

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO HUMANA

LIDIANE BATISTA MUNIZ

Caracterização física, química, fisiológica e avaliação do efeito anti-hiperglicemiante de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2

BRASÍLIA - DF

2014

FICHA CATALOGRÁFICA:

Muniz, Lidiane Batista.

Caracterização física, química, fisiológica e avaliação do efeito anti-hiperglicemiante de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2 / Lidiane Batista Muniz; orientador: Celso Luiz Moretti. - Brasília, 2014.

191 f. : il.

Tese (Doutorado)-- Universidade de Brasília, 2014.

1. Pré-diabetes. 2. Diabetes *mellitus* tipo 2. 3. *Cucurbita ficifolia* Bouché. 4. Sulfonilureias. 5. Fitoterapia.

I. Moretti, Celso Luiz. II. Título. III. Título: Caracterização física, química, fisiológica e avaliação do efeito anti-hiperglicemiante de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2

LIDIANE BATISTA MUNIZ

Caracterização física, química, fisiológica e avaliação do efeito anti-hiperglicemiante de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana, da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Nutrição Humana.

Área de concentração: Nutrição Humana.

Orientador: Dr. Celso Luiz Moretti

BRASÍLIA - DF

2014

LIDIANE BATISTA MUNIZ

Caracterização física, química, fisiológica e avaliação do efeito anti-hiperglicemiante de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana, da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Nutrição Humana.

Aprovado em:

MEMBROS DA BANCA

Doutor Celso Luiz Moretti
(Presidente da Banca - Embrapa Hortaliças)

Professora Doutora Marina Kiyomi Ito
(Membro Interno - Universidade de Brasília)

Professora Doutora Wilma Maria Coelho de Araújo
(Membro Interno - Universidade de Brasília)

Doutora Leonora Mansur Mattos
(Membro Externo - Embrapa Hortaliças)

Professora Doutora Angélica Amorim Amato
(Membro Externo - Universidade de Brasília)

Professora Doutora Renata Costa Fortes
(Membro Suplente - Universidade Paulista)

BRASÍLIA - DF

2014

*A Deus e a minha família, em especial às
minhas filhas, por trazerem luz e amor à
minha vida.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela incomparável força e perseverança por mais essa conquista;

A meus pais, Quitéria Muniz Batista e Pedro Batista Sobrinho (*in memoriam*), às minhas filhas, Helena Muniz Veloso e Lara Muniz Veloso, e a meu esposo, Wallace de Oliveira Veloso, pelo amor, apoio e paciência nos momentos de ausência;

A meu orientador Dr. Celso Luiz Moretti, pela orientação para o aprimoramento deste trabalho, pela oportunidade dupla e pela paciência nos momentos mais difíceis;

À Profa. Dra. Marina Kiyomi Ito, pelos ensinamentos, pelas valiosas sugestões para a realização deste trabalho e pela paciência nos momentos mais difíceis;

A meus irmãos Wesley Muniz Batista, Wilson Batista Muniz, Liliane Batista Muniz, e a meus sobrinhos Mateus Batista Muniz da Silva, Maria Eduarda Moreira Muniz, Nathália Santarém Muniz e Arthur Santarém Muniz pelo apoio recebido;

Às amigas Renata Costa Fortes e Nathalie Alcantara Ferreira pelo apoio recebido e por estarem comigo ao longo da trajetória deste trabalho;

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro;

Aos estagiários e bolsistas do Grupo de Ciência e Tecnologia de Alimentos (GCTA). Em especial a Jennifer Vieira Pinto e Nathalie Alcantara Ferreira pelo apoio recebido.

Aos técnicos do Laboratório de Ciência e Tecnologia de Alimentos da Embrapa Hortaliças. Em especial ao João Batista de Deus pela amizade e apoio nos momentos mais difíceis;

Aos voluntários da pesquisa pelos momentos inesquecíveis.

*“Comece fazendo o que é necessário.
Depois o que é possível.
E de repente você estará fazendo o impossível.”*

São Francisco de Assis

RESUMO

MUNIZ, L. B. **Caracterização física, química, fisiológica e avaliação do efeito anti-hiperglicemiante de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2.** 2014. 191 f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana, Departamento de Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

O diabetes *mellitus* (DM) constitui um grave problema de saúde pública, e mais de 90% dos casos diagnosticados são do tipo 2. O DM é considerado um distúrbio metabólico crônico e degenerativo caracterizado por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos na secreção ou ação da insulina ou ambas. As sulfonilureias e as biganidas, anti-hiperglicemiantes orais mais utilizados no tratamento do DM2, apresentam efeitos eficazes, no entanto possuem efeitos colaterais. A busca por plantas fontes de compostos bioativos, que apresentem atividade hipoglicemiante pode ser uma alternativa adjuvante ao tratamento para os pacientes. Dentre as plantas que possuem atividade hipoglicemiante destacam-se as da família das cucurbitáceas, precisamente a abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché. Diante do exposto, o objetivo geral desse estudo é proceder a caracterização física, química, fisiológica e avaliação do efeito anti-hiperglicemiante da *Cucurbita ficifolia* Bouché em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2. O material vegetal foi colhido em três safras e em estádios de maturação diferentes para ser analisado quanto aos teores de compostos com potencial hipoglicemiante. Além disso, realizou-se estudo piloto, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado no Ambulatório do Serviço Médico da Embrapa Hortaliças em Brasília-DF com amostra constituída por 32 voluntários. Foi desenvolvido produto tecnológico (fitoterapia) que foi administrado aos pacientes. Os voluntários foram alocados em dois grupos fitoterápico da abóbora (900 mg/dia) e placebo e, classificados em saudáveis, pré-diabéticos e diabéticos tipo 2. Realizou-se acompanhamento durante um mês, sendo consultas semanais para anamnese e duas avaliações bioquímicas. Os resultados foram analisados pelo *software* SPSS versão 13.0, com os testes t de *Student*, qui-quadrado e análise de variância ($p < 0,05$). Observou-se que as safras 2 (maio a agosto de 2011) e 3 (julho a outubro de 2012) obtiveram frutos com melhores características de qualidade, atributos esses que a indústria e consumidor priorizam. Por outro lado, a safra 1 (fevereiro a maio de 2011) e 3 (julho a outubro de 2012), obtiveram frutos com melhor valor nutricional quanto a composição centesimal. Frutos da safra 1 (fevereiro a maio de 2011) foram os que apresentaram maior quantidade de compostos hipoglicemiantes. Em relação ao estágio de maturação, a colheita dos frutos da abóbora pode ser realizada aos 40 dias após a antese. Nesse estágio de maturação os frutos apresentaram boa resistência mecânica ao manuseio pós-colheita, manutenção da qualidade físico-química e maior concentração das sulfonilureias no fruto. Os resultados obtidos no presente estudo sugerem que o fitoterápico da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché é potencialmente capaz de exercer benefícios nos parâmetros bioquímicos de pacientes pré-diabéticos como colesterol total e triglicerídeos. Porém devido à escassez de estudos na literatura, ensaios clínicos randomizados adicionais aos realizados neste estudo são necessários para determinar a posologia e as condições clínicas que poderiam beneficiar pacientes diabéticos tipo 2.

Palavras-chave: Compostos bioativos; doenças crônicas; hortaliças; saúde.

ABSTRACT

MUNIZ, L. B. **Physical, chemical, and physiological assessment of the anti-hyperglycemic effect of pumpkins *Cucurbita ficifolia* Bouché in pre-diabetic and diabetic mellitus type 2.** 2014. 191 f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana, Departamento de Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

Diabetes mellitus (DM) is a serious public health problem, and more than 90% of diagnosed cases are type 2. DM is considered a chronic and degenerative metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion or action or both. Sulphonylureas and biguanidas are oral hypoglycemics drugs most used in the treatment of T2DM, are effective effects, however have side effects and high cost. The search for plant sources of bioactive compounds, which have hypoglycemic activity may be an alternative for patients. Among the plants that possess hypoglycemic activity stand out from those of the Cucurbitaceae family, precisely *Cucurbita ficifolia* Bouché. Given the above, the main objective of this study is to carry out in vitro characterization and in vivo evaluation of the hypoglycemic effect of *Cucurbita ficifolia* Bouché in pre-diabetic and type 2 diabetic patients. The plant material was collected in three seasons and in different stages of maturation to be analyzed for concentrations of compounds with hypoglycaemic potential. In addition, we performed a, randomized, double-blind, pilot study the Ambulatory Medical Officer of Embrapa Vegetables in Brasilia with sample consisted of 32 volunteers. At Technological product (herbal medicine) was developed, and it that was administered to patients. The volunteers pre-diabetics and type 2 diabetics were divided into two groups herbal pumpkin (900 mg/day) and placebo. Held up, with weekly visits to anamnesis and two biochemical evaluations. The results were analyzed by SPSS software version 13.0, with the Student t test, chi-square test and analysis of variance ($p < 0.05$). It was observed that yields 2 (May-August 2011) and 3 (July-October 2012) obtained with better fruit quality characteristics, attributes such that industry and consumers prioritize. Moreover, the harvest 1 (February-May 2011) and 3 (July-October 2012), had fruit with better nutritional value as the proximate composition. Fruits of the harvest 1 (February-May 2011) were those with the highest amount of hypoglycemic compounds. Regarding the maturity, the fruit harvest pumpkin can be performed at 40 days after anthesis. At this stage of fruit ripening showed good mechanical resistance for post-harvest handling, maintenance of the physical and chemical quality and higher concentration of sulphonylureas in the fruit. he results obtained in this study suggest that *Cucurbita ficifolia* B. is potentially able to exert benefits on blood pressure and biochemical parameters in pre-diabetic patients as fasting glucose, total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides. But due to the lack of studies in the literature, this study made the additional randomized trials are needed to determine the dosage and the clinical conditions that could benefit type 2 diabetic patients.

Keys-words: Bioactive compounds; chronic diseases; vegetables; health.

LISTA DE FIGURAS

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO PRÉ-DIABETES E DIABETES MELLITUS TIPO 2: MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA

- Figura I - Fluxograma para manejo clínico do pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2..... 35

EFEITO DE DIFERENTES SAFRAS E ESTÁDIOS DE MATURAÇÃO NO CONTEÚDO DE SULFONILUREIAS DE ABÓBORA ‘GILA’

- Figura Ia - Valores de luminosidade (L^*) de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché durante o seu desenvolvimento fisiológico. Os dados representam as médias (\pm desvio padrão) de quatro repetições pelo Teste de Tukey ($p < 0,05$)..... 100
- Figura Ib - Valores de ângulo hue (h°) de abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché durante o seu desenvolvimento fisiológico. Os dados representam as médias (\pm desvio padrão) de quatro repetições pelo Teste de Tukey ($p < 0,05$)..... 101
- Figura Ic - Valores de croma (C^*) de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché durante o seu desenvolvimento fisiológico. Os dados representam as médias (\pm desvio padrão) de quatro repetições pelo Teste de Tukey ($p < 0,05$)..... 102
- Figura II - Sólidos solúveis, acidez titulável e pH dos frutos da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché em diferentes safras, observadas no ponto ótimo de maturidade hortícola. Os dados representam as médias (\pm desvio padrão) de quatro repetições pelo Teste de Tukey ($p < 0,05$)..... 103
- Figura III - Sólidos solúveis, acidez titulável e pH da polpa de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché durante o seu desenvolvimento fisiológico. Os dados representam as médias (\pm desvio padrão) de quatro repetições pelo Teste de Tukey ($p < 0,05$)..... 104
- Figura IV - Cromatograma típico e tempo de retenção dos padrões de Clorpropamida

	(CHL - 5,336), Acetohexamida (ACE - 6,993), Tolbutamida (TOL - 7,810), Glicazida (GLC - 10,523), Glibenclamida (GLB - 12,950) e Glimeperida (GLM - 13,932), à 247 nm, obtido por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência em fase reversa - CLAE-FR, nas condições cromatográficas descritas no texto.....	106
Figura V -	Quantificação de sulfonilureias acetohexamida e glibenclamida dos frutos da abóbora <i>Cucurbita ficifolia</i> Bouché em diferentes safras, observadas no ponto ótimo de maturidade hortícola. Os dados representam as médias (\pm desvio padrão) de quatro repetições pelo Teste de Tukey ($p < 0,05$).....	107

EFEITO DA ABÓBORA *Cucurbita ficifolia* Bouché EM PACIENTES PRÉ-DIABÉTICOS E DIABÉTICOS *MELLITUS* TIPO 2: UM ESTUDO PILOTO

Figura I -	Diagrama do ensaio clínico piloto randomizado.....	123
------------	--	-----

LISTA DE QUADROS

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO PRÉ-DIABETES E DIABETES *MELLITUS* TIPO 2: MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA

Quadro I -	Classificação dos distúrbios do metabolismo da glicose.....	20
Quadro II -	Critérios para o rastreamento de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 em indivíduos assintomáticos.....	21
Quadro III -	Recomendação nutricional de macronutrientes para pacientes diabéticos <i>mellitus</i> tipo 2.....	25

LISTA DE TABELAS

PLANTS SOURCES OF BIOACTIVE COMPOUNDS WITH ANTIHYPERGLYCAEMIC EFFECT IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Table I -	Main families of food source of bioactive compounds with antihyperglycaemic effect.....	68
-----------	---	----

EFEITO DE DIFERENTES SAFRAS E ESTÁDIOS DE MATURAÇÃO NO CONTEÚDO DE SULFONILUREIAS DE ABÓBORA ‘GILA’

Tabela I -	Características morfológicas descritivas realizadas nos frutos de abóbora <i>Cucurbita ficifolia</i> Bouché em diferentes safras e observadas no início e no ponto ótimo de maturação.....	98
Tabela II -	Características morfológicas de abóboras <i>Cucurbita ficifolia</i> Bouché durante o seu desenvolvimento fisiológico.....	99
Tabela III -	Composição centesimal em 100 g das partes dos frutos de abóbora <i>Cucurbita ficifolia</i> Bouché em diferentes safras e observadas no ponto ótimo de maturação.....	105
Tabela IV -	Quantificação de sulfonilureias na polpa, casca e sementes de abóboras <i>Cucurbita ficifolia</i> Bouché durante o seu desenvolvimento fisiológico.....	108

EFEITO DA ABÓBORA *Cucurbita ficifolia* Bouché EM PACIENTES PRÉ-DIABÉTICOS E DIABÉTICOS *MELLITUS* TIPO 2: UM ESTUDO PILOTO

Tabela I -	Variáveis demográficas, sociais, estilo de vida e clínicas entre os grupos.....	129
Tabela II -	Variáveis antropométricas, laboratoriais e consumo alimentar entre os	

	grupos segundo o período de intervenção.....	132
Tabela III -	Variáveis laboratoriais entre os grupos, com estratificação por diagnóstico clínico, segundo o período de intervenção.....	137

LISTA DE SIGLAS

AACE	Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos
ACE	Acetohexamida
ADA	Associação Americana de Diabetes
AGH	Alfa-glicosidade
AGMIs	Ácidos graxos monoinsaturados
AGPIs	Ácidos graxos poli-insaturados
AGSs	Ácidos graxos saturados
ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOAC	Association of Official Analytical Chemists
AT	Acidez titulável
ATP-sensível	Adenosina trifosfato-sensível
AVC	Acidente vascular cerebral
BPF	Boas práticas de fabricação
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CHO	Carboidratos
CC	Circunferência da cintura
CIELAB	<i>Commission Internationale de L'Eclairaige</i> em espaço de cores L*a*b*
CLAE-FR	Cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa
DAA	Dias após a antese
DCCT	Controle de Diabetes e Complicações e Testes
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doenças cardiovasculares

DF	Distrito Federal
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DPP-4	Enzima dipeptidil peptidase-4
DVP	Doença vascular periférica
D&MS	Diabetology & Metabolic Syndrome
EUA	Estados Unidos da América
GCTA	Grupo de Ciência e Tecnologia dos Alimentos
GIP	Polipeptídeo insulínico dependente de glicose
GJA	Glicemia de jejum alterada
GLB	Glibenclamida
GLP-1	Polipeptídeo semelhante ao glucagon-1
GSH	Glutathione
GT	Gordura total
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL-colesterol	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IMC	Índice de massa corporal
JNC	Joint National Committee
LABM	Laboratório Amazile Biagioni Maia
LDL-colesterol	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
MDA	Malondialdehyde
MEV	Mudança de estilo de vida
MF	Massa fresca

NCDs	Doenças crônicas não transmissíveis
NGSP	Programa Nacional de Padronização de Hemoglobina Glicada
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PEBD	Embalagens de polietileno de baixa densidade
PPAR γ	Receptor ativado por proliferador de peroxissomo γ
PqEB	Parque da Estação Biológica
QFA	Questionário de frequência alimentar
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBPC	Sociedade Brasileira de Patologia Clínica para a Coleta de Sangue Venoso
SD	Sprague Dawley
SM	Síndrome metabólica
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SS	Sólidos solúveis
STZ	Streptozotocina
SUR	Receptores de sulfonilureias
R24h	Recordatório alimentar 24 horas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDG	Tolerância diminuída a glicose
TGL	Triglicerídeos
TTG	Teste oral de tolerância a glicose
TZDs	Tiazolidinedionas
T2DM	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2

UnB	Universidade de Brasília
UFV	Universidade Federal de Viçosa
UNIP	Universidade Paulista
VET	Valor energético total

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	10
2.1	ARTIGO DE REVISÃO - PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO PRÉ-DIABETES E DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2: MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA.....	11
	RESUMO.....	12
	ABSTRACT.....	13
2.1.1	INTRODUÇÃO.....	14
2.1.2	MÉTODO.....	16
2.1.3	RESULTADOS.....	17
2.1.3.1	Pré-diabetes e diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	17
2.1.3.2	Critérios de diagnóstico para pré-diabetes e diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	19
2.1.3.3	Prevenção e tratamento.....	22
	2.1.3.3.1 Educação.....	24
	2.1.3.3.2 Alimentação.....	24
	2.1.3.3.3 Atividade física.....	27
	2.1.3.3.4 Terapêutica medicamentosa.....	29
	2.1.3.3.5 Automonitorização.....	33
2.1.4	CONCLUSÃO.....	34
	REFERÊNCIAS.....	36
2.2	ARTIGO DE REVISÃO - PLANTS SOURCES OF BIOACTIVE COMPOUNDS WITH HYPOGLYCEMIC EFFECT IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....	45
	Abstract.....	46
2.2.1	Introduction.....	47
2.2.2	Methods.....	48
2.2.3	Results and discussion.....	48
2.2.3.1	Plants and bioactive compounds.....	49
2.2.3.2	Plants with bioactive compounds to control type 2 diabetes mellitus.....	50

2.2.3.2.1	<i>Cucurbitaceae</i>	50
2.2.3.2.2	<i>Liliaceae</i>	53
2.2.3.2.3	<i>Fabaceae</i>	55
2.2.3.2.4	<i>Lauraceae</i>	56
2.2.3.2.5	<i>Arecaceae</i>	56
2.2.3.2.6	<i>Lamiaceae</i>	57
2.2.3.2.7	<i>Leguminosae</i>	58
2.2.3.2.8	<i>Myrtaceae</i>	58
2.2.3.2.9	<i>Poaceae</i>	59
2.2.3.2.10	<i>Solanaceae</i>	59
2.2.4	Conclusions	60
	References	61
3	DESENVOLVIMENTO	74
3.1	ARTIGO ORIGINAL: EFEITO DE DIFERENTES SAFRAS E ESTÁDIOS DE MATURAÇÃO NO CONTEÚDO DE SULFONILUREIAS DE ABÓBORA ‘GILA’	75
	Resumo	76
	Abstract	77
3.1.1	Introdução	78
3.1.2	Material e Métodos	80
3.1.2.1	Cultivo das abóboras.....	80
3.1.2.2	Preparo do material vegetal.....	81
3.1.2.3	Análises físicas e químicas.....	82
3.1.2.3.1	<i>Características fisiológicas</i>	82
3.1.2.3.2	<i>Massa fresca</i>	82
3.1.2.3.3	<i>Cor</i>	82
3.1.2.3.4	<i>pH, acidez titulável e teor de sólidos solúveis</i>	82
3.1.2.3.5	<i>Composição centesimal</i>	83
3.1.2.3.6	<i>Quantificação de sulfonilureias</i>	83
3.1.3	Resultados e Discussão	84
3.1.4	Conclusão	92
	Referências	92
3.2	ARTIGO ORIGINAL: EFEITO DA ABÓBORA <i>Cucurbita ficifolia</i>	

	Bouché EM PACIENTES PRÉ-DIABÉTICOS E DIABÉTICOS	
	MELLITUS TIPO 2: UM ESTUDO PILOTO.....	109
	Resumo.....	110
	Abstract.....	111
3.2.1	Introdução.....	112
3.2.2	Materiais e Métodos.....	115
3.2.2.1	Desenho do estudo.....	115
3.2.2.2	Casuística.....	115
3.2.2.3	Elaboração e entrega do fitoterápico e placebo.....	116
3.2.2.4	Acompanhamento nutricional.....	118
3.2.2.5	Avaliação do consumo alimentar.....	118
3.2.2.6	Avaliação antropométrica.....	119
3.2.2.7	Avaliação laboratorial.....	120
3.2.3	Análise Estatística.....	121
3.2.4	Resultados e Discussão.....	122
3.2.5	Conclusão.....	138
	Referências.....	138
4	CONCLUSÕES.....	149
	ANEXOS.....	151
	ANEXO I - Dez Passos para uma Alimentação Saudável.....	152
	APÊNDICES.....	153
	APÊNDICE I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	154
	APÊNDICE II - Bula fitoterápico abóbora <i>Cucurbita ficifolia</i> Bouché.....	158
	APÊNDICE III - Prescrição do fitoterápico da abóbora <i>Cucurbita ficifolia</i> Bouché.....	160
	APÊNDICE IV - Anamnese nutricional.....	161
	APÊNDICE V - Agendamento das consultas.....	170

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) possuem uma importante influência no perfil da saúde em todo o mundo e incluem as doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas, neoplasias, diabetes *mellitus* (DM), doenças renais crônicas, doenças músculo-esqueléticas, problema de saúde mental, doenças dos órgão sensoriais e doenças dentárias e periodontais (SCHMIDT et al., 2011). As DCNT figuram como a principal causa de morte e incapacidade física no mundo, sendo responsáveis por 72% dos óbitos anuais e a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que o diabetes *mellitus* será a sétima principal causa de morte em 2030 (SCHMIDT et al., 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

De acordo com a OMS cerca de 347 milhões de pessoas no mundo têm diabetes *mellitus* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). A prevalência de DM nos países da América Central e do Sul foi estimada em 26,4 milhões de pessoas e projetada para 40 milhões, em 2030. Nos países europeus e Estados Unidos (EUA) este aumento se dará, em especial, nas faixas etárias mais avançadas devido ao aumento na expectativa de vida enquanto que nos países em desenvolvimento este aumento ocorrerá em todas as faixas etárias, sendo que no grupo de 45 a 64 anos, a prevalência será triplicada e, duplicada nas faixas etárias de 20 a 44 anos e acima de 65 anos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2012).

Em 2004, cerca de 3,4 milhões de pessoas no mundo morreram por consequências da hiperglicemia em jejum, apresentando em 2010 estimativa semelhante. Na maioria dos países desenvolvidos, quando se analisa apenas a causa

básica do óbito, verifica-se que o DM aparece entre as principais causas, entre a quarta e a oitava posição (SCHMIDT et al., 2011). No Brasil, ocorreram, em 2009, 51.828 mortes por diabetes. Houve um aumento de 24%, entre 1991 e 2000 (de 34/100.000 óbitos para 42/100.000 óbitos), seguido por um declínio de 8%, entre 2000 e 2009 (de 42/100.000 para 38/100.000) (BRASIL, 2011). Mais de 80% das mortes por diabetes ocorrem em países de baixa e média renda e estima que mortes por diabetes irá duplicar entre 2005 e 2030 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

O aumento na prevalência de DM no Brasil é devido ao envelhecimento populacional, a crescente prevalência de obesidade, a fatores relacionados ao estilo de vida como inatividade física, tabaco e alcoolismo, além de modificações no consumo alimentar. Nota-se baixa frequência de alimentos ricos em fibras, tais como frutas e hortaliças, aumento da proporção de gorduras saturadas e açúcares da dieta (SARTORELLI & FRANCO, 2003; CAVALLI et al., 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

O diabetes *mellitus* (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos crônicos e degenerativos caracterizado por hiperglicemia crônica com alterações do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos, resultante de defeitos na secreção ou ação (resistência periférica nos tecidos alvo) da insulina ou ambas (CAVALLI et al., 2007). A insulina é um hormônio que regula o açúcar no sangue. A hiperglicemia ou açúcar aumentado no sangue, é um efeito comum do diabetes não controlado e ao longo do tempo causa graves lesões em vários sistemas do organismo, principalmente nos nervos e nos vasos sanguíneos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) envolve dois processos patogênicos primários ou a combinação destes dois processos patogênicos. Um é o declínio progressivo da função dos ilhéus pancreáticos com diminuição da secreção de insulina, inadequada supressão da secreção de glucagon e conseqüentemente leva ao aumento da produção de glicose, acarretando em hiperglicemia, e o outro é a resposta dos tecidos à insulina diminuída, ou seja, a resistência à insulina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2011). Cerca de 90% dos relatos de diabetes são do tipo 2, que quando não detectado precocemente ou tratado inadequadamente, pode evoluir para as complicações crônicas que levam à perda da qualidade de vida e morte prematura. A maioria dos pacientes DM2 apresenta obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia (BAZOTTE, 2001; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Até recentemente, este tipo de diabetes foi visto apenas em adultos, mas recentemente ocorre também em crianças (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Estratégias terapêuticas adjuvantes às tradicionais com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes diabéticos vêm sendo estudadas experimentalmente nos últimos anos por meio da utilização de plantas por suas propriedades hipoglicemiantes. Dentre estas, temos a abóbora da espécie *Cucurbita ficifolia* Bouché, da família das cucurbitáceas, que quando administrada em animais de laboratório e em seres humanos é capaz de apresentar ação similar aos anti-hiperglicemiantes sulfonilureias, secretagogos de insulina, controlando a hiperglicemia moderada (VOLPATO et al., 2002; NEGRI, 2005). Já é comprovado, que a abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché é fonte de compostos que controlam a glicemia como o D-chiro inositol e quantidade significativa de fibras (ACOSTA-PATIÑO et al., 2001; XIA & WANG, 2006; XIA &

WANG, 2007; ROMAN-RAMOS et al., 2012). Estes compostos variam nas plantas conforme a safra e o estágio de maturação que os frutos são colhidos.

Devido ao aumento crescente da população de terceira idade no Brasil, a demanda por terapia menos onerosa para o tratamento de DCNTs representa um ganho importante no investimento humano e financeiro empregados na área da saúde. O uso de fitoterápicos pretende atuar como forma opcional de terapêutica, disponível aos profissionais de saúde que acompanham pacientes diabéticos, considerando ser este um tratamento de menor custo, cujos benefícios se somam aos da terapia tradicional (VOLPATO et al., 2002; NEGRI, 2005).

Neste contexto, o objetivo geral deste trabalho é a caracterização *in vitro* e a avaliação *in vivo* dos efeitos hipoglicemiantes da abóbora em pacientes pré-diabéticos e diabéticos tipo 2. Os objetivos específicos são: estimar a composição nutricional da polpa, semente e casca da abóbora; quantificar teores sulfonilureias na polpa, semente e casca da abóbora; quantificar teores de sulfonilureias em diferentes safras e durante a maturação dos frutos; desenvolver produto fitoterápico na forma farmacêutica cápsula que contenha a dosagem de sulfonilureias encontrada no anti-hiperglicemiante oral industrializado; acompanhar nutricionalmente pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2 e; verificar o efeito anti-hiperglicemiante do fitoterápico da abóbora sobre o estado nutricional, parâmetros bioquímicos e pressão arterial de pacientes pré-diabéticos e diabéticos tipo 2.

O trabalho está estruturado na forma de artigos científicos redigidos de acordo com as normas da revista a qual serão submetidos e, apresentada conforme a seguir:

Artigo 1 - Artigo de Revisão, intitulado: "Prevenção e tratamento do pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2: mudança no estilo de vida" enviado a Revista Comunicação

em Ciências da Saúde (CCS), indexada na base Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) do Centro latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme) e classificada pelo Programa Qualis da Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) em Qualis B5- Nutrição - 2013.

Artigo 2 - Artigo de Revisão, intitulado: “Plants sources of bioactive compounds with hypoglycemic effect in the treatment of type 2 diabetes *mellitus*” será enviado a Revista *Diabetology & Metabolic Syndrome* (D&MS), indexada na base Journal Citation Reports SciSearch® (JCR) e classificada pelo Programa Qualis da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) em Qualis B1 - Nutrição - 2013. FI = 1,92.

Artigo 3 - Artigo Original, intitulado: “Efeito de diferentes safras e estádios de maturação no conteúdo de sulfonilureias de abóbora ‘Gila’” será enviado ao *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, indexado na base de dados Chemical Abstracts Service, Scopus, ProQuest, PubMed, CABI, Citation Index Expanded Ciência e classificada pelo Programa Qualis da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) em Qualis A2 - Ciência de Alimentos - 2013. FI = 2,91.

Artigo 4 - Artigo original, intitulado: “Efeitos da abóbora (*Cucurbita Ficifolia* Bouché) em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2: um estudo piloto” será enviado ao *Nutrition Journal*, indexado na base de dados Agrícola, CABI, CAS, Casos, Cinahl, Citebase, Current Contents, DOAJ, Embase, EmBiology, EmCare, Ciência e Tecnologia de Alimentos Resumos, Google Scholar, MEDLINE, OAIster, PubMed, PubMed Central, Science Citation Index Expanded, SCImago, Scirus, Scopus, Socolar e

Zetoc e, classificada pelo Programa Qualis da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) em Qualis Qualis A2 - Nutrição - 2013. FI = 2,65.

Após a descrição dos artigos, seguem-se as conclusões baseadas em todas as publicações que compuseram a presente tese.

REFERÊNCIAS

ACOSTA-PATIÑO, J. L.; JIMENEZ BALDERAS, E.; JUAREZ OROPEZA, M. A.; DIAZ-ZAGOYA, J. C. **Hypoglycemic action of *Curcubita ficifolia* on type 2 diabetic patients with moderately high blood glucose levels.** Journal of ethnopharmacology, v.77, p. 99-101, 2001.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. **Position Statement/ Standards of Medical Care in Diabetes** - 2011. Diabetes Care. 2011, 34 (Suppl. 1):S11-S61.

BAZOTTE, R. B. **O diabetes *mellitus* (DM) na farmácia comunitária.** In: ZUBIOLI, A.; org. A Farmácia Clínica na Farmácia Comunitária. Salvador: Ethosfarma, 2001. p. 149-154.

_____. **Saúde Brasil 2010:** uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde. Brasília, 2011.

CAVALLI, V. L. L. O.; SORDI, C.; TONINI, K.; GRANDO, A.; MUNERON, T.; GUIGUI, A.; ROMAN JÚNIOR, W. A. **Avaliação *in vivo* do efeito hipoglicemiante de extratos obtidos da raiz e folha de bardana *Arctium minus* (Hill.) Bernh.** Brazilian Journal of Pharmacognosy, v. 17, p. 64-70, 2007.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF. **Diabetes atlas update 2012:** Regional & Country Facctsheets.

NEGRI, G. **Diabetes *mellitus*: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 41, n. 2, 2005.

ROMAN-RAMOS, R.; ALMANZA-PEREZ, J. C.; FORTIS-BARRERA, A.; ANGELES-MEJIA, S.; BANDERAS-DORANTES, T. R.; ZAMILPA-ALVAREZ, A.;

- DIAZ-FLORES, M.; JASSO, I.; BLANCAS-FLORES, G.; GOMEZ, J.; ALARCON-AGUILAR, F. J. **Antioxidant and anti-inflammatory effects of a hypoglycemic fraction from *Cucurbita ficifolia* Bouché in streptozotocin-induced diabetes mice.** The American Journal of Chinese Medicine, v. 40, p. 1-14, 2012.
- SARTORELLI, D. S.; FRANCO, L. J. **Tendências do diabetes *mellitus* no Brasil: o papel da transição nutricional.** Cad Saúde Pública, 19 Suppl 1, p. S29-36, 2003.
- SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; SILVA, G. A.; MENEZES, A. M.; MONTEIRO, C. A.; BARRETO, S. M.; CHOR, D.; MENEZES, P. R. **Health in Brazil 4,** The Lancet, 2011.
- VOLPATO, G. T.; DAMASCENO, D. C.; CALDERON, I. M. P.; RUDGE, M. V. C. **Revisão de plantas brasileiras com comprovado efeito hipoglicemiante no controle do diabetes *mellitus*.** Rev. Bras. Pl. Med., v. 4, p. 35-45, 2002.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on noncommunicable diseases 2010.** Geneva, 2011.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global data on visual impairments 2010.** Geneva, 2012.
- XIA, T.; WANG, Q. **Antyhyperglycemic of *Cucurbita ficifolia* fruit extract in streptozotocin - induced diabetic rats.** Fitoterapia, v. 77, p. 530-533, 2006.
- XIA, T.; WANG, Q. **Hypoglycaemic role of *Cucurbita ficifolia* (Cucurbitaceae) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats.** Journal of the Science of Food and Agriculture, v. 87, n. 9, p. 1753-1757, 2007.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ARTIGO DE REVISÃO

**PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO PRÉ-DIABETES E DIABETES
MELLITUS TIPO 2: MUDANÇA NO ESTILO DE VIDA**

**PREVENTION AND TREATMENT OF PREDIABETES AND DIABETES
MELLITUS TYPE 2: CHANGE IN LIFESTYLE**

Lidiane Batista Muniz

RESUMO

Objetivo: Investigar, na literatura, estratégias de mudança do estilo de vida para prevenção e/ou tratamento do pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2.

Método: Trata-se de uma revisão da literatura, utilizando-se artigos indexados em Medline, Lilacs, Scielo e Google *scholar*, com ênfase nos últimos vinte anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram selecionados estudos experimentais, clínicos randomizados, observacionais, epidemiológicos, entre outros, seguidos de tratamento estatístico com significância de 5%.

Resultados: Pré-diabetes é uma condição assintomática que se aplica a muitos pacientes, que apresentam níveis de glicose no sangue acima da normalidade, podendo ser denominada ainda por glicemia de jejum alterada e tolerância diminuída a glicose. Essa condição, se não for controlada, o paciente pode desenvolver o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Dentre os tipos de diabetes *mellitus* (DM), esse representa 90 a 95%, requer cuidado contínuo, educação permanente, suporte para prevenção de complicações agudas e redução do risco de complicações crônicas. A Associação Americana de Diabetes endossou a utilização da hemoglobina glicada como método diagnóstico de diabetes, sendo considerado diagnóstico de diabetes valores iguais ou acima de 6,5%. O rastreamento de DM em adultos assintomáticos deve incluir indivíduos de qualquer idade com índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² e um ou mais fatores de risco para diabetes *mellitus*. Essa doença preenche critérios bem estabelecidos para condições nas quais a detecção precoce: é uma doença comum, com prevalência crescente, impõe grande carga aos serviços de saúde, de fácil diagnóstico, e medidas efetivas para a prevenção de suas complicações devem ser tomadas. As metas de prevenção do pré-diabetes e DM2 são retardar o aparecimento da doença, preservando a função das células beta pancreáticas, e prevenir ou retardar complicações micro e macrovasculares. Para isso, é interessante direcionar o paciente para efetiva mudança do estilo de vida (MEV) e, quando necessário, o uso de agentes farmacológicos para tratamento adequado. Muitos estudos demonstraram que o estabelecimento de dieta em associação a MEV, incluindo atividade física, são efetivas em prevenir o pré-diabetes e consequentemente o DM2. Comprovou-se que essa associação melhora a sensibilidade à insulina, diminui os níveis plasmáticos de glicose e, de forma expressiva, a circunferência abdominal e a gordura visceral, melhorando o perfil metabólico de lipídeos. Adicionalmente, provoca a redução de peso ou, pelo menos, manutenção do peso. Entretanto, nem todos os pacientes conseguem atingir as metas de MEV recomendadas e acabam progredindo para o DM2, necessitando intervenções farmacológicas. A eficácia do uso de plantas medicinais em associação aos agentes farmacológicos na prevenção e no tratamento do DM2 tem sido utilizada. Por outro lado, os benefícios do controle metabólico da glicose adequado na prevenção de complicações agudas e crônicas pelo DM2 têm motivado a compreender a importância da automonitorização da glicemia capilar para o paciente.

Conclusão: Pacientes pré-diabéticos devem ser alvos de estratégias de intervenção na busca de minimização dos fatores de riscos do DM2. Tanto pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2 devem ser orientados a adotarem MEV e quando necessário a associação de terapêutica medicamentosa para efetivo controle glicêmico.

