



EXTRATOS DE UVA E SUBPRODUTOS COMO REGULADORES DA MEMÓRIA METABÓLICA NO DIABETES *MELLITUS* TIPO II: UMA REVISÃO

ANGELA MARINA MAZZOCHI TOSS DEBACO; KARINA ZANELLA LODI; CATIA SANTOS BRANCO

RESUMO

Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), um problema de saúde pública global, emerge quando o corpo não emprega de maneira adequada a insulina, resultando em hiperglicemia. Os custos de assistência à saúde dessa condição são muito elevados e pesquisas que visem contribuir com novas estratégias de enfrentamento são necessárias. Há uma relação clara entre estresse oxidativo e DM2, explicada em parte pela dieta ocidental. Antioxidantes são encontrados abundantemente na uva e derivados e têm despertado crescente interesse devido aos seus potenciais benefícios frente ao DM2. O objetivo dessa revisão foi compilar estudos que evidenciassem os potenciais de *Vitis spp* e/ou subprodutos enológicos no diabetes. Dentre os principais achados, foram reportadas correlações entre o consumo de antioxidantes de extrato de uva e danos oxidativos ligados ao DM2. Adicionalmente, verificou-se que extratos produzidos a partir do bagaço de uva, inibiram as atividades de enzimas α -amilase e α -glicosidase, envolvidas no processo de assimilação dos carboidratos da dieta. Outros mecanismos relatados foram a melhora da sensibilidade à insulina, modulação de Sirtuínas e regulação do metabolismo sistêmico da glicose. Esses achados enfatizam o potencial dos antioxidantes na reversão da memória metabólica associada à hiperglicemia, destacando-os como alternativa adjuvante para pacientes diabéticos.

Palavras-chave: Complicações Diabéticas; Antioxidantes; Produtos Naturais; Extratos Vegetais; Compostos Fenólicos

1 INTRODUÇÃO

A fisiopatologia do Diabetes *Mellitus* (DM) é complexa, tendo a produção insuficiente ou a má utilização de insulina, hormônio que regula a glicose no sangue e garante energia para o organismo, como principais causas. Em caso de falha nesse sistema de regulação, ocorre aumento da taxa de glicose no sangue, o que leva a diversas e sérias complicações. Existem duas principais formas conhecidas de DM. O diabetes tipo 1, que ocorre geralmente na infância ou adolescência, e o tipo 2, que é mais comum na idade adulta (NAM HAN CHO, 2017; PITITTO et al., 2022).

O Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), objeto de atenção da presente revisão, ocorre quando o corpo não aproveita adequadamente a insulina produzida. Suas causas estão diretamente relacionadas ao sobrepeso, sedentarismo, triglicerídeos elevados, hipertensão e hábitos alimentares inadequados (CRUZ et al., 2022; PITITTO et al., 2022).

O DM2 ocorre devido à resistência dos tecidos à insulina. Isso causa hiperglicemia crônica acompanhada de dislipidemia, hipertensão e disfunção endotelial. Como consequência, e a longo prazo, pode favorecer o aumento da morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares. Tem sido descrito que a melhor forma de tratamento e prevenção do DM2 é manter uma alimentação adequada, praticar exercícios físicos regularmente e ter

um acompanhamento médico e nutricional (KAUTZKY-WILLER; HARREITER; PACINI, 2016; NAM HAN CHO, 2017; PITITTO et al., 2022).

Estilo de vida sedentário e dieta desbalanceada estão entre os principais fatores para o desenvolvimento da resistência insulínica associada ao DM2. Ainda assim, estudos epidemiológicos, que busquem associações entre consumo alimentar e o diabetes, são limitados. Por outro lado, padrões alimentares com base em baixo consumo de alimentos ultraprocessados e maior ingestão de frutas e vegetais frescos mostram-se eficazes tanto na prevenção quanto no manejo de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como o diabetes. Considerando a heterogeneidade dos fenótipos da doença, mudanças no estilo de vida como um todo, são necessárias (BORSE et al., 2021; KAUTZKY-WILLER; HARREITER; PACINI, 2016).

O papel dos fitoquímicos presentes nos produtos naturais no manejo do DM2 contempla uma perspectiva biotecnológica promissora. Essa abordagem, utilizando compostos fenólicos (CF) bioativos para modular a expressão gênica, constitui-se numa estratégia epigenética segura e eficaz. Esses compostos atuam na atenuação dos danos oxidativos associados a disfunção endotelial, minimizando o estresse oxidativo celular existente nessa condição (CERBARO et al., 2020; SILVA et al., 2022).

