

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**José Eduardo Pimenta de Oliveira**

INTER-RELAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS E

RESISTÊNCIA INSULÍNICA

**INTER-RELAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS E  
RESISTÊNCIA INSULÍNICA**

**São Paulo**

**2019**

**José Eduardo Pimenta de Oliveira**

**INTER-RELAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS E  
RESISTÊNCIA INSULÍNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao curso de Biomedicina do Centro  
Universitário São Camilo orientado pela  
Professora Doutora Ana Yara Serrano Gomes  
como requisito para a obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**

**2019**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani**

Oliveira, Jose Eduardo Pimenta de

Inter-relação entre ingestão de bebidas alcoólicas e resistência insulínica / Jose Eduardo Pimenta de Oliveira. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.  
106 p.

Orientação de Ana Yára Serrano Gomes.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina  
(Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

José Eduardo Pimenta de Oliveira

**INTER-RELAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS E  
RESISTÊNCIA INSULÍNICA**

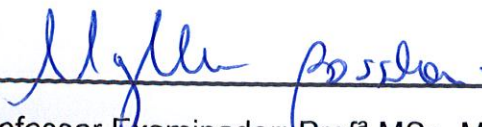
São Paulo, 22 de maio de 2019



Professor Orientador: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Yára Serrano Gomes



Professor Examinador: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Roberta de Medeiros



Professor Examinador: Prof<sup>a</sup> MSc. Myllene Bossolani Galloro

## DEDICATÓRIA

Agradeço primeiramente aos meus pais, por todo apoio e carinho. Mãe, seu amor e sua confiança foram fundamentais nessa jornada. Para meus amigos, em especial, Igor Figura que sempre depositou confiança e me encorajou. E a minha namorada, pela compreensão e apoio ao longo da escrita do trabalho. E não poderia deixar de agradecer o conhecimento que foi passado por todos os meus professores ao longo dessa trajetória acadêmica.

OLIVEIRA, José Eduardo Pimenta. **INTER-RELAÇÃO ENTRE INGESTÃO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS E RESISTÊNCIA INSULÍNICA**. 2019. 106 f. Monografia (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

Nas últimas décadas os casos de diabetes *mellitus* quadruplicou, especialmente, o tipo 2, sendo caracterizada por uma hiperglicemia causada principalmente por uma resistência à insulina. Um fator desencadeante para o desenvolvimento da doença, são hábitos de vida inadequados, como: consumo excessivo de alimentos industrializados, excesso de álcool, excesso de tabaco, sedentarismo, entre outros. O consumo de bebidas alcoólicas é comum entre indivíduos saudáveis e diabéticos. Portanto, o objetivo desse trabalho foi discutir sobre a fisiopatogenia da diabetes *mellitus* tipo 2, levando em consideração alterações metabólicas no organismo humano associado com a ingestão de bebidas alcoólicas de forma crônica ou eventual. O desenvolvimento dessa revisão bibliográfica foi feito, a partir do levantamento bibliográfico em bases de dados, livros e sites de associações que estudam o tema, nos idiomas inglês, português e espanhol. O consumo de bebidas alcoólicas tem a capacidade interferir na homeostase metabólica do indivíduo, devido ao aumento nas concentrações de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADH). Esse aumento provoca alteração nas vias metabólicas orquestradas pelos hormônios insulina e glucagon. O grau de interferência dependerá do nível do consumo da bebida alcoólica por parte do indivíduo, sendo assim o consumo crônico favorece um aumento nas concentrações de espécies reativas do oxigênio (EROs) levando a danos oxidativos aos tecidos. Além dos danos oxidativos, as EROs podem favorecer a ativação de proteínas que estimulam fatores de transcrição, como por exemplo fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), responsável por estimular mediadores pró inflamatório como: TNF $\alpha$ , IL-6 e COX. Esses mediadores provocam uma inflamação no tecido, que de forma crônica leva a resistência à insulina. Além do processo inflamatório, o etanol presente nas bebidas alcoólicas pode levar a resistência à insulina, por interferir nas proteínas presentes nas células que são fundamentais para que a cascata da insulina ocorra e tenha a ação desejada no tecido. No entanto, o consumo agudo ou eventual de bebidas alcoólicas, principalmente cerveja e vinho têm sido correlacionados com a melhoria na sensibilidade a insulina em ratos. As bebidas alcoólicas são constituídas de diferentes compostos, a cerveja por exemplo tem em sua constituição, vitaminas do complexo B e os metabólitos secundários derivados do lúpulo, enquanto que no vinho há a presença do resveratrol. Os derivados do lúpulo como xanthohumol, 8-prenilnaringenina e o resveratrol são compostos chamados de flavonóides, sendo caracterizados por conta da sua atividade antioxidante. Sendo assim, esses compostos aumentam mediadores anti-inflamatórios e reduzem os pró-inflamatórios, favorecendo a melhoria na sensibilidade a insulina. Por fim, o consumo da bebida alcoólica pode causar a diabetes *mellitus* tipo2 quando consumido em forma crônica. No entanto, a ingestão aguda foi vista, uma melhoria na sensibilidade a insulina em ratos, sendo necessários mais estudos em seres humanos.

**Palavras chaves:** Consumo de bebidas alcoólicas; Diabetes *mellitus* tipo 2; Flavonoides; Resistência à insulina.

OLIVEIRA, José Eduardo Pimenta. **INTERRELATIONSHIP BETWEEN ALCOHOLIC BEVERAGES INGESTION AND INSULIN RESISTANCE**. 2019. 106 f. Monograph (Bachelor of Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

In the last decades the cases of diabetes *mellitus* quadrupled, especially type 2, being characterized by a hyperglycemia caused mainly by an insulin resistance. A triggering factor for the development of the disease, are inadequate habits of life, such as: excessive consumption of industrialized foods, excessive alcohol, excess of tobacco, sedentarism, among others. Consumption of alcoholic beverages is common among healthy and diabetic individuals. Therefore, the objective of this study was to discuss the pathophysiology of type 2 diabetes *mellitus*, taking into account metabolic changes in the human organism associated with chronic or eventual ingestion of alcoholic beverages. The development of this bibliographic review was done from the bibliographic survey in databases, books and websites of associations that study the subject, in the English, Portuguese and Spanish languages. The consumption of alcoholic beverages has the capacity to interfere in the individual's metabolic homeostasis, due to the increase in nicotinamide and adenine dinucleotide (NADH) concentrations. This increase causes alteration in the metabolic pathways orchestrated by the hormones insulin and glucagon. The degree of interference will depend on the level of consumption of the alcoholic beverage by the individual, thus chronic consumption favors an increase in the concentrations of reactive oxygen species (ROS) leading to oxidative damage to the tissues. In addition to oxidative damage, ROS may favor the activation of proteins that stimulate transcription factors, such as nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), responsible for stimulating pro-inflammatory mediators such as TNF $\alpha$ , IL-6 and COX. These mediators cause inflammation in the tissue, which in a chronic way leads to insulin resistance. In addition to the inflammatory process, the ethanol present in alcoholic beverages can lead to insulin resistance by interfering with the proteins present in cells that are essential for the cascade of insulin to occur and have the desired action on the tissue. However, acute or occasional consumption of alcoholic beverages, mainly beer and wine, has been correlated with improved insulin sensitivity in rats. Alcoholic beverages are composed of different compounds, eg beer has in its constitution, B vitamins and secondary metabolites derived from hops, whereas in wine there is the presence of resveratrol. Hop derivatives such as xanthohumol, 8-prenylnaringenin and resveratrol are compounds called flavonoids and are characterized by their antioxidant activity. Thus, these compounds increase anti-inflammatory mediators and reduce the inflammatory pro-inflammatory, favoring the improvement in insulin sensitivity. Finally, the consumption of the alcoholic beverage can cause type 2 diabetes *mellitus* when consumed in a chronic form. However, acute intake was seen, an improvement in insulin sensitivity in rats, requiring further studies in humans.

**Keywords:** Ingestion of alcoholic beverages; Type 2 diabetes *mellitus*; Flavonoids; Insulin resistance.

## Lista de Abreviaturas

4HNE - 4-hidroxinonenal

8PN - 8-prenil-naringenina

ACC - Acetil-CoA carboxilase

ADA - *American Diabetes Association*

ADH - Álcool desidrogenase

ADH1C - Álcool desidrogenase 1C

ADH3 - Álcool desidrogenase 3

ADH4 - Álcool desidrogenase 4

AdipoR1 - Receptor de adiponectina 1

Adipo R2 – Receptor de adiponectina 2

ADP – Adenosina difosfato

AG – Ácido Graxo

AGL - Ácidos graxos livre

Akt – Proteína cinase b

Akt1 – Proteína cinase b isoforma 1

Akt2 – Proteína cinase b isoforma 2

ALDH2 - Aldeído desidrogenase 2

AMP – Monofosato de adenosina

AMPC – Monofosato de adenosina cíclico

AMPK – Proteína cinase ativada por AMP

AP 1 – Proteína ativadora 1

ARE – Elemento de resposta antioxidante

AS160 - *Akt substrate of 160 kDa*

AST – Aspartato amino transferase

ATP - Adenosina trifosfato

CBP - Proteína coativadora de ligação ao CREB

CREB - Proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc

CO<sub>2</sub> - Dióxido de carbono

CaMKK $\beta$  - proteína cinase dependente de cálcio/calmodulina  $\beta$

CoA – Coenzima A

coASH – Coenzima A

ChREBP - Proteína de ligação de elemento responsivo a carboidratos

COX – Ciclooxygenase

CYP - Citocromo P450

CYP2E1 - Citocromo P450 isoforma 2E1

CYP1A2 - Citocromo P450 isoforma 1A2

CYP3A4 - Citocromo P450 isoforma 3A4

DM - Dieta hiperlipídica

DM-XN - Dieta hiperlipídica associado com 0,1% de etanol com 10 mg/L de xanthohumol

DM-etanol - Dieta hiperlipídica associado com 0,1% de etanol

DM-8PN - Dieta hiperlipídica associado com 0,1% de etanol com 10 mg/L de 8-prenil-naringenina

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DNL – Desvio do substrato hepático para lipogênese.

EPAC - proteína de troca ativada por AMPc

ERK - cinase regulada por sinal extracelular

EROs – Espécies reativas do oxigênio

FAD - Flavina adenina dinucleotídeo

Fox01 – *forkhead box protein 01*

Fox03 - *forkhead box protein 03*

Frutose-6P – Frutose-6-fosfato

Frutose-1,6 BP – Frutose-1,6-bisfosfato

G6Pase - Glicose 6-fosfatase

GDP – Guanosina difosfato

GTP – Guanosina trifosfato

Glicerol-3P – Glicerol-3-fosfato

Glicose-1P – Glicose-1-fosfato

Glicose-6P – Glicose-6-fosfato

GLP-1 - Peptídeo semelhante a glucagon

GLUTs – Transportadores de glicose

GLUT1 - Transportador de glicose tipo 1

GLUT2 - Transportador de glicose tipo 2

GLUT3 - Transportador de glicose tipo 3

GLUT4 - Transportador de glicose tipo 4

GLUT5 - Transportador de glicose tipo 5

g – Grama

g/L – Grama por litro

g/Kg – Grama por quilograma

GPx – Glutathione peroxidase

Grb2 - *Growth factor receptor-bound protein 2*

GS – Glicogênio sintase

GSH – Glutathione na forma reduzida

GSK3 – Glicogênio sintase cinase 3

GSSG – Glutathione na forma oxidada

H<sup>+</sup> - Hidrogênio

H<sub>2</sub>O - Água

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - Peróxido de hidrogênio

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - Bicarbonato

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HETH - *high-dose ethanol*

HF - *high fat*

IH - isohumulones

IKK – Inibidor de cinase kB

IKB – Inibidor de NF-kB

IL -1β – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

IL-4 – Interleucina 4

IL-10 – Interleucina 10

IL – 12 – Interleucina 12

IL-13 – Interleucina 13

INFγ – Interferon gama

IMC – Índice de massa corporal

IMP – Inosina monofosfato

IRS-1 – Substrato do receptor de insulina 1

IRS-2 – Substrato do receptor de insulina 2

JNK – C-JUN N-terminal cinase

$K_2S_2O_5$  - metabisulfito de potássio

K<sup>+</sup> - Potássio

Kcal - Quilocaloria

Kg – Quilograma

Kg/m<sup>2</sup> – Quilograma por metro quadrado

LDH – Lactato desidrogenase

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

LHS – Lipase hormônio sensível

LF - *low fat*

LETH - *low-dose etanol*

LKB - *liver kinase B1*

LPL – Lipase lipoproteica

LPS – lipopolissacarídeos

M<sup>2</sup> - Metro quadrado

MAD – Malondialdeído

MCP 1 - Proteína quimiotática de monócitos

MAPK – Proteína cinase ativada por mitógeno

METH - *middle-dose etanol*

mg/dL – Miligrama por decilitro

mg/dL/min – Miligrama por decilitro por minuto

mg/g – Miligrama por grama

mg/Kg – Miligrama por quilograma

mg/L – Miligrama por litro

mL- mililitro

NAD<sup>+</sup> - Nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidado

NADH - Nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido

NADP<sup>+</sup> - Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidado

NADPH - Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido

NF-κB - Fator nuclear kappa B

Ng – Nanograma

ng/mL – Nanograma por mililitro

NLRP3 - família de receptores contendo domínio de pirina 3

Nrf2 - Fator 2 relacionado ao fator nuclear E2

O<sub>2</sub> – Oxigênio

P38MAPK – P38 Proteína cinase ativada por mitógeno

PDH – Piruvato desidrogenase

PDE – Fosfodiesterase

PDK - Cinase dependente de PI3K

PEPCK - Fosfoenolpiruvato carboxiquinase

PFKFB3 – *6-Phosphofructo-2-Kinase/Fructose-2,6-Biphosphatase 3*

PGC-1 α - coativador 1α do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissoma

Pi – Fosfato inorgânico

PI3K - Fosfatidilinositol 3 cinase

PIP2 - Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato

PIP3 - Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato

PKA – Proteína cinase A

PKB – Proteína cinase B

PKC – Proteína cinase C

PPi – Pirofosfatos

PPAR - Proliferador de peroxissoma

PPAR $\alpha$  - Proliferador de peroxissoma alfa

PPAR $\gamma$  - Proliferador de peroxissoma gama

PTB-1B - Fosfotirosina fosfatase 1B

RES – Resveratrol

Ser – Serina

SH2 - Domínio de homologia src 2

SH3 - Domínio de homologia src 3

SIRT1 – Sirtuína 1

SOD - superóxido dismutase

SOCS-3 - Supressor de sinalização de citocina

SP 1 – Proteína de especificidade 1

SREBP-1c - Proteína ligante do elemento regulatório do esteroide

SRF – Fator de resposta sérica

TBC1D1 - TBC1 membro da família domínio 1

TBC1D4 - TBC1 membro da família domínio 4

TG – Triglicerídeos

Th – Linfócito T helper

Thr – Treonina

TLR4 – *Toll like receptor 4*

TNF $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa

TNFR1 – Receptor para TNF $\alpha$

TOTG - Testes de tolerância a glicose

TPP - Tiamina pirofosfato

TTI – Teste de tolerância a insulina

Tyr – Tirosina

U/mg – Unidade de massa atômica por miligrama

U- $\mu$ g - Unidade de massa atômica por micrograma

XN – Xanthohumol

XP - Xanthohumol puro

XRHE – Ratos diabéticos com administração de Xanthohumol

VLDL - Lipoproteína de muito baixa densidade

v/v – Porcentagem em volume

$\mu$ mol/mg – micromol por miligrama

## Lista de Esquemas

Esquema 1 – Representação esquemática dos principais pontos da via glicolítica no hepatócito e no miócito .....	34
Esquema 2 – Representação esquemática da via metabólica glicogênese .....	35
Esquema 3 – Representação esquemática da via metabólica lipogênese no hepatócito .....	35
Esquema 4 – Ação da insulina e glucagon sobre o tecido adiposo em diferentes fases da glicemia .....	36
Esquema 5 – Ação do glucagon estimulando e inibindo enzimas favorecendo a liberação de glicose pela gliconeogênese .....	37
Esquema 6 – Ação do glucagon no miócito contribuindo para a gliconeogênese hepática com a finalidade de aumentar a glicemia.....	38
Esquema 7 – Alteração no metabolismo de lipídeos e carboidratos ocasionadas pela ingestão de etanol influenciando a alteração das vias metabólicas .....	39
Esquema 8 – O aumento de NADH devido ao metabolismo do etanol inibi a via metabólica gliconeogênese .....	40
Esquema 9 – Reação química da oxidação do etanol .....	42
Esquema 10 – Processo de síntese do antioxidante glutaciona a partir dos aminoácidos percursores .....	45
Esquema 11 - Consumo crônico de etanol e hiperglicemia podem aumentar os produtos derivados da peroxidação lipídica e conseqüentemente ter uma diminuição dos antioxidantes e aumento nas EROs .....	49
Esquema 12 – Ativação de SREBP-1c devido ao aumento na concentração de NADH .....	52
Esquema 13 – Indução de IL-6 devido as EROs produzidas por conta do metabolismo do etanol .....	55

