

Os efeitos do resveratrol no perfil glicêmico em *Diabetes mellitus* tipo 2

The effects of resveratrol on the glycemic profile in type 2 *Diabetes mellitus*

Los efectos del resveratrol sobre el perfil glucémico en la *Diabetes mellitus* tipo 2

Recebido: 28/05/2025 | Revisado: 05/06/2025 | Aceitado: 05/06/2025 | Publicado: 08/06/2025

Tharles da Silva Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9000-5714>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: tharles2015@gmail.com

Simone Gonçalves de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5839-3052>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: simone.almeida@ceub.edu.br

Resumo

O *Diabetes mellitus* tipo 2 é caracterizado por níveis elevados de glicose no sangue, que, a longo prazo, pode progredir para complicações que afetam órgãos importantes em todo o corpo. A causa da diabetes é multifatorial, mas hábitos de vida como o sedentarismo e alimentação inadequada favorecem a obesidade e o surgimento de doenças crônicas como a diabetes. Além de terapias medicamentosas eficazes no controle da doença, novas estratégias terapêuticas para o controle da hiperglicemia crônica estão sendo estudadas, como é o caso do resveratrol, um polifenol encontrado em ameixas, uvas e frutas vermelhas, e apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antidiabéticas. O objetivo do trabalho foi avaliar os efeitos do resveratrol no perfil glicêmico em diabetes mellitus tipo 2. A metodologia, de revisão da literatura, baseou-se na seleção de artigos relacionados ao tema, publicados em bases científicas como PubMed e Web of Science entre 2014 e 2024. A suplementação de resveratrol mostrou-se promissora no controle glicêmico em diabéticos do tipo 2, reduzindo os níveis de glicose plasmática, HbA1c, além de melhorar a ação da insulina.

Palavras-chave: Diabetes; Resveratrol; Controle glicêmico.

Abstract

Type 2 *Diabetes mellitus* is characterized by high blood glucose levels, which, in the long term, can progress to complications affecting important organs throughout the body. The cause of diabetes is multifactorial, but lifestyle habits such as a sedentary lifestyle and inadequate diet favor obesity and the emergence of chronic diseases such as diabetes. In addition to effective drug therapies to control the disease, new therapeutic strategies for controlling chronic hyperglycemia are being studied, such as resveratrol, a polyphenol found in plums, grapes and red fruits, and has anti-inflammatory, antioxidant and antidiabetic properties. The objective of the work was to evaluate the effects of resveratrol on the glycemic profile in type 2 diabetes mellitus. The literature review methodology was based on the selection of articles related to the topic, published in scientific databases such as PubMed and Web of Science between 2014 and 2024. Resveratrol supplementation showed promise in glycemic control in type 2 diabetics, reducing plasma glucose levels, HbA1c, in addition to improve insulin action.

Keywords: Diabetes; Resveratrol; Glycemic control.

Resumen

La *Diabetes mellitus* tipo 2 se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre que, a largo plazo, pueden derivar en complicaciones que afectan a órganos importantes de todo el cuerpo. La causa de la diabetes es multifactorial, pero hábitos de vida como el sedentarismo y una alimentación inadecuada favorecen la obesidad y la aparición de enfermedades crónicas como la diabetes. Además de terapias farmacológicas efectivas para controlar la enfermedad, se estudian nuevas estrategias terapéuticas para controlar la hiperglucemia crónica, como el resveratrol, un polifenol que se encuentra en ciruelas, uvas y frutos rojos, y que tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antidiabéticas. El objetivo del trabajo fue evaluar los efectos del resveratrol sobre el perfil glucémico en diabetes mellitus tipo 2. La metodología de revisión de la literatura se basó en la selección de artículos relacionados con el tema, publicados en bases de datos científicas como PubMed y Web of Science entre 2014 y 2024. La suplementación con resveratrol se mostró prometedora en el control glucémico en diabéticos tipo 2, reduciendo los niveles de glucosa plasmática, HbA1c, además de mejorar la acción de la insulina.

Palabras clave: Diabetes; Resveratrol; Control glucémico.

1. Introdução

O *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) é um conjunto de condições fisiológicas que se caracterizam pela presença de níveis elevados de glicose no sangue, causados principalmente pela resistência à insulina, e a longo prazo, pela insuficiência das células β pancreáticas na produção e secreção da insulina (Krause & De Vito, 2023).

Além da hiperglicemia, indivíduos com diabetes enfrentam diversas complicações relacionadas à doença. Uma delas é a retinopatia diabética, que pode estar presente desde o momento do diagnóstico. Outros sintomas, podem vir a surgir ao longo do tempo, afetando órgãos importantes em todo o corpo, tais como rins, coração e cérebro. A fibrose hepática e pulmonar e o distúrbio cognitivo são exemplos de novas patologias secundárias associadas ao diabetes (Demir et al., 2021).

Os hábitos de vida e o comportamento individual, ligado com o ambiente, o tabagismo, o consumo de álcool, alimentação inadequada e o sedentarismo, são fatores que aumentam o risco de desenvolvimento do diabetes tipo 2. (Bruckner et al., 2024). Além desses, a genética do indivíduo pode desempenhar um papel significativo no desenvolvimento da obesidade, uma condição crônica, recorrente e multifatorial que afeta negativamente quase todos os sistemas do corpo, resultando em alterações metabólicas e o surgimento de doenças concomitantes. O aumento constante da prevalência da obesidade em nível global está inevitavelmente contribuindo para o crescimento dos casos de DM2 (Ruze et al., 2023).

