

Camilla Lais Amaral

**EFEITO DO CHÁ MATE (*Ilex paraguariensis*) NO PERFIL
GLICÊMICO E LIPÍDICO, NOS MARCADORES
INFLAMATÓRIOS E NA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE
INDIVÍDUOS COM DIABETES *mellitus* TIPO 2**

Dissertação submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Nutrição da Universidade Federal
de Santa Catarina para a obtenção
do título de Mestre em Nutrição,
sob a orientação do Prof. Dr. Edson
Luiz da Silva.

Florianópolis
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Amaral, Camilla Lais

EFEITO DO CHÁ MATE (*Ilex paraguariensis*) NO PERFIL GLICÊMICO E LIPÍDICO, NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE INDIVÍDUOS COM DIABETES *mellitus* TIPO 2 / Camilla Lais Amaral; orientador, Edson Luiz da Silva - Florianópolis, SC, 2014.

168 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Nutrição.

Inclui referências

1. Nutrição. 2. Erva-mate. 3. Diabetes *mellitus*. 4. Função endotelial. 5. Inflamação. I. da Silva, Edson Luiz . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III. Título.

*Dedico este trabalho aos meus pais,
principais responsáveis por
esta conquista.*

AGRADECIMENTOS

A *Deus*, por me guiar e me agradecer diariamente ao longo desta trajetória.

Ao professor *Edson Luiz da Silva* pela confiança ao aceitar a tarefa de me orientar e pela oportunidade de, junto a ele, contribuir para a ciência da erva-mate. Por toda paciência em simplificar minhas dúvidas e angústias. Pela sabedoria, atenção e excelência em suas correções e sugestões. Por todos os estímulos para superação dos meus limites e para descobertas de minhas virtudes. Pelas incontáveis lições por ele transmitidas que servirão de inspiração para minha vida profissional e pessoal. Ao grande mestre, muito obrigada.

À minha família, em especial aos meus pais *Jorge e Laci*, meu porto seguro, que nunca me deixaram faltar nada e sempre me incentivaram a alcançar caminhos mais distantes.

À minha segunda mãe, *Goretti*, pelo apoio, confiança e por passar tanto amor e serenidade em seus abraços.

Ao meu namorado *Marcelo*, pelo companheirismo e carinho incessante, por naturalmente me fazer sorrir, por todo incentivo e compreensão nesta reta final.

Aos meus amigos que compreenderam minha ausência e a importância do mestrado para mim. Agradeço especialmente à *Janise* e à minha “irmã” *Lays Guimarães*, que me inspiram e sempre me motivam a ir mais longe.

Às minhas companheiras de mestrado *Daniela, Bruna, Thayz, Amanda Marreiro, Amanda Giustina, Adriana, Rafaela, Tábata, Martha* e *Morgana*, com quem pude dividir meus momentos de aflição e principalmente os de alegria ao longo destes dois anos. Sem elas, tudo seria mais difícil. Amizades que certamente não ficarão apenas nas lembranças do mestrado.

Aos meus colegas do Laboratório de Pesquisa em Lipídios, Antioxidantes e Aterosclerose: *Fernanda Casagrande, Tatiana, Heloísa, Antônio, Fernanda Alves, Alyne Cardoso, Thaisa e Vitor*, que pacientemente (e com muito bom humor) me ensinaram as técnicas e, por vezes, me acompanharam nas análises bioquímicas. Agradeço, principalmente, pelos momentos de desabafo, conversas e por tornarem minha rotina mais leve e divertida.

Aos colegas e mestres *Murilo Pereira* e *Maristela Padoin* pelo incentivo e por acreditarem, antes de mim, que esta realização seria possível.

Às enfermeiras do Hospital Universitário, em especial à *Cida* e à *Martinha*, que me acompanharam durante todas as coletas e atenderam prontamente nossos voluntários com muito carisma, cordialidade e competência.

Aos funcionários do Departamento de Análises Clínicas da UFSC, em especial ao *seu Ledenir* e à *Vanessa*, pela paciência durante o recrutamento dos voluntários e por diariamente me receberem com carinho e simpatia.

Aos doutores *Jamil Mattar Valente Filho* e *Tales de Carvalho*, e à equipe do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício, por oportunizarem a análise da função endotelial e pelo apoio no desenvolvimento deste trabalho.

Aos voluntários que participaram deste estudo e familiares, pelo esforço, dedicação e disciplina desde o recrutamento até o último dia de intervenção. Sem eles nada disto seria possível.

Aos membros da banca, por prontamente aceitarem o convite para contribuírem no aperfeiçoamento desta obra.

Aos mestres do curso de Nutrição do Centro Universitário Estácio de Sá, por me inspirarem a seguir a carreira da docência.

Ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, por possibilitar a concretização desta obra e aos professores deste, por todos os ensinamentos e vivências durante estes dois anos.

Aos Laboratórios de Bioquímica e de Imunologia do Hospital Universitário da UFSC e ao Laboratório de Bioquímica Clínica da Universidade Federal de Santa Maria, pelo auxílio nas análises.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal e Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudo.

À empresa Leão Júnior S/A, pelo fornecimento da erva-mate.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram para a realização desta conquista. Muito obrigada!

Camilla Lais Amaral

*“Pois ele bem sabe que a força e a saúde
Dependem apenas de um chá e da virtude
Que encerra uma cuia do bom chimarrão.”*

– Barcelos Penna

Efeito do chá mate (*Ilex paraguariensis*) no perfil glicêmico e lipídico, nos marcadores inflamatórios e na função endotelial de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2

RESUMO

A incidência de diabetes *mellitus*, particularmente do tipo 2 (DM2), tem crescido em todo o mundo. Sabe-se que a melhor estratégia para prevenir as complicações macrovasculares do DM2 é a redução da glicemia e dos demais fatores de risco cardiometabólico. Neste sentido, há crescente interesse na utilização de espécies vegetais com propriedades anti-hiperglicêmicas, hipocolesterolêmicas e anti-inflamatórias no tratamento adjuvante do DM2, como por exemplo, a erva-mate (*Ilex paraguariensis*). Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do consumo do chá mate tostado (*Ilex paraguariensis*), durante 60 dias, nos perfis glicêmico e lipídico, marcadores inflamatórios e na função endotelial de indivíduos com DM2. Participaram do estudo 32 indivíduos (19 homens e 13 mulheres), com idade entre 43 e 67 anos, diagnosticados com DM2 há $8,2 \pm 5,4$ anos (média \pm DP). Após período basal de 30 dias, os participantes ingeriram 1 litro de chá mate diariamente e amostras de sangue foram coletadas antes e após 30 e 60 dias para as análises de glicose, hemoglobina glicada, insulina, colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol, LDL pequena e densa (sd-LDL-colesterol) e marcadores inflamatórios (PCR-as, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , MCP-1). A função endotelial foi avaliada por meio da medida da dilatação arterial mediada por fluxo em aparelho de ultrassom. Foram avaliadas as medidas antropométricas, a pressão arterial e o perfil dietético durante o estudo. Além disto, foram verificados os efeitos agudos do chá mate na glicemia pós-prandial e na função endotelial. O consumo de chá mate promoveu redução significativa de 12,5 mg/dL, em média, na glicose de jejum sérica (7,2%) após 30 dias e de 21,1 mg/dL (11,1%) para 66% dos indivíduos após 60 dias ($p < 0,05$). Porém, não houve alteração na concentração de insulina e na resistência à insulina. Para 80% dos indivíduos, o chá mate reduziu significativamente a glicemia pós-prandial em 31,0% ($p = 0,034$). A ingestão diária do chá mate por 30 dias também promoveu diminuição significativa nas concentrações de colesterol total (14,1 mg/dL ou 6,8%, em média), LDL-c (14,6 mg/dL ou 10,4%) e não-HDL-c (20,3 mg/dL ou 11,7%). Após 30 e 60 dias, foi observada diminuição significativa nas concentrações de sd-LDL-c (13,6 mg/dL ou 22,0%, em média) e de triglicérides (21,5 mg/dL ou 12,8%, em média) e aumento na concentração de HDL-c (2,5 mg/dL ou 7,0%, em média). O consumo de chá mate promoveu, ainda, diminuição significativa nas concentrações de interleucina-6 (55,4%, em média),

Efeito do chá mate (*Ilex paraguariensis*) no perfil glicêmico e lipídico, nos marcadores inflamatórios e na função endotelial de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2

após 30 e 60 dias, e de PCR-as (37,5%) e de TNF- α (11,6%; $p < 0,05$) após 60 dias. Não foram encontradas alterações significativas na função endotelial. Entretanto, o chá mate promoveu aumento significativo de 72% na concentração de óxido nítrico após 60 dias de ingestão. Além disto, houve redução significativa na pressão arterial diastólica (4,1%) após 30 dias e na circunferência da cintura (1,8 cm; $p < 0,05$) após 60 dias de consumo de chá mate. Os participantes diminuíram a ingestão de calorias (15,6%), carboidrato (14,7%) e proteína (16,8%) após 60 dias de intervenção ($p < 0,05$). Os resultados indicaram que a ingestão de chá mate reduziu a hiperglicemia de jejum e pós-prandial, melhorou os parâmetros lipídicos, inclusive com diminuição das partículas sd-LDL mais aterogênicas, reduziu a inflamação subclínica e aumentou a concentração de óxido nítrico nos indivíduos com DM2. Com base nestes achados, sugere-se que a erva-mate pode ser importante adjuvante na prevenção das complicações do DM2.

Palavras-chave: Erva-mate, chá mate, *Ilex paraguariensis*, lipídios, marcadores inflamatórios, função endotelial, diabetes *mellitus* tipo 2

Effect of mate tea (*Ilex paraguariensis*) intake on glycemic and lipid profiles, inflammatory markers and endothelial function of type 2 diabetes *mellitus* individuals

ABSTRACT

The incidence of diabetes *mellitus*, particularly type 2 (T2DM), has increased-worldwide. It is well known that the best strategy to prevent macrovascular complications of T2DM is the reduction of glycemia and other cardiometabolic risk factors. Thus, there is a crescent interest to use vegetal species with anti-hyperglycemic, hypocholesterolemic, and anti-inflammatory properties in the adjuvant treatment of T2DM, such as yerba mate (*Ilex paraguariensis*). Therefore, the aim of this study was to assess the effect of mate tea (*Ilex paraguariensis*) consumption, during 60 days, in the glycemic and lipid profile, inflammatory markers, and endothelial function of T2DM individuals. Thirty-two subjects (19 men and 13 women), aged 43-67 years-old, who had T2DM diagnosis for 8.2 ± 5.4 y, participated of the study. After 30 days of baseline period, the participants ingested 1 liter of mate tea daily and blood samples were collected before and after 30 and 60 days for serum glucose, glycated hemoglobin, insulin, total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, small dense LDL (sd-LDL-cholesterol) and inflammatory biomarkers (hs-CRP, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , MCP-1) analyses. The endothelial function was measured by flow-mediated dilatation in ultrasound equipment. Anthropometric parameters, arterial pressure and nutritional profile were evaluated during the study. In addition, acute effects of mate tea on postprandial glucose and endothelial function were evaluated. Mate tea intake promoted significant decrease by 12.5 mg/dL (7.2%, in average) in fasting glucose levels after 30 days and 21.1 mg/dL (11.1%) for 66% of individuals after 60 days ($p < 0.05$). Nevertheless, there was no significant difference in the insulin levels and insulin resistance values. For 80% of subjects, mate tea reduced significantly the postprandial glucose by 31.0%, in average ($p = 0.034$). Daily intake of mate tea for 30 days also promoted a average decrease in the concentrations of total cholesterol (14.1 mg/dL, or 6.8%), LDL-c (14.6 mg/dL, or 10.4%), and non-HDL-c (20.3 mg/dL or 11.7%). After 30 and 60 days, occurred reduction in the levels of sd-LDL-c (13.6 mg/dL or 22.0%), triglycerides (21.5 mg/dL or 12.8%) and increased HDL-c levels (2.5 mg/dL or 7.0%). Mate tea consumption also promoted significant reduction of interleukin-6 levels after 30 and 60 days (55.4%, in average), and of hs-CRP (37.5%; $p < 0.05$) and TNF- α (11.6%; $p < 0.05$) after 60 days. No significant differences were found for endothelial function. However, mate tea intake promoted significant increase by 72% of nitric oxide

Effect of mate tea (*Ilex paraguariensis*) intake on glycemic and lipid profiles, inflammatory markers and endothelial function of type 2 diabetes *mellitus* individuals

concentration, after 60 days. In addition, we observed significant reduction in diastolic blood pressure (4.1%) after 30 days and waist circumference (1.8 cm; $p < 0.05$) after 60 days of mate tea consumption. The participants decreased consumption of energy (15.6%), carbohydrate (14.7%) and protein (16.8%) after 60 days of intervention ($p < 0.05$). The results indicated that the ingestion of mate tea decreased fasting and postprandial hyperglycemia, improved lipid parameters, including lowering the more atherogenic sd-LDL particles, decreased subclinical inflammation and increased nitric oxide levels in T2DM individuals. Based on these findings, it is suggested that yerba mate could be an important adjuvant in the prevention of T2DM complications.

Keywords: Yerba mate, mate tea, *Ilex paraguariensis*, lipids, inflammatory markers, endothelial function

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Metilxantinas presentes na <i>Ilex paraguariensis</i>	57
Figura 2. Ácidos fenólicos encontrados nas folhas da <i>Ilex paraguariensis</i>	58
Figura 3. Saponinas da <i>Ilex paraguariensis</i>	60
Figura 4. Concentração de glicose de jejum e HbA _{1C} no período basal e após a ingestão de chá mate.	89
Figura 5. Correlação entre a concentração de glicose de jejum e a variação na concentração da glicose e entre a concentração de HbA _{1C} e a variação de HbA _{1C}	90
Figura 6. Concentração de glicose no sangue capilar após refeição rica em carboidratos e ingestão de chá mate ou água (controle).	92
Figura 7. Variação percentual dos parâmetros do perfil lipídico e da sd-LDL em indivíduos com DM2 após a ingestão de chá mate	94
Figura 8. Imagens da mensuração da dilatação pré e pós oclusão arterial, por meio do exame <i>Ecodoppler</i>	97

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Protocolo experimental.....	70
Esquema 2. Fluxograma das etapas da pesquisa.	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos participantes no início do estudo.	86
Tabela 2. Variações nas medidas antropométricas e na pressão arterial após consumo de chá mate.	88
Tabela 3. Concentração de insulina e valores de resistência e sensibilidade à insulina antes e após o consumo de chá mate.	90
Tabela 4. Variações na concentração de parâmetros lipídicos após consumo de chá mate.	93
Tabela 5. Variações na concentração sérica de marcadores inflamatórios após a ingestão de chá mate.	95
Tabela 6. Valores da dilatação arterial mediada por fluxo e da concentração sérica de óxido nítrico antes e após o consumo de chá mate.	96
Tabela 7. Valores da dilatação arterial mediada por fluxo e da concentração sérica de óxido nítrico antes e após 60 minutos do consumo de chá mate.	98
Tabela 8. Variações no consumo dietético após o consumo de chá mate.	98

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acetil-coA	Acetil coenzima A
ADA	Associação Americana de Diabetes (do inglês, “ <i>American Diabetes Association</i> ”)
AGEs	Produtos Finais de Glicação Avançada (do inglês, “ <i>Advanced Glycation End-products</i> ”)
AGL	Ácidos Graxos Livres
ApoB	Apolipoproteína B
ATP	Adenosina Trifosfato (do inglês, “ <i>Adenosine Triphosphate</i> ”)
AUC	Área Sob a Curva (do inglês, “ <i>Area Under Curve</i> ”)
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CC	Circunferência da Cintura
CETP	Proteína de Transferência de Éster de Colesterol (do inglês, “ <i>Cholesteryl-Ester Transfer Protein</i> ”)
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CNS/MS	Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde
CT	Colesterol Total
DCCT	<i>Diabetes Control and Complication Trial</i>
DCV	Doença Cardiovascular
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
DP	Desvio Padrão
eNOS ou NOS III	Óxido Nítrico Sintase endotelial (do inglês, “ <i>endothelial Nitric Oxide Synthase</i> ”)
EPM	Erro Padrão da Média
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
ERNs	Espécies Reativas de Nitrogênio

FRAP	<i>Ferric Reducing Antioxdant Potential</i>
HbA _{1C}	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade (do inglês, “ <i>High-Density Lipoprotein</i> ”)
HDL-c	Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade (do inglês, “ <i>High-Density Lipoprotein cholesterol</i> ”)
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance</i>
HOMA-%S	<i>Homeostasis Model Assessment-Insulin Sensitivity</i>
HSL	Lipase Hormônio Sensível (do inglês, “ <i>Hormone Sensitive Lipase</i> ”)
HU	Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IKK-β	Inibidor da NF-κB quinase (do inglês, “ <i>Inhibitor of Nuclear Factor kappa-B Kinase</i> ”)
IL-1	Interleucina-1
IL-1β	Interleucina-1β
IL-1Ra	Receptor antagonista da Interleucina-1
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IL-12	Interleucina-12
IMC	Índice de Massa Corporal
iNOS ou NOS II	Óxido Nítrico Sintase induzida (do inglês, “ <i>inducible Nitric Oxide Synthase</i> ”)

IRS	Substrato do Receptor de Insulina (do inglês, “ <i>Insulin Receptor Substrate</i> ”)
JNK	<i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade (do inglês, “ <i>Low-Density Lipoprotein</i> ”)
LDL-c	Colesterol da Lipoproteína de Baixa Densidade (do inglês, “ <i>Low-Density Lipoprotein cholesterol</i> ”)
LDL-ox	LDL oxidada
LPL	Lipase Lipoproteica (do inglês, “ <i>Lipoprotein Lipase</i> ”)
LXR	Receptores X do Fígado (do inglês, “ <i>Liver X Receptors</i> ”)
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos-1 (do inglês, “ <i>Monocyte Chemotactic Protein-1</i> ”)
MMP-9	Metaloproteinase-9 de Matriz (do inglês, “ <i>Matrix metalloproteinase-9</i> ”)
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato (do inglês, “ <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i> ”)
NF-κB	Fator Nuclear <i>kappa</i> B (do inglês, “ <i>Nuclear Factor kappa B</i> ”)
NK	<i>Natural Killer</i>
nNOS ou NOS I	Óxido Nítrico Sintase neural (do inglês, “ <i>neuronal Nitric Oxide Synthase</i> ”)
NO	Óxido Nítrico (do inglês, “ <i>Nitric Oxide</i> ”)
NOS	Óxido Nítrico Sintase (do inglês, “ <i>Nitric Oxide Synthase</i> ”)
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONOO	Peroxinitrito
PA	Pressão arterial
PAI-1	Inibidor do Ativador de Plasminogênio-1 (do inglês, “ <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i> ”)

PCR	Proteína C Reativa
PCR-as	Proteína C Reativa de alta sensibilidade
PGE ₂	Prostaglandina E2
PPAR	Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissomo (do inglês, (“ <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i> ”))
PPAR γ	Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissomo Gama (do inglês, (“ <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma</i> ”))
PRR	Receptores de Reconhecimento Padrão (do inglês, (“ <i>Pattern Recognition Receptor</i> ”))
R3	Registro Alimentar de 3 dias
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SGLT1	Cotransportador da Glicose dependente de Sódio (do inglês, (“ <i>Sodium-dependent Glucose Cotransporters</i> ”))
sd-LDL	LDL pequena e densa (do inglês, (“ <i>small, dense-Low-Density Lipoprotein</i> ”))
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
Th1	Linfócito T auxiliar 1 (do inglês, (“ <i>T helper 1 Lymphocyte</i> ”))
Th2	Linfócito T auxiliar 2 (do inglês, (“ <i>T helper 2 Lymphocyte</i> ”))
TLR	Receptor <i>Toll Like</i> (do inglês, (“ <i>Toll Like Receptor</i> ”))
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa (do inglês, (“ <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i> ”))
TRL	Lipoproteína Rica em Triglicerídeos (do inglês, (“ <i>Triglyceride-Rich Lipoproteins</i> ”))
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
TPPTG	Teste Pós-Prandial de Tolerância à Glicose

TPTZ	2,4,6-tri(2-piridil)-s-triazina
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VCAM-1	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>
VET	Valor Energético Total
VLDL	Lipoproteína de Densidade Muito Baixa (do inglês, “ <i>Very Low-Density Lipoprotein</i> ”)
WHO	<i>World Health Organisation</i>

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	35
1.1 Hipótese	38
REVISÃO DE LITERATURA.....	39
2.1 Diabetes mellitus	41
2.1.1 Complicações decorrentes do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	42
2.1.2 Inflamação e função endotelial no diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	45
2.1.3 Alterações lipídicas no diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	51
2.1.4 Conduta terapêutica	53
2.2 Erva-mate (<i>Ilex paraguariensis</i>)	55
2.2.1 Compostos bioativos e atividades biológicas da erva-mate.....	56
2.2.2 Efeitos da erva-mate na função endotelial e no diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	60
OBJETIVOS.....	63
3.1 Geral	65
3.2 Específicos.....	65
MÉTODOS	67
4.1 Caracterização do estudo	69
4.2 Aspectos éticos.....	69
4.3 População do estudo.....	69
4.4 Protocolo experimental	70
4.5 Instrumentos e técnicas de coleta de dados	72
4.5.1 Anamnese clínico-nutricional e avaliação antropométrica	72
4.5.2 Aferição da pressão arterial.....	72
4.5.3 Avaliação do consumo alimentar.....	73
4.5.4 Controle da adesão dos participantes	73
4.5.5 Caracterização do chá mate (<i>Ilex paraguariensis</i>)	74
4.5.5.1 Quantificação dos fenóis totais	74
4.5.5.2 Quantificação da capacidade antioxidante total	74
4.5.5.3 Quantificação de compostos fenólicos	75
4.5.5.4 Quantificação das saponinas totais.....	75
4.5.5.5 Determinação de metilxantinas.....	76
4.5.6 Análises laboratoriais	76
4.5.6.1 Amostras biológicas	76
4.5.6.2 Perfil glicêmico.....	77
4.5.6.3 Perfil lipídico	78
4.5.6.4 Marcadores inflamatórios	78
4.5.6.4 Marcadores inflamatórios	78
4.5.7 Função endotelial.....	78
4.5.7.1 Dilatação mediada por fluxo	78

4.5.7.2 Óxido nítrico	79
4.6 Análise estatística	79
RESULTADOS	83
DISCUSSÃO	101
CONCLUSÕES	111
REFERÊNCIAS	115
APÊNDICES.....	143
APÊNDICE A: NOTA DE IMPRENSA.....	145
APÊNDICE B: TCLE	147
APÊNDICE C: ANAMNESE CLÍNICO-NUTRICIONAL	150
APÊNDICE D: REGISTRO ALIMENTAR DE TRÊS DIAS	153
APÊNDICE E: FORMULÁRIO DE REGISTRO DO CONSUMO DIÁRIO DE CHÁ MATE	160
ANEXO.....	165

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, o diabetes *mellitus* (DM) é considerado uma das grandes epidemias do século 21 e problema de saúde pública em todo o mundo, atingindo cerca de 382 milhões de pessoas (WHO, 2012; IDF, 2013), tanto nos países desenvolvidos como em desenvolvimento (SBD, 2011). O Brasil está em quarto lugar no *ranking* dos dez países com maior número de indivíduos entre 20 e 79 anos com diabetes *mellitus*, com 11,9 milhões de pessoas, e estimativa de aumentar para 19,2 milhões em 2035 (IDF, 2013).

O desenvolvimento de complicações crônicas decorrentes da doença ocorre devido às alterações micro e macrovasculares e estão associadas ao tempo de exposição à hiperglicemia (SBD, 2011). Segundo Blonde (2009), o controle glicêmico adequado diminui ou retarda a progressão de complicações micro e macrovasculares. Portanto, deve-se considerar que, além da hiperglicemia, a conduta terapêutica deve ter como alvo fatores de risco relacionados às doenças cardiovasculares, incluindo o sobrepeso e a obesidade, a hipertensão arterial sistêmica, a inflamação vascular e as dislipidemias.

Além da terapia medicamentosa, o tratamento nutricional objetiva reduzir o risco de desenvolvimento das complicações, mantendo as concentrações de glicose sanguínea nos limiares normais e, conseqüentemente, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos portadores de diabetes (PEGKLIDOU; NICOLAOU; DEMOPOULOS, 2010). A adoção de hábitos alimentares saudáveis, com o intuito de melhorar o perfil metabólico e o peso corporal para a manutenção dos perfis glicêmico e lipídico e valores de pressão arterial próximos dos valores de referência, é fundamental para o sucesso do tratamento da doença (ADA, 2014). Neste contexto, é crescente o número de pesquisas sobre o uso de espécies vegetais como adjuvantes no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), incluindo-se a erva-mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil.).

A erva-mate, planta originária da região subtropical da América do Sul, está presente na Argentina, Paraguai, Uruguai e Brasil (BASTOS et al., 2007; HECK; DE MEJIA, 2007). É popularmente usada como bebida estimulante, entretanto, com o crescente aumento de estudos sobre os efeitos biológicos da erva, diversos efeitos benéficos à saúde humana vêm sendo demonstrados em estudos *in vitro*, em animais e em seres humanos, como propriedades antioxidante, antiglicação, antiobesidade, anti-inflamatória, anti-hiperglicêmica, antiviral, hipocolesterolêmica, hepatoprotetora, estimulante do sistema nervoso

central, diurética e vasodilatadora (HECK; DE MEJIA, 2007; BASTOS et al., 2007; BRACESCO et al., 2011).

Em relação aos efeitos no diabetes *mellitus*, em estudo piloto realizado com a ingestão de chá mate tostado por indivíduos com pré-diabetes ou DM2, Klein et al. (2011) mostraram reduções significativas nos valores de hemoglobina glicada (HbA_{1c}), glicemia de jejum e melhora dos parâmetros do perfil lipídico. Em ratos, a erva-mate também diminuiu a glicemia de jejum (PEREIRA et al., 2012; KANG et al., 2012; JACOB, 2012). Além dos efeitos da erva-mate no metabolismo de lipídios e da glicose, Felippi (2005) demonstrou que extrato aquoso da *Ilex paraguariensis* melhorou a reatividade vascular em artérias de camundongos com aterosclerose, isto é, aumentou o vasorrelaxamento e a contração vascular, as quais estão comprometidas nos processos ateroscleróticos e no diabetes *mellitus* (AVOGARO, et al., 2011; SBD, 2011). Foi demonstrado também que administração de erva-mate modulou a resposta inflamatória em ratos submetidos à dieta hiperlipídica (JACOB, 2012; PIMENTEL et al., 2013; CARMO et al., 2013).

Neste sentido, levando-se em consideração as inúmeras propriedades benéficas da erva-mate e, particularmente, o potencial efeito anti-hiperglicêmico, hipolipêmico, vasorrelaxante e anti-inflamatório, fundamenta-se a realização do presente estudo em indivíduos com DM2, para verificar o efeito da ingestão de chá mate no perfil glicêmico e lipídico, nos mediadores inflamatórios e na função endotelial, visto que estes desfechos estão interligados e compõem a patogênese do DM2.

1.1 Hipótese

O chá mate (*Ilex paraguariensis*) melhora os perfis glicêmico e lipídico, a função endotelial e modula mediadores inflamatórios de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2.

CAPÍTULO 2

REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Diabetes *mellitus*

O diabetes *mellitus* (DM) é um conjunto de doenças metabólicas caracterizado por defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina, ou ambas as causas, que resultam em hiperglicemia. A hiperglicemia crônica que ocorre no DM tem associação com lesões, disfunção e insuficiência em diferentes órgãos, principalmente nos olhos (retina), rins, nervos e vasos sanguíneos (ADA, 2014).