O estresse oxidativo é apontado como um fator chave na chamada “memória metabólica” que está atrelada as complicações do diabetes, e que se mantém, mesmo em pacientes medicados. Essa teoria se apoia num crescente corpo de evidências experimentais que demonstram que o risco de complicações diabéticas macro e microvasculares de longo prazo está associado ao estresse oxidativo, à glicação não enzimática de proteínas, às alterações epigenéticas e à inflamação crônica (TESTA et al., 2017), desfechos não remediados pela farmacologia atual.

Considerando a necessidade de estratégias inovadoras e sustentáveis para complementar o tratamento convencional da DM2, a uva (*Vitis spp*) e seus subprodutos emergem como uma fonte promissora de compostos bioativos, podendo oferecer uma abordagem natural e acessível para reverter a memória metabólica e evitar as complicações da doença.

Nesse contexto, o objetivo dessa revisão foi compilar estudos sobre os usos de CF presentes em extratos de uva e subprodutos enológicos no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para o DM2.

Os dados obtidos contribuirão para o entendimento dos mecanismos subjacentes aos potenciais benefícios, permitindo o desenvolvimento de intervenções baseadas em evidências para indivíduos diabéticos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização da presente revisão narrativa empregou-se metodologia descritiva baseada em levantamento bibliográfico. A busca foi executada nas seguintes bases de dados: Medline PUBMED, portal de periódicos CAPES e sites institucionais, sem delimitação temporal. Os termos utilizados para a pesquisa foram: “diabetes *mellitus*”; “antioxidants”; “polyphenols” e “grape pomace”. Os unitermos foram pesquisados isoladamente e em combinação, entre março e dezembro de 2023, e sem restrição de idioma. Foram selecionados os trabalhos que apresentavam conteúdo relevante para a pesquisa de uma maneira abrangente e que respondiam a pergunta “São as uvas e seus subprodutos fontes de moléculas bioativas para o manejo do Diabetes *Mellitus* tipo 2”?

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados encontrados demonstram que, dentre os CF presentes nas uvas, ressaltam-se as antocianinas, particularmente encontradas nas variedades de uvas escuras

(CERBARO et al., 2020). Essas desempenham um papel na melhoria da sensibilidade à insulina e na regulação do metabolismo da glicose, além de neutralizar os RL, reduzindo o estresse oxidativo associado ao DM2. Essas demonstram também efeitos promissores na regulação da função mitocondrial. Sua capacidade de modular vias de sinalização intracelular e influenciar a expressão de genes mitocondriais faz delas candidatas interessantes na prevenção e tratamento de condições associadas à disfunção mitocondrial endotelial. A melhora da função endotelial sugere um potencial impacto positivo na prevenção de complicações vasculares (LODI et al., 2023).

As uvas são excelentes fontes de resveratrol, o qual tem sido objeto de muitos estudos devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e potencialmente antidiabéticas. Ele atua ativando a proteína Sirtuína 1 (SIRT1), que desempenha um papel importante na regulação do metabolismo e na resposta à insulina secretada (VIANA- MATTIOLI et al., 2020). Outras Sirtuínas também têm sido descritas como alvos de ação dos CF. Por exemplo, estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa (CERBARO et al., 2020; RIGOTTI et al., 2020) reportaram modulação de Sirtuína 3 (SIRT3) por extrato fenólico de semente de uva. Essa proteína em específico atua favoravelmente na função mitocondrial, minimizando o estresse oxidativo e suas consequências, como as complicações diabéticas. A melhora nesses parâmetros se deve ao fato de as Sirtuínas agirem favoravelmente na promoção da biogênese mitocondrial e no controle da produção de ATP (RASINES-PEREA; TEISSEDRE, 2017).

A presença desses compostos antioxidantes nas uvas americanas reforça seu potencial frente ao DM2. Eles atuam sinergicamente para combater o estresse oxidativo, proteger as células e melhorar a resposta metabólica à insulina. Além disso, esses compostos também têm demonstrado efeitos positivos na função vascular e na redução da inflamação, aspectos importantes para o manejo adequado do DM2 (JUNIOR et al., 2023).