A prevalência global de DM2 na população adulta era de 536,6 milhões de pessoas, projetando um aumento expressivo de 783,2 milhões de pessoas, correspondendo a 12,2% da população mundial, vivendo com diabetes até 2045. Com esta projeção, é crucial examinar as particularidades epidemiológicas e os fatores de risco para o diabetes e implementar medidas específicas de prevenção e gerenciamento para grupos específicos (Yan et al., 2022).

O diagnóstico do *Diabetes mellitus* tipo 2 pode ser realizado através de exames de glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) ou hemoglobina glicada (HbA1c). Quando dois tipos distintos de testes fornecem resultados positivos, o diagnóstico é confirmado sem a necessidade repetir o exame. Caso haja discrepâncias entre os resultados, é necessário refazer o teste com um valor maior para estabelecer a confirmação da patologia. Valores limites dos testes para o diagnóstico incluem: HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol), glicose de jejum ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) e TOTG de 2 horas após sobrecarga de 75 gramas de glicose ≥ 200 mg/dL (Harreiter & Roden, 2023).

A terapia com medicamentos hipoglicemiantes é um dos principais pilares para o controle do diabetes, juntamente com um estilo de vida saudável e outros fármacos que visam prevenir ou tratar complicações relacionadas à doença (Nauck et al., 2021). A metformina é um medicamento hipoglicemiante oral derivado da biguanida, que é amplamente utilizado como tratamento de primeira linha no controle do diabetes tipo 2 (Ali Sangouni et al., 2022). Os principais mecanismos de ação da metformina estão relacionados à redução da produção de glicose hepática, principalmente por meio da inibição da respiração celular, que estimula a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Além disso, a metformina age a nível intestinal, reduzindo a absorção de glicose e aumentando a secreção do hormônio GLP-1 (Naja et al., 2024).

É necessário propor novas estratégias terapêuticas para o tratamento do diabetes. Uma alternativa é evitar o desenvolvimento da doença em pessoas com risco elevado ou auxiliar no tratamento da doença naquelas já diagnosticadas, por meio da utilização de suplementos alimentares. As estratégias nutricionais e os suplementos alimentares funcionais são considerados seguros e, recentemente, alguns estudos indicam que o resveratrol (RSV) pode ser uma nova intervenção com uma abordagem medicinal, farmacológica e nutracêutica no controle da *Diabetes mellitus* tipo 2 (Sérée et al., 2009).

O resveratrol é um polifenol e fitoalexina natural composto por dois anéis aromáticos, contendo grupos hidroxila e vinculados através da parte etilênica. Amplamente encontrado nas ameixas, amendoim, vinho tinto, azeite de oliva, frutas vermelhas, berries, uvas dentre outros alimentos. Além disso, esse composto pode ser sintetizado artificialmente ou por métodos bioquímicos em laboratório e possui uma variedade de propriedades biológicas, como ação anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral, protetora cardiovascular e antidiabética (Kataria & Khatkar, 2019).

A influência dos fatores ambientais na estabilidade do polifenol resveratrol é direta, pois ele é sensível à luz, ao pH e ao aumento da temperatura. O trans resveratrol, uma forma mais bioativa do resveratrol, é estável em temperatura ambiente ou corporal sob condições ácidas. Contudo, o resveratrol se degrada rapidamente quando o pH se torna alcalino. (Tian & Liu, 2019). O manejo como o aquecimento comumente empregado na preparação de alimentos, para controle de microrganismos e segurança alimentar, modificam as propriedades químicas dos polifenóis, através de isomerização diferencial, polimerização oxidativa e degradação. Essas alterações impactam nas suas funções biológicas como antioxidante e diminuem a sua biodisponibilidade (Liu et al., 2024).

Em estudo realizado em laboratório e em animais, os resultados indicam que o resveratrol atua no controle da glicose por meio da diminuição da sua concentração no sangue, promovendo o aumento da captação, utilização e armazenamento de glicose, bem como o aumento da sensibilidade à insulina. Além disso, o composto contribui para a recuperação de vias anormais de sinalização da insulina, seja através da inibição da transcrição de certos genes ou da inativação de proteínas (Oyenih et al., 2016).

A suplementação com resveratrol, embora seja bem tolerada em indivíduos saudáveis, alguns efeitos adversos causados pela ingestão de altas dosagens foram relatados em humanos. Uma dose de 450 mg/dia de resveratrol mostrou-se uma quantidade segura para uma pessoa de 60 kg, por outro lado, dosagem de 1000 mg/dia ou superior inibiu as isoenzimas do citocromo P450 enquanto ativou o CYP1A2, favorecendo negativamente interações com medicamentos, reduzindo ou inibindo sua ação. Demonstrou, também, o aumento de biomarcadores de risco de doenças cardiovasculares em adultos e idosos com sobrepeso. A suplementação de 5,0 g pode provocar efeitos colaterais como náusea, diarreia, fadiga e toxicidade renal em pacientes com mieloma múltiplo refratário (Shaito et al., 2020).

O objetivo do trabalho foi avaliar os efeitos do resveratrol no perfil glicêmico em Diabetes mellitus tipo 2.