Atualmente, o diabetes *mellitus* é considerado uma das grandes epidemias do século 21 e problema de saúde pública em todo o mundo, tanto nos países desenvolvidos como em desenvolvimento (SBD, 2011). Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF), atualmente 382 milhões de pessoas no mundo são diabéticas e cerca de 5,1 milhões de mortes no mundo são devidas ao DM (IDF, 2013). Recentemente, a IDF classificou os dez países com maior número de indivíduos entre 20 e 79 anos com DM e realizou uma estimativa para 2035. O Brasil encontra-se em quarto lugar, com 11,9 milhões de indivíduos com DM, ficando atrás dos Estados Unidos, Índia e China. Em 2035, estima-se que o Brasil estará com 19,6 milhões de portadores de DM (IDF, 2013).

Segundo dados do Vigitel (2011), a prevalência de adultos que referiram diagnóstico médico prévio de DM nas capitais do Brasil variou de 2,7% em Palmas e 7,3% em Fortaleza. Entre os homens, as maiores frequências foram observadas nas cidades de Fortaleza (8,3%), Rio de Janeiro (7,3%) e São Luís (5,7%); e as menores, em Palmas (1,9%), Curitiba (3,2%) e Manaus (3,4%). No sexo feminino, o diagnóstico de DM foi mais frequente em Vitória (8,6%), Campo Grande (7,1%) e Porto Alegre (7,0%); e menos frequente em Palmas (3,6%), São Luís (3,8%) e Boa Vista (4,1%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). O envelhecimento populacional, avanços terapêuticos e tecnológicos no tratamento da doença e, principalmente, o estilo de vida caracterizado por hábitos físicos e alimentares que predispõem o acúmulo de gordura corporal, contribuem para os crescentes dados epidemiológicos atuais (SBD, 2011).

Segundo a *American Diabetes Association* (ADA), o DM pode ser clinicamente classificado em quatro categorias: DM tipo 1 (autoimune ou de causa idiopática); DM tipo 2 (DM2); DM gestacional; e outros tipos específicos de DM. Dentre os sintomas clássicos de DM,

destacam-se poliúria, polidipsia, perda de peso, em alguns casos polifagia e visão turva (ADA, 2014).

O DM2 é caracterizado pela resistência à ação da insulina e resposta inadequada de secreção compensatória de insulina. O grau de hiperglicemia suficiente para causar alterações funcionais e patológicas em diversos tecidos, mas sem sintomas clínicos, pode estar presente por um longo período de tempo antes do DM ser detectado. Este tipo de DM abrange aproximadamente 90 a 95% dos casos de indivíduos portadores de DM que dispensam insulina exógena para sobrevivência (ADA, 2014).

O DM pode ser diagnosticado por diferentes análises laboratoriais. De acordo com a ADA (2012) e a SBD (2011), estão entre os critérios para diagnóstico de DM: valor igual ou superior a 6,5% de hemoglobina glicada A1C (HbA_{1C}); glicemia de jejum (de oito horas) maior ou igual a 126 mg/dL; teste oral de tolerância à glicose (TOTG), o qual utiliza amostra de sangue coletada duas horas após a ingestão de 75 g de glicose anidra, com valor de glicemia igual ou maior que 200 mg/dL e; glicemia ao acaso \geq 200 mg/dL com sintomatologia de diabetes *mellitus*. Há, ainda, indivíduos que são referidos como pré-diabéticos, ou com risco aumentado de desenvolver DM, os quais apresentam HbA_{1C} entre 5,7 e 6,4%, glicemia de jejum entre 100 e 126 mg/dL ou com valores de TOTG de 140 a 199 mg/dL (ADA, 2014).

2.1.1 Complicações decorrentes do diabetes *mellitus* tipo 2

O desenvolvimento de complicações crônicas decorrentes do DM2 ocorre devido a alterações micro e macrovasculares e estão associadas ao tempo de exposição à hiperglicemia (SBD, 2011). Dentre estas, estão incluídas a retinopatia com perda da visão; nefropatia levando à insuficiência renal; neuropatia periférica com risco de úlceras, amputações e articulações de Charcot; neuropatia autonômica causando alterações geniturinárias, gastrointestinais e cardiovasculares, além de disfunção sexual (ADA, 2014).

O risco de desenvolver doenças microvasculares como resposta à hiperglicemia é maior do que o desenvolvimento de desfechos macrovasculares (STRATTON et al., 2000). Dentre as complicações microvasculares, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) destaca a retinopatia diabética como a mais comum, abrangendo 60% dos casos de indivíduos com DM2 (SBD, 2009). Considerada como complicação

tardia e principal causa de cegueira em pessoas entre 16 e 64 anos, a retinopatia é geralmente encontrada após 20 anos de doença. A gravidade da retinopatia diabética aumenta no decorrer do processo patogênico do DM2, com o desequilíbrio da glicemia (SBD, 2009).

Pequena quantidade de albumina presente na urina, denominada microalbuminúria, representa o estágio inicial da nefropatia diabética, ao passo que a macroalbuminúria (ou proteinúria) é o estágio mais avançado da doença (SBD, 2009). No *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS 64), verificou-se tendência para aumento do risco de morte cardiovascular com a evolução do quadro da nefropatia em portadores de DM2. A progressão de microalbuminúria ocorreu à taxa de 2% ao ano, atingindo 25% dos indivíduos dez anos após o diagnóstico de DM2 (ADLER et al., 2000). Com base nos resultados de estudo semelhante realizado anteriormente (UKPDS 35), 1% de redução na hemoglobina glicada (HbA_{1C}) foi associada com a queda de 21% no risco de mortes relacionadas ao DM, 37% por complicações microvasculares e 14% por infarto do miocárdio (STRATTON et al., 2000).

Dessa forma, o controle intensivo da glicemia iniciado no momento do diagnóstico está associado com baixo risco de doença microvascular e infarto do miocárdio (HOLMAN et al., 2008). Entretanto, alguns estudos mostraram que não foram encontrados benefícios na terapia intensiva de redução de glicose sobre a mortalidade por causas cardiovasculares em adultos com DM2 (BOUSSAGEON et al., 2011), tampouco nos desfechos microvasculares. Porém, a terapia anti-hiperglicêmica retardou a presença de albuminúria, neuropatia e algumas alterações na visão (ISMAIL-BEIGI, 2010).

Segundo Blonde (2009), o controle glicêmico pode diminuir ou retardar a progressão de complicações microvasculares. No entanto, deve-se considerar que, além da hiperglicemia, a conduta terapêutica deve ter como alvo fatores de risco relacionados às doenças cardiovasculares, incluindo excesso de peso, hipertensão, inflamação vascular e dislipidemia.

A principal causa de morbidade e mortalidade em portadores de DM2 são as doenças cardiovasculares (DCV), cujos fatores de risco coexistem com aqueles fatores de DM, apesar de o diabetes *mellitus* por si só conferir risco independente (ADA, 2014). De acordo com Valko et al. (2007), a resistência à insulina, a diminuição da tolerância à glicose e o DM estão associados com risco elevado de DCV. O estresse oxidativo, a disfunção endotelial e a dislipidemia são alguns dos principais mecanismos fisiopatológicos para o desenvolvimento do processo

aterogênico e responsáveis pelo aumento deste risco (SBD, 2011). A aterosclerose é uma das complicações macrovasculares mais frequente em indivíduos com DM2, ocorrendo de maneira mais precoce e grave comparada a indivíduos não portadores de DM2. (SBD, 2009). Dessa forma, o infarto do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC) constituem as principais causas de morte em portadores de DM2 (HINK et al., 2003).

No estudo observacional UKPDS 36, Adler et al. (2000) verificaram que o risco de complicações em indivíduos com DM2 foi fortemente associado à pressão arterial elevada. Quanto mais baixos os valores da pressão arterial, menor o risco de complicações. Em média, a redução de cada 10 mmHg na pressão arterial sistólica foi associada com a diminuição de 11% de infartos do miocárdio, 13% de complicações microvasculares e 15% no risco de morte relacionada com DM.

A neuropatia periférica também é uma complicação comum do DM. Usualmente é subdividida em neuropatia focal ou multifocal, incluindo amiotrofia diabética e polineuropatias simétricas (VINIK; CASEOLLINI, 2013). O dano na função vascular periférica e/ou no sistema nervoso central é considerado fator de risco para a dor neuropática em indivíduos portadores ou não de DM2. Se a dor se torna crônica e é tratada inadequadamente, os indivíduos costumam apresentar ansiedade, depressão, alterações no comportamento e distúrbios do sono (VINIK; CASEOLLINI, 2013).

O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT, 1995) relatou redução de 64% no desenvolvimento de neuropatia clínica confirmada em indivíduos que realizaram terapia intensiva de diabetes *mellitus*, após cinco anos de diagnóstico da doença. Além do controle glicêmico, a incidência de neuropatia está associada com riscos cardiovasculares modificáveis, incluindo alta concentração de triglicerídeos, índice de massa corporal (IMC) elevado, tabagismo e hipertensão (TESFAYE et al., 2005). Sendo assim, diversos estudos apontam a hiperglicemia persistente como causa principal das complicações desenvolvidas no DM (DCCT, 1995; UKPDS 35, 2000; VALKO et al., 2007; ACCORD, 2010). Dentre as alterações bioquímicas irreversíveis que ocorrem diretamente como resultado da hiperglicemia crônica, destaca-se a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs – do inglês, “*Advanced Glycation End-products*”) (VLASSARA; PALACE, 2002). Os AGEs são grupos de moléculas que surgem a partir de glicações e rearranjos não enzimáticos entre carboidratos e proteínas, lipídios ou DNA, promovendo

modificação química e ligações cruzadas nestes, afetando a estrutura e função e contribuindo gradualmente para o declínio da função tecidual e para a patogênese das complicações decorrentes do DM (BUCALA et al., 1995; JAKUŠ; RIETBROCK, 2003; GOLDIN et al., 2006; VALKO, et al., 2007).

As proteínas modificadas por glicação são formadas a partir da reação covalente entre um grupamento amina dos aminoácidos (como a lisina e arginina) e o grupamento cetona dos carboidratos (glicose, frutose, ribose) gerando, assim, a base Schiff e em seguida, produtos Amadori, sendo que a HbA_{1C} e a frutossamina são os principais marcadores laboratoriais das proteínas glicadas (JAKUŠ; RIETBROCK, 2003). Os AGEs têm uma gama de efeitos químicos, celulares e teciduais e agem como mediadores não apenas em complicações do diabetes *mellitus*, no qual a glicação ocorre de maneira avançada e precoce, mas também fisiologicamente associado a mudanças no processo de envelhecimento (VLASSARA; PALACE, 2002; JAKUŠ; RIETBROCK, 2003; GOLDIN et al., 2006). Alguns tipos celulares são mais suscetíveis à formação de AGEs em indivíduos com DM2, como ocorre nos eritrócitos e nas células do fígado e rins (VALKO, et al., 2007). Goldin et al. (2006) destacaram, ainda, que os AGEs se acumulam na parede dos vasos, onde podem alterar a estrutura e função celular, além de reduzir a biodisponibilidade e atividade do óxido nítrico (NO - do inglês, “*Nitric Oxide*”) derivado de endotélio, implicando assim, em complicações macro e microvasculares do DM. Esta redução da atividade do NO causa prejuízos no processo de vasodilatação, podendo representar importante mecanismo para o desenvolvimento de complicações do DM (BUCALA; TRACEY; CERAMI, 1991; POTENZA et al., 2009).

2.1.2 Inflamação e função endotelial no diabetes *mellitus* tipo 2

O óxido nítrico (NO) é um radical livre sintetizado a partir do aminoácido L-arginina por células endoteliais vasculares, fagócitos e outros tipos de células (HALLIWELL, 2005; MULLER; MORAWIETZ, 2009; KAMPOLI et al., 2011). A reação para a produção de NO é catalisada pela enzima óxido nítrico sintase (NOS), a qual possui três isoformas: NOS I ou neural (nNOS - do inglês, “*Neuronal Nitric Oxide synthase*”), NOS II ou induzida (iNOS - do inglês, “*Inducible Nitric Oxide synthase*”) e NOS III ou endotelial (eNOS - do inglês, “*endothelial Nitric Oxide Synthase*”)

(BRUCKDORFER, 2005; NAPOLI et al., 2006). O NO promove efeitos na transmissão neural, bem como na plasticidade sináptica do sistema nervoso central (VALKO et al., 2007) e na pressão sanguínea (HALLIWELL, 2005). No meio extracelular, o NO reage com oxigênio e água para formar ânions nitrito e nitrato. As espécies reativas de oxigênio (EROs) podem diminuir o efeito do NO inativando-o diretamente ou oxidando locais em que este reage com proteínas (VALKO et al., 2007).

As células endoteliais desempenham importante papel na manutenção da homeostase cardiovascular. Além de promover barreira física para a difusão de macromoléculas do lúmen sanguíneo para o espaço intersticial, o endotélio secreta diversos mediadores que regulam a agregação plaquetária, a inflamação, a coagulação, a fibrinólise e o tônus vascular (HINK et al., 2003; AVOGARO, et al., 2011). Alguns destes mediadores podem, alternativamente, mediar a vasoconstrição, como a endotelina-1 e o tromboxano A₂, ou a vasodilatação, como o NO. O óxido nítrico é o principal contribuinte para relaxamento dependente de endotélio nas artérias (SAVOIA; SCHIFFRIN, 2006; NAPOLI et al., 2006; AVOGARO, et al., 2011).

Assim, o termo “disfunção endotelial” refere-se à condição na qual o endotélio perde algumas propriedades, como a tendência para promover vasodilatação, fibrinólise e antiagregação, e induz à inflamação por meio de interações com leucócitos (SAVOIA; SCHIFFRIN, 2007; AVOGARO et al., 2011; KAMPOLI et al., 2011). Vale notar que a diminuição da biodisponibilidade de NO ocorre precocemente no desenvolvimento da aterosclerose (NASEEM, 2005; NAPOLI et al., 2006). O excesso de radicais livres no tecido vascular contribui para a disfunção endotelial e também determina o prognóstico de agravamento em indivíduos com fatores de risco cardiovasculares (HINK et al., 2003), sendo considerado mecanismo chave para o desenvolvimento de DCV, resistência à insulina e DM (CERIELLO; MONTZ, 2004).

A ativação de células endoteliais a partir da expressão elevada de moléculas de adesão de leucócitos e quimiocinas recrutadoras de células inflamatórias na parede das artérias contribui para o início do desenvolvimento da aterosclerose (LIBBY, 2008). A hipertensão arterial, o tabagismo, a obesidade, as dislipidemias e a resistência insulínica, em associação com moléculas de adesão (*Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1); *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (VCAM-1); E-selectina; P-selectina), são potenciais desencadeadores da disfunção endotelial (LIBBY, 2008; KAMPOLI et al., 2011). A

inflamação não apenas promove o processo de lesão no endotélio, como também a progressão e a ruptura da placa aterosclerótica (SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006; LIBBY, 2008).

Concentrações elevadas de glicose estão associadas com a disfunção endotelial *in vitro* (SONGA et al., 2009; CHURDCHOMJAN et al., 2010; GERÖ et al., 2013) e *in vivo* (KIM et al., 2003; XIANG et al., 2008; DE HAAN; COOPER, 2011). Os mecanismos envolvidos neste quadro incluem o aumento da degradação de NO secundária à produção de ânion superóxido e diminuição da expressão e/ou atividade do NO e da eNOS (HINK et al., 2003). A atividade da eNOS é regulada pela insulina, indicando que a resistência à insulina pode ser um dos principais fatores associados à disfunção endotelial na obesidade e no DM (KAMPOLI et al., 2011).

Citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α , do inglês, “*Tumor Necrosis Factor-alpha*”) e a interleucina-6 (IL-6), estão envolvidas na síntese de peroxinitrito (ONOO) por aumentar a atividade da enzima iNOS e a síntese de NO, o qual, quando produzido em grande quantidade reage com o ânion superóxido para formar o ONOO (COLEMAN, 2001; NAPOLI et al., 2006). O ONOO é capaz de modificar proteínas por diversas maneiras, por meio da oxidação de tióis e nitração de aminoácidos aromáticos. Além disto, a nitração de proteínas está associada com uma série de desordens inflamatórias, inclusive com o desenvolvimento de aterosclerose e DM2 (COLEMAN, 2001; BRUCKDORFER, 2005).

A dieta pode influenciar a atividade da iNOS. Em cultura de células (PUANGPRAPHANT; DE MEJIA, 2009) e em ratos, a erva-mate tostada modulou a resposta inflamatória pela inibição da iNOS, via fator nuclear *kappa* B (NF- κ B - do inglês, “*Nuclear Factor kappa B*”) (ARÇARI et al., 2011; DARTORA et al. 2013). Outros compostos fitoquímicos (MURAKAMI; OHIGASHI, 2007) e alimentos também são conhecidos por promover supressão desta enzima, como a curcumina (BENGMARK, 2006; MENON; SUDHEER, 2007), o resveratrol (ZHANG et al., 2013) e vegetais da família das brássicas (repolho, brócolis, couve de Bruxelas) (KIM et al., 2003).

Durante a última década, algumas hipóteses foram propostas para explicar a patogênese do DM2 relacionada ao estado subclínico de inflamação crônica. A inflamação é uma resposta adaptativa aguda, provocada como componente principal de reparação de tecidos para lidar com lesões e infecções microbianas (KING, 2008; BADAWI et al., 2010). Duas vias sinalizadas por fatores de transcrição estão relacionadas com efeitos pró-inflamatórios na obesidade e resistência à

insulina: o NF- κ B, ativado pelo inibidor da NF- κ B quinase β (IKK- β - do inglês, “*Inhibitor of Nuclear Factor kappa-B Kinase*”), e a *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) (KAMPOLI et al., 2011). Estas vias são ativadas e reguladas pelos mesmos estímulos pró-inflamatórios, incluindo citocinas, e por receptores de reconhecimento padrão (PRR - do inglês, “*Pattern Recognition Receptor*”), como os receptores de produtos de glicação avançada e receptores *Toll Like* (TLR) (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005; SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006; KAMPOLI et al., 2011).

As vias inflamatórias podem ser ativadas por mediadores extracelulares, como citocinas e lipídios, ou por estresse oxidativo intracelular, como o estresse no retículo endoplasmático e excesso de produção de EROs pela mitocôndria (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005). Os antagonistas das vias inflamatórias são fatores de transcrição das famílias de receptores ativados por proliferador de peroxissomo (PPAR – do inglês, “*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*”) e receptores X do fígado (LXR - do inglês, “*Liver X Receptors*”), os quais promovem transporte e metabolismo de nutrientes. Por exemplo, a via PPAR γ é anti-inflamatória e promove efluxo do colesterol dos macrófagos e do estoque de lipídios nos adipócitos (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005).

A hiperglicemia crônica, acompanhada pela produção excessiva de AGEs, estimula a formação de EROs e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) por meio de diversas vias, como fosforilação oxidativa, ativação das enzimas nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH - do inglês, “*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*”) oxidase e NOS. Esta série de reações ocorre por meio da ativação do NF- κ B com produção de citocinas inflamatórias (SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006; SBD, 2009), indicando que o aumento do estresse oxidativo pode ser uma das principais causas de complicações do DM induzidas pelo excesso de glicose no sangue (VALKO et al., 2007).

Sob condições normais, os adipócitos armazenam lipídios, regulando a homeostase metabólica e função dos macrófagos na resposta inflamatória. Na obesidade, há infiltração de macrófagos no tecido adiposo e produção de citocinas pelos adipócitos, caracterizando o estado de inflamação crônica de baixo grau (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005).

Os lipídios *per se* participam da regulação metabólica e inflamatória (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005). Após os ácidos graxos serem captados pelos músculos e fígado, são transformados em

acetil-coenzima A (acetil-coA) e, assim, oxidados na mitocôndria para a geração de adenosina trifosfato (ATP - do inglês, “*Adenosine Triphosphate*”). Quando presentes em excesso, as moléculas de acetil-coA são metabolizadas em diacilgliceróis e ceramidas, promovendo resistência à insulina, pois induzem à fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS - do inglês, “*Insulin Receptor Substrate*”) em serina (SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006; FÈVE; LEE et al., 2006; BASTARD, 2009; GALBO et al., 2013) e participam da regulação de apoptose e ativação das vias NF- κ B e a JNK (SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006).

Sugere-se que concentrações anormais de quimiocinas liberadas pela expansão do tecido adiposo na obesidade, ativam monócitos e aumentam a secreção de adipocinas pró-inflamatórias (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005; BADAWI et al., 2010). A liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , interleucina-1 β (IL-1 β) e IL-6, bloqueiam as principais cascatas de sinalização da insulina, promovendo ruptura na ação e na homeostase insulínica (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005; BADAWI et al., 2010).

O TNF- α é uma citocina inflamatória primária, secretada por diversos tipos celulares envolvidos na inflamação (células endoteliais, células do músculo liso e macrófagos). Indivíduos com risco elevado de eventos cardiovasculares possuem, persistentemente, concentrações plasmáticas elevadas deste mediador (SAVOIA; SCHIFFRIN, 2006). Em modelos experimentais, a superprodução de TNF- α no tecido adiposo é característica importante da obesidade e contribui expressivamente para a resistência à insulina (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005).

A família de ligantes e receptores da interleucina-1 (IL-1) está associada com inflamação, sendo a IL-1 β considerada alvo terapêutico primário por mediar condições inflamatórias nas ilhotas pancreáticas, causando assim, a patogênese do DM2. A gravidade da inflamação das ilhotas reflete no equilíbrio entre IL-1 β e o respectivo receptor antagonista (IL-1Ra) (DINARELLO; DONATH; MANDRUP-POULSEN, 2010). Em infecções, lesões e respostas imunológicas, a IL-1 β induz a produção de outras citocinas e quimiocinas de células epiteliais e endoteliais (DINARELLO; DONATH; MANDRUP-POULSEN, 2010).

Secretada por linfócitos Th2 (do inglês, “*T helper 2 Lymphocyte*”), basófilos e mastócitos, a interleucina-4 (IL-4) exerce funções pleiotrópicas, como proliferação dos linfócitos B e indução da diferenciação do Th2 (NELMS et al., 1999). A ação anti-inflamatória da

IL-4 deve-se à capacidade de supressão das respostas Th1 (do inglês, “*T helper 1 Lymphocyte*”) e à proteção contra patógenos intracelulares (BIEDERMANN; RÖCKEN, 2005). Além disto, a IL-4 participa da regulação dos metabolismos glicêmico e lipídico, promovendo maior sensibilidade à insulina e tolerância à glicose e inibindo a deposição de lipídios no tecido adiposo (CHANG et al., 2012) ao diminuir a diferenciação de adipócitos e promover a lipólise em adipócitos maduros (TSAO et al., 2014).

A IL-6 atua tanto como citocina pró-inflamatória quanto anti-inflamatória. É secretada pelos linfócitos T e pelos macrófagos para estimular a resposta imune diante de condições inflamatórias (KAMPOLI et al., 2011). Na inflamação sistêmica, as células endoteliais, fibroblastos e monócitos/macrófagos são as principais fontes desta interleucina, em resposta a diferentes estímulos. A IL-6 está envolvida nas respostas de fase aguda, hematopoiese e inflamação, promovendo proliferação e diferenciação de linfócitos e produção de anticorpos (AKDIS et al., 2011).

A interleucina-10 (IL-10) tem ação anti-inflamatória e é importante reguladora de diversos fatores da resposta imunológica, como a inibição da expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e receptores de quimiocinas. Produzida pelos monócitos, linfócitos T e B, células *natural killer* (NK) e células fagocíticas, a IL-10 limita a infiltração leucocitária, inflamação e lesões na pele causadas pela exposição crônica à radiação ultravioleta (AKDIS et al., 2011). Baixa concentração desta citocina é considerada fator de risco para o DM2, pois desempenha papel chave na inibição de citocinas inflamatórias, como a interleucina-12 (IL-12) (YAGHINI et al., 2011).

As citocinas também são responsáveis por desencadear a síntese de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e a haptoglobina. A síntese destas proteínas ocorre no fígado por estímulo de citocinas da resposta imunológica inata, em especial a IL-1, IL-6 e o TNF- α (PICKUP, 2004; CALABRÒ; GOLIA; YEH, 2009). A síntese elevada destas substâncias caracteriza estágios iniciais (pré-clínicos) de DM2 e aumenta a medida que a doença progride (BADAWI et al., 2010). A PCR também é produzida pelas células da parede vascular em resposta a diversos estímulos inflamatórios, diminuindo a expressão de eNOS e a atividade de células endoteliais (SINGH et al., 2007). Quando presente em concentração elevada no sangue, mas detectada somente por método ultrasensível, ou de alta sensibilidade (PCR-as), a PCR está associada à aterosclerose e doença cardiovascular (CALABRÒ; GOLIA; YEH,

2009; MUGABO; LI; RENIER, 2010), sendo fator de risco independente para o desenvolvimento de DM2 em indivíduos hipertensos (WENG et al., 2010).

Vale destacar que a homeostase metabólica e nutricional é importante fator para manter a função imune eficaz e o organismo saudável (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005). Estratégias terapêuticas tornam-se necessárias para a prevenção e atenuação do quadro inflamatório, bem como complicações decorrentes das doenças crônicas relacionadas ao DM.

2.1.3 Alterações lipídicas no diabetes mellitus tipo 2

Um dos fatores de risco chave para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em portadores de DM é a dislipidemia (CHEHADE; GLADYSZ; MOORADIAN, 2013). Anormalidades lipídicas comumente presentes no DM2 incluem principalmente hipertrigliceridemia (MUAČEVIĆ-KATANE; REINER, 2011), diminuição de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c - do inglês, "*High-Density Lipoprotein-cholesterol*") (GOLDBERG, 2001; QI et al., 2012) e aumento de partículas pequenas e densas de lipoproteína de baixa densidade (sd-LDL - do inglês, "*small, dense-Low-Density Lipoprotein*") (CHEHADE; GLADYSZ; MOORADIAN, 2013).

O quadro de hiperglicemia crônica e defeitos na ação da insulina podem levar a alterações nas lipoproteínas plasmáticas em indivíduos com DM. Diversos fatores são responsáveis por desencadear a dislipidemia diabética, dentre estes, efeitos da deficiência de insulina ou resistência à insulina que aumentam a produção da apolipoproteína B (apoB)-100 no fígado, diminuem a atividade da enzima lipase lipoproteica (LPL - do inglês, "*Lipoprotein Lipase*"), aumentam a ação da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP - do inglês, "*Cholesteryl Ester Transfer Protein*") e comprometem ações periféricas da insulina nos tecidos adiposo e muscular (GOLDBERG, 2001).

A LPL tem grande influência no catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TRLs), utilizando a apolipoproteína C-II na superfície das partículas para hidrolisar os triglicerídeos a ácidos graxos que são, inicialmente, captados pelos tecidos adiposo e muscular e o restante é transportado ao fígado ligado à albumina (DE MAN et al., 1996; GOLDBERG, 2001). No tecido adiposo, a principal enzima responsável pela hidrólise dos triglicerídeos em ácidos graxos é a lipase

hormônio sensível (HSL - do inglês, “*Hormone Sensitive Lipase*”), a qual normalmente é inibida pela insulina (MUAČEVIĆ-KATANE; REINER, 2011).

A deficiência ou resistência à ação da insulina também podem aumentar a síntese hepática de apoB (GOLDBERG, 2001), principal componente proteico das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL - do inglês, “*Very Low-Density Lipoprotein*”) e LDL, que implica no aumento da concentração destas lipoproteínas no plasma. Nos estágios mais avançados do DM, quando há resistência à insulina ou quando a secreção de insulina está diminuída, os ácidos graxos livres (AGLs) são liberados em grande quantidade do tecido adiposo seguidos por elevada produção de glicose e triglicerídeos e secreção de VLDL. Além disto, os AGLs reduzem a sensibilidade à insulina nos músculos, inibindo a captação de glicose mediada por insulina. Por outro lado, o aumento da concentração de glicose e, de certa forma, dos AGLs, aumenta a secreção de insulina levando à hiperinsulinemia (MUAČEVIĆ-KATANE; REINER, 2011). Qualquer que seja a base molecular ou ambiental para a resistência à insulina no tecido adiposo, o resultado é absorção reduzida de AGL por células adiposas e/ou elevada liberação de AGL a partir dos adipócitos, aumentando assim a disponibilidade destes ao fígado (GINSBERG, 2000).