Palavras-chave: Pré-diabetes. Diabetes *mellitus* tipo 2. Prevenção. Tratamento. Estilo de vida.

ABSTRACT

Objective: To investigate the literature, strategies for lifestyle changes for the prevention and / or treatment of pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus.

Method: This is a review of the literature, using articles indexed in Medline, Lilacs, SciELO and Google scholar, with emphasis on the last twenty years, in Portuguese, English and Spanish. Were selected experimental studies, clinical trials, observational, epidemiological, among others, followed by treatment with statistical significance of $p < 0.05$.

Results: Pre-diabetes is an asymptomatic condition that applies to many patients who have blood glucose levels above normal, being still called by impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. This condition, if not controlled, the patient may develop type 2 diabetes mellitus (T2DM). Among the types of diabetes mellitus (DM), this represents 90 to 95%, requires continuous care, continuing education, support for prevention of acute complications and reduce the risk of chronic complications. The American Diabetes Association has endorsed the use of glycated hemoglobin as a diagnostic method for diabetes, diabetes diagnosis being considered values equal to or above 6.5%. Screening for DM in asymptomatic adults should include individuals of any age with a body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² and one or more risk factors for diabetes mellitus. This disease meets such criteria for conditions in which early detection: is a common disease with increasing prevalence, imposes large burden on health services, easily diagnosed and effective for the prevention of its complications measures should be taken. The goals of prevention of pre-diabetes and T2DM are delaying the onset of disease, preserving the function of pancreatic beta cells, and prevent or delay microvascular and macrovascular complications. Therefore, it is interesting to effectively direct the patient's lifestyle change (MEV) and, when necessary, the use of pharmacological agents to appropriate treatment. Many studies have shown that the establishment of diet in combination with MEV, including physical activity, are effective in preventing pre-diabetes and consequently DM2. It was shown that this combination improves insulin sensitivity, lowers plasma glucose levels and expressively, waist circumference and visceral fat, improving the metabolic profile of lipids. As also leads to weight reduction or at least maintenance of weight. As also leads to weight reduction or at least maintenance of weight. However, not all patients can achieve the goals of SEM recommended and eventually progressing to T2DM requiring pharmacological interventions. The efficacy of medicinal plants in combination with pharmacological agents in the prevention and treatment of T2DM has been used. Moreover, the benefits of adequate metabolic control of glucose in preventing acute and chronic complications by DM2 are motivated to understand the importance of self-monitoring of blood glucose for the patient.

Conclusion: Pre-diabetics patients should be targeted for intervention strategies in seeking to minimize the risk factors of T2DM. Both pre-diabetic and diabetic mellitus type 2 patients should be advised to adopt MEV and when required the combination of drug therapy for effective glycemetic control.

Keywords: Pre-diabetes. Type 2 diabetes mellitus. Prevention. Treatment. Lifestyle.

2.1.1 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é considerado uma epidemia mundial do século XXI, apresentando-se como problema de saúde pública, que afeta a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes devido a complicações micro e macrovasculares^{1,2}. Seu tipo mais comum, é o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), e os indivíduos com maior risco de desenvolver essa doença incluem aqueles com glicemia de jejum alterada (GJA) e tolerância diminuída a glicose (TDG), fases pré-clínicas da doença, e especialmente aqueles com GJA e TDG combinadas^{3,4}.

O DM2 constitui 90% a 95% dos casos de diabetes e se caracteriza por defeitos da ação e na secreção da insulina, acarretando a hiperglicemia⁵. O diabetes *mellitus* tipo 2 é mais comum em pessoas com mais de 40 anos e que tenham sobrepeso. Entretanto, como consequência do aumento da obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia entre os jovens a doença está se tornando cada vez mais frequente entre crianças e adultos jovens⁶.

Nas últimas décadas, o aumento da prevalência de DM2 tem sido atribuído ao aumento da expectativa de vida, à maior urbanização das cidades, industrialização, aumento no consumo de dietas hipercalóricas, mudança de estilo de vida (MEV) tradicional para moderno, obesidade e sedentarismo, bem como à maior sobrevivência do paciente com diabetes devido a novos métodos de controle^{6,7}.

Pesquisadores estimaram a prevalência padronizada por gênero e idade do diabetes, tendo como referência a população mundial de 2010, e obtiveram projeções para 2030 em diversos países do mundo, entre eles o Brasil. De acordo com essas estimativas, entre 2010 e 2030, haverá um aumento de 69% no número de adultos

jovens e idosos, na faixa etária de 20 a 79 anos, com diabetes nos países em desenvolvimento, e um aumento de 20% nos países desenvolvidos⁸⁻¹⁰.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o número total de pessoas com diabetes no mundo elevar-se-á, de 171 milhões em 2000 para 366 milhões em 2030. O Brasil, que em 2000 ocupava o oitavo lugar entre os dez países com maior número de casos do diabetes (4,6 milhões), ocupará a sexta posição em 2030, quando contará com 8,9 milhões de pessoas diagnosticadas^{11,12}. Esses dados evidenciam o impacto das alterações no estilo de vida, em particular em relação ao padrão alimentar, o qual se interage com uma provável suscetibilidade genética¹³.

Os custos diretos com diabetes variam entre 2,5% e 15% do orçamento anual da saúde, dependendo da prevalência e do grau de sofisticação do tratamento disponível⁹. A quantificação da prevalência de DM2 no presente e no futuro é imprescindível para permitir uma forma racional de planejamento e alocação de recursos, visando à prevenção dessa doença, assim como seus fatores de risco associados¹⁴.

A prevenção do diabetes *mellitus* tipo 2 pode ser categorizada em “prevenção primária”, a qual se dá pela identificação e atendimento adequado aos indivíduos em risco de desenvolver essa doença ou em pré-diabetes; e também em “prevenção secundária”, que envolve a detecção precoce e a prevenção de complicações tardias decorrentes da doença, reduzindo assim a necessidade de tratamento¹⁴.

Estudos em diferentes partes do mundo demonstram que as modificações do estilo de vida podem ter papel importante na prevenção do DM¹⁵, esses provam que hábitos de vida saudáveis como dieta balanceada, rica em fibras¹⁶ associada ao aumento dos níveis de atividade física¹⁷, visando o controle de peso são capazes em indivíduos pré-diabéticos de reduzir o risco de DM2 em 58%¹⁶. O simples fato de se adotar um

estilo de vida mais ativo é capaz de promover benefícios aos pacientes, pois proporcionam controle glicêmico adequado¹⁸⁻²⁰.

Quando as intervenções no estilo de vida, não oferecem efeitos esperados ao paciente, a alternativa é a combinação dessa medida com o tratamento medicamentoso²¹, os quais são os hipoglicemiantes orais e a insulina.

Portanto, o tratamento de pacientes pré-diabéticos e diabéticos fundamenta-se, em cinco vertentes: educação, alimentação, atividade física, terapêutica medicamentosa e automonitorização^{13,22}. E mais recentemente, tem-se efetuado a associação do uso de fitoterápicos ao tratamento medicamentoso²³.

Esse artigo tem por objetivo investigar, na literatura, estratégias de mudança no estilo de vida para prevenção e tratamento do pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2.

2.1.2 MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão crítica, sobre o tema, de artigos publicados em revistas indexadas em Medline, Lilacs, Scielo e Google *scholar*, com ênfase nos últimos vinte anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando-se os descritores: pré-diabetes, diabetes *mellitus* tipo 2, mudança do estilo de vida, prevenção, tratamento. Foram selecionados estudos experimentais, clínicos randomizados, observacionais, epidemiológicos, entre outros, seguidos de tratamento estatístico com significância de 5%, além de capítulos de livros.

Ao total 78 artigos foram pesquisados, dos quais, 53 estudos eram de revisão (n = 67,9%), 14 (n = 17,9%) eram originais, 5 eram meta-análise (n = 6,4%), 5 eram

capítulos de livros (n = 6,4%), e ainda foi consultado para elaboração desse trabalho 1 resolução da ANVISA (n = 1,4%).

Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram utilizados para a seleção dos artigos:

Critérios de inclusão:

- Artigos publicados entre o período de 1993 a 2013, nos idiomas: português, inglês e espanhol;
- Artigos que continham pelo menos um dos descritores selecionados;
- Artigos que relatavam mudança do estilo de vida, a prevenção e o tratamento do pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2;
- Estudos experimentais, *in vitro*, *in vivo*, clínicos randomizados, observacionais, epidemiológicos, entre outros, seguidos de tratamento estatístico com significância de $p < 0,05$.

Critérios de exclusão:

- Resumos de artigos;
- Artigos em outros idiomas que não português, inglês e espanhol;
- Estudos que não tratavam especificamente do tema;
- Artigos anteriores ao ano de 1993.

2.1.3 RESULTADOS

2.1.3.1 Pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2

A evolução para o DM2 ocorre ao longo de um período por tempo variável, passando por estágios intermediários que recebe a denominação de glicemia de jejum alterada e tolerância diminuída à glicose. Tais estágios seriam decorrentes de uma combinação de resistência à ação insulínica e disfunção da célula beta pancreática, conhecido como pré-diabetes^{24,25}.

O diabetes *mellitus* tipo 2 representa 90 a 95% dentre os tipos de DM⁵, de elevada morbimortalidade, requerendo cuidado contínuo, educação permanente, suporte para prevenção de complicações agudas e redução do risco de complicações crônicas³, e seu aparecimento é mais comum depois dos 40 anos⁶. Caracteriza-se pela resistência a insulina, que acarreta na diminuição da sensibilidade tecidual à insulina, e pela deficiência nas células beta, ocasionando a liberação inadequada desse hormônio no organismo e hiperglicemia crônica^{5,3}.

A expectativa de vida é reduzida em média em cinco a sete anos em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. Os adultos com diabetes tem risco duas a quatro vezes maior de apresentar doenças cardiovasculares (DCV), doença vascular periférica (DVP) e acidente vascular cerebral (AVC)²⁶. Essas complicações são responsáveis por 65% da mortalidade por diabetes *mellitus*. Essa doença é também a causa mais comum de amputações não traumáticas de membros inferiores, cegueira irreversível, doença renal crônica^{26,27} e sobrepeso ou obesidade. Já a cetoacidose raramente se desenvolve, ocorrendo apenas quando se associa a outras condições como infecções⁵.

A prevalência do DM2 aumenta em pessoas que tem suscetibilidade genética e possuem estilo de vida e alimentação inadequada. Nos últimos anos, observou-se que, nas grandes metrópoles, houve um aumento no consumo de alimentos fontes de ácidos graxos saturados, açúcares e refrigerantes, e uma diminuição em carboidratos

complexos, frutas e hortaliças. Essa diminuição favorece o aparecimento de algumas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), dentre elas o diabetes *mellitus* tipo 2²⁸.

Os critérios de diagnóstico do DM2 foram estabelecidos pela Associação Americana de Diabetes (ADA)³, e visam o gerenciamento da hiperglicemia com abordagem centrada no paciente a fim de prevenir as complicações microvasculares (nefropatia, neuropatia e retinopatia) e macrovasculares (acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e doença vascular periférica)^{29,30}.

2.1.3.2 Critérios de diagnóstico para pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus reconheceu um grupo intermediário de indivíduos cujos níveis de glicose, embora não satisfaçam os critérios para diabetes, são elevados para serem considerados normais^{31,32}. Esse grupo foi definido como glicemia de jejum alterada (GJA) e tolerância diminuída a glicose (TDG), sendo considerados estágios intermediários para o DM2. A glicemia de jejum alterada é diagnosticada pela glicemia após 8 horas de jejum. A tolerância diminuída a glicose somente pode ser identificada por meio da realização do teste oral de tolerância a glicose (TTG)^{3,31,32}.

Conforme padronizado pela OMS, neste teste é coletada a glicemia após jejum de 8 horas e nova coleta é realizada após 2 horas da ingestão de 75 g de glicose. Durante o teste, o paciente não deve realizar exercício físico ou fumar e, nos três dias anteriores ao teste, a ingestão de carboidratos não deve ser inferior a 150 g, visto que dietas com quantidades menores podem ocasionar resultados falso-negativos³³. Os critérios diagnósticos para DM e a classificação dos distúrbios do metabolismo da glicose estão descritos na Quadro I.

Quadro I - Classificação dos distúrbios do metabolismo da glicose.

Categoria	Método/Diagnóstico			
	Glicemia de jejum ^{*†} (mg/dL)	de TTG ^{‡†} (mg/dL)	HbA1c ^{§†} (mg/dL)	Glicemia casual ^{**} (mg/dL)
Normal	< 100	< 140	< 5,7%	-
GJA	100-125	< 140		-
TDG	< 100	144-199	5,7-6,4%	-
DM	≥ 126	≥ 200	≥ 6,5%	≥ 200

*O jejum deve ser de, no mínimo, 8 horas; †Na ausência de hiperglicemia inequívoca, esses critérios devem ser confirmados pela repetição do teste; ‡O teste deve ser realizado conforme os padrões da Organização Mundial de Saúde, utilizando uma sobrecarga com 75 g de glicose anidra dissolvida em água; §O teste deve ser feito em laboratório que utiliza um método certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* e padronizado pelo *Diabetes Control and Complications Trial*; **Em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica.

TTG: teste oral de tolerância à glicose; HbAc: hemoglobina glicada; GJA: glicemia de jejum alterada; TDG: tolerância diminuída a glicose; DM: diabetes *mellitus*.

Fonte: Adaptado de Associação Americana de Diabetes³

Mais recentemente, a ADA endossou a utilização da hemoglobina glicada (HbA1c) como método diagnóstico de diabetes^{3,33}. Após uma extensa revisão de evidências epidemiológicas, o Comitê Internacional de Especialistas³⁴ definiu os métodos padronizados de medida da HbA1c que podem ser utilizados para sua dosagem. A medida da HbA1c deve ser realizada utilizando-se um método certificado pelo Programa Nacional de Padronização de Hemoglobina Glicada (NGSP) e padronizado conforme as referências do Controle de Diabetes e Complicações e Testes (DCCT). Valores iguais ou acima de 6,5% são considerados para o diagnóstico de DM^{3,34,35}.

A hemoglobina glicada tem muitas vantagens em relação à glicemia de jejum para o diagnóstico de diabetes, incluindo maior conveniência, maior estabilidade pré-

analítica e menor variação diária durante períodos de estresse ou doença. Entretanto, essas vantagens devem ser pesadas diante do alto custo, da menor disponibilidade do teste em determinadas regiões de países em desenvolvimento e da menor correlação entre HbA1c e glicemia média em certos indivíduos³⁶.

O rastreamento de DM2 em adultos assintomáticos deve incluir indivíduos de qualquer idade com índice de massa corporal (IMC) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ e um ou mais fatores de risco para diabetes (Quadro II).

Quadro II - Critérios para o rastreamento de diabetes *mellitus* tipo 2 em indivíduos assintomáticos.

<p>1 O rastreamento deve ser realizado em todos os indivíduos com sobrepeso (IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) e com fatores de risco adicionais:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sedentarismo• Familiar em primeiro grau com diabetes <i>mellitus</i>• Grupos étnicos de maior risco (afro-americanos, latinos, índios, asiáticos, moradores das ilhas do Pacífico)• Mulheres com gestação previa com feto com $\geq 4 \text{ kg}$ ou com diagnóstico de DM gestacional• Hipertensão arterial sistêmica ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ou uso de anti-hipertensivo)• Colesterol de lipoproteína de alta densidade $\leq 35 \text{ mg/dL}$ e/ou triglicerídeos $\geq 250 \text{ mg/dL}$• Mulheres com síndrome dos ovários policísticos• HbA1c $\geq 5,7\%$, TDG ou GJA em exame prévio• Outras condições clínicas associadas à resistência insulínica (obesidade mórbida, acantose)• História de doença cardiovascular <p>2 Na ausência dos critérios acima, o rastreamento do DM2 deve iniciar a partir dos 40 anos</p>

3 Se os resultados forem normais, o rastreamento deve ser repetido a cada três anos, considerando maior frequência dependendo dos fatores de risco iniciais.

IMC: índice de massa corporal; TDG: tolerância diminuída a glicose; GJA: glicemia de jejum alterada; HbA1c: hemoglobina glicada.

* O IMC de risco pode ser menor em alguns grupos étnicos.

Fonte: Adaptado da Associação Americana de Diabetes³.

Embora o risco de desenvolver pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2 ao longo da vida seja alto, a capacidade em predizer e prevenir essas doenças na população em geral ainda é limitada. Além disso, a efetividade da detecção precoce por meio de rastreamento em massa de indivíduos assintomáticos ainda não foi definitivamente comprovada. Contudo, segundo a Associação Americana de Diabetes³, o diabetes *mellitus* preenche critérios bem estabelecidos para condições nas quais a detecção precoce é apropriada: é uma doença comum, com prevalência crescente, impõe grande carga aos serviços de saúde, é de fácil diagnóstico, e medidas efetivas para a prevenção de suas complicações podem ser tomadas.

2.1.3.3 Prevenção e tratamento

As metas de prevenção do pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2 são retardar o aparecimento da doença, preservando a função das células beta pancreáticas, e prevenir ou retardar complicações micro e macrovasculares³.

Muitos estudos demonstraram que a orientação nutricional e o estabelecimento de dieta em associação a mudanças no estilo de vida, incluindo atividade física, são efetivas em retardar ou prevenir o pré-diabetes e DM2^{3,37-39}. Comprovou-se que essa associação melhora a sensibilidade à insulina, diminui os níveis plasmáticos de glicose e, de forma expressiva, a circunferência abdominal e a gordura visceral, melhorando o

perfil metabólico de lipídeos^{40,41}. Adicionalmente, provoca a redução de peso ou, pelo menos, manutenção do peso²⁹.

Alguns medicamentos também demonstraram ser efetivos, mas seu benefício não foi maior do que a adoção de um estilo de vida mais saudável. Entretanto, nem todos os pacientes conseguem atingir as metas de MEV recomendadas e acabam progredindo para o diabetes. Nesses casos, as intervenções farmacológicas podem ser necessárias^{3,37-39}.

Os benefícios do controle metabólico da glicose adequado na prevenção de complicações agudas e crônicas pelo diabetes *mellitus* tipo 2 têm motivado os profissionais de saúde, os pacientes diabéticos e seus cuidadores e/ou familiares a compreender a importância da automonitorização da glicemia capilar⁴².

Os desejos e valores do paciente também precisam ser levados em consideração na prevenção e tratamento do diabetes, já que o alcance de qualquer grau de controle glicêmico demanda uma participação ativa e comprometimento do paciente. Na verdade, qualquer meta deverá refletir um acordo entre o paciente e o profissional de saúde. Um importante conceito relacionado é que a dificuldade com que metas mais intensivas são obtidas influencia nas decisões de tratamento; logicamente, metas mais baixas são as mais atrativas, se puderem ser atingidas com regimes menos complexos e com nenhum efeito adverso ou o mínimo de efeitos adversos^{29,43}. Os profissionais de saúde devem manter uma atitude não julgadora, mas persistente, revisando e encorajando as mudanças no estilo de vida frequentemente, caso seja necessário²⁹.

Do exposto, verifica-se que o manejo clínico de pacientes diabéticos fundamenta-se em 5 vertentes: educação, alimentação, atividade física, terapêutica medicamentosa²² e automonitorização⁴².

2.1.3.3.1 Educação

Um processo contínuo de educação visa facilitar o conhecimento, habilidade e capacidade necessárias para o cuidado do paciente com diabetes. Esse processo auxilia na tomada de decisões para a melhoria nos resultados clínicos, no estado de saúde e na qualidade de vida⁴⁴. Vários estudos demonstraram que a mudança comportamental é eficaz para o controle e o tratamento do DM2⁴⁵.

O controle e a prevenção de complicações do diabetes são possíveis por meio de programas educativos^{46,47} que proporcionam uma maior adesão ao tratamento para o controle da doença. Esses programas são constituídos por um conjunto de intervenções, individuais ou em grupo, voltadas para a fisiopatologia da doença, os sinais e sintomas e suas complicações, os princípios da dieta, a prática de atividade física e os aspectos psicológicos relacionados à mudança de comportamento⁴⁸. Por outro lado, esses devem levar em consideração também questões de equidade, recursos financeiros, necessidade e eficiência para atingir seus objetivos⁴⁹.

2.1.3.3.2 Alimentação

A conduta nutricional deverá ter como foco a individualização, diagnóstico nutricional, hábitos alimentares e socioculturais, não diferindo de parâmetros estabelecidos para a população em geral, considerando também o perfil metabólico e o uso de medicamentos, que pode ser os hipoglicemiantes orais e/ou a insulina⁵⁰.

A distribuição calórica da dieta deve ser compatível com o medicamento prescrito, com a atividade física estabelecida e, com a manutenção ou redução do peso corpóreo. Essa deve ser observada de forma a não haver sobrecarga de ingestão alimentar e o consequente aumento da glicemia⁵¹.

Portanto a ingestão dietética recomendada deve ser estabelecida conforme concentrações de macronutrientes e micronutrientes prescritos de forma individualizada, baseada nos objetivos do tratamento. As recomendações de energia e macronutrientes estão resumidas na Quadro III, conforme as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes⁵.

Quadro III - Recomendação nutricional de macronutrientes para pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2.

Macronutrientes	Ingestão recomendada
Valor energético total (VET)	Considerar as necessidades individuais Utilizar parâmetros semelhantes aos da população geral em todas as faixas etárias
Carboidratos (CHO)	Carboidratos totais 45-60% do VET
Sacarose	Até 10% do VET
Frutose	Não se recomenda adição nos alimentos
Fibra alimentar	Mínimo de 20 g ou 14 g/1000 kcal
Gordura total (GT)	Até 30% do VET
Ácidos graxos saturados (AGSs)	Menos de 7% do VET
Ácidos graxos poli-insaturados (AGPIs)	Até 10% do VET
Ácidos graxos mono-insaturados (AGMIs)	Completar de forma individualizada
Colesterol	Menos de 200 mg/dia
Proteína	15-20% do VET

VET: Valor energético total

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes⁵.

O aumento na ingestão de fibras melhora os níveis dos lipídeos séricos^{52,53}, reduz os níveis de pressão arterial⁵⁴, melhora o controle da glicemia em pacientes com diabetes *mellitus*⁵⁵, auxilia na redução do peso corporal⁵⁶ e ainda atua na melhora do sistema imunológico⁵⁷.

O consumo de fibra solúvel parece reduzir a resposta glicêmica pós-prandial após as refeições ricas em carboidratos⁵⁸. Esse efeito é provavelmente explicado pela viscosidade e/ou propriedade geleificante das fibras solúveis, que desse modo retarda o esvaziamento gástrico e a absorção de macronutrientes a partir do intestino delgado. Entretanto, estudos prospectivos revelaram não ser a fibra solúvel a responsável, mas principalmente o consumo de fibra insolúvel de cereais e grãos integrais que está consistentemente associado ao risco reduzido de DM2^{59,60,28}.

Resultados de uma metanálise recente com 15 ensaios clínicos randomizados, envolvendo aumento na ingestão de fibras na dieta usual como intervenção, apontaram uma diferença com redução média de 0,9 mmol/L (15,3 mg/dL) na glicose sérica de jejum a favor do grupo intervenção. Entretanto, os níveis de hemoglobina glicada não foram tão significativos, com uma redução de 0,3%⁶¹.

Em estudo com 44 pacientes com DM2 e com síndrome metabólica (SM), a suplementação de 10 g/dia de goma-guar por seis semanas ($n = 23$) reduziu após seis semanas em relação aos níveis basais: hemoglobina glicada [inicial: $6,9 \pm 1,0\%$; final: $6,6 \pm 0,8\%$], ácidos graxos transinsaturados [inicial: 7,1 mg/dL (4,6-13,7); final: 5,71 mg/dL (3,0-11,0)], circunferência da cintura [inicial: $103,5 \pm 9,5$ cm; final: $102,3 \pm 9,7$ cm] e excreção urinária de albumina [inicial: 6,8 mcg (3,0-17,5); final: 6,2 mcg (3,0-9,5)]⁶². Em outro estudo, com 214 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, as fibras

solúveis provenientes dos grãos integrais e das frutas foram negativamente associadas à presença de SM, sugerindo papel protetor nessa amostra⁶³.

Alguns estudos mostraram que pessoas que consomem uma dieta rica em cereais integrais e ácidos graxos poliinsaturados, associada ao consumo reduzido de ácidos graxos trans e de alimentos com elevado índice glicêmico, apresentam riscos diminuídos para o desenvolvimento do diabetes⁶⁴.

Estudos comprovam que uma dieta equilibrada, reduz os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e triglicerídeos (TGL) e aumenta os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c)^{40,41}.

Grandes restrições de carboidratos em dietas não são eficazes, pois estes são a maior fonte de energia, vitaminas, minerais e fibras. Alimentos ricos em fibras (hortaliças, frutas, produtos integrais e legumes), laticínios com baixo teor de gorduras e peixe fresco devem ser enfatizados e distribuídos ao longo do dia em quantidades adequadas para o equilíbrio do índice glicêmico^{29,65}.

A inclusão de minerais, como o cromo, na dieta, regula o metabolismo da glicose e da insulina potencializando sua ação⁶⁶. Já o magnésio atua modulando o transporte de glicose por meio da membrana celular, onde sua deficiência contribui para a resistência à insulina⁶⁷.

2.1.3.3.3 Atividade física

A prática regular de atividade física é um dos fatores mais importantes no tratamento, pois reduz diversos fatores de risco, proporcionam efeitos benéficos na qualidade de vida, evita as doenças crônicas não transmissíveis, reduz a intolerância à glicose, melhora a sensibilidade à insulina, aumenta o gasto energético e favorece a redução de peso^{68,69}. A associação de dieta equilibrada e atividade física pode

proporcionar redução do peso corporal do paciente diabético, e a perda de peso modesta (5-10%) contribui significativamente para melhora do controle glicêmico. Similarmente, o estabelecimento de uma meta para redução de peso ou, pelo menos, manutenção do peso, é recomendado²⁹.

A atividade física deve ser prescrita de maneira individual para evitar riscos e aperfeiçoar os benefícios. O tipo, a frequência, a intensidade e a duração do exercício físico recomendado estão relacionados com a idade, o grau de atividade física já realizada e do controle metabólico, a duração do diabetes e a presença de complicações específicas da doença. Dessa forma, antes de iniciar a prática sistemática da atividade física, o paciente diabético deve submeter-se a exame clínico geral e cardiovascular, incluindo na medida do possível uma prova de esforço físico⁷⁰.

Normalmente, o tipo de atividade indicada é de natureza aeróbica, que envolve grandes grupos musculares e pode ser mantida por um tempo prolongado. No momento da seleção, é essencial respeitar as preferências e interesses dos pacientes, aumentando assim a aderência ao programa. Para os pacientes que apresentam contra indicações temporárias para realizar atividades físicas aeróbicas, ou com outro elemento de tratamento, deve-se recomendar a prática de técnicas de relaxamento e movimentos suaves. Elas têm a propriedade de desenvolver a capacidade de relaxamento psicofísico e diminuir a atividade simpática adrenérgica, o que pode contribuir no controle metabólico e da pressão arterial, em pacientes portadores de DM2⁷⁰.

Portanto, é preciso promover a atividade física, tanto quanto possível, objetivando, pelo menos, 150 minutos por semana de atividade moderada, incluindo exercícios aeróbicos, de resistência e de flexibilidade. Em indivíduos mais velhos ou

com problemas de mobilidade, desde que tolerado em termos cardiovasculares, qualquer aumento nos níveis de atividade é vantajoso²⁹.

2.1.3.3.4 Terapêutica medicamentosa

As propriedades dos diferentes agentes hipoglicemiantes exercem importante papel na escolha do(s) medicamento(s) para cada um dos pacientes²⁹. As drogas utilizadas no tratamento do pré-diabetes são os hipoglicemiantes orais e, para o DM2 são os hipoglicemiantes orais e/ou a insulina.

Na classe dos hipoglicemiantes orais os mais utilizados são as biguanidas e sulfonilureias⁵¹. No entanto, o impacto das intervenções medicamentosas sobre os fatores de risco para DCV não é tão claro e varia com cada droga individualmente^{37,38}.

A metformina, uma biguanida, permanece o medicamento de primeira linha mais amplamente usado no tratamento do DM2²⁹; é a droga mais estudada na prevenção do diabetes por apresentar baixo custo, fácil disponibilidade e segurança, e, por ser relativamente bem tolerada^{3,37,38,39}. Seu mecanismo de ação predominante envolve a redução da produção de glicose hepática. Ela é, geralmente, considerada como neutra em termos de ganho de peso com o uso crônico e não aumenta o risco de hipoglicemia²⁹.

A metformina foi associada com efeitos colaterais gastrintestinais iniciais e deve ser usada com cuidado para que não seja administrada em pacientes com risco de acidose láctica. Pode haver alguns benefícios cardiovasculares com esse medicamento, mas os dados de ensaios clínicos não são robustos²⁹.

A mais antiga classe de agentes orais é a de secretagogos de insulina, as sulfonilureias. Através do fechamento de canais de potássio Adenosina trifosfato-sensível (ATP-sensível), nas células beta pancreáticas, esses medicamentos estimulam a

liberação da insulina⁵⁷. Enquanto efetivo no controle dos níveis de glicose, seu uso está associado com um modesto ganho de peso e com o risco de hipoglicemia. Ainda, os estudos demonstraram um taxa de falha secundária que pode exceder outros medicamentos, atribuídos a uma exacerbação da disfunção das ilhotas de Langerhans. Secretagogos de curta duração, as meglitinidas (ou glinidas), estimulam a liberação da insulina através de mecanismos similares, mas podem ser associadas com menor número de episódios de hipoglicemia. Porém, elas necessitam uma dosagem mais frequente^{29,69}.

As sulfonilureias de primeira geração, como a acetohexamida, tolazamida e tolbutamida, possuem tempos de meia-vida curtos (4 a 7 horas) levando a que seja necessário tomar doses diárias divididas. Por outro lado, a clorpropamida possui uma meia-vida mais longa (24 a 48 horas)²⁹. Esta geração de sulfonilureias encontra-se em desuso, uma vez que não possuem seletividade nos receptores de sulfonilureias (SUR)⁷¹. As sulfonilureias de segunda geração já possuem seletividade e são aproximadamente 100 vezes mais potentes que as sulfonilureias anteriores. Embora os seus tempos de semi-vida sejam curtos (1,5 a 5 horas), os seus efeitos hipoglicemiantes manifestam-se por 12 a 24 horas, sendo, por isso, apenas necessária uma dose diária^{29,72}. Neste subgrupo encontram-se a glibenclamida, a glipizida, gliburida e a glicazida. A glimepirida pertence à terceira geração e distingue-se das anteriores por bastar uma única dose diária e por, aparentemente, provocar menos hipoglicemias²⁹.

As tiazolidinedionas (TZDs) são ativadores do receptor ativado por proliferador de peroxissomo γ (PPAR γ) que melhoram a sensibilidade à insulina no músculo esquelético e reduzem a produção de glicose hepática. Elas não aumentam o risco de hipoglicemia e podem ser mais duráveis em sua efetividade, se comparadas com as

sulfonilurías e com a metformina. A pioglitazona parece oferecer um benefício modesto para os eventos cardiovasculares em um grande ensaio que envolveu pacientes com manifesta doença macrovascular. Outro agente dessa classe, a rosiglitazona, já não é mais utilizada em razão da preocupação com o risco aumentado de infarto do miocárdio. A pioglitazona tem sido recentemente, associada com possível aumento do risco de câncer de bexiga. Dentre os efeitos colaterais reconhecidos das TZDs citamos o ganho de peso, retenção de líquidos que levam a edema e/ou insuficiência cardíaca em indivíduos pré-dispostos e risco aumentado de fraturas ósseas^{29,30}.

Os medicamentos que se concentram no sistema incretina foram introduzidos mais recentemente. Os agonistas receptores polipeptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) injetáveis imitam os efeitos do GLP-1 endógeno, portanto estimulando a secreção de insulina pancreática de uma maneira glicose-dependente, suprimindo a produção de glucagon pancreático, reduzindo o esvaziamento gástrico e diminuindo o apetite. Sua principal vantagem é a perda de peso, que é modesta na maioria dos pacientes, mas pode ser significativa em alguns. Um efeito colateral limitante é a náusea e o vômito, particularmente no começo do tratamento. Ainda existe uma preocupação grande com o risco de pancreatite e este ponto ainda precisa ser esclarecido. Os inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) melhoram as concentrações circulantes de GLP-1 ativo e polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP). O mais importante efeito parece ser na regulação da secreção de insulina e glucagon; eles são neutros para o peso. Tipicamente, nenhuma classe relacionada à incretina causa hipoglicemia por si só^{29,30}.

Os principais hipoglicemiantes orais de uso frequente são: Acarbose (Aglucose); Metformina (Glifage); Pioglitazona (Actos, Piotaz e Pioglit); Sulfonilureias que incluem

a Glimepirida (Amaryl), a Glibenclamida (Daonil), a Clorpropamida (Diabinese), a Gliclazida (Diamicron MR), etc.; Glinidas que incluem a Repaglinida (Novonorm, Prandin, Posprand) e a Nateglinida (Starlix); Incretinomiméticos e inibidores da DPP-4, que incluem a Exenatida (Byetta), a Liraglutida (Victoza), a Vildagliptina (Galvus), a Sitagliptina (Januvia), a Saxagliptina (Onglyza), e a Linagliptina (Trayenta)³⁰. Quando os hipoglicemiantes orais não conseguem controlar suficientemente a concentração sérica de açúcar, pode ser necessário o uso de injeções de insulina isoladamente ou combinado com hipoglicemiantes orais^{30,71}.

O tratamento medicamentoso do DM2 foi desenvolvido tendo como referência as recomendações da *Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic* e também da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE), sendo composto por três etapas. A etapa 1 estabelece a conduta inicial que o paciente deve possuir, dependendo das manifestações que este apresenta, tais como o nível glicêmico, grau sintomático e a presença e/ou ausência de doenças; dependendo dessas condições inicia-se um tratamento mais rigoroso. A etapa 2 adiciona ou modifica o segundo agente hipoglicemiante conforme o nível apresentado no teste de HbA1c, para atingir a meta de HbA1c < 7%, glicemia de jejum < 100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) < 140 mg/dL. A etapa 3 compreende adicionar um terceiro agente hipoglicemiante oral com diferente mecanismo de ação ou intensificar o tratamento insulínico até atingir as metas de HbA1c < 7%, glicemia de jejum < 100 mg/dL ou glicemia pós-prandial. Essa proposta contém recomendações gerais sobre as opções terapêuticas mais indicadas para cada situação clínica. A escolha do melhor esquema terapêutico deverá ser feito com base no juízo médico, nas opções do paciente e nos custos de tratamento com as respectivas drogas³⁰.

As medicações hipoglicemiantes orais e a insulina são eficazes no tratamento, porém são de custo elevado e podem gerar efeitos colaterais adversos aos pacientes como hipoglicemia, ganho ponderal, desconforto abdominal, diarreia, edema, dentre outros⁷³. Assim, a utilização de medicamentos fitoterápicos, de forma concomitante ao tratamento medicamentoso pode ser uma opção à saúde²³.

Os fitoterápicos são medicamentos obtidos empregando-se como princípio-ativo, exclusivamente derivados de plantas. São caracterizados pelo conhecimento de eficácia e dos riscos de seu uso, como também pela constância de sua qualidade⁷⁴. O uso de fitoterápicos é uma forma opcional de terapêutica, disponível aos profissionais de saúde que acompanham pacientes diabéticos, considerando ser este um tratamento de menor custo^{75,23}. Para a utilização segura, os medicamentos fitoterápicos devem cumprir os requisitos básicos de eficácia, segurança e qualidade. Sendo assim, a avaliação dos produtos obtidos a partir de drogas vegetais deve prioritariamente considerar a identificação da droga pela farmacopéia brasileira⁷⁶.

2.1.3.3.5 Automonitorização

A monitorização da glicemia capilar é primordial para direcionar as ações que envolvem o tratamento do diabetes, por meio dos resultados obtidos permite-se reavaliar a terapêutica instituída mediante os ajustes no medicamento, na dieta e nos exercícios físicos, podendo proporcionar melhora da qualidade de vida e redução das complicações decorrentes do mau controle metabólico. Além disso, a construção de um perfil glicêmico favorece conhecer as atitudes das pessoas com DM diante de complicações agudas e crônicas³⁰.