Esquema 14 – Influência da resistina aumentando proteínas intracelulares que interfere na sinalização da insulina .....	57
Esquema 15 – Processo de formação de glicogênio hepático a partir da ligação de insulina numa situação pós-prandial .....	65
Esquema 16 – Diminuição da síntese de glicogênio devido a falhas na sinalização intracelular da insulina, caracterizando a resistência .....	66
Esquema 17 – Inibição de enzimas importantes para o processo de gliconeogênese e aumento na produção de enzimas envolvidas no processo de síntese de lipídeos mediados pela insulina .....	67
Esquema 18 – Ação da Akt2 no músculo esquelético, aumentando a expressão de GLUT4 na membrana plasmática.....	68
Esquema 19 – Aumento na concentração de PKC devido ao aumento de EROs .....	69
Esquema 20 – Danos oxidativos provocados pelo aumento de PKC.....	70
Esquema 21 – Fosforilação de AS160 provoca translocação de GLUT4.....	85

## Lista de Figuras

Figura 1 – Via de sinalização da insulina ativa, permitindo a captação da glicose .....	24
Figura 2 - Estrutura da formação da insulina e peptídeo C a partir da pro-insulina .....	31
Figura 3 – Representação esquemática de proteínas transportadoras de glicose .....	31
Figura 4 – Esquema representativo da liberação de insulina .....	33
Figura 5 – A influência dos produtos do metabolismo do etanol em diferentes organelas de uma célula e como alterar o metabolismo basal da célula .....	42
Figura 6 – Produção de ácido úrico a partir dos produtos originados a partir do metabolismo do etanol .....	44
Figura 7 – Estrutura química da glutathiona na forma reduzida e oxidada .....	45
Figura 8 – Sinalização intracelular estimulada pelo etanol que favorece a indução da isoforma CYP2E1A da citocromo oxidase a favorecer a produção de espécies reativas do oxigênio (EROs) .....	47
Figura 9 – A influência das espécies reativas do oxigênio estimulando fatores de transcrição que induzem citocinas pró-inflamatórias .....	49
Figura 10 – Ativação de NF-kB que leva ao processo inflamatório .....	51
Figura 11 – Esquema de produção de substância anti-inflamatórias e pró inflamatórias que levam ao aumento da sensibilidade da insulina ou a resistência à insulina ..	54
Figura 12 – Ação da insulina nos diferentes tecidos em um indivíduo sensível ao hormônio .....	59
Figura 13 – Ação da insulina nos tecidos hepáticos, muscular e adipócitos em indivíduos diabéticos .....	59
Figura 14 – Comparação das proteínas Fox01 e SREBP-1C entre indivíduos saudáveis e com diabetes tipo 2 .....	60

Figura 15 – Representação esquemática das estruturas do receptor de insulina	62
Figura 16 – Cascata de sinalização ativada ao ter a ligação da insulina com seu receptor	63
Figura 17 – Esquema geral da produção de cerveja	72
Figura 18 – Estrutura química dos principais metabólitos secundários do lúpulo presente na cerveja	74
Figura 19 – Principais substâncias antioxidantes presentes na cerveja	75
Figura 20 – Esquema geral da produção do vinho	77
Figura 21 – Estrutura química básica dos flavonóides	78
Figura 22 – Principais substâncias antioxidantes presentes no vinho	79
Figura 23 – Representação da estrutura química do resveratrol na forma cis e trans	88
Figura 24 – Sinalização intracelular estimular por RES que promove diminuição na glicemia	94
Figura 25 – Sinalização intracelular promovida pela estimulação de RES que melhora a tolerância a glicose	95

## Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Relação entre o consumo de álcool e o índice de massa corporal....	53
Gráfico 2 – Relação entre o consumo de álcool e a concentração de resveratrol ..	56
Gráfico 3 – Diferentes concentrações de compostos fenólicos no vinho tinto, vinho branco e cerveja.....	76
Gráfico 4 – Redução de TG plasmático ao longo de 30 dias em ratos diabéticos submetidos a ingestão de xanthohumol puro em diferentes concentrações .....	81
Gráfico 5 – Aumento nos níveis de adiponectina em ratos diabéticos após a ingestão de xanthohumol.....	82
Gráfico 6 - Redução de glicose plasmática ao longo de 30 dias em ratos diabéticos submetidos a ingestão de xanthohumol puro em diferentes concentrações .....	82
Gráfico 7 – Redução nos níveis de glicose-6-fosfatase em ratos diabéticos após a ingestão de xanthohumol .....	83
Gráfico 8 – Melhoria na sensibilidade da insulina nos grupos submetidos a ingestão de etanol combinado com flavonóides .....	84
Gráfico 9 – Comparação de da ativação dos receptores PPAR $\alpha$ e PPAR $\gamma$ com os agonistas típicos desses receptores .....	86
Gráfico 10 – Níveis de glicogênio hepático em diferentes grupos submetidos a diferentes doses de etanol .....	91
Gráfico 11 – Relação entre a quantidade de proteínas presente na sinalização intracelular da insulina com a ingestão etanol.....	92
Gráfico 12 - Gráfico relacionando a quantidade de proteína SIRT1 com a ingestão de etanol e interferência na relação NAD <sup>+</sup> /NADH.....	92
Gráfico 13 – Níveis de SIRT1, PGC-1 $\alpha$ e FOXO3 em ratos sem diabetes, ratos diabéticos e ratos diabéticos com a ingestão de resveratrol .....	93
Gráfico 14 – Níveis de SOD e MDA em ratos não diabéticos, diabéticos e diabéticos com a presença de RES .....	96

Gráfico 15 – Níveis séricos e expressão gênica de adiponectina em diferentes concentrações de RES em ratos diabéticos..... 96

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição dos tipos celulares presentes na ilhota pancreática .....	30
Tabela 2 - Distribuição e função dos GLUTs presentes em diferentes tipos celulares .....	32
Tabela 3 – Concentração e processo de produção de diferentes bebidas alcoólicas .....	70
Tabela 4 – A concentração dos componentes da cerveja .....	72
Tabela 5 – Vitaminas do complexo B presente na cerveja e coenzimas da qual são precursoras .....	73
Tabela 6 – A concentração de alguns componentes do vinho .....	78
Tabela 7 – Quantidade de compostos fenólicos presentes no vinho tinto e branco .....	80
Tabela 8 – Grupos de ratos submetidos a dietas diferentes .....	84
Tabela 9 – Avaliação nos níveis de glicose e insulina na corrente sanguínea em ratos não diabéticos, diabéticos e diabéticos tratado com resveratrol no período em jejum e pós-prandial.....	89
Tabela 10 – Dados a respeito de diferentes concentrações de etanol injetados em ratos .....	90

## SUMÁRIO

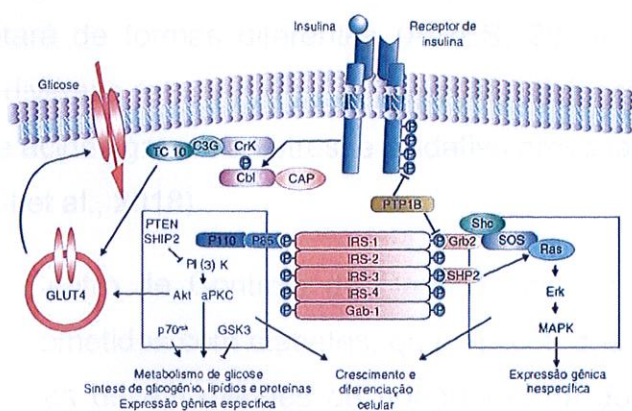
1. INTRODUÇÃO.....	24
2. OBJETIVO.....	28
3. METODOLOGIA.....	29
4. DESENVOLVIMENTO.....	30
4.1 Relevância do pâncreas endócrino na homeostase metabólica.....	30
4.2 Ação da insulina em nível celular e metabólico sobre diferentes tecidos: hepático, miócito e adipócito .....	33
4.3 A influência do etanol sobre a homeostase metabólica .....	38
4.4 Indução de CYPs e o estresse oxidativo provocado pelo etanol .....	44
4.5 Resistência à insulina decorrente do aumento nas concentrações de mediadores pró inflamatórios e redução dos anti-inflamatórios.....	50
4.6 Resistência à insulina e suas ações em nível celular e metabólico sobre diferentes tecidos .....	57
4.7 Alterações na sinalização intracelular que levam a resistência à insulina .....	62
4.8 Composição química da cerveja e vinho .....	70
4.8.1 Relação benéfica entre compostos presentes na cerveja e a resistência à insulina .....	80
4.8.2 A relação entre o resveratrol presente no vinho tinto e a resistência à insulina.....	88
5. CONCLUSÃO.....	97
REFERÊNCIAS .....	99

## 1. INTRODUÇÃO

A doença diabetes *mellitus* é caracterizada por uma desregulação no metabolismo basal, em que existe um aumento da glicemia devido a uma deficiência na produção, secreção e/ou ação da insulina. Segundo a *American Diabetes Association* (ADA) existem quatro classificações de diabetes *mellitus*: tipo 1, tipo 2, gestacional e secundário a outras patologias. O tipo 1 é caracterizado pela destruição das células beta pancreáticas, que compromete a produção e secreção da insulina, nesse caso os pacientes que possuem esse tipo da doença são considerados insulina dependente, e necessitam do fornecimento de uma insulina exógena. Já no tipo 2, os pacientes são considerados insulina independente, pois não existe o comprometimento das células pancreáticas, mas uma resistência à insulina por parte dos tecidos periféricos, mesmo a concentração do hormônio sendo considerada normal (OZOUGWU, 2013).

A insulina é um hormônio hipoglicemiante importante para manter os níveis de glicemia. Após a refeição existe a sua elevação, com consequente liberação de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans e promove a captação de glicose em células do tecido adiposo e muscular, além de inibir processos catabólicos mediados pelo glucagon. A captação da glicose ocorre quando a insulina se liga a subunidade  $\alpha$  do receptor transmembrana na porção extracelular e a subunidade  $\beta$  é responsável por transmitir o sinal para o núcleo e desencadear a translocação do GLUT4 nos tecidos musculares e adipócitos, para a superfície da membrana celular, permitindo a captação da glicose pelo tecido (Figura 1) (ARSA et al., 2011).

**Figura 1 – Via de sinalização da insulina ativa, permitindo a captação da glicose**



Fonte: (AIRES, 2015)

A diabetes *mellitus* tipo 2 é uma doença silenciosa e assintomática, então muitos portadores dessa doença só descobrem ao realizar os exames de sangue rotineiros. Por conta disso, 50% dos casos evolui para uma complicação específica por conta de um diagnóstico tardio. Por conta da ausência de sintomas a *American Diabetes Association* recomenda a triagem de diabetes tipo 2 para pacientes com mais de 45 anos ou com índice de massa corporal maior que 25 kg/m<sup>2</sup> com um dos fatores de risco como: hipertensão, baixos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL), teste de glicose anormal, doenças vasculares. (BRUTON, 2012)

A deficiência na ação da insulina nos tecidos leva ao tipo 2 da diabetes *mellitus* que não é definida pela destruição das células beta, mas sim por fatores como envelhecimento, tabagismo, consumo excessivo de álcool, menor atividade física entre outros fatores. Entretanto, o sobrepeso atrelado com o aumento de triglicérides, baixas concentrações de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e aumento da pressão arterial, constitui um fator importante para o desenvolvimento da resistência à insulina (OZOUGWU, 2013).

A resistência à insulina é uma falha que acontece quando o hormônio se liga ao receptor de insulina e não ocorre a sinalização intracelular, de forma adequada, e conseqüentemente a célula não desempenha as funções que habitualmente faria sobre o efeito do hormônio. Esses problemas na transdução de sinal pode ocorrer por defeitos presentes: na translocação de GLUT 4 presentes nos adipócitos e miócitos; redução na concentração e na atividade tirosina cinase do receptor de insulina, redução na concentração de substratos do receptor de insulina 1 (IRS-1), diminuição da fosfoinositídeo 3 quinase (PI3K). Sendo assim, o hormônio produzido pelo diabético tipo II não tem ação efetiva em diminuir a glicemia e em cada tecido que esse hormônio atua afetará de formas diferentes (AIRES, 2015). A resistência à insulina é originada por diversos fatores como: inflamação, disfunção mitocondrial, aumento da circulação de ácidos graxos e estresse oxidativo provocado por espécies reativas do oxigênio (NIGI et al., 2018).

De acordo com o Centro de Controle de Doença dos Estados Unidos da América, os números de acometidos com diabetes, quadruplicou dos anos 1980 para 2010, sendo que eram cerca de 5,5 milhões de portadores da doença para 21,1 milhões. Esse aumento é caracterizado por uma maior exposição a fatores

ambientais, como excesso de alimentos industrializados levando a obesidade e outros fatores como excesso de tabaco e de álcool. No mundo, existiu um aumento na prevalência da doença, sendo que em 2013 eram 383 milhões acometidos e a previsão para 2035 é de 592 milhões de pessoas com a doença. Os países que tem a maior quantidade de casos de diabetes são: Finlândia, Reino Unido, Suécia, Canadá, Dinamarca, Nova Zelândia, Estados Unidos, Noruega, Austrália, Alemanha, República Checa, Espanha, Áustria e Portugal (FOROUHI; WAREHAM, 2014).

Os pacientes diabéticos, como indivíduos saudáveis, mantêm o consumo de bebidas alcoólicas, sendo que 19% relatam um baixo consumo de bebida alcoólica, 32,8% são dependentes de etanol e os outros 48,3% tem prejuízos causados pelo excesso de bebida alcoólica. (TORRES; CASTILLO; GARCIA, 2009) No entanto, entre os países citados, existe um alto consumo de álcool na população. A Finlândia tem o maior consumo de álcool e um alto índice de pacientes diabéticos, sendo o maior consumo entre homens. A situação dos outros países é semelhante, alto consumo de álcool mais prevalente entre homens. O consumo de cerveja ou destilados variam de acordo com o grupo populacional (WHO, 2010).

O consumo de bebidas alcoólicas pode ter um efeito negativo sobre o estado metabólico do indivíduo, levando ao desenvolvimento de uma doença crônica como a diabetes *mellitus* tipo 2, ou apresentar efeitos benéficos ao organismo, como proteção de danos oxidativos por conta dos compostos fenólicos presentes na composição da cerveja e no vinho (YU; FU; WANG, 2012). No entanto o que determina se o efeito será positivo ou negativo, é quantidade de bebida ingerida, ou seja, usuários crônicos de bebidas alcoólicas tende a ingerir bebidas com teor alcoólico mais alto, como por exemplo: vodka, whiskey, cachaça, entre outras. Portanto, para o indivíduo apresentar um efeito benéfico ao organismo, é necessário que seja ingeridas baixas concentrações, como por exemplo, uma taça de vinho por dia (RASOULI et. al., 2012).

O consumo excessivo de álcool pode levar ao desenvolvimento de diabetes tipo 2. Da população estudada, 105 homens e 57 mulheres desenvolveram diabetes tipo 2. Ainda é relatado que entre homens é mais comum o desenvolvimento da doença por conta do excessivo da bebida alcoólica. Já entre as mulheres teve um menor desenvolvimento da doença, e um menor consumo de etanol. Portanto, de acordo com esse levantamento, justifica que o excesso de álcool pode está

relacionado com o desenvolvimento da doença e a baixa ingestão com proteção a doença (CULLMANN; HILDING; OSTENSON, 2012).

## 2. OBJETIVO

Discutir sobre a fisiopatogenia da diabetes *mellitus* tipo 2, levando em consideração alterações metabólicas no organismo humano associadas com a ingestão de bebidas alcoólicas de forma crônica ou eventual.

### 3. METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido a partir da busca de artigos científicos nas bases de dados eletrônicas PubMed e Lilacs, e no portal de revista eletrônica Scielo, utilizando como palavras-chave “diabetes *mellitus* tipo 2”, “resistência à insulina” “metabolismo da glicose”, “sinalização intracelular da insulina”, “ação da insulina” “metabolismo do etanol”, “estresse oxidativo” “inflamação e resistência à insulina” “resveratrol” “lúpulo” “cerveja e vinho” e seus respectivos termos em inglês. Além disso, foram utilizados livros presentes no acervo da Biblioteca Padre Inocente Radrizanni, além de sites de sociedades e associações que estudam o tema. Foram utilizados os artigos publicados nos últimos vinte anos, escritos em inglês, português e espanhol.

## 4. DESENVOLVIMENTO

### 4.1 Relevância do pâncreas endócrino na homeostase metabólica

O pâncreas é constituído por uma porção exócrina, responsável pela produção de secreções pancreáticas com enzimas que auxiliam no processo de digestão, e a endócrina, que é responsável pela produção de hormônios. A porção endócrina é formada por um aglomerado de células com estruturas arredondadas ou ovoides que leva o nome de ilhotas pancreáticas. As ilhotas possuem quatro tipos celulares: as células A ou alfa, células B ou beta, células D ou gama e as células F ou PP (tabela 1) (AIRES, 2015).

