidase
<i>Astilboides tabularis</i>	<i>Saxifragaceae</i>	-----	Compostos polifenólicos – bergenina, catecol, pirogalol, ácido gálico, kaempferol, quercetina, quercitrina e hiperósido	Acção antioxidante que pode inclusive promover a regeneração das células β
<i>Boswellia carterii</i>	<i>Burseraceae</i>	Olíbano	Ácidos triterpénicos	-----
<i>Cissus rotundifolia</i>	<i>Vitaceae</i>	-----	Triterpenos, glicosídeos, flavonóides, cumarinas e saponinas	Efeito anti-inflamatório e antioxidante
<i>Allium cepa</i>	<i>Liliaceae</i>	Cebola	Compostos de enxofre- S-metil cisteína Flavonóides- quercetina	Diminui o stresse oxidativo e a peroxidação lipídica; Aumenta a actividade enzimática antioxidante e a secreção de insulina
<i>Syzygium jambolanum</i>	<i>Myrtaceae</i>	Jambolão	Flavonóides e outros polifenóis	Restaura a arquitectura das células β ; Aumenta a secreção de insulina; Inibe a actividade da insulínase; Acção antioxidante; Activa PPARs; Inibe as α -glucosidases
<i>Lepidium sativum</i>	<i>Brassicaceae</i>	Erva-do-esforço	Polifenóis e isotiocianato de benzilo	Reduz o stresse oxidativo
-----	<i>Lauraceae</i>	Canela	Cinamaldeído Substâncias fenólicas - catequina, epicatequina e procianidina B2	Actividade antioxidante: Eliminação dos radicais livres

<i>Parkia roxburghii</i>	<i>Mimosaceae</i>	-----	Epigallocatequina-galato (EGCG) e hiperina	Inibe a α -glucosidase
<i>Camellia sinensis</i>	<i>Theaceae</i>	Chá verde	Flavonóides – catequinas: (EGCG)	Estimula a via lipolítica; Actua no tecido adiposo branco; Actividade anti-inflamatória: supressão da via inflamatória mediada pelo NF- κ B/ supressão do mRNA da resistina; Actividade antioxidante; Aumenta a recepção de glucose pelas células através da proteína quinase por activação do AMP