Estudo realizado acerca do controle das complicações do diabetes *mellitus* mostrou que a maioria dos pacientes só consegue manter a glicose sanguínea próxima

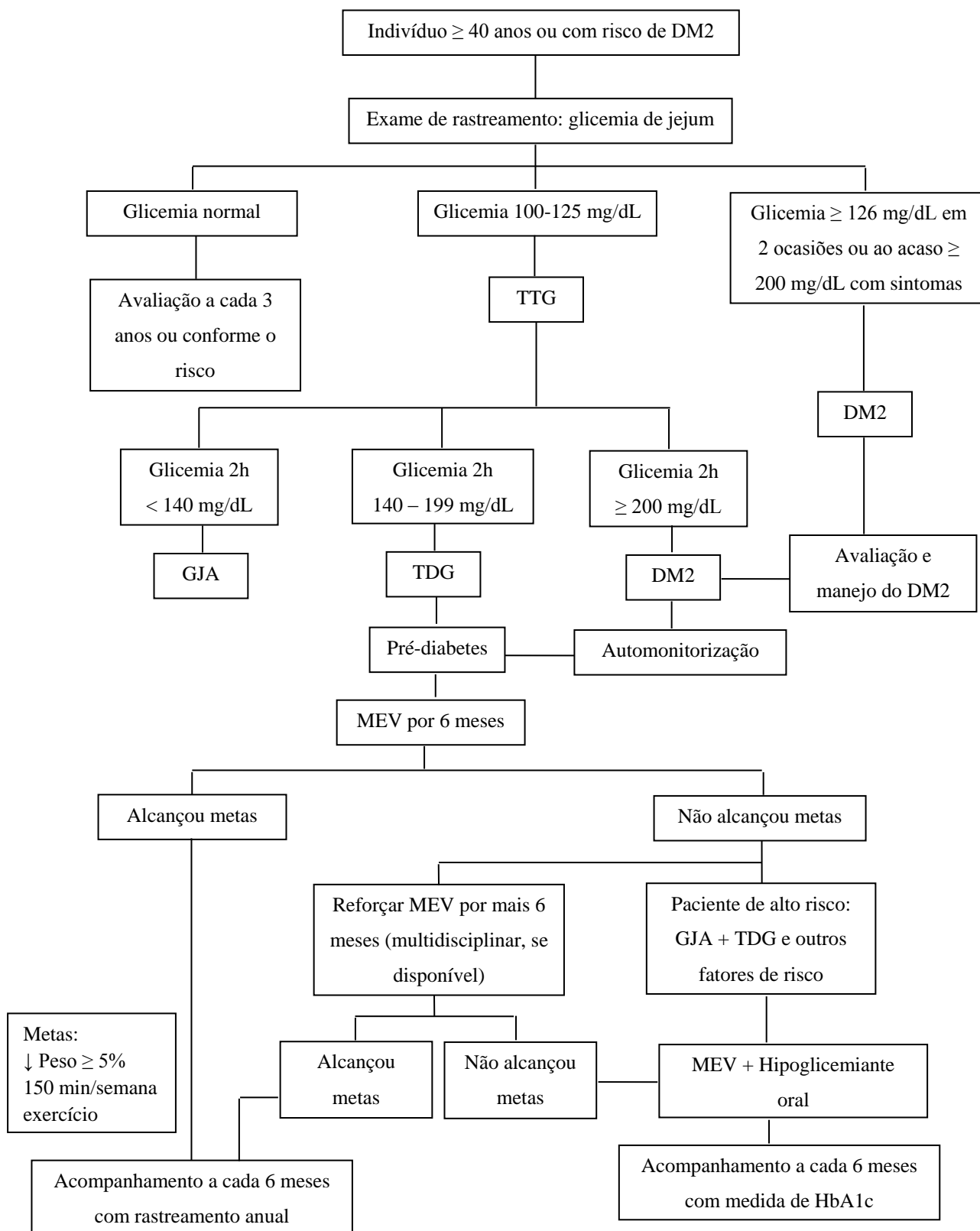
aos níveis normais com auxílio da monitorização da glicemia capilar, e que quando eles a realizam, diariamente, alcançam níveis glicêmicos muito próximos aos de pessoas saudáveis⁴².

A monitorização intensiva proposta pelo DCCT (1993) para uma intensificação terapêutica ideal de um paciente portador do diabetes *mellitus* inclui, entre as medidas diárias, o controle da glicemia capilar. Este controle afeta diretamente as famílias de baixa renda, agravando a situação econômica e emocional das famílias e das pessoas com diabetes. Contudo, não há dúvida de que a automonitorização da glicemia capilar no domicílio é um componente indispensável para direcionar o tratamento do DM⁷⁷.

Um fluxograma do manejo clínico do pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2, baseado nas recomendações acima, foi elaborado segundo Souza et al.⁷⁸ com modificações nesse estudo e está descrito na Figura I.

2.1.4 CONCLUSÃO

Essa revisão da literatura reforça que, cada vez mais, portadores de pré-diabetes devem ser alvos de estratégias de intervenção na busca de minimização de riscos do DM2. Tanto pacientes pré-diabéticos e diabéticos tipo 2 devem ser orientados, por profissionais de saúde, a adotarem mudança no estilo de vida, dentro de um manejo clínico que vise a educação, alimentação, atividade física, automonitorização e quando necessário a associação de terapêutica medicamentosa para efetivo controle glicêmico.

Figura I - Fluxograma para manejo clínico do pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2.

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; TTG: teste oral de tolerância a glicose; GJA: glicemia de jejum alterada; TDG: tolerância diminuída a glicose; MEV: mudança no estilo de vida.

Fonte: Adaptado de Souza et al.⁷⁸

REFERÊNCIAS

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
2. IDF. Internacional Diabetes Federation. Diabetes Prevalence. 2009.
3. American Diabetes Association - ADA. Position Statement/ Standards of Medical Care in Diabetes - 2011. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl. 1):S11-S61.
4. Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CDA, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in Dutch population: The HOORN Study. *JAMA*. 2001;285:2109-13.
5. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). 3 ed. Itapevi, SP: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2009. 440p. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf
6. Chittleborough CR, Grant JF, Phillips PJ, Taylor AW. The increasing prevalence of diabetes in South Australia: the relationship with population ageing and obesity. *Public Health*. 2007;121:92-9.
7. Ortiz MCA, Zanetti M L. Levantamento dos fatores de risco para diabetes *mellitus* tipo 2 em uma instituição de ensino superior. *Revista Latino-americana de Enfermagem*. 2001;9(3):58-63.
8. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.

9. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ.* 2003;81(1):19-27.
10. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2010;87:4-14.
11. IDF. International Diabetes Federation. United Nations Resolution 61/225: World Diabetes Day: (2009).
12. Rathmann W, Giani G. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27:1047-1053.
13. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: followup of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet.* 2006;368(9548):1673-9.
14. IDF. International Diabetes Federation. Prevention. 2011.
15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
16. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Hanne-Parikka P, et al. For the Finnish Diabetes Prevention Program. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50.
17. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2518-39.
18. van Dam RM. The epidemiology of lifestyle and risk for type 2 diabetes. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:1115-25.

19. Kriska A. Can a physically active lifestyle prevent type 2 diabetes? *Exerc Sport Sci Rev.* 2003;31:132-7.
20. Williamson DF, Vinicor F, Bowman BA. Primary prevention of type 2 diabetes mellitus by lifestyle intervention: implications for health policy. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):951-7.
21. Rivellese AA. Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:660-4.
22. Gimenes HT, Zanetti ML, Haas VJ. Fatores relacionados à adesão do paciente diabético à terapêutica medicamentosa. *Revista Latino-americana Enfermagem.* 2009;17(1):46-51.
23. Negri G. Diabetes *mellitus*: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* 2005;41(2):121-42.
24. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20(7):1183-97.
25. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RH, Kenny SJ, et al. Comparison of fasting and 2 hours glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care.* 1997;20:785-91.
26. Caderno de Atenção Básica nº 16: diabetes *mellitus*. Ministério da Saúde. Brasília, 2006.
27. Dall T, Mann SE, Zhang Y, Martin J, Chen Y, Hogan P. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2008;31:596-615.
28. Sartorelli DS, Franco LJ. Tendência do diabetes *mellitus* no Brasil: o papel da transição nutricional. *Caderno de Saúde Pública.* 2003;19(Suppl. 1):S29-S36.

29. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Gerenciamento da Hiperglicemia no Diabetes Tipo 2: Abordagem Centrada no Paciente. Posicionamento da American Diabetes Association (ADA) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Clínica*. 2012;5:310-319.
30. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Algoritmo para o tratamento do diabetes tipo 2 - atualização 2011. Posicionamento oficial SBD número 3 - 2011. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/attachments/posicionamento/posicionamentosbd-n-03-2011.pdf>
31. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97.
32. Genuth S, ALberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26(11):3160-7.
33. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. *Diabetes mellitus: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico*. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002; 46(1):16-26.
34. The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-34.
35. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011b;33(Suppl. 1):S62-S69.

36. Bennet CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2007;24(4):333-43.
37. The DPP Research Group: reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
38. The DPP Research Group: 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374:1677-86.
39. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDDP-1). *Diabetologia.* 2006;49(2):289-97.
40. Klein S, Sheard F, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Roset J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 DM: rationale and strategies of the American DM Association, the North American Association for the Study of Obesity and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care.* 2004;27(8):2067-2073.
41. Sartorelli DS, Sciarra EC, Franco LJ, Cardoso MA. Primary prevention of type 2 diabetes through nutrition counseling. *Diabetes Care.* 2004;27(12):3019.
42. Goeler DS, Rosal MC, Ockene JK, Scavron J, Torrijos FD. Self-management of type 2-Diabetes: a survey of low-income urban Puerto Ricans. *The Diabetes Educator.* 2003;29(4):663-670.
43. Diehl LA. Diabetes: hora de rever as metas? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.* 2013;57(7):545-549.

44. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, HAAS LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self- management education. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl. 1):S87-S94.
45. Lyra R, Oliveira M, Lins D, Cavalcanti N. Prevenção do Diabetes *Mellitus* Tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(2):239-249.
46. Barbosa RB, Barceló A, Machado CA. Campanha nacional de detecção de casos suspeitos de diabetes *mellitus* no Brasil: relatório preliminar. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2001; 10(5):324-7.
47. The DPP Research Group: Role of Insulin Secretion and Sensitivity in the Evolution of Type 2 Diabetes in the Diabetes Prevention Program: Effects of Lifestyle Intervention and Metformin. *Diabetes*. 2005;54(8):2404-2414.
48. Welch G, Dunn SM, Beeney LJ. The ATT39: a measure of psychosocial adjustment to diabetes. In: Bradley C, editor. *Handbook of psychology and diabetes*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers. 2001;p.223-247.
49. James C, Bullard KMK, Rolka DB, Geiss LS, Williams DE, Cowie CC, et al. Implications of Alternative Definitions of Prediabetes for Prevalence in U.S. Adults. *Diabetes Care*. 2011;34:387-91.
50. American Diabetes Association. Standards of care for diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl. 1):S13-S61.
51. Moreira EAM, Vannucchi H. *Diabetes Mellitus: Tratamento clínico nutricional*. In: Moreira EAM, Chiarello PG: *Atenção nutricional: abordagem dietoterápica em adultos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
52. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(1):30-42.

53. Williams CL, Strobino BA. Childhood diet, overweight, and CVD risk factors: the Healthy Start project. *Prev Cardiol.* 2008;11(1):11-20.
54. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens.* 2005; 23(3):475-81.
55. Anderson JW, Randles KM, Kendall CWC, Jenkins DJA. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr.* 2004;23(1):5-17.
56. Birketvedt GS, Shimshi M, Erling T, Florholmen J. Experiences with three different fiber supplements in weight reduction. *Med Sci Monit.* 2005;11(1):15-8.
57. Watzl B, Girrbaach S, Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation. *Br J Nutr.* 2005;93(Suppl. 1):S49-S55.
58. Jenkins DJ, Kendall CW, Axelsen M, Augustin LS, Vuksan V. Viscous and nonviscous fibres, nonabsorbable and low glycaemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 2000;11:49-56.
59. Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(9):956-65.
60. de Munter JS, Hu FB, Spiegelman D, Franz M, van Dam RM. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. *PLoS Med.* 2007;4(8):e261.
61. Post RE, Mainous AG 3rd, King DE, Simpson KN. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Am Board Fam Med.* 2012;25(1):16-23.

62. Bernaud FSR, Rodrigues TC. Fibra alimentar - Ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(6):397-405.
63. Steemburgo T, Dall'Alba V, Almeida JC, Zelmanovitz T, Gross JL, de Azevedo MJ. Intake of soluble fibers has a protective role for the presence of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(1):127-133.
64. Mclellan KCP, Barbalho SM, Cattalini M, Lerario AC. Diabetes *mellitus* do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. *Revista de Nutrição.* 2007;20(5):515-524.
65. Sampaio HAC, Sabry MOD. Nutrição em doenças crônicas prevenção e controle. In: Matos, MRT: *Nutrição e Diabetes Mellitus*. São Paulo: Atheneu; 2007; pp.99-102.
66. Cefalu W, Hu F. Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes care.* 2004;27(11):2741-2751.
67. Lima M, Pousada J, Barbosa C, Cruz T. Deficiência de Magnésio e Resistência à Insulina em Pacientes com Diabetes *Mellitus* Tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(6):959-963.
68. Siqueira AFA, Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Doença Cardiovascular no Diabetes *Mellitus*: Análise dos Fatores de Risco Clássicos e Não Clássicos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(2):257-267.
69. Anderson B. Psychosocial care for young people with diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2009;10(Suppl. 1):S3-S8.
70. Mercuri N, Arrechea V. Atividade física e diabetes *mellitus*. *Diabetes Clínica* 2001;5:347-349.

71. Young EC, Pires MLE, Lima MBC. Abordagem terapêutica no diabetes *mellitus* tipo 2. Cadernos Brasileiros de Medicina. 2001;14:17:34.
72. Grupo de estudos da diabetes *mellitus*; Diabetes, uma abordagem global; Euromédice - edições médicas. 2010.
73. Carvalho ACB, Diniz MFFM, Mukherjee R. Estudos da atividade antidiabética de algumas plantas de uso popular contra o diabetes no Brasil. Revista Brasileira de Farmácia. 2005;86(1):11-16.
74. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n. 48 de 16 de março de 2004. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápico junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. DOU. Diário Oficial da União, Poder Executivo. Brasília; 18 mar, 2004.
75. Dib AS. Automonitoração da glicemia no diabetes *mellitus* do tipo 2: um investimento com retorno garantido. Arq Bras Endocrinol Metab. 2000;44(3):193-194.
76. Schultz V, Hänsel R, Tyler VE. Fitoterapia racional: um guia de fitoterapia para as ciências da saúde. São Paulo: Manole. 2002; pp.386.
77. Castro ARV, Graziano KU, Grossi AS. Alterações nos locais de aplicação de insulina e nas seringas reutilizadas pelos pacientes diabéticos. Revista Gaúcha de Enfermagem. 2006;27(1):27-34.
78. Souza de CF, Gross JL, Gerchman F, Leitão CB. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;56(5):275-84.

2.2 ARTIGO DE REVISÃO

**PLANTAS FONTE DE COMPOSTOS BIOATIVOS COM EFEITO ANTI-
HIPERGLICEMIANTE NO TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO**

2

**PLANTS SOURCE OF BIOACTIVE COMPOUNDS WITH
ANTIHYPERGLYCAEMIC EFFECT IN THE TREATMENT OF TYPE 2
DIABETES MELLITUS**

Lidiane Batista Muniz

Abstract

To investigate in the literature plants sources of bioactive compounds with hypoglycemic action in the treatment of type 2 diabetes mellitus, using articles indexed in Medline, Lilacs, SciELO and Google Scholar, with emphasis in the last twenty years. These foods are in Cucurbitaceae, Liliaceae, Fabaceae, Lauraceae, Arecaceae, Lamiaceae, Leguminosae, Myrtaceae, Poaceae and Solanaceae families. In general, sources of bioactive compounds are soluble fiber, D-chiro-inositol, alliin and others with action similar to sulfonylureas. They reduce blood glucose levels by stimulating the pancreatic beta cells to increase the release of insulin and may be used as adjunctive therapy in the control and treatment of type 2 diabetes mellitus.

Key words: Medicinal plants. Bioactive compounds. Diabetes mellitus type 2.

2.2.1 Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by defects in the secretion and action of insulin, causing the accumulation of glucose in the blood and, consequently, hyperglycemia [1]. Among the diagnosed cases of diabetes, 90% to 95% are type 2. Typically, patients with this disease have obesity, hypertension and dyslipidemia. Factors such as physical activity and eating habit have great relationship with T2DM, as poor eating habits and sedentary lifestyle may predispose to the disease [1].

In the treatment of T2DM, changes in life style and eating habits are recommended in combination to drug therapy [2]. Medication used may be insulin and orally ingested hypoglycemic drugs. Sulfonylureas and biguanides are among the most widely used oral hypoglycemic agents in the management of T2DM. Sulfonylureas are a class of antidiabetic drugs known as insulin secretagogues and they act by stimulating insulin secretion in the beta pancreatic cells [2].

Historically, before the discovery of exogenous antidiabetic drugs to control glycaemia, this was accomplished with the use of medicinal plants showing hypoglycemic effect, where some of them had effects similar to sulfonylureas [1, 2]. Based on scientific studies, the hypoglycemic effects of *Cucurbitaceae*, *Liliaceae*, *Fabaceae*, *Lauraceae*, *Arecaceae*, *Lamiaceae*, *Leguminosae*, *Myrtaceae*, *Poaceae* and *Solanaceae* plant families have been demonstrated [3, 4].

Plants source of bioactive compounds may have specific physiological and functional effects and can benefit the human body and promote wellbeing, aiming good health and reducing disease risks. The benefits of these foods can take place when they are consumed in the habitual diet [4, 5].

Currently, along with the rising prevalence of diabetes in the world [6, 7, 8, 9], according to the Brazilian Household Budget Survey has identified that only 6.7% of its population consumes adequate amounts of fruit and vegetable on daily basis [5, 6].

Therefore, the aim of the present review is to critically update the current knowledge on plant with hypoglycemic action as a means to aid in the promotion of their intake as part of a healthy diet.

2.2.2 Methods

This study consists of a critical review of literature of scientific articles published in journals indexed in Medline, Lilacs, SciELO, Google Scholar and Cochrane data base, in Portuguese, English and Spanish from 1991 to 2012 (21 years). In the search for the articles, the following descriptors were used: functional foods, bioactive compounds, hypoglycemic foods and type 2 diabetes mellitus. After reading and analyzing the 112 articles found, 28 (53.85%) were consistent regarding title and results; 6 (11.54%) had titles and results not suitable, 4 (7.69%) had proper title but irrelevant results, and 12 (23.08%) had titles not compatible with research but consistent results. Therefore, we used 52 items of total 112 articles consulted for this review study. Randomized and controlled clinical trials, experimental, observational and epidemiological studies, among others subjected to statistical analyses at the $p < 0.05$ level of significance were selected.

2.2.3 Results and discussion

2.2.3.1 Plants and bioactive compounds

The habitual diet provides, in addition to macro and micronutrients, some chemical compounds present in fruits and vegetables, which exert powerful biological activity. They are called bioactive compounds and can provide many benefits on human health [5, 6, 9].

Bioactive compounds are extra nutritional constituents typically present in small amounts in food. The study of these compounds inspired the concept of functional foods [10]. They were defined as foods that have beneficial properties beyond their basic nutritional functions [11, 12].

Epidemiological studies addressing a diet rich in fruits and vegetables mainly, show promising results, suggesting that these foods are able to exert influence in reducing the risk of developing chronic non-communicable diseases (NCDs) such as cancer, cardiovascular diseases, hypertension, and diabetes mellitus, among others. These compounds have different chemical structures, therefore in their biological function [5, 6, 11, 12].

The bioactive compounds found in food with hypoglycemic potential have a fundamental role on the adjuvant treatment of type 2 diabetes mellitus because they help to control glycaemia, bringing benefits to patients' health. Initially, the first hypotheses concerning the possible role of these foods occurred in folk medicine [3, 4]. However, in recent years, research has been conducted to identify the main effects and mechanisms of action of these bioactive compounds on human health.

There are many substances extracted from plants which reduce the blood glucose level, and this wide variety of chemical classes include alkaloids, carbohydrates, coumarins, flavonoids, glycopeptides, inorganic salts, iridoids, lipids, peptides and

amines, phenolics, steroids, sulphuric substances, terpenoids and vitamins, among others [13, 14].

The likely mechanisms of action by which some bioactive compounds control the plasma glucose concentration can be attributed to the following factors: increase in insulin release by stimulating the pancreatic beta cells; resistance to the hormones that increase plasma glucose concentration; increase in the number and sensitivity of the insulin receptor; decrease in glycogen loss; increased of glucose uptake by tissues and organs; elimination of free radicals; resistance to lipid peroxidation; correction of metabolic disorder of lipids and proteins and stimulus to increase blood microcirculation in the body [3, 4, 13, 14].

2.2.3.2 Plants with bioactive compounds to control type 2 diabetes mellitus

Research results demonstrate the hypoglycemic effect of families *Cucurbitaceae*, *Liliaceae*, *Fabaceae*, *Lauraceae*, *Arecaceae*, *Lamiaceae*, *Leguminosae*, *Myrtaceae*, *Poaceae* and *Solanaceae* [3, 4, 13, 14]. The primary families of foods source of bioactive compounds with hypoglycemic effect found in the current literature are listed in Table I.

2.2.3.2.1 *Cucurbitaceae*

Foods like pumpkin, zucchini, cucumber maxixe, melon and chayote, among others, are members of the *Cucurbitaceae* family [13, 15].

Roman-Ramos et al. [16] reported the hypoglycemic effect of 12 plants to control diabetes mellitus commonly used in Mexico. These studies were performed in 27 rabbits that underwent weekly tests of glucose tolerance after gastric administration

of water, tolbutamide or a herbal preparation. *Cucurbita ficifolia* Bouché popularly called Pumpkin Gila, was one of the many pumpkins studied associated to the hypoglycemic effect. The results showed that tolbutamide and various plants tested, including *Curcubita ficifolia* Bouché, significantly reduced the area under the glucose tolerance curve, compared to the water control.

In another study of the same author, oral administrations of *C. ficifolia* were performed in three groups of rabbits: healthy rabbits with temporary hyperglycemia induced by subcutaneous administration of glucose; rabbits with moderate diabetes (fasting glucose 150-300 mg/dL) induced with alloxan, and rabbits with alloxan induced severe diabetes (fasting glucose higher than 400 mg/dL). Those administrations showed hypoglycemic effects similar to tolbutamide in lightly diabetic and healthy rabbits. However, they had no effect on severely diabetic rabbits [17].

C. ficifolia ripe fruits juice was tested in healthy and alloxan induced type 2 diabetic rats to study its acute hypoglycemic effects. *C. ficifolia* juice orally administered showed a highly significant reduction in glycaemia after 14 days of treatment on healthy rats and the intraperitoneal application presented an acute hypoglycemic effect in diabetic rats, showing a better effect when compared to oral administration [18].

Oral administration of *C. ficifolia* extracts reduced hyperglycemia in mice with diabetes induced by streptozotocin (STZ), due to increases in the levels of plasma insulin, liver glycogen, total hemoglobin and plasma insulin; significant increase in the number of pancreatic beta cells and markedly reduction of lipid peroxidation [19, 20]. This effect was due to the presence of D-chiro-inositol in high levels; a component

mediator in the transduction of the insulin signal [20, 21]. Also, it has been reported that the action of this vegetable in humans is similar to that of sulfonylureas [13].

According to Roman-Ramos et al. [21], a study with diabetes STZ induced rats obtained a fraction from the extract of *C. ficifolia* ripe fruit containing 3.31 mg of D-chiro-inositol/g in the pulp of the fruit. This fraction was administered daily in healthy mice by gavage for 15 days as a preventive treatment, then these animals received streptozotocin (STZ), and treatments continued for 33 more days. Pioglitazone was used as a hypoglycemic for comparison. Administration of this fraction significantly increased glutathione (GSH) and reduced malondialdehyde (MDA) in the liver, suggesting that this fruit can be used as an adjunct medication in diabetes mellitus type 2.

The presence of polysaccharides from *Cucurbita moschata* showed hypoglycemic action in rats with diabetes induced by alloxan. It is believed that polysaccharides present in this pumpkin, increased the levels of serum insulin by stimulating the pancreatic beta cells in the rats tested. Between 70% and 80% of type 2 diabetic rats undergoing the consumption of 30 g of pumpkin powder showed a decrease in glycaemia [22].

Crude polysaccharide extracted from pumpkin (*Cucurbita moschata* Duchesne ex poir) showed α -glucosidase inhibitory effect [23]. Protein-bound polysaccharide isolated from pumpkin showed hypoglycemic activity and increase serum insulin levels in diabetic rats [24].

Seed meal and sifted seed flour from Abobora-Menina (*Cucurbita maxima* L.) were orally administered to the diet of male weaned Wistar rats, to replace 30% of the total value of starch and dextrin in the control diet. The levels of insoluble fiber were

also determined and blood glucose monitored for 10 days in addition to determining the presence of macronutrients in the meal and in the flour. Pumpkin seed meal and flour were good sources of proteins, lipids and, especially, dietary fiber. Glucose levels significantly decreased in the groups receiving diets with pumpkin seed meal and sifted flour, resulting in metabolic improvement. These results might be related to the high content of fiber, especially the insoluble fraction in experimental diets [25].

Intakes of polysaccharides extracted from *Cucurbita pepo* in type 2 diabetic rats induced by alloxan, increased the levels of serum insulin, lowered blood glucose and improved glucose tolerance. It was also observed that a dose of 1000 mg/kg produced a beneficial effect better than in the group receiving 500 mg/kg [26].

A methanol extract at 50% (30 mg/kg) of Melão-de-São Caetano (*Momordica charantia* L.) induced a decrease in blood glucose levels in rats with diabetes induced by streptozotocin three hours after the oral administration [4].

Consumption of cucumber (*Cucumis sativus* L.) by healthy rabbits subjected to oral tests of glucose tolerance weekly caused a significant decrease of the area under the curve of glucose tolerance and in hyperglycemia [4].

Gherkin kingdom (*Cucumis anguria*) aqueous extract has also shown hypoglycemic action, anti-inflammatory effect, and reduced cholesterol levels in diabetic rats induced by streptozotocin [27, 28].

2.2.3.2.2 Liliaceae

Among foods belonging to this family, garlic (*Allium sativum* L.) is widely used in traditional medicine as condiment, and known to be hypoglycemic [14]. In a study conducted in rats receiving oral ingestion of 100 mg/kg of garlic extract for 16 weeks was observed an increase in plasma insulin levels and, consequently, a decrease in

blood glucose [14]. The aqueous extract of *Allium sativum* administered to rats with diabetes induced by streptozotocin showed a significant increase in weight gain and a significant decrease in blood glucose compared to diabetic rats treated with glimepiride [29].

A study conducted with garlic showed its probable interaction with chlorpropamide, a sulphonylurea presenting hypoglycemic effect. This effect was due to the synergism of the constituents of garlic with chlorpropamide. Aliina, a bioactive compound found in garlic, showed a significant improvement in the utilization of glucose by cells of type 2 diabetic rats, with effects similar to insulin and glibenclamide [30].

Another study with *Allium sativum* assessed its potential hypoglycemic effects. The study was conducted in patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus with fasting glucose levels above 126 mg/dL to evaluate the effects of garlic tablets on plasma glucose level. Patients were randomly divided into two groups: group 1 (n = 30) received 300 mg of garlic tablets three times daily + metformin 500 mg twice daily, and group 2 (n = 30) received placebo + metformin 500 mg twice daily for 24 weeks. Group 1 showed significant reduction in fasting plasma glucose at week 24 with a decrease of - 3.12 % compared to 0.59% in group 2. The association of garlic intake with hypoglycemic medication helped control glycaemia, suggesting to be a good supplement for the treatment of hyperglycemia [31].

Another plant, also from the *Liliaceae* family, which has hypoglycemic action, is Aloe (*Aloe vera*). This plant is native to North Africa and has been used for centuries for its many healing properties. In the last decade, there were also reports on the antidiabetic activity of Aloe extracts [32]. A study with pulp extract and gel from *Aloe*

vera leaves showed hypoglycemic action in rats with type 2 diabetes mellitus induced by streptozotocin. Oral administration of the same extract for 15 days reduced blood glucose, showing a beneficial effect on the liver as a hypoglycemic agent in the treatment of type 2 diabetes [32]. In India, researchers evaluated the effect of alcoholic extracts of a gel from *Aloe vera* leaves on glycaemia in rats with diabetes induced by streptozotocin (STZ). Oral administrations of 300 mg/kg of that gel significantly decreased blood glucose levels and the glycosylated hemoglobin. The extract was also more effective than glibenclamide in restoring the values of these parameters [33].

2.2.3.2.3 Fabaceae

Fabaceae is an important family from medical and economic standpoints, and some of its plants are widely used in the treatment of diabetes and investigated *in vitro* and *in vivo* trials. Among these plants Pata de Vaca (*Bauhinia forficata* L.) and Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) are included [34, 35, 36].

Pata de Vaca (*Bauhinia forficata* L.) is widely used in northeastern Brazil for T2DM treatment. An aqueous extract of this plant was orally administered in rats for 7 days at 200 mg/kg and 400 mg/kg concentrations, 48 hours after alloxan administration. The oral ingestion of the extract decreased blood glucose levels [34].

When seed powder of Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) was orally administered to rats with alloxan-induced diabetes for three weeks, the regulation of the metabolism of free radicals occurred in the liver and the diabetic state reversed at cell level [36].

The alcoholic extract of *T. foenum-graecum* seeds inhibited intestinal glycosidase and insulin release. Tests have shown that the administration of a daily dose at 1.5-2.0 g/kg of body weight to healthy and diabetic dogs in fasted state decreased the

levels of glucose, glucagon, insulin, total cholesterol and triglycerides and, in humans there was an increase in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) [35].

2.2.3.2.4 Lauraceae

Lauraceae is known to have important therapeutic properties. The main product of this family is avocado (*Persea americana* Mill) fruit that besides being eaten raw, in salads, or fresh, also provides fat used in cosmetics. Ethanol extracts of avocado leaves are traditionally used in the treatment of hypertension and diabetes mellitus. Hypoglycemic effects were evaluated in rats with diabetes induced by STZ; however more studies are necessary to identify and to assess the safety of bioactive compounds of *Persea americana* [37, 38].

Another product of the same family, *Cinnamomum*, is the bark of cinnamon powder (*Cinnamomum zeylanicum*), one of the most famous spices that led the great maritime expeditions to pick them up in the East [39]. In rats with type 2 diabetes mellitus, cinnamon extracts showed an improvement in the function of the insulin receptors, in the insulinokinase receptor and inhibition of the insulinofosfatase receptor, leading to increase the recognition of the insulin by the membrane receptor [13]. A study conducted with a group of sixty patients with type 2 diabetes mellitus showed that the cinnamon has hypoglycemic effect. They were given one, three or six grams of cinnamon daily for 40 days. After this period, there was a decline in the patients' blood glucose level [39].

2.2.3.2.5 Arecaceae

This family is an important commodity because many products and foods are derived from palms, widely used in landscaping for their exotic appearance [40].

Among its plants, the most used are coconut fiber (*Cocos nucifera* L.) and Areca Palm (*Areca catechu* L.) [4, 40].

Cocos nucifera L. was added in a diet of rats fed at 5%, 15% and 30% glucose. The increased intakes of fiber caused a significant reduction in blood glucose and serum insulin [4].

Leaf extracts of *Areca catechu* L., a perennial tree present throughout the Indian subcontinent and traditionally used for various medicinal purposes, was evaluated in rats with diabetes mellitus induced by intraperitoneal streptozotocin (STZ). After STZ induction, the hyperglycemic rats were orally treated at a daily dose of 200 mg/kg of body weight for 15 days and glibenclamide (0.5 mg/kg body weight) was used as the reference drug. The extracts showed reduced hypoglycemic activity and normalization of fasting blood high glucose levels [41].

2.2.3.2.6 *Lamiaceae*

Studies in animals suggest that basil leaves (*Ocimum sanctum* L.) have hypoglycemic action, being popularly used in tropical and subtropical regions of Asia, Africa and in Central and South America [42, 43]. The extract of basil leaves showed a decrease in postprandial glucose and in fasting plasma glucose in rats [4].

Although the mechanism of hypoglycemic action is still unknown, speculations include the improvement of the pancreatic beta cells function and increased insulin secretion as hypotheses. A controlled clinical trial with *Ocimum sanctum* (n = 40) showed positive effects on fasting and postprandial glucose in patients with type 2 diabetes mellitus using a preparation of fresh leaf powder dissolved in water for 4 weeks. No adverse effects were reported [42]. Another in vivo study in patients with type 2 diabetes mellitus showed that leaves of *Ocimum sanctum* increased the

stimulation of insulin secretion in the pancreatic beta cells, with a reducing effect on blood glucose [44].

2.2.3.2.7 *Leguminosae*

Among the foods present in the *Leguminosae* family, beans (*Phaseolus vulgaris* L.) and dried flowers of Ranawara (*Cassia auriculata*) showed hypoglycemic action [4, 45, 46].

Studies with extracts of beans given to healthy rabbits, showed a significant reduction of the area under the curve of glucose tolerance test, when compared to the control group using tolbutamide [4].

The use of an aqueous extract of beans showed a decrease in glycaemia in streptomycin induced diabetic rats at 200 mg/kg of body weight for 45 days [45].

In Japan, methanol extracts of dried flowers of Ranawara showed a significant and powerful reduction of the glycemic response owing to the alpha-glycosidase (AGH) inhibitory action. The oral administration of 4.9 mg/kg of this extract in Sprague Dawley (SD) rats indicated that the hypoglycemic effect was as powerful as shown by the therapeutic drug acarbose given at 3.1 mg/kg [46].

2.2.3.2.8 *Myrtaceae*

The most common fruits of the *Myrtaceae* family are guava (*Psidium guajava* L.) and jambolan (*Eugenia jambolana*), according to literature, have hypoglycemic action [45, 47, 48].

Intraperitoneal administration of 1 g/kg of guava juice (*Psidium guajava* L.), in rats with type 2 diabetes induced by alloxan and in healthy rats showed hypoglycemic

action. When the extract of guava juice was compared to oral hypoglycemic agents (chlorpropamide and metformin), the extract was less effective [45].

A study using an aqueous extract of green guava bark was conducted to evaluate its hypoglycemic action in rats with type 2 diabetes induced by streptozotocin (STZ) using 400 mg/kg. During 21 days the action was effective in lowering glycaemia in mild and severe type 2 diabetic rats. The use of the dosage of 400 mg/kg in light type 2 diabetic mellitus rats showed an effect similar to sulfonylurea tolbutamine [47].

In India, daily oral administrations of 200 mg/kg of an aqueous extract of *E. jabolana* for 40 days reduced the concentration of glucose in the blood and in the kidney functions in rats with STZ induced diabetes [49]. In another study in the same country, the administration of 100 mg/kg of body weight of extracts from seeds of jambolan was investigated in rabbits with alloxan-induced diabetes, and when administered daily for 15 days showed reduction in fasting glucose levels [48].

2.2.3.2.9 *Poaceae*

Oats (*Avena sativa* L.) has beta-glucan fibers in its composition, a soluble fiber that can increase the viscosity of the food bolus, slowing the digestion process, reducing the rate of digestion of carbohydrates by the pancreatic amylase. The reduction in the rate of carbohydrates absorption from the digestive tract limits the rise of postprandial glucose [50].

2.2.3.2.10 *Solanaceae*

Some of its plants have shown hypoglycemic action, which includes eggplant (*Solanum melongena*) and Groselha de Cabo (*Physalis peruviana*) [51, 52]. Studies in rats showed that a diet based on *Solanum melongena* peel showed hypoglycemic effect

and continued intakes of 1.0 mg/kg of soluble pectin from eggplants peel contributed for the improvement of glucose tolerance [51].

In Colombia, the oral administration of Groselha de Cabo extract for 15 days reduced blood glucose levels in more than 30% in streptozotocin induced diabetic rats, suggesting that *Physalis peruviana* has hypoglycemic activity [52].

2.2.4 Conclusions

Many plants, from folk medicine, have been used since ancient times in the control and treatment of NCDs. The use of medicinal plants and their various preparations requires appropriate management, knowledge of their active ingredients, dosage, standardization, stability, quality control and bioavailability, as well as toxicological and clinical studies supporting their efficacy and safety in chronic treatments, since they are usually used with little discretion.

Research reports have demonstrated that foods rich in bioactive compounds produce hypoglycemic effects and may be used as adjunctive therapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus and contribute to a more effective control of the disease, resulting in improved patients quality of life.

Despite the richness of the flora and the extensive use of plants by the population for medicinal purposes, there is consensus on the scarcity of scientific studies to characterize the therapeutic properties of native plant species. More research is of paramount need in order to improve our knowledge on the therapeutic potentials of these plant foods.