**Tabela 1 - Distribuição e função dos tipos celulares presentes na ilhota pancreática**

Tipo Celular	Função
Células A ou Alfa	Responsáveis pela produção e síntese de glucagon.
Células B ou Beta	Responsáveis pela produção e síntese de insulina.
Células D ou Gama	Responsável pela produção de somatostatina.
Células F ou PP	Responsável pela produção de polipeptídios pancreáticos.

Fonte: Modificado de (AIRES,2015)

As ilhotas pancreáticas produzem os principais hormônios controladores da glicemia, a insulina e o glucagon, ambos de natureza proteica. A insulina é inicialmente sintetizada no reticulo endoplasmático rugoso como pré-proinsulina, que é constituída por uma cadeia polipeptídica única de aminoácidos que ao perder o peptídeo sinal origina a pro-insulina que contém 86 aminoácidos. Durante o transporte pelo complexo de golgi, a pro-insulina é hidrolisada por uma protease originando o peptídeo C e a insulina (figura 2), que é formado por duas cadeias A e B unidas por pontes de dissulfeto, sendo que a cadeia A possui 21 aminoácidos e a B possui 30 aminoácidos (DEVLIN 2011; FU; GILBERT; LIU, 2013).



Algumas células expressam transportadores de glicose (GLUTs) (tabela 2) que já estão presentes na membrana plasmática, e outras, precisam de um estímulo para os GLUTs serem translocados até a membrana, estas são chamadas de dependentes de insulina para a captação da glicose, ao passo que aquelas, independentes para este processo (NELSON; COX, 2014).

**Tabela 2 – Distribuição e função dos GLUTs presentes em diferentes tipos celulares**

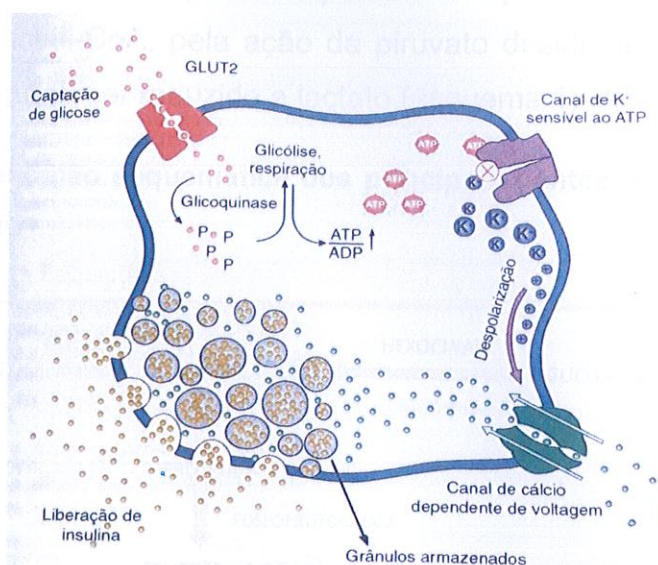
<b>Transportador</b>	<b>Tecido(s) onde está expresso</b>	<b>Função</b>
<b>GLUT1</b>	Ubíquo	Captação da glicose
<b>GLUT2</b>	Fígado, ilhotas pancreáticas, intestino	No fígado, remoção do excesso de glicose do sangue; no pâncreas, regulação da liberação de insulina
<b>GLUT3</b>	Cérebro (neuronal), e testículo (esperma)	Captação basal de glicose
<b>GLUT4</b>	Músculo, gordura e coração	Atividade aumentada pela insulina
<b>GLUT5</b>	Intestino (principalmente), fígado, testículo e rim	Transporte principalmente de frutose

Fonte: Modificado de (NELSON; COX, 2014).

No interior da célula beta, a glicose é fosforilada a glicose-6-fosfato pela ação de uma cinase, o que aprisiona dentro da célula. A glicose-6-fosfato é um intermediário metabólico de vários processos, inclusive da via glicolítica, que é imprescindível para a geração de energia metabólica a partir da glicose. Com a formação de adenosina trifosfato (ATP) e um aumento na relação ATP/ADP, canais de potássio ( $K^+$ ) sensíveis ao ATP serão fechados. A redução no efluxo de potássio, provoca uma despolarização o que estimulará a abertura dos canais de cálcio, canais operados por

voltagens ou sensíveis a despolarização. O influxo de cálcio estimula a exocitose da insulina (figura 4) e do peptídeo C em quantidades equimolares (AIRES, 2015).

**Figura 4 – Esquema representativo da liberação de insulina**



Fonte: (AIRES,2015).

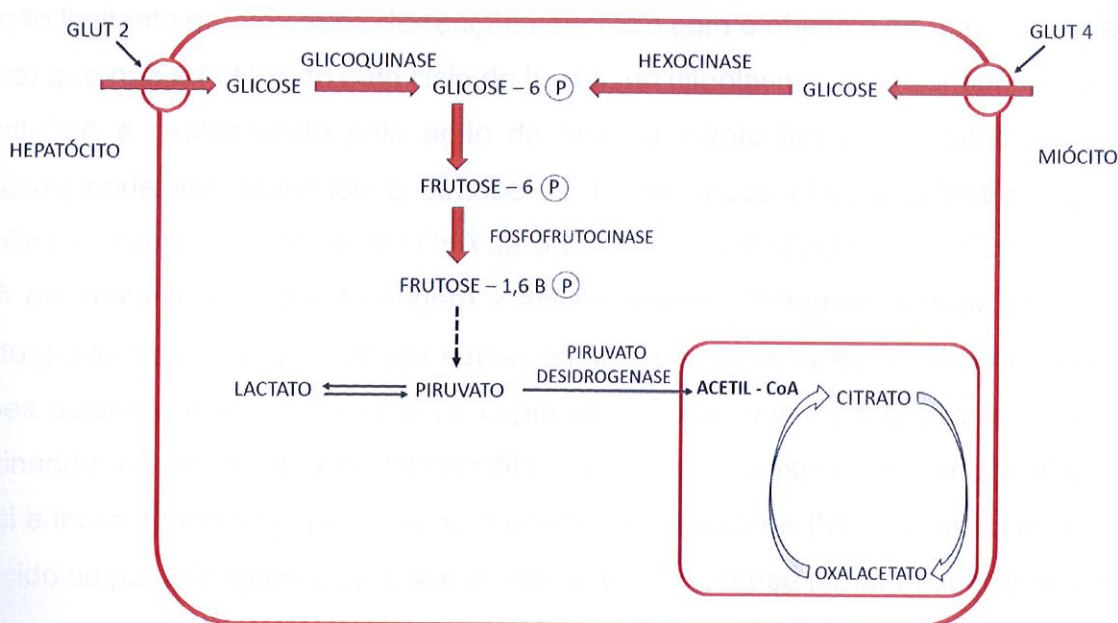
De modo geral, ao ser liberada a insulina atuará em diferentes tipos celulares como: hepatócito, adipócito e miócito, estimulando a captação de glicose por tecidos dependentes de insulina para este processo, o que contribui para na quantidade de glicose circulante, diminuindo o estímulo para a liberação do hormônio hipoglicemiante. No momento em que o indivíduo entra no estado de jejum, é necessário um hormônio com ação antagônica a insulina que tem a função de aumentar a glicemia, ou seja, é um hormônio hiperglicemiante chamado glucagon. Os dois hormônios são muito importantes para a manutenção da homeostase do organismo (FU; GILBERT; LIU, 2013).

#### **4.2 Ação da insulina em nível celular e metabólico sobre diferentes tecidos: hepático, miócito e adipócito**

A glicose ao ser captada pelos diferentes tecidos por meio dos transportadores presentes no tipo celular, será fosforilada em glicose-6-fosfato, por diferentes enzimas de acordo com o tecido, sendo uma glicocinase no hepatócito e uma hexocinase em outros tecidos (esquema 1), ambas enzimas são ativadas pela insulina. Logo após a

fosforilação da glicose, ela pode ser utilizada para gerar energia e piruvato pela via glicolítica. Pois, a insulina estimulará mais duas enzimas importantes para essa via como: a fosfrutocinase e piruvato cinase, a primeira é responsável por fosforilar a frutose fosforilada e a segunda responsável por formar o piruvato que na mitocôndria, pode dar origem ao acetil-CoA, pela ação da piruvato desidrogenase (PDH), e no citoplasma o piruvato pode ser reduzido a lactato (esquema 1) (AIRES, 2015).

**Esquema 1 – Representação esquemática dos principais pontos da via glicolítica no hepatócito e no miócito**

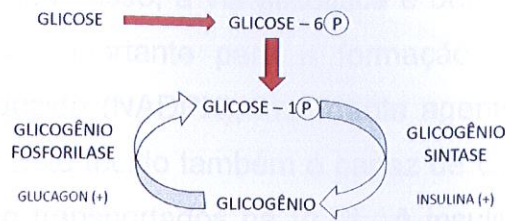


Fonte: Modificado de (AIRES, 2015).

A insulina estimula a enzima glicogênio sintase, orquestrando outra via metabólica chamada de glicogênese (esquema 2), responsável pelo armazenamento de glicose na forma de glicogênio quando esse monossacarídeo não é utilizado para geração de energia. Nos diferentes tecidos a enzima ativada para a formação do glicogênio é a mesma, porém o armazenamento varia de acordo com o tecido, sendo que a quantidade de glicose armazenada na forma de glicogênio muscular cerca de 1-2% do seu peso, e no fígado 6-10%, logo existe uma maior quantidade de glicogênio muscular que hepática. O armazenamento de glicose na forma de glicogênio é limitado, e no fígado a glicose que não for armazenada como polissacarídeo será destinada a lipogênese (SALTIEL; KAHN, 2001).

Fonte: Modificado de (SALTIEL; KAHN, 2001).

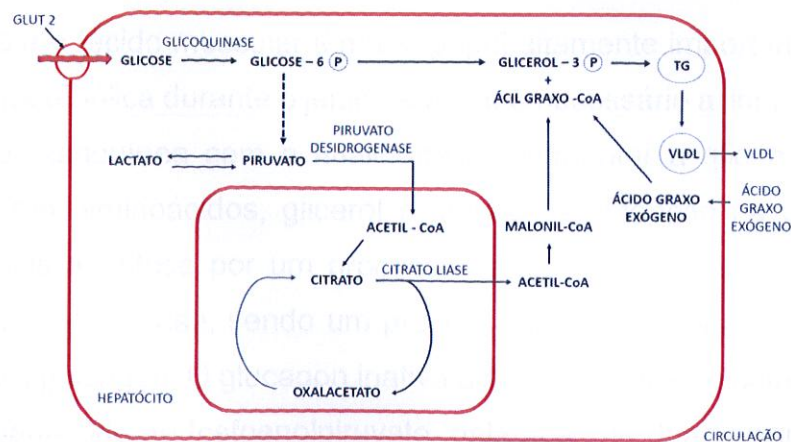
## Esquema 2 – Representação esquemática da via metabólica glicogênese



Fonte: Modificado de (AIRES, 2015)

O acetil-CoA produzido na mitocôndria a partir do piruvato origina o citrato, reação limitante de uma série de reações em ciclo com o objetivo de gerar energia. O citrato que não for utilizado pelo ciclo de Krebs, no citoplasma pode ser convertido em acetil-CoA e oxaloacetato pela ação da enzima citrato liase. E o acetil-CoA não utilizado pode ser destinado a síntese de triglicerídeos (TG) e colesterol, pois a insulina estimula a enzima acetil-CoA carboxilase, responsável por transformar acetil-CoA em malonil-CoA, dando origem a ácidos graxos. O fígado além da síntese de ácido graxo, será responsável por captar os ácidos graxos livres de origem exógena. Esses ácidos graxos produzidos ou captados, irão se unir com o glicerol-3-fosfato, originando TG no retículo endoplasmático, que será transportado ao complexo de golgi e incorporado a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), que o levará até o tecido adiposo (esquema 3). Esse processo de lipogênese também ocorre no tecido adiposo, além do armazenamento. Diferente do hepatócito que só ocorre armazenamento numa situação anormal, como por exemplo no uso crônico de etanol (NELSON; COX, 2014).

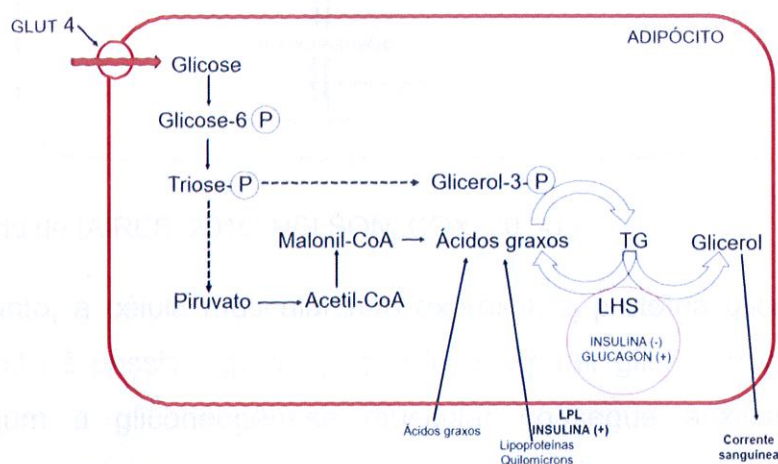
## Esquema 3 – Representação esquemática da via metabólica lipogênese no hepatócito



Fonte: Modificado de (AIRES, 2015).

A principal função do tecido adiposo é armazenar TG e mobilizar ácido graxo quando for necessário. Além disso, a via glicolítica é bem ativa juntamente com as vias da pentose fosfato, importante para a formação de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH), importante agente redutor na lipogênese. (SALTIEL; KAHN, 2001) Este tecido também é capaz de captar TG provenientes de outras regiões e que são transportados na VLDL. A insulina ativa a enzima lipase lipoproteica (LPL) que fica localizada nos capilares próximos ao tecido adiposo, quando a lipoproteína com TG passa nessa região, ocorre uma hidrólise desse lipídeo associado a lipoproteína, dando origem aos ácidos graxos. A insulina além disso, inibe a lipase hormônio sensível (LHS), que é uma enzima importante para a lipólise (esquema 4) (AIRES, 2015).

#### Esquema 4 – Ação da insulina e glucagon sobre o tecido adiposo em diferentes fases da glicemia

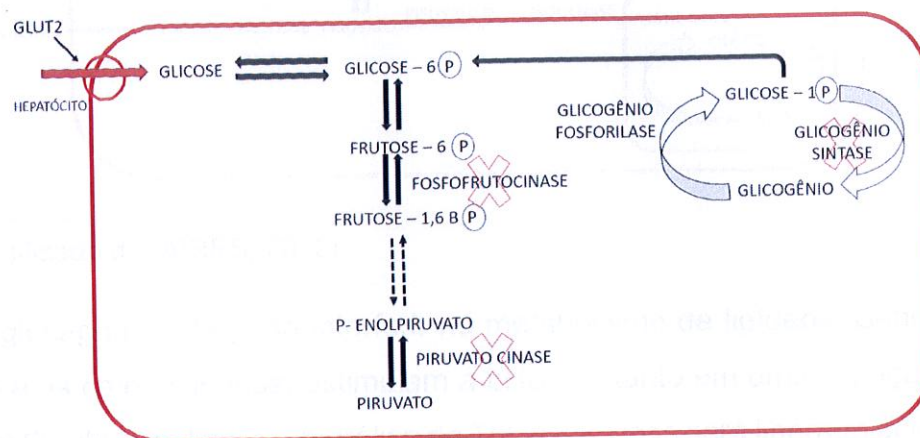


Fonte: Modificado de (AIRES, 2015; SALTIEL; KAHN, 2001).

O fígado e o tecido muscular têm um papel altamente importante para manter a homeostase metabólica durante o jejum, em que é necessário a liberação de glicose para a corrente sanguínea com a finalidade de aumentar a glicemia, a partir de precursores como: aminoácidos, glicerol e lactato. A obtenção da glicose a partir dessas moléculas acontece por um processo reverso ao estimulado pela insulina, chamado de gliconeogênese, sendo um processo antagônico ao da via glicolítica e orquestrado pelo glucagon. O glucagon inativa a piruvato cinase e com isso existe um aumento na quantidade de fosfoenolpiruvato, pela ação de duas enzimas principais: piruvato carboxilase e fosfoenolpiruvato carboxicinase. Além disso a fosfofrutocinase

é inativada, e temos ação da frutose-1,6-bisfosfatase. Nesse processo catabólico, a glicose-6-fosfato não será direcionada para formar glicogênio, mas sim glicose livre pela ação da enzima glicose-6-fosfatase. Além disso, o glucagon estimula uma enzima glicogênio fosforilase, que será responsável pela quebra do glicogênio (esquema 5). Sendo assim, existe a liberação de glicose livre pelo fígado (AIRES, 2015; NELSON; COX, 2014).