O trabalho publicado por (HUAMÁN-CASTILLA et al., 2021) investigou os CF extraídos do bagaço de uva, que revelaram-se promissores na redução da atividade de enzimas α -amilase (redução de 56%) e α -glicosidase (redução de 98%). A comparação com a droga sintética acarbose, um inibidor da α -glicosidase, revelou que o extrato produzido por extração líquida pressurizada a quente apresentou capacidade de inibição comparável ou superior ao fármaco convencional, destacando o potencial desses polifenóis na modulação do metabolismo glicêmico e na prevenção do DM2.

A acarbose pertence a uma classe de medicamentos que visam reduzir os níveis de glicose pós-prandial em pacientes com DM2. Essas drogas atuam retardando a assimilação dos carboidratos dietéticos no intestino delgado. Diferentemente de alguns outros fármacos, como sulfonilureias e insulina que atuam secundariamente (em nível plasmático), a acarbose age sob enzimas intestinais, sendo, portanto, um alvo terapêutico primário no combate ao DM2 (LODI et al., 2022).

Diversas fontes de CF, incluindo vinho tinto e semente de uva, têm demonstrado efeitos antidiabéticos em pacientes. Os mecanismos subjacentes a esses efeitos benéficos englobam o aprimoramento no metabolismo da glicose, a melhoria da função vascular, a redução da resistência à insulina e a diminuição dos níveis de HbA1c, indicativo crucial do controle glicêmico a longo prazo. Variedades de *V. Labrusca* se destacam-também por sua atividade antitumoral em linhagem de câncer de mama dependente de insulina, associadas à melhoria do controle energético celular (VÉLEZ et al., 2023).

Esses achados demonstram a importância da interação entre diversos componentes na dieta para alcançar efeitos terapêuticos em diferentes ações no enfrentamento do DM2 (CAO et al., 2019). A redução da inflamação crônica, por exemplo, contribui também para amenizar a resistência dos tecidos insulino-dependentes melhorando o prognóstico do diabetes (LODI et al., 2023).

Estudos sugerem que as antocianinas também podem influenciar a expressão de genes

envolvidos na biossíntese de ácidos graxos e triglicerídeos. Esses achados são relevantes uma vez que disfunções no perfil lipídico são observadas no DM2, podendo acarretar aterosclerose e problemas cardiovasculares. Além disso, elas favorecem a oxidação de ácidos graxos, estimulando a produção de energia a partir desse substrato, reduzindo seu armazenamento nos tecidos. Adicionalmente, extratos antocianínicos parecem modular a biossíntese de óxido nítrico (ON) no endotélio (LODI et al., 2023).

Apesar de sua alta bioatividade, os CF possuem uma biodisponibilidade relativamente baixa. Para contornar essa limitação, eles podem ser associados a nano e microssistemas visando potencialização de seus efeitos farmacológicos. Por exemplo, (CARRA et al., 2022) utilizaram o método de microencapsulação atomizada para encapsular o extrato de subproduto de uva. A identificação das antocianinas foi realizada por Espectrometria de Massa (MRM-ESI-MS), revelando compostos como malvidina-3-*O*-glicosídeo e petunidina-3-*O*-glicosídeo. A estabilidade dessas substâncias, crucial para sua aplicação, mostrou depender de condições específicas de armazenamento, ressaltando a importância de temperatura abaixo de 40 °C (CARRA et al., 2022). Além disso, análises de atividade antioxidante indicaram perspectivas de aplicação dessas antocianinas nas indústrias farmacêutica, cosmética e alimentícia para diferentes fins.

Similarmente, (DRESCH et al., 2018) avaliou a atividade sequestradora de RL dos extratos brutos de folhas secas de *Vitis vinifera* e *Vitis labrusca*, bem como das antocianinas, fração flavonoide e compostos isolados. Os autores descreveram significativa atividade antioxidante dos extratos nos diferentes ensaios realizados, indicando perspectivas de uso, por exemplo, de uso tópico, visando melhora do equilíbrio oxidante/antioxidante.

4 CONCLUSÃO

Os estudos revisados apontam que CF presentes na matriz química de extratos de uva e seus subprodutos atuam sinergicamente para combater o estresse oxidativo, proteger as células e melhorar a resposta hormonal. A inibição de enzimas de digestão de carboidratos, como evidenciado em estudos com CF extraídos do bagaço de uva, sugere potencial na modulação do metabolismo glicêmico e na prevenção do DM2.