References

1. American Diabetes Association (ADA): Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010, **33**(Supl 1):S62-S69.
2. Lyra R, Oliveira M, Lins D, Cavalcanti N: Prevenção do Diabetes *Mellitus* Tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo* 2006, **50**(2):239-249.
3. Dornas WC, Oliveira TT, Dores RGR, Fabres MHA, Nagem TJ: Efeitos antidiabéticos de plantas medicinais. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2009, **19**(2):488-500.
4. Bnouham M, Ziyat A, Mekhfi H, Tahr IA, Legssyer A: Medicinal plants with potential antidiabetic activity: A review of ten years of herbal medicine research (1900-2000). *International Journal of Diabetes and Metabolism* 2006, **14**:1-25.
5. Sartorelli DS, Cardoso MA: Associação entre carboidratos da dieta habitual e diabetes *mellitus* tipo 2: evidências epidemiológicas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2006, **50**(3):415-426.
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: aquisição alimentar domiciliar per capita. Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: IBGE, 2010. 282 p.
7. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; **27**(5):1047-1053.
8. Rathmann W, Giani G: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, **27**(10):1047-1053.

9. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010, **87**(1):4-14.
10. Moraes FP, Colla LM: Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislações e benefícios a saúde. *Revista Eletrônica de Farmácia* 2006, **3**:109-122.
11. Mcllellan KCP, Barbalho SM, Cattalini M, Lerario AC: Diabetes *mellitus* do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. *Revista de Nutrição* 2007, **20**(5):515-524.
12. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, HAAS LB, Hosey GM, Jensen B, Maryniuk M, Peyrot M, Piette JD, Reader D, Siminerio LM, Weinger K, Weiss MA: National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* 2010, **33**(Sup1):89-96.
13. Negri G: Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* 2005, **41**(2):122-42.
14. Carvalho ACB, Diniz MFFM, Mukherjee R: Estudos da atividade antidiabética de algumas plantas de uso popular contra o diabetes no Brasil. *Revista Brasileira de Farmácia* 2005, **86**:11-6.
15. Almeida DPF: *Cucurbitáceas Hortícolas*. Faculdade de Ciências, Universidade do Porto; 2002. Disponível em <http://dalmeida.com/hortnet/apontamentos/Cucurbitaceas.pdf>. Acessado em 20 de Janeiro de 2012.
16. Roman-Ramos R, Flores-Sáenz JL, Partida-Hernández G, Lara-Lemus A, Alarcón-Aguilar F: Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants. *Archivos de Investigacion Médica (México)* 1991, **22**:87-93.

17. Roman-Ramos R, Lara-Lemus A, Alarcon-Aguilar F, Fiores-Saenz JU: Hypoglycemic activity of some anti-diabetic plants. *Archives of Medical Research* 1992, **23**:105-109.
18. Alarcon-Aguilar FJ, Hernandez-Galicia E, Campos-Sepulveda AE, Xolalpamolina S, Rivas-Vilchis JF, Vazquezcarrillo LI, Roman-Ramos R: Evaluation of hypoglycemic effect of *Cucurbita ficifolia* Bouché (Cucurbitaceae) in different experimental models. *Journal of Ethnopharmacology* 2002, **82**:185-189.
19. Xia T, Wang Q: D-chiro-inositol found in *Cucurbita ficifolia* (Cucurbitaceae) fruit extracts plays the hypoglycaemic role in streptozocin-diabetic rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2006, **58**:1527-1532.
20. Xia T, Wang Q: Hypoglycaemic role of *Cucurbita ficifolia* (Cucurbitaceae) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2007, **87**(9):1753-1757.
21. Roman-Ramos R, Almanza-Perez JC, Fortis-Barrera A, Angeles-Mejia S, Banderas-Dorantes TR, Zamilpa-Alvarez A, Diaz-Flores M, Jasso I, Blancas-Flores G, Gomez J, Alarcon-Aguilar FJ: Antioxidant and anti-inflammatory effects of a hypoglycemic fraction from *Cucurbita ficifolia* Bouché in streptozotocin-induced diabetes mice. *The American Journal of Chinese Medicine* 2012, **40**:1-14.
22. Fu Caili, Shi Huan, Li Quanhong: A Review on Pharmacological Activities and Utilization Technologies of Pumpkin. *Plant Foods for Human Nutrition* 2006, **61**:73-80.
23. Song Y, Zhang Y, Zhou T, Zhang H, Hu X, Li Q. A preliminary study of monosaccharide composition and α -glucosidase inhibitory effect of polysaccharides from pumpkin (*Cucurbita moschata*) fruit. *Inter. J. Food Sci. Tech.* 2012, **47**:357-361.

24. Li Q, Fu C, Rui Y, Hu G, Cai T: Effects of Protein Bound Polysaccharide Isolated from Pumpkin on Insulin in Diabetic Rats. *Plant Foods Human Nut.* 2005, **60**:13-16.
25. Cerqueira PM, Freitas MCJ, Pumar M, Santangelo SB: Efeito da farinha de semente de abóbora (*Cucurbita maxima*, L.) sobre o metabolismo glicídico e lipídico em ratos. *Revista de Nutrição* 2008, **21**:129-136.
26. Asgary S, Moshtaghian SJ, Setorki M, Kazemi S, Rafieian-kopaei M, Adelnia A and Shamsi F: Hypoglycaemic and hypolipidemic effects of pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) on alloxan-induced diabetic rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2011, **23**: 2620-2626.
27. Fernandes LA, Alves DS, Ramos SJ, Oliveira FA, Costa CA, Martins ER: Nutrição mineral das plantas maxixe do reino. *Pesquisa Agropecuária Brasileira* 2005, **40**(7):719-722.
28. Moretoni CB: *Dissertação de Mestrado: Avaliação Fitoquímica e das atividades antioxidante, citotóxica e hipoglicemiante da Cucumis anguria L. (Cucurbitaceae).* Paraná, Brazil: Universidade Federal do Paraná; 2008.
29. Mostofa M, Choudhury ME, Hossain MA, Islam MZ, Islam MS, Sumon MH: Antidiabetic effects of *Catharanthus roseus*, *Azadirachta indica*, *Allium sativum* and glimepride in experimentally diabetic induced rat. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine* 2007, **5**:99-102.
30. Alexandre RF, Bagatini F, Simões CMO: Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valerina ou alho. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2008, **18**:455-463.

31. Ashraf R, Khan RA, Ashraf I: Garlic (*Allium sativum*) supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011, **24**:565-570.
32. Can A, Akev N, Ozsoy N, Bolkent S, Arda BP, Yanardag R, Okyar A: Effect of Aloe vera leaf gel and pulp extracts on the liver in type-II diabetic rat model. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2004, **27**:694-698.
33. Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S: Antioxidant effect of *Aloe vera* gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacological Reports* 2005, **57**:90-96.
34. Cecílio AB, Resende LB, Costa AC, Cotta MM, Giacomini LF, Gomes LC, Silva LA, Vaz CPO, Oliveira FQ: Espécies vegetais indicadas no tratamento do diabetes. *Revista Eletrônica de Farmácia* 2008, **5**(3):23-8.
35. Bolsonni AKH, Demoner C, Vulpi TS, Silva AG: O uso de espécies vegetais como fitoterápicos hipoglicemiantes. *Revista Natureza on line* 2008, **6**(1):19-23.
36. Thakran S, Siddiqui MR, Baquer NZ: *Trigonella foenum graecum* seed powder protects against histopathological abnormalities in tissues of diabetic rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2004, **266**:151-159.
37. Gondwe M, Kamadyaapa DR, Tufts MA, Chuturgoon AA, Ojewole JA, Musabayane CT: Effects of *Persea americana* Mill (Lauraceae) ["Avocado"] ethanolic leaf extract on blood glucose and kidney function in streptozotocin-induced diabetic rats and on kidney cell lines of the proximal (LLCPK1) and distal tubules (MDBK). *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology* 2008, **30**:25-35.

38. Watson L, Dallwitz MJ: *As famílias de plantas com flores: descrições, ilustrações, identificação e recuperação de informações*. In: Souza VC, Lorenzi H: *Botânica Sistemática*. São Paulo: Plantarum; 2008, 768 p.
39. Safdar M, Khan A, Khattak MMAK, Siddique M: Effect of Various Doses of *Cinnamon* on Blood Glucose in Diabetic Individuals. *Pakistan Journal of Nutrition* 2004, **3**:268-272.
40. Sayan MS: Landscaping with palms in the Mediterranean. *Journal of the International Palm Society* 2001, **45**(4):171-176.
41. Mondal S, Bhattacharya S, Biswas M: Antidiabetic activity of *Areca catechu* leaf extracts against streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* 2012, **2**(1):10-17.
42. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS: Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 2003, **26**(4):1277-1294.
43. Borges KB, Bautista HB, Guilera S: Diabetes: utilização de plantas medicinais como forma opcional de tratamento. *Revista Eletrônica de Farmácia* 2008, **5**(2):12-20.
44. Hanna JMA, Marenah L, Ali A, Rokeya B, Flatt PR, Wahab YHA: *Ocimum sanctum* leaf extracts stimulate insulin secretion from perfused pancreas, isolated islets and clonal pancreatic beta-cells. *Journal of Endocrinology* 2006, **189**(1):127-136.
45. Khaushik G, Satya S, Khandelwal RK, Naik SN: Commonly consumed Indian plant food materials in the management of diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2008, **4**:21-40.

46. Abesundara KJM, Matsuit T, Matsumoto K: α -Glicosidase inhibitory activity of some Sri Lanka plant extracts, one of which, *Cassia auriculata*, exerts a strong antihyperglycemic effect in rats comparable to the therapeutic drug acarbose. *Journal of Agricultural Food Chemistry* 2004, **52**:2541-2545.
47. Rai PK, Jaiswal D, Mehta S, Watal G. Anti-hiperglycemic potential of *psidium guajava* raw fruit peel. *The Indian Journal of Medical Research* 2009, **129**:561-565.
48. Sharma SB, Nasir A, Prabhu KM, Murthy PS, Gev G: Hypoglycaemic and hypolipidemic effect of ethanolic extract of seeds of *Eugenia jambolana* in alloxan-induced diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology* 2003, **85**:201-206.
49. Grover JK, Vats V, Rathi SS, Dawar R: Traditional Indian anti-diabetic plants attenuate progression of renal damage in streptozotocin induced diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2001, **76**:233-238.
50. Mira GS, Graf H, Candido LMB: Visão retrospectiva em fibras alimentares com ênfase em beta-glucanas no tratamento de diabetes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009. **45**(1):11-20.
51. Derivi SCN, Mendez MHM, Francisconi AD, Silva CS, Castro AF, Luz DP: Efeito hipoglicêmico das rações à base de berinjela (*Solanum melongena*) em ratos. *Ciência e Tecnologia de Alimentos* 2002, **22**(2):164-169.
52. Mora AC, Aragón DM, Ospina LF: Effects of *Physalis peruviana* Fruit Extract on Stress Oxidative Parameters In Streptozotocin-Diabetic Rats. *Latin American Journal of Pharmacy* 2010, **29**:1132-1136.

Table I - Main families of food source of bioactive compounds with antihyperglycaemic effect.

Family	Scientific Name	Popular Name (s)	Form	Mode of Administration	Effect	Model tested	References
			Fruit extract	Orally	Reduces the area under the glucose tolerance curve and showed effect similar to tolbutamide.	Healthy rabbits and rabbits treated with tolbutamide.	[16]
<i>Cucurbitaceae</i>	<i>Cucurbita ficifolia</i> Bouché	Pumpkin gila	Fruit extract	Orally	Hypoglycemic effect similar to tolbutamide in healthy and lightly diabetic rabbits and no effect in severely diabetic rabbits.	Healthy rabbits with temporary hyperglycemia induced by glucose subcutaneous administration; rabbits with moderate diabetes (fasting glycaemia 150-300 mg/dl), induced by aloxan, and severely diabetic rabbits (fasting glycaemia higher than 400 mg/dl) induced by aloxan.	[17]

		Ripe fruit juice	Orally and intraperitoneally	Orally, the juice showed a highly significant reduction in glycaemia after 14 days in healthy rats; however, intraperitoneally showed an acute hypoglycemic effect in diabetic rats; having better effect when compared to the oral administration.	Healthy and aloxan-induced type 2 diabetic rats.	[18]
		Fruit extract	Orally	Hypoglycemic action.	Estreptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.	[19, 20, 21]
		Ripe fruit extract	Oral - gavage	Hypoglycemic action.	Estreptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.	[21]
<i>Cucurbita máxima</i>	Pumpkin menina	Seed flour	Orally	Significant reduction of blood glucose levels.	Male Wistar rats newly weaned.	[25]
<i>Cucurbita moschata</i>	Pumpkin cheirosa	Fruit extract	Orally	Hypoglycemic action.	Aloxano-induced diabetic rats.	[22, 23]
<i>Cucurbita pepo</i>	Zucchini	Fruit aqueous extract	Orally	Increases serum insulin levels, reduces blood glucose and improves glucose tolerance.	Aloxan-induced diabetic rats.	[26]

	<i>Momordica charantia</i>	Bitter melon	Aqueous extract	Orally	Reduction in blood glucose 3 hours after administered.	Estreptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.	[4]
	<i>Cucumis sativus</i> L.	Cucumber	Fruit extract	Orally	Significant decrease in the area under the curve of glucose tolerance and hyperglycemia.	Healthy rabbits.	[4]
	<i>Cucumis anguria</i>	Gherkin kingdom	Fruit aqueous extract	Orally	Hypoglycemic action, anti-inflammatory effect and action in cholesterol level reduction.	Estreptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.	[27, 28]
<i>Liliaceae</i>			Extract	Orally	Increases plasma insulin levels and, consequently, reduces blood glucose; besides reducing triglyceride levels, VLDL-cholesterol, and reduces body weight.	Diabetic rats.	[14, 29,30]
	<i>Allium sativum</i> L.	Garlic	Garlic tablets + metformin 500 mg	Orally	The association of garlic intake with hypoglycemic medication helped control glycaemia, suggesting to be a good supplement for the treatment of hyperglycemia.	Patients type 2 diabetes mellitus.	[31]
			Leaf gel alcoholic extract	Orally	Hypoglycemic action.	Estreptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.	[32]
	<i>Aloe vera</i> L.	Aloe	Pulp extract and pulp gel	Orally	Hypoglycemic action.	Estreptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.	[33]

<i>Fabaceae</i>	<i>Bauhinia forficata</i> L.	Pata Vaca	de Plant aqueous extract.	Orally	Hypoglycemic action.	Type 2 diabetic rats.	[34]
	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Fenugreek	Seed alcoholic extract	Orally	Inhibition of intestinal glycosidase and insulin release.	Healthy and diabetic dogs.	[35]
			Seed powder	Orally	Normalization of the free radicals metabolism in the liver and reversion of the diabetic status at cellular level.	Aloxano-induced diabetic rats.	[36]
<i>Lauraceae</i>	<i>Persea americana</i> Mill	Avocado	Leaf ethanol extract	Orally	Hypoglycemic action.	Streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats (STZ).	[37, 38]
	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Cinammon	Powder	Orally	Improvement of the insulin receptors function by the insulin kinase receptor and an inhibition of the insulin phosphatase receptor, leading to increase insulin recognition by the receptor.	Epididymal adipocytes rats and patients with type 2 diabetes mellitus.	[39]
<i>Areaceae</i>	<i>Cocos nucifera</i> L.	Coconut fiber	Inclusion in the diet	Orally	Hypoglycemic action.	Healthy rats.	[4, 40]
	<i>Areca catechu</i> L.	Areca palm	Leaf extract	Orally	Reduction and normalization of blood fasting glucose levels.	Streptozotocin (STZ)-induced type 2 diabetes mellitus rats.	[41]
<i>Lamiaceae</i>	<i>Ocimum sanctum</i> L.	Basil	Fresh leaves	Orally	Positive effect on postprandial and fasting glucose due to stimulation in the secretion	Type 2 diabetes mellitus patients.	[42, 43]

			powder extrac		of insulin in the cells.		
			Leaf ethanol extract	Orally	Hypoglycymiant action.	Streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.	[4, 44]
<i>Leguminosae</i>	<i>Phaseolus vulgaris</i> L.	Beans	Extract	Orally	Significantly reduces the area under the glucose tolerance curve when compared to a control group using tulbotamine.	Healthy rabbits.	[4]
			Aquous extract	Orally	Hypoglycemic action and hypercholesteromic.	Estreptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.	[45]
	<i>Cassia auriculata</i>	Ranawara	Flower methanol extract	Orally	Hypoglycemic activity.	Diabetic rats.	[46]
<i>Myrtaceae</i>	<i>Psidium guajava</i> L.	Guava	Fruit extract	Oral and intraperitoneal	Hypoglycemic action.	Alloxan-induced type 2 diabetes mellitus rats.	[45]
			Green fruit peel aqueous extract	Orally	Hypoglycemic action.	Streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.	[47]
	<i>Eugenia jambolana</i>	Jambolan	Seed etanol extract	Orally	Hypoglycemic action.	Alloxan-induced diabetes rabbits	[48]
			Fruit aqueous extract	Orally	Hypoglycemic action.	Streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats.	[49]

<i>Poaceae</i>	<i>Avena sativa</i> L.	Oat	Oat bran	Orally	Reduction of glycemic indexes due to beta-glucan presence.	Carrier of type 2 diabetes mellitus. [50]
<i>Solanaceae</i>	<i>Solanum melongena</i>	Eggplant	Eggplant peel	Orally	Hypoglycemic action.	Alloxan-induced type 2 diabetes mellitus rats. [51]
	<i>Physalis peruviana</i>	Groselha de Cabo	Fruit extract	Orally	Hypoglycemic action.	Streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. [52]

DESENVOLVIMENTO

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 ARTIGO ORIGINAL

**EFEITO DE DIFERENTES SAFRAS E ESTÁDIOS DE MATURAÇÃO NO CONTEÚDO
DE SULFONILUREIAS DE ABÓBORA ‘GILA’**

**EFFECT OF DIFFERENT CROPS AND MATURITY STAGES ON SULFONYLUREA
CONTENT OF ‘GILA’ PUMPKIN**

Lidiane Batista Muniz

Resumo

A abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché é uma hortaliça, possui propriedades anti-hiperglicemiantes, e sua qualidade está relacionada com a safra e em estádios de maturação em que os frutos são colhidos. O objetivo deste trabalho foi a caracterização físico-química de frutos colhidos em diferentes safras e em estádios de maturação. Realizou-se o cultivo em três safras e na terceira foram colhidos frutos em 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 e 80 dias após a antese (DAA). Análises realizadas: características morfológicas, massa fresca, cor, sólidos solúveis, acidez, pH, composição centesimal e quantificação de sulfonilureias. O fruto imaturo é esférico, com fina casca verde e tiras brancas, polpa branca e sementes brancas. O fruto maduro é oval, possui casca grossa e dura, polpa fibrosa e sementes pretas a marrom-escuras. Frutos da safra 2 e safra 3 apresentaram massa fresca semelhante. Frutos de 80 DAA apresentaram 2,4 vezes maior massa fresca. A polpa de 80 DAA apresentou decréscimo de 22,6% de L^* quando comparado aos frutos de 10 DAA, e não obteve alteração na cromaticidade (C^*) e a tonalidade (h°). O teor de sólidos solúveis na polpa nas safras 1 e 3 foram semelhantes, por outro lado a casca dos frutos da safra 1 foi 1,4 vezes maior em relação a safra 3. Os sólidos solúveis da polpa obtiveram aumento de 47% até 40 DAA. As sementes apresentaram valores crescentes de acidez em relação à polpa e casca nas safras. A acidez em frutos de 80 DAA foi 42,8% maior em relação aos de 10 DAA. Os valores referentes ao pH das sementes foi crescente nas safras. O pH dos frutos de 30 DAA foi de 6,1. As safras 1 e 3 foram as que obtiveram frutos com valor nutricional superior. A safra 1 apresentou superiores valores para a acetohexamida (ACE). As sementes e a polpa apresentaram valores maiores de ACE e glibenclamida (GLB), respectivamente. A casca apresentou maiores valores em relação às sementes e a polpa, para s GLB em todos os estádios de maturação. Concluiu-se que as safras 2 e 3 obtiveram frutos com qualidade superior, a safra 1 e 3 obtiveram frutos com melhor valor nutricional, e frutos da safra 1 apresentaram quantidade de compostos bioativos maiores. Observou-se ainda, que a colheita da abóbora deve ser realizada no tempo de 40 dias após a antese, visto que nesse período foram mantidas as variáveis de qualidades físico-químicas.

Palavras-chave: Abóbora, antese, pós-colheita, qualidade, sulfonilureias, diabetes.

Abstract

The *Cucurbita ficifolia* Bouché is a vegetable, possesses anti-hyperglycemic properties, and its quality is related to harvest and ripening stages in which the fruits are harvested. The objective of this study was to physico-chemical characterization of fruits harvested in different seasons and stages of maturation. Held in three growing seasons and third fruits were harvested at 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 and 80 days after anthesis (DAA). Analyzes performed: morphological, fresh weight, color, soluble solids, acidity, pH, chemical composition and quantification of sulfonyleureas. The immature fruit is spherical, with thin green rind and white strips, white flesh and white seeds. The ripe fruit is oval, has thick, hard shell, fibrous pulp and black seeds to dark brown. Fruits of the harvest season 2 and 3 showed similar fresh weight. Fruit 80 DAA showed 2.4 times higher fresh weight. The pulp 80 DAA showed a decrease of 22.6% L^* compared to 10 DAA fruits, and got no change in chromaticity (C^*) and hue (h°). The soluble solids content of the pulp in the harvests 1 and 3 were similar, otherwise the skin of the fruits of the harvest 1 was 1.4 times higher compared to 3 harvest. Soluble solids from pulp obtained an increase of 47% to 40 DAA. The seeds showed increasing values of acidity than the pulp and rind yields. The acidity in fruit 80 DAA was 42.8% higher compared to 10 DAA. The amounts related to the pH of the seed was growing in crops. The pH of the fruit 30 DAA was 6.1. Harvests 1 and 3 were obtained that fruit with superior nutritional value. The harvest 1 showed higher values for acetohexamida (ACE). The seeds and pulp showed higher ACE and glibenclamide (GLB), respectively. The bark showed higher values for seeds and pulp for GLB s in all stages of maturation. It was concluded that yields 2:03 obtained with superior fruit quality, harvest 1 and 3 obtained with better nutritional value of fruits and fruit harvest 1 had larger amount of bioactive compounds. It was also observed that the pumpkin harvest should be performed in time 40 days after anthesis, whereas this period variables physicochemical qualities were maintained.

Keywords: Pumpkin, anthesis, postharvest, quality, sulfonyleureas, diabetes.

3.1.1 Introdução

Dentre as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) tem-se o diabetes, e aproximadamente 90 a 95% dos relatos desta doença são do tipo 2. O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica, multifatorial, que afeta a qualidade, e a expectativa de vida devido a evolução de complicações clínicas. Caracteriza-se por resistência insulínica que evolui para progressiva deficiência de insulina, causada pela interação entre predisposição genética com ou sem associação a fatores de risco, dentre estes a alimentação inadequada e o sedentarismo.^{1,2}

Quando a mudança do estilo de vida e a alimentação não oferecem efeitos esperados ao paciente, a alternativa é a combinação destas vertentes com o tratamento medicamentoso que são os anti-hiperglicemiantes orais e injetáveis.^{3,4,5} Na classe dos anti-hiperglicemiantes orais, os mais utilizados são as sulfonilureias e biguanidas. As sulfonilureias agem nas células beta pancreáticas auxiliando a liberação de insulina.^{6,7}

Algumas plantas, por serem fontes de substâncias anti-hiperglicemiantes, têm sido estudadas no controle do diabetes.⁸ A abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché, da família Cucurbitaceae, é a espécie mais difundida em algumas partes da América Central^{8,3} como planta medicinal para o tratamento do diabetes *mellitus*. A ação destes compostos bioativos no organismo humano se dá de forma similar a ação das sulfonilureias.³ O fruto maduro da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché macerado em água é utilizado para o tratamento de DM2.^{9,10} Efeitos anti-hiperglicemiantes em pacientes com DM2, sem sinais de toxicidade, foram obtidos a partir da ingestão do extrato de frutos da abóbora.¹¹ A ingestão diária de extrato de frutos maduros da abóbora produziu efeitos anti-hiperglicêmico em coelhos e ratos, tanto saudáveis como diabéticos.¹² Em coelhos com diabetes tipo 2 induzido, que apresentavam hiperglicemia

moderada, o extrato da abóbora administrado por via oral apresentou ação anti-hiperglicêmica.¹³ A ingestão de frutos da *Cucurbita ficifolia* B. foi responsável pela a atividade anti-hiperglicêmica.⁴ O extrato do fruto da abóbora foi utilizado como um agente anti-hiperglicemiante, aumentando os níveis de insulina plasmática e redução da peroxidação lipídica no pâncreas em ratos.¹⁴

A abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché, planta considerada tradicional, é popularmente conhecida no Brasil como gila, no México e em algumas partes da América Central, como *chilacayote*.^{4,15} Em Portugal é denominada de *chila*, *calabaza de hojas de higuera* (abóbora de folhas de figueira), *calabaza de semilla negra* (abóbora de semente preta), *calabaza de cabello de angel* (abóbora de cabelo de anjo) e *calabaza* Malabar.^{15,16} Em países de língua inglesa, é denominada *fig-leaf gourd*, *malabar gourd* ou *squash*.¹⁷

Seus frutos podem ser consumidos tanto maduros, como na forma imatura.¹⁸ A polpa cozida do fruto maduro é utilizada no preparo de doces e sobremesas, como o tradicional doce de gila, no sul do Brasil, e como *cabello de angel*, no México.^{15,19} Na forma imatura, os frutos no México são consumidos em saladas e no preparo de pratos salgados.¹⁶ As folhas jovens e os brotos podem ser usados na alimentação e preparados como hortaliças, as flores masculinas e os botões florais são usados em sopas e saladas.¹⁵

Por outro lado, a safra e o estágio de maturação em que os frutos são colhidos é um dos fatores que determina a qualidade físico-química, sensorial e nutricional do fruto, incluindo maior concentração dos compostos biativos, que conferem benefícios à saúde do consumidor pela prevenção ou combate às doenças crônicas não transmissíveis como o diabetes. A utilização de índices de maturação compreende medidas físico-químicas que sofrem mudanças ao longo da maturação, obtendo frutos de boa qualidade durante o armazenamento.²⁰⁻²²

Na literatura mundial, não existem informações quanto à quantificação de substâncias anti-hiperglicemiantes, tais como as sulfonilureias na abóbora *Cucurbita ficifolia* B., como também não há padronização e nem mesmo relatos quanto a safra e o estágio de maturação adequado para a sua colheita. Portanto, o objetivo desse estudo foi determinar a concentração de sulfonilureias em diferentes safras e em diferentes fases de desenvolvimento fisiológico do fruto da abóbora.

3.1.2 Material e Métodos

3.1.2.1 Cultivo das abóboras

Sementes de abóbora gila foram adquiridas no Banco Ativo de Germoplasma de Cucurbitáceas da Embrapa Hortaliças, em Brasília, DF e cultivada em três safras diferentes (janeiro a abril de 2011, maio a agosto de 2011 e junho a setembro de 2012) nos campos experimentais da Embrapa Hortaliças. O cultivo foi realizado em telados com proteção contra insetos, divididos em oito parcelas de 6,5 metros, irrigação mecanizada por gotejamento, ventilação, iluminação natural e polinização manual. As condições ideais de solo e adubação foram estabelecidas para o crescimento da planta. Para a nutrição das plantas, pulverizou-se, semanalmente, uma solução de sulfato de magnésio ($MgSO_4$) a 3% e uréia ($(NH_2)_2CO$) a 0,1%.

A colheita foi realizada em cada safra e na terceira safra em oito tempos diferentes, com 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 e 80 dias após a antese (DAA), período compreendido entre a abertura da flor e o início da senescência dos estames e pistilo.²³ Frutos da abóbora foram colhidos com \pm 120 dias de cultivo nas três safras, ou seja, quando estavam no ponto ótimo de maturidade hortícola, o que corresponde a 80 dias de maturação após antese. Realizou-se a colheita de 57 frutos na safra 1, 98 frutos na safra 2, e 64 frutos na safra 3. A colheita na terceira safra foi realizada entre os meses de julho/2012 a setembro/2012, sendo colhidos em cada estágio de

maturação oito frutos, totalizando os 64 frutos. Logo após a colheita, foram transportados para o Laboratório de Ciência e Tecnologia de Alimentos da Embrapa Hortaliças.

3.1.2.2 Preparo do material vegetal

Os frutos foram selecionados, classificados e higienizados em água corrente e detergente neutro. Foram sanitizados em solução de hipoclorito de sódio a 0,66% por 10 min. Após a sanitização, os frutos foram armazenados em temperatura ambiente (20 °C) até realização das análises físicas e químicas.

Frutos íntegros foram usados para a caracterização morfológica, massa fresca e cor. Para as demais análises, os frutos foram cortados e sua polpa separada da casca e das sementes. A polpa foi cortada em pedaços menores, a casca foi quebrada e as sementes retiradas manualmente. A polpa, a casca e as sementes foram separadas em recipientes individuais e trituradas em liquidificador industrial (METVISA, LQ-4, Santa Catarina, Brasil). Após o processamento, todas as partes foram acondicionadas, por safra e por estágio de maturação, em embalagens de polietileno de baixa densidade (PEBD) contendo 80 g e congelados a -18 °C até serem analisados. O processamento dos frutos da *C. ficifolia* foi realizado conforme as boas práticas de fabricação (BPF).

Para as análises químicas, realizou-se transferência das amostras congeladas de polpa, casca e sementes para o liofilizador (LS 3000 Terroni Ltda, São Carlos - SP) para serem desidratadas à temperatura de -49°C durante 72 horas a uma pressão de 0,02955 mmHg.

Ao final do processo de liofilização, com as amostras já secas, essas foram recolhidas do equipamento, reduzidas a pó em almofariz, pesadas, e transferidas para embalagens de polietileno, submetidas a vácuo, e em seguida, identificadas por meio de códigos e armazenadas em caixa de isopor contendo sílica gel para evitar o ganho de umidade.

3.1.2.3 Análises físicas e químicas

3.1.2.3.1 Características morfológicas

A determinação da cor externa visual, do formato (oval ou esférico) e das dimensões (comprimento e largura) foi realizada em todos os frutos colhidos em cada safra e estágio de maturação. O comprimento e a largura dos frutos foram medidos com um paquímetro de precisão de 0,1 mm (AVENGER, Digital Caliper, Ásia), sendo o comprimento medido da base até o pedúnculo e a largura medidos na linha mediana dos frutos.

3.1.2.3.2 Massa fresca

Os frutos de cada safra e estágio de maturação foram pesados em balança eletrônica (FILIZOLA, BP6, Campo Grande, Brasil) e os resultados foram expressos em kg.

3.1.2.3.3 Cor

A cor da casca e da polpa foi medida em triplicata, pelo sistema CIELAB, sendo L^* a luminosidade, C^* a cromaticidade, e h° o ângulo hue, em colorímetro (MINOLTA, Cr 200 b, Osaka, Japão). Os valores numéricos de a^* (a^* negativo, verde; a^* positivo, vermelho) e b^* (b^* negativo, azul; b^* positivo, amarelo) foram convertidos em cromaticidade ($C^* = [a^{*2} + b^{*2}]^{1/2}$), que indica a intensidade da cor, e em ângulo h° ($h^\circ = \tan^{-1} [b^*/a^*]$), que indica a tonalidade.²⁴

3.1.2.3.4 pH, acidez titulável e teor de sólidos solúveis

O pH da polpa foi determinado na amostra homogeneizada em água destilada (1:1) e medido em potenciômetro (QUIMIS, Q799-D2, São Paulo, Brasil). Para a determinação da acidez titulável (AT), a polpa foi titulada com NaOH (0,1 mol L⁻¹) até pH 8,2 em titulador automático (QUIMIS, Q799-D2, São Paulo, Brasil), sendo expressa em miliequivalentes de ácido cítrico em 1 kg de massa fresca (mEq kg⁻¹). O conteúdo dos sólidos solúveis (SS) da polpa foi diretamente

determinado em refratômetro digital (ATAGO, PR-101, Tokyo, Japão), com resultados expressos em °Brix. Todas essas análises foram realizadas de acordo com AOAC.²⁵

3.1.2.3.5 Composição centesimal

A composição centesimal foi determinada em cada safra de acordo com a metodologia da AOAC.²⁵ A umidade foi determinada por aquecimento direto em estufa a 105°C por 24 horas. As cinzas foram determinadas por meio da calcinação das amostras em mufla a temperatura de 550°C até peso constante. O teor de nitrogênio total foi determinado pelo método de *Kjedahl* e o teor de proteína bruta foi obtido pelo uso do fator 6,25 para conversão de nitrogênio em proteína. A determinação de lipídeos foi realizada em extrator de *Soxhlet*, utilizando como solvente éter de petróleo. Para determinação dos teores de fibras utilizou-se o método gravimétrico enzimático. A determinação de carboidratos foi realizada por diferença, sendo extraídas as frações de proteína, cinza, lipídeos, umidade e fibras. Os resultados foram expressos como g/100g de abóbora liofilizada.

3.1.2.3.6 Quantificação de sulfonilureias

A quantificação de sulfonilureias em cada safra e estágio de maturação foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (CLAE-FR), de acordo com Kumasaka *et al.*²⁶ Para a extração, foi usado 1 g de cada material vegetal *in natura* (polpa, casca e semente). Os materiais vegetais foram macerados com 10 mL de metanol 70% por 2 min e centrifugados por 10 min a 523,60 rad.s⁻¹. O volume foi completado para 25 mL em balão volumétrico. As amostras foram filtradas em papel filtro nº 8 (Fisher Scientific, Houston) e categoria 42 (Whatman; Clifton, N.J.). Foram pipetados 2 mL do filtrado e transferidos para tubos eppendorf. Os tubos foram armazenados a -20 °C até o momento das análises. Após descongelamento do extrato metanólico *in natura* da abóbora, foram transferidos 2 mL do extrato para um *vial* para injeção, com detector de arranjo de fotodiodo e comprimento de onda de 210 a 362 nm. As amostras foram separadas

em coluna CD-18 (75 x 4,6 nm, partícula de 3 µm), a 40 °C. A fase móvel foi constituída de acetonitrila 100% (A) e tampão de acetato de amônia (0,01 mol L⁻¹, em pH 4,0) (B). A eluição foi feita em gradiente de 30% de A por 3 min, com aumento linear para 50% de A, durante 5 min, e mantidos por 7 min com fluxo de 1,0 mL min⁻¹. Após os 15 min de análise, a coluna foi equilibrada por 8 min. As condições cromatográficas foram as mesmas para as amostras e para os padrões de sulfonilureias: tolbutamida, acetohexamida, cloropropamida, glibenclamida e glimepirida. Os resultados foram expressos em mg kg⁻¹ de abóbora.

3.1.2.4 Análise estatística

Os diferentes experimentos foram conduzidos em delineamento inteiramente casualizado, em quatro repetições, com esquema fatorial para as safras 3 x 3 (três tecidos: polpa, casca e sementes, e três tempos de colheita) e com esquema fatorial para os estádios de maturação 3 x 8 (três tecidos: polpa, casca e sementes, e oito tempos de colheita). Os resultados foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida de comparação de médias pelo teste de Tukey a 5%. As análises foram realizadas utilizando o *software Statistica 10,0*.²⁷

3.1.3 Resultados e Discussão

Os resultados da caracterização morfológica quanto à massa fresca, comprimento, largura, formato e cor visual dos frutos da *C. ficifolia* Bouché nas safras diferentes e durante o seu desenvolvimento fisiológico encontram-se na Tabela I e II, respectivamente.

Observou-se semelhança quanto às características morfológicas entre os frutos analisados nas diferentes safras, exceto para as características massa fresca e dimensões como comprimento e largura (Tabela I). Os frutos da safra 2 e safra 3 apresentaram massa fresca semelhante, 2,54 a

3,94 kg e 2,88 a 3,68 kg, respectivamente, no ponto ótimo de maturidade hortícola. Por outro lado, a safra 3, apresentou frutos com dimensões 1,85 vezes maior em relação a safra 1 e, a safra 2 apresentou frutos 1,27 vezes maior em relação a safra 1.