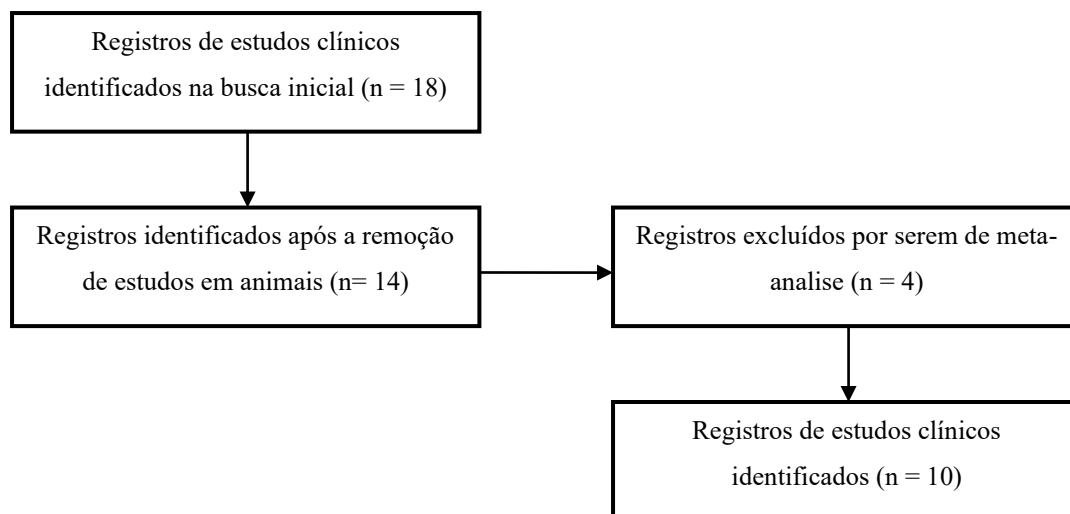
2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa de natureza quantitativa em relação à quantidade de artigos selecionados e qualitativa em relação às discussões realizadas sobre os artigos selecionados (Gil, 2017; Pereira et al., 2018). Esta pesquisa é do tipo específico de revisão integrativa (Snyder, 2019; Crossetti, 2012).

Para alcançar esse objetivo, referências bibliográficas foram utilizadas como base teórica no desenvolvimento da revisão da literatura. As buscas foram realizadas nas bases de dados bibliográficos PubMed e Web of Science. Foram selecionados estudos clínicos e revisão de literatura, publicados nos últimos 10 anos (2014 - 2024) relacionados ao tema proposto e realizados em humanos com diagnóstico confirmado de *Diabetes mellitus* tipo 2. Os seguintes descritores foram utilizados para pesquisa das evidências disponíveis na literatura científica: ("Resveratrol AND Type 2 diabetes") OU ("Resveratrol AND Blood glucose management") OU ("Resveratrol") OU ("Type 2 diabetes") OU ("Resveratrol AND Glicemic control").

Após a seleção de publicações por título e resumo, foi realizada a análise completa do artigo. Os critérios de exclusão foram: artigos que apresentavam o conteúdo de forma incompleta ou em andamento, estudos realizados em ratos e estudos de meta-análise. A busca inicial identificou 18 registros, destes 14 foram selecionados e 4 estudos foram excluídos com base em seus resumos porque não atendiam aos critérios de inclusão. Diante disso, 10 artigos foram selecionados e revisados para a abordagem em discussão, como demonstrado na Figura 1 e no Quadro 1.

Figura 1 – Sistematização do procedimento de busca mediante os padrões de inclusão e exclusão.



Fonte: Autoria própria.

Quadro 1 – Eficácia do resveratrol no controle glicêmico em diabéticos.

Autor/ano	Tipo de estudo	Amostra	Objetivo do estudo	Resultados
Bashmakov et. al. (2014)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	31 pessoas	Investigar o efeito de uma formulação patenteada de trans-resveratrol (t -RSV) nas manifestações da síndrome do pé diabético.	50 mg de resveratrol 2X ao dia por 60 dias reduziu o nível de glicose plasmática em jejum, mas não houve alterações no nível de insulina plasmática.
Bo et al. (2016)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	192 pessoas	Determinar se a suplementação de resveratrol em duas dosagens diferentes (500 e 40 mg/dia) durante 6 meses reduz as concentrações de proteína C reativa (PCR) e melhora o padrão metabólico de pacientes com DM2.	As dosagens de 500 e 40 mg/dia de resveratrol por 6 meses não demonstrou alterações significativas na glicemia de jejum e HbA1c.
Thazhath et al. (2016)	Ensaio clínico randomizado	14 pessoas	Avaliar os efeitos de 5 semanas de tratamento com resveratrol na secreção de GLP-1, esvaziamento gástrico e controle glicêmico no diabetes tipo 2.	500 mg/dia durante 5 semanas não demonstrou alterações significativas na glicemia de jejum e HbA1c.
Timmers et al. (2016)	Ensaio clínico randomizado	17 pessoas	Determinar se a suplementação de resveratrol pode melhorar a sensibilidade à insulina e promover a saúde metabólica geral, além dos cuidados padrão para diabetes.	150 mg/dia de resveratrol por 30 dias não melhorou a sensibilidade hepática ou periférica à insulina, glicose plasmática e HbA1c1.
Zare Javid et al. (2016)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	43 pessoas	Investigar o impacto da suplementação de resveratrol na glicemia de jejum, resistência à insulina, nos níveis de triglicerídeos (TG) e marcadores periodontais em pacientes com diabetes tipo 2 e em tratamento periodontal não cirúrgico.	480mg/dia de resveratrol, por 8 semanas mostrou uma diminuição significativa na insulina e na resistência à insulina (HOMA-IR), mas não houve alterações significativas nos níveis séricos da glicemia plasmática.
Khodabandehloo et al. (2018)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	45 pessoas	Investigar os efeitos do resveratrol em marcadores de estresse oxidativo em pacientes com diabetes tipo 2.	800 mg/dia de resveratrol por 8 semanas, não reduziu significativamente os marcadores inflamatórios, mas foi observado uma redução significativa na glicemia de jejum.