A análise da literatura revelou que os CF podem influenciar diversas vias fisiológicas relevantes no diabetes, incluindo a via do receptor de insulina, do fator de crescimento semelhante à insulina-1, a expressão de genes relacionados à biossíntese de ácidos graxos e triglicerídeos e a expressão de Sirtuínas. Tais achados sugerem uma abordagem multifacetada no manejo do DM2 para esses compostos.

Com base nessas evidências, pode-se afirmar que os extratos de uva e seus derivados apresentam-se como fontes promissoras de moléculas bioativas para o diabetes, abrindo caminho para a continuidade de pesquisas e desenvolvimento de estratégias biotecnológicas inovadoras e sustentáveis para essa condição de saúde.

REFERÊNCIAS

- BORSE, S. P. et al. Management of Type 2 Diabetes: Current Strategies, Unfocused Aspects, Challenges, and Alternatives. **Medical Principles and Practice**, v. 30, n. 2, p. 109–121, 2021.
- CAO, H. et al. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: Human Study and Clinical Trial. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 59, n. 20, p. 3371–3379, 2019.
- CARRA, J. B. et al. Spray-drying of casein/pectin bioconjugate microcapsules containing grape (*Vitis labrusca*) by-product extract. **Food Chemistry**, v. 368, n. February 2021, 2022.

CERBARO, A. F. et al. Grape seed proanthocyanidins improves mitochondrial function and reduces oxidative stress through an increase in sirtuin 3 expression in EA. hy926 cells in high glucose condition. **Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 5, p. 3319–3330, 2020.

CRUZ, M. S. et al. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 Diabetes Mellitus. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, p. 2014–2015, 2022.

DRESCH, R. R. et al. Potential use of secondary products of the agri-food industry for topical formulations and comparative analysis of antioxidant activity of grape leaf polyphenols. **Natural Product Research**, v. 32, n. 4, p. 486–492, 2018.

HUAMÁN-CASTILLA, N. L. et al. Chemical properties of vitis vinifera carménère pomace extracts obtained by hot pressurized liquid extraction, and their inhibitory effect on type 2 diabetes mellitus related enzymes. **Antioxidants**, v. 10, n. 3, p. 1–14, 2021.

JUNIOR, T. K. et al. Optimization of the Green Chemistry-like Extraction of Phenolic Compounds from Grape (*Vitis labrusca* L.) and Blackberry (*Rubus fruticosus* L.) Seeds with Concomitant Biological and Antioxidant Activity Assessments. **Plants**, v. 12, n. 14, 2023.

KAUTZKY-WILLER, A.; HARREITER, J.; PACINI, G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. **Endocrine Reviews**, v. 37, n. 3, p. 278–316, 2016.

LODI, K. Z. et al. pre-clinical evidence for the therapeutic effect of Pitaya (*Hylocereus lemairei*) on diabetic intestinal microenvironment. **Natural Product Research**, v. 0, n. 0, p. 1–7, 2022.

LODI, K. Z. et al. Pitaya (*Hylocereus lemairei*) extracts avoid mitochondrial dysfunction and NF- κ B/NLRP-3- mediated inflammation in endothelial cells under high glucose and are in vivo safe. **PharmaNutrition**, p. 100356, 2023.

NAM HAN CHO. **Eighth edition 2017**. [s.l: s.n.].

PITITTO, B. DE A. et al. Metas no tratamento do diabetes. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2022.

RASINES-PEREA, Z.; TEISSEDRE, P. L. Grape Polyphenols' effects in human cardiovascular diseases and diabetes. **Molecules**, v. 22, n. 1, p. 1–19, 2017.

RIGOTTI, M. et al. Grape seed proanthocyanidins prevent H₂O₂-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis via SIRT 1 activation in embryonic kidney cells. **Journal of Food Biochemistry**, v. 44, n. 3, 2020.

SILVA, T. M. et al. Dual effect of the herbal matcha green tea (*Camellia sinensis* L. kuntze) supplement in EA. hy926 endothelial cells and *Artemia salina*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 298, n. July, 2022.

TESTA, R. et al. The “Metabolic Memory” Theory and the Early Treatment of

Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. **Nutrients**, v. 9, n. 5, 2017.

VÉLEZ, M. D. et al. Antioxidant capacity and cytotoxic effect of an optimized extract of isabella grape (*Vitis labrusca*) on breast cancer cells. **Heliyon**, v. 9, n. 6, 2023.

VIANA-MATTIOLI, S. et al. SIRT1-dependent effects of resveratrol and grape juice in an in vitro model of preeclampsia. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 131, p. 110659, 2020.