A massa fresca dos frutos da abóbora aumentou durante os estádios de maturação (Tabela II). As diferenças entre as massas dos frutos estão mais relacionadas ao comportamento específico da cultivar, do que uma resultante de fatores edafoclimáticos.^{28,29} Observou-se que os frutos colhidos aos 80 dias apresentaram 2,4 vezes maior massa fresca em relação aos de 10 dias. Não houve diferença significativa para o valor de massa fresca para os frutos nos dias 20 e 70 AA. Houve redução de 3,2% na massa fresca dos frutos de 30 para 40 dias ($p < 0,05$), e diminuição de 6,1% na massa fresca dos frutos de 50 para 60 dias ($p < 0,05$). A queda de massa fresca das hortaliças pode ocorrer devido à elevação da temperatura ambiente, à redução da umidade relativa, ou até mesmo devido a estresses hídricos.²⁹ Resultados semelhantes em relação ao ganho de massa foram observados por Bezerra³⁰, a partir de 21 dias após a antese em melões híbridos Arava, AF 646 e XPH 13096. Outros estudos realizados em melões mostraram que a maior massa fresca dos frutos foi atingida aos 42 dias para as cultivares ‘AF 1749’ (1,2 kg), Hy-Mark (1,1 kg) e Rochedo (1,6 kg), período em que é realizada a colheita.³¹

A queda de massa fresca das hortaliças pode ocorrer devido à elevação da temperatura ambiente, à redução da umidade relativa, ou até mesmo devido a estresses hídricos²⁸ ocorridos durante o cultivo. Mesmo após os 80 DAA, as abóboras apresentaram-se em bom estado de conservação e sem características de deterioração. De acordo com Nuez *et al.*¹⁵ e Heiden *et al.*¹⁶, as cucurbitáceas quando maduras armazenadas em galpões podem ser conservadas por períodos extremamente longos, de até dois ou três anos, apresentando sabor mais acentuado e menor quantidade de água na polpa. Embora essa hortaliça seja adaptada e frequentemente cultivada em

climas frios e úmidos, nesse estudo foi cultivada em clima quente e umidade relativa alta obtendo boa resistência a pragas.

Juntamente com o ganho de massa fresca, a abóbora apresentou adequado desenvolvimento. Os frutos colhidos nas safras e estádios de maturação estudadas apresentaram adequado desenvolvimento, no entanto, o comprimento e a largura variaram. Nas três safras avaliadas, os frutos imaturos apresentaram formato esférico e os frutos maduros apresentaram ovais ou oblongos. Resultados esses, semelhantes aos encontrados por Priori³². Os frutos da safra 3 (15,30 a 16,90 cm de comprimento) obtiveram crescimento de 1,11 vezes maior quando comparados aos frutos da safra 1 (13,60 a 16,20 cm). Já os frutos da safra 2 (14,20 a 17,80) obtiveram crescimento de 1,05 vezes maior quando comparados aos frutos da safra 1 (13,60 a 16,20 cm). Molina *et al.*³³ relataram que os frutos da *C. ficifolia* podem medir entre 15 a 50cm de comprimento. Esses mesmos autores obtiveram tamanhos maiores em abóboras imaturas, 28,6 cm de comprimento e 17,2 cm de largura; e em abóboras maduras, 30,9cm de comprimento e 21,2 cm de largura, quando comparados aos frutos obtidos em todas as safras analisadas. Vaughan & Geissler¹⁷ encontraram frutos da abóbora gila com 15 cm a 50 cm de comprimento.

O comprimento e a largura variaram em todos os estádios de maturação, onde os frutos de 80 DAA obtiveram crescimento de 68% quando comparados aos frutos de 10 DAA. Já os frutos de 40 DAA, com menor tempo de cultivo, obtiveram crescimento de 81% quando comparados aos frutos de 80 DAA. Molina *et al.*³³ relataram que os frutos da *C. ficifolia* podem medir entre 15 a 50 cm de comprimento. Esses mesmos autores obtiveram tamanhos maiores em abóboras imaturas 28,6 cm de comprimento e 17,2 cm de largura; e em abóboras maduras, 30,9 cm de comprimento e 21,2 cm de largura, As abóboras gila de 20, 30, 50, 60 e 80 DAA apresentaram semelhante comprimento ($p < 0,05$) (Tabela I). Comportamento diferente foi observado em melões por Combrink *et al.*³⁴ os quais relataram o aumento na massa fresca e no volume celular até 11 DAA,

sem alteração do formato do fruto posteriormente, mas com intensificação das transformações bioquímicas do amadurecimento. Em melancias, seu comprimento máximo ocorreu aos 27 dias, 21,1 cm, e o diâmetro máximo aos 25 dias, 19,6 cm e, posteriormente, os processos fisiológicos complementaram os processos de amadurecimento e senescência do vegetal.³⁵

Visualmente, os frutos colhidos aos 10 dias de maturação apresentaram coloração verde claro. Por outro lado, os frutos de 20 a 80 dias de maturação apresentaram coloração verde escuro. O formato dos frutos em todo o experimento foi de 100% na forma oval (Tabela II). A cor e a sua uniformidade nos vegetais, muitas vezes, é indicativa de frescor, palatabilidade e valor nutricional.³⁶ Os pigmentos dão coloração aos líquidos ou aos tecidos vegetais que os contêm, e esses são compostos químicos que podem apresentar atividade antioxidante.^{37,38} Os principais pigmentos encontrados nos vegetais são clorofila, carotenóides, flavonóides, betalaínas e taninos.²⁸

As cores da casca e da polpa dos frutos da *C. ficifolia* durante os diferentes estádios de maturação foram avaliadas e encontram-se nas Figuras Ia, Ib e Ic.

Para a polpa, observou-se uma redução do L* em 22,6%, quando comparados frutos colhidos aos 80 dias (L*: 77,7) com frutos de 10 DAA (L*: 100,4). Por outro lado, valores de cromaticidade (C*) e ângulo hue (h°) para a polpa, praticamente, mantiveram-se constantes durante o desenvolvimento fisiológico dos frutos, não havendo alteração significativa da cor ($p > 0,05$) (Figura Ib e Ic). Valores semelhantes foram encontrados por Molina *et al.*³³, em que frutos maduros e imaturos de *C. ficifolia* apresentaram luminosidade de 75,3 e 76,9, respectivamente, indicando que não houve variação com a idade de maturação.

Quanto à coloração da casca, os frutos apresentaram durante os estádios de maturação, decréscimo em L* de 3,4% em relação ao início do experimento; o que pode indicar que não houve escurecimento ou clareamento da casca. O ângulo hue (h°) reduziu 8,8%, portanto, a casca dos frutos manteve a cor verde durante seu desenvolvimento fisiológico, com perda considerável

da saturação, o que pode estar relacionado com leve decréscimo do pigmento clorofila. Por outro lado, a cromaticidade (C^*) da casca diminuiu em 50% aos 80 dias de maturação, o que pode ser atribuído à perda de brilho da cor verde. Informações referentes à luminosidade da casca de *Cucurbita ficifolia* B. são escassas na literatura.

Os resultados das análises referentes aos dados de sólidos solúveis (SS), acidez titulável (AT) e pH dos frutos da abóbora *C. ficifolia* Bouché colhidos em diferentes safras e colhidos em estádios de maturação encontram-se na Figura II e Figura III, respectivamente.

O teor de sólidos solúveis na polpa de frutos maduros da abóbora *C. ficifolia* nas safras 1 e 3 foram semelhantes entre si, apresentando valores de 5,08 °Brix e 5,51 °Brix, respectivamente (Figura II). Esses valores estão de acordo com os encontrados em *C. ficifolia* por Molina *et al.*³³, onde os SS em frutos maduros foram de 5,3 °Brix. Já na casca, nesse estudo, teor de sólidos solúveis encontrados na safra 1 foi 1,21 vezes maior em relação aos da safra 2 e 1,39 vezes maior em relação a safra 3. Os sólidos solúveis representam os compostos solúveis em água presentes no fruto, como açúcares, vitaminas, ácidos, aminoácidos e algumas pectinas. O teor de sólidos solúveis é dependente do período em que os frutos são cultivados, e geralmente aumenta durante a maturação pela biossíntese ou degradação de polissacarídeos.³⁹⁻⁴¹ No presente estudo, teores de sólidos solúveis foram encontrados superiores na safra 1 e 2, o que pode estar relacionado aos superiores teores de compostos anti-hiperglicemiantes encontrados nestas mesmas safras.

O teor de sólidos solúveis na polpa da abóbora *Cucurbita ficifolia* B. (Figura III) nos diferentes estádios de maturação aumentou em 54,4% até seus 80 dias de desenvolvimento (4,4 °Brix), quando comparados aos frutos de 10 DAA (2,9 °Brix). Para os demais estádios de maturação, os frutos de 40 DAA obtiveram maior quantidade de sólidos solúveis (6,5 °Brix) em relação aos demais estádios. Esses valores estão de acordo com os encontrados em *Cucurbita ficifolia* B. por Molina *et al.*³³, onde os SS em frutos imaturos foram de 3,4 °Brix e em frutos

maduros foram de 5,3 °Brix. Os sólidos solúveis representam os compostos solúveis em água presentes no fruto, como açúcares, vitaminas, ácidos, aminoácidos e algumas pectinas. O teor de sólidos solúveis é dependente do estágio de maturação de cada fruto, e geralmente aumenta durante a maturação pela biossíntese ou degradação de polissacarídeos, que normalmente ocorre após 40 dias após a antese.⁴²⁻⁴⁴

O teor de acidez titulável (AT) foi variável entre as partes da abóbora *C. ficifolia* (polpa, casca e sementes) nas diferentes safras estudadas (Figura II), sendo que as sementes apresentaram valores crescentes de teor de AT em relação à polpa e casca. Observou-se ainda que na safra 3, a acidez titulável encontrada foi inferior em relação as demais safras analisadas. Outros autores relataram em abóboras *C. ficifolia* valores de 0,08 g 100 mg⁻¹ de acidez titulável para frutos maduros³³. Valores esses, semelhantes aos encontrados na safra 2 e 3 nesse estudo. Já em outras cucurbitáceas, como a melancia, a acidez titulável encontrada foi de 0,087 g 100 mL⁻¹.³⁵

A acidez titulável tende a diminuir durante o processo de maturação devido à oxidação dos ácidos em decorrência da respiração, podendo ser um indicativo da maturação do fruto.^{40,41} Entretanto, a acidez titulável da polpa de abóboras gila foi crescente durante o desenvolvimento fisiológico (Figura III), observou-se que os frutos colhidos aos 80 DAA apresentaram aumento de 42,8% na acidez quando comparado aos frutos de 10 DAA. Similarmente, outros autores relataram em abóboras *Cucurbita ficifolia* B. valores crescentes de acidez titulável, com 0,04 g 100 mg⁻¹ para frutos imaturos e 0,08 g 100 mg⁻¹ para frutos maduros.³³ Já em outras cucurbitáceas, como a melancia, a acidez titulável atingiu a máxima concentração aos 20 dias de desenvolvimento, 0,148 g 100 mL⁻¹ sendo posteriormente reduzida para 0,087 g 100 mL⁻¹.³⁵ O que pode indicar, que mesmo com a maturação dos frutos, a oxidação dos ácidos orgânicos na abóbora *Cucurbita ficifolia* B. não ocorre como nas demais cucurbitáceas, diminuindo sua senescência e podendo ser armazenada em períodos prolongados.

Os valores referentes ao pH das sementes da *C. ficifolia* nas diferentes safras analisadas (Figura II) foi crescente em relação as demais partes dessa abóbora. Molina *et al.*³³ relataram que a polpa de abóboras *C. ficifolia* apresentaram pH de 5,4 em frutos maduros, valores próximos aos encontrados na polpa e casca nesse estudo.

As abóboras colhidas 30 DAA apresentaram maior valor de pH, 6,1 ($p < 0,05$) (Figura III). Os frutos colhidos nos demais estádios de maturação apresentaram valores de pH variando de 5,7 a 5,2. Molina *et al.*³³ relataram que abóboras *C. ficifolia* apresentaram pH de 5,7 em frutos imaturos e 5,4 em frutos maduros. A redução de pH no desenvolvimento dos vegetais pode ser atribuída ao acúmulo de ácidos orgânicos nesse período.³⁹

Os resultados das análises referentes à composição centesimal dos frutos da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché em diferentes safras e observadas no ponto ótimo de maturidade encontram-se na Figura III.

Dentre as partes das abóbora nas diferentes safras estudadas, a polpa dos frutos apresentou ser fonte de carboidratos e fibra solúvel; enquanto que os maiores valores de fibra total estavam na casca e, as sementes podem ser consideradas fonte de proteína, lipídeos e fibra solúvel. As safras 1 e 3, foram as que obtiveram frutos com maior valor nutricional. De acordo com Acosta-Patiño *et al.*¹¹, em 100 g *C. ficifolia* 90% é constituída pela porção comestível, que contém 94% de umidade, teor de fibra de 0,30%, 1,20% de proteína, 17 mg de cálcio, 0,60 mg de ferro, 7 mg de ácido ascórbico, 0,03mg de tiamina, produzindo 3,34 KJ, equivalente a 14 kcal.

A partir da extração dos compostos bioativos, realizada na abóbora, as sulfonilureias quantificadas e comparadas ao espectro dos padrões utilizados (Figura IV) foram a acetohexamida (ACE - $C_{15}H_{20}N_2O_4S$) e a glibenclamida (GLB - $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$). A equação da curva padrão da acetohexamida foi obtida ($y = 0,00004x - 0,46513$) a 247 nm e o coeficiente de correlação ($R^2 =$

0,99978), e da glibenclamida foi obtida ($y = 0,00003x + 0,0215$) a 230 nm e determinado o coeficiente de correlação ($R^2 = 0,9994$).

Os resultados da quantificação de sulfonilureias na polpa, casca e sementes dos frutos de abóbora *C. ficifolia* nas diferentes safras e em diferentes estádios de maturação encontram-se na Figura V e Tabela IV, respectivamente.

Dentre as diferentes safras analisadas (Figura V), a safra 1 foi a que apresentou maiores valores nos diferentes tecidos para as sulfonilureias ACE (60,60 mg 100 g⁻¹ MF) e GLB (3,90 mg 100 g⁻¹ MF) encontradas nos frutos da *C. ficifolia*. Observou-se também que dentre as partes da abóbora estudada, as sementes apresentaram valores maiores de ACE em relação à casca e polpa, respectivamente; e a polpa apresentou valores maiores de GLB em relação à casca e sementes.

Dentre as partes da abóbora analisadas nos estádios de maturação diferentes (Tabela IV), a polpa foi a que apresentou o maior valor de acetohexamida entre 10 a 40 dias e 80 dias. Na casca foram encontrados os maiores teores de acetohexamida entre 10 a 20 dias e entre 40 a 50 dias; e nas sementes de 20 a 50 dias e 80 dias de maturação. Observa-se também que as diferentes partes da abóbora apresentaram valores semelhantes da sulfonilureia acetohexamida em relação aos estádios de maturação avaliados nesse estudo. Para a sulfonilureia glibenclamida, os maiores valores foram observados na polpa entre 50 a 60 dias; na casca foram entre 40 a 60 dias e 80 dias; e nas sementes entre 30 a 40 dias de maturação. Sendo que a casca apresentou maiores valores desse composto em relação às sementes e a polpa da abóbora, que pode estar relacionada ao aumento da firmeza da casca durante todo o desenvolvimento fisiológico dos frutos. Observa-se que no estágio de maturação de 40 DAA, as sulfonilureias foram quantificadas em maiores valores nas partes da abóbora *in natura* (148,4 mg 100 g⁻¹ de ACE e 578,4 mg 100 g⁻¹ de GLB), o que pode estar associado ao elevado teor de sólidos solúveis encontrados nos frutos no mesmo período de maturação. A massa fresca dos frutos nesse mesmo estágio foi 16,5% menor que em frutos que atingiram sua maturação completa. O que pode indicar bom rendimento para a indústria, devido à

massa fresca dos frutos e utilizar o fruto íntegro, como também menor custo referente à produção no campo, devido à colheita poder ser realizada na metade do desenvolvimento fisiológico dos frutos.

3.1.4 Conclusão

As safras 2 e 3 obtiveram frutos com melhores características de qualidade. Por outro lado, a safra 1 (fevereiro a maio de 2011) e 3 (julho a outubro de 2012), obtiveram frutos com melhor valor nutricional quanto a composição centesimal e; frutos da safra 1 foram os que apresentaram maior quantidade de compostos anti-hiperglicemiantes.

A colheita da abóbora *C. ficifolia* pode ser realizada aos 40 dias após a antese. Nesse estágio de maturação os frutos de abóbora apresentam boa resistência mecânica ao manuseio pós-colheita, qualidade físico-química adequada e maior concentração dos compostos anti-hiperglicemiantes.

Referências

- 1 Bazotte R.B.; Silva G.E.C. da; Koyashiki N. 2005. Perfil de pacientes diabéticos usuários de sulfonilureias. *Infarma* 17(3/4): 76-79.
- 2 Malta D.C.; Castro A.M. de, Gosch C.S.; Cruz D.K.A.; Bressan A.; Nogueira J. D.; Morais Neto O.L.; Temporão J.G. 2009. A Política Nacional de Promoção da Saúde e a agenda da atividade física no contexto do SUS. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 18(1): 79-86.

- 3 Negri G. 2005. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 41, n. 2. Valenciana. Madrid: INIA. 158 p.
- 4 Xia T.; Wang Q. 2006. Antihyperglycemic effect of *Cucurbita ficifolia* fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Fitoterapia* 77: 530-533.
- 5 Chiu Y.W.; Chang J.M.; Lin L.I.; Chang P.Y.; Lo W.C.; Wu L.C. 2009. Adherence to a diabetic care plan provides better glycemic control in ambulatory patients with type 2 diabetes. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 25: 184-192.
- 6 Franz, M.J. Terapia nutricional para diabetes mellito e hipoglicemia de origem não diabética. In: Mahan L.K.; Escott-Stump S. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. 11. ed. São Paulo: Editora Roca, 2005. p.756 -798.
- 7 Moreira E.A.M.; Vannucchi H. Diabetes *Mellitus*: Tratamento Clínico Nutricional. In: Atenção Nutricional: Abordagem Dietoterápica em Adultos. 1. ed., Editora Guanabara Koogan, 2008, 330p.
- 8 Alarcon-Aguilar F.J.; Hernandez-Galicia E.; Campos-Sepulveda A.E.; Xolalpa-Molina S.; Rivas-Vilchis J.F.; Vazquez-Carrillo L.I.; Roman-Ramos R. 2002. Evaluation of the hypoglycemic effect of *Cucurbita ficifolia* Bouché (Cucurbitaceae) in different experimental models. *Journal of Ethnopharmacology* 82: 185-189.
- 9 Andrade-Cetto A.; Heinrich M. 2005. Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes. *J Ethnopharmacol* 99(3): 325-348.
- 10 Roman-Ramos R.; Almanza-Perez J.C.; Fortis-Barrera A.; Angeles-Mejia S.; Banderas-Dorantes T.R.; Zamilpa-Alvarez A.; Diaz-Flores M.; Jasso I.; Blancas-Flores G.; Gomez J.; Alarcon-Aguilar F.J. 2012. Antioxidant and anti-inflammatory effects of a

- hypoglycemic fraction from *Cucurbita ficifolia* Bouché in streptozotocin-induced diabetes mice. *The American Journal of Chinese Medicine* 40: 1-14.
- 11 Acosta-Patiño J.L.; Jimenez Balderas E.; Juarez Oropeza M.A; Diaz-Zagoya J.C. 2001. Hypoglycemic action of *Curcubita ficifolia* on type 2 diabetic patients with moderately high blood glucose levels. *Journal of ethnopharmacology* 77: 99-101.
- 12 Alarcon Aguilar F.J.; Hernandez Galicia E.; Campos Sepulveda A.E.; Xolalpa Molina S., Rivas Vilchis J.F; Vasquez Carrilo L.I.; Román-Ramos R. Evaluation of the hypoglycemic effect of *Cucurbita ficifolia* in different experimental models. *Journal ethnofarmacology* 82: 185-189, 2002.
- 13 Roman-Ramos R.; Evaluation of the hypoglycemic effect of *Cucurbita ficifolia* in different experimental models. *Journal ethnofarmacology* 82: 185-189, 2002.
- 14 Xia T.; Wang Q. 2007. Hypoglycaemic role of *Cucurbita ficifolia* (Cucurbitaceae) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 87(9): 1753-1757.
- 15 Nuez F.; Ruiz J.J.; Valcárcel J.V.; Fernández de Córdova P. 2000. *Colección de semillas de calabaza del Centro de Conservación y Mejora de la Agrobiodiversidad. Valenciana*. Madrid: INIA. 158 p.
- 16 Heiden G.; Barbieri R.L.; Neitzke R.S. 2007. *Chave para identificação das espécies de abóboras (Cucurbita, Cucurbitaceae) cultivadas no Brasil*. Pelotas: Embrapa Clima Temperado. 31p. (Embrapa Clima Temperado. Documentos 197).
- 17 Vaughan J.G.; Geissler C. 1997. *The new oxford book of food plants*. New York: Oxford University Press. 240p.

- 18 Barroso M.R.; Magalhães M.J.; Carnide V.; Martins S. 2007. *Cucurbitáceas de Trás-os-Montes*, Direção Regional de Agricultura e Pescas do Norte, Mirandela.
- 19 Barbieri R.L.; Heiden G.; Castro C.M.; Dornelles J.E.F.; Sinigaglia C.; Medeiros A.R.M. 2007. Resgate e conservação de variedades crioulas de Cucurbitáceas do sul do Brasil. *Revista Brasileira de Agroecologia* 2: 824-827.
- 20 Azzolini M.; Jacomino A.P.; Bron I.U. 2004. Índices para avaliar qualidade pós-colheita de goiabas em diferentes estádios de maturação. *Pesquisa Agropecuária Brasileira* 39: 139-145.
- 21 Manica I.; Icuma I.M.; Junqueira N.T.V.; Salvador J.O.; Moreira A.; Malavolta E. 2000. *Fruticultura tropical: goiaba*. Porto Alegre: Cinco Continentes. 373p.
- 22 Kluge R.A.; Nachtigal J.C.; Bilhalva A.B. 2002. *Fisiologia e manejo pós-colheita de frutas de clima temperado*. 2.ed. Pelotas: UFPel. 163p.
- 23 Witter S.; Wittmann D.; Blochtein B. 2005. Progressão da floração e antese de *Allium cepa* L. (Alliaceae) em Candiota, RS, Brasil. *Revista Brasileira de Botânica* 24: 319-328.
- 24 McGUIRE, R.G. 1992. Reporting of objective colour measurements. *HortScience* 27(12): 1254-1255.
- 25 ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS – AOAC. Official methods of analysis of the AOAC. 18. ed. 2005 Revision 3. Gaithersburg: AOAC International, 2010. 1 v.
- 26 Kumasaka K.; Kojima T.; Honda H.; Doi K. 2005. Screening and quantitative analysis for sulfonylurea-type oral antidiabetic agents in adulterated health food using thin-layer chromatography and high-performance liquid chromatography. *Journal of Health Science* 51(4): 453-460.

- 27 STATSOFT, Inc. 2010. STATISTICA (data analysis software system), version 10.0. www.statsoft.com.
- 28 Kader, A.A. (editor). 2002 Postharvest technology of horticultural crops. Third edition. University of California, Agriculture and Natural Resources, Publication 3311, 535p.
- 29 Chitarra M.I.F.; Chitarra A.B. 2005. *Pós-colheita de frutos e hortaliças: fisiologia e manuseio*. Lavras: UFLA. 785 p.
- 30 Bezerra F.M. 1999. *Crescimento e desenvolvimento de melões nobres*. Mossoró: ESAM – URFESA. (Dissertação mestrado).
- 31 Filgueiras H.A.C.; Menezes J.B.; Alves R.E.; Costa F.V.; Pereira L.S.E.; Gomes Júnior G. 2000. Colheita e manuseio pós-colheita. In: Alves R.E (org). *Melão: pós-colheita*. Brasília: Embrapa Comunicação para transferência de Tecnologia. p. 23-40.
- 32 Priori D. 2010. *Abóbora-gila (Cucurbita ficifolia), uma hortaliça pouco convencional cultivada no Rio Grande do Sul* / Daniela Priori, Rosa Lía Barbieri e Claudete Clarice Mistura - Pelotas: Embrapa Clima Temperado, 20p. (Embrapa Clima Temperado. Documentos, 320).
- 33 Molina J.F.A.; Palma G.B.A.; Acosta V.; Acuña O. 2008. *Caracterización físico-química del zambo (Cucurbita ficifolia B.) y elaboración de dos productos a partir de La pulpa*. Quito, Ecuador: Escuela Politécnica Nacional, Facultad de Ingeniería Química y Agroindustria. 164p (Trabalho de Conclusão de Curso).
- 34 Combrink N.J.J.; Agenbag G.A.; Langenhoven P.; Jacobs G.; Marais E.M. 2001. Anatomical and compositional changes during fruit development of 'Galia' melons. *South African Journal of Plant Soil* 18: 7-14.

- 35 Almeida M.L.B.; Silva G.G.; Morais P.L.D.; Rocha R.H.C.; Sarmiento J.D.A. 2010. Caracterização físico-química de melancia 'Quetzali' durante o desenvolvimento. *Revista Caatinga* 23: 28-31.
- 36 MacDOUGALL, D.B. *Colour in food - Improving quality*. Cambridge, England: Woodhead Publishing, 2002.
- 37 Ferreira S.M.R.; Freitas R.J.S.; Lazzar E.N. 2004. Padrão de identidade e qualidade do tomate (*Lycopersicon esculentum* Mill.) de mesa. *Ciência Rural* 34(1): 329-335.
- 38 Cardoso M.H.; Marques S.V.B. 2004. Avaliação sensorial de salada de verão: estudo do efeito do tipo de corte de hortaliças cruas sobre a preferência do consumidor. *Nutrição em Pauta* Ano XII 64: 48-54.
- 39 Cavalini F.C. 2004. *Índices de maturação, ponto de colheita e padrão respiratório de goiabas 'Kumagai' e 'Paluma'* Piracicaba: USP – ESALQ. 68p (Dissertação mestrado).
- 40 Taiz L.; Zeiger E. 2004. *Plant physiology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates. 792p.
- 41 Burger Y.; Saar U.; Katzir N.; Paris H.S.; Yeselson Y.; Levin I.; Schaffer A.A. 2002. A Single Recessive Gene for Sucrose Accumulation in *Cucumis melo* Fruit. *Journal of the American Society for Horticultural Science* 127: 938-943.
- 42 Kays J.S. 1991. *Postharvest physiology of perishables plant products*. New York: AVI. 532p.
- 43 Silva T.V.; Resende E.D.; Viana A.P.; Rosa R.C.C.; Pereira S.M.F.; Carlos L.A.; Vitorazi L. 2005. Influência dos estádios de maturação na qualidade do suco do maracujá-amarelo. *Revista Brasileira de Fruticultura* 27: 472:475.
- 44 Brody A.L. 1996. *Envasado de alimentos en atmosferas controladas, modificadas y vacio*. Zaragoza: Acribia. 220p.

Tabela I - Características morfológicas descritivas realizadas nos frutos de abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché em diferentes safras e observadas no início e no ponto ótimo de maturação.

Características	Safra 1**		Safra 2**		Safra 3**	
	Imaturo	Maduro	Imaturo	Maduro	Imaturo	Maduro
Massa fresca (kg)	variável	1,95 a 3,15	variável	2,54 a 3,94	variável	2,88 a 3,68
Formato	esférico	oval e oblongo	esférico	oval e oblongo	esférico	oval e oblongo
Comprimento (cm)	variável	19,60 a 22,60	variável	21,40 a 24,20	variável	22,20 a 25,60
Largura (cm)	variável	13,60 a 16,20	variável	14,20 a 17,80	variável	15,30 a 16,90
Cor visual polpa	branca, macia, succulenta, com sabor neutro	branca e sabor adocicado agradável e fibrosa	branca, macia, succulenta, com sabor neutro	branca e sabor adocicado agradável e fibrosa	branca, macia, succulenta, com sabor neutro	branca e sabor adocicado agradável e fibrosa
Cor visual casca	fina, cor verde e manchas ou tiras brancas	dura, cor verde-escuro e estrias brancas	fina, cor verde e manchas ou tiras brancas	dura, cor verde-escuro e estrias brancas	fina, cor verde e manchas ou tiras brancas	dura, cor verde-escuro e estrias brancas
Cor visual sementes	brancas	marrom a negras	brancas	marrom a negras	brancas	marrom a negras

**Característica da maior parte dos frutos

Tabela II - Características morfológicas (massa fresca, comprimento, largura, formato e cor visual) de abóboras *C. ficifolia* Bouché durante o seu desenvolvimento fisiológico.

DAA	Massa Fresca (Kg)	Comprimento (cm)	Largura (cm)	Formato**	Cor Visual**
10	1,34 ± 0,6 ^a	16,3 ± 3,3 ^a	12,3 ± 1,4 ^a	Oval	Verde Claro
20	2,54 ± 0,5 ^{b,c}	21,6 ± 1,3 ^{b,c,d}	16,0 ± 1,8 ^b	Oval	Verde Escuro
30	2,84 ± 0,7 ^{b,c}	23,4 ± 2,8 ^{b,d}	15,8 ± 1,5 ^b	Oval	Verde Escuro
40	2,75 ± 0,5 ^{a,c}	19,4 ± 2,5 ^{a,c}	14,7 ± 1,2 ^b	Oval	Verde Escuro
50	2,90 ± 0,3 ^b	23,0 ± 1,1 ^{b,d}	14,3 ± 0,8 ^b	Oval	Verde Escuro
60	2,53 ± 0,5 ^{b,c}	22,3 ± 2,5 ^{b,c,d}	14,6 ± 1,2 ^b	Oval	Verde Escuro
70	2,76 ± 0,5 ^{b,c}	20,2 ± 1,9 ^{b,c}	14,8 ± 1,0 ^b	Oval	Verde Escuro
80	3,28 ± 0,4 ^b	23,9 ± 1,7 ^d	16,1 ± 0,8 ^b	Oval	Verde Escuro

* Médias seguidas de mesma letra minúscula nas colunas não diferem ($p > 0,05$) pelo teste Tukey.

**Característica da maior parte dos frutos.

DAA: Dias após a antese.

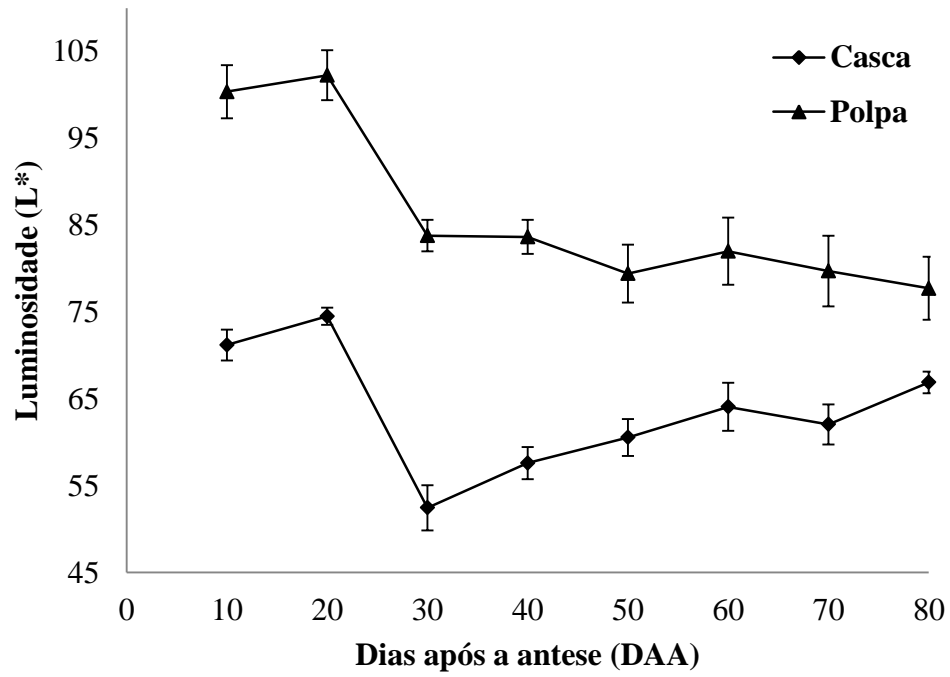


Figura 1a - Valores de luminosidade (L*) de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché durante o seu desenvolvimento fisiológico. Os dados representam as médias (\pm desvio padrão) de quatro repetições pelo Teste de Tukey ($p < 0,05$).

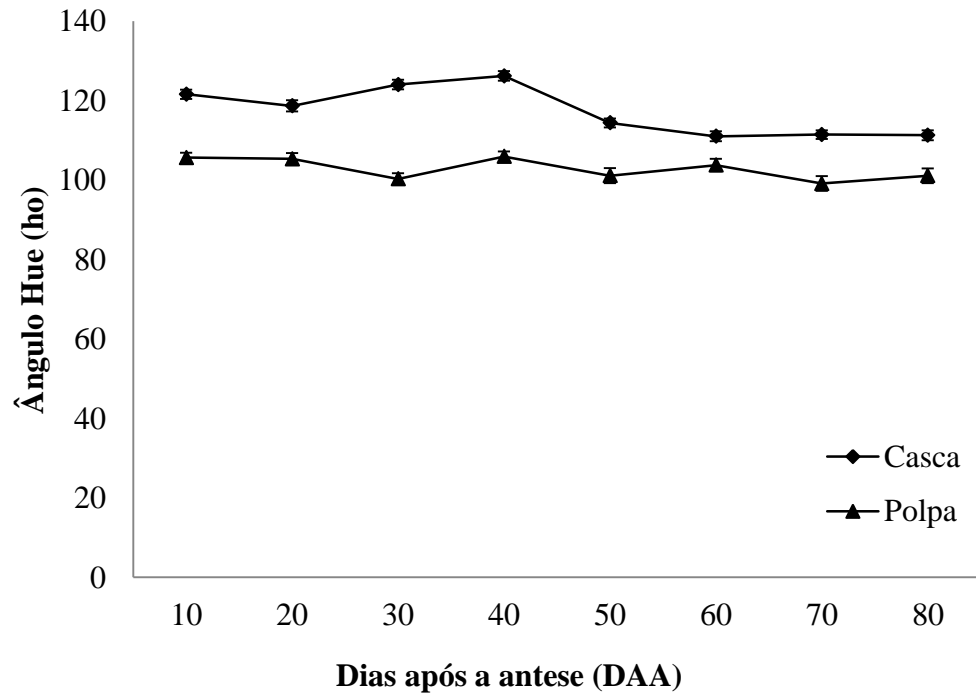


Figura Ib - Valores de ângulo hue (h°) de abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché durante o seu desenvolvimento fisiológico. Os dados representam as médias (\pm desvio padrão) de quatro repetições pelo Teste de Tukey ($p < 0,05$).

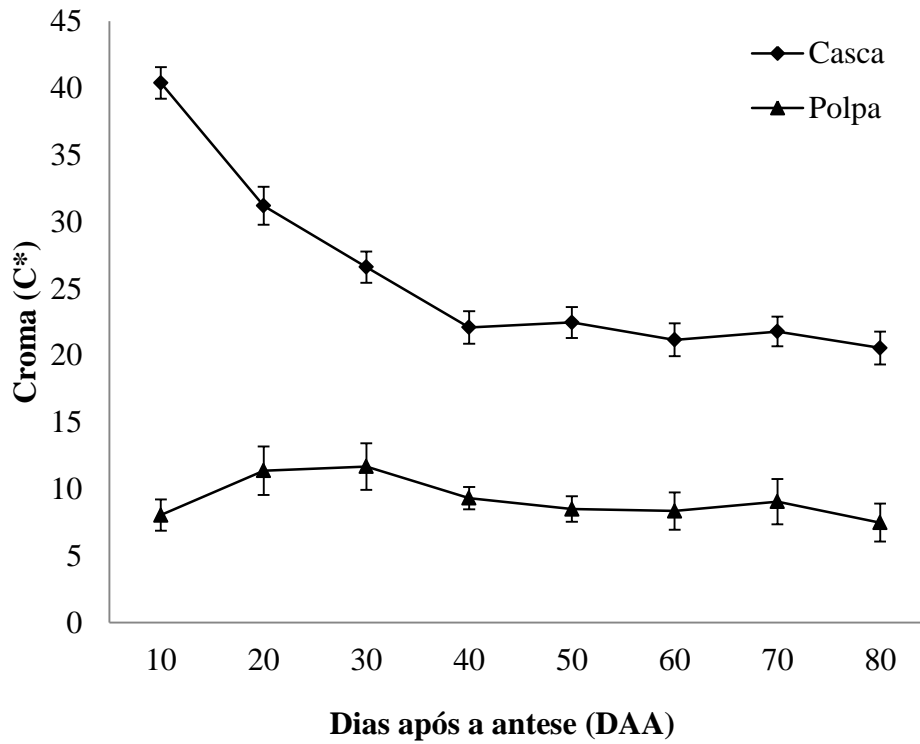


Figura 1c - Valores de croma (C*) de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché durante o seu desenvolvimento fisiológico. Os dados representam as médias (\pm desvio padrão) de quatro repetições pelo Teste de Tukey ($p < 0,05$).