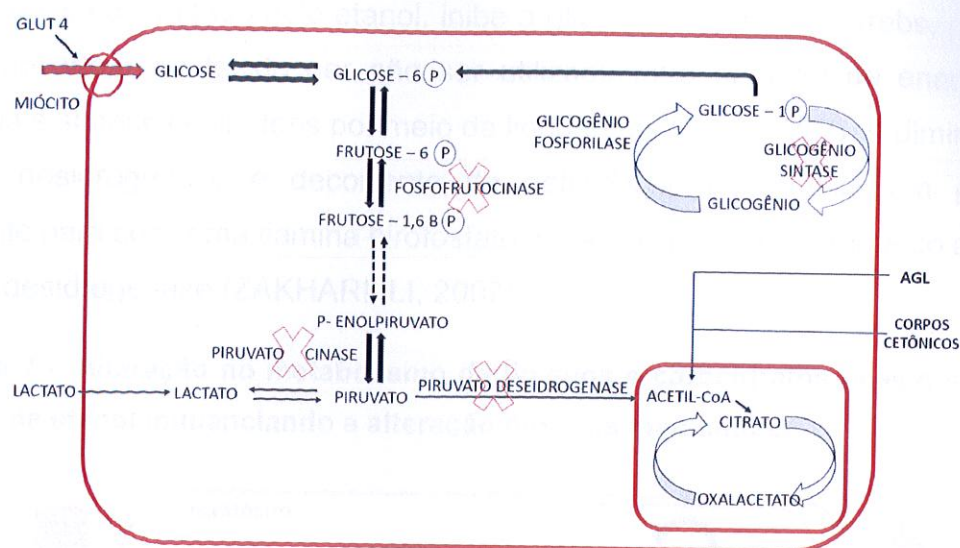
**Esquema 5 – Ação do glucagon estimulando e inibindo enzimas favorecendo a liberação de glicose pela gliconeogênese**



Fonte: Modificado de (AIRES, 2015; NELSON; COX, 2014).

No entanto, a célula muscular não expressa a proteína glicose-6-fosfatase, sendo assim não é possível gerar glicose livre a partir glicose fosforilada. Porém, durante o jejum a gliconeogênese muscular consegue auxiliar o fígado na homeostasia do corpo, porque existe a inibição hexocinase, pois o tecido muscular pode oxidar ácidos graxos ou corpos cetônicos para gerar acetil-CoA e citrato, que podem inibir piruvato desidrogenase e a fosfofrutocinase, tendo um acúmulo de glicose-6-fosfato, que bloqueia a ação da hexocinase e a glicose não é utilizada pelas células musculares para gerar energia (esquema 6). Além disso fornece aminoácidos, pois o glucagon estimula a degradação proteica no tecido muscular e é o principal responsável por fornecer aminoácidos ao fígado para a realização da gliconeogênese hepática. O processo de gliconeogênese acontece em um jejum prolongado, enquanto que em poucas horas sem ingestão de alimento, tem a ativação de uma outra via chamada de glicogenólise. Logo, o glucagon é um importante hormônio que controla a glicemia tanto no jejum inicial quanto no jejum prolongado (AIRES, 2015; NELSON; COX, 2014).

### Esquema 6 – Ação do glucagon no miócito contribuindo para a gliconeogênese hepática com a finalidade de aumentar a glicemia



Fonte: Modificado de (AIRES, 2015).

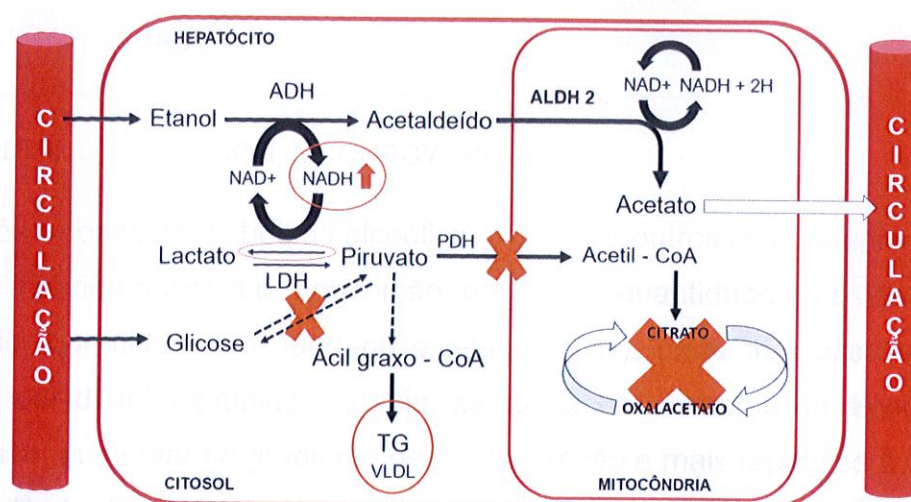
O glucagon ainda pode interferir no metabolismo de lipídeos. Sendo assim, o glucagon e as catecolaminas, estimulam a LHS, portanto em uma situação de jejum, vai ter o estímulo para lipólise, hidrólise do TG, e com isso será liberado ácidos graxos, que poderão ser transportados pela albumina para outros tecidos como por exemplo para o fígado. Esses ácidos graxos podem ser substratos para a beta oxidação e formação de corpos cetônicos, devido a inibição de acetil-CoA carboxilase e consequentemente a diminuição de malonil-CoA, permitindo esses processos catabólicos (AIRES, 2015; NELSON; COX, 2014).

#### 4.3 A influência do etanol sobre a homeostase metabólica

O organismo é mantido em homeostase metabólica, principalmente pela ação de dois hormônios pancreáticos, a insulina e seu conta regulador, o glucagon. Entretanto, essa homeostase pode ser afetada por um consumo crônico de etanol. O etanol ao ser oxidado no fígado produz nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido (NADH), aumentando a relação NADH/NAD<sup>+</sup> que interfere no metabolismo de lipídeos e carboidratos orquestrados pela insulina e glucagon. O aumento de NADH favorece a síntese de VLDL, além de inibir a beta oxidação, portanto os ácidos graxos não são utilizados para geração de energia e são armazenados na forma de TG no fígado,

tecido que não tem a função de armazenamento de lipídeos, apenas numa situação anormal. Além disso, o aumento de NADH juntamente com a diminuição da piruvato desidrogenase provocado pelo etanol, inibe a glicólise e o ciclo de Krebs, portanto a glicose ao entrar no tecido por não ser utilizada para geração de energia, será destinada a síntese de lipídeos por meio da lipogênese (esquema 7). A diminuição da piruvato desidrogenase é decorrente da deficiência de tiamina, um precursor importante para coenzima tiamina pirofosfato, uma coenzima importante do complexo piruvato desidrogenase (ZAKHARI; LI, 2007).

**Esquema 7 – Alteração no metabolismo de lipídeos e carboidratos ocasionadas pela ingestão de etanol influenciando a alteração das vias metabólicas**



Fonte: Modificado de (ZAKHARI; LI, 2007).

O etanol ainda exerce efeitos sobre vias metabólicas essenciais para manter a glicemia no período de jejum. O excesso de NADH não permite a formação de glicose livre a partir do piruvato, em especial a partir da alanina, o principal substrato desta via em jejum prolongado. Porém, o piruvato origina o lactato por conta do excesso de NADH, sendo assim a gliconeogênese é inibida (esquema 7). O acetato produzido a partir do metabolismo do etanol, será destinado a cetogênese e o organismo poderá produzir energia por meio de corpos cetônicos (ALLISON; MCCURDY, 2014).

O excesso de NADH inibe a gliconeogênese, via metabólica ativada durante o jejum prolongado, pois o excesso de NADH impede a conversão de piruvato em glicose, causando uma hipoglicemia. Além de inibir a conversão do piruvato em glicose, o excesso de NADH aumenta a conversão de piruvato em lactato resultando

em uma acidose láctica (esquema 8). Também há uma diminuição na atividade da enzima de piruvato desidrogenase por conta do excesso de NADH, sendo assim não acontece a conversão de piruvato em acetil-CoA, prejudicando a o ciclo de Krebs e consequentemente a produção de energia no tecido (ALLISON; MCCURDY, 2014).

**Esquema 8 – O aumento de NADH devido ao metabolismo do etanol inibi a via metabólica gliconeogênese**



Fonte: Modificado de (ALLISON; MCCURDY, 2014).

Após o consumo da bebida alcoólica, o etanol e outros componentes presentes na bebida ingerida passam por absorção, em menor quantidade no estômago (20%) e em maior quantidade no duodeno e jejuno (80%), onde atravessa membranas biológicas por difusão simples, ou seja, se existir um aumento de álcool presente nessa região, aumentará o gradiente de concentração e mais rápido será a absorção do etanol. Portanto, ao ingerir uma única dose em grande quantidade aumentará o gradiente de concentração e mais rápido será absorvido quando comparado com essa dose fracionada em um intervalo de tempo, pois o gradiente não sofrerá um aumento abrupto e consequentemente a absorção do composto será mais lenta. Sendo assim, a graduação alcoólica é fundamental para o aumento do gradiente de concentração, ou seja, quanto maior a concentração alcoólica da bebida, mais rápido ela será absorvida. Um fator que pode influenciar a absorção do etanol é a presença de alimentos no estômago, pois o etanol demorará a atingir o intestino onde é melhor absorvido. Portanto, a concentração de álcool no sangue depende da quantidade de álcool ingerida, se foi acompanhado ou não da ingestão de alimentos e a taxa de oxidação do álcool (CEDERBAUM, 2012).

O etanol presente no sangue atinge os tecidos após atravessar as membranas biológicas. As dosagens de álcool no sangue podem variar de acordo com o peso e com a quantidade de água presente no indivíduo. O gênero do indivíduo é um outro

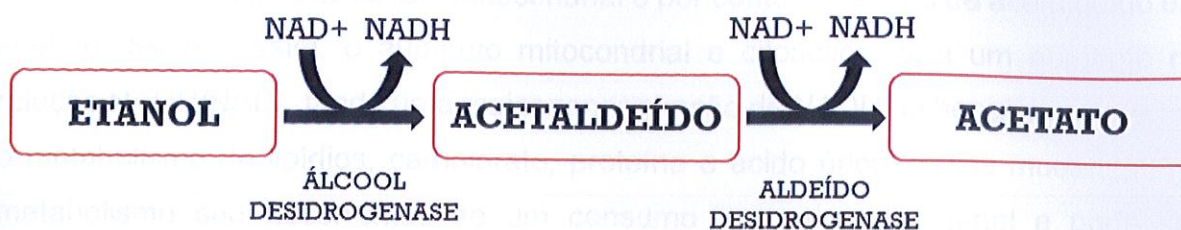
fator que interfere no metabolismo do etanol no organismo. Sendo que mulheres tem uma menor distribuição do álcool pelo sangue por conta da sua maior quantidade de gordura quando comparada a dos homens. Portanto, terão níveis mais altos na concentração de etanol no sangue quando receberem a mesma dose de bebida alcoólica que um homem (PATON, 2005).

O álcool ingerido oralmente, ao chegar no estômago sofrerá metabolismo de primeira passagem pela enzima álcool desidrogenase (ADH), sendo as isoformas ADH1C, ADH3 e ADH4, mesmo o metabolismo de primeira passagem sendo mais comum no fígado, ele pode ocorrer no estômago e intestino em menor quantidade (LEE et al., 2006).

Com o processo de absorção finalizado, o álcool percorre a corrente sanguínea e atinge tecidos alvos, o principal deles é o fígado, o órgão responsável por metabolizar o etanol. De acordo com o tipo de consumo da bebida alcoólica, o etanol pode ser metabolizado por ADH nos indivíduos que consomem álcool socialmente ou por citocromo P450 (CYP) nos indivíduos adictos ao etanol (JIN et al., 2013).

No citosol do fígado, o álcool será oxidado em acetaldeído por ação da ADH, e nesse processo terá a redução de  $\text{NAD}^+$  a NADH (esquema 9). Esse acetaldeído, composto tóxico ao organismo, pode sofrer uma nova oxidação dentro da mitocôndria, principalmente pela enzima aldeído desidrogenase 2 (ALDH 2), dando origem ao acetato e NADH que será oxidado na cadeia respiratória (figura 4). No fígado, existe uma limitação para esse acetato ser oxidado, pois na mitocôndria hepática não tem a enzima acetil-CoA sintase 2, enzima responsável pela conversão de acetato em acetil-CoA. Portanto esse acetato produzido no hepatócito não é convertido em acetil-CoA e deixa o órgão, pela circulação, atinge outros tecidos como músculo cardíaco e esquelético, que possuem a acetil-CoA sintase 2 e tem a capacidade de converter acetato em acetil-CoA que entrará no ciclo de Krebs e produzirá dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), contribuindo para a geração de energia no músculo cardíaco e esquelético (ZAKHARI; LI, 2007).

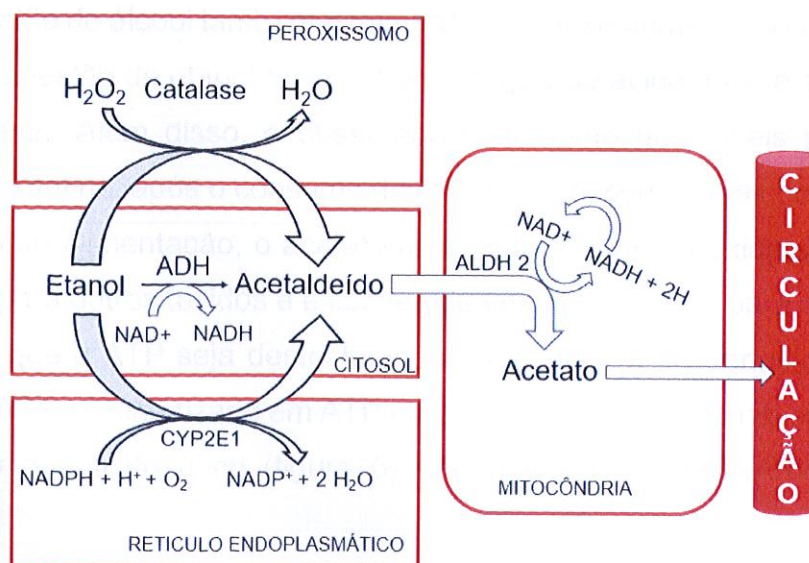
### Esquema 9 – Reação química da oxidação do etanol



Fonte: Modificado de (PIETRASZEK; GREGERSEN; HERMANSEN, 2010).

No fígado existem várias isoformas do citocromo P450, as CYPs, que têm papel nas reações de fase I, nas quais ocorrem metabolismo oxidativo tanto de compostos endógenos quanto de xenobióticos. Estas isoenzimas também estão presentes em outros tecidos, mas em menores quantidades. Existem uma variedade de isoformas de CYPs, como por exemplo a CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4. Porém a principal isoforma presente na metabolização do etanol é a CYP2E1, no retículo endoplasmático liso (figura 5). A CYP2E1 é induzida pelo consumo crônico do álcool e tem o papel de oxidar o etanol em acetaldeído, quando este é encontrado em elevada concentração. Durante este processo também ocorre geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), com efeitos prejudiciais ao organismo como será discutido adiante (JIN et al., 2013).

**Figura 5 – A influência dos produtos do metabolismo do etanol em diferentes organelas de uma célula e como alterar o metabolismo basal da célula**



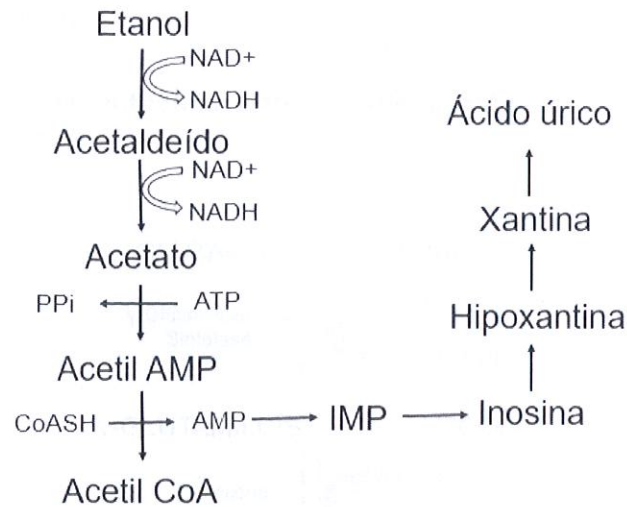
Fonte: Modificado de (ZAKHARI; LI, 2007).

O aumento de NADH citosólico é decorrente da oxidação do etanol em acetaldeído e o aumento NADH mitocondrial é por conta da reação de acetaldeído em acetato. Sendo assim, o aumento mitocondrial e citosólico gera um aumento na relação NADH/NAD<sup>+</sup>, tendo uma maior concentração de NADH no hepatócito, alterará o metabolismo de lipídios, carboidrato, proteína e ácido úrico. Essas mudanças no metabolismo são decorrentes de um consumo excessivo de etanol e pode ser agravada pela ingestão crônica do álcool (ZAKHARI; LI, 2007).