As partículas de LDL podem ser oxidadas por EROs nas células vasculares, como monócitos, macrófagos e células musculares lisas, contribuindo para a formação de células espumosas no processo aterosclerótico. A LDL modificada oxidativamente pode agir nestas células espumosas influenciando atividades celulares, como proliferação, diferenciação, apoptose e mobilização. Os componentes tóxicos da LDL oxidada (LDL-ox) incluem aldeídos e peróxidos lipídicos, cujos efeitos são mediados principalmente por receptores de membrana (YANG; MOHAMED; ZHOU, 2012).

Devido à elevação da concentração de triglicerídeos, tanto em partículas de VLDL quanto nos quilomícrons, estas permanecem na circulação por longos períodos, caracterizando a hipertrigliceridemia, que permite o aumento da troca de moléculas de triglicerídeos por ésteres de colesterol na LDL e HDL. A CETP facilita o transporte de ésteres de colesterol, coletando triglicerídeos das VLDL e quilomícrons e trocando-os por éster de colesterol das HDL e LDL (MUAČEVIĆ-KATANE; REINER, 2011). Assim, aumenta a concentração de partículas de HDL e LDL enriquecidas em triglicerídeos no plasma. O produto final deste processo, após a hidrólise dos triglicerídeos pela lipase hepática, é a formação de partículas de HDL, LDL e sd-LDL. A

HDL pequena e densa é mais facilmente catabolizada e eliminada da circulação pelos rins, contribuindo para os baixos valores de HDL-colesterol, característicos de indivíduos com DM2. As sd-LDL apresentam afinidade diminuída pelo receptor de LDL, permanecendo mais tempo no plasma. Além disto, as sd-LDL são mais hábeis para penetrar na parede das artérias e suscetíveis à oxidação, acelerando, desta maneira, o processo aterogênico (DE MAN et al., 1996; MUAČEVIC-KATANE; REINER, 2011).

Neste sentido, a resistência à insulina não é apenas deficiência na captação de glicose em resposta à insulina, e sim uma síndrome de múltiplas facetas que aumenta substancialmente o risco de doença cardiovascular. A desregulação do metabolismo lipídico desempenha papel central na fisiopatologia da síndrome de resistência à insulina (GINSBERG, 2000).

2.1.4 Conduta terapêutica

Segundo a ADA (2012), a intervenção realizada logo após o diagnóstico do DM2 inclui medicamentos hipoglicemiantes em combinação com mudanças no estilo de vida (terapia nutricional e prática de exercício físico) e outros agentes adicionais que contribuem para o controle dos níveis glicêmicos. Além do apoio familiar, o tratamento deve ser realizado com o auxílio de equipe multiprofissional, composta por médicos, enfermeiros, psicólogos, nutricionistas, entre outros profissionais da saúde. Neste contexto, é essencial que o paciente portador de DM2 assuma papel ativo no tratamento, adotando hábitos alimentares saudáveis com o intuito de melhorar o perfil metabólico e peso corporal para que haja manutenção dos perfis glicêmico e lipídico e valores de pressão arterial próximos ou dentro dos valores de referência (ADA, 2014).

Hábitos alimentares e estilo de vida inadequados, bem como fatores ambientais são elementos chave para a progressão do DM. Para que as intervenções terapêuticas tenham efeito prolongado nos fatores de risco e na saúde em geral, é fundamental a mudança ambiental onde a doença se desenvolve. Alterações nos padrões dietéticos, redução da prática de atividade física, influência da publicidade e globalização das dietas, promovem impacto negativo em termos de fatores de risco (WHO, 2003; PEGKLIDOU; NICOLAOU; DEMOPOULOS, 2010). Assim, o tratamento nutricional objetiva reduzir o risco de desenvolvimento das complicações, por meio da melhora da qualidade

de vida, mantendo as concentrações de glicose sanguínea nos limiares normais (PEGKLIDOU; NICOLAOU; DEMOPOULOS, 2010).

De acordo com a SBD (2009), recomenda-se valor energético total (VET) segundo as necessidades do indivíduo com DM2, de tal maneira que a dieta siga um percentual do consumo de carboidratos totais entre 45 a 60% do VET (destes, até 10% de sacarose), 15 a 20% de proteína e até 30% do VET em gorduras totais (considerando valores iguais ou inferiores a 7% de ácidos graxos saturados e 10% de ácidos graxos poli-insaturados). A ingestão de ácidos graxos monoinsaturados não deverá passar de 20% das calorias totais da dieta. Quanto ao colesterol, é recomendado que o consumo seja inferior a 200 mg/dia, sendo preconizada, ainda, a ingestão mínima de 20 g/dia de fibra alimentar.

Segundo Sheard (2004), nos indivíduos portadores de DM2 a glicose sanguínea pode estar elevada tanto no período pós-prandial, como no jejum. Esta anormalidade metabólica ocorre devido à resistência periférica à ação da insulina, à diminuição da secreção insulínica, ou a ambas as causas. A restrição severa de alimentos com alto teor de carboidratos não garante a normalização das taxas glicêmicas. O consumo excessivo de alimentos hipercalóricos, como fonte de carboidrato e gordura, aliado a tratamento clínico ineficaz promove impacto negativo no controle da glicemia e na resposta insulínica. Isto leva ao estado constante de hiperglicemia, propiciando o desenvolvimento das complicações do DM2 (PEGKLIDOU; NICOLAOU; DEMOPOULOS, 2010).

Dietas ricas em ácidos graxos saturados estão associadas com a resistência à insulina, prejudicando o metabolismo intracelular de glicose e contribuindo para a obesidade e DCV (WHO, 2003; FUJIMOTO et al., 2010; ARNOLD et al., 2014). Além disto, o consumo de gordura *trans* é considerado fator de risco dietético modificável para o desenvolvimento de síndrome metabólica, diabetes *mellitus* e DCV. Por causar disfunção metabólica, a ingestão elevada deste ácido graxo pode afetar a concentração de lipídios circulantes, aumentando a adiposidade visceral, o peso corpóreo e ainda desencadear processo inflamatório sistêmico, resistência à ação da insulina e disfunção endotelial (MICHA; MOZAFFARIAN, 2009).

Por outro lado, foi demonstrada associação inversa entre o consumo de alimentos vegetais, ricos em flavonoides e ácidos fenólicos, e o desenvolvimento de DCV, principal complicação do DM (VASSORT; TURAN, 2010; XU et al., 2013; VAN DAM; NAIDOO; LANDBERG, 2013). Os compostos fenólicos podem ser encontrados

naturalmente em alimentos de origem vegetal e em algumas bebidas como o vinho tinto e os chás verde e preto e apresentam inúmeras propriedades consideradas benéficas à saúde humana, como anti-inflamatória, hipocolesterolêmica, antioxidante, vasorrelaxante e hipoglicêmica.

Neste contexto, os compostos fenólicos dietéticos podem ser importantes na prevenção das DCV e de outras complicações do DM2, destacando-se, em nosso meio, a erva-mate como planta rica nestes compostos.

2.2 Erva-mate (*Ilex paraguariensis*)

A erva-mate (*Ilex paraguariensis* St Hil.) é uma planta da família Aquifoliaceae originária da região subtropical da América do Sul, presente na Argentina, Paraguai, Uruguai e Brasil (BASTOS et al., 2007; HECK; DE MEJIA, 2007). No Brasil, grande parte da área de cultivo ocorre na região sul, distribuindo-se também entre os estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Mato Grosso do Sul e Minas Gerais (USDA, ARS, *National Genetic Resources Program*, 2011). A árvore floresce entre os meses de outubro e novembro e produz frutos de março a junho, podendo chegar a 15 metros de altura (HECK; DE MEJIA, 2007; BRACESCO et al., 2011).

O mate, apreciado pelo sabor amargo e pelas propriedades estimulantes, pode ser consumido na forma de bebida fria, conhecida como tererê; chimarrão, tradicionalmente preparado numa cuia com água quente; ou chá mate, obtido a partir do mate tostado (LORIA; BARRIOS; ZANETTI, 2009; BRACESCO et al., 2011). Açúcar ou adoçantes artificiais podem ser adicionados à bebida, entretanto no Brasil, costuma-se tradicionalmente beber o chá sem açúcar (LORIA; BARRIOS; ZANETTI, 2009). Além das bebidas tradicionalmente consumidas, nesta última década o extrato da erva-mate tem sido usado para a produção de cervejas, cosméticos (BRACESCO et al., 2011), doces (VIEIRA et al., 2008), aditivo alimentar (DELADINO; NAVARRO; MARTINO, 2013) e na forma de cápsulas (DELADINO et al., 2008; BECKER, 2013).

As folhas *in natura* passam por diversos estágios, ou processos, antes de serem embaladas para consumo. Estes processos incluem o sapeco, para inativação de certas enzimas (como a polifenol oxidase); a secagem, realizada lentamente utilizando fumaça de lenha, que confere

diferentes características de sabor e contribui para alterações na composição física e química da erva e; geralmente, o envelhecimento das folhas. As condições para o processamento são variadas, dependendo do produtor e do objetivo final para o tipo desejado e sabor do chá (HECK; DE MEJIA, 2007; PAGLIOSA, 2009).

Além de bebida estimulante, a erva-mate costuma ser popularmente utilizada para fins terapêuticos, como para o combate ao excesso de peso, cefaleia, doenças reumáticas, constipação, fadiga, retenção de líquidos, hipertensão, desordens hepáticas e má digestão. Nos últimos anos, diversos efeitos foram comprovados cientificamente, como propriedades antioxidante (DA SILVA et al., 2008; FERNANDES et al., 2012; PRUDÊNCIO et al., 2012; PERES et al., 2013), anti-hiperglicêmica (KLEIN et al., 2011; KANG et al., 2012; JACOB, 2012), antiglicação (GUGLIUCCI et al., 2009; PEREIRA et al., 2012), antiobesidade (ARÇARI, et al., 2009; KANG et al., 2012), anti-inflamatória (LANZETTI et al., 2008; JACOB, 2012; PIMENTEL et al., 2013; DARTORA et al., 2013; LANZETTI et al., 2013), hipocolesterolêmica (DE MORAIS et al., 2009; CASTALDELLI et al., 2011; BOAVENTURA et al., 2012; KANG et al., 2012; BECKER, 2013), antimicrobiana (BURRIS et al., 2011; BURRIS et al., 2012; PRADO MARTIN et al., 2013), estimulante do sistema nervoso central (VIEIRA et al., 2010) e vasorrelaxante (MUCCILLO-BAISH et al., 1998; STEIN et al., 1999; FELIPPI, 2005; SCHINELLA; FANTINELLI; MOSCA, 2005; GAO et al., 2013).

2.2.1 Compostos bioativos e atividades biológicas da erva-mate

A *Ilex paraguariensis* apresenta diversos metabólitos secundários responsáveis por atividades biológicas, tanto nas folhas como nos resíduos da planta. Os principais compostos bioativos encontrados na erva-mate são os alcaloides purínicos (cafeína e teobromina), compostos fenólicos (ácidos clorogênico, cafeico e gálico) (MAZZAFERA, 1997), saponinas e alguns flavonoides (quercetina, rutina e kaempferol), além de alguns aminoácidos, vitaminas e minerais (BASTOS et al., 2007; HECK; DE MEJIA, 2007; PAGLIOSA, 2009).

As xantinas, originárias de bases púricas e também denominadas alcaloides purínicos, estão presentes em diversas espécies vegetais, compreendem os derivados metilados: cafeína (1,3,7-trimetilxantina), encontrada abundantemente no café, em chás e na erva-mate; a teobromina (3,7-dimetilxantina), comum em sementes de cacau

e; a teofilina (1,3-dimetilxantina) presente na erva-mate porém em menor quantidade (Figura 1) (BASTOS et al., 2007; HECK; DE MEJIA, 2007; PAGLIOSA, 2009). A cafeína é conhecida por ter propriedade estimulante do sistema nervoso central e das atividades musculares, renais e cardíacas. Possui a característica de acelerar o metabolismo, afetando mecanismos de termogênese, saciedade e oxidação de gorduras, bem como aumentar o consumo de oxigênio pelos tecidos (BASTOS et al., 2007; BELZA; TOUBRO; ASTRUP, 2009). A concentração de cafeína na erva-mate é semelhante àquela encontrada no café, sendo esta de 78 mg e 85 mg, respectivamente, ambas em quantidade de 150 mL de bebida. Isto representa 260 mg de cafeína considerando o volume da cuia de chimarrão (500 mL) consumido tradicionalmente (MAZZAFERA, 1997). Segundo Esmelindro et al. (2002), o processamento industrial reduz significativamente o teor de cafeína da erva-mate, provavelmente devido às temperaturas elevadas a que o produto é submetido durante o sapeco e a secagem. Fatores ambientais e agrônômicos, como intensidade de luz e temperatura, condições de estresse e idade da planta, podem contribuir para a variação das concentrações de metilxantinas (BASTOS et al., 2007).

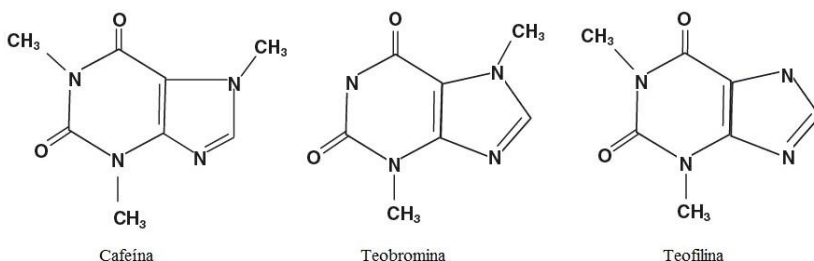


Figura 1. Metilxantinas presentes na *Ilex paraguariensis* (Adaptado de Heck; De Mejia, 2007).

Os polifenóis pertencem à classe de componentes contendo um anel benzênico, um grupamento carboxílico ligado a um ou mais grupamentos de hidroxila e/ou metoxila (HECK; DE MEJIA, 2007; PAGLIOSA, 2009). São classificados em dois grupos: derivados de ácido hidroxicinâmico e derivados de ácido hidroxibenzóico. A erva-mate apresenta elevada concentração de compostos pertencentes ao primeiro grupo, com destaque para os derivados do ácido caféico: ácido clorogênico, ácido 3,4-dicafeoilquínico, ácido 3,5-dicafeoilquínico e

ácido 4,5-dicafeoilquínico. Dentre os derivados do ácido hidroxibenzoico presentes na erva-mate, o ácido gálico é o mais reportado entre os compostos deste grupo (PAGLIOSA, 2009).

O ácido clorogênico e seus isômeros são os compostos fenólicos mais abundantes encontrados nas folhas de *Ilex paraguariensis* (Figura 2) (BASTOS et al., 2007). Estes, bem como o ácido cafeico, são responsáveis por inúmeros efeitos biológicos da erva-mate, incluindo antiglicação (GUGLIUCCI et al., 2009) e a capacidade antioxidante, também atribuída em conjunto com a rutina e outros flavonoides (HECK; DE MEJIA, 2007; ANESINI et al., 2012; DEETAE et al., 2012).

Em comparação com o chá verde, a erva-mate verde e tostada contém pequena quantidade de flavonoides (quercetina, rutina e kaempferol) e não possuem compostos pertencentes ao grupo das catequinas, as quais contribuem para a atividade antioxidante característica do chá verde (HECK; SCHMALKO; DE MEJIA, 2008). Por outro lado, a concentração de polifenóis presentes no extrato de erva-mate, é maior do que no chá verde e semelhante à do vinho tinto (BIXBY et al., 2005).

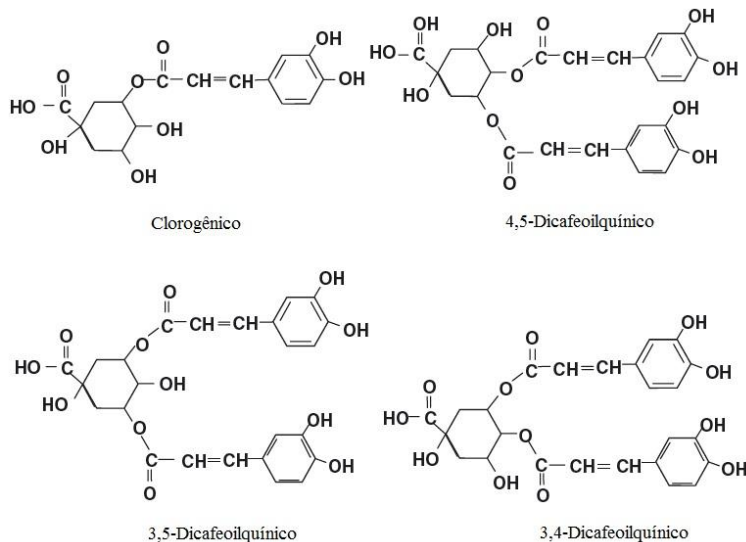


Figura 2. Ácidos fenólicos encontrados nas folhas da *Ilex paraguariensis* (Adaptado de Heck; De Mejia, 2007).

De sabor amargo e altamente hidrossolúveis, as saponinas são encontradas em diversos tipos de plantas e são componentes responsáveis pela formação de espuma e pelo sabor característico da erva-mate (BASTOS et al., 2007; HECK; DE MEJIA, 2007). As saponinas são compostos formados por vários grupamentos glicosídicos encontrados em plantas superiores, com propriedades de rompimento de membranas e formação de complexos com esteroides e ácidos biliares (BASTOS et al., 2007). Ao todo, já foram caracterizadas 27 saponinas presentes na erva-mate, incluindo isômeros na aglicona e/ou radicais glicosil (DE SOUZA et al., 2011).

As saponinas podem ser classificadas em esteroidais e triterpenoides. Nas folhas de *Ilex paraguariensis* encontra-se quantidade significativa de saponinas triterpenoides, contendo ácido ursólico ou oleanólico (Figura 3) (BASTOS et al., 2007; HECK; DE MEJIA, 2007). As saponinas são responsáveis pelos efeitos anti-inflamatório (YI et al., 2008; YU et al., 2014), antifúngico (LANZOTTI et al., 2012; MOSTAFA et al., 2013), antimicrobiano (RIBEIRO et al., 2013), citotóxico (HAI et al., 2012), antitumoral (MAN et al., 2009; PUANGPRAPHANT; BERHOW; DE MEJIA, 2011), antiviral (ZHAO et al., 2008) e hipocolesterolêmico (AFROSE et al., 2009; WU et al., 2013), dentre outras propriedades que contribuem para as características medicinais da erva-mate (SPARG; LIGHT; STADEN, 2004; PUANGPRAPHANT; DE MEJIA, 2009;). A combinação sinérgica de saponinas e quercetina no chá mate diminuíram a produção *in vitro* de IL-1 β , IL-6, prostaglandina 2 (PGE₂) e via iNOS/NO, diminuindo a inflamação ao inibir a ativação da I κ B quinase e supressão da via NF- κ B (PUANGPRAPHANT; DE MEJIA, 2009).

Além das metilxantinas, dos ácidos fenólicos e das saponinas, elementos inorgânicos, como alumínio cobre, cromo, ferro níquel, potássio e zinco podem ser identificados na infusão da erva-mate, sendo o manganês o mais abundante dos minerais (WRÓBEL; WRÓBEL; URBINA, 2000; HECK; DE MEJIA, 2007). As vitaminas A, C, E, vitaminas do complexo B e alguns aminoácidos também são encontrados em pequenas quantidades nas folhas da *Ilex paraguariensis* (HECK; DE MEJIA, 2007; BRACESCO et al., 2011).

O crescente aumento do interesse em estudos sobre esta erva tem mostrado possibilidades de consumo não apenas como uma bebida tradicional, mas também na indústria nutracêutica (HECK; DE MEJIA, 2007).

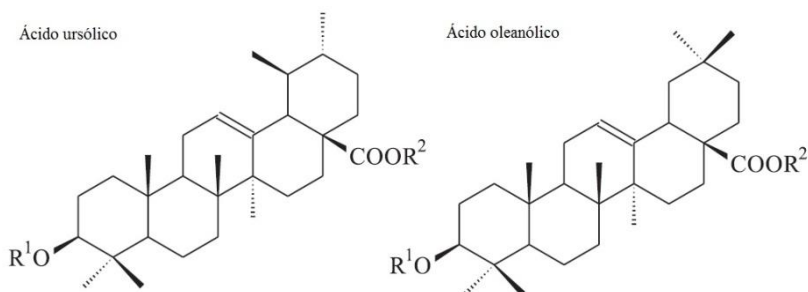


Figura 3. Saponinas da *Ilex paraguariensis* (Adaptado de Gnoatto et al., 2007).

2.2.2 Efeitos da erva-mate na função endotelial e no diabetes mellitus tipo 2

O potencial efeito hipoglicêmico da erva-mate é proposto por alguns estudos realizados *in vitro* (GUGLIUCCI et al., 2009; PEREIRA et al., 2012) e *in vivo* (ARÇARI et al., 2009; KLEIN, 2010; KLEIN et al., 2011; KANG et al., 2012; JACOB, 2012) e *ex vivo* (OLIVEIRA et al., 2008). Foi verificado que a utilização do extrato de erva-mate verde (tipo chimarrão) apresentou efeito antiglicação *in vitro* (GUGLIUCCI et al., 2009; PEREIRA et al., 2012), melhorou a tolerância à glicose em ratos (PEREIRA et al., 2012; JACOB, 2012) e reduziu as concentrações de glicose no sangue de animais (ARÇARI et al., 2009; KANG et al., 2012). No entanto, nos estudos de Castaldelli et al. (2011) e Oliveira et al. (2008) não foram observadas alterações nas taxas de glicose. Neste último estudo, também não houve mudanças significativas na concentração de insulina. Porém, foi observada redução significativa na expressão gênica do cotransportador de glicose dependente de sódio (SGLT1 - do inglês, “*Sodium-dependent Glucose Cotransporters*”) no intestino, tanto em ratos com DM2 como nos normoglicêmicos, sugerindo que os constituintes da erva-mate podem interferir na absorção de glicose.

Efeitos no perfil lipídico, importante fator para o desenvolvimento de complicações do DM2, foram descritos em alguns estudos com intervenção de erva-mate em animais portadores da doença,

tais como redução do colesterol, triglicérides (CASTALDELLI et al. 2011; KANG et al 2012) e LDL-c, bem como diminuição da adiposidade corporal e ganho de peso (ARÇARI, et al. 2009). Em nosso laboratório, Klein et al. (2011) realizaram estudo piloto com ingestão de chá mate tostado associado ao aconselhamento nutricional em indivíduos com diagnóstico de pré-diabetes ou DM2. Foram encontradas reduções significativas nos valores de HbA_{1C}, glicemia de jejum e melhora dos parâmetros do perfil lipídico nos grupos de intervenção com o chá em comparação com a intervenção dietética isolada, tanto em indivíduos com pré-diabetes como em portadores de DM2.

Além dos efeitos da erva-mate no metabolismo de lipídios e da glicose, Schinella, Fantinelli e Mosca (2005) relataram que o extrato de *Ilex paraguariensis* pode causar importante atenuação na disfunção endotelial e miocárdica e peroxidação lipídica, a partir de vias que envolvem o NO. Felippi (2005) demonstrou, ainda, que extrato aquoso de erva-mate possui atividade antioxidante e vasorrelaxante *in vitro*, com envolvimento do NO endotelial, sendo que a administração de extrato aquoso de erva-mate melhorou a reatividade vascular em camundongos com aterosclerose.

Estudos em ratos mostraram a modulação da resposta inflamatória por meio da ingestão do extrato de erva-mate, a qual atenuou a expressão da IKK- β fosforilada e fosforilação do NF- κ B (JACOB, 2012), aumentou a relação IL-10/TNF- α hepática e muscular (PIMENTEL et al., 2013), diminuiu a peroxidação lipídica, a metaloproteinase-9 de matriz (MMP-9), o número de macrófagos e neutrófilos (LANZETTI et al., 2008), bem como reduziu valores de TNF- α e IL-6 (CARMO et al., 2013).

Apesar do consumo da erva-mate estar se tornando cada vez mais popular, tanto na forma de chimarrão, quanto tererê ou chá mate, ainda não foi demonstrado, em indivíduos portadores de DM2, o efeito hipoglicemiante/anti-hiperglicêmico conjuntamente à melhora do perfil lipídico, inflamação vascular e função endotelial; visto que estes desfechos estão interligados e compõem a patogênese do DM2.

CAPÍTULO 3

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o efeito do consumo do chá mate (*Ilex paraguariensis*), durante 60 dias, nos perfis glicêmico e lipídico, nos marcadores inflamatórios e na função endotelial de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2.

3.2 Específicos

Verificar o efeito da ingestão de chá mate em indivíduos com DM2 nas seguintes variáveis:

- Perfil glicêmico, por meio da determinação da concentração sérica de glicose e insulina de jejum e na concentração sanguínea de HbA_{1C};
- Concentrações de glicose pós-prandial por meio da curva glicêmica;
- Perfil lipídico por meio da determinação da concentração sérica de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, LDL pequena e densa e triglicerídeos;
- Concentração de mediadores inflamatórios, pela análise de citocinas séricas (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e MCP-1) e PCR-as;
- Concentração de óxido nítrico (NO), por meio da análise de nitrito e nitrato séricos;
- Função endotelial por meio da determinação da dilatação arterial mediada por fluxo.

CAPÍTULO 4

MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1 Caracterização do estudo

A pesquisa se caracteriza como ensaio clínico, não controlado, do tipo antes e depois, com duração de 90 dias, sendo 30 dias de monitoramento basal e 60 dias de período de intervenção. O estudo foi desenvolvido no Laboratório de Pesquisa em Lipídios, Antioxidantes e Aterosclerose e Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

4.2 Aspectos éticos

O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes e normas da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde (CNS/MS) e da Declaração de Helsinki (2000) da *World Medical Association*. Os voluntários participaram do estudo somente após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) e concordância com o protocolo experimental, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da UFSC (CAAE: 16561813.0.0000.0121) (Anexo A).

4.3 População do estudo

O recrutamento dos voluntários ocorreu na comunidade da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), por meio de cartazes-convites afixados nos murais do Hospital Universitário (HU) da UFSC e da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), enviados via e-mail e nas mídias eletrônica e escrita de divulgação local e estadual.

Os indivíduos com DM2 recrutados seguiram os seguintes critérios: homens ou mulheres com idade superior a 18 anos, diagnóstico de DM2 independente do uso de medicamentos hipolipêmicos e IMC inferior a 32 kg/m².

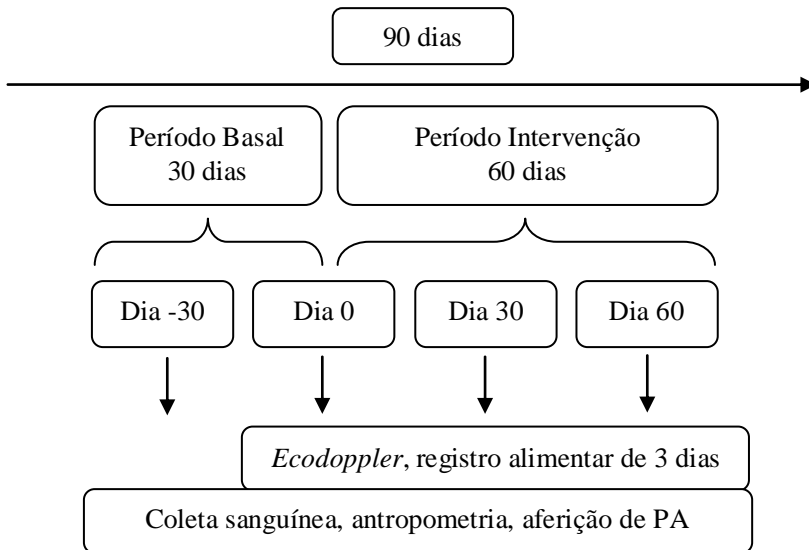
Foram excluídos do estudo os participantes com doenças hepáticas ou renais, neoplasias, alcoolismo, doenças autoimunes, intolerantes/alérgicos aos componentes do chá mate, dependentes de insulina, uso de medicamentos anti-inflamatórios nos últimos três meses e indivíduos que tiveram eventos cardiovasculares, como infarto agudo

do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC) nos últimos 12 meses.