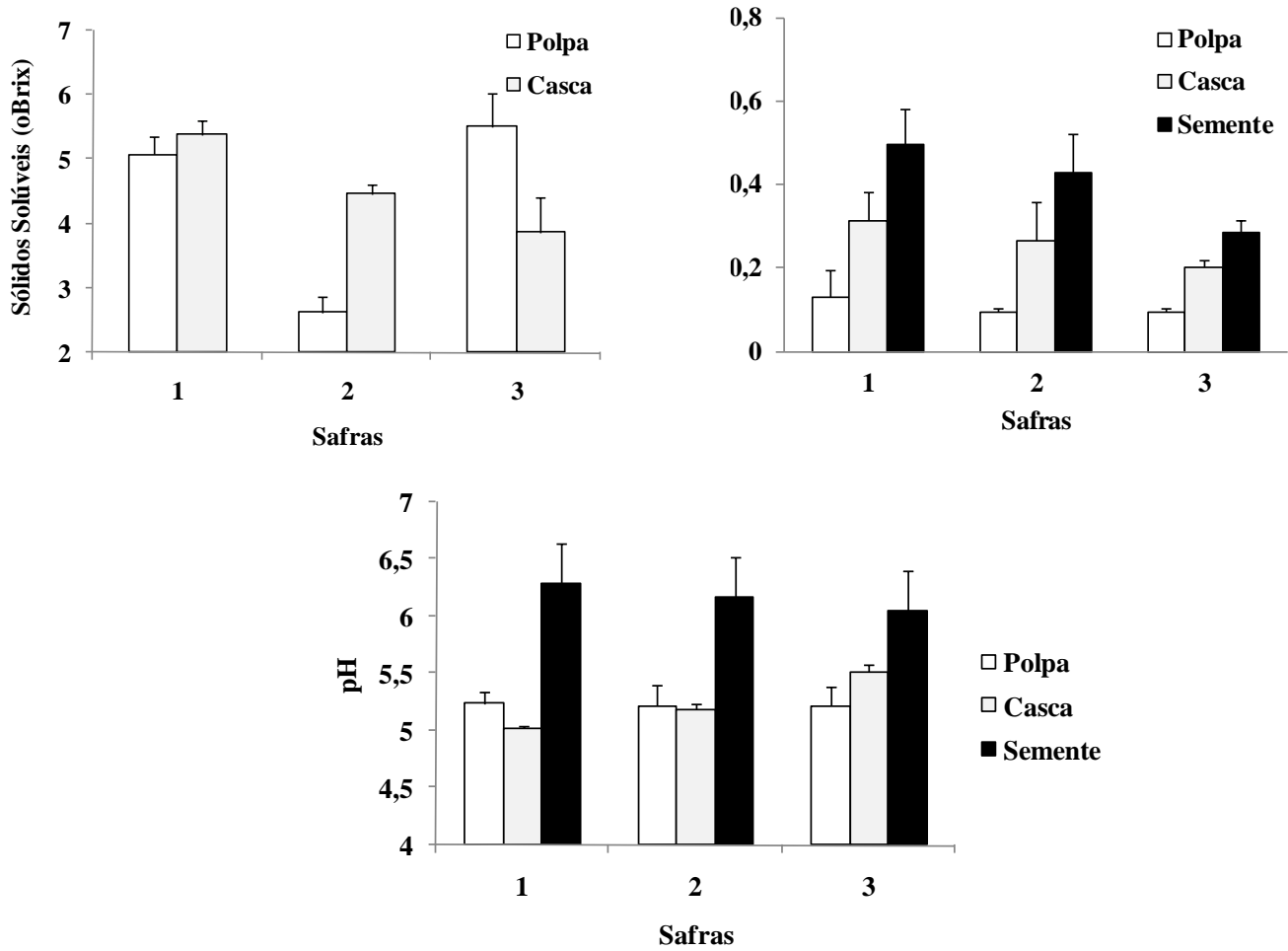


Figura II - Sólidos solúveis, acidez titulável e pH dos frutos da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché em diferentes safras, observadas no ponto ótimo de maturidade hortícola. Os dados representam as médias (\pm desvio padrão) de quatro repetições pelo Teste de Tukey ($p < 0,05$).

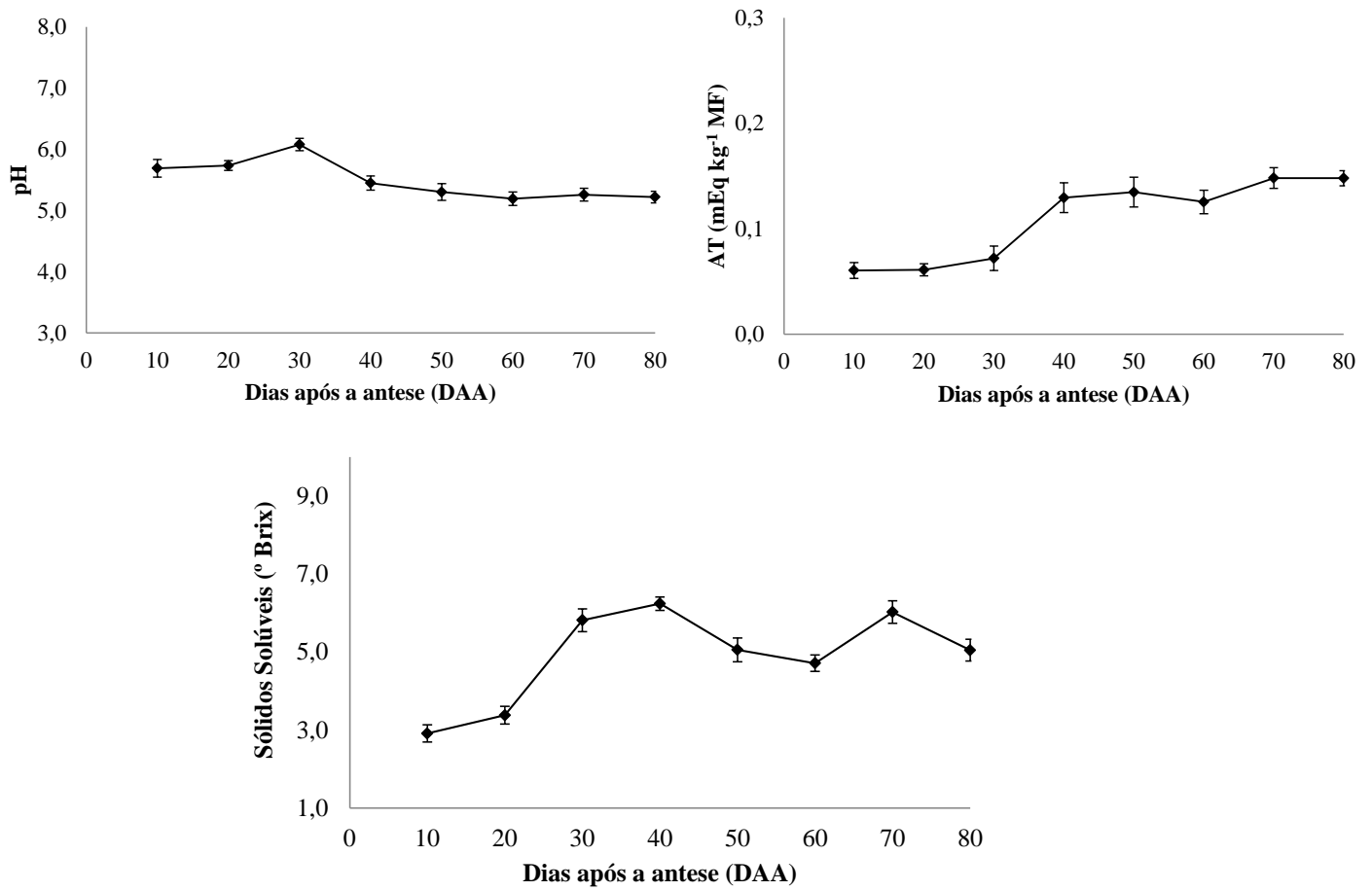


Figura III - pH, acidez titulável e sólidos solúveis da polpa de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché durante o seu desenvolvimento fisiológico. Os dados representam as médias (\pm desvio padrão) de quatro repetições pelo Teste de Tukey ($p < 0,05$).

Tabela III - Composição centesimal em 100g das partes dos frutos de abóbora *Curcubita ficifolia* Bouché em diferentes safras e observadas no ponto ótimo de maturação.

Abóbora	Safras	Umidade	CHO	Ptna	Lip	FT	Resíduo
<i>C. ficifolia</i>		(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)
Polpa	1	14,60 ± 0,6 a	37,30 ± 1,7 b,c	10,10 ± 2,2 a	1,20 ± 0,9 a	29,30 ± 3,4 a	7,47 ± 0,5 b,c
	2	15,80 ± 1,1 a	37,30 ± 1,7 b,c	12,30 ± 2,7 b	2,00 ± 0,5 a	28,90 ± 1,5 a	8,17 ± 0,4 b
	3	13,40 ± 0,6 b	41,60 ± 3,2 c	7,90 ± 5,1 c	0,50 ± 0,1 a	29,70 ± 2,1 a	6,77 ± 0,5 c
Casca	1	6,43 ± 0,4 a	0,80 ± 0,1 a	8,70 ± 3,4 a,c	1,20 ± 0,3 a	73,70 ± 2,7 b	4,52 ± 0,2 a
	2	5,93 ± 1,0 b	1,70 ± 0,5 a	9,80 ± 2,7 a	1,40 ± 1,1 a	73,00 ± 1,9 b	5,03 ± 0,1 a
	3	6,93 ± 1,3 a,b	2,00 ± 0,8 a	7,50 ± 1,9 c	1,20 ± 0,8 a	73,60 ± 3,1 b	4,0 ± 0,3 b
Sementes	1	3,15 ± 0,5 a	2,70 ± 1,9 a	26,90 ± 2,4 d	31,70 ± 2,5 b	30,70 ± 2,8 a	4,90 ± 0,1 b
	2	3,10 ± 0,6 a	2,90 ± 0,6 a	27,00 ± 3,1 d	32,70 ± 3,1 b	29,10 ± 1,9 a	5,23 ± 0,1 b
	3	3,20 ± 0,4 a	2,50 ± 1,4 a	26,80 ± 4,2 d	30,60 ± 3,4 b	32,30 ± 0,5 a	4,57 ± 0,2 b,c

*Letras diferentes na mesma coluna diferem significativamente ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

**Amostras liofilizadas

CHO: Carboidratos

Ptna: Proteínas

Lip: Lipídeos

FT: Fibra Total

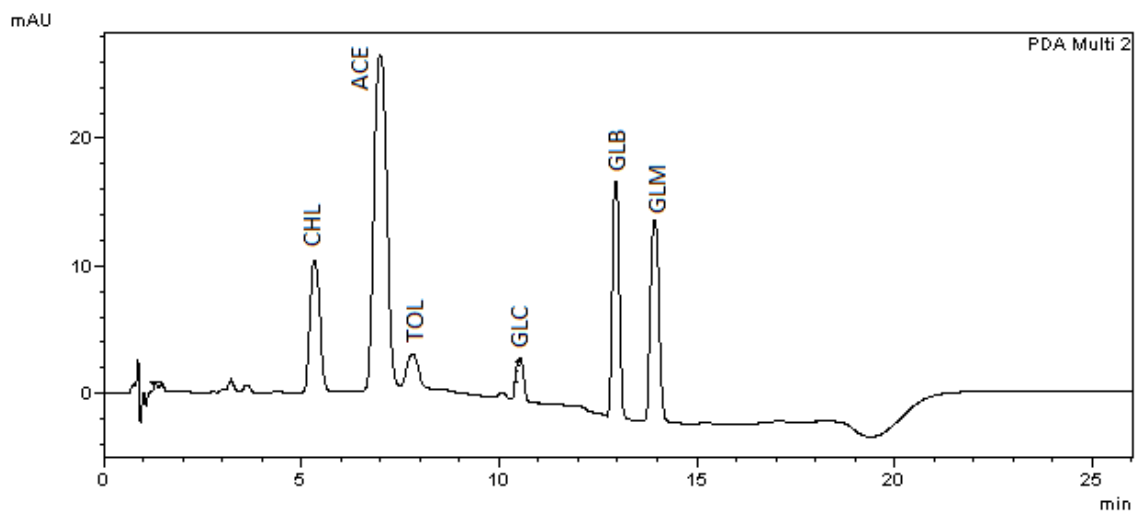


Figura IV - Cromatograma típico e tempo de retenção dos padrões de Clorpropamida (CHL - 5,336), Acetohexamida (ACE - 6,993), Tolbutamida (TOL - 7,810), Glicazida (GLC - 10,523), Glibenclamida (GLB - 12,950) e Glimeperida (GLM - 13,932), à 247 nm, obtido por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência em fase reversa - CLAE-FR, nas condições cromatográficas descritas no texto.

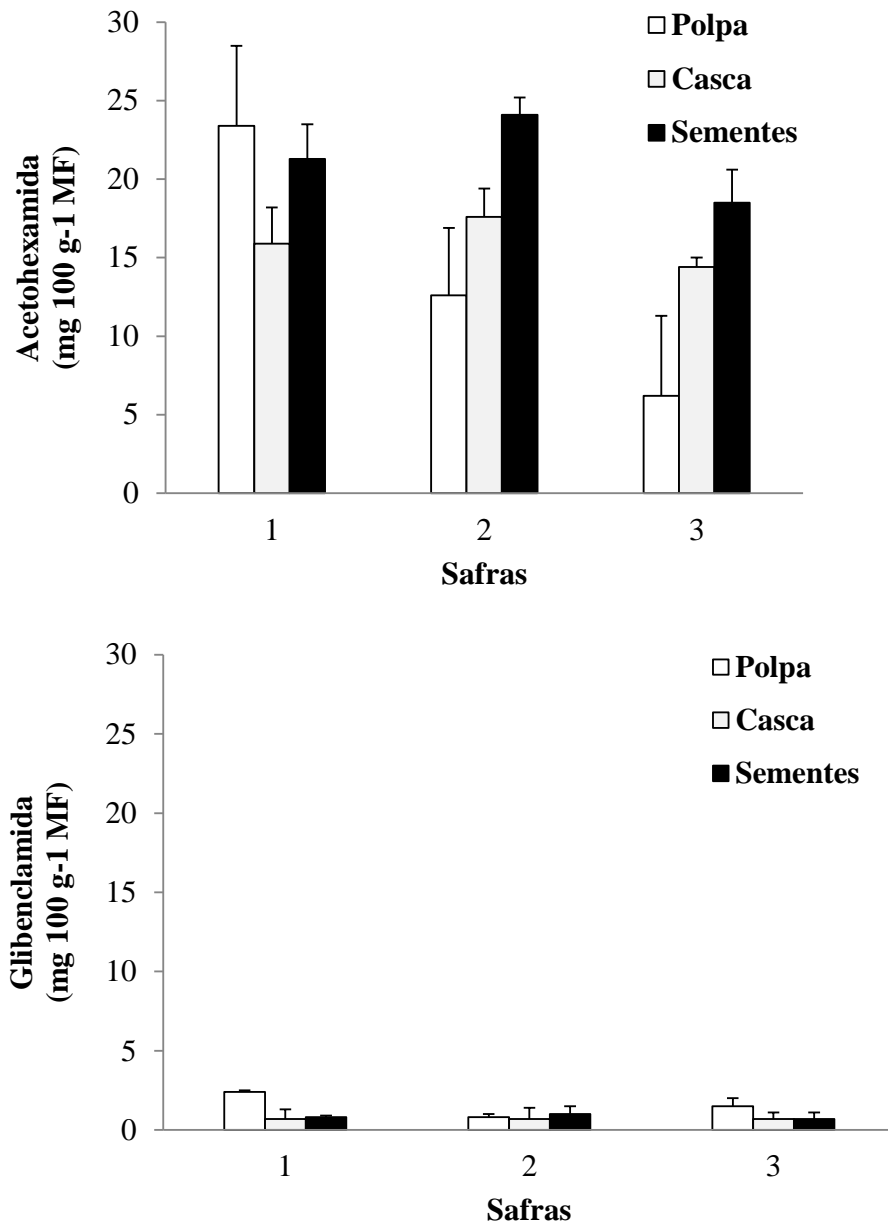


Figura V - Quantificação de sulfonilureias acetohexamida e glibenclamida dos frutos da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché em diferentes safras, observadas no ponto ótimo de maturidade hortícola. Os dados representam as médias (\pm desvio padrão) de quatro repetições pelo Teste de Tukey ($p < 0,05$).

Tabela IV - Quantificação de sulfonilureias na polpa, casca e sementes de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché durante o seu desenvolvimento fisiológico.

Acetohexamida (mg 100 g⁻¹ MF)				
DAA	Polpa	Casca	Sementes	Total
10	49,80 ± 1,8 ^{a,cA}	48,30 ± 4,1 ^{aA}	7,87 ± 1,7 ^{aB}	105,97
20	53,99 ± 4,6 ^{aA}	49,99 ± 3,4 ^{aA}	49,01 ± 5,2 ^{bA}	153,00
30	54,55 ± 5,6 ^{aA}	31,62 ± 3,0 ^{bB}	50,52 ± 4,1 ^{bA}	136,69
40	51,65 ± 2,0 ^{a,cA}	47,50 ± 3,1 ^{aA}	49,28 ± 3,9 ^{bA}	148,43
50	29,09 ± 3,2 ^{bA}	44,35 ± 3,7 ^{a,cB}	46,47 ± 3,0 ^{b,cB}	119,91
60	26,00 ± 2,3 ^{bA}	39,19 ± 6,0 ^{cB}	41,26 ± 2,7 ^{cB}	106,46
70	24,51 ± 3,9 ^{bA}	32,26 ± 7,5 ^{bB}	40,93 ± 3,8 ^{cC}	97,70
80	45,48 ± 1,2 ^{cA}	31,42 ± 4,6 ^{bB}	43,44 ± 3,1 ^{b,cA}	120,33
Glibenclamida (mg 100 g⁻¹ MF)				
DAA	Polpa	Casca	Sementes	Total
10	0,84 ± 0,3 ^{aA}	1,01 ± 0,1 ^{aA}	1,04 ± 0,5 ^{aA}	2,90
20	2,34 ± 1,1 ^{aA}	1,23 ± 0,4 ^{aA}	3,05 ± 1,2 ^{aA}	6,61
30	2,54 ± 1,4 ^{aA}	1,85 ± 0,1 ^{aA}	255,35 ± 44,0 ^{bB}	259,73
40	21,2 ± 3,3 ^{bA}	326,24 ± 24,9 ^{cB}	230,97 ± 57,9 ^{bC}	578,40
50	270,84 ± 11,4 ^{cA}	253,61 ± 34,4 ^{bA}	2,56 ± 0,3 ^{aB}	527,02
60	210,88 ± 20,4 ^{dA}	223,91 ± 12,3 ^{bA}	2,13 ± 0,2 ^{aB}	436,92
70	1,86 ± 0,3 ^{aA}	237,54 ± 20,92 ^{bB}	2,02 ± 0,9 ^{aA}	241,42
80	4,19 ± 1,5 ^{aA}	454,15 ± 27,7 ^{dB}	3,23 ± 0,7 ^{aA}	461,58

*Médias seguidas de mesma letra minúscula nas colunas e maiúscula nas linhas não diferem ($p > 0,05$) pelo teste Tukey.

DAA: Dias após a antese.

MF: Matéria fresca.

3.2 ARTIGO ORIGINAL

**EFEITO DA ABÓBORA *Cucurbita ficifolia* Bouché EM PACIENTES PRÉ-DIABÉTICOS
E DIABÉTICOS TIPO 2: UM ESTUDO PILOTO**

**EFFECT PUMPKIN *Cucurbita ficifolia* Bouché IN PATIENTS PRE-DIABETIC AND
TYPE 2 DIABETIC: A PILOT STUDY**

Lidiane Batista Muniz

Resumo

O diabetes *mellitus* constitui um grave problema de saúde pública, dentre os tipos o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) constitui 90 a 95% dos casos. Pesquisas têm estudado a relação da ingestão de extrato da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché com o controle glicêmico do DM2. O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito hipoglicemiante de um fitoterápico produzido a partir da abóbora em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2. Foi realizado estudo piloto, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado no Ambulatório do Serviço Médico da Embrapa Hortaliças em Brasília-DF. Amostra constituída por 32 voluntários, que foram classificados em saudáveis, pré-diabéticos e diabéticos tipo 2 e, separados em dois grupos: fitoterápico da abóbora (900 mg/dia) e placebo. Foi realizado acompanhamento, constituído de consultas semanais para anamnese e duas avaliações bioquímicas de glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), insulina, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides. Os resultados foram analisados pelo *software* SPSS versão 13,0, com os testes U de Mann-Whitney, Qui-quadrado, Mc Nemar e análise de variância não paramétrica com dois fatores e medidas repetidas ($p < 0,05$). Observou-se, no grupo fitoterápico da abóbora, redução significativa do colesterol total e triglicérides para todos os pacientes. Essas alterações não foram observadas no grupo placebo. Os resultados sugerem que a *Cucurbita ficifolia* Bouché é capaz de exercer benefícios nos parâmetros bioquímicos de pacientes pré-diabéticos. O presente estudo deve ser repetido por meio de ensaios clínicos randomizados visando a confirmação dos efeitos benéficos da abóbora pacientes diabéticos tipo 2.

Palavras-chave: Abóbora, fitoterapia, alterações clínicas, pré-diabetes, diabetes *mellitus* tipo 2.

Abstract

Diabetes mellitus is a serious public health problem among the types diabetes mellitus type 2 (DM2) is 90 to 95% of cases. Researchers have studied the relationship between intake of extract of *Cucurbita ficifolia* Bouché with glycemic control in T2DM. The aim of this study was to evaluate the hypoglycemic effect of herbal medicine made from pumpkin in pre-diabetic and type 2 diabetic mellitus patients. Conducted pilot study, randomized, double-blind, the Ambulatory Medical Officer of Embrapa Vegetables in Brasilia placebo-controlled study. Sample of 32 volunteers were classified as healthy, pre-diabetics and type 2 diabetics, and separated into two groups: herbal pumpkin (900 mg/day) and placebo. Held up, with weekly visits to anamnesis and two biochemical assessment of fasting glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), insulin, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides. The results were analyzed by SPSS software version 13.0, with Mann-Whitney U test, Chi-squared test, Mc nemar test and nonparametric two-way repeated measures analysis of variance ($p < 0.05$). It was observed in the group of herbal pumpkin, significantly reduced total cholesterol and triglyceride levels for all patients. These changes were not observed in the placebo group. The results suggest that the *Cucurbita ficifolia* Bouche is capable of exerting benefits in biochemical parameters pre-diabetic patients. This study should be repeated through randomized clinical trials aimed at confirming the beneficial effects of pumpkin type 2 diabetic patients.

Key words: Pumpkin, herbal medicine, clinical, pre-diabetes, type 2 diabetes mellitus.

3.2.1 Introdução

O diabetes *mellitus* (DM) constitui um grave problema de saúde pública por sua alta prevalência na população, suas complicações crônicas, mortalidade, altos custos financeiros e sociais envolvidos no tratamento e deterioração significativa da qualidade de vida dos pacientes (Figueiredo & Modesto-Filho, 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

De acordo com a OMS cerca de 347 milhões de pessoas no mundo têm diabetes *mellitus* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). A prevalência de DM nos países da América Central e do Sul foi estimada em 26,4 milhões de pessoas e projetada para 40 milhões, em 2030. Nos países europeus e Estados Unidos (EUA) este aumento se dará, em especial, nas faixas etárias mais avançadas devido ao aumento na expectativa de vida enquanto que nos países em desenvolvimento este aumento ocorrerá em todas as faixas etárias, sendo que no grupo de 45 a 64 anos, a prevalência será triplicada e, duplicada nas faixas etárias de 20 a 44 anos e acima de 65 anos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2012).

Na maioria dos países desenvolvidos, quando se analisa apenas a causa básica do óbito, verifica-se que o DM aparece entre as principais causas, entre a quarta e a oitava posição (Schmidt et al., 2011). No Brasil, ocorreram, em 2009, 51.828 mortes por diabetes. Houve um aumento de 24%, entre 1991 e 2000 (de 34/100.000 óbitos para 42/100.000 óbitos), seguido por um declínio de 8%, entre 2000 e 2009 (de 42/100.000 para 38/100.000) (BRASIL, 2011).

O DM é um transtorno metabólico de etiologias heterogêneas, caracterizado por hiperglicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos, resultantes de defeitos da secreção e/ou da ação da insulina, acarretando a hiperglicemia (WORLD HEALTH

ORGANIZATION, 2011). Dentre os tipos de diabetes, o tipo mais comum, é o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), constitui 90 a 95% dos casos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

Normalmente, os pacientes acometidos por DM2 apresentam idade superior a 40 anos, sobrepeso e/ou doença crônica como obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia. Incluem na classificação também aqueles com glicemia de jejum alterada (GJA) e tolerância diminuída a glicose (TDG), fases pré-clínicas da doença, e especialmente aqueles com GJA e TDG combinadas (Vegt et al., 2001; Chittleborough et al., 2007; Alfradique, 2009; ADA, 2011).

Fatores como atividade física e alimentação têm uma grande relação com o DM2, pois hábitos alimentares inadequados e o sedentarismo podem predispor a doença. Dentre as vertentes de tratamento do DM2, tem-se a mudança do estilo de vida e da alimentação, e, quando não surgem efeitos esperados, a alternativa é a combinação destas vertentes com o tratamento medicamentoso (Lyra et al., 2006). Os medicamentos utilizados podem ser as drogas anti-hiperglicemiantes orais e a insulina. Na classe dos anti-hiperglicemiantes orais os mais utilizados no tratamento do DM2 são as sulfonilureias e as biguanidas (Dornas et al., 2009). As sulfonilureias estimulam a secreção da insulina nas células beta pancreáticas, portanto, são denominados secretagogos de insulina (Lyra et al., 2006).

As plantas, na medicina popular, têm sido utilizadas desde a antiguidade auxiliando o controle e o tratamento do diabetes *mellitus*. O uso de plantas medicinais ou suas diversas preparações preconiza manejo adequado, conhecimento dos princípios ativos, posologia, padronização, estabilidade, controle de qualidade e biodisponibilidade, além de estudos toxicológicos e clínicos que comprovem sua eficácia e segurança nos tratamentos crônicos, uma vez que normalmente as plantas são utilizadas de forma pouca criteriosa (Zhang et al., 2012; Patel et al., 2012).

Muitas plantas são fontes de compostos bioativos que produzem efeitos anti-hiperglicemiantes, podendo ser utilizados como terapêutica adjuvante no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2, além de contribuir para um controle eficaz da doença, o que resulta na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Anti-hiperglicemiantes sintéticos podem produzir efeitos secundários graves, incluindo os distúrbios hematológicos, hepáticos e renais (Bhushan et al., 2010). Em comparação com as drogas sintéticas, substâncias derivadas de plantas são frequentemente consideradas com menos efeitos secundários (Negri, 2005; Carvalho et al., 2005; Bhushan et al., 2010).

A abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché, da família Cucurbitaceae, é a espécie mais difundida em algumas partes da América Central (Figueira, 2003; Nuez et al., 2000) como planta medicinal para o tratamento do diabetes *mellitus*. Essa abóbora tem sido utilizada para tratamento de feridas, hemorroidas e febre (Alarcon-Aguilar & Roman-Ramos, 2008). Além disso, o fruto maduro macerado em água é utilizado para o tratamento de diabetes *mellitus* (Andrade-Cetto & Heinrich, 2005) e, provavelmente a substância bioativa encontrada na abóbora *C. ficifolia* tem ação semelhante às sulfonilureias (NEGRI, 2005). No entanto, pesquisas científicas são contraditórias, relatam efeitos hipoglicêmicos e hiperglicêmicos de frutos da *C. ficifolia* (Roman-Ramos et al., 1991; Roman-Ramos et al., 1992; Alarcon-Aguilar et al., 2002; Xia & Wang, 2006; Xia & Wang, 2007; Roman-Ramos et al., 2012). No Brasil, é conhecida como abóbora gila e, é cultivada mais precisamente na região Sul (Nuez et al., 2000; Xia & Wang, 2006; Heiden et al., 2007; Ferreira, 2008; Barbieri et al., 2007).

Com a crescente demanda por medicamentos para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 e considerando-se o seu elevado custo, a busca de fontes alternativas e a implementação de projeto sistemático para o estudo e validação do uso de plantas medicinais parecem mais que justificáveis.

Como também, a investigação dos mecanismos de ação anti-hiperglicêmico da *C. ficifolia* ainda são controversos de acordo com a literatura vigente.

Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar o efeito hipoglicemiante do fitoterápico produzido a partir da abóbora em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2.

3.2.2 Materiais e Métodos

3.2.2.1 Desenho do estudo

O estudo consiste de um estudo piloto, ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (Registro 116/10), e a participação condicionada a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos voluntários (Apêndice I). Foram assegurados aos voluntários sigilo e anonimato dos dados coletados. O trabalho foi desenvolvido no Ambulatório do Serviço Médico da Embrapa Hortaliças, Brasília-DF, no período entre novembro de 2012 a fevereiro de 2013.

3.2.2.2 Casuística

A amostra foi constituída por voluntários saudáveis, pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2, de ambos os gêneros, separados em grupos placebo e fitoterápico da abóbora (*Cucurbita ficifolia* Bouché), respeitando os seguintes critérios de inclusão: indivíduos saudáveis com diagnóstico negativo para pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), com diagnóstico de pré-diabetes, diabetes *mellitus* tipo 2 conforme a Associação Americana de Diabetes (ADA) de 2011 e idade superior a vinte anos; e de exclusão: gestantes ou com intenção de gravidez, lactantes, diagnóstico de doenças graves e expectativa de vida menor que 1 ano (portador de neoplasia

maligna exceto tumores cutâneos não melanomas), presença de complicações crônicas incapacitantes do diabetes *mellitus* como retinopatia proliferativa grave ou catarata com diminuição da visão para literatura, polineuropatia distal dolorosa com sintomas incapacitantes, alergia a sulfonilureias, uso de medicações que sabidamente interferem no controle glicêmico e uso de insulina.

3.2.2.3 Elaboração e entrega do fitoterápico e placebo

Frutos da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché foram cultivados no período entre janeiro a abril de 2011 no campo de produção experimental da Embrapa Hortaliças, Brasília-DF e transportados ao Laboratório de Ciência e Tecnologia de Alimentos.

Frutos maduros foram selecionados, classificados e higienizados manualmente com água corrente e sabão neutro. Em seguida, realizou-se a sanitização em solução de hipoclorito de sódio a 0,66% por 10 minutos. Os frutos foram cortados e sua polpa separada da casca. A polpa foi cortada em pedaços menores, a casca quebrada e as sementes retiradas manualmente. Polpa, casca e sementes foram separadas em recipientes individuais e trituradas separadamente em liquidificador industrial. Amostras vegetais foram liofilizadas em temperatura de - 49 °C por 72 horas a uma pressão de 0,02955 mmHg. Após a secagem, as amostras foram reduzidas a pó, pesadas, transferidas para embalagens de polietileno, identificadas e submetidas a vácuo.

Foram então armazenadas em caixa de isopor contendo sílica gel para evitar o ganho de umidade e transferidas para o Laboratório da Farmácia Vivenda Manipulações e Homeopatia, em Brasília-DF, para produção das cápsulas gelatinosas. Todos os procedimentos farmacotécnicos para a elaboração das cápsulas foram realizados conforme a RDC nº 67/2007 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) quanto às “Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais” e por um profissional farmacêutico.

A análise da composição centesimal da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché foi realizada pelo Laboratório Amazile Biagioni Maia (LABM), em Belo Horizonte-MG. Em 100 g do fruto maduro da abóbora 90% é constituída pela porção comestível, que contém 95% de umidade, teor de fibra total de 29,3 g (sendo 21,5 g insolúvel e 7,8 g solúvel), 10,1 g de proteínas totais, 1,2 g de lipídeos totais, 37,3 g de carboidratos totais, 169,3 mg de sódio e produzindo 200,4 kcal. Por outro lado, pela porção não comestível, contém 103,8 g de fibra total (sendo 95,9 g insolúvel e 8,0 g solúvel), 35,6 g de proteínas totais, 33,0 g de lipídeos totais, 8,5 g de carboidratos totais, 173,8 mg de sódio e produzindo 473,4 kcal.

As cápsulas do fitoterápico foram elaboradas com o material vegetal da polpa, casca e sementes de abóbora na proporção de 1:1:1, tendo como dose terapêutica diária o equivalente a 900 mg/dia da abóbora (1,1 mg/dia de acetohexamida e 4,2 mg/dia de glibenclamida), fracionada em três tomadas diárias (3 cápsulas por dia, sendo 3 cápsulas fracionada em 3 vezes ao dia, 30 minutos antes do café da manhã, almoço e jantar) durante um período de 1 mês. Segundo Muniz (2014) todos os tecidos vegetais da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché são fontes de sulfonilureias. De acordo com Barros e Barros (2010), a dose terapêutica de acetohexamida pode variar de 250 mg/dia a 1500 mg/dia para adultos e 125 mg/dia a 1500 mg/dia para idosos; e para a glibenclamida pode variar entre 2,5 mg/dia a 15 mg/dia para adulto e 2,5 a 5 mg/dia para idoso.

O volume das amostras vegetais do fitoterápico foi verificado, submetido à compactação e adicionado ainda excipiente talco farmacêutico, substância inerte, para correção do volume suficiente para o enchimento do número total de cápsulas. Ao grupo de voluntários que recebeu o placebo, foi entregue cápsulas com somente o excipiente talco farmacêutico, na mesma proporção da matéria-prima do fitoterápico da abóbora. A cor escura escolhida das cápsulas evitou que os voluntários soubessem o que estavam ingerindo. Os voluntários receberam as cápsulas na primeira consulta dentro de envelope previamente sorteado.

Foi elaborada bula para o fitoterápico da abóbora (Apêndice II) conforme as resoluções RDC nº 94/2008 e RDC nº 95/2008 da ANVISA que tornam obrigatória a padronização das bulas de medicamentos específicos e fitoterápicos. A bula foi entregue e explicada aos voluntários juntamente com a prescrição do fitoterápico (Apêndice III).

3.2.2.4 Acompanhamento nutricional

Os pacientes foram acompanhados por 1 mês, as consultas foram realizadas semanais. Foi utilizada ficha para a anamnese nutricional (Apêndice IV) preenchida na primeira consulta e, a cada semana durante o acompanhamento nutricional.

A anamnese nutricional contemplou: identificação do paciente, história clínica, anamnese alimentar, avaliação do consumo alimentar, dados antropométricos, exame físico, dados laboratoriais, avaliação metabólica, diagnóstico nutricional e planejamento nutricional.

Todos os voluntários foram contatados semanalmente, via telefone pelos pesquisadores para esclarecimentos de dúvidas, verificação do uso do fitoterápico e confirmação do agendamento, de tal forma a garantir maior adesão dos pacientes ao tratamento e controle sobre a continuidade do estudo piloto. Cada voluntário na primeira consulta recebeu o controle de agendamento das consultas (Apêndice V).

Foram considerados desistentes os voluntários que não compareceram às consultas durante o período completo de 1 mês e, que não fizeram pelo menos 1 exame laboratorial. No presente estudo piloto, houve três desistências por parte dos voluntários, representando 8,6% do total de 35 voluntários.

3.2.2.5 Avaliação do consumo alimentar

Para avaliação do padrão de consumo alimentar, aplicou-se na primeira consulta questionário de frequência alimentar (QFA) e segundo Conway et al. (2004) o recordatório alimentar 24 horas (R24h). Nas demais consultas, aplicou-se somente o R24h de dois dias alternados na semana. Foi solicitado aos pacientes que permanecessem com dieta habitual, embora foi recebido orientações gerais sobre como manter uma alimentação saudável (Anexo I). Foi utilizado o *software* Dietpro5i da Universidade Federal de Viçosa (UFV) para análise da anamnese nutricional.

3.2.2.6 Avaliação antropométrica

O peso foi aferido em balança antropométrica da marca Filizola® com capacidade máxima de 150 kg e divisão de 100 g. A medida foi tomada com o indivíduo posicionado em pé, no centro da balança, descalço e com roupas leves; a estatura foi aferida com o estadiômetro da própria balança, com o indivíduo em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas retas e os braços estendidos ao lado do corpo, e de acordo com o plano Frankfurt. Essas medidas foram realizadas segundo as normas preconizadas por Jelliffe (1966).