Em pacientes que ingerem excesso de álcool e de forma crônica, é possível observar uma cetoacidose, pois esse perfil de paciente colocam a ingestão do álcool acima das suas necessidades fisiológicas, entre elas a ingestão de alimentos. Portanto o consumo de álcool associado a não alimentação, vemos que além de uma hipoglicemia ocasionada por uma gliconeogênese interrompida pois os níveis de NADH estão elevados, logo não tem liberação de glicose para aumentar a glicemia e o paciente pode entrar em cetoacidose, via metabólica ativada no momento do jejum prolongado e quando não tem carboidrato suficiente para manter a glicemia. Logo, o acetato originado da oxidação do álcool será desviado para a cetogênese nesse estado de hipoglicemia, sendo assim o aumento de NADH não favorece a liberação de glicose e conseqüentemente perpetua a cetogênese. Os corpos cetônicos reduzem a concentração de H<sup>+</sup> na corrente sanguínea, porém a gliconeogênese inibida provoca um aumento na concentração de lactato e com isso reduz a concentração de bicarbonato (HCO<sub>3</sub>), evidenciando uma acidose metabólica (MCGUIRE, 2006).

A ingestão de álcool também é responsável pelo o aumento nos níveis de ácido úrico, pois a ingestão de etanol favorece a produção de ácido úrico e a diminuição da depuração renal. Além disso, é observado o aumento dos níveis plasmáticos de hipoxantina e xantina, após o consumo de etanol. O consumo de álcool associado em uma situação de alimentação, o acetato produzido a partir da oxidação do álcool no fígado migra para outros tecidos e é convertido em acetil-CoA, e para essa conversão é necessário que o ATP seja desfosforilado e der origem a adenosina monofosfato (AMP), que pode ser sintetizado em ATP ou degrado juntamente com os nucleotídeos, dando origem ao ácido úrico (figura 6) (YAMAMOTO; MORIWAKI; TAKAHASHI, 2005).

**Figura 6 – Produção de ácido úrico a partir dos produtos originados a partir do metabolismo do etanol**



FONTE: Modificado de (YAMAMOTO; MORIWAKI; TAKAHASHI, 2005)

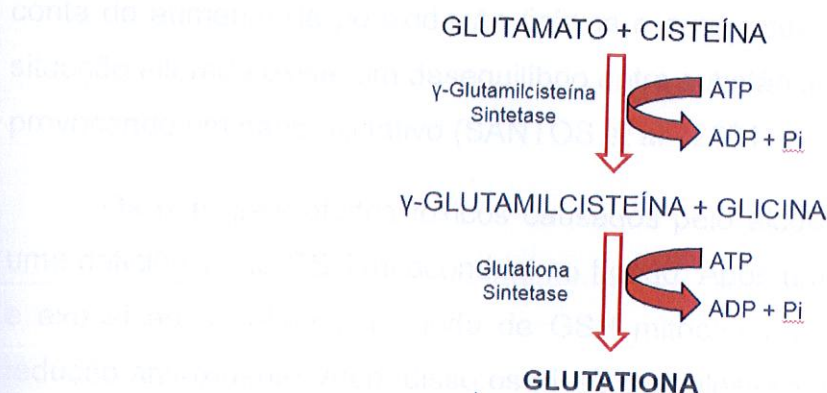
#### 4.4 Indução de CYPs e o estresse oxidativo provocado pelo etanol

O consumo crônico de etanol pode causar uma desregulação entre as substâncias antioxidantes, e conseqüentemente levar a um dano oxidativo. O metabolismo do etanol ocorre em grande parte no fígado, local com uma grande quantidade de mitocôndrias, por conta da sua demanda energética. As mitocôndrias são organelas celulares importantes para o processo de respiração celular e produção de ATP, forma pela qual se produz energia na célula. Durante o processo de geração de energia metabólica, por fosforilação oxidativa, existe a produção de EROs. Cerca de 95% a 98% do oxigênio molecular que participa da regeneração aeróbica do ATP é reduzido a água, e uma pequena parcela dá origem as EROs, esta produção pode ser incrementada por conta de um consumo excessivo de álcool (SANTOS et al., 2001).

No metabolismo normalmente, os antioxidantes mitocondriais conseguem controlar em algum grau os efeitos deletérios causados pelas espécies radiculares. Um antioxidante importante é a glutathiona sintetizada no fígado em duas etapas: a primeira é catalisada pela a enzima  $\gamma$ -glutamilcisteína sintetase que origina  $\gamma$ -glutamilcisteína a partir dos aminoácidos glutamato e cisteína. Já a segunda reação é

a união do produto anterior com a glicina catalisada pela enzima glutathiona sintetase, sendo as duas reações mediadas por ATP (esquema 10). Após ser sintetizada no fígado será distribuída pela corrente sanguínea a todos os tecidos (HUBER; ALMEIDA; FÁTIMA, 2008).

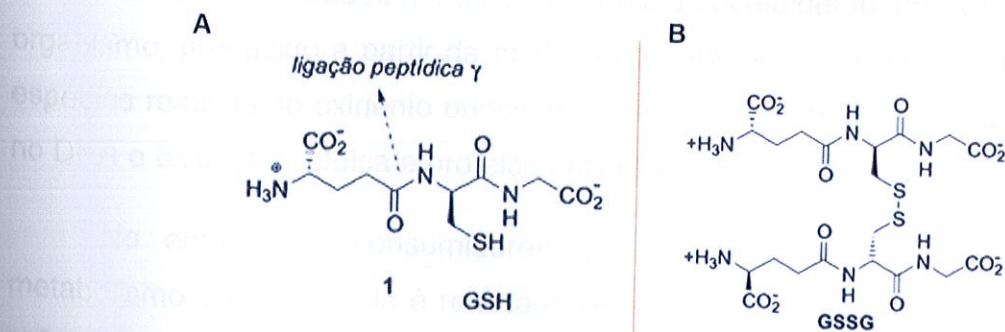
#### Esquema 10 – Processo de síntese do antioxidante glutathiona a partir dos aminoácidos precursores



Fonte: (HUBER; ALMEIDA; FÁTIMA, 2008).

A glutathiona pode ser encontrada na forma reduzida (GSH) (figura 7A) ou oxidada (GSSG) (figura 7B), sendo extremamente importante para o metabolismo de xenobióticos e proteção das espécies reativas do oxigênio. Além das formas reduzidas e oxidadas da glutathiona, há a enzima glutathiona peroxidase que também tem papel antioxidante (BARCIA et al., 2015).

#### Figura 7 – Estrutura química da glutathiona na forma reduzida e oxidada



Fonte: (HUBER; ALMEIDA; FÁTIMA, 2008).

Cerca de 80-90% da glutathiona é encontrada no citosol, e cerca de 15% na mitocôndria. Na mitocôndria tem grande papel na manutenção da função celular. Além

disso, atua junto com a catalase na defesa dos danos oxidativos provocado pela oxidação de metabólitos, sendo importante devido à grande produção de espécies reativas produzidas na mitocôndria por conta do metabolismo aeróbico (ALMANSA et al., 2009). Portanto durante o metabolismo basal, a quantidade antioxidante presente é suficiente para evitar danos oxidativos. Porém ao ocorrer uma alteração na homeostasia, como por exemplo, indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 ou adictos a etanol, pode existir um aumento na produção de espécies reativas do oxigênio por conta do aumento da peroxidação lipídica e auto oxidação da glicose. Logo, numa situação alterada existe um desequilíbrio entre substâncias antioxidantes e oxidantes provocando um dano oxidativo (SANTOS et al., 2001).

Os principais efeitos tóxicos causados pelo álcool ao organismo são devido uma deficiência de GSH mitocondrial no fígado. Após um exame que avalia duração e exposição ao etanol, a queda de GSH mitocondrial no fígado contribui para a redução antioxidante. Além disso os níveis de colesterol foram observados e após a ingestão de etanol foi relativamente maior. A diminuição de GSH pode estar associada a um transporte ineficaz do citosol para a mitocôndria, por conta de uma alteração na membrana mitocondrial, devido a um aumento de colesterol ocasionado pelo consumo crônico de etanol (ALMANSA et al., 2009).

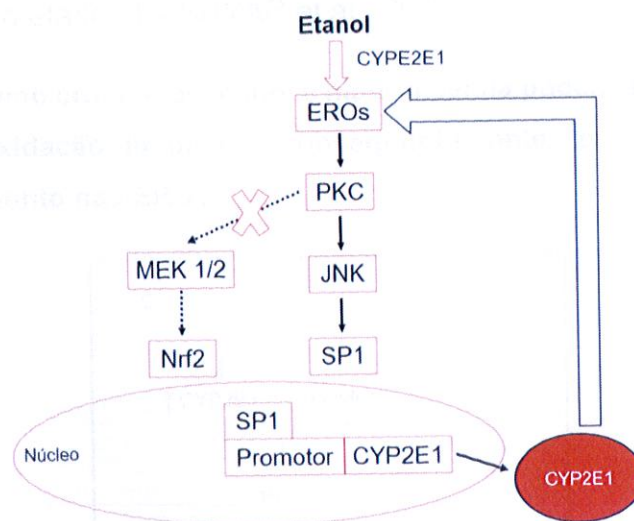
Nos usuários crônicos de etanol, a maior quantidade da enzima CYP2E1, tem relação com a indução enzimática causada pelo etanol e apresenta correlação positiva com o seu consumo, ou seja, quanto maior o consumo de álcool maior será a quantidade de enzima presente para metabolizar o composto. Além disso, os adictos podem sofrer de toxicidade hepática por conta do acetaldeído, um composto tóxico ao organismo, produzido a partir da oxidação do etanol e o aumento na produção das espécies reativas do oxigênio principalmente nas mitocôndrias que provocam danos no DNA e oxidação lipídica e proteica (JIN et al., 2013).

No entanto os consumidores que ingerem baixas doses de etanol, o metabolismo da substância é realizado pela enzima álcool desidrogenase, que não sofre indução enzimática conforme o aumento no consumo da bebida alcoólica como é visto com CYP2E1. Entre os bebedores ocasionais, o etanol pode induzir a produção de substâncias antioxidantes como: superóxido desmutase, catalase e glutathione-S-transferase, devido a outros compostos presentes na bebida alcoólica. Porém nos

consumidores de uso crônico é observado um efeito contrário, ou seja, uma diminuição desses antioxidantes citados entre outros (ALMANSA et al., 2009).

Ao comparar os monócitos de bebedores ocasionais e consumidores crônicos, foi visto uma maior expressão de CYP2E1 nos consumidores crônicos, mostrando que o consumo de álcool leva ao aumento de EROs e conseqüentemente a indução enzimática. O etanol ao ser metabolizado pela enzima CYP2E1, origina EROs que aumenta a concentração de proteína cinase C (PKC) ativando C-JUN N-terminal cinase (JNK) e conseqüentemente SP1. Após ativação da proteína de especificidade 1 (SP1), migra para o núcleo, local em que se liga ao promotor de CYP2E1, aumentando a expressão da enzima que poderá estimular a maior produção de EROs (figura 8). Além do que o aumento na concentração de proteína cinase C (PKC) inibe a via MEK 1 e 2, levando a diminuição na expressão do fator 2 relacionado ao fator nuclear E2 (Nrf2), fator nuclear responsável por estimular genes antioxidantes (JIN et al., 2013).

**Figura 8 – Sinalização intracelular estimulada pelo etanol que favorece a indução da isoforma CYP2E1A da citocromo oxidase a favorecer a produção de espécies reativas do oxigênio (EROs)**



Fonte: Modificado de (JIN ET AL., 2013).

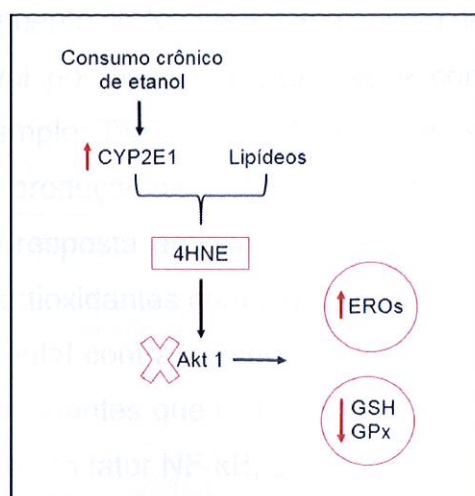
O aumento na produção das espécies reativas de oxigênio pode inibir a enzima acetaldéido desidrogenase e junto com um consumo crônico ter um acúmulo de acetaldéido, provocando uma diminuição no reparo do DNA, aumentando a perda de glutatona e comprometendo a utilização de oxigênio pelo hepatócito. Portanto, a

combinação da redução de antioxidantes em consumidores crônicos junto com o aumento da produção de EROs, leva ao dano celular que pode desencadear um processo inflamatório e levar a um quadro de diabetes, devido esses fatores serem desencadeantes provocarem resistência à insulina (JIN et al., 2013).

O consumo crônico de álcool ocasiona uma redução nos níveis de substâncias antioxidante, aumentando a produção de radicais livres provocando danos oxidativo maiores e mais acentuados. A indução de CYP2E1 devido ao consumo de álcool pode reagir com lipídios, sendo esse processo chamado de peroxidação lipídica, gerando um produto chamado 4-hidroxinonenal (4HNE) (BARCIA et al., 2015).

O produto obtido a partir da peroxidação lipídica é capaz de modificar proteínas e exercer alterações no DNA. Sendo assim, a atividade celular será comprometida, como por exemplo alterações enzimáticas, sabe-se que esse composto é capaz de inibir a Akt1. A inibição dessa enzima, vai causar um aumento nos níveis de EROs e conseqüentemente diminuir a quantidade de antioxidante aumentar os danos oxidativos (esquema 11). Os danos teciduais são ocasionados por conta do aumento da peroxidação lipídica e da degeneração na membrana mitocondrial, sendo que esses danos oxidativos podem evoluir para morte celular em pacientes diabéticos com exposição crônica ao etanol (KASHYAP et al., 2014).

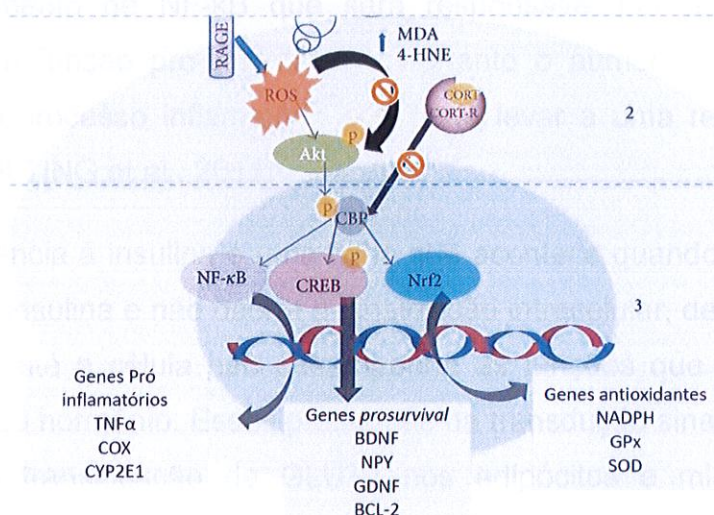
**Esquema 11 - Consumo crônico de etanol e hiperglicemia podem aumentar os produtos derivados da peroxidação lipídica e conseqüentemente ter uma diminuição dos antioxidantes e aumento nas EROs**



Fonte: Modificado de (KASHYAP et al., 2014).

O aumento da produção de espécies reativas do oxigênio ativa proteína cinase B (Akt) que ao ser fosforilada ativa a proteína coativadora de ligação ao CREB (CBP), que ativam os fatores de transcrição, sendo que o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) é responsável pela produção de genes pró inflamatório, Nrf2 de genes antioxidantes e CREB (proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc) de genes de *prosurvival* (Figura 9) (BARCIA et al., 2015).

**Figura 9 – A influência das espécies reativas do oxigênio estimulando fatores de transcrição que induzem citocinas pró-inflamatórias**



Fonte: (BARCIA et al., 2015).

As EROs ao ativar Akt, permite que essa seja fosforilada nos consumidores crônicos de etanol provoca alteração nos seguintes fatores nucleares: NF- $\kappa$ B, Nrf2 e CREB. Sendo assim, o aumento de NF- $\kappa$ B e a diminuição do fator nuclear Nrf2. Sendo que, NF- $\kappa$ B é responsável por estimular citocinas e compostos com função pró-inflamatória como por exemplo: TNF $\alpha$ , IL-6, COX, além de contribuir para a indução de CYP2E1 e aumentar a produção de EROs. Enquanto que Nrf2 tem a função de se associar ao elemento de resposta antioxidante (ARE) e promove a transcrição de proteínas que tem papel antioxidantes como: glutationa s-transferase, NADP<sup>+</sup>. Sendo assim, tem papel fundamental contra o estresse oxidativo provocado pela CYP2E1, pois ativam proteínas antioxidantes que protegem dos danos oxidativos. Além disso, uma outra função é inibição do fator NF- $\kappa$ B, sendo assim existiria uma diminuição na produção das espécies reativas do oxigênio e aumento de produção de antioxidantes, consequentemente o impacto tecidual é diminuído. Porém a associação com o ARE

não é possível apenas pelo Nrf2, pois o NF-kB também pode se associar no mesmo domínio, ou seja, existe uma competição entre esses dois fatores nucleares e por conta disso pode existir uma resposta anti-inflamatória ou pró inflamatória (ALVAREZ-NÖLTING et al., 2011).