4.4 Protocolo experimental

Inicialmente, os participantes tiveram os valores dos parâmetros bioquímicos séricos monitorados durante 30 dias por meio de ensaios laboratoriais em duas amostras sanguíneas, coletadas no início e ao final de 30 dias (período basal). Além das análises laboratoriais, neste período basal foram aferidas as variáveis antropométricas, a pressão arterial (PA) e o consumo alimentar, por meio do registro de três dias (R3).

Após o período basal, os participantes ingeriram chá mate durante 60 dias. Durante esta fase, foram realizadas coletas de sangue para as determinações de parâmetros bioquímicos, aferição de dados antropométricos e PA, avaliação do consumo alimentar e avaliação endotelial (por *Ecodoppler*) após 30 e 60 dias da ingestão de chá mate (Esquema 1).



Esquema 1. Protocolo experimental. PA = Pressão Arterial.

Os participantes receberam folhas secas e moídas de erva-mate tostada comercial fornecida pela empresa Leão Júnior® (Curitiba – PR) e acondicionadas em sacos plásticos herméticos, contendo 7,0 g de folhas. Os indivíduos foram orientados a preparar o chá mate diariamente, misturando o conteúdo de cada embalagem em 350 mL de água quente (80-90°C), resultando em proporção de 20 mg de folhas por mililitro de água, conforme o consumo usual pela população. Após 10 minutos de infusão, a bebida foi coada e consumida pelos participantes na dose de 330 mL do chá, três vezes ao dia, junto às principais refeições. O consumo total foi de cerca de 1 litro de chá mate por dia, conforme descrito previamente, em estudo piloto, por Klein et al. (2011). Os participantes foram orientados a não modificar os hábitos de vida, como atividades físicas e padrão alimentar durante o estudo, exceto a interrupção do consumo de outras bebidas à base de *Ilex paraguariensis* ou *Camellia sinensis*.

Além disto, durante o período basal, foram realizados estudos para verificar os efeitos agudos do chá mate na glicemia pós-prandial, na concentração de óxido nítrico e na função endotelial. Os indivíduos foram orientados a realizar jejum e não fazer uso de medicação hipoglicemiante durante as 12 horas prévias à coleta, bem como não praticar atividades físicas no dia anterior aos testes.

Para o teste pós-prandial de tolerância à glicose (TPPTG), foi realizado estudo controlado e cruzado (*cross-over*) com 10 indivíduos com DM2 (seis homens e quatro mulheres). Os participantes receberam refeição (desjejum), totalizando 75 g de carboidratos de alta carga glicêmica. O desjejum consistiu de duas fatias de pão branco, geleia de fruta (15 g), chocolate (22 g), bolo industrializado pequeno (40 g), uma banana caturra e 330 mL de água (controle) ou de chá mate. Os alimentos foram consumidos dentro de 15 min e o sangue capilar foi coletado no período de jejum e aos 30, 60, 90 e 120 min após o término da refeição, para a medida da glicose no sangue capilar por meio do glicosímetro Accu-Chek Active® (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Para os ensaios de óxido nítrico e função endotelial, os participantes permaneceram em estado alimentar (3-4 h após o desjejum). A amostra de sangue foi coletada para a determinação laboratorial de óxido nítrico e foi avaliada a função endotelial por meio do exame de ultrassom da artéria braquial por profissional treinado. Em seguida, os indivíduos consumiram 500 mL do chá mate, no tempo máximo de cinco minutos, e após uma hora da ingestão, realizou-se a segunda coleta de sangue e, novamente, o exame de ultrassom.

4.5 Instrumentos e técnicas de coleta de dados

4.5.1 Anamnese clínico-nutricional e avaliação antropométrica

Inicialmente, os participantes responderam à anamnese clínico-nutricional, com itens sobre história familiar, uso de medicamentos e atividade física (Apêndice B). Em cada visita, foram monitorados parâmetros antropométricos (peso, altura e circunferência da cintura).

Para a aferição do peso corporal, os indivíduos permaneceram de pé sobre a balança (Marte®, modelo LC200-PP, com capacidade para 199,95 kg), com os pés unidos e peso igualmente distribuído em ambos os pés e os braços pendentes ao lado do corpo. Foram orientados a vestir trajes leves e permanecerem descalços ou com meias finas (OMS, 1995).

Para a aferição da estatura, os participantes permaneceram na posição ortostática, encostando a superfície posterior dos calcanhares na parede, com a cabeça posicionada de modo que a linha da visão permanecesse perpendicular ao corpo. O estadiômetro (Sanny®, modelo ES-2060) com altura máxima de 210 cm, foi posicionado até o ponto mais alto da cabeça, no momento em que o indivíduo realizou a inspiração (OMS, 1995). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado por meio da razão peso (kg) pelo quadrado da altura (m^2) e classificado de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000).

A circunferência da cintura (CC) foi mensurada por meio de fita antropométrica, com comprimento máximo de 2 m e escala de 0,1 cm. Os indivíduos permaneceram em posição ortostática, de perfil, com abdômen e braços relaxados. A medida foi obtida através do posicionamento firme da fita métrica, sem compressão dos tecidos, na posição média entre a crista ilíaca e a última costela, conforme preconizado pela SBC (2010).

4.5.2 Aferição da pressão arterial

A aferição da pressão arterial foi realizada por meio do esfigmomanômetro arterial aneroide da marca Premium®. Os indivíduos permaneceram sentados, em repouso por pelo menos cinco minutos, com as pernas descruzadas, os pés apoiados no chão, o dorso recostado e relaxado. O braço foi posicionado na altura do coração, livre

de roupas, com o cotovelo levemente fletido e palma da mão virada para cima. O manguito foi colocado no braço do paciente de maneira que não houvesse compressão excessiva no momento da inflação. A medida foi realizada a partir da ausculta dos batimentos cardíacos pelo estetoscópio (SBC, 2010).

4.5.3 Avaliação do consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada por meio do registro alimentar de três dias (Apêndice C), o qual foi entregue aos participantes em todas as visitas. A recomendação quanto ao preenchimento foi de acordo com a descrição dos alimentos consumidos em um dia de semana, um dia de final de semana e o terceiro dia na data anterior à coleta sanguínea. Os participantes foram orientados a indicar o tipo e horários das refeições, preparações e marca dos alimentos e quantidades efetivamente consumidas.

As variáveis alimentares consideradas nesta análise foram o valor energético total (kcal) e a ingestão em gramas de carboidrato, proteína e gordura. Os registros alimentares foram analisados por nutricionista, utilizando o software Dietwin® Profissional 2008 - Software de Avaliação Nutricional. O banco de dados do software foi complementado, quando necessário, através da introdução da descrição de alimentos com suas respectivas composições nutricionais a partir da Tabela de Composição de Alimentos (TACO, 2006) ou rótulos fornecidos pelos fabricantes.

4.5.4 Controle da adesão dos participantes

Para incentivo da adesão dos participantes à intervenção, foi solicitado o preenchimento do formulário de registro de consumo do chá mate diariamente (Apêndice D).

4.5.5 Caracterização do chá mate (*Ilex paraguariensis*)

4.5.5.1 Quantificação dos fenóis totais

O teor de fenóis totais do chá mate tostado foi determinado pelo método colorimétrico de Folin-Ciocalteu segundo metodologia descrita por Singleton, Orthofer e Lamuela-Raventos (1999). Cinquenta microlitros da infusão de erva-mate foram misturados com 150 μL de etanol (95%), 800 μL de água destilada e 80 μL do reagente de Folin-Ciocalteu (50%). Após cinco minutos, foram adicionados 150 μL de bicarbonato de sódio 5% e a mistura permaneceu à temperatura ambiente por uma hora, na ausência de luz. A leitura da absorbância do produto colorido foi realizada em comprimento de onda de 765 nm (espectrofotômetro Spectrum SP2000 - Xangai, China). O ácido clorogênico foi utilizado como padrão e os resultados foram expressos em mg/mL equivalentes ácido clorogênico. As análises foram realizadas em triplicata de três amostras de infusão de erva-mate tostada.

4.5.5.2 Quantificação da capacidade antioxidante total

A capacidade antioxidante total foi verificada por meio do ensaio FRAP (do inglês, *Ferric Reducing Antioxidant Potential*), o qual baseia-se no potencial redutor férrico de compostos antioxidantes presentes no extrato. Neste método, os antioxidantes reduzem o Fe^{+3} a Fe^{+2} , o qual é quelado pela 2,4,6-tri(2-piridil)-s-triazina (TPTZ) para formar o complexo Fe^{+2} -TPTZ, com absorção máxima em 593 nm (BENZIE; STRAIN, 1996). Resumidamente, 10 μL de chá mate foram adicionados a 1 mL da solução de trabalho, que contém cloreto férrico (FeCl_3), TPTZ e tampão acetato de sódio. A mistura foi incubada por 15 min. a 37 °C e, posteriormente, realizou-se a leitura da absorbância do produto colorido em 593 nm em espectrofotômetro semiautomatizado (Bioplus BIO 2000 – Barueri, SP). A concentração da capacidade antioxidante foi calculada a partir da curva padrão preparada com diferentes concentrações de Trolox, um análogo hidrossolúvel da vitamina E, e os resultados foram expressos em μM equivalentes Trolox. As análises foram realizadas em triplicata de três infusões de erva-mate tostada.

4.5.5.3 Quantificação de compostos fenólicos

Os compostos fenólicos no chá mate foram quantificados de acordo com a metodologia descrita por Strassmann et al. (2008), por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) em equipamento com injetor manual (Schimadzu, Kyoto, Japan). As separações cromatográficas foram realizadas em coluna de fase reversa e pré-coluna. A fase móvel isocrática foi constituída de água/ácido acético/n-butanol. Para a determinação dos compostos fenólicos, os extratos aquosos de mate foram filtrados, diluídos e alíquotas foram injetadas na coluna termostatisada a 40 °C, com detecção em 280 e 325 nm. As soluções padrão de ácido clorogênico, ácido gálico, ácido caféico e ácido 4,5-dicafeoilquínico foram preparadas usando metanol como solvente. A identificação e determinação quantitativa foram baseadas no método de padrões externos por comparação com o tempo de retenção dos compostos fenólicos puros. Para todas as análises, a concentração dos compostos fenólicos foi calculada utilizando a média dos resultados de três amostras em triplicata.

4.5.5.4 Quantificação das saponinas totais

A quantificação das saponinas totais foi realizada por método espectrofotométrico, conforme extração descrita por Gnoatto, Schenkel e Bassani (2005) e reação com vanilina e ácido perclórico descrita por Fan e He (2006). As saponinas contidas em 10 mL do chá mate tostado foram submetidas à hidrólise com 5 mL de HCl 12 N, durante duas horas sob refluxo. As sapogeninas foram extraídas com 6 mL de clorofórmio, em processo repetido por quatro vezes. As frações clorofórmicas foram combinadas e evaporadas em evaporador rotativo e o resíduo foi resuspenso em 10 mL de etanol. Para a quantificação, alíquotas da solução etanólica foram evaporadas e 150 µL de vanilina a 5%, preparada em ácido acético glacial, e 500 µL de ácido perclórico foram adicionados sobre o resíduo seco. A mistura foi incubada a 60 °C por 45 min. Após resfriamento em banho de gelo, o ácido acético glacial foi acrescentado e a absorbância foi lida em 548 nm (espectrofotômetro Spectrum SP2000 – Xangai, China). Como padrão, foi utilizado o ácido ursólico, núcleo triterpênico majoritário das saponinas de *Ilex paraguariensis*, e os resultados foram expressos em mg/mL equivalentes ácido ursólico.

4.5.5.5 Determinação de metilxantinas

As metilxantinas presentes no chá mate foram quantificadas de acordo com metodologia descrita por Reginatto et al. (1999), por CLAE, em equipamento com injetor manual, controlado pelo software LC Solution 1.2 (Schimadzu, Kyoto, Japan). A separação cromatográfica foi realizada usando coluna de fase reversa Tosoh C8. Para a determinação de cafeína e teobromina, as soluções foram filtradas, diluídas e alíquotas foram injetadas na coluna, com detecção em 280 nm à temperatura ambiente. A fase móvel isocrática foi constituída de metanol/água. As soluções padrão de cafeína e teobromina foram preparadas usando a fase móvel como solvente. Para todas as análises, a concentração de metilxantinas foi calculada utilizando-se a média dos resultados de três amostras em triplicata.

4.5.6 Análises laboratoriais

4.5.6.1 Amostras biológicas

Foram coletados 16 mL de sangue venoso periférico dos participantes após jejum de 12-14 horas. O procedimento de coleta foi realizado em ambiente hospitalar, seguindo o protocolo do HU/UFSC, por profissionais do setor de análises clínicas.

Amostras sanguíneas foram coletadas em dois tubos de 2 mL contendo heparina (sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, UK) e três tubos para soro, contendo gel separador (sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, UK), com capacidade para 4 mL. As amostras foram imediatamente centrifugadas para a obtenção de plasma e soro, os quais foram armazenados em ultrafreezer a -80° C para posterior análise.

As análises dos perfis glicêmico e lipídico, bem como a anamnese clínico-nutricional e avaliação antropométrica, foram realizadas no Laboratório de Lipídios, Antioxidantes e Aterosclerose e Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC. As análises de marcadores inflamatórios e óxido nítrico foram realizadas no Instituto Gênese de Análise Científica (São Paulo – SP) e no Laboratório de Bioquímica Clínica da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), respectivamente.

4.5.6.2 Perfil glicêmico

4.5.6.2.1 Glicose

A concentração de glicose sérica de jejum foi determinada utilizando-se o método oxidase/peroxidase (Labtest, Lagoa Santa-MG) em equipamento automatizado Cobas-Mira Plus® (Roche Diagnóstica, Basel, BS, Suíça). Os valores foram expressos em mg/dL.

4.5.6.2.2 Hemoglobina glicada (HbA_{1C})

A quantificação da HbA_{1C} foi realizada em amostra de sangue total, por meio do método de cromatografia de troca iônica de alta pressão (Variant II – BIO-RAD, EUA) (HIGGINS; BLAKNEY; DAYTON, 2001). Os valores foram expressos em porcentagem de hemoglobina total.

4.5.6.2.3 Determinação da insulina em jejum

A quantificação de insulina sérica foi realizada por meio do ensaio imunométrico por quimioluminescência com enzima marcada em fase sólida, com a utilização do kit Immulite 2000 systems® (Siemens Healthcare Diagnostics, Newark, Estado Unidos). Os valores foram expressos em μ UI/mL.

4.5.6.2.4 Estimativa da resistência à insulina (HOMA-IR) e da sensibilidade à insulina (HOMA %S)

O *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) é um modelo matemático proposto por Matthews et al. (1985) para estimar e avaliar a resistência à insulina, a partir das concentrações de insulina e glicose em jejum, por meio da seguinte fórmula:

Resistência à insulina (IR) = insulina (μ IU/mL) x glicose (mmol/L)/22,5

A sensibilidade à insulina (HOMA %S) é calculada pelo inverso do HOMA-IR, multiplicado por 100 (%S = IR x 100). Os cálculos de HOMA foram realizados por meio do software *HOMA Calculator*, desenvolvido pela Universidade de Oxford.

4.5.6.3 Perfil lipídico

As concentrações séricas de colesterol total (CT) e dos triglicerídeos (TG) séricos foram determinadas pelos métodos automatizados e colorimétricos (reação de Trinder; Labtest, Lagoa Santa – MG), e o HDL-colesterol foi determinado por método de precipitação das lipoproteínas que contêm apoB (Labtest, Lagoa Santa-MG). O LDL-colesterol foi estimado pela equação de Friedewald [$LDL-C = CT - (HDL + TG/5)$] (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). A fração de sd-LDL-c foi determinada por meio do reagente de LDL-c homogêneo (Labtest, Lagoa Santa-MG) após precipitação das demais lipoproteínas por heparina e cloreto de magnésio (CAVALCANTE e SILVA, 2012). Todas as medidas foram realizadas no equipamento automatizado Cobas-Mira Plus® (Roche Diagnóstica, Basel, BS, Suíça).

4.5.6.4 Marcadores inflamatórios

Foram avaliadas as concentrações séricas de IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e MCP-1 pelo método Luminex® 200 (xMAPtechnology, Austin, Texas, USA), utilizando o kit comercial HCYTOMAG-60K-08 (Milliplex Map, Millipore, Missouri, EUA), conforme as orientações do fabricante. A análise foi realizada em duplicata e os resultados foram expressos em pg/mL.

A quantificação de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as) sérica foi realizada pelo método de imunonefelometria (BN II®, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, USA). Os valores foram expressos em mg/L.

4.5.7 Função endotelial

4.5.7.1 Dilatação mediada por fluxo

Para a verificação da função endotelial, foi utilizado o sistema de ultrassom de alta resolução bidimensional e transdutor linear de 9L de 3,3 a 10,0 MHz (modelo GE Vivid E – GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Noruega) por profissional capacitado. Nos três momentos de coleta (0, 30 e 60 dias) os exames foram realizados no mesmo horário para cada indivíduo.

Os participantes permaneceram em repouso, decúbito dorsal, com braço em posição supina, em ambiente tranquilo com temperatura controlada. O manguito do esfigmomanômetro foi posicionado acima da fossa cubital do braço direito dos participantes e realizou-se a captura de imagem longitudinal da artéria braquial. Em seguida, os participantes foram submetidos à oclusão do fluxo sanguíneo por meio da insuflação do esfigmomanômetro 50 mmHg acima da pressão sistólica de cada indivíduo, por cinco minutos consecutivos (CORETTI et al., 2002). Após 60 segundos da desinsuflação do manguito, foram capturadas imagens e o diâmetro arterial (mm) foi mensurado em quintuplicata.

A dilatação mediada por fluxo foi calculada pela variação percentual das medidas obtidas antes e após a oclusão da artéria braquial. Os exames foram realizados no Núcleo de Cardiologia e Medicina do Esporte da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC).

4.5.7.2 Óxido nítrico

A concentração de óxido nítrico foi determinada por meio da quantificação dos metabólitos nitrito e nitrato séricos, pelo método de Griess, utilizando o equipamento automatizado Cobas Mira®, conforme descrito por Tatsch et al. (2011).

4.6 Análise estatística

Os resultados referentes às variáveis que apresentaram distribuição paramétrica (direta ou após transformação logarítmica) foram apresentados como média e erro padrão da média (EPM), enquanto os resultados categóricos foram apresentados na forma de frequência absoluta e relativa. A análise da curva glicêmica pós-prandial foi calculada por meio do método trapezoide (área sob a curva). As diferenças promovidas pela ingestão do chá mate foram detectadas pelo teste *t* pareado de *Student*. Para as variáveis que apresentaram distribuição não paramétrica, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para tanto, foi comparada a média dos valores de cada variável referente ao período basal (duas medidas com intervalo de 30 dias) com os respectivos valores do 30º dia e 60º dia de intervenção. O consumo alimentar foi ajustado pelas variâncias intra e interpessoal,

obtendo-se distribuição corrigida por esses valores (SLATER; MARCHIONI; FISBERG, 2004). Posteriormente, os valores de carboidrato, proteína e gordura foram ajustados para a ingestão de energia segundo a metodologia dos resíduos (WILLET, 1998), utilizando o programa estatístico STATA® versão 11.0 (Stata Corp., College Station, Texas, EUA). Foi adotado o nível de significância menor que 5% ($p < 0,05$) e as demais análises foram realizadas por meio do programa SigmaPlot 12.0 (Systat Software Inc., San Jose, Califórnia, EUA).

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

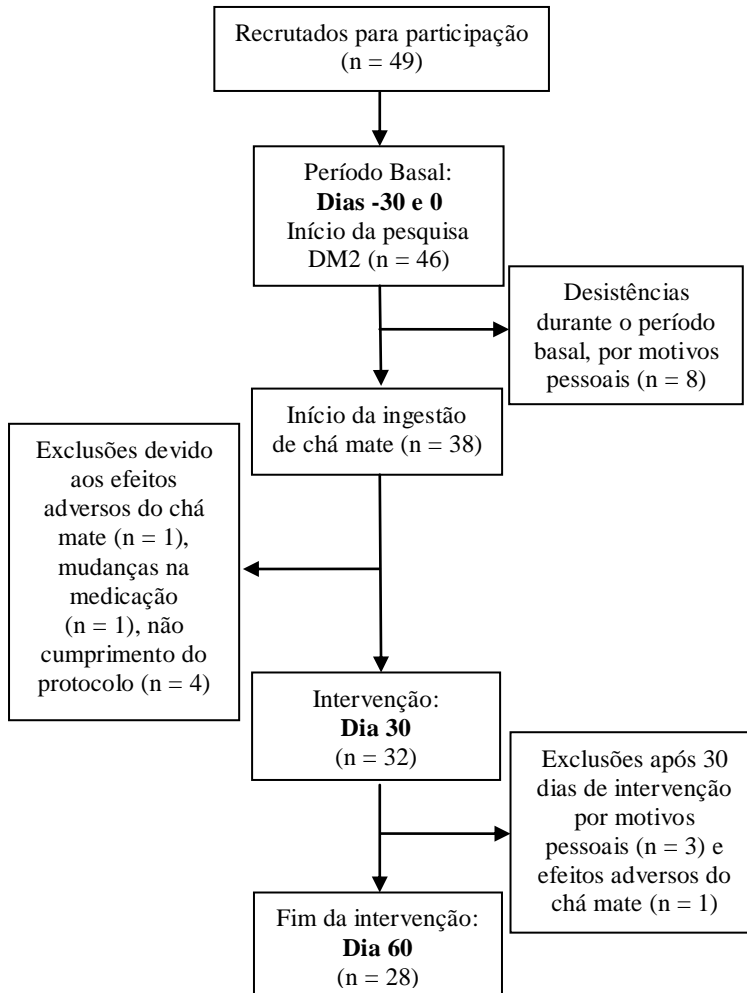
5. RESULTADOS

5.1 Caracterização química da erva-mate tostada

A quantidade de fenóis totais quantificada no chá mate utilizado no presente estudo foi de $1,08 \pm 0,041$ mg/mL e de saponinas, $0,182 \pm 0,024$ mg/mL. O principal composto fenólico encontrado no chá mate foi o ácido clorogênico ($118,7 \pm 27,6$ µg/mL), seguido pelo ácido gálico ($21,4 \pm 3,3$ µg/mL). Dentre as metilxantinas identificadas, a cafeína foi encontrada em maior concentração ($259,1 \pm 18,8$ µg/mL) comparada à teobromina ($49,5 \pm 9,2$ µg/mL). A capacidade antioxidante do chá mate foi de $71,4 \pm 2,4$ µM equivalentes Trolox, confirmando, assim, as características normalmente encontradas na erva-mate.

5.2 Características clínicas e biodemográficas dos participantes

Foram recrutados 49 voluntários portadores de DM2 (29 homens e 20 mulheres) para participar do estudo (Esquema 2). Destes, 11 indivíduos interromperam a participação durante o período basal por razões pessoais. Após o início do protocolo experimental, seis indivíduos desistiram da pesquisa, sendo que dentre estes, um participante apresentou efeitos colaterais ao chá mate, como insônia e taquicardia, outro pela alteração na medicação em uso e quatro foram excluídos das análises por não cumprir corretamente o protocolo. Após 30 dias de intervenção, quatro voluntários desistiram do estudo (um por efeitos adversos provocados pelo chá, e três por motivos pessoais). Assim, 32 indivíduos (19 homens e 13 mulheres) participaram efetivamente do estudo, com idade entre 43 e 67 anos de idade e IMC de $27,69 \pm 3,21$ kg/m² (média \pm desvio-padrão). As características clínicas e biodemográficas dos participantes estão apresentadas na Tabela 1.



Esquema 2. Fluxograma das etapas da pesquisa. DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2.

Tabela 1. Características dos participantes no início do estudo.

Grupo DM 2 (n = 32)	
Gênero: Masculino/Feminino	19/13
Idade (anos)	55,5 ± 1,0
Peso (kg)	78,3 ± 1,8
Altura (cm)	167,1 ± 1,6
IMC (kg/m ²)	27,69 ± 0,60
Circunferência da Cintura (cm)	97,7 ± 1,5
Diagnóstico de DM 2 (anos)	8,2 ± 1,0
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	126,2 ± 2,4
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	81,3 ± 1,5
Hipertensão Arterial Sistêmica	20 (62,5%)
Dislipidemias	27 (84,4%)
Indivíduos em uso de hipoglicemiante com glicemia > 100 mg/dL	31 (96,9%)
Circunferência da cintura elevada	26 (81,3%)
Sobrepeso e obesidade	26 (81,3%)
Sedentarismo	14 (43,8%)
Tabagismo	1 (3,1%)
Ex-tabagistas	14 (43,8%)
História Familiar de DM2	25 (78,1%)
História Familiar de DCV	20 (62,5%)

Os resultados estão expressos em média ± EPM. IMC = Índice de Massa Corporal; DM2 = Diabetes *mellitus* tipo 2; DCV = Doença Cardiovascular.

5.3 Efeitos da ingestão de chá mate na antropometria e na pressão arterial

As medidas antropométricas dos participantes permaneceram inalteradas no decorrer do estudo, com exceção da circunferência da cintura, a qual diminuiu aproximadamente 2,0 cm após 60 dias de ingestão do chá ($p < 0,05$). Verificou-se, também, redução significativa

da pressão arterial diastólica ($3,3 \pm 1,6$ mmHg; 4,1%) após 30 dias de consumo do chá mate (Tabela 2).

Tabela 2. Variações (Δ) nas medidas antropométricas e na pressão arterial em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 após consumo de chá mate.

	Peso (kg)	IMC (kg/m²)	CC (cm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Basal	78,3 \pm 1,8	27,7 \pm 0,6	97,7 \pm 1,5	126,2 \pm 2,4	81,3 \pm 1,5
Δ30 d	0,3 \pm 0,4	0,1 \pm 0,1	-1,1 \pm 0,4	-2,1 \pm 2,0	-3,3 \pm 1,6*
Δ60 d	0,2 \pm 0,2	0,1 \pm 0,1	-1,8 \pm 0,4*	-5,3 \pm 3,5	-2,3 \pm 1,7

Resultados expressos em média \pm EPM. IMC = Índice de Massa Corporal; CC = circunferência da cintura; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica. *P < 0,05 em relação ao valor do período basal. N = 32 (30 dias); n = 28 (60 dias).

5.4 Efeito da ingestão de chá mate nos parâmetros glicêmicos de jejum e na glicose pós-prandial

Após 30 dias do consumo de chá mate, os indivíduos com DM2 apresentaram redução significativa na glicose de jejum sérica (12,5 mg/dL ou 7,2%, em média) comparada com os valores do período basal ($p < 0,05$; Figura 4). Após 60 dias, não houve variação significativa na concentração de glicose, na média do grupo. Entretanto, observou-se diminuição significativa de 21,1 mg/dL (11,1%) de glicose para 66% dos indivíduos após o período de 60 dias de intervenção ($p < 0,05$).

Considerando todo o grupo, em média, não foram detectadas diferenças significativas na HbA_{1C} após os dois períodos de intervenção. Todavia, para 68% dos participantes, a concentração de HbA_{1C} diminuiu significativamente 7,5 e 10,0% após 30 e 60 dias, respectivamente ($p < 0,05$; Figura 4). Além disto, a redução da glicose de jejum e da HbA_{1C} promovida pelo chá mate foi parcialmente dependente da concentração inicial de glicose sérica (Glicose: $r = -0,301$; $p = 0,035$; HbA_{1C}: $r = -0,612$; $p < 0,001$; Figura 5).