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com as medidas de peso e altura, de acordo com a seguinte fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$. A circunferência da cintura (CC) foi medida com fita métrica flexível com precisão de 1 mm, sendo obtida na menor curvatura localizada entre as costelas e a crista ilíaca com fita métrica flexível e inelástica sem comprimir os tecidos. Utilizou-se para classificação o ponto de corte estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS,1997).

Todas as medidas antropométricas foram feitas por um único observador, obedecendo ao prescrito no *International Standards for Anthropometric Assessment* (Marfell-Jone et al., 2006) e as recomendações do Manual de Técnicas e Procedimentos do Ministério da Saúde (Brasil, 2003).

3.2.2.7 Avaliação laboratorial

Foram realizados 2 exames laboratoriais para análise do perfil metabólico e bioquímico dos voluntários: no início e final do acompanhamento. Os exames realizados foram: glicemia, insulina, hemoglobina glicada, colesterol total e frações e triglicerídeos. Além desses exames, os níveis pressóricos dos pacientes foram avaliados em todas as consultas.

A coleta de sangue foi realizada seguindo o critério de 8 a 12 horas de jejum dos voluntários. O material coletado foi depositado em tubos secos a vácuo para a obtenção do soro, seguindo os protocolos recomendados pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica para a Coleta de Sangue Venoso (SBPC, 2010). Os exames foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas Medicina Diagnóstica Pasteur, Brasília-DF. As amostras coletadas foram centrifugadas e analisadas em aparelho TARGA 300 – *Random Access Chemistry Analyser*, utilizando-se kits da *Wiener* e seguindo os procedimentos do laboratório.

A glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina, colesterol total e frações e triglicerídeos foram quantificados por cromatográfica líquida de alta eficiência (CLAE) por método descrito pelo DCCTRG (1993). As análises foram realizadas em triplicata.

Os resultados dos exames foram avaliados de acordo com os valores de referência padronizados pelo Laboratório de Análises Clínicas Medicina Diagnóstica Pasteur, Brasília-DF.

A coleta da glicemia em jejum e pós-prandial foi realizada por meio de amostras de sangue capilar obtida por punção da polpa no dedo médio do paciente sentado, com o uso de lanceta não reutilizável, após antissepsia da região com etanol a 70%. O sangue obtido no local da punção foi imediatamente aspirado pela fita reativa. A leitura foi realizada mediante aparelho glicosímetro *Accu-Check Advantage* (Roche Diagnostica Brasil[®]) por método enzimático colorimétrico com a enzima glicose oxidase. A concentração de glicose plasmática foi expressa em mg/dL. A glicemia pós-prandial foi realizada duas horas após a refeição do almoço.

Utilizou-se, para aferição da pressão arterial, um esfigmomanômetro aneroide e um estetoscópio da marca Tycos[®], previamente calibrados. As medidas foram realizadas sempre no braço direito, como o paciente sentado. A pressão arterial sistólica (PAS) foi assinalada na 1ª fase de Korotkoff, e a diastólica (PAD) na 5ª fase de Korotkoff. Todos os pacientes foram submetidos a, no mínimo, duas e, no máximo, três verificações da pressão arterial, durante as consultas, sendo considerada como resultado final a segunda medida. Para definição da hipertensão arterial (mmHg) foi utilizado o critério do *VI Joint National Committee-JNC* (1997) que considera hipertensos aqueles com PAS \geq 140 mmHg e/ou PAD \geq 90 mmHg e; normotensos PAD $<$ 90 mmHg e PAS $<$ 140 mmHg.

3.2.3 Análise Estatística

Os pacientes foram separados em grupos fitoterápico da abóbora e placebo para a comparação dos resultados. Para análise estatística dos resultados utilizou-se o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Os resultados das variáveis quantitativas foram expressos em média \pm desvio padrão e as variáveis categóricas foram expressas em número absoluto e proporção. Devido ao número reduzido da amostra e não normalidade das observações, optou-se neste trabalho a utilização de testes estatísticos não paramétricos (Conover, 1999). A comparação das variáveis demográficas, sociais, estilo de vida e clínicas foram comparados entre os grupos pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney no caso de variáveis quantitativas e pelo teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher no caso de variáveis categóricas. As variáveis antropométricas, laboratoriais de consumo alimentar foram comparados entre os grupos ao longo do tempo através de uma ANOVA não paramétrica de dois fatores e medidas repetidas (Brunner & Langer, 2000), considerando o grupo como efeito entre tratamentos e o período de intervenção como efeito intra tratamento. A comparação do

período de intervenção dentro de cada grupo foi realizada através dos métodos dos contrastes ortogonais e a comparação entre a diferença da variação entre os grupos pelo teste da interação. A comparação das variáveis laboratoriais segundo sua estratificação por diagnóstico clínico foi feita pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis seguido pelo post-hoc de Dunn. Todos os testes realizados consideraram hipótese bilaterais e o nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

3.2.4 Resultados e Discussão

3.2.4.1 Característica da população estudada

Um total de 35 voluntários, que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, e aceitaram participar do estudo piloto foram separados em dois grupos: placebo ($n = 17$) e fitoterápico da abóbora ($n = 18$). Desses, 3 desistiram por diversos motivos, sendo a amostra final constituída por 32 pacientes (23 homens e 9 mulheres), classificados em saudáveis ($n = 13$), pré-diabéticos ($n = 11$) e diabéticos tipo 2 ($n = 8$) (Figura I).

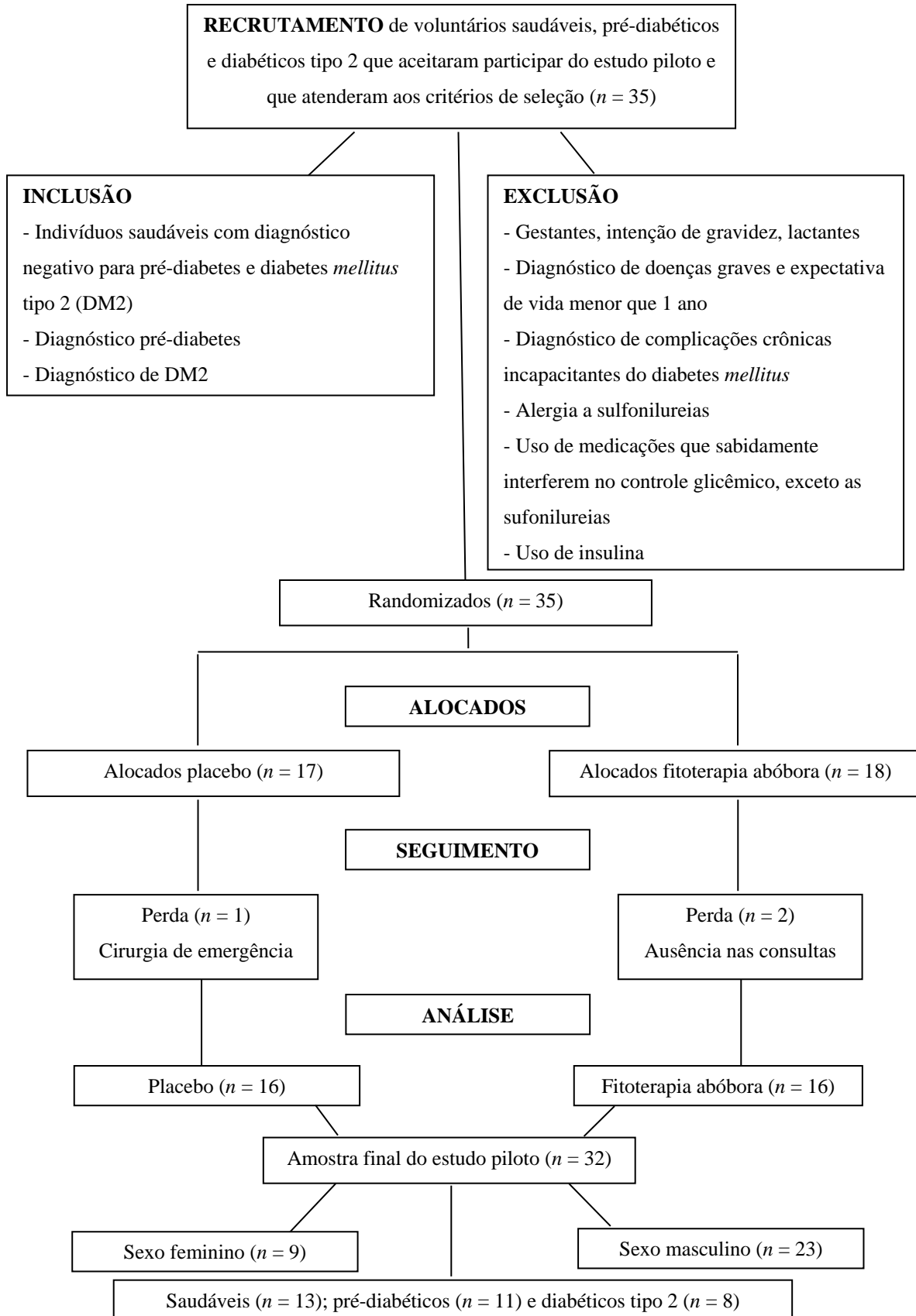


Figura I - Diagrama do ensaio clínico piloto randomizado.

A média de idade dos pacientes do grupo fitoterápico da abóbora ($n = 16$) foi de $50,6 \pm 6,2$ anos e em relação ao gênero, 6,3% ($n = 1$) eram do sexo feminino, e 93,7% ($n = 15$) do sexo masculino. Os pacientes do grupo placebo ($n = 16$) apresentaram média de idade de $46,3 \pm 11,9$ anos, 50,0% ($n = 8$) eram do sexo feminino, e 50,0% ($n = 8$) do sexo masculino (Tabela I). Houve diferença significativa entre os grupos para o gênero ($p = 0,015$). Verificou-se o predomínio do sexo masculino (71,9%) e indivíduos com idade ≥ 50 anos (50,0%) na amostra final. Malerbi (1988) observou a prevalência estimada de diabetes, ajustada para idade, que variou de 5,2% a 9,7% nos nove diferentes centros urbanos brasileiros avaliados. Foi verificada variação da prevalência de acordo com a faixa etária, de 3% a 17% nas faixas de 30-39 e de 60-69 anos respectivamente. Santos & Pinho (2012), estudaram fatores de riscos e prevalência do DM2 e coronariopatias e verificaram o predomínio do sexo masculino (60,2%) e de indivíduos com idade ≥ 60 anos (57,6%). Observa-se, portanto, que o DM2 pode ocorrer com maior frequência em adultos e idosos. O envelhecimento acarreta em aumento e redistribuição do tecido adiposo, havendo aumento progressivo da quantidade de gordura abdominal (Miyamoto et al., 2008), o que predispõe o indivíduo as maiores complicações metabólicas devido a menor extração de insulina pelo fígado, ao aumento na produção hepática de glicose e a diminuição da captação de glicose pelos tecidos periféricos (Vasques et al., 2007).

De acordo com a escolaridade, no grupo fitoterápico 37,6% ($n = 6$) dos voluntários cursaram até o fundamental completo e 25,0% ($n = 4$) cursaram até o 5º ano do fundamental. No grupo placebo, 37,6% ($n = 6$) dos voluntários cursaram até o fundamental completo e 25,0% ($n = 4$) cursaram até o superior completo. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,832$) (Tabela I). Esses dados são concordantes com os descritos em vários outros grupos populacionais urbanos (Souza et al., 2003; Passos et al., 2005; Bosi et al., 2009; Fidelis et al., 2009) que encontraram maior prevalência de DM2 entre as pessoas com menor grau de escolaridade. A importância de estudar a escolaridade em pacientes diabéticos se deve ao fato de que a baixa

escolaridade pode dificultar o acesso às informações, o entendimento das orientações terapêuticas, assim como, o aprendizado de novos hábitos que melhorem sua qualidade de vida (Grillo & Gorini, 2007).

Observou-se no grupo fitoterápico da abóbora, 50,0% ($n = 8$) nunca fumaram; 25,0% ($n = 4$) eram ex-tabagistas e, 25,0% ($n = 4$) eram fumantes. No grupo placebo, 87,4% ($n = 14$) dos pacientes eram não fumantes; 6,3% ($n = 1$) eram ex-tabagistas e, 6,3% eram tabagistas (Tabela I). Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,110$). Não há uma relação causal direta entre cigarro e diabetes, apesar de estudos prospectivos (Uchimoto et al., 1999; Duckworth et al., 2009) terem mostrado aumento da prevalência de DM2 entre os fumantes. O cigarro aumenta a concentração de VLDL-colesterol e LDL-colesterol, além de piorar o controle glicêmico, uma vez que induz a resistência insulínica (Siqueira et al., 2007). Pesquisadores relatam que o risco parece estar relacionado com a quantidade de cigarros e a duração do tabagismo. Estudo prospectivo, que envolveu 7.735 homens com idade entre 40 e 59 anos, avaliou o impacto da interrupção do cigarro quanto ao risco de desenvolvimento de DM2. Os benefícios se tornaram evidentes 5 anos após a interrupção do tabagismo, no entanto o risco só foi revertido para o cenário dos nunca fumantes após 20 anos (Wannamethee et al., 2001).

Observou-se tanto no grupo fitoterápico da abóbora e placebo, que 56,3% ($n = 9$) eram sedentários. A maioria dos que não eram sedentários praticavam atividade física pelo menos 3 vezes por semana. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 1,000$) (Tabela I). Santos & Pinho (2012), encontraram maior prevalência de indivíduos não fumantes (52,9%) e sedentários (81,1%) entre 323 pacientes diabéticos tipo 2, o que se assemelha ao presente estudo. Segundo Pitanga (2001) a prática de atividade física está diretamente relacionada com o controle dos níveis pressóricos de lipoproteínas plasmáticas, portanto pode prevenir doenças cardiovasculares, dislipidemia e DM2. As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) podem-se desenvolver na

vida adulta, dependendo do estilo de vida do indivíduo e dos fatores genéticos (Faria et al., 2008). A prática regular de exercícios aumenta o número de capilares sanguíneos e fibras musculares, favorecendo a captação de glicose mediada pela insulina nas células (Utriainen et al., 1996). Segundo Gimeno et al. (2002) e Passos et al. (2005), existe relação positiva entre sedentarismo e diabetes.

Em relação aos indicadores antropométricos, não se verificou diferença significativa ($p = 1,000$) entre os grupos quanto ao IMC para excesso de peso. Dentre os voluntários, 75,0% ($n = 12$) no grupo fitoterápico da abóbora e 68,8% ($n = 11$) no grupo placebo apresentaram excesso de peso. O mesmo ocorreu quanto à circunferência da cintura (CC) elevada não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,685$). No entanto, é importante ressaltar que há uma predominância de voluntários com CC elevada em ambos os grupos estudados (Tabela I). Segundo Souza & Pinho (2012), verificaram que 60,3% dos pacientes diabéticos tipo 2 apresentavam excesso de peso e 63,8% apresentavam CC elevada. Várias pesquisas mostram que o acúmulo excessivo de gordura corporal, principalmente na região abdominal, é um determinante fundamental para a resistência a insulina (Lee, 2001; Corrêa et al., 2003; Mendes et al., 2009). A relação entre adiposidade e resistência à insulina é explicada pela sensibilidade aumentada à estimulação dos receptores beta-adrenérgicos em comparação com os receptores alfa-adrenérgicos localizados no tecido adiposo visceral. Por esse mecanismo, ocorre maior liberação de ácidos graxos não esterificados na corrente sanguínea a partir dos adipócitos viscerais, maior captação de ácidos graxos pelo fígado, aumento na produção de VLDL, substrato para a gliconeogênese e, como resultado final, um estado de hipertrigliceridemia e hiperglicemia (Vasques et al., 2007).

Quanto às doenças atuais apresentadas pelos voluntários do grupo fitoterápico, 75% ($n = 12$) eram diagnosticados em dislipidemia, 43,7% ($n = 7$) relatavam dor e 25,0% ($n = 4$) eram hipertensos. Quanto ao grupo placebo, 37,6% ($n = 6$) apresentavam hipertensão arterial sistêmica e

37,6% ($n = 6$) relatavam dor. Houve diferença significativa entre os grupos para dislipidemia ($p = 0,012$). Os pacientes com DM2 geralmente apresentam dislipidemia que é a elevação das taxas de lipídeos e de lipoproteínas na corrente sanguínea, ocasionando posteriormente as doenças cardiovasculares. A dislipidemia está presente no momento do diagnóstico da hiperglicemia crônica (Scheffel et al., 2004; Schaan et al., 2004 e Wajchenberg et al., 2007). Souza (2003) observou em um estudo realizado em Campos dos Goytacazes (RJ) que indivíduos com dislipidemia ou com hipertensão arterial sistêmica (HAS) têm três vezes maior risco de desenvolver o DM2 em comparação aos indivíduos sem fatores de riscos para o DM2. Kolankiewicz et al. (2008), analisando o perfil lipídico de pacientes adultos dislipidêmicos e diabéticos tipo 2 concluíram que o aumento do risco em desenvolver essas doenças está diretamente relacionado a HAS, obesidade, sedentarismo e tabagismo. Estudo demonstra que mais de 60% das pessoas com DM2 apresentam ao mesmo tempo HAS, independente da idade ou da presença de obesidade (19). A forte associação entre a HAS e o DM pode ser atribuída a hiperinsulinemia decorrente da resistência a insulina (Schaan et al., 2004). Segundo Arkkila & Gautier (2003) e Lebiez-Odrobina & Kay (2010), complicações músculo-esqueléticas contribuem para a perda da qualidade de vida dos pacientes com diabetes *mellitus*. No presente estudo, verificou-se alto índice de dor em 40,6% ($n = 13$) da amostra. Os voluntários, que sentiam dor crônica, relataram serem na coluna, ombros, joelho e cabeça. Czelusniak et al. (2012), estudaram 150 pacientes com DM2 e dor ou disfunção do ombro; e verificaram que havia dor em 63,4% e disfunção em 53,4%. No entanto, não encontraram associação de hemoglobina glicada (HbA1C) e glicemia de jejum com dor e disfunção.

Em relação ao consumo energético, não houve diferença significativa entre ambos os grupos analisados ($p = 0,09$). Apesar da predominância de excesso de peso e distribuição abdominal de gordura corporal apresentada pelos pacientes, não foi observado consumo hipercalórico médio nos dois grupos. Considerando que há predominância do sexo masculino e

atividade ocupacional diária pesada na amostra final. No entanto, cumprir a dieta adequada tanto em qualidade e quantidade é parte fundamental no tratamento do paciente diabético. Alguns estudos tem apontado baixo seguimento dos diabéticos à dieta recomendada (Peres et al., 2006; Souza & Pinho, 2012).

Tabela I - Variáveis demográficas, sociais, estilo de vida e clínicas entre os grupos.

Variável	Fitoterápico (n = 16)	Placebo (n = 16)	p[§]
Idade em anos	50,6 ± 6,2	46,3 ± 11,9	0,299 ^a
Gênero			0,015 ^b
Feminino	1 (6,3%)	8 (50,0%)	
Masculino	15 (93,7%)	8 (50,0%)	
Escolaridade			0,832 ^c
Até o 5º ano do Ensino Fundamental	4 (25,0%)	2 (12,5%)	
6º a 9º ano incompleto do Fundamental	1 (6,3%)	2 (12,5%)	
Fundamental completo	6 (37,6%)	6 (37,6%)	
Superior completo	3 (18,8%)	4 (25,0%)	
Tabagista			0,110 ^c
Não fumante	8 (50,0%)	14 (87,4%)	
Fumante	4 (25,0%)	1 (6,3%)	
Ex-fumante	4 (25,0%)	1 (6,3%)	
Nível de atividade física			1,000 ^c
Sedentário	9 (56,3%)	9 (56,3%)	
Intermediário	5 (31,2%)	5 (31,2%)	
Ativo	2 (12,5%)	2 (12,5%)	
Índice de massa corpórea (IMC)[*]			1,000 ^b
Eutrofia	4 (25,0%)	5 (31,2%)	
Excesso de peso	12 (75,0%)	11 (68,8%)	
Circunferência da cintura elevada^{**}	13 (81,1%)	11 (62,6%)	0,685 ^b
Hipertensão arterial sistêmica	4 (25,0%)	6 (37,5%)	0,704 ^b
Dislipidemia	12 (75,0%)	4 (25,0%)	0,012 ^b
Dor	7 (43,7%)	6 (37,6%)	1,000 ^b
Consumo energético^{***}			
Valor Energético Total (kcal/dia)	2559,3 ± 501,4	2731,5 ± 523,7	0,09 ^a

[#]Dados expressos em média ± desvio padrão ou número absoluto e proporção entre parênteses para cada grupo de pacientes.

[§]p-valor entre os grupos.

^a: U de Mann-Whitney; ^b: teste exato de Fisher ; ^c: Qui-quadrado via simulação de Monte Carlo.

^{*}Adulto: eutrofia (IMC 18,5 e 24,99 kg/m²); excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m²); Idoso: eutrofia (IMC 22,0 a 27,0 kg/m²); sobrepeso (IMC > 27 kg/m²). ^{**}CC ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres. ^{***}Estimado pelo Recordatório 24 horas.

3.2.4.2 Efeitos do fitoterápico da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché no estado nutricional

Pacientes do grupo fitoterápico da abóbora iniciaram a intervenção com peso corpóreo médio de $82,5 \pm 16,4$ kg e após a intervenção houve redução significativa para $81,5 \pm 16,5$ kg ($p = 0,006$). No grupo placebo, os pacientes iniciaram a intervenção com peso corpóreo médio de $76,5 \pm 12,1$ kg e após a intervenção apresentaram uma redução não estatisticamente significativa para $76,0 \pm 11,9$ kg ($p = 0,380$). Não houve diferença significativa para as variáveis IMC e CC durante o período de intervenção (Tabela II). Quanto à variação de peso corpóreo, 68,8% dos pacientes do grupo fitoterápico da abóbora perderam peso, e houve perda ponderal média de 1,5 kg após a intervenção. A perda de peso ocorrida em ambos os grupos, não foi maior ou igual a 5% do peso inicial entre os pacientes de ambos os grupos. Não foi observada diferença significativa entre os grupos ($p = 0,443$). Pesquisas relatam que a diminuição de peso pode estar associada à diminuição da resistência à insulina, o que corrobora com a prevenção e controle do DM2 (Han et al., 2002; Duncan et al., 2003; Nicklas et al., 2005).

O grupo fitoterápico da abóbora iniciou a intervenção com uma média de pressão arterial sistólica de $132,8 \pm 14,7$ mmHg, após a intervenção foi observada uma redução não significativa de $123,6 \pm 21,6$ mmHg ($p = 0,059$). Em relação à pressão arterial diastólica média apresentada, por esse mesmo grupo, antes do início da intervenção foi de $82,8 \pm 14,8$ mmHg com diminuição não significativa para $77,5 \pm 12,0$ mmHg ($p = 0,303$). Por outro lado, o grupo placebo apresentou inicialmente na intervenção uma média de pressão arterial sistólica de $115,6 \pm 17,0$ mmHg e, após a intervenção observou-se um aumento não significativo para $116,6 \pm 20,2$ mmHg ($p = 0,727$). Quanto a pressão arterial diastólica, os pacientes apresentaram $77,9 \pm 12,9$ mmHg inicialmente na intervenção, com redução não significativa após a intervenção para $73,2 \pm 10,5$ mmHg ($p = 0,084$). De acordo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2009) a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida como níveis pressóricos iguais ou maiores de 140/90 mmHg.

Diabéticos, contudo, devem ser tratados para se manter uma pressão arterial < 130/80 mmHg. Em diabéticos tipo 2 ou em indivíduos com glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL, a HAS está frequentemente associada à resistência a insulina, dislipidemia e obesidade. Observou-se nesse estudo, que 25,0% ($n = 4$) do grupo fitoterápico da abóbora e 37,6% ($n = 6$) do grupo placebo apresentavam HAS.

Não foi observada alteração significativa ($p < 0,05$) do consumo energético consumido em ambos os grupos durante o período de intervenção, como também não houve entre os grupos. Os pacientes do grupo fitoterápico da abóbora consumiam em média $2559,3 \pm 501,4$ kcal/dia antes da intervenção e, após a intervenção uma média de $2499,1 \pm 543,6$ kcal/dia. No grupo placebo, os pacientes consumiam inicialmente em média $2731,5 \pm 523,7$ kcal/dia e, ao final da intervenção uma média de $2843,7 \pm 560,1$ kcal/dia. No que se refere à adequação de macronutrientes conforme as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2009), a maioria dos pacientes apresentou consumo aumentado de proteínas, tanto antes como após a intervenção. Proporção semelhante de pacientes demonstrou consumo dentro do recomendado para carboidratos tanto antes como após a intervenção. O consumo de lipídeos pela maioria dos pacientes mostrou-se dentro do preconizado durante a intervenção. O que pode estar associado a alto consumo de alimentos fontes de lipídeos saturados *verso* ocorrência de dislipidemia e excesso de peso nos grupos, principalmente no grupo fitoterápico da abóbora.

Tabela II - Variáveis antropométricas, laboratoriais e consumo alimentar entre os grupos segundo o período de intervenção.

Variável	Fitoterápico (n = 16)			Placebo (n = 16)			
	Antes	Após	p [§]	Antes	Após	p [§]	p ^{§§}
Peso corpóreo (kg)	82,5 ± 16,4	81,5 ± 16,5	0,006	76,2 ± 12,1	76,0 ± 11,9	0,380	0,443
Índice de massa corpórea (IMC)*							
Eutrofia	4 (25,0%)	4 (25,0%)	1,000	6 (37,5%)	6 (37,5%)	1,000	1,000
Excesso de peso	12 (75,0%)	12 (75,0%)		10 (62,5%)	10 (62,5%)		
Circunferência da cintura**							
Aumentado	13 (81,3%)	13 (81,3%)	1,000	11 (68,8%)	11 (68,8%)	1,000	1,000
Pressão Arterial (mmHg)							
Sistólica	132,8 ± 14,7	123,6 ± 21,6	0,059	115,6 ± 17,0	116,6 ± 20,2	0,727	0,179
Diastólica	82,2 ± 14,8	77,5 ± 12,0	0,303	77,9 ± 12,9	73,2 ± 10,5	0,084	0,662
Consumo energético***							
Valor Energético Total (kcal/dia)	2559,3 ± 501,4	2499,1 ± 543,6	0,250	2731,5 ± 523,7	2843,7 ± 560,1	0,210	0,070
Carboidratos (kcal)	(50,8%)	(50,0%)		(52,4%)	(53,1%)		
Proteínas (kcal)	(20,3%)	(20,7%)		(21,1%)	(20,2%)		
Lipídeos (kcal)	(28,9%)	(29,3%)		(26,5%)	(26,7%)		

#Dados expressos em média ± desvio padrão ou número absoluto e proporção entre parênteses para cada grupo de pacientes.

§p-valor entre os períodos de intervenção; §§p-valor entre os grupos. Testes aplicados Anova não paramétrica de dois fatores e medidas repetidas e teste de Mc Nemar.

*Adulto: eutrofia (IMC 18,5 e 24,99 kg/m²); sobrepeso (IMC 25,0 a 29,9 kg/m²); obesidade grau I (IMC 30,0 a 34,9 kg/m²); Idoso: eutrofia (IMC 22,0 a 27,0 kg/m²); sobrepeso (IMC > 27 kg/m²). ** CC ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres. *** Estimado pelo Recordatório 24 horas.

3.2.4.3 Efeitos do fitoterápico da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché no metabolismo da glicose e dos lipídeos

Os voluntários classificados como saudáveis do grupo fitoterápico da abóbora iniciaram a intervenção com média de glicemia de jejum de $97,5 \pm 4,2$ mg/dL e, foi observada uma redução de 3,8% após a intervenção. Os pacientes pré-diabéticos, do mesmo grupo, iniciaram a intervenção com média de glicemia de jejum de $105,3 \pm 9,9$ mg/dL e, ao final do tratamento foi observada diminuição significativa para $103,3 \pm 8,8$ mg/dL (1,9%); tais valores estão, entretanto, acima dos valores de normalidade (70 a 100 mg/dL). No entanto, os pacientes DM2 do grupo fitoterápico iniciaram a intervenção com glicemia média de $192,7 \pm 97,1$ mg/dL e, após a intervenção houve aumento de 6,5%. Não houve diferença significativa durante o período da intervenção de 1 mês ($p = 0,301$). No grupo placebo, os voluntários saudáveis apresentaram antes da intervenção uma glicemia de jejum média de $87,4 \pm 8,7$ mg/dL e, após 1 mês não ocorreu alteração nos valores médios. Os pacientes pré-diabéticos, do mesmo grupo, iniciaram a intervenção com glicemia de jejum média de $106,5 \pm 9,9$ mg/dL e, ao final do tratamento foi observada diminuição significativa para $104,8 \pm 8,8$ mg/dL (1,6%). Já, os pacientes diabéticos do grupo placebo apresentaram glicemia média de $192,7 \pm 97,1$ mg/dL inicialmente e, após a intervenção houve aumento de 8,4%. Não houve diferença significativa durante o período da intervenção ($p = 0,864$) e entre os grupos ($p = 0,356$) (Tabela III). Não foi observado, portanto, o efeito protetor da fitoterapia da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché na corroboração da prevenção do diabetes *mellitus* tipo 2 em curto período de tempo. Acosta-Patiño et al. (2001) mostraram controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 2 com hiperglicemia moderada tratados com extrato bruto de

Cucurbita ficifolia B. (4 mL/kg de peso corporal). Mais recentemente, um estudo também utilizou extrato bruto de *C. ficifolia* em pacientes DM2 e mostrou atividade hipoglicemiante aguda (Roman-Ramos et al., 2012). A ação hipoglicemiante da abóbora gila em humanos é semelhante com os efeitos previamente observados em animais de laboratório (Alarcon-Aguilar et al., 2002; Xia & Wang, 2006; Xia & Wang, 2007; Alarcon-Aguilar & R. Roman-Ramos, 2008).

Voluntários saudáveis e pré-diabéticos do grupo fitoterápico da abóbora iniciaram a intervenção com uma média de hemoglobina glicada (HbA1c) de $5,4 \pm 0,5\%$ e $5,7 \pm 0,2\%$ respectivamente e, após a intervenção praticamente mantiveram os mesmos valores iniciais. Ressalta-se que os pacientes pré-diabéticos, desse mesmo grupo, após a intervenção apresentaram valores médios dentro do valor de referência ($< 5,7\%$). Por outro lado, os pacientes diabéticos tipo 2 apresentaram um aumento de 7,7% da HbA1c em relação ao início da intervenção. Pacientes do grupo placebo alcançaram resultados semelhantes do grupo de fitoterapia com exceção para os pacientes DM2. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,686$). A hemoglobina glicada é o parâmetro de referência para avaliar o grau de hiperglicemia crônica entre os pacientes diabéticos. A HbA1c tem muitas vantagens em relação à glicemia de jejum para o diagnóstico de diabetes, incluindo maior conveniência, maior estabilidade pré-analítica e menor variação diária durante períodos de estresse ou doença (Bennet et al., 2007).

Os pacientes pré-diabéticos do grupo fitoterápico da abóbora apresentaram antes da intervenção uma insulina média de $14,6 \pm 7,4 \mu\text{UI/mL}$ e, após a intervenção apresentaram aumento para $15,5 \pm 9,7 \mu\text{UI/mL}$ (6,2%). Não houve diferença significativa entre os grupos analisados para esse parâmetro bioquímico ($p = 0,745$).

Sabe-se que as sulfonilureias estimulam a secreção de insulina nas células beta pancreáticas, portanto, são denominadas secretagogos de insulina (Lyra et al., 2006). Portanto, a concentração de sulfonilureias das cápsulas da abóbora ingeridas pelos pacientes nesse estudo piloto não levou a uma secreção de insulina satisfatória para um controle glicêmico crônico do diabetes tipo 2.

Os voluntários saudáveis do grupo fitoterápico da abóbora iniciaram a intervenção com média de colesterol total de $202,5 \pm 52,4$ mg/dL e, foi observada uma redução de 2,6% após a intervenção. Os pacientes pré-diabéticos iniciaram com colesterol total médio de $207,8 \pm 48,1$ mg/dL e, ao final da intervenção foi observada diminuição significativa para $185,0 \pm 52,5$ mg/dL (11,0%), atingindo-se os valores de normalidade (< 200 mg/dL). Pacientes DM2 do grupo fitoterápico iniciaram com colesterol total médio de $185,2 \pm 52,8$ mg/dL e, após a intervenção houve redução para $168,8 \pm 36,7$ (8,9%). Esses achados não foram encontrados no grupo placebo. Houve diferença significativa durante o período da intervenção ($p = 0,012$) e entre os grupos não houve diferença significativa ($p = 0,103$).

Quanto ao parâmetro bioquímico LDL-colesterol, os pacientes pré-diabéticos e diabéticos tipo 2 do grupo fitoterápico da abóbora iniciaram com valores médios de $111,5 \pm 35,7$ mg/dL e $90,2 \pm 50,5$ mg/dL, respectivamente. Após a intervenção apresentaram redução nos valores médios para $99,8 \pm 38,3$ mg/dL (10,5%) e $85,5 \pm 40,3$ mg/dL (5,2%), respectivamente. Foi observado também redução de LDL-colesterol médio para todos os pacientes do grupo placebo, apresentando diminuição de 4,3% para os saudáveis, 0,7% para os pré-diabéticos e 9,3% para os diabéticos tipo 2. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,937$). Já para a variável HDL-colesterol, no grupo fitoterápico da abóbora, os voluntários saudáveis e diabéticos tipo 2

apresentaram aumento de 4,8% e 3,0%, respectivamente após a intervenção. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,225$). No que se refere aos triglicerídeos, para o grupo fitoterápico da abóbora, não houve diferença significativa durante o período da intervenção ($p = 0,181$). Por outro lado, ao comparar o grupo fitoterápico da abóbora com o grupo placebo houve diferença significativa ($p = 0,036$), mas essa diminuição não atingiu os valores de normalidade (< 150 mg/dL). Naheed et al. (2003) estudaram o padrão de dislipidemia entre os pacientes diabéticos tipo 2 e observaram que o colesterol total, LDL-colesterol e triglicerídeos estavam elevados e concluíram que os pacientes devem ser instruídos a verificar regularmente os lipídeos anormais para que seja feito o controle do açúcar e de lipídeos de maneira eficaz. No presente estudo, é possível associar as alterações no lipidograma dos pacientes com a predominância de dislipidemia na amostra estudada. Como também o efeito protetor da fitoterapia da abóbora nos triglicerídeos dos pacientes, principalmente os pré-diabéticos.

Tabela III - Variáveis laboratoriais entre os grupos, com estratificação por diagnóstico clínico, segundo o período de intervenção.