Entre os consumidores crônico do etanol é visto uma resposta pró-inflamatória, pois existe o aumento de NF-kB e diminuição de Nrf2, que justifica a inflamação e o dano oxidativo provocado pelo etanol. Pois com a diminuição de Nrf2, os efeitos protetores desencadeados por esse fator nuclear não são observados. Além disso, existe um aumento de NF-kB que será responsável por estimular citocinas e compostos com função pró-inflamatória. Portanto o aumento desse fator nuclear desencadeia o processo inflamatório que pode levar a uma resistência à insulina (ALVAREZ-NÖLTING et al., 2011).

A resistência à insulina é uma falha que acontece quando o hormônio se liga ao receptor de insulina e não ocorre a sinalização intracelular, de forma adequada, e conseqüentemente a célula não desempenha as funções que habitualmente faria sobre o efeito do hormônio. Esses problemas na transdução sinal podem ocorrer por alterações: na translocação de GLUT4 nos adipócitos e miócitos; redução na concentração e na atividade tirosina cinase do receptor de insulina, redução na concentração de substratos do receptor de insulina 1 (IRS-1), diminuição da fosfoinosítídeo 3 quinase (PI3K). Sendo assim, o hormônio produzido pelo diabético tipo II não tem ação efetiva em diminuir a glicemia e em cada tecido que esse hormônio atua afetará de formas diferentes (AIRES, 2015; BRUTON, 2012). A resistência à insulina pode ser originada pela ação sinérgica de vários fatores, tais como: inflamação, disfunção mitocondrial, aumento da circulação de ácidos graxos e estresse oxidativo provocado por espécies reativas do oxigênio (NIGI et al., 2018).

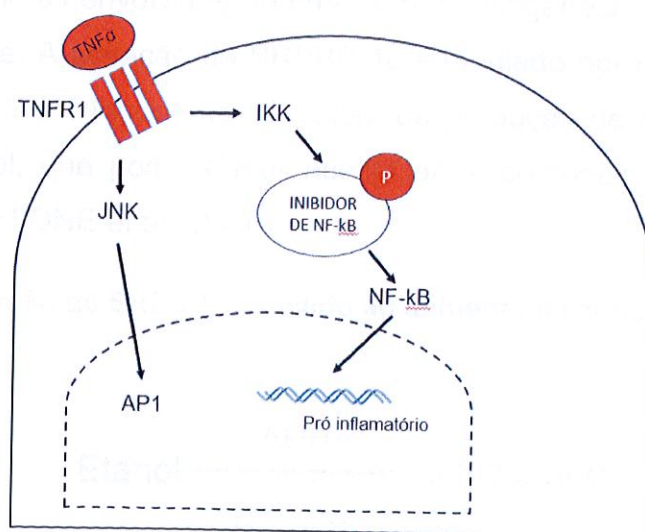
#### **4.5 Resistência à insulina decorrente do aumento nas concentrações de mediadores pró inflamatórios e redução dos anti-inflamatórios**

O consumo crônico de etanol provoca o aumento na produção de espécies reativas do oxigênio, que serão responsáveis por provocar um processo inflamatório, além de estimular vias intracelulares que ativam NF-kB, como visto anteriormente. Ao

ser ativado, estimulará a transcrição de genes pró inflamatórios, levando a um agravamento do processo inflamatório (ALVAREZ-NÖLTING et al., 2011). Além disso, NF- $\kappa$ B ao ser ativado, fosforila IRS-1 em serina, sendo um fator de disposição a resistência à insulina, pois na forma de serina não consegue iniciar a sinalização intracelular da insulina (OLEFSKY; GLASS, 2010).

Os mediadores químicos secretados pelos macrófagos recrutados devido a ao processo inflamatório induzido por EROs, juntamente com as citocinas pró inflamatórias liberadas por conta da ativação de NF- $\kappa$ B irão ativar duas vias: JNK e o inibidor de cinase  $\kappa$ B (IKK) que tem como função ativar a proteína ativadora 1 (AP1) e NF- $\kappa$ B. Portanto, existirá uma ativação de NF- $\kappa$ B por conta do aumento de EROs devido ao consumo crônico e por conta da inflamação local desencadeada pelo dano tecidual provocado pelas espécies reativas. Logo, a via IKK é ativada por diversos fatores, entre eles quando o receptor TNFR1 é ativado por TNF $\alpha$ , ao ser ativado IKK fosforila o inibidor de NF- $\kappa$ B, formando um complexo no citoplasma IKB em repouso, que ao ser fosforilado dissocia-se de NF- $\kappa$ B e NF- $\kappa$ B vai até o núcleo levando a produção de genes inflamatório (figura 10) (OLEFSKY; GLASS, 2010).

**Figura 10 – Ativação de NF- $\kappa$ B que leva ao processo inflamatório**



Fonte: Modificado de (OLEFSKY; GLASS, 2010).

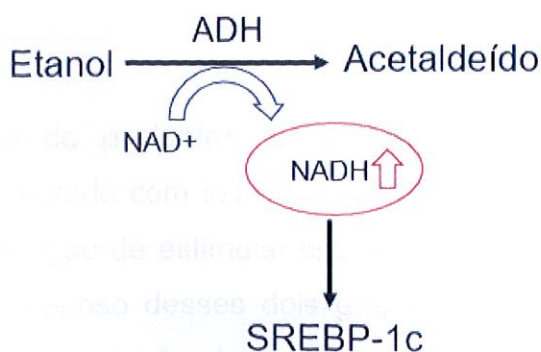
A inflamação decorrente dos danos oxidativos podem levar a resistência à insulina, pois em paciente diabéticos, é visto um aumento de citocinas e compostos pró-inflamatórios. Além da diminuição de antioxidantes, o que é visto em usuários crônicos de bebidas alcoólicas por conta da presença do etanol. (ALMANSA et al.,

2009) Pois, as citocinas pro-inflamatórias podem levar a resistência à insulina, por atuar ativando NF- $\kappa$ B e vias associadas a JNK e isso leva a produção de genes que inibem a ação da insulina em tecidos alvos como fígado, tecido adiposo e músculo esquelético. Essa inibição prolongada leva a resistência à insulina e consequentemente a diabetes *mellitus* tipo 2 (MAUER et al., 2014).

Um outro fator que correlaciona a resistência à insulina ao processo inflamatório, é a obesidade, uma doença que está relacionada com o sobrepeso do indivíduo e pode desencadear várias doenças, entre elas a diabetes *mellitus* tipo 2. O aumento de peso levando a obesidade pode ser ocasionado por uma dieta com excesso de gorduras e açúcares, falta de atividade física e até mesmo o consumo moderado de álcool. O álcool é denso em energia contém em média 7,1 kcal/g e isso pode ser um fator que ocasione o aumento do peso. Porém existem estudos que mostram associação com o ganho de peso enquanto outros mostram que não existe essa relação, mas em uma reeducação alimentar para a perda de peso, é sempre retirado o consumo do álcool da dieta (TRAVERSY; CHAPUT, 2015).

O acúmulo de gordura provocado pelo etanol é devido a ativação e expressão da proteína ligante do elemento regulatório do esterol (SREBP-1c), um fator de transcrição de enzimas envolvidas no processo de lipogênese, como por exemplo a ácido graxo sintase. A ativação de SREBP-1c é mediado por conta do aumento da concentração de NADH (esquema 12), além da produção de acetato por conta da oxidação do etanol, que pode formar acetil-CoA e contribuir para o processo de lipogênese (VECCHIONE et al., 2016).

#### Esquema 12 – Ativação de SREBP-1c devido ao aumento na concentração de NADH

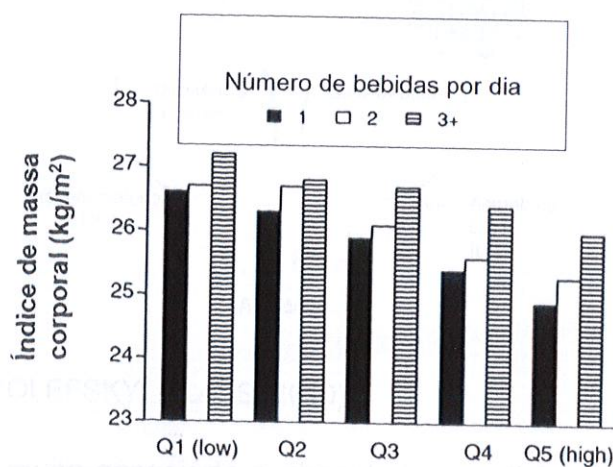


Fonte: Modificado de (VECCHIONE et al., 2016).

O ganho de peso também está atrelado com o tipo de bebida alcoólica consumida. Sendo assim, os estudos sobre a relação entre o álcool e o ganho de peso torna-se inconclusiva pois os estudos presentes na literatura utilizam-se de diferentes bebidas alcoólicas, logo os compostos que estão na bebida associado ao álcool tem diferentes ações sobre um organismo como um todo. Portanto, bebidas como vinho auxiliam na manutenção do peso, enquanto que bebidas como cerveja estão associadas com a elevação do peso. Também junto com a ingestão do álcool é consumido alimentos com alto teor de gordura, o que pode favorecer o ganho de peso. (DOWNER et al., 2017)

No estudo de Breslow (2005) mostrou pacientes que não possuíam sobrepeso e tinha o consumo de álcool como hábito regular, e foi evidenciado que os menores índice de massa corporal (IMC) entre homens e mulheres foram daqueles que consumiram uma menor quantidade de bebida alcoólica, enquanto que os indivíduos que mais consumiam álcool tinha os maiores IMC (gráfico 1).

**Gráfico 1 – Relação entre o consumo de álcool e o índice de massa corporal**

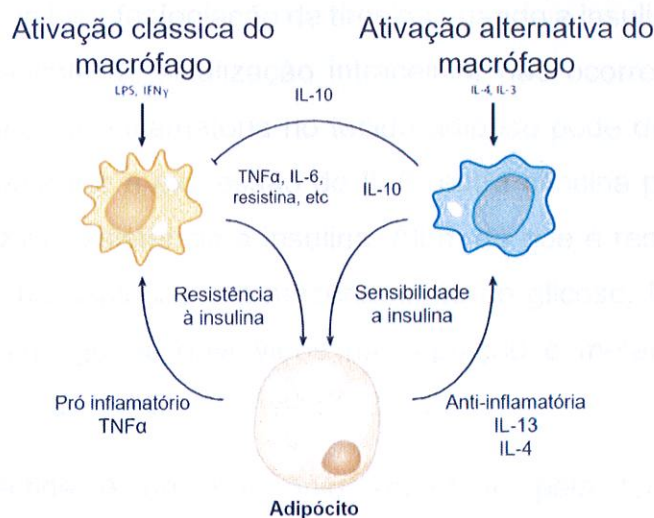


fonte: (BRESLOW, 2005)

O tecido adiposo de pacientes obesos tem uma maior quantidade de macrófagos quando comparado com indivíduos que estão no seu peso ideal. Essa célula de defesa tem a função de estimular citocinas pro-inflamatórias. Existe uma diferenciação no tecido adiposo desses dois grupos de pessoas - obesas e não obesas, sendo que em indivíduos não obesos o tecido adiposo secreta IL-13 que ativa macrófagos e libera citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e podem liberar fatores

que melhoram a atividade da insulina como: adiponectina. Enquanto que em paciente obesos, o tecido adiposo sofre uma modificação alterando o seu metabolismo, aumentando a expressão genica que leva ao aumento da lipólise e liberação de ácidos graxos livres. Esses ácidos graxos livres estimulam macrófagos teciduais que liberam fatores pró-inflamatórios como  $TNF\alpha$ , proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) que recrutam e ativam macrófagos adicionais. Após a ativação dessa célula de defesa produzem mediadores pró-inflamatórios como  $TNF\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ , resistina, levando a um estado inflamatório crônico e esses mediadores levam a resistência à insulina, por ativar vias inflamatórias em tecidos sensíveis a insulina (figura 11) (OLEFSKY; GLASS, 2010).

**Figura 11 – Esquema de produção de substância anti-inflamatórias e pró inflamatórias que levam ao aumento da sensibilidade da insulina ou a resistência à insulina**

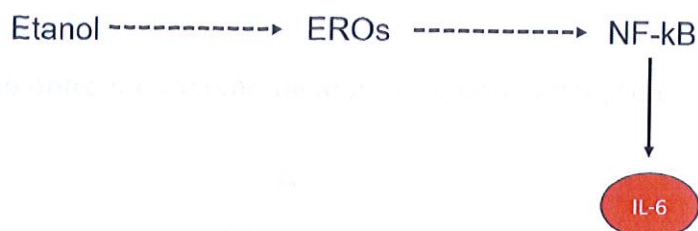


Fonte: Modificado de (OLEFSKY; GLASS, 2010).

Uma citocina muito associada a obesidade e a diabetes *mellitus*, por gerar a resistência à insulina, é a  $IL-6$ . É responsável por regular as células T e as protegerem de apoptose e por conta disso sinaliza o desenvolvimento de células T. A diferenciação de linfócito T em linfócito T helper (Th) é mediada por essa interleucina. Durante a inflamação aguda,  $IL-6$  é responsável por ativar células T, que se infiltram no tecido. (XU et al., 2017) A  $IL-6$  é regulado por NF- $\kappa$ B, portanto o excesso de EROs devido ao metabolismo do etanol (esquema 13), pode provocar o aumento na concentração dessa citocina, aumentando a inflamação. E essa inflamação tecidual

orquestrada por macrófagos e células dendríticas, e células T leva ao processo de resistência à insulina (BARCIA et al., 2015).

**Esquema 13 – Indução de IL-6 devido as EROs produzidas por conta do metabolismo do etanol**



Fonte: Modificado de (BARCIA et al., 2015).

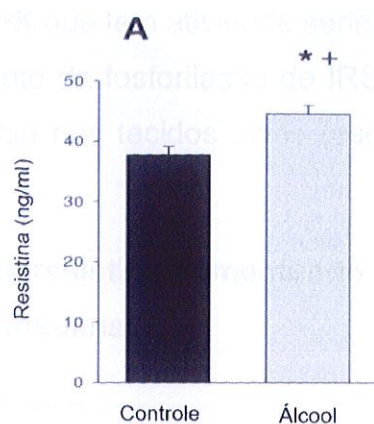
O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró inflamatória que induz a resistência à insulina em camundongos por inibir a fosforilação da tirosina quando a insulina se liga ao receptor, sendo assim a cascata de sinalização intracelular não ocorre. (NAWROCKI et al., 2005) Essa citocina pró inflamatória no tecido adiposo pode diminuir a secreção de adiponectina e aumentar a expressão de IL-6, outra citocina pró inflamatória, e por conta disso, induzir a resistência à insulina. Além do que é responsável por reprimir genes envolvidos na captação e armazenamento de glicose. No entanto, no tecido hepático irá suprimir genes envolvidos na captação e metabolismo da glicose e oxidação de ácido graxos (KERSHAW; FLIER, 2004).

A adiponectina é um hormônio secretado pelo tecido adiposo e tem característica anti-inflamatória. Em usuários crônicos de etanol, esse hormônio está diminuído por conta da estimulação da transcrição de genes pró inflamatórios ativados por NF-kB, entre eles TNF- $\alpha$ , que tem a função de suprimir a secreção de adiponectina. Esse hormônio tem relação com a melhora a resistência à insulina, devido uma proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina que melhora a sensibilidade da insulina em tecido hepático, além de aumentar a captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos no músculo. Além disso, os níveis séricos de adiponectina é diminuída em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (ASANO et al., 2009; BARCIA 2015).

A resistina é uma outra proteína produzida pelo tecido adiposo, que aumenta a produção em pacientes obesos ou em por células de defesa na inflamação

ocasionada pelo consumo crônico de etanol. Em ratos submetidos ao consumo de álcool foi visto um aumento na concentração de resistina. Além disso, o aumento da resistina tem uma correlação positiva com a diminuição da sensibilidade a insulina, pois estimula um processo inflamatório que leva a resistência à insulina. O aumento da resistina sérica tem relação com a diabetes *mellitus* tipo 2 (PRAVDOVÁ et. al., 2007).