Seyyedebrahimi et al. (2018)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	48 pessoas	Determinar se a suplementação de resveratrol afeta os marcadores de estresse oxidativo em um ensaio clínico duplo-cego randomizado, controlado por placebo.	400 mg de resveratrol 2X ao dia por 2 meses não causou diferenças significativas nos níveis médios de glicose plasmática, HbA1c e insulina.
Hoseini et al. (2019)	Ensaio clínico randomizado	56 pessoas	Investigar os efeitos da suplementação de resveratrol durante 4 semanas sobre controle glicêmico, lipídios séricos, biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em pacientes com diabetes e doença coronariana.	500 mg/dia de resveratrol por 4 semanas reduziu a glicemia de jejum, insulina e promoveu um aumento significativo da sensibilidade à insulina.
Ma and Zhang (2022)	Ensaio clínico randomizado	472 pessoas	Investigar o potencial terapêutico do resveratrol em pacientes idosos com diabetes.	500 mg/dia de resveratrol por 6 meses melhorou o metabolismo da glicose, a tolerância à insulina e o metabolismo da insulina.
Mahjabeen et al. (2022)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	94 pessoas	Determinar os efeitos da suplementação de resveratrol na homeostase da glicose, estresse oxidativo, inflamação e expressão de micro RNAs em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em uso de hipoglicemiantes orais.	200 mg de resveratrol 1X ao dia por 24 semanas, teve uma expressiva redução da glicose plasmática, HbA1c e insulina.

Fonte: Autoria própria.

3. Resultados e Discussão

3.1 Impacto do estilo de vida em portadores de diabetes

A manutenção do DM2 vai além da terapia medicamentosa. Dado que não existe tratamento eficaz conhecido, o desenvolvimento de hábitos saudáveis e a manutenção do bem-estar psicológico são condutas essenciais para uma gestão eficaz da diabetes. Esse objetivo só pode ser alcançado com auxílio de acompanhamento médico, terapia nutricional, prática regular de exercícios físicos, acompanhamento psicológico e orientação sobre o auto manejo da doença. Evidências clínicas demonstraram a eficácia de mudanças intensivas no estilo de vida no controle do DM2, e em alguns casos, podendo alcançar até mesmo remissão completa da doença (Gal et al., 2024).

No momento, não há uma estratégia nutricional ideal ou recomendações de quantidade de calorias, carboidratos, proteínas, gorduras e fibras para o controle eficaz da DM2. A conduta nutricional deve levar em consideração uma prescrição alimentar individualizada e ajustada às preferências, objetivos, cultura, religião e condição financeira do paciente. Uma reeducação nutricional fundamentada na importância do equilíbrio das quantidades de macronutrientes e a diversificação do plano alimentar com base na evolução ou sucesso terapêutico, tende a ser promissor no controle da patologia e para manter os resultados a longo prazo (Minari et al., 2024).

Uma dieta baseada em vegetais é definida como uma dieta que se concentra principalmente na ingestão calórica de alimentos como legumes, frutas, grãos integrais, tubérculos e nozes. Achados clínicos, sugerem que uma dieta vegana pode melhorar os marcadores glicêmicos e lipídicos em pessoas com sobrepeso, pré-diabetes ou diabetes tipo 2, resultando em melhoras significativas na sensibilidade à insulina, na redução da HbA1c, dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e colesterol total (CT), além de, favorecer a manutenção do peso corporal e marcadores inflamatórios como a Proteína C-Reativa (PCR). Os mecanismos propostos para os efeitos positivos das dietas veganas no DM2, incluem menor densidade energética e maior concentração de antioxidantes em comparação com outras dietas (Termansen et al., 2024).

Uma dieta rica em fibras reduz a absorção intestinal de glicose e colesterol, resultando em níveis mais baixos de glicose no sangue e insulina pós-prandial. Além disso, desencadeia um papel importante na modulação intestinal, aumentando a fermentação bacteriana no intestino, favorecendo a síntese de ácidos graxos de cadeia curta contribuindo para a melhora da

sensibilidade à insulina e dificultando a reabsorção de ácidos biliares (Carvalho et al., 2019).

Por outro lado, o alto consumo de alimentos ultraprocessados mostrou-se prejudicial ao controle glicêmico, além de favorecer o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em indivíduos saudáveis. Isso se justifica pela composição destes tipos de alimentos, pobres em fibras, elevado teor de açúcares livres, gorduras saturadas e trans, sódio e aditivos alimentares como corantes, aromatizantes, adoçantes e emulsificantes. Estes componentes, aumentam a palatabilidade e o tempo de prateleira dos alimentos processados, e quando ingeridos, desencadeiam alterações fisiológicas negativas como o aumento de citocinas pró inflamatórias, contribuindo para um estágio de inflamação crônica de baixo grau, por aumentar a resistência à insulina, o nível de glicose pós-prandial e a longo prazo efeitos negativos na HbA-1c (Almarshad et al., 2022).

Em conjunto com uma alimentação equilibrada a prática de exercícios físicos aeróbio intercalado com treinamento de resistência, por pelo menos 150 minutos por semana, dependendo da modalidade, da frequência e da intensidade é um plano importante para resultados positivos no controle glicêmico, por aumentar a sensibilidade à insulina. Além disso, reduz os fatores de risco cardiovascular, aumenta a força e a massa muscular, contribui na saúde mental e na perda de peso (Colberg et al., 2016).