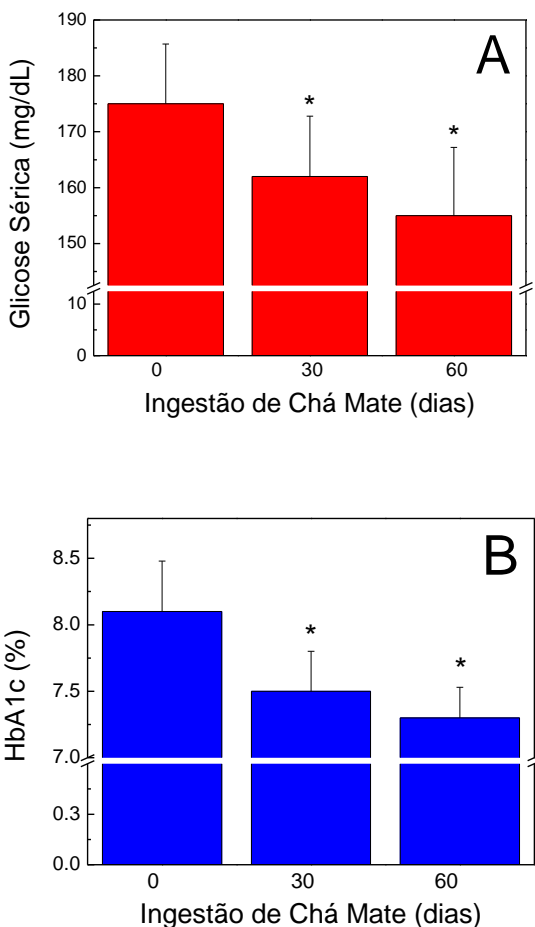


Figura 4. Concentração de (A) glicose de jejum e (B) hemoglobina glicada (HbA_{1c}) em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 no período basal e após a ingestão de chá mate. Os resultados estão expressos como média \pm EPM. *P < 0,05 em comparação ao respectivo valor basal (Dia 0). Os resultados da glicose sérica após 60 dias e da HbA_{1c} em todos os períodos correspondem àqueles encontrados em 66% e 68% dos participantes, respectivamente. n = 32 (30 dias); n = 28 (60 dias).

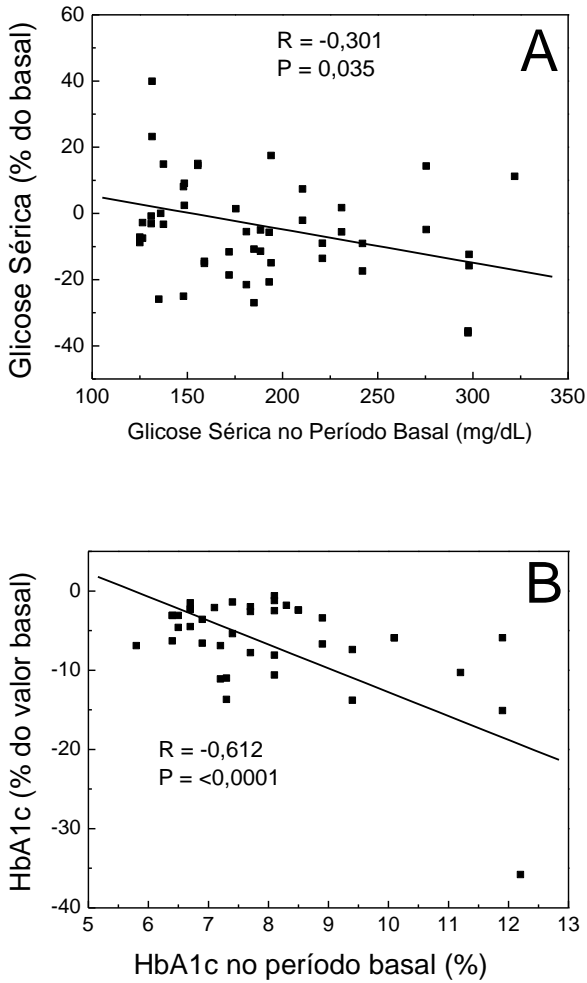


Figura 5. Correlação entre a (A) concentração de glicose de jejum e a variação na concentração da glicose e entre (B) a concentração de HbA_{1C} e a variação de HbA_{1C} (em % do valor basal) em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, após 30 (n = 32) e 60 (n = 28) dias da ingestão de chá mate.

Não foram observadas alterações nas concentrações séricas de insulina e na resistência à insulina, estimada pelo HOMA-IR, durante o consumo do chá mate (Tabela 3).

Tabela 3. Concentração de insulina e valores de resistência e sensibilidade à insulina em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 antes e após o consumo de chá mate.

	Insulina (μU/mL)	Resistência à Insulina	Sensibilidade à Insulina
Basal	7,00 \pm 0,90	1,19 \pm 0,12	94,9 \pm 10,1
30 dias	7,79 \pm 0,81	1,33 \pm 0,13	102,0 \pm 17,8
60 dias	7,47 \pm 0,65	1,30 \pm 0,11	91,0 \pm 9,7

Resultados expressos em media \pm EPM. A resistência à insulina foi estimada pelo HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*) e a sensibilidade à insulina foi estimada pelo HOMA %S (*Homeostatic Model Assessment-Insulin Sensitivity*). Não houve diferenças estatisticamente significativas ao nível de 5%. n = 17 (30 dias); n = 19 (60 dias).

A Figura 6 mostra os resultados do Teste Pós-Prandial de Tolerância à Glicose, com o chá mate e água (controle). Para 80% dos indivíduos com DM2, o chá mate reduziu significativamente (31%; p = 0,034) os valores da área sob a curva de glicose capilar (área = 6692), comparado com o controle (área = 9661). Além disto, a concentração de glicose no sangue capilar aos 30, 60 e 90 minutos após a refeição com o chá mate diminuiu significativamente em comparação ao grupo controle (36,5%, p = 0,016; 14,2% p = 0,002; e 6,8%, p = 0,028, respectivamente).

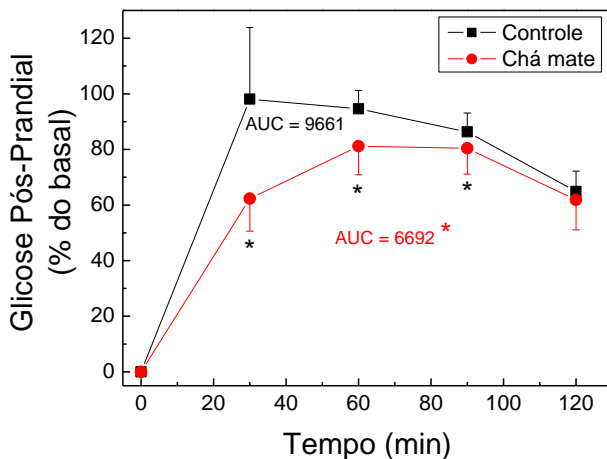


Figura 6. Concentração de glicose no sangue capilar após refeição rica em carboidratos e ingestão de chá mate ou água (controle). Os resultados estão expressos como média \pm EPM e representam 80% dos indivíduos. AUC = Área sob a Curva. *P < 0,05 comparado ao controle (Teste *t* pareado de Student). n = 10.

5.5 Efeitos da ingestão de chá mate no perfil lipídico sérico

Os resultados dos parâmetros lipídicos séricos dos indivíduos com DM 2, no período basal e após o consumo de chá mate, são apresentados na Tabela 4 e na Figura 7. A ingestão do chá mate promoveu diminuição significativa nas concentrações de colesterol total (14,1 mg/dL ou 6,8%), LDL-c (14,6 mg/dL ou 10,4%), sd-LDL-c (14,0 mg/dL ou 22,2%), triglicerídeos (21,1 mg/dL ou 12,5%) e não-HDL-c (20,3 mg/dL ou 11,7%) e aumentou a concentração de HDL-c (2,5 mg/dL ou 7,3%) após 30 dias ($p < 0,05$).

Após 60 dias de consumo do chá mate, foi encontrada diminuição significativa na concentração sérica de triglicerídeos (22,1 mg/dL ou 13,2%) e sd-LDL (14,1 mg/dL ou 22,7%) e aumento na concentração de HDL-c (2,4 mg/dL ou 6,7%; $p \leq 0,05$). Contudo, os participantes não apresentaram alterações significativas nos demais parâmetros lipídicos (Tabela 4 e Fig. 7).

Tabela 4. Variações (Δ) na concentração de parâmetros lipídicos em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 após o consumo de chá mate.

	Colesterol, mg/dL					Triglicérides, mg/dL ^a
	Total	LDL	sd-LDL ^b	HDL	não-HDL	
Basal	208,6 ± 9,0	140,1 ± 8,2	62,8 ± 8,5	34,2 ± 1,6	173,2 ± 9,3	169,3 ± 21,1
Δ 30 d	-14,1 ± 5,8*	-14,6 ± 5,6*	-14,0 ± 6,2*	2,5 ± 1,1*	-20,3 ± 7,8*	-21,1 ± 9,1*
Δ 60 d	-5,3 ± 6,6	- 0,2 ± 6,6	-14,1 ± 6,8*	2,4 ± 1,0*	-7,7 ± 6,4	-22,1 ± 10,5*

Resultados expressos em média ± EPM. LDL = Lipoproteína de Baixa Densidade; sd-LDL = Partícula pequena e densa de LDL; HDL = Lipoproteína de Alta Densidade; *P < 0,05 em relação ao valor do período basal; ^aVariável transformada em logaritmo. n = 32 (30 dias); n = 28 (60 dias); ^bn = 18.

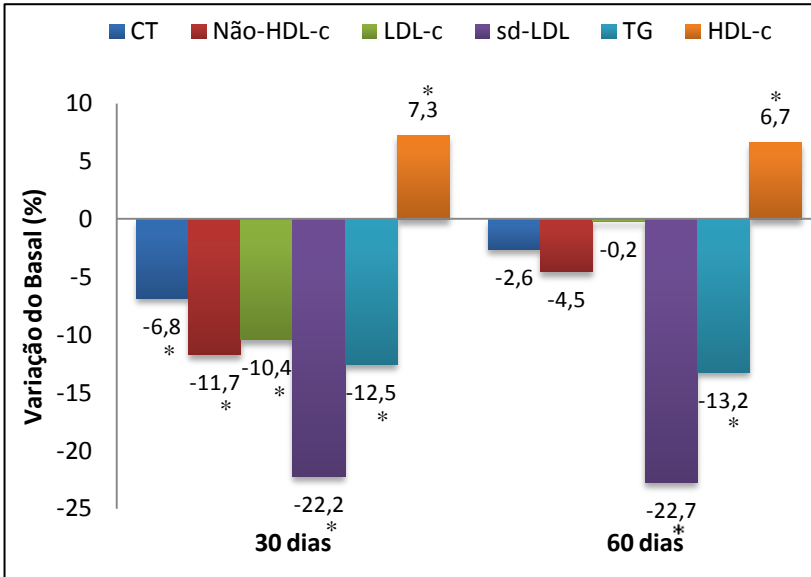


Figura 7. Variação percentual dos parâmetros do perfil lipídico e da sd-LDL em indivíduos com DM2 após a ingestão de chá mate. * $P < 0,05$ em relação ao valor do período basal. $n = 32$ (30 dias); $n = 28$ (60 dias).

5.6 Efeitos da ingestão de chá mate nos marcadores inflamatórios

Os resultados referentes ao efeito do consumo do chá mate nos marcadores inflamatórios são apresentados na Tabela 5. Treze participantes foram excluídos das análises devido ao uso recente de medicamentos anti-inflamatórios. Assim, os resultados apresentados são referentes a 19 indivíduos. Após 30 e 60 dias de consumo de chá mate, foi observada diminuição significativa nas concentrações de IL-6 59,6% e 51,1%, respectivamente ($p < 0,05$). Além disto, após 60 dias de ingestão, o chá mate reduziu significativamente os valores de PCR-as em 37,5% e de TNF- α em 11,6% ($p < 0,05$). Não houve variação significativa nas concentrações de IL-10 e MCP-1. Além disto, não foram detectadas concentrações mensuráveis de IL-4 e IL-1 β pelo método analítico utilizado.

Tabela 5. Variações (Δ) na concentração sérica de marcadores inflamatórios em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 após o consumo de chá mate.

Marcadores Inflamatórios					
	Basal	30 dias	p	60 dias	p
PCR-as, mg/L	1,49 (0,92-4,27)	1,60 (0,79-2,62)	0,309	1,00 (0,47-2,22)	0,016
IL-6, pg/mL	0,47 (0,20-0,59)	0,19 (0,07-0,50)	0,002	0,23 (0,11-0,50)	0,029
IL-10, pg/mL	0,44 \pm 0,07	0,36 \pm 0,08	0,228	0,38 \pm 0,09	0,573
TNF-α, pg/mL	14,48 \pm 0,99	13,46 \pm 1,14	0,267	12,87 \pm 0,65	0,019
MCP-1, pg/mL	381,7 \pm 33,4	390,0 \pm 44,9	0,789	358,5 \pm 27,3	0,253

Resultados expressos em média \pm EPM ou mediana (Intervalo Interquartil). PCR-as = Proteína C-reativa de alta sensibilidade; IL-6 = interleucina-6; IL-10 = interleucina-10, TNF- α = fator de necrose tumoral- α ; MCP-1 = proteína quimiotática de monócito-1. n = 19. Teste *t* pareado de *Student*.

5.7 Efeitos da Ingestão de Chá Mate na Função Endotelial e na Concentração Sérica de Óxido Nítrico

Os resultados referentes à avaliação da função endotelial (Figura 8) por meio da dilatação mediada por fluxo, após 60 segundos de oclusão arterial, e da concentração de óxido nítrico estão apresentados nas Tabelas 6 e 7. Não foi encontrada diferença significativa na dilatação da artéria braquial verificada após 30 dias ou 60 dias da ingestão do chá mate (Tabela 6). Além disto, a ingestão aguda de chá mate também não promoveu variação na dilatação arterial em comparação ao período basal (Tabela 7).

Apesar da ausência de melhora na dilatação arterial, o chá mate promoveu aumento significativo de 72% na concentração de óxido nítrico após 60 dias de ingestão (Tabela 6). Por outro lado, a ingestão aguda de chá mate (1 h) não modificou a concentração sérica de óxido nítrico (Tabela 7).

Tabela 6. Valores da dilatação arterial mediada por fluxo e da concentração sérica de óxido nítrico em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 antes e após o consumo de chá mate.

	Basal	30 dias	60 dias
Dilatação arterial (μm)	24,0 \pm 0,9	20,0 \pm 0,6	26,0 \pm 0,6
NOx ($\mu\text{mol/L}$)	175,8 \pm 16,8	235,2 \pm 31,4	302,8 \pm 52,3*

Resultados expressos em média \pm EPM. Dilatação arterial, n = 26; NOx = nitrito e nitrato, n = 19; *P < 0,05 em relação ao valor do período basal.

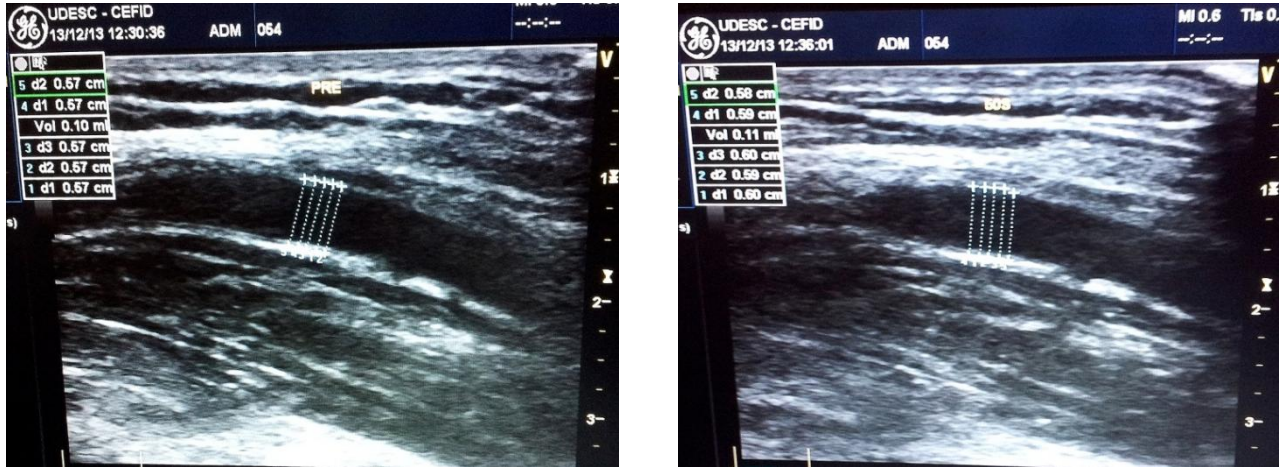


Figura 8. Imagens representativas da mensuração da dilatação pré e pós oclusão arterial, por meio do exame Ecodoppler. A área pontilhada corresponde à dilatação arterial.

Tabela 7. Valores da dilatação arterial mediada por fluxo e da concentração sérica de óxido nítrico em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, antes e após 60 minutos da ingestão de chá mate.

	Basal	Após ingestão de chá mate	p
Dilatação arterial (μm)	22,0 \pm 1,2	16,0 \pm 0,7	0,368
NOx ($\mu\text{mol/L}$)	471,6 \pm 98,3	391,8 \pm 99,5	0,263

Resultados expressos em media \pm EPM de nove determinações. NOx = nitrito e nitrato. N = 9.

5.8 Perfil Dietético dos Participantes

Os resultados do consumo de calorias e macronutrientes relatado nos registros dietéticos antes a após a ingestão de chá mate está mostrado na Tabela 8. Foi encontrada diminuição significativa no consumo de energia (15,6%), carboidrato (14,7%) e proteína (16,8%) após 60 dias de consumo do chá mate ($p < 0,05$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos valores de gordura.

Tabela 8. Variações (Δ) no consumo dietético em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 após o consumo de chá mate.

	Energia (kcal)	CHO[#] (g)	PTN[#] (g)
Basal	2010,4 \pm 98,7	259,1 \pm 6,5	90,7 \pm 7,0
Δ60 dias	-314,5 \pm 52,5*	-38,0 \pm 5,2*	-15,1 \pm 1,7*

CHO = carboidrato; PTN = proteína; Valores ajustados para variação inter e intrapessoal. [#]Valores de macronutrientes ajustados para energia. *P < 0,05 em relação ao valor do período basal; n = 28 (60 dias).

CAPÍTULO 6

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O diabetes *mellitus* tipo 2 é considerado um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, cujo tratamento consiste no controle da glicemia e de fatores de risco cardiometabólico, como excesso de peso, dislipidemia e inflamação vascular, com o objetivo de atenuar ou retardar a progressão de complicações micro e macrovasculares (WHO, 2012). Neste contexto, a erva-mate apresenta potencial para ser usada como adjuvante no tratamento de doenças metabólicas como o DM2, pois apresenta compostos fenólicos e saponinas, os quais são responsáveis por promover efeitos anti-hiperglicêmico (GUGLIUCCI et al., 2009; KLEIN et al., 2011; PEREIRA et al., 2012), hipocolesterolêmico (DE MORAIS et al., 2009; KLEIN et al., 2011; CASTALDELLI et al. 2011; KANG et al 2012), anti-inflamatório (JACOB, 2012; PIMENTEL et al., 2013), antioxidante (BOAVENTURA et al., 2012) e vasodilatador (SCHINELLA; FANTINELLI; MOSCA, 2005).

Com base nos resultados do presente estudo, o consumo diário de aproximadamente 1 L de chá mate tostado por indivíduos com DM2 diminuiu, em média, 16,7 mg/dL da glicose de jejum. Além disto, a ingestão de chá mate reduziu, em média, 0,7% da concentração de HbA_{1C} para cerca de 70% dos indivíduos. Esses resultados estão de acordo com a diminuição de glicose em 25 mg/dL e de HbA_{1C} em 0,8% reportados por Klein et. al. (2011) em estudo piloto com indivíduos com DM2. Em camundongos C57BL/6J alimentados com dieta hiperlipídica, a erva-mate também reduziu a concentração de glicose de jejum (KANG et al., 2012). Vale notar, também, que a redução de glicose sérica foi dependente, pelo menos em parte ($r = -0,305$; $p = 0,03$), da concentração inicial de glicose de cada participante. Ou seja, quanto maior a hiperglicemia, menor foi o efeito da erva-mate. Esses resultados sugerem eventual sinergismo da erva-mate com os medicamentos hipolipemiantes e indicam a importância do bom controle glicêmico adequado para as terapias complementares ou alternativas para os portadores de DM2. Entretanto, apenas quatro indivíduos (12,5%) apresentaram valores de glicose sérica de jejum menores que 120 mg/dL e de HbA_{1C} menores que 6,7% após o uso do chá mate (resultados não mostrados).

A relevância clínica de nossos resultados está no fato de que a diminuição nas concentrações de glicose e HbA_{1C} está associada com redução de complicações decorrentes do DM2 (ADA, 2014). Em estudo realizado pelo grupo *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

(UKPDS) foi estabelecido que, para cada 1% na redução da HbA_{1C}, o risco relativo de infarto agudo do miocárdio e de complicações microvasculares diminuiu em aproximadamente 14 e 37%, respectivamente (STRATTON et al., 2000).

O consumo agudo de chá mate também reduziu a glicose pós-prandial. Após a ingestão de uma refeição padronizada e rica em carboidratos juntamente com 350 mL de chá mate, foi observada redução de 31% na área sob a curva de glicose sanguínea para 80% dos participantes. Além disto, em comparação ao controle, a concentração de glicose foi significativamente menor, 36 e 14%, respectivamente, após 30 e 60 minutos da ingestão da refeição e do chá mate. Estes resultados sugerem que o chá mate possa melhorar a resposta glicêmica pós-prandial em indivíduos com DM2. Pereira et al. (2012) também mostraram melhora na curva de tolerância à glicose e na concentração de glicose pós-prandial, tanto com a erva-mate verde quanto com a erva-mate tostada de maneira dependente da dose.

Provavelmente, as reduções nas concentrações de glicose de jejum ou pós-prandial ocorreram devido à atenuação da absorção de glicose intestinal pelo ácido clorogênico, constituinte da erva-mate (BASSOLI et al., 2008). Oliveira et al. (2008) demonstraram que o chá mate diminuiu a expressão do RNAm do transportador de glicose intestinal SGLT1 em ratos. Além disto, o extrato aquoso de *Ilex paraguariensis* estimulou a secreção de insulina *in vivo*, podendo contribuir para a diminuição da glicose plasmática (PEREIRA et al., 2012). Entretanto, no presente estudo, não observamos alterações nas concentrações de insulina após a ingestão de chá mate pelos indivíduos com DM2.

Outros potenciais mecanismos para o efeito anti-hiperglicêmico da erva-mate são sugeridos. Por exemplo, o ácido clorogênico, principal composto fenólico da erva-mate, inibiu a enzima glicose-6-fosfato translocase, componente do sistema enzimático glicose-6-fosfatase, responsável pela formação de glicose endógena proveniente dos processos de glicogenólise e gliconeogênese no fígado (HEMMERLE et al., 1997). O ácido gálico, ácido fenólico também presente na erva-mate, estimulou a translocação do transportador GLUT4, aumentando a captação de glicose pelas células e, conseqüentemente, reduzindo a glicose plasmática (PRASAD et al., 2010). De modo geral, estes resultados sugerem potencial ação dos compostos fenólicos da erva-mate na prevenção e/ou redução da hiperglicemia de jejum ou pós-prandial, promovida pela infusão de *Ilex paraguariensis*.

O quadro de hiperglicemia crônica e o comprometimento na ação da insulina podem levar a alterações nos lipídios e lipoproteínas sanguíneas em indivíduos com DM2, como aumento na concentração de triglicerídeos e sd-LDL e baixas concentrações de HDL-c, atribuídos, principalmente, à resistência e/ou deficiência de insulina (MOORADIAN, 2009). Diversos fatores são responsáveis por desencadear a dislipidemia diabética, como a deficiência insulínica que leva ao aumento da lipólise nos adipócitos pela ação da enzima lipase hormônio sensível (HSL) e, conseqüentemente, à liberação e ao transporte de ácidos graxos para o fígado, aumentando a síntese e secreção de VLDL e síntese de apolipoproteína B; a diminuição da enzima lipase lipoproteica (LPL), cuja ação é estimulada pela insulina. A diminuição de hidrólise dos triglicerídeos na VLDL diminui, concomitantemente, a síntese de novas partículas de HDL. (GOLDBERG, 2001).

No presente estudo, a ingestão de chá mate promoveu redução na concentração de colesterol total, LDL-c e não-HDL-c, em 14,1 (7%), 14,6 (10%), e 20,3 mg/dL (12%), respectivamente. Estes resultados estão de acordo com estudos prévios realizados em nosso laboratório em indivíduos com dislipidemia ou com DM2 (DE MORAIS et al., 2009; KLEIN et al., 2011). O efeito hipocolesterolêmico da erva-mate pode ser atribuído ao elevado conteúdo de saponinas, polifenóis e cafeína (HECK; DE MEJIA, 2007; WANG et al., 2006), os quais previnem a absorção do colesterol pela inibição de micelas no intestino (FERREIRA et al., 1997; WANG et al., 2006) e/ou por atenuar a síntese hepática de colesterol endógeno por meio da inibição da enzima HMG-CoA redutase (YEH et al., 2009). Vale ressaltar que elevadas concentrações de colesterol não-HDL (equivalente a todas as lipoproteínas potencialmente aterogênicas, como LDL, VLDL e IDL) é fator de risco independente para DCV (HSU et al., 2013) e a cada redução de 30 mg/dL de LDL-c, o risco relativo de desenvolvimento de DCV diminui aproximadamente 30% (GRUNDY et al., 2002). Assim, a redução proporcional do risco dos indivíduos com DM2 seria de aproximadamente 15%, consistente com estudos prévios desenvolvidos em nosso laboratório com indivíduos dislipidêmicos ou portadores de DM2 (DE MORAIS et al., 2009; KLEIN et al., 2011).

A concentração elevada de partículas pequenas e densas de LDL-colesterol é um achado comum em indivíduos com DM2 (HIRANO et al., 2004; CAVALCANTE; SILVA, 2012) e o consumo de chá mate no presente estudo diminuiu cerca de 14 mg/dL (22%; $p < 0,05$) da sd-LDL após 30 e 60 dias de intervenção. As subfrações de sd-

LDL são formadas a partir da hidrólise hepática de partículas de LDL ricas em triglicerídeos, as quais são sintetizadas pelo aumento da atividade da CETP nos estados de hipertrigliceridemia (MOORADIAN, 2009). As sd-LDL apresentam maior permeabilidade vascular e susceptibilidade à oxidação, o que acelera o processo aterogênico (DE MAN et al., 1996; MUAČEVIĆ-KATANE; REINER, 2011). Portanto, com base em nossos resultados, sugere-se que a ingestão de chá mate pode reduzir o risco de desenvolvimento ou agravamento do processo aterosclerótico em indivíduos com DM2.

A concentração de triglicerídeos também foi reduzida em 13%, em média, pelo consumo do chá mate no presente estudo. Os participantes apresentaram diminuição de cerca de 22 mg/dL ($p < 0,05$) após 30 e 60 dias de consumo. Concentrações elevadas de triglicerídeos estão associadas com secreção aumentada de partículas de VLDL e com diversos fatores de risco (resistência à ação da insulina, intolerância à glicose e estado pró-trombótico), sendo portanto, considerado marcador para lipoproteínas aterogênicas remanescentes (sd-LDL) e outros fatores de risco lipídicos (baixas concentrações de HDL-c) (GRUNDY et al., 2002; ADIELS et al., 2006). De particular importância, são os achados de Martins et al. (2010), os quais demonstraram que o chá mate inibiu *in vitro* a atividade da lipase pancreática, enzima intestinal responsável pela hidrólise dos triglicerídeos para serem absorvidos. É provável que este efeito seja atribuído à termogênese promovida pela cafeína (BASTOS et al., 2007) e às saponinas da erva-mate, que aceleram trânsito intestinal, diminuindo assim, a absorção de triglicerídeos (HAN et al., 2005; YOSHIKAWA et al., 2009).