**Gráfico 2 – Relação entre o consumo de álcool e a concentração de resistina**



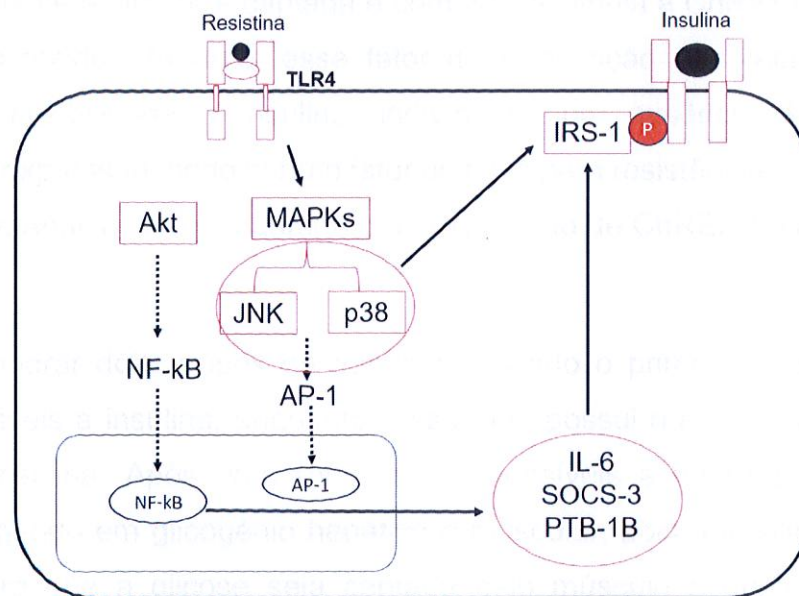
Fonte: (PRAVDOVÁ et. al., 2007).

A administração de resistina recombinante em camundongos, mostrou uma diminuição na sensibilidade da insulina. Porém nos camundongos que possuíam a endógena, houve uma diminuição da fosforilação de Akt, mediada pela insulina, e um aumento da glicose-6-fosfatase, o que explica o aumento da produção de glicose hepática. Além disso foi visto um aumento nos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6, mostrando que a resistina provoca um processo inflamatório a qual pode levar a resistência à insulina (SINGHAL; LAZAR; AHIMA, 2007).

A resistência à insulina ocorre devido a ativação de via pró inflamatórias, pois a resistina regula a secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12) que inibe a sinalização da insulina levando a resistência ao hormônio. A resistina compete com lipopolissacarídeos (LPS), presente em bactérias, pelo receptor TLR-4 e ao se ligar nesse receptor promove a produção de citocinas pro-inflamatórias. Esse receptor também pode ser associado com ácidos graxos saturados. Após a associação do agonista com o receptor, dispara uma sinalização intracelular, que leva ao aumento das proteínas JNK e p38 proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK), além do

aumento de IL-6, supressor de sinalização de citocina (SOCS-3) e fosfotirosina fosfatase 1B (PTP-1B) a partir do NF- $\kappa$ B, interferindo na sinalização da insulina e afetando sua sensibilidade. Pois, IL-6, SOCS-3 E PTP-1B tem a função de regular negativamente a sinalização da insulina através de vários mecanismos, como por exemplo: inibir a atividade do receptor de insulina, inibir a fosforilação de IRS-1, alterando a concentração de PI3K, Akt e MAPK. Portanto, essas alterações fazem com que os tecidos alvos (fígado, músculo e tecido adiposo) não respondam a insulina, ou seja, torna-se menos sensíveis ao hormônio. A resistina promove aumento das proteínas JNK e p38MAPK que tem atividade serina-cinase e fosforilam IRS-1 em serina. Sendo assim o aumento da fosforilação de IRS-1, prejudica a sinalização da insulina, levando a resistência nos tecidos alvos (esquema 14) (BENOMAR et al., 2016).

**Esquema 14 – Influência da resistina aumentando proteínas intracelulares que interfere na sinalização da insulina**



Fonte: (BENOMAR et al., 2016)

**4.6 Resistência à insulina e suas ações em nível celular e metabólico sobre diferente tecidos**

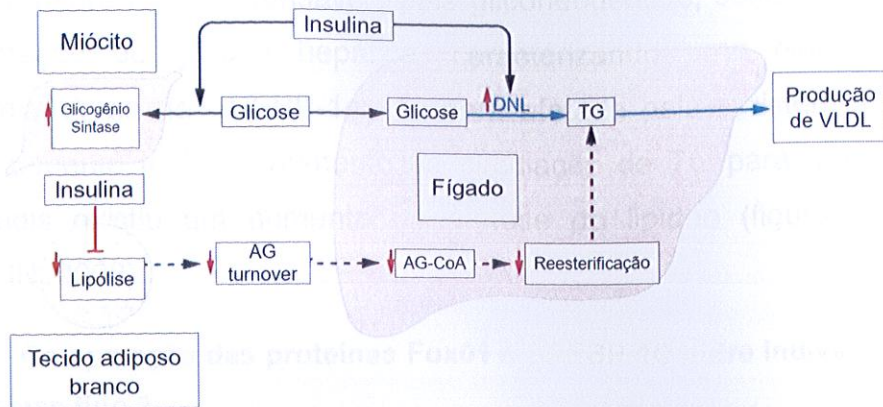
A resistência à insulina no tecido adiposo promove a dificuldade da insulina em ativar a captação de glicose, e inibir a lipólise. A diminuição na captação de glicose, é

vista em modelos *in vivo* e *in vitro*, porém a razão dessa deficiência no tecido adiposo não é clara. Nesse tecido, a estimulação da insulina para o metabolismo da glicose, é relativamente menor que visto em outros tecidos como fígado e músculo, porém defeitos na sinalização celular levando a diminuição na expressão de GLUT4 no tecido adiposo, leva a resistência à insulina no fígado e músculo estriado esquelético. (SAMUEL; SHULMAN, 2016)

O tecido adiposo pode contribuir para a resistência à insulina, em pacientes obesos, pois existe a liberação de ácidos graxos, alteração na secreção de adipocina, infiltração de macrófagos e liberação de citocinas. Além disso, o consumo crônico do etanol contribui para o aumento de citocinas pró inflamatório e alteração nos níveis de adipocinas. (VECCHIONE et al., 2016) No tecido adiposo a glicose estimula um fator de transcrição, que é chamada de proteína de ligação de elemento responsivo a carboidratos (ChREBP), que tem como função regular a síntese de ácidos graxos. A insulina ao se ligar ao seu receptor estimula a translocação do GLUT4 e conseqüentemente a glicose é captada e com isso estimula a ChREBP que ativará a lipogênese no tecido. Portanto, esse fator de transcrição tem relação com uma melhora na sensibilidade a insulina, indivíduos com ausência desse fator ou diminuição na expressão, pode ser um fator de risco para resistência à insulina. O uso moderado de etanol favorece o aumento na expressão de ChREBP (HERMAN et al., 2012).

Ao comparar dois grupos de pacientes, sendo o primeiro grupo de jovens, magro e sensíveis a insulina, enquanto o segundo possui o mesmo perfil, porém é resistente a insulina. Após uma refeição, os sensíveis a insulina converterão o carboidrato ingerido em glicogênio hepático e muscular, pois a insulina orchestra o organismo para que a glicose seja captada pelo músculo e destinada a formar glicogênio, além disso no tecido adiposo, a insulina diminuirá a liberação de ácidos graxos e conseqüentemente diminuirá a re-esterificação dos ácidos graxos em TG no tecido hepático, porém a insulina converte a formação de TG no fígado a partir do excesso de glicose presente e esse TG será levado até o tecido adiposo pela proteína VLDL (figura 12) (PETERSEN et al., 2007).

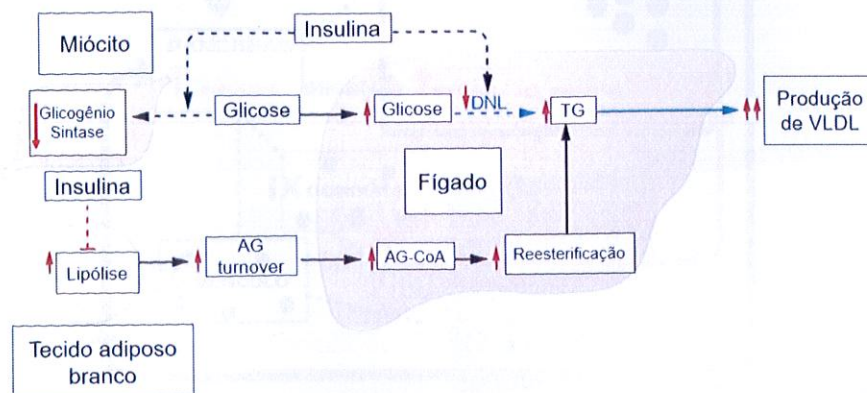
**Figura 12 – Ação da insulina nos diferentes tecidos em um indivíduo sensível ao hormônio**



Fonte: Modificado de (SAMUEL; SHULMAN, 2016).

No entanto, o grupo que possui resistência à insulina, apresentam um defeito na cascata de sinalização intracelular afetando a captação da glicose pelo tecido e consequentemente a síntese de glicogênio muscular. Sendo assim, a glicose é destinada ao fígado, estimulando uma nova lipogênese hepática (figura 13), aumentando a síntese de triglicerídeos hepático e os níveis circulante, além de diminuir os níveis de HDL e aumentar os níveis de VLDL para transporte do TG produzido pelo fígado. Além disso, no tecido adiposo existe um aumento da lipólise, aumentando a liberação de ácidos graxos livres que serão reesterificados no fígado dando origem a mais TG (figura 13) (PETERSEN et al., 2007).

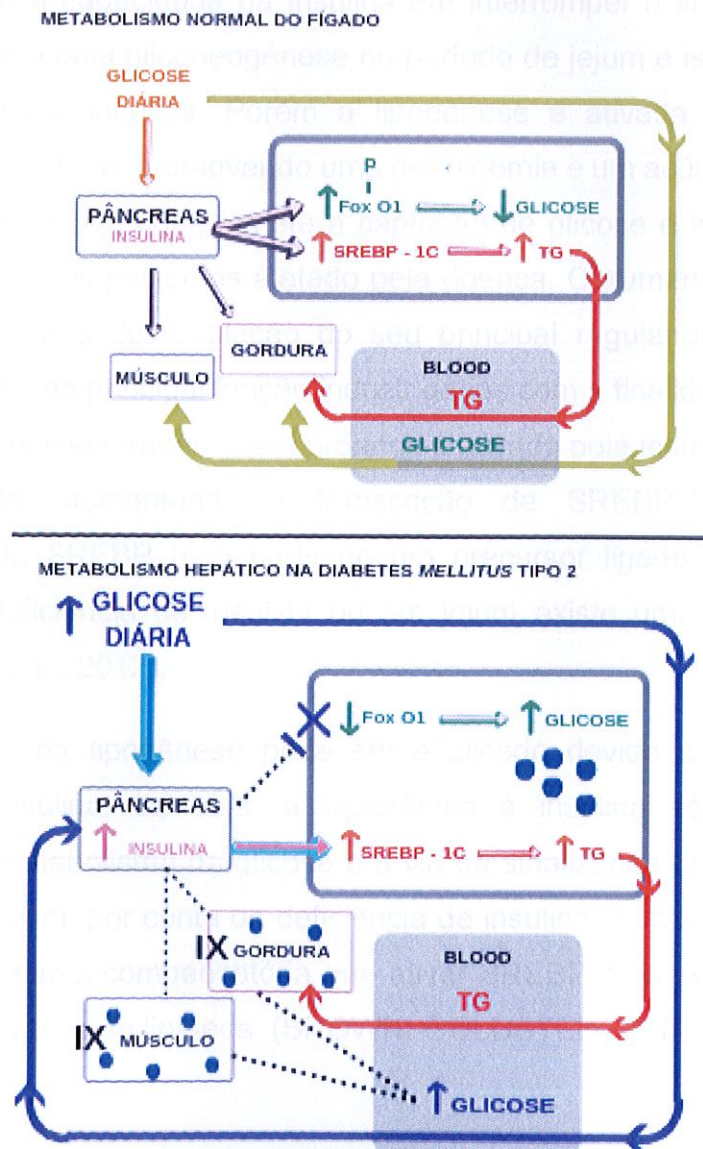
**Figura 13 – Ação da insulina nos tecidos hepáticos, muscular e adipócitos em indivíduos diabéticos**



Fonte: Modificado de (SAMUEL; SHULMAN, 2016).

Nos pacientes com diabetes tipo 2, a resistência à insulina prejudica a via de *forkhead box protein 01* (Fox01) e com isso não terá a inibição na transcrição gênica que origina as enzimas responsáveis pela gliconeogênese, sendo assim continuará tendo liberação de glicose hepática, caracterizando uma hiperinsulenemia e hiperglicemia. A via da SREBP-1c não será afetada pela resistência à insulina e consequentemente terá um aumento na circulação de TG para músculo e tecido adiposo, pois existiu um aumento na síntese do lipídeo (figura 14) (BROWN; GOLDSTEIN, 2008).

**Figura 14 – Comparação das proteínas Fox01 e SREBP-1C entre indivíduos saudáveis e com diabetes tipo 2**



Fonte: Modificado de (BROWN; GOLDSTEIN, 2008).

O consumo crônico de etanol regula positivamente a FoxO1 independente do estado nutricional do indivíduo, ou seja, mesmo em um estado alimentado essa via será estimulada, portanto ocorrerá a liberação de glicose hepática, mesmo numa situação pós-prandial. Logo, o paciente pode ter uma hiperglicemia e seria um dos fatores que levaria a resistência à insulina causada pelo etanol (ELMADHUN et al., 2012). Além disso, a via SREBP-1c será afetada pelo consumo crônico de etanol, visto que o aumento de NADH por conta do seu metabolismo, acaba ativando esse fator nuclear, portanto por conta dessa característica o consumo acentuado de etanol, aumentando a produção de TG nesses pacientes (VECCHIONE et al., 2016).

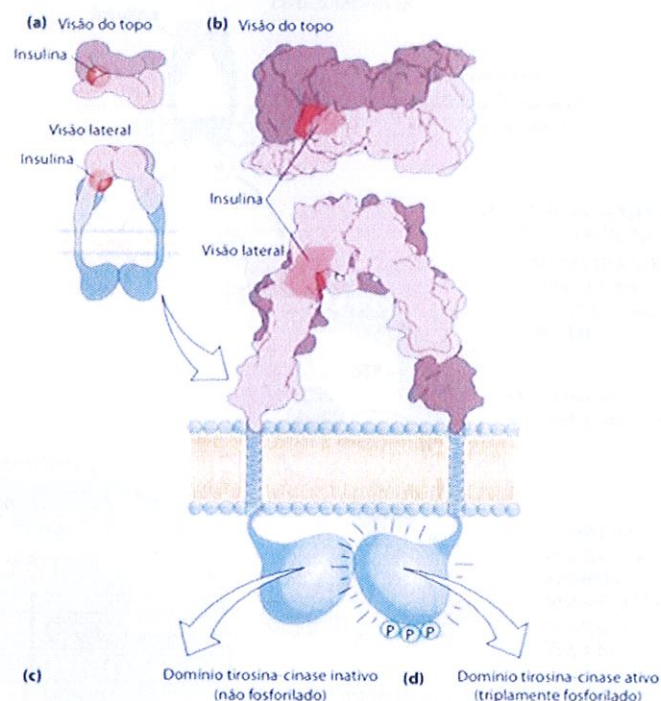
Nos pacientes diabéticos tipo 2, uma condição do metabolismo é muito observada, que é a capacidade da insulina em interromper a liberação da glicose hepática estimulada pela gliconeogênese no período de jejum e isso é característico para a resistência à insulina. Porém a lipogênese é ativada normalmente e é relativamente aumentada, promovendo uma dislipidemia e um acúmulo de lipídeos na musculatura estriada que compromete a captação de glicose e leva a condição de hiperglicemia, vista nos pacientes afetado pela doença. O aumento da lipogênese é caracterizado por uma desregulação do seu principal regulador transcricional de SREBP -1c, tem como principal função induzir genes com a finalidade de síntese dos ácidos graxos monoinsaturados. Essa proteína é ativada pela insulina que a ativa por dois mecanismos: aumentando a transcrição de SREBP-1c e aumenta o processamento de SREBP-1c a partir de um precursor ligado à membrana. Em pacientes com deficiência de insulina ou em jejum existe uma diminuição dessa proteína (HAAS et al., 2012).

O aumento da lipogênese pode ser explicado devido à complexidade da sinalização da insulina, ou seja, a resistência à insulina só afeta processos relacionados ao metabolismo da glicose e a via de sinalização de SREBP-1c não é afetada. Sendo assim, por conta da deficiência de insulina, existe uma hiperglicemia e uma hiperinsulinemia compensatória que ativar SREBP-1c e por conta disso isso um aumento na síntese de lipídeos (BROWN; GOLDSTEIN, 2008).

#### 4.7 Alterações na sinalização intracelular que levam a resistência à insulina

A resistência à insulina é caracterizada normalmente por alterações na sinalização intracelular, a insulina ao interagir com os tecidos alvos se associa a um receptor de insulina que tem função tirosina cinase. Esse receptor tem quatro subunidades, sendo duas subunidades alfas na porção extracelular, local que tem associação com o hormônio e duas porções beta na porção intracelulares, local que inicia a comunicação intracelular, por conta da porção carboxiterminal que pode sofrer autofosforilação (figura 15) (NELSON; COX, 2014).