O mecanismo que justifica estes efeitos benéficos são que, durante o exercício físico, o músculo esquelético favorece a translocação da proteína transportadora chave, o GLUT-4, para a membrana apical celular, aumentando a captação de glicose no sangue independente da insulina. Após cerca de 3 a 6 horas os efeitos do estresse do exercício desaparecem, tornando os músculos mais sensíveis à insulina. Este efeito positivo na sensibilização à insulina pode durar mais de 48 horas, com base na intensidade da sessão do exercício, a dieta e o sono (Syeda et al., 2023).

Emoções negativas, como ansiedade, depressão e raiva, são reconhecidas como relevantes estressores psicológicos. O mecanismo biológico do estresse envolve a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e do sistema nervoso autônomo, essa resposta ao estresse resulta na liberação de cortisol e catecolaminas, estes, desempenham papéis importantes na regulação da glicose no sangue. Entretanto, níveis elevados de cortisol podem contribuir para o desenvolvimento da obesidade e estão associados a distúrbios alimentares. Além disso, o excesso de cortisol pode dificultar a adesão a metas dietéticas, levando a um desempenho insatisfatório na autogestão do diabetes, por ocasionar hiperglicemia e o aumento da resistência à insulina (Tsukamoto-Kawashima et al., 2024).

3.2 Ação do resveratrol no metabolismo da glicose

A atuação do resveratrol no metabolismo da glicose pode estar associada com a melhora no processamento da glicose no tecido adiposo, favorecendo o aumento da disponibilidade e utilização de glicose, pois há uma tendência de elevação nos intermediários glicolíticos e nos intermediários da via das pentoses fosfato (PPP), reduzindo os seus níveis plasmáticos. Mas, também pode estar associado a uma diminuição da sensibilidade à insulina, pois há a estimulação da via PPP, esta, está relacionada ao aumento da resistência à insulina, da produção de NADPH e, consequentemente, ao aumento da produção de ácidos graxos livres (Korsholm et al., 2017).

O resveratrol mostrou-se eficaz no controle glicêmico por atuar no pâncreas, favorecendo à redução da liberação de insulina pelas ilhotas pancreáticas, fator observado pela redução da glicólise e diminuição da hiperpolarização induzida pela glicose da membrana mitocondrial interna, o que leva a uma redução na fosforilação oxidativa. Além de aprimorar a ação da insulina, consequentemente, o resveratrol melhora a captação de glicose, favorece o aumento da glicogênese e atua na liberação do peptídeo igual ao glucagon-1 (GLP-1), por diferentes mecanismos, como aumento da expressão do gene e da proteína Sirt1, que age diretamente no metabolismo glicolítico e no controle da secreção de insulina (Villar et al., 2014).

Outra evidência para apoiar o conceito de resveratrol como um potencial agente redutor da glicose no diabetes tipo 2, está relacionado diretamente por meio da ativação de SIRT1 ou via AMPK. A suplementação de resveratrol favorece o

aumento significativo na expressão de SIRT1 no músculo esquelético, assim como, na elevação do GLUT4, AMPK, p-AMPK e a proporção de p-AMPK para AMPK. Esses aumentos são consistentes com a ação de AMPK, quando ativado, melhora a sensibilidade à insulina por meio do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) através da fosforilação de seu sítio catalítico Thr 172 (p-AMPK), efeito semelhante ao exercício físico em pacientes com DM2 (Goh et al., 2014).

A suplementação de resveratrol favorece a ativação da proteína SIRT1, esta proteína pode apresentar um papel protetor para as células, melhorando a disfunção das mitocôndrias, causa está, sendo um dos principais fatores para a resistência à insulina e o desenvolvimento do diabetes tipo 2. o mecanismo que justifica estes achados, são que, o resveratrol aumenta a formação de novas mitocôndrias e reduz a expressão de uma proteína desacopladora chamada UCP-2 nas células beta do pâncreas, níveis altos desta proteína pode indicar condições de estresse, quando regulada, a UCP-2 reduz positivamente a resistência à insulina protegendo as células e tecidos contra o estresse oxidativo (Huang et al., 2020).

3.3 Os efeitos resveratrol na glicemia de jejum e na hemoglobina glicada

A melhora nos marcadores glicêmicos foi observada no estudo de Mahjabeen et al. (2022), onde 94 pacientes foram divididos em 2 grupos (45 no de intervenção e 46 no grupo placebo). O grupo intervenção tomou 1 cápsula de Trans-resveratrol puro (200 mg) 1 vez ao dia por 24 semanas, enquanto o grupo placebo tomou uma cápsula contendo placebo, no mesmo período. No grupo que fizeram a suplementação, os participantes tiveram uma redução significativa na glicemia plasmática de jejum (7,56%), na HbA1c (6,31%), além de melhoras significativas na insulina em jejum (9,96%) e no índice de HOMA-IR (17,96%).

Achados semelhantes foram observados no estudo de Bashmakov et al. (2014), onde 24 pacientes que apresentavam úlceras de pé diabético, sendo 14 do grupo controle que receberam a suplementação de 50 mg de Trans-resveratrol 2 vezes ao dia por 60 dias, tiveram uma evidente tendência de redução média de 35,57 mg/dL dos níveis de glicose plasmática de jejum comparado com os pacientes do grupo placebo que reduziu 19,70 mg/dl.