No presente estudo, o aumento de 2,5 mg/dL (7%) no HDL-colesterol após a ingestão diária do chá mate é fator positivo para a diminuição do risco para desenvolvimento de aterosclerose e doença renal crônica em indivíduos com DM2, conforme relatado por Obermayr et al., (2011). O potencial efeito antiaterosclerótico das partículas de HDL deve-se ao seu papel no transporte reverso do colesterol, retirando colesterol dos macrófagos e células espumosas das lesões ateroscleróticas, na inibição da oxidação da LDL, na prevenção da disfunção das células β , e na diminuição da apoptose celular induzida por estresse oxidativo e inflamação vascular (KRUIT et al., 2010). Vale notar que o aumento de 1% na concentração de HDL-c diminuiu o risco cardiovascular em 3% (NCEP 2001).

Em conjunto, podemos sugerir que o consumo de chá mate aumentou a atividade da enzima lipase lipoproteica, reduzindo, assim, a concentração de triglicerídeos séricos. Como resultado, houve aumento

na formação de partículas de HDL pela liberação dos componentes de superfície (fosfolipídios, colesterol livre e apolipoproteína A) das lipoproteínas ricas em triglicerídeos após a ação da lipase lipoproteica, aumentando, assim, a concentração de HDL-c no plasma (FRANK; MARCEL, 2000). Com a conseqüente diminuição no *pool* de partículas ricas em triglicerídeos, houve menor transferência de triglicerídeos para a LDL, mediada pela CETP, e conseqüentemente, menor formação de partículas sd-LDL, diminuído, assim, a concentração plasmática de sd-LDL-colesterol.

É interessante notar que após o consumo de chá mate, os indivíduos com DM2 diminuíram a ingestão de calorias totais em 16% e de carboidratos em 15%, a qual pode ter igualmente influenciado na redução das concentrações de glicose e lipídios plasmáticos (GARG et al., 1998; revisado por RICCARDI; DASHTI et al., 2007; RIVELLESE; GIACCO; 2008; ADA, 2010; HUSSAIN et al., 2012) e, além disto, ter sido responsável pela diminuição na medida da circunferência da cintura dos participantes de nosso estudo. Este efeito de diminuição da ingestão calórica e de carboidratos pode ter ocorrido devido aos componentes da erva-mate, principalmente ácido clorogênico e cafeína. Estes são conhecidos por promover balanço energético negativo na dose de 6 mg/kg de peso de cafeína para indivíduos com sobrepeso/obesidade (GAVRIELI et al., 2013) e aumentar a saciedade na dose de 3 a 6% de cafeína em indivíduos saudáveis (ANDERSEN; FOGH, 2001) e 24 a 30% de ácidos cafeoilquínicos em ratos obesos (PANG; CHOI; PARK, 2008), contribuindo assim, para a melhoria do metabolismo glicêmico e lipídico. De qualquer maneira, este seria mais um mecanismo pelo qual a erva-mate pode exercer seus efeitos benéficos.

A ingestão diária de chá mate promoveu redução de 55%, em média, na concentração de IL-6. Além disto, foi observada diminuição significativa de 33% na concentração de PCR-as e redução de TNF- α em 12%, após 60 dias de ingestão diária de chá mate ($p < 0,05$). Estes resultados estão de acordo com estudo recente realizado por Carmo et al. (2013), no qual foi relatado diminuição de marcadores inflamatórios promovida pelo consumo de erva-mate por ratos submetidos à dieta hiperlipídica. O aumento de IL-6 está positivamente relacionado com adiposidade e negativamente relacionado com a função da insulina, o que piora o quadro de resistência à ação desta (VOZAROVA et al., 2001). Além disto, concentrações elevadas de PCR são acompanhadas por alterações contrárias de adiponectina e podem desenvolver importante papel no desenvolvimento de resistência à insulina (YUAN et al., 2006). Além disto, altas concentrações dos biomarcadores

inflamatórios, IL-6, PCR, TNF- α e moléculas de adesão, estão associadas com o desenvolvimento de complicações do DM2, como neuropatia, nefropatia, retinopatia e DCV (GOLDBERG, 2009; SAREMI et al., 2009).

A modulação da resposta inflamatória por meio da ingestão do extrato de erva-mate foi conferida em estudo realizado por Jacob (2012), o qual encontrou diminuição na expressão da IKK- β fosforilada e fosforilação do NF- κ B em ratos submetidos à dieta hiperlipídica. Pimentel et al. (2013) concluíram que o extrato de erva-mate promoveu aumento da relação IL-10/TNF- α no fígado e nos músculos de ratos com excesso de peso, sugerindo efeito na diminuição da inflamação de baixo grau associada à obesidade.

Em geral, com base em nossos resultados e de demais estudos, a ingestão de erva-mate pode promover alterações favoráveis na resposta inflamatória dos indivíduos. Entretanto, a relevância clínica desses achados para as doenças cardiovasculares, ou demais complicações do diabetes, só poderá ser devidamente avaliada com a realização de mais estudos, principalmente aqueles prospectivos de longa duração.

A glicotoxicidade, lipotoxicidade e a resistência à ação da insulina são fatores comuns no DM2, as quais alteram a função endotelial por ativar vias pró-inflamatórias e oxidativas, levando à liberação descompensada de mediadores endoteliais, como a diminuição de NO e consequente aumento de espécies reativas de oxigênio (POTENZA et al., 2009; SENA; PEREIRA; SEIÇA, 2013).

Em nosso estudo, foi observado aumento de 72% nas concentrações de nitrito e nitrato séricos após 60 dias de ingestão de chá mate. Vale salientar que este efeito pode ter ocorrido pela grande quantidade de compostos fenólicos na erva-mate que exercem atividade antioxidante, prevenindo assim, a degradação de NO (DELL'AGLI; BUSCIALÁ; BOSISIO, 2004). Entretanto, o consumo de chá mate, agudo ou durante 60 dias, pelos indivíduos com DM2 não promoveu melhora significativa na função endotelial avaliada pela dilatação arterial mediada por fluxo. Isto pode ter ocorrido devido ao método de medida da dilatação mediada por fluxo, o qual, embora seja considerado não invasivo, simples e seguro, depende da conduta do avaliador e da cooperação do indivíduo avaliado (variação inter e intrapessoal) (LIND; HALL; JOHANSSON, 2002; TOUSOULIS; ANTONIADES; STEFANADIS, 2005; IRACE et al., 2008).

Apesar disto, observamos diminuição significativa de 3,3 mmHg na pressão arterial diastólica após o consumo de chá mate, corroborando resultados anteriores (KLEIN et al., 2011). Estudos de nosso laboratório realizados em camundongos com aterosclerose também demonstraram que a administração de extrato aquoso de erva-mate aumentou a reatividade vascular dos animais, isto é, melhorou a contração e o relaxamento que estavam comprometidos nas artérias com lesões ateroscleróticas (FELIPPI, 2005). Muccillo-Baish et al. (1998) e Stein et al. (1999) também reportaram o efeito vasorrelaxante da erva-mate *in vitro*, em anéis de aorta, e *ex vivo*, em ratos hipercolesterolêmicos.

Em nosso estudo, ocorreram algumas inconsistências nas variáveis bioquímicas, particularmente a falta de efeito homogêneo do consumo de erva-mate em ambos os períodos de tempo avaliados, os quais são difíceis de explicar e podem ser consideradas limitações do presente estudo.

Com base nos resultados do presente estudo, os quais mostraram propriedades benéficas da ingestão do chá mate em indivíduos com DM2, sugere-se que estudos epidemiológicos e/ou prospectivos de longo prazo e com maior número de participantes sejam desenvolvidos para a investigação das demais propriedades da erva-mate na prevenção e tratamento do DM2.

CAPÍTULO 7

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

A ingestão diária de chá mate resultou em:

- Diminuição significativa da concentração de glicose de jejum após 30 dias (para 100% dos indivíduos) e após 60 dias (para 66% dos indivíduos);
- Diminuição nos valores de HbA_{1C} para 68% dos participantes;
- Ausência de alterações na concentração de insulina e resistência à insulina;
- Diminuição significativa dos valores de glicose pós-prandial para 80% dos indivíduos;
- Redução da concentração dos lipídios séricos colesterol total, não-HDL-c, LDL-c, sd-LDL-c e triglicérides e aumento dos valores de HDL-c;
- Redução significativa nas concentrações dos marcadores de inflamação, IL-6, PCR-as e TNF- α ;
- Elevação da concentração sérica de óxido nítrico;
- Ausência de alterações na função endotelial.

Com base nestes resultados, conclui-se que a erva-mate promoveu efeito hipoglicemiante e hipocolesterolêmico, diminuição da concentração de partículas lipoproteicas mais aterogênicas, modulação da resposta inflamatória e aumentou a concentração do vasorrelaxante óxido nítrico em indivíduos com DM2, podendo atenuar, assim, as complicações decorrentes do diabetes. Neste sentido, sugere-se que estudos epidemiológicos e/ou estudos prospectivos de longo prazo sejam desenvolvidos para a investigação das propriedades hipoglicêmica, hipolipêmica, anti-inflamatória e antiaterosclerótica da erva-mate em indivíduos com DM2.

REFERÊNCIAS

ADLER, A. I. STEVENS, R. J.; MANLEY, S. E.; BILOUS, R. W.; CULL, C. A.; HOLMAN, R. R. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). **Kidney International**, v. 63, p. 225-232, 2003.

ADLER, A. I.; STRATTON, I. M.; NEIL, H. A. W.; YUDKIN, J. S.; MATTHEWS, D. R.; CULL, C. A.; WRIGHT, A. D.; TURNER, R. C.; HOLMAN R. R. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. **British Medical Journal**, v. 321, n. 7258, p. 412-419, 2000.

AFROSE, S.; HOSSAIN, S.; MAKI, T.; TSUJII, H. Karaya root saponin exerts a hypocholesterolemic response in rats fed a high-cholesterol diet. **Nutrition Research**, v. 29, p. 350–354, 2009.

AKDIS, M.; BURGLER, S.; CRAMERI, R.; EIWEGGER, T.; FUJITA, H.; GOMEZ, E.; KLUNKER, S.; MEYER, N.; O'MAHONY, L.; PALOMARES, O.; RHYNER, C.; OUAKED, N.; SCHAFFARTZIK, A.; VAN DE VEEN, W.; ZELLER, S.; ZIMMERMANN, M.; AKDIS, C. A. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 3, 2011.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2014. **Diabetes Care**, v. 37, s. 1, p. 514-578, 2014.

ANDERSEN, T.; FOGH, J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 14, n. 3, p. 243-250, 2001.

ANESINI, C. TURNER, S.; COGOI, L.; FILIP, R. Study of the participation of caffeine and polyphenols on the overall antioxidant activity of mate (*Ilex paraguariensis*). **Food Science and Technology**, v. 45, p. 299-304, 2012.

ARÇARI, D. P.; BARTCHEWSKY, W.; DOS SANTOS, T. W.; OLIVEIRA, K. A.; DE OLIVEIRA, C. C.; GOTARDO, E. M.; PEDRAZZOLI JR, J.; GAMBERO, A.; FERRAZ, L. F. C.; CARVALHO, P. O.; RIBEIRO, M. L. Anti-inflammatory effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) ameliorate insulin resistance in mice with high fat diet-induced obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 335, p. 110–115, 2011.

ARÇARI, D. P.; BARTCHEWSKY, W.; DOS SANTOS, T. W.; OLIVEIRA, K. A.; FUNCK, A.; PEDRAZZOLI, J.; DE SOUZA, M. F.; SAAD, M. J.; BASTOS, D. H.; GAMBERO, A.; CARVALHO, P. D. E. O.; RIBEIRO, M. L. Antiobesity effects of yerba maté extract (*Ilex paraguariensis*) in high-fat diet-induced obese mice. **Obesity**, v. 17, n. 12, p. 2127-2133, 2009.

ARNOLD, S. E.; LUCKI, I.; BROOKSHIRE, B. R.; CARLSON, G. C.; BROWNE, C. A.; KAZI, H.; BANG, S.; CHOI, B. R.; CHEN, Y.; MCMULLEN, M. F.; KIM, S. F. High fat diet produces brain insulin resistance, synaptodendritic abnormalities and altered behavior in mice. **Neurobiology of Disease**, v. 67, p. 79-87, 2014.

AVOGARO, A.; ALBIERO, M.; MENEGAZZO, L.; KREUTZENBERG, S.; FADINI, G. P. Endothelial dysfunction in diabetes: The role of reparatory mechanisms. **Diabetes Care**, v. 34, supl. 2, 2011.

BADAWI, A.; KLIP, A.; HADDAD, P.; COLE, D. E.; BAILO, B. G.; EL-SOHEMY, A.; KARMALI, M. Type 2 diabetes *mellitus* and inflammation: prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. **Dove Medical Press**, v. 3, p. 173–186, 2010.

BASSOLI, B. K.; CASSOLA, P.; BORBA-MURAD, G. R.; CONSTANTIN, J.; SALGUEIRO-PAGADIGORRIA, C. L.; BAZOTTE, R. B.; DA SILVA, R. S. S. F.; DE SOUZA, H. M. Chlorogenic acid reduces the plasma glucose peak in the oral glucose tolerance test: effects on hepatic glucose release and glycaemia. **Cell Biochemistry and Function**, v. 26, p. 320 – 328, 2008.

BASTOS, D. H. M.; DE OLIVEIRA, D. M.; MATSUMOTO, R. L. T.; CARVALHO, P. O.; RIBEIRO, L. M. Yerba maté: Pharmacological,

properties, research and biotechnology. **Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology**, v. 1, n. 1, p. 37-46, 2007.

BECKER, A. M. **Erva-mate (*Ilex paraguariensis*) em cápsulas: estudos de toxicidade clínica e efeitos hipocolesterolêmico e antioxidante em indivíduos com dislipidemias**. 2013. 218 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013.

BELZA, A.; TOUBRO, S.; ASTRUP, A. The effect of caffeine, green tea and tyrosine on thermogenesis and energy intake. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 63, p. 57-64, 2009.

BENGMARK, S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFkappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 30, n. 1, p. 45-51, 2006.

BENZIE, I.F.F.; STRAIN, J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: the FRAP assay. **Analytical Biochemistry**, v. 239, n. 1, p. 70-76, 1996.

BIEDERMANN, T.; RÖCKEN, M. Pro- and anti-inflammatory effects of IL-4: from studies in mice to therapy of autoimmune diseases in humans. **Ernst Schering Foundation Workshop**, p. 235-242, 2005.

BIXBY, M.; SPIELER, L.; MENINI, T.; GUGLIUCCI, A. *Ilex paraguariensis* extracts are potent inhibitors of nitrosative stress: a comparative study with green tea and wines using a protein nitration model and mammalian cell cytotoxicity. **Life Sciences**, v. 77, n. 3, p. 345-358, 2005.

BLONDE, L. Current antihyperglycemic treatment strategies for patients with type 2 diabetes *mellitus*. **Cleveland Clinical Journal of Medicine**, v. 76, p. 4-11, 2009. Supl. 5.

BOAVENTURA, B. C.; DI PIETRO, P. F.; STEFANUTO, A.; KLEIN, G. A.; DE MORAIS, E. C.; DE ANDRADE, F.; WAZLAWIK, E.; DA SILVA, E. L. Association of mate tea (*Ilex paraguariensis*) intake and dietary intervention and effects on oxidative stress biomarkers of dyslipidemic subjects. **Nutrition**, v. 28, n. 6, p. 657-64, 2012.

BOAVENTURA, B. C. B.; MURAKAMI, A. N. N.; PRUDÊNCIO, E. S.; MARASCHIN, M.; MURAKAMI, F. S.; AMANTE, E. R.; AMBONI, R. D. M. C. Enhancement of bioactive compounds content and antioxidant activity of aqueous extract of mate (*Ilex paraguariensis* A. St. Hil.) through freeze concentration technology, **Food Research International**, v. 53, n. 2, p. 686-692, 2013.

BOUSSAGEON, R.; BEJAN-ANGOULVANT, T.; SAADATIAN-ELAHI, M.; LAFONT, S.; BERGEONNEAU, C.; KASSÁI, B.; ERPELDINGER, S.; WRIGHT, J. M.; GUEYFFIER, F.; CORNU, C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in 2 Diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ**, v. 343, p. 1-12, 2011.

BRACESCO, N.; SANCHEZ, A.G.; CONTRERAS, V.; MENINI, T.; GUGLIUCCI, A. Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: minireview. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 136, n. 3, p. 378 – 384, 2011.

BRAVO, L. Polyphenols - chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. **Nutrition Reviews**, v. 56, n. 11, p. 317-333, 1998.

BRUCKDORFER, R. The basics about nitric oxide. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 26, p. 3–31, 2005.

BUCALA, R.; MITCHELL, R.; ARNOLD, K.; INNERARITY, T.; VLASSARA, H.; CERAMI, A. Identification of the major site of apolipoprotein B modification by advanced glycosylation end products blocking uptake by the low density lipoprotein receptor. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 270, n. 18, p. 10828-10832, 1995.

BUCALA, R.; TRACEY, K. J.; CERAMI, A. Advanced glycosylation products quench Nitric Oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 87, p. 432-438, 1991.

BURRIS, K. P.; DAVIDSON, P. M.; STEWART, C. N. JR.; HARTE, F. M. Antimicrobial activity of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) aqueous extracts against *Escherichia coli* O157:H7 and *Staphylococcus aureus*. **Journal of Food Science**, v. 76, n. 6, 2011.

BURRIS, K. P.; DAVIDSON, P. M.; STEWART, C. N. JR.; ZIVANOVIC, S.; HARTE, F. M. Aqueous extracts of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) as a natural antimicrobial against *Escherichia coli* O157:H7 in a microbiological medium and pH 6.0 apple juice. **Journal of Food Protection**, v. 75, n. 4, p. 753–757, 2012.

CALABRÒ, P.; GOLIA, E.; YEH, E. T. H. CRP and the risk of atherosclerotic events. **Seminars in Immunopathology**, v. 31, p. 79–94, 2009.

CARMO, L. S.; ROGERO, M. M.; CORTEZ, M.; YAMADA, M.; JACOB, P. S.; BASTOS, D. H.; BORELLI, P.; AMBRÓSIO FOCK, R. The Effects of Yerba Maté (*Ilex Paraguariensis*) consumption on IL-1, IL-6, TNF- α and IL-10 production by bone marrow cells in wistar rats fed a high-fat diet. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 83, n. 1, p. 26-35, 2013.

CASTALDELLI, A. P. A.; VIEIRA, L. P.; PRZYGODDA, F.; MARTINS, Z. N.; PADOIN, M. J. Efeito da erva mate (*Ilex paraguariensis* A. St. -Hil.) no comportamento e fisiologia de ratos Wistar. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 9, n. 4, p. 514-519, 2011.

CAVALCANTE, L. S.; DA SILVA, E. L. Application of a modified precipitation method for the measurement of small dense LDL-cholesterol (sd-LDL-C) in a population in southern Brazil. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 50, n. 9, p. 1649–1656, 2012.

CERIELLO, A; MOTZ, E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 24, p. 816-823, 2004.

CHANDRA, S.; DE MEJIA, E.G. Polyphenolic compounds, antioxidant capacity, and quinone reductase activity of an aqueous extract of *Ardisia compressa* in comparison to mate (*Ilex paraguariensis*) and green (*Camellia sinensis*) teas. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 11, p. 3583-3589, 2004.

CHANG, Y. H.; HO, K. T.; LU, S. H.; HUANG, C. N.; SHIAU, M. Y. Regulation of glucose/lipid metabolism and insulin sensitivity by

interleukin-4. **International Journal of Obesity**, v. 36, p. 993-998, 2012.

CHEHADE, J. M.; GLADYSZ, M.; MOORADIAN, A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. **Drugs**, v. 73, n. 4, p. 327-339, 2013.

CHURDCHOMJAN, W.; KHEOLAMAI, P.; MANOCHANTR, S.; TAPANADECHOPONE, P.; TANTRAWATPAN, C.; U-PRATYA, Y.; ISSARAGRISIL, S. Comparison of endothelial progenitor cell function in type 2 diabetes with good and poor glycemic control. **BMC Endocrine Disorders**, v.10, n. 5, 2010.

COLEMAN, J. W. Nitric oxide in immunity and inflammation. **International Immunopharmacology**, v. 1, p. 1397–1406, 2001.

CORETTI, M. C.; ANDERSON, T. J.; BENJAMIN, E. J.; CELERMAJER, D.; CHARBONNEAU, F.; CREAGER, M. A.; DEANFIELD, J.; DREXLER, H.; GERHARD-HERMAN, M.; HERRINGTON, D.; VALLANCE, P.; VITA, J.; VOGEL, R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 2, p. 257-265, 2002.

DARTORA, N.; DE SOUZA, L. M.; PAIVA, S. M.; SCOPARO, C. T.; IACOMINI, M.; GORIN, P. A.; RATTMANN, Y. D.; SASSAKI, G. L. Rhamnogalacturonan from *Ilex paraguariensis*: a potential adjuvant in sepsis treatment. **Carbohydrate Polymers**, v. 92, p. 1776– 1782, 2013.

DA SILVA, E. L.; NEIVA, T. J. C.; SHIRAI, M.; TERAQ, J.; ABDALLA, D. S. P. Acute ingestion of yerba mate infusion (*Ilex paraguariensis*) inhibits plasma and lipoprotein oxidation. **Food Research International**. v. 41, p. 973-979, 2008.

DASHTI, H. M.; MATHEW, T. C.; KHADADA, M.; AL-MOUSAWI, M.; TALIB, H.; ASFAR, S. K.; BEHBAHANI, A. I.; AL-ZAID, N. S. Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 302, n. 1, p. 249-256, 2007.

DEETAE, P.; PARICHANON, P.; TRAKUNLEEWATTHANA, P.; CHANSEETIS, C.; LERTSIRI, S. Antioxidant and anti-glycation properties of Thai herbal teas in comparison with conventional teas. **Food Chemistry**, v. 133, p. 953-959, 2012.

DE HAAN, J. B.; COOPER, M. E. Targeted antioxidant therapies in hyperglycemia-mediated endothelial dysfunction. **Frontiers in bioscience (Scholar edition)**, v. 1, n. 3, p.709-729, 2011.

DELADINO, L.; ANBINDER, P.S.; NAVARRO, A.; MARTINO, M. Encapsulation of natural antioxidants extracted from *Ilex paraguariensis*. **Carbohydrate Polymers**, v.71, p. 126-134, 2008.

DELADINO, L.; NAVARRO, A.; MARTINO, M. Carrier systems for yerba mate extract (*Ilex paraguariensis*) to enrich instant soups. Release mechanisms under different pH conditions. **LWT - Food Science and Technology**, v. 53, p. 163–169, 2013.

DE MAN, F. H.; CABEZAS, M. C.; VAN BARLINGEN, H. H.; ERKELENS, D. W.; DE BRUIN, T. W. Triglyceride-rich lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes *mellitus*: post-prandial metabolism and relation to premature atherosclerosis. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 26, n. 2, p. 89-108, 1996.

DE MORAIS, E. C.; STEFANUTO, A.; KLEIN, G. A.; BOAVENTURA, B. C.; DE ANDRADE, F.; WAZLAWIK, E.; DI PIETRO, P. F.; MARASCHIN, M.; DA SILVA, E. L. Consumption of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) improves serum lipid parameters in healthy dyslipidemic subjects and provides an additional LDL-cholesterol reduction in individuals on statin therapy. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 18, p. 8316-8324, 2009.

DE SOUZA, L. M.; DARTORA, N.; SCOPARO, C. T.; CIPRIANI, T. R.; GORIN, P. A.; IACOMINI, M.; SASSAKI, G. L. Comprehensive analysis of maté (*Ilex paraguariensis*) compounds: Development of chemical strategies for matesaponin analysis by mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, p. 7307– 7315, 2011.

DINARELLO, C. A.; DONATH, M. Y.; MANDRUP-POULSEN, T. Role of IL-1 β in type 2 diabetes. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity**, v. 17, p. 314–321, 2010.

ESMELINDRO, M. C.; TONIAZZO, G.; WACZUK, A.; DARIVA, C.; OLIVEIRA, D. Caracterização físico-química da erva-mate: influência das etapas do processamento industrial. **Ciência e Tecnologia dos Alimentos**, v. 22, n. 2, p. 193-204, 2002.

FAN, J. P.; HE, C.H. Simultaneous quantification of three major bioactive triterpene acids in the leaves of *Diospyros kaki* by high performance liquid chromatography method. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 41, n. 3, p. 950-956, 2006.

FELIPPI, R. **Efeito do extrato aquoso de erva-mate (*Ilex paraguariensis*) na reatividade vascular: enfoque na aterosclerose experimental**. 2005. 130 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.

FERNANDES, E. S.; MACHADO, M. DE O.; BECKER, A. M.; DE ANDRADE, F.; MARASCHIN, M.; DA SILVA, E. L. Yerba mate (*Ilex paraguariensis*) enhances the gene modulation and activity of paraoxonase-2: *In vitro* and *in vivo* studies. **Nutrition**, v. 28, p. 1157-1164, 2012.

FERREIRA, F.; VÁZQUEZ, A.; GÜNTNER, C.; MOYNA, P. Inhibition of the passive diffusion of cholic acid by the *Ilex paraguariensis* A. St. Hil. saponins. **Phytotherapy Research**, v. 11, n. 1, p. 79-81, 1997.

FÈVE, B.; BASTARD, J. P. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes *mellitus*. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 5, n. 6, p. 305-311, 2009.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifugation. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.

FUJIMOTO, S.; MOCHIZUKI, K.; SHIMADA, M.; HORI, T.; MURAYAMA, Y.; OHASHI, N.; GODA, T. Insulin resistance induced by a high-fat diet is associated with the induction of genes related to leukocyte activation in rat peripheral leukocytes. **Life Sciences**, v. 87, p. 679-685, 2010.

GALBO, T.; PERRY, R. J.; JURCZAK, M. J.; CAMPOREZ, J. P.; ALVES, T. C.; KAHN, M.; GUIGNI, B. A.; SERR, J.; ZHANG, D.; BHANOT, S.; SAMUEL, V. T.; SHULMAN, G. I. Saturated and unsaturated fat induce hepatic insulin resistance independently of TLR-4 signaling and ceramide synthesis *in vivo*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 31, p. 12780-12785, 2013.

GAO, H.; LIU, Z.; QU, X.; ZHAO, Y. Effects of yerba mate tea (*Ilex paraguariensis*) on vascular endothelial function and liver lipoprotein receptor gene expression in hyperlipidemic rats. **Fitoterapia**, v. 83, p. 264-272, 2013.

GAVRIELI, A.; KARFOPOULOU, E.; KARDATOU, E.; SPYRELI, E.; FRAGOPOULOU, E.; MANTZOROS, C. S.; YANNAKOULIA, M. Effect of different amounts of coffee on dietary intake and appetite of normal-weight and overweight/obese individuals. **Obesity**, v. 21, n. 6, p. 1127-32, 2013.

GERÖ, D.; SZOLECZKY, P.; SUZUKI, K.; MÓDIS, K.; OLÁH, G.; COLETTA, C.; SZABO, C. Cell-based screening identifies paroxetine as an inhibitor of diabetic endothelial dysfunction. **Diabetes**, v. 62, p. 953-964, 2013.

GINSBERG, H. N. Insulin resistance and cardiovascular disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 106, n. 4, 2000.

GNOATTO, S. C. B.; BASSANI, V. L.; COELHO, G. C.; SCHENKEL, E. P. Influência do método de extração nos teores de metilxantinas em erva-mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil., Aquifoliaceae). **Quimica Nova**, v. 30, n. 2, p. 304 – 307, 2007.

GNOATO, S.C.B.; SCHENKEL, E.P.; BASSANI, V.L. HPLC method to assay total saponins in *Ilex paraguariensis* aqueous extract. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 4, p. 723-726, 2005.