Variável	Fitoterápico (n = 16)										Valor Referencial
	Antes				Após						
	SD (n = 4)	Pré-DM (n = 6)	DM2 (n = 6)	p [§]	SD (n = 4)	Pré-DM (n = 6)	DM2 (n = 6)	p [§]	p ^{§§}	p ^{§§§}	
Glicemia (mg/dL)	103,0 ± 4,2	105,3 ± 9,9	192,7 ± 97,1	0,235	93,8 ± 4,7	103,3 ± 8,8	205,3 ± 136,8	0,017 ^a	0,301	0,356	70 a 100 mg/dL
Hemoglobina glicada (%)	5,4 ± 0,5	5,7 ± 0,2	7,8 ± 2,7	0,331	5,3 ± 0,3	5,6 ± 0,4	8,4 ± 3,2	0,044 ^a	0,716	0,686	< 5,7%
Insulina (µUI/mL)	11,1 ± 7,8	14,6 ± 7,4	16,7 ± 11,0	0,797	9,1 ± 6,5	15,5 ± 9,7	13,8 ± 9,8	0,426	0,325	0,745	2,6 a 24,9 µUI/mL
Colesterol total (mg/dL)	202,5 ± 52,4	207,8 ± 48,1	185,2 ± 52,8	0,863	197,3 ± 50,7	185,0 ± 52,5	168,8 ± 36,7	0,760	0,012	0,103	< 200 mg/dL
LDL-colesterol (mg/dL)	106,3 ± 40,7	111,5 ± 35,7	90,2 ± 50,5	0,863	111,0 ± 40,1	99,8 ± 38,3	85,5 ± 40,3	0,581	0,299	0,937	< 100 mg/dL
HDL-colesterol (mg/dL)	41,8 ± 12,9	39,3 ± 12,6	33,2 ± 6,5	0,505	43,8 ± 3,8	36,7 ± 9,1	34,2 ± 9,3	0,120	0,551	0,225	≥ 40 mg/dL
Triglicérides (mg/dL)	275,5 ± 155,5	238,8 ± 166,0	329,7 ± 372,0	0,808	174,8 ± 100,6	209,0 ± 113,1	213,8 ± 98,0	0,762	0,181	0,036	< 150 mg/dL

Variável	Placebo (n = 16)										Valor Referencial
	Antes				Após						
	SD (n = 9)	Pré-DM (n = 5)	DM2 (n = 2)	p [§]	SD (n = 9)	Pré-DM (n = 5)	DM2 (n = 2)	p [§]	p ^{§§}	p ^{§§§}	
Glicemia (mg/dL)	87,4 ± 8,7	106,5 ± 4,6	189,5 ± 146,4	0,150	87,4 ± 8,4	104,8 ± 4,8	205,5 ± 147,8	0,047 ^a	0,864	0,356	70 a 100 mg/dL
Hemoglobina glicada (%)	5,0 ± 0,5	5,7 ± 0,3	8,8 ± 4,5	0,039 ^a	5,0 ± 0,4	5,5 ± 0,3	8,1 ± 3,7	0,052	0,859	0,686	< 5,7%
Insulina (µUI/mL)	8,7 ± 5,1	11,3 ± 6,2	12,8 ± 4,0	0,385	8,4 ± 4,9	11,5 ± 7,4	15,7 ± 10,0	0,289	0,317	0,745	2,6 a 24,9 µUI/mL
Colesterol total (mg/dL)	174,6 ± 31,3	168,6 ± 36,7	234,5 ± 51,6	0,188	179,8 ± 31,3	173,8 ± 30,0	236,5 ± 3,5	0,282	0,329	0,103	< 200 mg/dL
LDL-colesterol (mg/dL)	94,8 ± 27,7	91,4 ± 23,9	144,5 ± 19,1	0,066	90,7 ± 27,5	90,8 ± 16,8	131,0 ± 22,6	0,399	0,090	0,937	< 100 mg/dL
HDL-colesterol (mg/dL)	50,3 ± 12,6	47,0 ± 5,3	46,0 ± 4,2	0,840	47,6 ± 12,4	46,0 ± 7,3	47,5 ± 3,5	0,932	0,143	0,225	≥ 40 mg/dL
Triglicérides (mg/dL)	98,2 ± 24,4	124,2 ± 30,9	163,5 ± 106,8	0,215	100,1 ± 33,8	156,4 ± 68,1	150,0 ± 87,7	0,066	0,092	0,036	< 150 mg/dL

[#]Dados expressos em média ± desvio padrão.

[§]p-valor classificação de pacientes pelo teste de Kruskal-Wallis; ^{§§}p-valor entre os períodos de intervenção pela Anova não paramétrica com dois fatores e medidas repetidas; ^{§§§}p-valor entre os grupos pela Anova não paramétrica com dois fatores e medidas repetidas.

^a: Grupo DM2 significativamente diferente dos grupos SD e Pré-DM (p<0,05). Não há diferença significativa entre os grupos SD e Pré-DM (p>0,05)

[#]SD: saudáveis (70 a 100 mg/dL); Pré-DM: pré-diabéticos (100 a 125 mg/dL); DM2: Diabéticos tipo 2 (≥ 126 mg/dL).

3.2.5 Conclusão

Os resultados sugerem que a *C. ficifolia* é capaz de exercer benefícios no colesterol total e triglicérides de pacientes pré-diabéticos. Observou-se o efeito protetor da fitoterapia da abóbora na corroboração da prevenção do diabetes *mellitus* tipo 2 mesmo em curto período de tempo. O presente estudo deve ser repetido por meio de ensaios clínicos randomizados visando a confirmação dos efeitos benéficos da abóbora para pacientes diabéticos tipo 2.

Referências

Alarcon-Aguilar FJ, Hernandez-Galícia E, Campos-Sepulveda AE, Xolalpamolina S, Rivas-Vilchis JF, Vazquezcarrillo LI, Roman-Ramos R: **Evaluation of hypoglycemic effect of *Cucurbita ficifolia* Bouché (Cucurbitaceae) in different experimental models.** *Journal of Ethnopharmacology* 2002, **82**:185-189.

Alarcon-Aguilar FJ and Roman-Ramos R: **Investigation of anti-diabetic plants in Mexico.** In: M.S. Perez Gutierrez (ed.), Trends and Advances in Medicinal Plants. Research Signpost, Trivandrum, India, 2008, pp.36-49.

Alfradique ME et al: **Internações por condições sensíveis à atenção primária: a construção da lista brasileira como ferramenta para medir o desempenho do sistema de saúde (Projeto ICSAP – Brasil).** *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, **25**(6), 2009.

Alvarenga MA, Oliveira CSV, Chacra AR et al: **Avaliação cardiovascular de pacientes diabéticos em ambulatório universitário.** *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007, **51**(2):281-284.

Andrade-Cetto AM, Heinrich: **Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes.** *J. Ethnopharmacol* 2005, **99**:325-348.

American Diabetes Association - ADA: **Position Statement/ Standards of Medical Care in Diabetes - 2011.** *Diabetes Care* 2011, 34(Suppl. 1):S11-S61.

Arkkila PE, Gautier JF: **Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update.** *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003, **17**(6):945-70.

Barros E, Barros HMT et al: **Medicamentos na prática clínica.** Artmed. 1a ed. Porto Alegre, 2010.

Brasil, Ministério da Saúde: Universidade Federal de Goiás. Centro Colaborador em Alimentação e Nutrição da Região Centro-Oeste. **Antropometria. Manual de técnicas e procedimentos.** Vigilância Nutricional. 2a ed. Goiânia, 2003.

_____. **Saúde Brasil 2010:** uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde. Brasília, 2011.

Bennet CM, Guo M, Dharmage SC: **HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review.** *Diabet Med.* 2007, **24**(4):333-43.

Bhushan MS, Rao CHV, Ojha SK, Vijayakumar M, Verma A: **An analytical review of plants for antidiabetic activity with their phytoconstituent& mechanism of action.** *IJPSR* 2010, **1**(1):29-46.

Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF et al: **Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população**

urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009, **53**(6):726-32.

Brasil, Ministério da Saúde. Universidade Federal de Goiás. Centro Colaborador em Alimentação e Nutrição da Região Centro-Oeste. **Antropometria. Manual de técnicas e procedimentos.** Vigilância Nutricional. 2a ed. Goiânia, 2003.

_____. **Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde.** Brasília, 2011.

Brunner E, Langer F: **Nonparametric analysis of ordered categorical data in designs with longitudinal observations and small sample sizes.** *Biometrical Journal*, 2000, **42**, 663-675.

Carvalho ACB, Diniz MFFM, Mukherjee R: **Estudos da atividade antidiabética de algumas plantas de uso popular contra o diabetes no Brasil.** *Revista Brasileira de Farmácia* 2005, **86**:11-16.

Chittleborough CR, Grant JF, Phillips PJ, Taylor AW: **The increasing prevalence of diabetes in South Australia: the relationship with population ageing and obesity.** *Public Health* 2007, **121**:92-9.

Conover WJ: **Practical nonparametric statistics.** 3. ed. New york: J Wiley, 1999. 584 p.

Conway JM, Ingwersen LA, Moshfegh AJ: **Accuracy of Dietary Recall Using the USDA Five-Step Multiple-Pass Method in Men: An Observational Validation Study.** *Journal of The American Dietetic Association* 2004, **104**(4):595-603.

Corrêa FHS, Taboada GF, Júnior CRMA, Faria AM, Clemente ELS, Fuks AG et al: **Influência da gordura corporal no controle clínico e metabólico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.** *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003, **47**:62-68.

Czelusniak P, Walczak TGR, Skare TL: **Shoulder pain and dysfunction in 150 type 2 diabetes mellitus patients.** *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012, **56**(4):233-237.

DCCT Research Group: **Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes Control and Complications Trial.** *Am J Med.* 1991, **90**:450-459.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). 3 ed. Itapevi, SP: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2009. 440p. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf

Dornas WC, Oliveira TT, Dores RGR, Fabres MHA, Nagem TJ: **Efeitos antidiabéticos de plantas medicinais.** *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2009, **19**(2):488-500.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al: **Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.** *N Engl J Med.* 2009, **360**(2):129-39.

G. Duijvestijn PHLM: **Incretins: a new treatment option for type 2 diabetes?** *Neth. J. Med.* 2007, **65**:60-64.

Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al: **Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study.** *Diabetes* 2003, **52**:1799-1805.

Faria EC, Dalpino FB, Takata: **Lipídeos e lipoproteínas séricos em crianças e adolescentes ambulatoriais de um hospital universitário público.** *Revista Paulista de Pediatria* 2008, **26**(1):54-58.

Fidelis LC, Moreira OC, Teodoro BG, Oliveira CEP: **Prevalência de diabetes *mellitus* no município de Teixeira-MG.** *Rev Bras Ativ Fís Saúde.* 2009, **14**(1):23-27.

Figueiredo AS, Modesto-Filho J: **Efeito do uso da farinha desengordurada do *Sesamum indicum* L. nos níveis glicêmicos em diabéticas tipo 2.** *Rev Bras Farmacogn.* 2008, **18**:77-83.

Gimeno SG, Ferreira SR, Franco LJ, Hirai AT, Matsumura L, Moisés RS: **Prevalence and 7-year incidence of type II diabetes mellitus in a Japanese-Brazilian population: an alarming public health problem.** *Diabetologia* 2002, **45**(12):1635-1638.

Grover JK, Yadav S, Vats V: **Medicinal plants of India with antidiabetic potential.** *J. Ethnopharmacol.* 2002, **81**:81-100.

Gomes MB, Giannella Neto, Mendonca E et al: **Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes *mellitus* do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional.** *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006, **50**(1):136-144.

Grillo MFF, Gorini MIPC: **Caracterização de pessoas com diabetes *mellitus* Tipo 2.** *Rev Bras Enferm.* 2007, **60**(1):49-54.

Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean MEJ, Haffner SM: **Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study.** *Diabetes Care* 2002, **25**:2016-2021.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF. **Diabetes atlas update 2012:** Regional & Country Facctsheets.

Jelliffe DB: **The assessment of the nutritional status of the community.** Geneva: WHO, 1966.

VI Joint National Committee (VI JNC): **National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.** *Arch Intern Med.* 1997, **157**:2413-2446.

King H, Aubert RE, Herman WH. **Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections.** *Diabetes Care* 1998, **21**:1414-1431.

Kolankiewicz F, Giovelli FMH, Bellinaso MLB: **Estudo do perfil lipídico e da prevalência de dislipidemias em adultos.** *RBAC.* 2008, **40**(4):317-320.

Lebiedz-Odrobina D Kay J: **Rheumatic manifestations of diabetes mellitus.** *Rheum Dis Clin North Am.* 2010, **36**(4):681-99.

Lee KU: **Oxidative stress markers in Korean subjects with insulin resistance syndrome.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2001, **54**(2):29-33.

Lyra R, Oliveira M, Lins D, Cavalcanti N: **Prevenção do Diabetes Mellitus Tipo 2.** *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006, **50**(2):239-249.

Naheed T et al: **Dyslipidemias in Type II Diabetes Mellitus Patients in a teaching Hospital of Lahore, Pakistan.** *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2003, **19**(4):283-286.

Narayan KMV et al: **Diabetes: a common, growing, serious, costly, and preventable public health problem.** *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000, **50**(Suppl 2):S77-S84.

Negri G: **Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes.**

Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas 2005, **41**(2):122-142.

Nicklas BJ, You T, Pahor M: **Behavioral treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training.** *Can J Appl*

Physiol. 2005, **172**(9):1199-1209.

Malerbi DA, Franco LJ: **Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The**

Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care* 1992, **15**:1509-1516.

Marfell-Jones M, Olds T, Stewart A, Carter L: **International standards for anthropometric assessment** (2006). ISAK: Potchefstroom South África.

Mendes LL, Gazzinelli A, Velasquez-Melendez G: **Fatores associados à resistência a insulina em populações rurais.** *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009, **53**(3):332-339.

Miyamoto MV, Melo CM, Ribeiro SML: **Comparação entre o estado nutricional de mulheres idosas e mulheres jovens: relação com a leptina e o IGF-I.** *Medicina* 2008, **41**(1):58-66.

Monteiro Junior FC, Cunha FS, Salgado Filho N et al: **Prevalence of coronary risk factors and myocardial perfusion scintigraphy abnormalities in asymptomatic**

diabetic outpatients. *Arq Bras Cardiol.* 2007, **89**(5):277-282.

Passos VM, Barreto SM, Diniz LM, Lima-Costa MF: **Type 2 diabetes: prevalence and associated factors in a Brazilian community - The Bambuí health and aging study.**

São Paulo Med J. 2005, **123**(2):66-71.

Patel D, Kumar R, Laloo D, Hemalatha S: **Natural medicines from plant source used for therapy of diabetes mellitus: An overview of its pharmacological aspects.** *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2012, 239-250.

Peres DS, Franco LJ, Santos MA: **Comportamento alimentar em mulheres portadoras de diabetes tipo 2.** *Rev Saude Publica* 2006, **40**(2):310-317.

Pitanga FJG: **Atividade física e lipoproteínas plasmáticas em adultos de ambos os sexos.** *Revista Brasileira de Ciências e Movimento* 2001, **9**(4):25-31.

Roman-Ramos R, Flores-Sáenz JL, Partida-Hernández G, Lara-Lemus A, Alarcón-Aguilar F: **Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants.** *Archivos de Investigacion Médica (México)* 1991, **22**:87-93.

Roman-Ramos R, Lara-Lemus A, Alarcon-Aguilar F, Fiores-Saenz JU: **Hypoglycemic activity of some anti-diabetic plants.** *Archives of Medical Research* 1992, **23**:105-109.

Roman-Ramos R, Almanza-Perez JC, Fortis-Barrera A, Angeles-Mejia S, Banderas-Dorantes TR, Zamilpa-Alvarez A, Diaz-Flores M, Jasso I, Blancas-Flores G, Gomez J, Alarcon-Aguilar FJ: **Antioxidant and anti-inflammatory effects of a hypoglycemic fraction from *Cucurbita ficifolia* Bouché in streptozotocin-induced diabetes mice.** *The American Journal of Chinese Medicine* 2012, **40**:1-14.

Santos PA dos, Pinho CPS: **Diabetes mellitus em pacientes coronariopatas: prevalência e fatores de risco cardiovascular associado.** *Rev Bras Clin Med. São Paulo.* 2012, **10**(6):469-475.

Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso: Minha Editora, 2. ed. Barueri, SP: 2010.

Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320090814145042.pdf>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira**, 2009. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br>.

Schaan BDA, Harzheim E, Gus I: **Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada**. *Revista de Saúde Pública* 2004, **38**(4):529-536.

Scheffel RS et al: **Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com Diabetes Mellito do Tipo 2 em atendimento ambulatorial**. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2004, **50**(3):263-267.

Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR: **Health in Brazil 4**, *The Lancet*, 2011.

Souza LJ, Chalita FEB, Reis AF, Teixeira CL, Gicovate Neto C, Bastos DA et al: **Prevalência de diabetes mellitus e fatores de risco em Campos dos Goytacazes, RJ**. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003, **47**(1):69-74.

The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997, **157**:2413-2446.

Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S et al: **Impact of cigarette smoking on the incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men: the Osaka Health Survey**. *Diabet Med*. 1999, **16**:951-955.

Utriainen T, Holmäng A, Björntorp P, Mäkimattila S, Sovijärvi A, Lindholm H et al: **Physical fitness, muscle morphology, and insulin-stimulated limb blood flow in normal subjects**. *Am J Physiol*. 1996, **270**(5 Pt 1):E905-11.

Vasques ACJ, Pereira PF, Gomide RM et al: **Influência do excesso de peso corporal e da adiposidade central na glicemia e no perfil lipídico de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2.** *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007, **51**(9):1515-1521.

Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CDA et al: **Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in Dutch population: The HOORN Study.** *JAMA* 2001, **285**:2109-2113.

Wajchnberg B L et al: **Posicionamento oficial da SBD nº 5. Dislipidemia no paciente diabético: aspectos etiopatogênicos, clínicos e terapêuticos.** *Revista Brasileira de Medicina* suplemento especial 5/2007.

Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ: **British Regional Heart Study. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men.** *Diabetes Care* 2001, **24**:1590-1595.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on noncommunicable diseases 2010.** Geneva, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global data on visual impairments 2010.** Geneva, 2012.

Xia T, Wang Q: **D-chiro-inositol found in *Cucurbita ficifolia* (Cucurbitaceae) fruit extracts plays the hypoglycaemic role in streptozocin-diabetic rats.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2006, **58**:1527-1532.

Xia T, Wang Q: **Hypoglycaemic role of *Cucurbita ficifolia* (Cucurbitaceae) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats.** *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2007, **87**(9):1753-1757.

ZHANG J, WIDER B, SHANG H, LI X, ERNST E: Quality of herbal medicines: challenges and solutions. *Complement. Ther. Med.* 2012, **20**(1):100-106.

3.3 CONCLUSÕES

Pacientes pré-diabetes devem ser alvos de estratégias de intervenção na busca de minimização de fatores de riscos para o diabetes tipo 2. Ambos pacientes devem ser orientados, por profissionais de saúde, a adotarem mudança no estilo de vida, dentro de um manejo clínico que vise à educação, alimentação, atividade física, automonitorização e quando necessário à associação de terapêutica medicamentosa para efetivo controle glicêmico.

Muitas plantas, na medicina popular, têm sido usadas no controle e no tratamento do diabetes *mellitus*. No entanto, as plantas medicinais e suas várias preparações requer manejo adequado, uma vez que são geralmente usadas com pouco critério. Dentre os alimentos fontes de compostos bioativos, a abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché tem produzido efeito hipoglicemiante e pode ser utilizada como terapia adjuvante no tratamento do diabetes *mellitus* do tipo 2.

Além disso, a safra e o estágio de maturação em que os frutos dessa abóbora são colhidos é um dos fatores que determina a qualidade físico-química, sensorial e nutricional do fruto, incluindo maior concentração dos compostos bioativos, que conferem benefícios à saúde do consumidor.

Observou-se nesse estudo que as safras 2 (maio a agosto de 2011) e 3 (julho a outubro de 2012) obtiveram frutos com melhores características de qualidade. Por outro lado, a safra 1 (fevereiro a maio de 2011) e 3 (julho a outubro de 2012), obtiveram frutos com melhor valor nutricional quanto a composição centesimal e; frutos da safra 1 (fevereiro a maio de 2011) foram os que apresentaram maior quantidade de compostos

hipoglicemiantes. Em relação ao estágio de maturação, a colheita dos frutos da abóbora *Cucurbita ficifolia* B. pode ser realizada aos 40 dias após a antese. Nesse estágio de maturação os frutos apresentaram boa resistência mecânica ao manuseio pós-colheita, qualidade físico-química mantida e maior concentração das sulfonilureias no fruto íntegro da abóbora.

Contudo, os resultados sugerem que a abóbora *Cucurbita ficifolia* B. é capaz de exercer benefícios nos parâmetros bioquímicos colesterol total e triglicerídeos de pacientes pré-diabéticos. Porém devido à escassez de estudos na literatura, ensaios clínicos randomizados adicionais ao realizados nesse estudo são necessários para determinar a posologia e as condições clínicas que poderiam beneficiar pacientes diabéticos tipo 2.

ANEXOS

ANEXO I - Dez Passos para uma Alimentação Saudável

Dez Passos para uma Alimentação Saudável Guia Alimentar para a População Brasileira do Ministério da Saúde

1. Faça pelo menos três refeições (café da manhã, almoço e jantar) e dois lanches saudáveis por dia. Não pule as refeições.
2. Inclua diariamente seis porções do grupo de cereais (arroz, milho, trigo, pães e massas), tubérculos como as batatas e raízes como a mandioca/macaxeira/aipim nas refeições. Dê preferência aos grãos integrais e aos alimentos na sua forma mais natural.
3. Coma diariamente pelo menos três porções de legumes e verduras como parte das refeições e três porções ou mais de frutas nas sobremesas e lanches.
4. Coma feijão com arroz todos os dias ou, pelo menos, cinco vezes por semana. Esse prato brasileiro é uma combinação completa de proteínas e bom para a saúde.
5. Consuma diariamente três porções de leite e derivados e uma porção de carnes, aves, peixes ou ovos. Retirar a gordura aparente das carnes e a pele das aves antes da preparação torna esses alimentos mais saudáveis!
6. Consuma, no máximo, uma porção por dia de óleos vegetais, azeite, manteiga ou margarina. Fique atento aos rótulos dos alimentos e escolha aqueles com menores quantidades de gorduras trans.
7. Evite refrigerantes e sucos industrializados, bolos, biscoitos doces e recheados, sobremesas doces e outras guloseimas como regra da alimentação.
8. Diminua a quantidade de sal na comida e retire o saleiro da mesa. Evite consumir alimentos industrializados com muito sal (sódio) como hambúrguer, charque, salsicha, linguiça, presunto, salgadinhos, conservas de vegetais, sopas, molhos e temperos prontos.
9. Beba pelo menos dois litros (seis a oito copos) de água por dia. Dê preferência ao consumo de água nos intervalos das refeições.
10. Torne sua vida mais saudável. Pratique pelo menos 30 minutos de atividade física todos os dias e evite as bebidas alcoólicas e o fumo. Mantenha o peso dentro de limites saudáveis.

APÊNDICES

APÊNDICE I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), de uma pesquisa. Após receber os esclarecimentos e as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo piloto, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

Em caso de recusa, você não será penalizado(a) de forma alguma e poderá solicitar a saída a qualquer momento, bastando informar aos pesquisadores. Em caso de dúvida, esclarecimentos a respeito da pesquisa poderão ser obtidos com os pesquisadores como também, sobre direitos do paciente, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade de Brasília, pelo telefone (61) 3307-2509, onde o projeto foi registrado.

Esta pesquisa tem como título **“Avaliação do efeito anti-hiperglicemiante de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2”**, sob a responsabilidade do pesquisador DSc. Celso Luiz Moretti, e, coordenado pela pesquisadora MSc. Lidiane Batista Muniz. Têm como principal objetivo avaliar *in vivo* o efeito anti-hiperglicêmico da abóbora em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-HIPERGLICEMIANTE DE ABÓBORAS *Cucurbita ficifolia* Bouché EM PACIENTES PRÉ-DIABÉTICOS E DIABÉTICOS *MELLITUS* TIPO 2.

Pesquisador Responsável:

DSc. Celso Luiz Moretti

Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): (61) 9965-3525

Pesquisadores participantes:

NOME

TELEFONES PARA CONTATO

(inclusive ligações a cobrar)

Lidiane Batista Muniz, MSc.

(61) 82849657

Marina Kiyomi Ito, DSc.

(61) 8131-6240

Esta pesquisa se justifica pela constatação de que as hortaliças possuem substâncias biologicamente ativas que trazem benefícios à saúde ou efeitos fisiológicos desejáveis. Por isso, o estudo mais aprofundado destes compostos e de sua ação pode ser de grande valia no desenvolvimento de tratamentos que previnam ou minimizem complicações agudas e/ou crônicas do diabetes *mellitus* tipo 2. A abóbora da espécie *Cucurbita ficifolia* Bouché, por possuir características que a qualificam como coadjuvante no controle do diabetes *mellitus*, deve ser estudada mais detalhadamente, visando à quantificação de substâncias, como também a determinação do consumo eficiente desta hortaliça por pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2.

Se o(a) senhor(a) aceitar participar do estudo, irá consumir 3 unidade do produto tecnológico fitoterápico três vezes ao dia, será acompanhado(a) nutricionalmente e clinicamente durante 1 mês. Você será submetido(a) a avaliação de sua alimentação semanalmente, exames físicos (peso, altura, circunferências, dobras cutâneas e ectoscopia) e será submetido(a) ainda a exames laboratoriais (glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina e lipidograma completo) e a coleta de glicemia capilar semanalmente no jejum e pós-prandial. Exames que o seu médico ou nutricionista solicitou e que constam em seu prontuário serão analisados pelo médico que o acompanha e colhidos pelos pesquisadores.

Os dados coletados em prontuário serão sigilosos e colhidos, de forma sigilosa com uso exclusivo nesta pesquisa e de acesso limitado aos pesquisadores. Todos os resultados dos exames poderão ser utilizados para elaboração de trabalhos científicos, publicados, porém não constará a identificação do paciente.

Ao final do estudo, ficando demonstrado o efeito hipoglicêmico do fitoterápico de abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché, todos os pacientes que desejarem, terá acesso ao seu uso, enquanto durar o estoque, sob a orientação do nutricionista, pesquisador responsável pelo projeto.

O(a) senhor(a) tem liberdade de recusar a participar da pesquisa em qualquer momento sem qualquer prejuízo. A pesquisa não lhe trará danos morais, ou psicológicos. Os riscos que podem estar associados ao consumo são os de contaminação alimentar (química, biológica ou física), com a finalidade de preveni-los foi seguidas as boas práticas de manipulação e fabricação quanto à produção tecnológica da fitoterapia. Além disso, caso algum paciente apresente reação adversa comprovada ao produto

oferecido na presente pesquisa este será encaminhado para atendimento médico de urgência.

Ao participar desta pesquisa o(a) senhor(a) colaborará para o melhor aproveitamento de recursos naturais visando à promoção, prevenção e recuperação da saúde de populações locais.

O(a) senhor(a) não terá nenhuma despesa para participar da pesquisa bem como nada será pago por sua participação.

DSc. Celso Luiz Moretti

- Embrapa Hortaliças, Brasília-DF, CEP 70351-970

- Universidade de Brasília, Faculdade de Ciência de Saúde, Departamento de Nutrição.
Departamento de Nutrição, FS, Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília - DF, CEP 70.910-900.

**CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO
VOLUNTÁRIO**

Eu, _____,

RG/ CPF/ nº matrícula _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-HIPERGLICEMIANTE DE ABÓBORAS *Cucurbita ficifolia* Bouché EM PACIENTES PRÉ-DIABÉTICOS E DIABÉTICOS *MELLITUS* TIPO 2, como paciente. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelos pesquisadores(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local: _____ Data: ___/___/___.

Assinatura do paciente

APÊNDICE II - Bula fitoterápico abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché

Nomenclatura botânica oficial: *Cucurbita ficifolia* Bouché

Nomenclatura popular: Abóbora gila.

Família: *Cucurbitacea*.

Parte da planta utilizada: frutos, inclusive casca e semente.

Forma farmacêutica: cápsula gelatinosa.

Via de administração: oral.

Forma de armazenamento: conservar o fitoterápico em sua embalagem original, protegido da luz, calor e umidade. Nestas condições, o fitoterápico estará adequado para o consumo durante o período de um mês. Todo fitoterápico deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto: manter a embalagem sempre fechada com o sachê de sílica para que as cápsulas não absorvam umidade e derretam. As cápsulas são feitas de gelatina por isso o calor e a umidade podem danificá-las e deixá-las inapropriadas para o consumo.

USO ADULTO

Composição:

- Cada cápsula contém 300 mg de pó liofilizado de *Curcubita ficifolia* Bouché padronizado em 102 mg (17%), de sulfonilureias.
- Proporções iguais da polpa, casca e semente.
- Excipientes: Não contêm excipientes.

Indicações:

- Tratamento da hiperglicemia em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2.
- O uso deste fitoterápico deve ser acompanhado por médico ou nutricionista.

Contraindicações:

- Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia ao componente da fórmula (sulfonilureia) não devem fazer uso deste fitoterápico.
- Crianças, gestantes ou mulheres que estão amamentando, não devem fazer uso deste fitoterápico.

Posologia:

- Ingerir 1 cápsula contendo 300 mg do pó liofilizado três vezes ao dia 30 minutos antes do café da manhã, almoço e jantar ou; conforme a critério de seu médico e/ou de seu nutricionista.

Mecanismo de ação:

- É necessária a existência de certa capacidade secretora de insulina pelas células beta das ilhotas de *Langerhans* para que o componente sulfonilureia seja eficaz, já que o principal mecanismo de ação é o estímulo destas células. Também as sulfonilureias facilitam a liberação de insulina dos grânulos armazenados nas células beta do pâncreas. Acredita-se que sua ação inicial é a de aumentar o influxo de cálcio para o citosol da célula beta, facilitando a passagem desse cátion através da membrana.

Efeitos colaterais:

- Pode ocorrer desconfortos abdominais leves (dispepsia, diarreia, dor), enxaquecas, leucopenia e alergia leve. Em caso de qualquer dor abdominal e/ou sintoma alérgico informar ao médico e/ou nutricionista.

APÊNDICE III - Prescrição do fitoterápico da abóbora *Cucurbita ficifolia* Bouché**PRESCRIÇÃO**

Cucurbita ficifolia Bouché (pó liofilizado) 300 mg
Excipiente qsp 3 cápsulas
Aviar 84 cápsulas

Posologia: tomar 3 cápsulas fracionada em 3 vezes ao dia.
30 minutos antes do café da manhã, almoço e jantar.

Nutricionista: Lidiane Batista Muniz

CRN1 2498

APÊNDICE IV - Anamnese nutricional

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome: _____ DN: ___/___/___ Idade: ___anos___meses

Sexo: Masculino Feminino

Profissão: _____ Nível de escolaridade: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Data da entrevista: ___/___/___ Dia da semana: _____

Observações: _____

2. HISTÓRIA CLÍNICA**Queixa principal:**

HDA:

HDP:

História familiar:

	Pais	Irmãos	Avós
Diabetes <i>mellitus</i>	()	()	()
Obesidade	()	()	()
Hipertensão arterial	()	()	()
Câncer	()	()	()
Outros	()	()	()

Observações: _____

Diagnóstico clínico:

Medicação:

Interação droga nutriente:

3. ANAMNESE ALIMENTAR

INGESTÃO ALIMENTAR EM RELAÇÃO AO HABITUAL

Sem alterações Houve alterações. Se houve há quanto tempo: _____ dias.

Para que tipo de dieta:

Dieta sólida em quantidade menor Dieta líquida completa

Dieta zero (> 5 dias) Mudança persistente \geq 30 dias

Observações: _____

SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Alergia alimentar

Disfagia

Odinofagia

Ausência de peças dentárias

Distensão abdominal

Pirose

Azia

Dor abdominal

Plenitude pós-prandial

Constipação

Intolerância alimentar

Regurgitação

Diarréia

Flatulência

Retenção de gases

Dificuldade de mastigação

Náuseas

Vômitos

Observações: _____

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

Ingestão hídrica: _____

Diurese: _____

Quantidade: _____

Frequência: _____

Ingere bebida alcoólica? Não Sim

Há quanto tempo: _____

Frequência: _____

Tipo: _____

Observações: _____

Fuma? Não Sim

Há quanto tempo: _____

Frequência: _____

Observações: _____

Atividade física: Sedentário Praticante

Especificar: _____

Frequência/tempo: _____

Observações: _____

AVALIAÇÃO DO PADRÃO DE CONSUMO ALIMENTAR

Você mudou seus hábitos alimentares recentemente ou está fazendo a dieta para emagrecer ou por qualquer outro motivo?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim, para redução de sal |
| <input type="checkbox"/> Sim, para perda de peso | <input type="checkbox"/> Sim, para redução do colesterol |
| <input type="checkbox"/> Sim, por orientação médica | <input type="checkbox"/> Sim, para ganho de peso |
| <input type="checkbox"/> Sim, para dieta vegetariana ou redução do consumo de carnes | <input type="checkbox"/> Outro motivo: _____ |

Você está tomando algo para suplementar sua dieta (vitaminas, minerais ou outros produtos)?

- Não Sim, regularmente Sim, mas não regularmente

Se a resposta da pergunta anterior for sim, favor preencher o quadro abaixo:

Suplemento	Composição	Dose	Frequência	Há quanto tempo

FREQUÊNCIA ALIMENTAR

As questões seguintes relacionam-se ao seu hábito alimentar usual ou seu habitual no período de um ano. Para cada questão você deve responder a frequência que melhor descreva quantas vezes você costuma comer cada grupo de alimento.

	Quantas vezes come?										Frequência?				
Leite/derivados	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Carnes e ovos	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Leguminosas	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Cereais	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Hortalças	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Frutas	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Gordura animal	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Óleo vegetal	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Mant/Marg.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Suco	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Refrigerante	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Café	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
<i>Fast food</i>	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Enlatados	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Condimentos	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
<i>Diet/light</i>	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
Outros	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A

RECORDATÓRIO ALIMENTAR 24H

Os recordatórios alimentares abaixo fornecem informações detalhadas sobre o seu consumo alimentar atual.

1º RECORDATÓRIO ALIMENTAR 24H

Entrevistador: _____

Data da Entrevista: ___/___/___ Dia da Semana: _____

Anote bebidas e alimentos (ingredientes de preparações) consumidos no dia anterior e os horários. Anote o nome da refeição. Não esqueça as marcas comerciais, medidas caseiras e utensílios (tipo de colher, copo, prato, etc).

Horário	Nome da refeição/ Frequência	Alimentos, bebidas e/ou preparações	Porção consumida			Tipo/forma de preparo	Qtde
			P	M	G		

Você consumiu ainda?

- Refrigerante Sim *Light/ Diet* Normal
 Não

Leite Sim Integral Desnatado Semidesnat.
 Não

Salada Sim Descrever tempero utilizado: _____
 Não

Outras Bebidas Sim Verificar se adicionou algo _____
 Não

Pão Sim Verificar se adicionou algo _____
 Não

Açúcar Sim Verificar se foi adicionado _____
 Não

Adoçante Sim Verificar se foi adicionado _____
 Não

Observações _____

4. DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso atual: ____ Peso há 6 meses: ____

Perda de peso nos últimos 6 meses: Não Sim Desconhece

Quantidade perdida: ____ Kg

Perda de peso em relação ao peso há 6 meses: ____%

Nas últimas duas semanas: Continua perdendo Engordou Desconhece
 Estável

Perda de peso em relação ao peso há 2 semanas: ____%

Idade: ____ anos ____ meses		Altura: _____					
Parâmetros	PA	IMC atual	PI	PU	PC	% PA/PI	% PA/PU
Data: __/__/__							

Data: __/__/__							
Data: __/__/__							
Data: __/__/__							
Parâmetros	%PU-PA/PU	CB	CA	CC	CQ	RCQ	PCT
Data: __/__/__							
Data: __/__/__							
Data: __/__/__							
Data: __/__/__							
Parâmetros	CMB	%CB	%PCT	%CMB	BIO %gord		
Data: __/__/__							
Data: __/__/__							
Data: __/__/__							
Data: __/__/__							
CONCLUSÕES / OBSERVAÇÕES							
Data: __/__/__							
Data: __/__/__							
Data: __/__/__							
Data: __/__/__							

5. EXAME FÍSICO

Pele/unha: _____

Cabelo: _____

Boca/língua: _____

Olhos: _____

- Nictúria Polifagia Polidipsia Poliúria
 Insônia Outros (especificar): _____

6. DADOS LABORATORIAIS

JEJUM:						
Exames	Hemoglobina Glicada	Glicemia	Insulina	Peptídeo-C	Glicemia Capilar	PA
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Exames	Triglicerídeos	LDL	HDL	VLDL		
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
PÓS-PRANDIAL:						
Exames	Hemoglobina Glicada	Glicemia	Insulina	Peptídeo-C	Glicemia Capilar	PA
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Exames	Triglicerídeos	LDL	HDL	VLDL		
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						
Data: __/__/__						

7. AVALIAÇÃO METABÓLICA

GEB: _____ kcal Fator atividade: _____ Fator injúria: _____

GET: _____ kcal /dia

8. DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL**9. PLANEJAMENTO NUTRICIONAL**

Via: Oral Início: ___/___/___ Término: ___/___/___ Quantidade: ___/ dia

Observações: _____

Nutricionista: Lidiane Batista Muniz

CRN1 2498

APÊNDICE V - Agendamento das consultas

Prezada(o)

Obrigada por participar, como voluntário, da pesquisa intitulada “**Avaliação do efeito anti-hiperglicemiante de abóboras *Cucurbita ficifolia* Bouché em pacientes pré-diabéticos e diabéticos *mellitus* tipo 2**”.

As consultas serão realizadas na Embrapa Hortaliças, no serviço médico no Centro de Apoio Administrativo (CAA). Serão 4 a 5 consultas consecutivas durante o período de 1 (um) mês. A duração da primeira e quarta consultas será de aproximadamente 1 (uma) hora e as demais com duração de aproximadamente meia hora.

Gostaríamos de confirmar a sua presença, e para facilitar segue suas marcações de consultas:

1^a consulta: dia ___/___/___ às ___h___ ().

2^a consulta: dia ___/___/___ às ___h___ ().

3^a consulta: dia ___/___/___ às ___h___ ().

4^a consulta: dia ___/___/___ às ___h___ ().

5^a consulta: dia ___/___/___ às ___h___ ().

Para qualquer dúvida que tiver, estaremos atendendo no ramal 9018.

Atenciosamente,

Nutricionista: Lidiane Batista Muniz

CRN1 2498