Os resultados de Bo et al. (2016), divergem dos autores acima citados. Um total de 179 participantes foram randomizados em três grupos diferentes, dois grupos de intervenção que tomaram 1 cápsula/dia contendo 40 mg ou 500 mg de resveratrol e o controle com placebo, durante 6 meses. Os pacientes do grupo intervenção com menor duração de diabetes (<8 anos) foram os únicos que tiveram redução na HbA1c, enquanto os mais de 8 anos de diabetes tiveram uma tendência de aumento da hemoglobina glicada. Relacionado à glicemia de jejum, nem um dos grupos foram observadas melhoras significativas.

Thazhath et al. (2016), em seu estudo com 14 pacientes com duração de 5 semanas para avaliar os efeitos da suplementação de 500 mg duas vezes ao dia de resveratrol, em pacientes não obesos com diabetes tipo 2 controlada com dieta, mostrou que tanto o grupo intervenção quanto o placebo não tiveram efeito no controle glicêmico. Os resultados demonstram que, pelo curto período de intervenção, não foi possível observar reduções significativas na glicemia e na HbA1c.

Khodabandehloo et al. (2018), em seu estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 45 pacientes iranianos com diabetes tipo 2 que foram distribuídos em 2 grupos (resveratrol 400mg / 2 vezes ao dia, n = 25 e grupo placebo, n = 20), por um período de 8 semanas, não foram observadas melhoras significativas nos marcadores inflamatórios nem melhora dos padrões metabólicos destes pacientes. Contudo, nos achados secundários, houve uma redução significativa da glicemia plasmática nos pacientes que fizeram a suplementação com o resveratrol.

3.4 Os efeitos resveratrol nos níveis e melhora da ação da insulina

Hoseini et al. (2019), em um estudo clínico randomizado controlado por placebo com 56 pacientes diabéticos com doenças coronarianas, foram divididos em 2 grupos (intervenção e placebo), a fim de investigar os efeitos do resveratrol no

metabolismo do DM2, suplementou no grupo intervenção 500 mg de resveratrol por 4 semanas, enquanto no grupo controle apenas placebo. Foi observado que no grupo em que os participantes foram suplementados com resveratrol, houve uma redução significativa na glicemia plasmática de jejum, na insulina e no escore HOMA-IR, além de influenciar positivamente no perfil lipídico desses participantes.

Em contraste com o estudo acima, Ma and Zhang (2022), em um estudo clínico, randomizou 472 pacientes idosos com DM2 em dois grupos: resveratrol (n=242), 500 mg/dia puro e placebo (n=230) durante 6 meses. Nos participantes que fizeram o uso de resveratrol, houve uma redução da glicose plasmática em jejum, na curva glicêmica de 3 horas e nos níveis de hemoglobina glicada. Além desses achados, os pacientes que receberam resveratrol apresentaram uma melhora na resistência à insulina, conforme medido pela taxa de depuração metabólica da glicose, quando comparado ao grupo placebo.

Os resultados de Timmers et al. (2016), divergem dos autores acima citados. Em um estudo com 17 homens com diabetes tipo 2 bem controlado, receberam 150 mg/dia de trans-resveratrol por 30 dias. Não foram encontrados nenhum efeito do resveratrol nos marcadores glicêmicos desses pacientes, não houve melhora na sensibilidade hepática ou periférica à insulina, na glicemia de jejum ou HbA1-c em comparação com placebo.

Segundo Seyyedebrahimi et al. (2018), no ensaio clínico que randomizou 48 pacientes iranianos para serem suplementados com 800 mg/dia de resveratrol ou placebo por 2 meses, sendo que 46 pacientes concluíram os estudos. No grupo resveratrol, com 23 participantes, não foram observadas melhoras significativas nos níveis de glicemia plasmática, HbA1-c, nem alterações nos níveis séricos de insulina e HOMA-IR entre os dois grupos.

Zare Javid et al. (2016), em seu estudo clínico randomizado controlado por placebo, a fim de investigar o impacto da suplementação de resveratrol na glicemia de jejum, resistência à insulina, nos níveis de triglicerídeos (TG) e marcadores periodontais em 43 pacientes com diabetes tipo 2 e em tratamento periodontal não cirúrgico. Conduzido por 4 semanas, onde o grupo intervenção (n=21) recebeu 480mg/dia de resveratrol, após este período, os resultados demonstraram uma diminuição significativa na insulina e na resistência à insulina (HOMA-IR), mas não houve alterações significativas nos níveis séricos da glicemia plasmática, sugerindo que o resveratrol pode ser um suplemento coadjuvante no tratamento do diabetes com doença periodontal.

4. Considerações Finais

A suplementação de resveratrol pode ser um tratamento complementar no manejo do diabetes tipo 2, uma patologia que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e que demanda intervenções eficazes para o manejo adequado da hiperglicemia. Tais intervenções, a mudança do estilo de vida, é um fator primordial. Conforme os estudos encontrados, foi possível observar que a suplementação de resveratrol em doses que variam de 50mg a 500mg demonstrou reduções significativas nos níveis de HbA1c e da glicemia em jejum, além de melhorar a ação e secreção da insulina pelas células beta pancreáticas, reforçando a hipótese de que o resveratrol pode atuar no controle glicêmico.

Nestes ensaios clínicos conduzidos com pacientes diabéticos, não foram observados efeitos colaterais após a suplementação com resveratrol. Estudos realizados em pessoas saudáveis mostraram que a dosagem de 450 mg/dia foi tolerável, já em dosagens de 1.000 mg/dia ou mais de resveratrol foi relatada a inibição da ação de medicamentos, além de favorecer o aumento de marcadores de doenças cardiovasculares em adultos e idosos com sobrepeso.