GOLDBERG, I. G. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 3, p. 965-971, 2001.

GOLDBERG, R. B. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 9, p. 3171-3182, 2009.

GOLDIN, A.; BECKMAN, J. A.; SCHMIDT, A. M.; CREAGER, M. A. Advanced glycation end products : sparking the development of diabetic vascular injury. **Circulation**, v. 114, p. 597-605, 2006.

GUGLIUCCI, A.; BASTOS, D. H.; SCHULZE, J.; SOUZA, M. F. Caffeic and chlorogenic acid in *Ilex paraguariensis* extracts are the main inhibitors of AGE generation by methylglyoxal in model proteins. **Fitoterapia**, v. 80, n. 6, p. 339-344, 2009.

HAI, W.; CHENG, H.; ZHAO, M.; WANG, Y.; HONG, L.; TANG, H.; TIAN, X. Two new cytotoxic triterpenoid saponins from the roots of *Clematis argentilucida*. **Fitoterapia**, v. 83, p. 759-764, 2012.

HALLIWELL, B. Free radicals and other reactive species in disease. **eLS**, p. 1-7, 2005.

HECK, C. I.; DE MEJIA, E. G. Yerba mate tea (*Ilex paraguariensis*): a comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. **Journal of Food Science**, v. 72, n. 9, p. 138-151, 2007.

HECK, C. I.; SCHMALKO, M.; DE MEJIA, E. G. Effect of growing and drying conditions on the phenolic composition of mate teas (*Ilex paraguariensis*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, p. 8394-8403, 2008.

HEMMERLE, H.; BURGER, H. J.; BELOW, P.; SCHUBERT, G.; RIPPEL, R.; SCHINDLER, P. W.; PAULUS, E.; HERLING, A. W. Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 2, p. 137-145, 1997.

HINK, U.; LI, H.; MOLLNAU, H.; OELZE, M.; MATHEIS, E.; HARTMANN, M.; SKATCHKOV, M.; THAISS, F.; STAHL, R. A.; WARNHOLTZ, A.; MEINERTZ, T.; GRIENDLING, K.; HARRISON, D. G.; FORSTERMANN, U.; MUNZEL, T. Mechanisms underlying

endothelial dysfunction in diabetes *mellitus*. **Treatments in endocrinology**, v. 2, n. 5, p. 293-304, 2003.

HOLMAN, R. R.; PAUL, S. K.; BETHEL, M. A.; MATTHEWS, D. R.; NEIL, H. A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 359, p. 1577-1589, 2008.

HUSSAIN, T. A.; MATHEW, T. C.; DASHTI, A. A.; ASFAR, S.; AL-ZAID, N.; DASHTI, H. M. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. **Nutrition**, v. 28, n. 10, p. 1016-1021, 2012.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF. **Diabetes Atlas**, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.

IRACE, C.; TSCHAKOVSKY, M. E.; CARALLO, C.; CORTESE, C.; GNASSO, A. Endothelial dysfunction or dysfunctions? Identification of three different FMD responses in males with type 2 diabetes. **Atherosclerosis**, v. 200, n. 2, p. 439-445, 2008.

ISMAIL-BEIGI, F.; CRAVEN, T.; BANERJI, M. A.; BASILE, J.; CALLES, J.; COHEN, R. M.; CUDDIHY, R.; CUSHMAN, W. C.; GENUTH, S.; GRIMM JR, R. H.; HAMILTON, B. P.; HOOGWERF, B.; KARL, D.; KATZ, L.; KRIKORIAN, A.; O'CONNOR, P.; POP-BUSUI, R.; SCHUBART, U.; SIMMONS, D.; TAYLOR, H.; THOMAS, A.; WEISS, D.; HRAMIAC, I. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. **Lancet**, v. 376, p. 419-430, 2010.

JACOB, P. S. **Efeito da erva mate (*Ilex paraguariensis*) sobre a resposta inflamatória e via de sinalização da insulina no fígado de ratos**. 2012. 161 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

JAKUŠ, V.; RIETBROCK, N. Advanced glycation end products and the progress of diabetic vascular complications. **Physiological Research**, v. 53, p. 131-142, 2004.

JOANNIDES, R.; BELLIN, J.; THUILLEZ, C. Clinical methods for the evaluation of endothelial function – a focus on resistance arteries. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 20, p. 311–320, 2006.

JOINT WHO/FAO EXPERT CONSULTATION. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases**. Geneva: World Health Organization/Food and Agriculture Organization; 2003.

KAMPOLI, A. M.; TOUSOULIS, D.; BRIASOULIS, A.; LATSIOS, G.; PAPAGEORGIOU, N.; STEFANADIS, C. Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by Type 2 Diabetes *mellitus*. **Current Pharmaceutical Design**, v. 17, p. 4147-4158, 2011.

KANG, Y. R.; LEE, H. Y.; KIM, J. H.; MOON, D. I.; SEO, M. Y.; PARK, S. H.; CHOI, K. H.; KIM, C. R.; KIM, S. H.; OH, J. H.; CHO, S. W.; KIM, S. Y.; KIM, M. G.; CHAE, S. W.; KIM, O.; OH, H. G. Anti-obesity and anti-diabetic effects of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. **Laboratory Animal Research**, v. 28, n. 1, p. 23-29, 2012.

KIM, D. J.; SHIN, D. H.; AHN, B.; KANG, J. S.; NAM, K. T.; PARK, C. B.; KIM, C. K.; HONG, J. T.; KIM, Y. B.; YUN, Y. W.; JANG, D. D.; YANG, K. H. Chemoprevention of colon cancer by Korean food plant components. **Mutation Research**, p. 523-524:99-107, 2003.

KIM, S. H.; PARK, K. W.; KIM, Y. S.; OH, S.; CHAE, I. H.; KIM, H. S.; KIM, C. H. Effects of acute hyperglycemia on endothelium-dependent vasodilation in patients with diabetes *mellitus* or impaired glucose metabolism. **Endothelium**, v. 10, n. 2, p. 65-70, 2003.

KING, G. L. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetes and Its Complications. **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 8, p. 1527-1534, 2008.

KLEIN, G. A. Efeito do consumo da erva-mate (*Ilex paraguariensis*), associada ou não à intervenção dietética, no perfil glicêmico e lipídico de indivíduos pré-diabéticos e diabéticos tipo 2. 2010. 119 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.

KLEIN, G.; STEFANUTO, A.; BOAVENTURA, B. C.; DE MORAIS, E. C.; CAVALCANTE, L. DA S.; DE ANDRADE, F.; WAZLAWIK, E.; DI PIETRO, P. F.; MARASCHIN, M.; DA SILVA, E. L. Mate tea (*Ilex paraguariensis*) improves glycemic and lipid profiles of type 2 diabetes and pre-diabetes individuals: a pilot study. **Journal of The American College of Nutrition**, v. 30, n. 5, p. 320-332, 2011.

KRUIT, J. K.; BRUNHAM, L. R.; VERCHERE, C. B.; HAYDEN, M. R. HDL and LDL cholesterol significantly influence b-cell function in type 2 diabetes *mellitus*. **Current Opinion in Lipidology**, v. 21, p. 178–185, 2010.

LANZETTI, M.; BEZERRA, F. S.; ROMANA-SOUZA, B.; BRANDO-LIMA, A. C.; KOATZ, V. L.; PORTO, L. C.; VALENCA, S. S. Mate tea reduced acute lung inflammation in mice exposed to cigarette smoke. **Nutrition**, v. 24, n. 4, p. 375-81, 2008.

LANZETTI, M.; PIRES, K. M. P.; SANTOS, J. C.; RIBEIRO, M. L.; BORGES, R. M.; DA SILVA, A. J. R.; PORTO, L. C.; BENJAMIN, C. F.; VALENCA, S. S. Ready-to-drink Matte® tea (diet and regular) increased life span and pulmonary health in aged mice. **Food Research International**, v. 54, p. 675-682, 2013.

LANZOTTI, V.; ROMANO, A.; LANZUISE, S.; BONANOMI, G.; SCALA, F. Antifungal saponins from bulbs of white onion, *Allium cepa* L. **Phytochemistry**, v. 74, p. 133-139, 2012.

LEE, J. S.; PINNAMANENI, S. K.; EO, S. J.; CHO, I. H.; PYO, J. H.; KIM, C. K.; SINCLAIR, A. J.; FEBBRAIO, M. A.; WATT, M. J. Saturated, but not n-6 polyunsaturated, fatty acids induce insulin resistance: role of intramuscular accumulation of lipid metabolites. **Journal of Applied Physiology**, v. 100, n. 5, p. 1467-1474, 2006.

LIBBY, P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. **The American Journal of Medicine**, v. 121, p. S21–S31, 2008.

LIND, L.; HALL, J.; JOHANSSON, K. Evaluation of four different methods to measure endothelium-dependent vasodilation in the human peripheral circulation. **Clinical Science**, v. 102, n. 5, p. 561-567, 2002.

LORIA, D.; BARRIOS, E; ZANETTI, R. Cancer and yerba mate consumption: a review of possible associations. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 25, n.6, p. 530–539, 2009.

MAN, S.; GAO, W.; ZHANG, Y.; YAN, L.; MA, C.; LIU, C.; HUANG, L. Antitumor and antimetastatic activities of *Rhizoma Paridis saponins*. **Steroids**, v. 74, p. 1051-1056, 2009.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.

MAZZAFERA, P. Maté drinking: caffeine and phenolic acid intake. **Food Chemistry**, v. 60, n. 1, p. 67-71, 1997.

MENON, V. P.; SUDHEER, A. R. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. v. 595, p. 105-25, 2007.

MICHA, R.; MOZAFFARIAN, D. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes. **Nature Reviews. Endocrinology**, v. 5, n. 6, p. 335-344, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2011: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

MOORADIAN, A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes *mellitus*. **Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism**, v.5, n. 3, p. 150-159, 2009.

MOSTAFA, A.; SUDISHA, J.; EL-SAYED, M.; ITO, S.; IKEDA, T.; YAMAUCHI, N.; SHIGYO, M. Aginoside saponin, a potent antifungal compound, and secondary metabolite analyses from *Allium nigrum* L. **Phytochemistry Letters**, v. 6, p. 274-280, 2013.

MUAČEVIĆ-KATANEC, D.; REINER, Z. Diabetic dyslipidemia or 'diabetes lipidus'? **Expert Reviews Cardiovascular Therapy**, v. 9, n. 3, p. 341-8, 2011.

MUCCILLO-BAISCH, A. L. M.; JOHNSTON, K. B.; STEIN, F. L. P. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of aqueous extracts of *Ilex paraguariensis* on mesenteric arterial bed of rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 60, p. 133-139, 1998.

MUGABO, Y.; LI, L.; RENIER, G. The connection between c-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. **Current Diabetes Reviews**, v. 6, p. 27-34, 2010.

MULLER, G.; MORAWIETZ, H. Nitric Oxide, NAD(P)H Oxidase, and Atherosclerosis. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 11, n. 7, p. 1711-1731, 2009.

MURAKAMI, A.; OHIGASHI, H. Targeting NOX, INOS and COX-2 in inflammatory cells: chemoprevention using food phytochemicals. **International Journal of Cancer**, v. 121, p. 2357-2363, 2007.

NAPOLI, C.; NIGRIS, F.; WILLIAMS-IGNARRO, S.; PIGNALOSA, O.; SICA, V.; IGNARRO, L. J. Nitric oxide and atherosclerosis: An update. **Nitric Oxide**, v. 15, p. 265-279, 2006.

NASEEM, K. M. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. **Molecular Aspects of Medicine**, n. 26, p. 33-65, 2005.

NELMS, K.; KEEGAN, A. D.; ZAMORANO, J.; RYAN, J. J.; PAUL, W. E. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. **Annual Review of Immunology**, v. 17, p. 701 - 738, 1999.

OBERMAYR, R. P.; TEMML, C.; KNECHTELSDORFER, M.; GUTJAHR, G.; KLETZMAYR, J.; HEISS, S.; PONHOLZER, A.; MADERSBACHER, S.; OBERBAUER, R.; KLAUSER-BRAUNV, R. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-European population. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, p. 1265-1273, 2008

OLIVEIRA, D. M.; FREITAS, H. S.; SOUZA, M. F.; ARÇARI, D. P.; RIBEIRO, M. L.; CARVALHO, P. O.; BASTOS, D. H. Yerba mate (*Ilex paraguariensis*) aqueous extract decreases intestinal SGLT1 gene expression but does not affect other biochemical parameters in alloxan-diabetic wistar rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 22, p. 10527-10532, 2008.

PAGLIOSA, C. M. **Caracterização química do resíduo de ervais e folhas “in natura” de erva-mate (*Ilex paraguariensis* A. St. Hil.)**. 2009. 146 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciência dos Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

PANG, J.; CHOI, Y.; PARK, T. *Ilex paraguariensis* extract ameliorates obesity induced by high-fat diet: potential role of AMPK in the visceral adipose tissue. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 476, n. 2, p. 178-185, 2008.

PEARSON, T. A.; MENSAH, G. A.; ALEXANDER, R. W.; ANDERSON, J. L.; CANNON, R. O.; CRIQUI, M.; FADL, Y. Y.; FORTMANN, S. P.; HONG, Y.; MYERS, G. L.; RIFAI, N.; SMITH, S. C.; TAUBERT, K.; TRACY, R. P.; VINICOR, F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, p. 499-511, 2003.

PEGKLIDOU, K.; NICOLAOU, I.; DEMOPOULOS, V. J. Nutritional overview on the management of type 2 diabetes and the prevention of its complications. **Current Diabetes Reviews**, v. 6, n. 6, p. 400-409, 2010.

PELLEGRINI, N.; VISIOLI, F.; BURATTI, S.; BRIGHENTI, F. Direct analysis of total antioxidant activity of olive oil and studies on the influence of heating. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 5, p. 2532-2538, 2001.

PEREIRA, D. F.; KAPPEL, V. D.; CAZAROLLI, L. H.; BOLIGON, A. A.; ATHAYDE, M.L.; GUESSER, S. M.; DA SILVA, E. L.; SILVA, F. R. Influence of the traditional Brazilian drink *Ilex paraguariensis* tea on glucose homeostasis. **Phytomedicine**, n. 19, p. 868– 877, 2012.

PERES, R. G.; TONIN, F. G.; TAVARES, M. F. M.; RODRIGUEZ-AMAYA, D. B. HPLC-DAD-ESI/MS Identification and quantification of phenolic compounds in *Ilex paraguariensis* beverages and on-line evaluation of individual antioxidant activity. **Molecules**, v. 18, p. 3859-3871, 2013.

PICKUP, J. C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, p. 813–823, 2004.

PIMENTEL, G. D.; LIRA, F. S.; ROSA, J. C.; CARIS, A. V.; PINHEIRO, F.; RIBEIRO, E. B.; OLLER DO NASCIMENTO, C. M.; OYAMA, L. M. Yerba mate extract (*Ilex paraguariensis*) attenuates both central and peripheral inflammatory effects of diet-induced obesity in rats. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, p. 809-818, 2013.

POTENZA, M. A.; GAGLIARDI, S.; NACCI, C.; CARRATU', M. R.; MONTAGNANI, M. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets. **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 94-112, 2009.

PRADO MARTIN, J. G.; PORTO, E.; DE ALENCAR, S. M.; DA GLÓRIA, E. M.; CORRÊA, C. B.; RIBEIRO CABRAL, I. S. Antimicrobial activity of yerba mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil.) against food pathogens. **Revista Argentina de Microbiología**, v. 45, n. 2, 93-98, 2013.

PRASAD, C. N.; ANJANA, T.; BANERJI, A.; GOPALAKRISHNAPILLAI, A. Gallic acid induces GLUT4 translocation and glucose uptake activity in 3T3-L1 cells. **FEBS Letters**, v. 584, n. 3, p. 531-536, 2010.

PRUDÊNCIO, A. P. A.; PRUDÊNCIO, E. S.; AMBONI, R. D. M. C.; MURAKAMI, A. N. N.; MARASCHIN, M.; PETRUSC, J. C. C.; OGLIARID, P. J.; LEITE, R. S. Phenolic composition and antioxidant activity of the aqueous extract of bark from residues from mate tree (*Ilex paraguariensis* St. Hil.) bark harvesting concentrated by nanofiltration. **Food and Bioproducts Processing**. v. 90, p. 399–405, 2012.

PUANGPRAPHANT, S.; BERHOW, M. A.; DE MEJIA, E. G. Mate (*Ilex paraguariensis* St. Hilaire) saponins induce caspase-3-dependent apoptosis in human colon cancer cells *in vitro*. **Food Chemistry**, v. 125, p. 1171–1178, 2005.

PUANGPRAPHANT, S.; DE MEJIA, E. G. Saponins in yerba mate tea (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil) and quercetin synergistically inhibit iNOS and COX-2 in lipopolysaccharide-induced macrophages through

NFkB pathways. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, p. 8873–8883, 2009.

QI, Q.; LIANG, L.; DORIA, A.; HU, F. B.; QI, L. Genetic predisposition to dyslipidemia and type 2 diabetes risk in two prospective cohorts. **Diabetes**, v.61, n. 3, p.745-52, 2012.

REGINATTO, F.H.; ATHAYDE, M.L.; GOSMAN, G.; SCHENKEL, E.P. Methylxanthines accumulation in *Ilex* species - caffeine and theobromine in erva mate (*Ilex paraguariensis*) and other *Ilex* species. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 10, n. 6, p. 443-446, 1999.

RIBEIRO, B. D.; ALVIANO, D. S.; BARRETO, D. W.; COELHO, M. A. Z. Functional properties of saponins from sisal (*Agave sisalana*) and juá (*Ziziphus joazeiro*): Critical micellar concentration, antioxidant and antimicrobial activities. **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects**, v. 436, p. 736-743, 2013.

SAREMI, A.; ANDERSON, R. J.; LUO, P.; MORITZ, T. E.; SCHWENKE, D. C.; ALLISON, M.; REAVEN, P. D. Association between IL-6 and the extent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT). **Atherosclerosis**, v. 203, p. 610–614, 2009.

SAVOIA, C.; SCHIFFRIN, E. L. Inhibition of the Renin Angiotensin System: Implications for the Endothelium. **Current Diabetes Reports**, v. 6, p. 274–278, 2006.

SAVOIA, C.; SCHIFFRIN, E. L. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. **Clinical Science**, v. 112, p. 375–384, 2007.

SCHINELLA, G.; FANTINELLI, J. C.; MOSCA, S. M. Cardioprotective effects of *Ilex paraguariensis* extract: evidence for a nitric oxide-dependent mechanism. **Clinical Nutrition**, n.24, p. 360–366, 2005.

SENA, C. M.; PEREIRA, A. M.; SEIÇA, R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1832, n. 12, p. 2216-2231, 2013.

SHEARD, N. F.; CLARK, N. G.; BRAND-MILLER, J. C.; FRANZ, M. J.; PI-SUNYER, F. X.; MAYER-DAVIS, E.; KULKARNI, K.; GEIL, P. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of Diabetes: a statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 27, n. 9, p. 2266-2271, 2004.

SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance **The Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 7, p. 1793-1801, 2006.

SIES, H. Biochemistry of Oxidative Stress. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 25, n. 12, p. 1058–1071, 1986.

SILVA, S. M. C.; MURA, J. D. P. **Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia**. São Paulo: Roca, 2007.

SINGH, U.; DEVARAJ, S.; VASQUEZ-VIVAR, J.; JIALAL, I. C-reactive protein decreases endothelial nitric oxide synthase activity via uncoupling. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 43, n. 6, p. 780–791, 2007.

SINGLETON, V.R.; ORTHOFER, R.; LAMUELA RAVENTOS, R.M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. **Methods in Enzymology**, v. 299, p. 152-178, 1999.

SLATER, B.; MARCHIONI, D. L.; FISBERG, R. M. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 4, p. 599-605, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diabetes na Prática Clínica: e-book 2011**. Disponível em: <<http://www.diabetesebook.org.br/>>. Acesso em: 26 nov. 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Itapevi: 3 ed., 400 p., 2009.

SONGA, Q.; AN, X.; LI, D.; SODHA, N. R.; BOODHWANI, M.; TIAN, Y.; SELLKE, F. W.; LI, J. Hyperglycemia attenuates angiogenic capability of survivin in endothelial cells. **Microvascular Research**, v. 78, n. 3, p. 257–264, 2009.

SPARG, S. G.; LIGHT, M. E.; VAN STADEN, J. Biological activities and distribution of plant saponins. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, p. 219–243, 2004.

STEIN, J.H.; KEEVIL, J.G.; WIEBE, D.A.; AESCHLIMANN, S.; FOLTS, J.D. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. **Circulation**, v. 100, p. 1050-1055, 1999.

STRASSMANN, B. B.; VIEIRA, A.R.; PEDROTTI, E.L.; MORAIS, H.N.F.; DIAS, P.F.; Quantitation of methylxanthinic alkaloids and phenolic compounds in mate (*Ilex paraguariensis*) and their effects on blood vessel formation in chick embryos. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 18, p. 8348-8353, 2008.

STRATTON, I. M.; ADLER, A. I.; NEIL, H. A. W.; MATTHEWS, D. R.; MANLEY, S. E.; CULL, C. A.; HADDEN, D.; TURNER, R. C.; HOLMAN, R. R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **BMJ**, v. 321, p. 405-412, 2000.

TATSCH, E.; BOCHI, G. V.; PEREIRA, R. S.; KOBER, H.; AGERTT, V. A.; CAMPOS, M. M. A.; GOMES, P.; DUARTE, M. M. M. F.; MORESCO, R. N. A simple and inexpensive automated technique for measurement of serum nitrite/nitrate. **Clinical Biochemistry**, v. 44,p. 348-350, 2011.

TESFAYE, S.; CHATURVEDI, N.; EATON, S. E.; WARD, J. D.; MANES, C.; IONESCU-TIRGOVISTE, C.; WITTE, D. R.; FULLER, J. H. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, p. 341-350, 2005.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP (DCCT). The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. **Annals of Internal Medicine**, v. 122, p. 561-568, 1995.

TOUSOULIS, D.; ANTONIADES, C.; STEFANADIS, C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. **Heart**, v. 91, p. 553–558, 2005.

TSAO, C. H.; SHIAU, M. Y.; CHUANG, P. H.; CHANG, Y. H.; HWANG, J. Interleukin-4 regulates lipid metabolism by inhibiting adipogenesis and promoting lipolysis. **Journal of Lipid Research**, v. 55, p. 385-397, 2014.

USDA, ARS, National Genetic Resources program. 2011. Germplasm Resources Information network (GRIN) (Online Database). Beltsville, Maryland: Natl. Germplasm Resources Laboratory. Disponível em: <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxon.pl?19756>. Acessado em Fevereiro de 2013.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.; CRONIN, M. T.; MAZUR, M.; TELSER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, p. 44-84, 2007.

VAN DAM, R. M.; NAIDOO, N.; LANDBERG, R. Dietary flavonoids and the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: review of recent findings. **Current Opinion in Lipidology**, v. 24, n. 1, p.25-33, 2013.

VASSORT, G.; TURAN, B. Protective role of antioxidants in diabetes-induced cardiac dysfunction. **Cardiovascular toxicology**, v. 10, n. 2, p. 73-86, 2010.

VIEIRA, M. A.; ROVARIS, A. A.; MARASCHIN, M.; DE SIMAS, K. N.; PAGLIOSA, C. M.; PODESTÁ, R.; AMBONI, R. D.; BARRETO, P. L.; AMANTE, E. R. Chemical characterization of candy made of erva-mate (*Ilex paraguariensis* A. St. Hil.) residue. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, p. 4637–4642, 2008.

VIEIRA, M. A.; MARASCHIN, M.; PAGLIOSA, C. M.; PODESTÁ, R.; DE SIMAS, K. N.; ROCKENBACH, I. I.; AMBONI, R. D.; AMANTE, E. R. Phenolic acids and methylxanthines composition and antioxidant properties of mate (*Ilex paraguariensis*) residue. **Journal of Food Science**, v. 75, n. 3, p. 280-285, 2010.

VINIK, A. I.; CASEOLLINI, C. M. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 6, p. 57–78, 2013.

VLISSARA, H.; PALACE, M. R. Diabetes and advanced glycation endproducts. **Journal of Internal Medicine**, v. 251, p. 87-101, 2002.

VOZAROVA, B.; WEYER, C.; HANSON, K.; TATARANNI, P. A.; BOGARDUS, C.; PRATLEY, R. E. Circulating Interleukin-6 in Relation to Adiposity, Insulin Action, and Insulin Secretion. **Obesity Research**, v. 9, n. 7, p. 414-417, 2001.

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, stress, and diabetes. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 5, p. 1111-1119, 2005.

WENG, C. M.; CHOU, C. H.; HUANG, Y. Y.; LIN, C. C.; LIU, Y. W.; TSAI, W. C. Increased C-reactive protein is associated with future development of diabetes *mellitus* in essential hypertensive patients. **Heart Vessels**, v. 25, p. 386–391, 2010.

WILLETT, W. C.; HOWE, G. R.; KUSHI, L. W. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 4, p. 1220S-1228S, 1997.

WORLD HEALTH ORGANISATION. **Diabetes fact sheet**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>>. Acesso em: 02 nov. 2012.

WRÓBEL, K.; WRÓBEL, K.; URBINA, E. M. determination of total aluminum, chromium, copper, iron, manganese, and nickel and their fractions leached to the infusions of black tea, green tea, *Hibiscus sabdariffa*, and *Ilex paraguariensis* (Mate) by ETA-AAS. **Biological Trace Element Research**, v. 78, p. 271-281, 2000.

WU, J. H.; LEUNG, G. P. H.; KWAN, Y. W.; SHAM, T. T.; TANG, J. Y.; WANG, Y. H.; WAN, J. B.; LEE, S. M. Y.; CHAN, S. W. Suppression of diet-induced hypercholesterolaemia by saponins from *Panax notoginseng* in rats. **Journal of Functional Foods**, v. 5, p. 1159-1169, 2013.

XIANG, G. D.; SUN, H. L.; HOU, J.; YUE, L.; XU, L. Acute hyperglycemia rapidly suppresses endothelium-dependent arterial dilation in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 116, n. 2, p. 112-117, 2008.

XU, Y. J.; TAPPIA, P. S.; NEKI, N. S.; DHALLA, N. S. Prevention of diabetes-induced cardiovascular complications upon treatment with antioxidants. **Heart Failure Reviews**, 2013.

YAGHINI, N.; MAHMOODI, M.; ASADIKARAM G. H. R.; HASSANSHAHI, G. H. H.; KHORAMDELAZAD, H.; ARABABADI, M. K. Serum Levels of Interleukin 10 (IL-10) in Patients with Type 2 Diabetes. **Iran Red Crescent Medical Journal**, v. 13, n. 10, p.752, 2011.

YANG, H.; MOHAMED, A. S. S.; ZHOU, S. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. **Lipids in Health and Disease**, v. 11, n. 85, 2012.

YEH, Y.; LEE, Y. T.; HSIEH, H. S.; HWANG, D. F. Dietary caffeic acid, ferulic acid and coumaric acid supplements on cholesterol metabolism and antioxidant activity in rats. **Journal of Foods and Drug Analysis**, v. 17, n. 2, p. 123-132, 2009.

YI, J.; XIAOHUI, L.; YA, L.; HAIGANG, Z. Atherosclerosis lesion is accelerated by persistent systemic inflammation but attenuated by saponins from *Panax Notoginseng* in rabbits. **Journal of Medical Colleges of PLA**, v. 23, n. 1, p. 38-44, 2008.

YU, H.; ZHENG, L.; YIN, L.; XU, L.; QI, Y.; HAN, X.; XU, Y.; LIU, K.; PENG, J. Protective effects of the total saponins from *Dioscorea nipponica Makino* against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice through suppression of apoptosis and inflammation. **International Immunopharmacology**, v. 19, n. 2, p. 233-244, 2014.

YUAN, G.; ZHOU, L.; TANG, J.; YANG, Y.; GU, W.; LI, F.; HONG, J.; GU, Y.; LI, X.; NING, G.; CHEN, M. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 72, n. 3, p. 244-250, 2006.

ZHANG, H. X.; DUAN, G. L.; WANG, C. N.; ZHANG, Y. Q.; ZHU, X. Y.; LIU, Y. J. Protective effect of resveratrol against endotoxemia-induced lung injury involves the reduction of oxidative/nitrative stress. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics** [Epub ahead of print], 2013.

ZHAO, Y. L.; CAI, G. M.; HONG, X.; SHAN, L. M.; XIAO, X. H. Anti-hepatitis B virus activities of triterpenoid saponin compound from *Potentilla anserine* L. **Phytomedicine**, v. 15, p. 253–258, 2008.

APÊNDICE A: NOTA DE IMPRENSA

Pesquisa demonstra efeitos benéficos da erva-mate tostada na prevenção de complicações decorrentes do diabetes *mellitus* tipo 2

O diabetes *mellitus* é uma doença crônica caracterizada pela dificuldade do organismo captar a glicose (açúcar no sangue) para gerar energia para desempenhar as atividades do dia-a-dia. Dentre os principais sintomas estão: sede e fome excessiva, cansaço e vontade de urinar muito frequente. Isto ocorre porque há deficiência na liberação ou na ação da insulina, hormônio produzido no pâncreas responsável pela captação da glicose.

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte entre pessoas acometidas pela doença. É comum, nos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2, além do aumento da glicose no sangue, elevadas taxas de colesterol, triglicérides e de marcadores inflamatórios, que pioram o quadro da doença.

Pesquisa realizada na Universidade Federal de Santa Catarina com voluntários portadores de diabetes *mellitus* tipo 2, teve como objetivo avaliar se o consumo de erva-mate tostada, na forma de chá mate, apresentaria redução da glicose, do colesterol, de marcadores inflamatórios no sangue e se melhoraria a pressão arterial. O estudo teve início em 2012 e foi desenvolvido pela mestrandia Camilla Lais Amaral, sob a orientação do Prof. Dr. Edson Luiz da Silva, no Laboratório de Pesquisa em Lipídios, Antioxidantes Naturais e Aterosclerose, junto ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGN) da UFSC.

Participaram do estudo 32 voluntários de Florianópolis e região, de ambos os sexos, com idade entre 43 e 67 anos e diagnosticados com diabetes há 8 anos, em média. Os participantes ingeriram cerca de 1 litro de chá mate diariamente (330 mL, três vezes ao dia, durante as principais refeições) e amostras de sangue foram coletadas antes e após 30 e 60 dias para as análises laboratoriais. Foram aferidas medidas de altura, peso corporal, circunferência da cintura, pressão arterial e o perfil dietético durante o estudo. Os voluntários foram orientados a não interromper o consumo do chá mate por mais de dois dias seguidos e a manter os mesmos hábitos alimentares e físicos, bem como a mesma dose de medicamentos durante o período do estudo.

O consumo de chá mate promoveu redução significativa na glicose de jejum, no colesterol total, LDL-c (“colesterol ruim”), sd-LDL

(partícula mais aterogênica de colesterol) e triglicerídeos, e aumentou o HDL-c (“colesterol bom”) a partir de 30 dias de ingestão diária. Além disto, o chá mate diminuiu significativamente a concentração de marcadores de inflamação sistêmica, a pressão arterial diastólica e a circunferência da cintura e, conseqüentemente, pode diminuir o risco de desenvolver eventos cardiovasculares, como o infarto e o derrame.

Estudos anteriores realizados pela equipe liderada pelo Prof. Edson também mostraram que a infusão de erva-mate verde (tipo chimarrão) ou chá mate tostado podem diminuir a glicemia, o colesterol e os radicais livres em indivíduos com colesterol elevado ou com diabetes.

Com base nestes resultados, conclui-se que a erva-mate pode ser utilizada como terapia adjuvante ao tratamento medicamentoso, diminuindo a glicose, o colesterol, e a inflamação em indivíduos com DM2, e atenuando assim, as complicações decorrentes desta.

Maiores informações: camillaamaral7@gmail.com

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC (número CAAE 16561813.0.0000.0121).

Financiamento: Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Bolsas Demanda Social/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº | ____ | ____ | ____ |

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – UFSC
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO – PPGN
FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA**

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada **“EFEITO DO CHÁ MATE (*Ilex paraguariensis*) NO PERFIL GLICÊMICO E LIPÍDICO, NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS E NA FUNÇÃO ENDOTELIAL DE INDIVÍDUOS COM DIABETES *mellitus* TIPO 2”**, sob responsabilidade do pesquisador Prof. Dr. Edson Luiz da Silva e aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC sob o número CAAE 16561813.0.0000.0121. Neste estudo, pretende-se avaliar se o consumo de erva-mate tostada (chá mate) apresenta algumas propriedades consideradas benéficas à saúde humana. Esta pesquisa é necessária porque se acredita que algumas substâncias químicas que estão presentes na erva-mate podem proteger os indivíduos contra o diabetes, particularmente pela diminuição dos fatores de risco, como o colesterol alto, glicose alta e o estresse oxidativo, conforme já demonstrado em estudos anteriores realizados no nosso laboratório.

Para a demonstração deste possível efeito benéfico da erva-mate, precisamos de sua colaboração para a ingestão de 350 mL de chá de erva-mate tostada, três vezes ao dia, imediatamente antes ou depois das três principais refeições (independente do horário das mesmas) durante 60 dias. É importante que o consumo da erva-mate não seja interrompido por mais de dois dias seguidos. Além disso, o(a) senhor(a)

deverá manter os seus hábitos de vida regulares durante o período de tempo do estudo, como por exemplo, consumir o mesmo tipo de comida, praticar ou não exercícios físicos. Caso o seu médico prescreva o uso de outros medicamentos ou altere a dose do que o(a) senhor(a) já esteja tomando desde o início da pesquisa, comunicar imediatamente a equipe de pesquisa.

Precisamos, também, da sua autorização para a realização de coletas de 20 ml de sangue, em jejum de 12 horas, antes e após o período de intervenção; bem como a aferição do peso, da altura, da circunferência da cintura, pressão arterial e medição da função endotelial, em quatro momentos:

- Período basal (acompanhamento de 30 dias sem chá mate) → **1º encontro e após 30 dias.**
- Período intervenção (acompanhamento durante 60 dias com chá mate) → **após 30 e 60 dias de ingestão do chá.**

O chá de erva-mate (infusão) será preparado três vezes ao dia pelo(a) senhor(a) na hora de uso, pela adição de 330 mL de água quente (cerca de 85° C – quando a chaleira começar a “chiar”) sobre 7 g de folhas secas e moídas de erva-mate tostada, as quais serão fornecidas por nós em pacotes plásticos. Deixar a erva em infusão por, no mínimo, 5-10 minutos antes de filtrar, sendo que essa infusão pode ser preparada pela manhã para posterior consumo, quente ou fria.

Esse protocolo experimental trará apenas o desconforto das coletas de sangue e da medida da circunferência da cintura. Porém, pessoas sensíveis à cafeína (um dos componentes da erva-mate) poderão sentir irritação gástrica, tremores, excitabilidade ou insônia. Caso ocorra algum desses efeitos colaterais com o(a) senhor(a), favor interromper o consumo da erva-mate e entrar em contato com os pesquisadores. Esperamos, entretanto, que esse estudo traga benefícios, tais como a possibilidade de conhecimento das propriedades benéficas da erva-mate à saúde humana, que poderá ser utilizado para a transformação da erva-mate em fitoterápico ou em alimento especial.

Esta pesquisa não oferece riscos maiores do que os citados acima, não tem fins lucrativos, é confidencial e o seu nome será usado apenas no primeiro momento de coleta das amostras de sangue. Em

seguida, as amostras serão identificadas pelo número do seu cadastro. Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas científicas, apresentados em congressos ou eventos científicos ou às autoridades sanitárias, sem que seu nome seja mencionado em momento algum.

O(A) Sr.(a) receberá os resultados obtidos no final do estudo. Sua participação é voluntária, podendo desistir desta pesquisa em qualquer fase. Se você tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato pelos telefones 3721-9712 R. 219 ou 9671-7312. Se você estiver de acordo em participar, garantimos que as informações obtidas e o material coletado serão confidenciais e só serão utilizados neste trabalho.

Eu, abaixo assinado, concordo em participar deste estudo.

Florianópolis, _____ de _____ de 2013.

Nome do(a) participante: _____

RG _____ Assinatura _____

Edson Luiz da Silva

Coordenador

Fone: 3721-9712

edson@ccs.ufsc.br

Camilla Lais Amaral

Pesquisadora

Fone: 9671-7312

camillaamaral7@gmail.com

APÊNDICE C: ANAMNESE CLÍNICO-NUTRICIONAL

ANAMNESE CLÍNICO-NUTRICIONAL

“Efeito do chá mate (*Ilex paraguariensis*) no perfil glicêmico e lipídico, nos marcadores inflamatórios e na função endotelial de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2” - Camilla Lais Amaral

Nome: _____
 Sexo: Masculino Feminino / Data de nascimento: ____/____/____
 Idade: _____ anos / Raça: Branco Pardo Amarelo Negro
 Estado civil: _____ / Escolaridade: Analfabeto 1º grau incompleto 1º grau completo 2º grau incompleto 2º grau completo Superior incompleto Superior completo Pós-graduação
 Endereço: _____
 Nº ____ Compl. _____ Bairro: _____ Cidade: _____
 Estado: ____ CEP: _____ Profissão: _____
 Telefone: (____) _____ / (____) _____
 E-mail: _____

Fatores de Risco:

Tempo de DM2: ____

1. Última Glicemia: _____ mg/dL / Última HbA_{1C}: _____ %
2. Hipertensão arterial Não Sim / Última PA: _____ mm/Hg
3. Triglicérides Alto Não Sim / Último TG: _____ mg/dL
4. Colesterol Alto Não Sim / Último CT: _____ mg/dL
 Último HDL: _____ mg/dL / Último LDL: _____ mg/dL
5. Tabagista Não Sim / Nº cigarros/dia: _____
 Eventualmente Ex-fumante → Parou há: _____ anos
6. Histórico familiar de DM Não Sim/Parentesco: _____
7. Histórico familiar de DCV Não Sim/Parentesco: _____
8. Problema respiratório Não Sim / Qual? _____
9. Problema hepático Não Sim / Qual? _____
10. Problema renal Não Sim / Qual? _____
11. Desordem tireoidiana Não Sim / Qual? _____
12. Doença autoimune Não Sim / Qual? _____

Antecedentes de Morbidades:

1. Cirurgias ou internações _____
2. Outras doenças: _____
3. Processo infeccioso ou inflamatório recente: _____

Hábitos:1. **Atividade Física** Não Sim

Quantas vezes na semana: _____ / _____ horas semanais

Seu grau de atividade física no **lazer** é: _____

- (1) Principalmente sedentária
- (2) Exercício leve
(sentado: leitura, TV)
- (3) Exercício moderado
(esforço mínimo: pescar, caminhada, pintura)
- (4) Exercício extremo
(batimentos cardíacos rápidos: corrida, futebol, natação)

Seu grau de atividade física no **trabalho** é: _____

- (1) Predominantemente caminha no mesmo nível
- (2) Principalmente caminha em níveis diferentes
- (3) Atividade física pesada
- (4) Principalmente sedentário
- (5) Exercício leve

2. **Bebida Alcoólica:** Não Sim → Frequente Raramente3. **Estresse:** Não Sim **Ansiedade:** Não Sim4. **Medicação em uso:** Nenhuma

- Hipoglicemiante oral _____ Estatina: _____
- Anti-Hipertensivo: _____ Diurético
- Antibiótico Fibratos Emagrecimento Anticoncepcional
- Outra de uso regular _____

5. **Anti-inflamatório nos últimos 3 meses?** Não Sim

Qual? _____ Finalidade _____

Tempo de uso: _____

6. **Suplementação alimentar em uso:** Nenhuma

- Vitamina A Vitamina C Vitamina D Vitamina E
- Fitoterápico Óleo de peixe / ômega-3
- Polivitamínicos/minerais **Outro:** _____

7. **Tratamentos Alternativos (Acupuntura, Homeopatia, Florais):** Não Sim _____

8. **Infarto do Miocárdio (IAM)** Não Sim Data: __/__/__

9. **Acidente Vascular Cerebral (AVC ou derrame)**
 Não Sim Data: __/__/__

Consumo Alimentar (Check list):

1. Erva-mate (chimarrão, chá mate ou tererê) Não Sim
 Tipos: _____ Frequência ___ / semana → ___ vezes/dia

2. Chá (preto, branco, verde – gelado, quente, “iced tea”)
 Não Sim Tipos: _____
 Frequência _____ / semana → _____ vezes/dia

3. Café Não Sim Tipos: _____
 Frequência _____ / semana → _____ vezes/dia

4. Energéticos, guaraná Não Sim Tipos: _____
 Frequência _____ / semana → _____ vezes/dia

5. Frutas Não Sim Tipos: _____
 Frequência _____ / semana → _____ vezes/dia

6. Verduras/legumes Não Sim Tipos: _____
 Frequência _____ / semana → _____ vezes/dia

7. Alimentos ricos em fibras (integrais, grãos, sementes)
 Não Sim Tipos: _____
 Frequência _____ / semana → _____ vezes/dia

8. Sementes oleaginosas (castanhas, nozes, amêndoas, amendoim)
 Não Sim Tipos: _____
 Frequência _____ / semana → _____ vezes/dia

9. Óleos e azeites Não Sim Tipos: _____
 Frequência _____ / semana → _____ vezes/dia

10. Frituras Não Sim Tipos: _____
 Frequência _____ / semana → _____ vezes/dia

11. Chocolate amargo/cacau Não Sim Tipos: _____
 Frequência _____ / semana → _____ vezes/dia

12. Vinho Não Sim Tipos: _____
 Frequência _____ / semana → _____ vezes/dia

13. Açúcares, sobremesas e doces Não Sim Tipos: _____
 Frequência _____ / semana → _____ vezes/dia

14. Adoçante Não Sim Tipos: _____
 Frequência _____ / semana → _____ vezes/dia

APÊNDICE D: REGISTRO ALIMENTAR DE TRÊS DIAS

Nº

REGISTRO ALIMENTAR DE TRÊS DIAS

“Efeito do chá mate (*Ilex paraguariensis*) no perfil glicêmico e lipídico, nos marcadores inflamatórios e na função endotelial de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2” - Camilla Lais Amaral

Nome: _____

Neste formulário você deverá anotar tudo o que você comer e beber em **um dia da semana, um dia do final de semana** (os dias terão que ser alternados) e o **terceiro dia será o dia antes da próxima coleta**.

Você anotará as seguintes informações nos quadros:

1. O **horário** que você comer a refeição ou qualquer “belisco” ou aperitivo entre as refeições.
2. O **alimento** (pão, queijo, presunto, arroz, feijão, frango, carne bovina, ovo,...), a parte do frango (coxa, sobrecoxa, asa, peito, coxinha da asa) ou **bebida** (café, refrigerante, chá, suco) que você consumiu.
3. A **preparação** (frito, assado, cozido, grelhado, ensopado, cru), o **tipo** (em pó, integral, instantâneo, *diet*, *light*...) e/ou a **marca** do produto (por exemplo: Coca-cola®, Tang®, Nescafé®, Nestlé®,...).
4. A **porção** (unidade, fatia, colher de arroz, colher de sopa, colher de sobremesa, colher de chá, concha, pegador de macarrão, copo, 100g, 500g, 300ml) e/ou **tamanho** (pequeno, médio, grande) de acordo com as fotos demonstrativas que constam adiante.
5. Marque tudo o que foi consumido fora do horário das refeições, inclusive **guloseimas** (doces, balas, chicletes, chocolates, sobremesas).

Nós temos o intuito de saber o que você realmente consome de maneira **habitual**. Para o sucesso dos resultados da pesquisa, é muito importante que você não omita informações e seja o mais **sincero** possível.

Exemplo:

CAFÉ DA MANHÃ				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtd	Porção/ Tamanho
7:30	Pão	de trigo, branco	2	unidades
	Queijo	mussarela	4	fatias
	Presunto	-	4	fatias
	Café	instantâneo (Nescafé)	½	xícara
	Leite	integral	½	xícara
	Açúcar	branco	2	col. de chá
LANCHE DA MANHÃ				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtd	Porção/ Tamanho
10:15	Banana	nanica	1	grande
	Iogurte	de morango (Danone)	1	pote 100g
	Chocolate branco	barra de Shot (Lacta)	4	quadrados
ALMOÇO				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtd	Porção/ Tamanho
12:00	Arroz	integral	6	col. de sopa
	Feijoada	f. preto com calabresa	3	conchas
	Peixe	filé frito	4	un. médias
	Alface	-	1	folha
	Tomate	cru - salada	2	rodela
	Suco	em pó (Tang)	1	copo 300ml
	Refri	Coca-cola	1	500 ml
	Pudim	de leite condensado	2	fatias grandes

1º DIA: ____ / ____ / 2013

CAFÉ DA MANHÃ				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
LANCHE DA MANHÃ				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
ALMOÇO				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
LANCHE DA TARDE				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
JANTAR				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
CEIA				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho

2º DIA: ____ / ____ / 2013

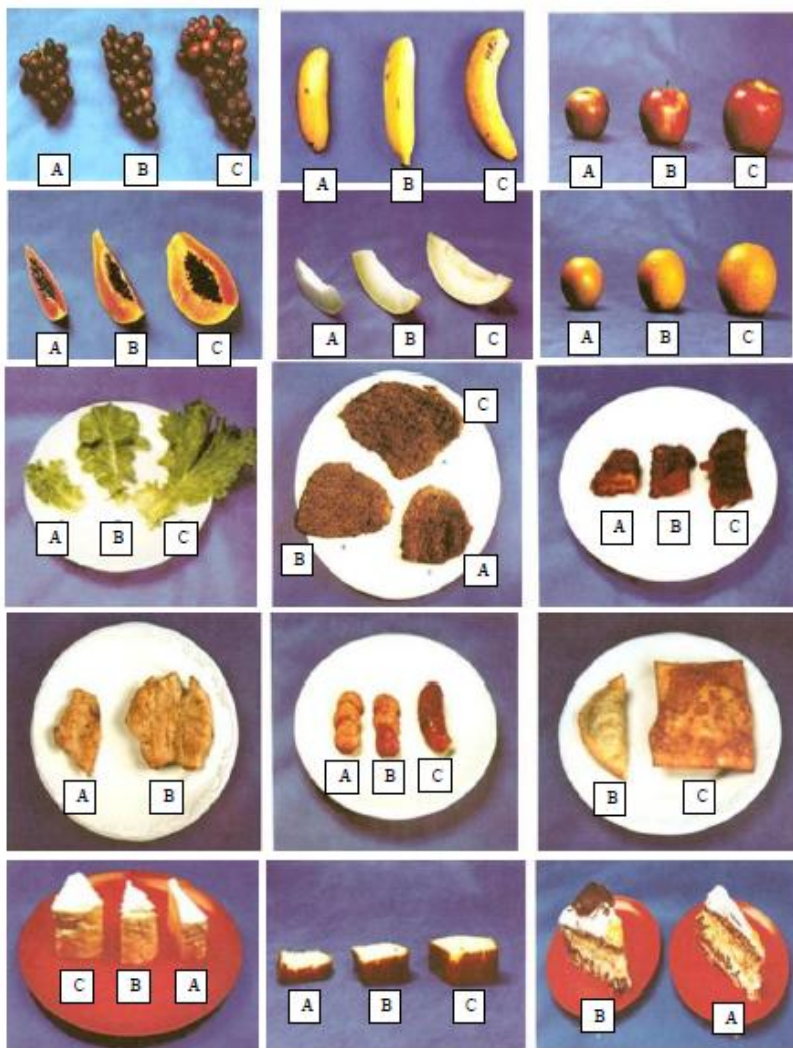
CAFÉ DA MANHÃ				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
LANCHE DA MANHÃ				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
ALMOÇO				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
LANCHE DA TARDE				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
JANTAR				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
CEIA				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho

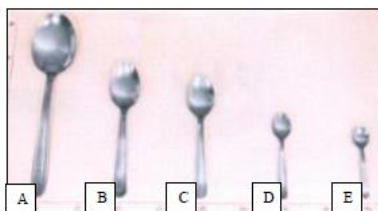
3º DIA: ____ / ____ / 2013

CAFÉ DA MANHÃ				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
LANCHE DA MANHÃ				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
ALMOÇO				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
LANCHE DA TARDE				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
JANTAR				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho
CEIA				
Hora	Alimento / Bebida	Preparação / Tipo / Marca	Qtidade	Porção/ Tamanho

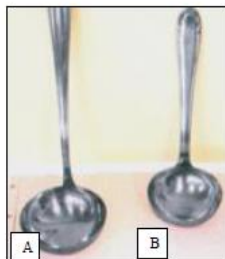
Imagens das porções dos alimentos e utensílios para auxílio da estimação da quantidade dos alimentos:

PORÇÕES: A → Pequena B → Média C → Grande





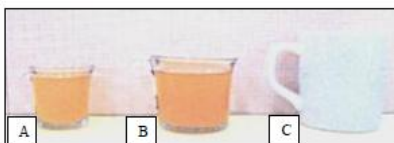
A → Colher de Arroz
 B → Colher de Sopa
 C → Colher de Sobremesa



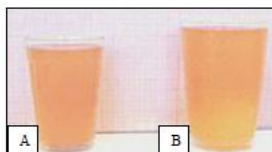
A → Concha Média
 B → Concha Pequena



A → Escumadeira Média
 B → Escumadeira Pequena



A → Xicara de café
 B → Xicara de chá
 C → Caneca



A → Copo pequeno
 B → Copo grande

Figuras de utensílio adaptadas de Silva e Mura (2007).

SILVA, S. M. C.; MURA, J. D. P. **Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia.** São Paulo: Roca, 2007.

APÊNDICE E: FORMULÁRIO DE REGISTRO DO CONSUMO DIÁRIO DE CHÁ MATE

FORMULÁRIO DE REGISTRO DO CONSUMO DIÁRIO DE CHÁ MATE

“Efeito do chá mate (*Ilex paraguariensis*) no perfil glicêmico e lipídico, nos marcadores inflamatórios e na função endotelial de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2” - Camilla Lais Amaral

Nome: _____

Para o preparo do chá mate, você deverá utilizar o conteúdo de cada embalagem individual em 350 mL de água quente (lembre-se de desligar a chaleira antes de ferver a água, no momento que “chiar”). Deixe por 10 minutos de infusão. Logo após, você deverá coar o chá e beber. Repita este procedimento 3 vezes ao dia, junto às principais refeições (café da manhã, almoço e jantar), como segue o exemplo abaixo:

Data do início da intervenção: <u>11/09</u> / 2013					
	Data	Manhã	Tarde	Noite	REAÇÃO/OBSERVAÇÃO
1º	<u>11/09</u>	X	X	X	
2º	<u>12/09</u>	X	X	X	Tive insônia após tomar o chá a noite.
3º	<u>13/09</u>	X	-	X	Senti azia.

Coloque um traço caso você não tenha tomado o chá e escreva o motivo nas “observações”.

IMPORTANTE: Não mude seus hábitos alimentares e físicos durante o estudo. Continue comendo os alimentos de costume, evite outros tipos de chá (principalmente chimarrão, tererê e chá verde) e permaneça praticando (ou não, caso não tenha costume) a mesma atividade física, com a mesma frequência. Estes fatores podem alterar os resultados do estudo. Por isso pedimos, por gentileza, a sua colaboração. Caso ocorra alguma destas mudanças, favor comunicar os pesquisadores.

Lembre-se: Faça o registro de todas as vezes que você bebeu o chá mate diariamente e registre qualquer reação que possivelmente apresente.

Data do início da intervenção: ____ / ____ / 2013					
	Data	M	T	N	REAÇÃO/OBSERVAÇÃO
1°	__/__/				
2°	__/__/				
3°	__/__/				
4°	__/__/				
5°	__/__/				
6°	__/__/				
7°	__/__/				
8°	__/__/				
9°	__/__/				
10°	__/__/				
11°	__/__/				
12°	__/__/				
13°	__/__/				
14°	__/__/				
15°	__/__/				
16°	__/__/				
17°	__/__/				
18°	__/__/				
19°	__/__/				
20°	__/__/				
21°	__/__/				
22°	__/__/				
23°	__/__/				
24°	__/__/				
25°	__/__/				
26°	__/__/				
27°	__/__/				
28°	__/__/				
29°	__/__/				
30°	__/__/				
30° dia: ____ / ____ → COLETA DE SANGUE E MEDIDAS					

Início da intervenção: ___ / ___ / 2013 – (30º dia: ___ / ___ / 2013)					
	Data	M	T	N	REAÇÃO/OBSERVAÇÃO
31º	__/__/				
32º	__/__/				
33º	__/__/				
34º	__/__/				
35º	__/__/				
36º	__/__/				
37º	__/__/				
38º	__/__/				
39º	__/__/				
40º	__/__/				
41º	__/__/				
42º	__/__/				
43º	__/__/				
44º	__/__/				
45º	__/__/				
46º	__/__/				
47º	__/__/				
48º	__/__/				
49º	__/__/				
50º	__/__/				
51º	__/__/				
52º	__/__/				
53º	__/__/				
54º	__/__/				
55º	__/__/				
56º	__/__/				
57º	__/__/				
58º	__/__/				
59º	__/__/				
60º	__/__/				
60º dia: ___ / ___ → COLETA DE SANGUE E MEDIDAS FIM DA PESQUISA					

ANEXO A: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/SH

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito do chá mate (*Ilex paraguariensis*) no perfil glicêmico e lipídico, nos marcadores inflamatórios e na função endotelial de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Pesquisador: Edson Luiz da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 18561813.0.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 334.327

Data da Relatoria: 24/06/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Projeto de Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina intitulado Efeito do chá mate (*Ilex paraguariensis*) no perfil glicêmico e lipídico, nos marcadores inflamatórios e na função endotelial de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo principal avaliar o efeito do consumo do chá mate no perfil glicêmico e lipídico, nos mediadores inflamatórios e na função endotelial de pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2, do município de Florianópolis - SC.

Objetivo Secundário:

Avaliar o efeito do consumo de chá mate nas variáveis antropométricas, peso corporal e circunferência da cintura, e na pressão arterial sistêmica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O pesquisador assume que este protocolo experimental terá risco médio considerando o

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900
UF: SC **Município:** FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-9205 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

Continuação do Parecer: 334.327

desconforto das coletas de sangue. Enfatiza que pessoas sensíveis à cafeína (um dos componentes da erva mate) poderão sentir irritação gástrica, tremores, excitabilidade ou insônia. Os participantes serão orientados a interromper imediatamente a ingestão do chá mate e comunicar aos pesquisadores caso ocorra algum destes sintomas. Se os sintomas não desaparecerem após a interrupção do uso de chá mate, o(s) participante(s) será(ão) levado(s) ao pronto socorro do Hospital Universitário para a devida avaliação médica e, caso necessário, intervenção terapêutica. O pesquisador/coordenador será responsável pela compra de qualquer medicamento que o(s) participante(s) venha(m) precisar.

Benefícios:

Possibilidade de conhecimento das propriedades benéficas da erva-mate à saúde humana, principalmente relativa ao diabetes e complicações decorrentes deste, que poderá ser utilizado para a transformação da erva mate em fitoterápico ou em alimento especial

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa mostra-se muito bem fundamentado na sua forma teórica e metodológica com possibilidades de ser executado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador apresentou toda a documentação exigida para submissão e avaliação no CEPESH UFSC como Projeto, Relatório, Folha de Rosto, TCLE, Cronograma, Orçamento e Carta da Instituição

Recomendações:

Recomendo que os resultados no estudo sejam socializados em eventos científicos e publicados em periódicos científicos da área

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Concluo recomendando aprovação no CEPESH UFSC.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-900
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
 Telefone: (48)3721-9206 Fax: (48)3721-9696 E-mail: cep@reitoria.ufsc.br