Há uma necessidade de novas pesquisas para aprofundar e concluir a real eficácia deste polifenol no controle glicêmico, visto que existe uma quantidade limitada de estudos, e destes, uma pequena parcela mostraram resultados que a suplementação de resveratrol em doses variadas por um determinado período não influenciou positivamente no controle glicêmico de diabéticos tipo 2.

Referências

- Ali Sangouni, A., Abdollahi, S., & Mozaffari-Khosravi, H. (2022). Effect of resveratrol supplementation on hepatic steatosis and cardiovascular indices in overweight subjects with type 2 diabetes: a double-blind, randomized controlled trial. *BMC cardiovascular disorders*, 22(1), 212. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02637-2>
- Almarshad, M. I., Algonaiman, R., Alharbi, H. F., Almujaydil, M. S., & Barakat, H. (2022). Relationship between Ultra-Processed Food Consumption and Risk of Diabetes Mellitus: A Mini-Review. *Nutrients*, 14(12), 2366. <https://doi.org/10.3390/nu14122366>
- Bashmakov, Y. K., Assaad-Khalil, S. H., Seif, M. A., Udumyan, R., Megallaa, M., Rohoma, K. H., Zeitoun, M., & Petyaev, I. M. (2014). Resveratrol promotes foot ulcer size reduction in type 2 diabetes patients. *ISRN Endocrinology*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/816307>
- Bo, S., Ponzo, V., Ciccone, G., Evangelista, A., Saba, F., Goitre, I., Procopio, M., Pagano, G., Cassader, M., & Gambino, R. (2016). Six months of resveratrol supplementation has no measurable effect in type 2 diabetic patients. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Pharmacological Research*, 111, 896–905. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.010>
- Bruckner, F., Gruber, J. R., Ruf, A., Edwin Thanarajah, S., Reif, A., & Matura, S. (2024). Exploring the Link between Lifestyle, Inflammation, and Insulin Resistance through an Improved Healthy Living Index. *Nutrients*, 16(3), 388. <https://doi.org/10.3390/nu16030388>
- Carvalho, G. B., Dias-Vasconcelos, N. L., Santos, R. K. F., Brandão-Lima, P. N., Da Silva, D. G., & Pires, L. V. (2019). Effect of different dietary patterns on glycemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(12), 1999–2010. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1624498>
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., Horton, E. S., Castorino, K., & Tate, D. F. (2016). Physical Activity/Exercise and Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39(11), 2065–2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
- Crossetti, M. G. M. (2012). Revisión integradora de la investigación en enfermería el rigor científico que se le exige. Maria Da Graça Oliveira Crossetti. *Rev. Gaúcha Enferm.* 33(2):8-9. 10)
- Demir, S., Nawroth, P. P., Herzig, S., & Üstünel, B. E. (2021). Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications. *Advanced Science*, 8(18). <https://doi.org/10.1002/advs.202100275>
- Gal, A. M., Arhire, L. I., Gherasim, A., Graur, M., Nita, O., Dumitrascu, O., Soimaru, R. M., Popa, A. D., & Mihalache, L. (2024). Association between Diet Quality and Eating Behavior in Type 2 Diabetes Adults: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*, 16(13), 2047. <https://doi.org/10.3390/nu16132047>
- Gil, A. C. (2017). *Como elaborar projetos de pesquisa*. (6ed). Atlas.
- Goh, K. P., Lee, H. Y., Lau, D. P., Supaat, W., Chan, Y. H., & Koh, A. F. Y. (2014). Effects of Resveratrol in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Skeletal Muscle SIRT1 Expression and Energy Expenditure. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 24(1), 2–13. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2013-0045>
- Harreiter, J., & Roden, M. (2023). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 135(S1), 7–17. <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02122-y>
- Hoseini, A., Namazi, G., Farrokhan, A., Reiner, Z., Aghadavod, E., Bahmani, F., & Asemi, Z. (2019). The effects of resveratrol on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Food & Function*, 10(9), 6042–6051. <https://doi.org/10.1039/c9fo01075k>
- Huang, D., Shi, G., Jiang, Y., Yao, C., & Zhu, C. (2020). A review on the potential of Resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 125, 109767. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109767>
- Kataria, R., & Khatkar, A. (2019). Resveratrol in Various Pockets: a review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 19(2), 116–122. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190301173958>
- Khodabandehloo, H., Seyyedebrاهيمi, S., Esfahani, E. N., Razi, F., & Meshkani, R. (2018). Resveratrol supplementation decreases blood glucose without changing the circulating CD14 + CD16 + monocytes and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition Research*, 54, 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.03.015>
- Korsholm, A. S., Kjær, T. N., Orstrup, M. J., & Pedersen, S. B. (2017). Comprehensive Metabolomic Analysis in Blood, Urine, Fat, and Muscle in Men with Metabolic Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial on the Effects of Resveratrol after Four Months Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 554. <https://doi.org/10.3390/ijms18030554>
- Krause, M., & De Vito, G. (2023). Type 1 and Type 2 diabetes mellitus: commonalities, differences and the importance of exercise and nutrition. *Nutrients*, 15(19), 4279. <https://doi.org/10.3390/nu15194279>
- Liu, Y., Deng, J., Zhao, T., Yang, X., Zhang, J., & Yang, H. (2024). Bioavailability and mechanisms of dietary polyphenols affected by non-thermal processing technology in fruits and vegetables. *Current Research in Food Science*, 8, 100715. <https://doi.org/10.1016/j.crf.2024.100715>
- Ma, N., & Zhang, Y. (2022). Effects of resveratrol therapy on glucose metabolism, insulin resistance, inflammation, and renal function in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial protocol. *Medicine*, 101(32), e30049. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000030049>
- Mahjabeen, W., Khan, D. A., & Mirza, S. A. (2022). Role of resveratrol supplementation in regulation of glucose hemostasis, inflammation and oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2: A randomized, placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 66, 102819. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102819>

- Minari, T. P., Manzano, C. F., Tácito, L. H. B., Yugar, L. B. T., Sedenho-Prado, L. G., De Azevedo Rubio, T., Pires, A. C., Vilela-Martin, J. F., Cosenso-Martin, L. N., Moreno, H., & Yugar-Toledo, J. C. (2024). The impact of a nutritional intervention on glycemic control and cardiovascular risk markers in type 2 diabetes. *Nutrients*, 16(9), 1378. <https://doi.org/10.3390/nu16091378>
- Naja, K., Anwardeen, N., Malki, A. M., & Elrayess, M. A. (2024). Metformin increases 3-hydroxy medium chain fatty acids in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional pharmacometabolomic study. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1-11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1313597>
- Nauck, M. A., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(8), 525–544. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00113-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00113-3)
- Oyenihi, O. R., Oyenihi, A. B., Adeyanju, A. A., & Oguntibeju, O. O. (2016). Antidiabetic effects of resveratrol: The way forward in its clinical utility. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2016/9737483>
- Pereira A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Ruze, R., Liu, T., Zou, X., Song, J., Chen, Y., Xu, R., Yin, X., & Xu, Q. (2023). Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1-5. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1161521>
- Sérée, E., Burcelin, R., & Savouret, J. (2009). Le resvératrol en complément thérapeutique : une piste pour la prévention du diabète de type 2 ?. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 3(5), 486–490. [https://doi.org/10.1016/s1957-2557\(09\)73295-x](https://doi.org/10.1016/s1957-2557(09)73295-x)
- Seyyedebrاهيمi, S., Khodabandehloo, H., Esfahani, E. N., & Meshkani, R. (2018). The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Diabetologica*, 55(4), 341–353. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1098-3>
- Shaito, A., Posadino, A. M., Younes, N., Hasan, H., Halabi, S., Alhababi, D., Al-Mohannadi, A., Abdel-Rahman, W. M., Eid, A. H., Nasrallah, G. K., & Pintus, G. (2020). Potential adverse effects of resveratrol: a literature review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 2084. <https://doi.org/10.3390/ijms21062084>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research*, 104, 333-339
- Syeda, U. A., Battillo, D., Visaria, A., & Malin, S. K. (2023). The importance of exercise for glycemic control in type 2 diabetes. *American Journal of Medicine Open*, 9, 100031. <https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2023.100031>
- Termannsen, A., Sondergaard, C. S., Faerch, K., Andersen, T. H., Raben, A., & Quist, J. S. (2024). Effects of Plant-Based Diets on Markers of Insulin sensitivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, 16(13), 2110. <https://doi.org/10.3390/nu16132110>
- Thazhath, S. S., Wu, T., Bound, M. J., Checklin, H. L., Standfield, S., Jones, K. L., Horowitz, M., & Rayner, C. K. (2015). Administration of resveratrol for 5 wk has no effect on glucagon-like peptide 1 secretion, gastric emptying, or glycemic control in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 103(1), 66–70. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.117440>
- Tian, B., & Liu, J. (2019). Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(4), 1392–1404. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10152>
- Timmers, S., De Ligt, M., Phielix, E., Van De Weijer, T., Hansen, J., Moonen-Kornips, E., Schaart, G., Kunz, I., Hesselink, M. K., Schrauwen-Hinderling, V. B., & Schrauwen, P. (2016). Resveratrol as Add-on therapy in Subjects with Well-CONTROLLED Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled trial. *Diabetes Care*, 39(12), 2211–2217. <https://doi.org/10.2337/dc16-0499>
- Tsukamoto-Kawashima, S., Ikeda, K., Sone, M., Ogura, M., Okamura, E., Kondo, A., Ueba, Y., & Inagaki, N. (2024). An exploratory study of factors in disordered eating behavior in diabetes self-management in Japan. *Journal of Diabetes Investigation*, 15(7), 874–881. <https://doi.org/10.1111/jdi.14176>
- Villar, M. M., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Pérez-Rubio, K. G., & Lizárraga-Valdez, R. (2014). Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 12(10), 497–501. <https://doi.org/10.1089/met.2014.0082>
- Yan, Y., Wu, T., Zhang, M., Li, C., Liu, Q., & Li, F. (2022). Prevalence, awareness and control of type 2 diabetes mellitus and risk factors in Chinese elderly population. *BMC Public Health*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13759-9>
- Zare Javid, A., Hormoznejad, R., Yousefimanesh, H. allah, Zakerkish, M., Haghighi-zadeh, M. H., Dehghan, P., & Ravanbakhsh, M. (2016). The Impact of Resveratrol Supplementation on Blood Glucose, Insulin, Insulin Resistance, Triglyceride, and Periodontal Markers in Type 2 Diabetic Patients with Chronic Periodontitis. *Phytotherapy Research*, 31(1), 108–114. <https://doi.org/10.1002/ptr.5737>