**Figura 15 – Representação esquemática das estruturas do receptor de insulina**

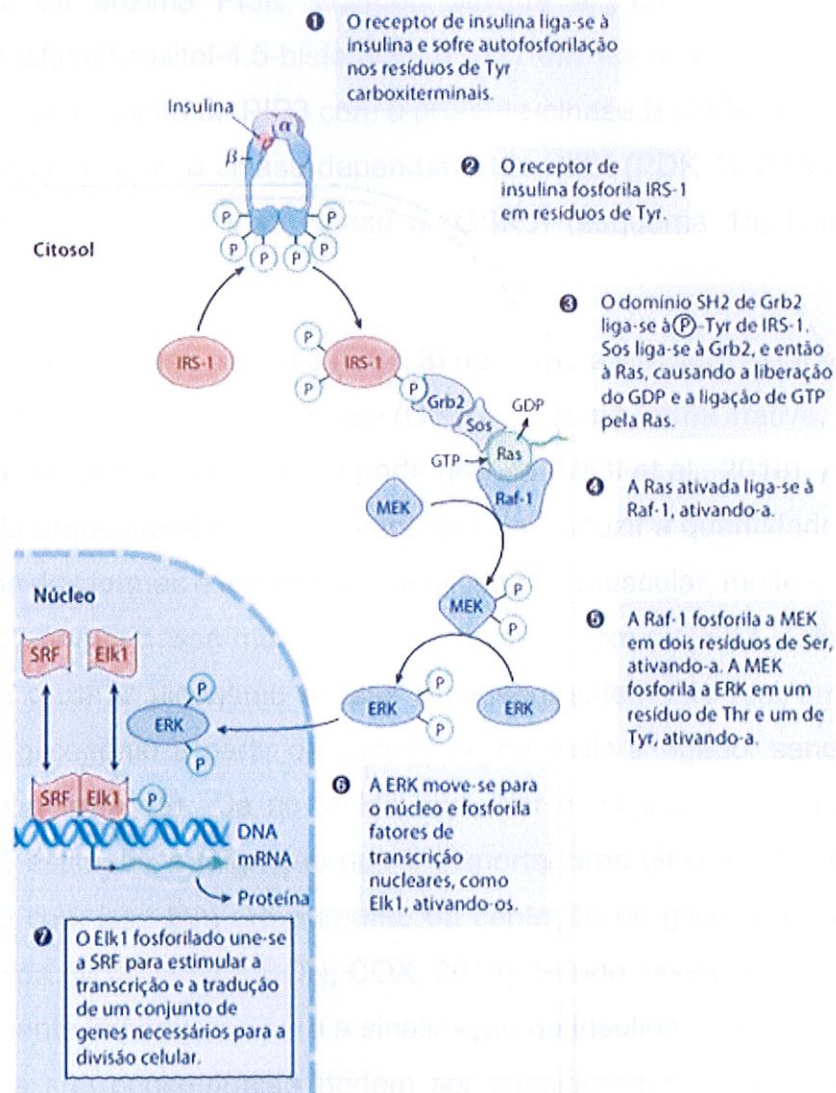


Fonte: (NELSON; COX, 2014).

Após a ligação da insulina ao dímero formado por duas subunidades alfa na região extracelular, ativar a atividade tirosina cinase, ou seja, irá ocorrer uma alteração conformacional e uma transfosforilação subsequente. Sendo assim uma porção fosforila a outra em três porções de tirosina. Após essa autofosforilação, vai ser exposto um sítio ativo da enzima para que ela possa fosforilar o sítio de tirosina em outra proteína. Sendo assim, IRS-1 pode ser fosforilado por esse receptor de insulina autofosforilado. Com o processo de autofosforilação finalizado, o IRS-1 torna-se uma estrutura responsável por levar uma mensagem para o citosol. A porção

de tirosina fosforilada do IRS-1 se une ao domínio SH2 da *Growth factor receptor-bound protein 2* (Grb2), uma proteína adaptadora sem função enzimática e tem a função de aproximar IRS-1 e Sos. A proteína Sos se liga a Grb2, através da sua região rica em prolina com o domínio SH3 de Grb2 (figura 16). Ao se ligar com Grb2, a Sos se liga a Ras, tendo uma substituição de guanosina difosfato (GDP) por guanosina trifosfato (GTP). (AIRES, 2015)

**Figura 16 – Cascata de sinalização ativada ao ter a ligação da insulina com seu receptor**



Fonte: (NELSON; COX, 2014).

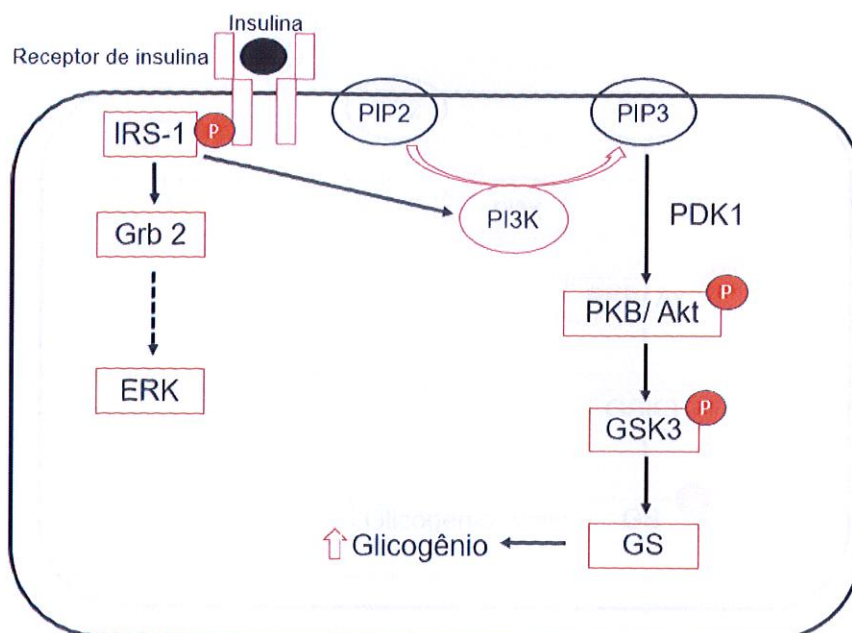
A Ras pode estar na forma inativa quando acoplada ao GDP ou ativa quando está ligada ao GTP. Ras ao estar ativada liga-se a Raf-1 ativando-a. Após ser ativada fosforila a MEK em dois resíduos de serina (Ser) e fica na forma ativada. A MEK

fosforila a cinase regulada por sinal extracelular (ERK) em um resíduo de treonina (Thr) e tirosina (Tyr), ativando-a. Depois de ser ativada a ERK migra para o núcleo e essa proteína tem uma função importante na ação da insulina. Ao chegar no núcleo irá fosforilar fatores de transcrição nuclear, a ERK 1 e ativá-la. A ERK 1 após ser fosforilada une-se ao fator de resposta sérica (SRF) estimulando a transcrição e tradução de genes regulados pela insulina, que favorece a ação do hormônio (figura 16) (AIRES, 2015; NELSON; COX, 2014).

A IRS-1 não se liga apenas com Grb2, mas também pode se associar ao domínio SH2 da enzima PI3K. Quando ativada a PI3K converte o lipídeo de membrana, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) em fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), ao ter uma ligação de PIP3 com a proteína-quinase B (PKB/Akt), é fosforilada e ativada por uma enzima, a cinase dependente de PI3K (PDK 1). Após ser ativada a Akt inativa a glicogênio sintase cinase 3 (GSK3) (esquema 15) fosforilando em resíduos Ser. (YU; CUI, 2016)

A glicogênio sintase cinase 3 (GSK 3) na forma ativa, sem estar fosforilada tem a função de fosforilar glicogênio-sintase (GS), ficando na forma inativa, logo tem uma redução na produção de glicogênio a partir glicose (NIGI et al., 2018). Porém quando a insulina está orquestrando o organismo, tem que reduzir a quantidade circulante de glicose, e uma das formas é a formação de glicogênio muscular, muito importante para a geração de energia nesse músculo. Sendo assim, com a GSK3 inativa, não terá a inativação da enzima glicogênio sintase e conseqüentemente terá um aumento na produção de glicogênio a partir da glicose no músculo e fígado, sendo limitada no hepatócito (esquema 15). Já no tecido muscular e adiposo a Akt, tem uma outra função que é estimular a migração dos transportadores GLUT4 das vesículas para membrana, e com isso tem um aumento da captação de glicose e com isso existe uma redução da glicemia (NELSON; COX, 2014). Sendo assim, as concentrações de Akt são altamente importantes para a sinalização da insulina ocorra, portanto, fatores que alterem a sua concentração podem ser consideradas um fator predisposto a resistência à insulina. Em um estudo com ratos mostrou com a ingestão de etanol de forma abusiva diminui a expressão de Akt2 e IRS-2. (LUO et. al.,2017)

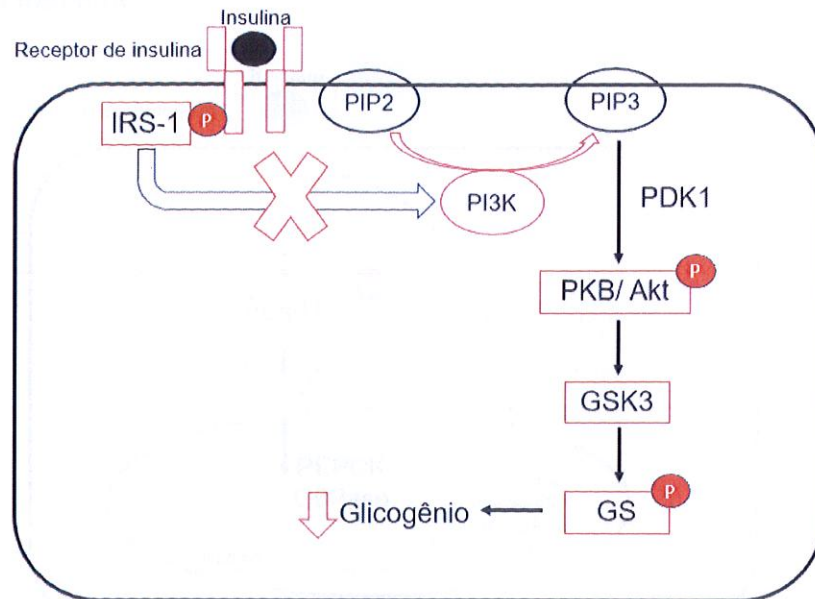
**Esquema 15 – Processo de formação de glicogênio hepático a partir da ligação de insulina numa situação pós-prandial**



Fonte: Modificado de (NELSON; COX, 2014; YU; CUI, 2016).

A proteína IRS-1 é altamente importante para o disparo da sinalização da insulina, portanto ao silenciar essa proteína em miotúbulos humanos, mesmo fornecendo insulina, existe uma diminuição da captação de glicose, mostrando que esse pode ser um fator justificante da resistência à insulina (BOUZAKRI et al., 2006). Um polimorfismo G792R do IRS-1, contribui para uma menor resposta a insulina devido a menor ativação de PI3K, conseqüentemente não ocorre translocação de GLUT4, levando a resistência à insulina em musculatura estriada (HRIBAL et al., 2008). Além disso, a não ativação da PI3K, devido a não associação da IRS-1 com a enzima PI3K, não inativará a GSK3, permitindo que a glicogênio sintase (GS) fique inativa e não tenha formação de glicogênio (esquema 16). Portanto é comum que pacientes diabéticos tipo 2 apresentem a expressão de PI3K diminuída (NIGI et al., 2018).

**Esquema 16 – Diminuição da síntese de glicogênio devido a falhas na sinalização intracelular da insulina, caracterizando a resistência**

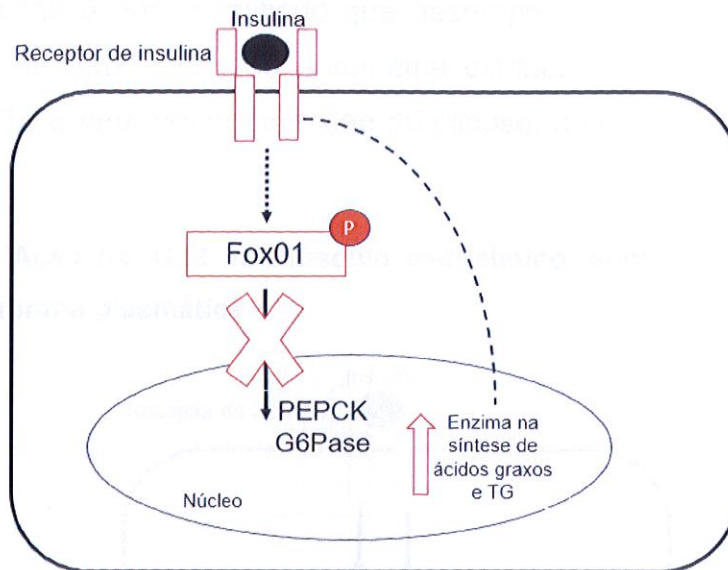


Fonte: Modificado de (NIGI et al., 2018).

As EROs, aumentadas devido o consumo crônico de etanol, estimulam a fosforilação de IRS-1 em serina, nessa forma o substrato não consegue se associar com PI3K e conseqüentemente não tem disparo da sinalização da insulina. Portanto o consumo crônico do etanol pode contribuir para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* por conta do seu metabolismo hepático que estimula a produção de EROs (OLEFSKY; GLASS, 2010).

A insulina ao se ligar ao seu receptor no fígado estimula a fosforilação da FoxO1, um fator de transcrição o que inativa a gliconeogênese. Após essa fosforilação FoxO1 é impedido de entrar no núcleo, sendo assim a transcrição de genes necessários para a gliconeogênese não sejam produzidos, as principais enzimas envolvidas são: fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) e glicose 6-fosfatase (G6Pase) (esquema 17). Além disso, a insulina vai ativar a transcrição de genes para a síntese ácidos graxos e triglicerídeos, que darão origem as enzimas acetil-CoA carboxilase (ACC) e ácido graxo sintase que será muito importante no processo de biossíntese. Portanto, alterações nessas enzimas comprometem o funcionamento normal do indivíduo levando a resistência à insulina (BROWN; GOLDSTEIN, 2008).

**Esquema 17 – Inibição de enzimas importantes para o processo de gliconeogênese e aumento na produção de enzimas envolvidas no processo de síntese de lipídeos mediados pela insulina**



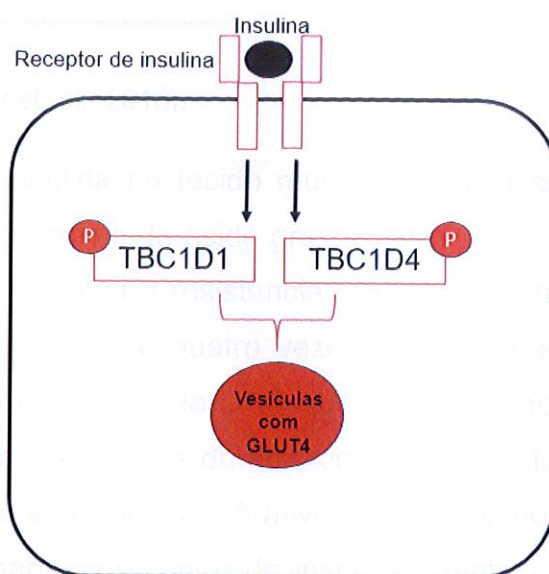
Fonte: Modificado de (BROWN; GOLDSTEIN, 2008).

A FoxO1 é ativada durante o jejum e inativada em uma situação pós-prandial, em que a insulina ao se ligar ao receptor desencadeia a cascata da sinalização intracelular, e quando a Akt é fosforilada inativa FoxO1 e esse mecanismo, é o que permite a insulina suprimir a produção de glicose hepática após uma refeição. Ao ter a deleção das isoformas Akt1 e Akt2 em camundongos knockout, apresentam diabetes com alta hiperglicemia. A deleção de Akt faz com que a produção de glicose hepática pós-prandial continue a ser produzida e com isso aumente a glicemia, portanto a insulina não desencadeia uma resposta, para que tenha redução da glicemia. (LU et al., 2012) O etanol pode influenciar a fosforilação de FoxO1, com a diminuição de Akt, ou seja, FoxO1 não é fosforilada. Portanto, mesmo em uma situação pós-prandial não terá a ação da insulina inibindo essa enzima e diminuindo a liberação de glicose hepática por meio do processo de gliconeogênese (ELMADHUN et al., 2012).

A Akt2 não está envolvida apenas no metabolismo hepático, ela é encontrada no músculo estriado esquelético, que ao ser ativada quando a insulina se liga ao seu receptor provoca a fosforilação de dois substratos TBC1 membro da família domínio 4 e TBC1 membro da família domínio 1 (TBC1D4 e TBC1D1) que aumentam o

armazenamento de vesículas contendo GLUT4, que será encaminhado para a membrana plasmática (esquema 18), captando glicose e armazenando na forma de glicogênio muscular (SAMUEL; SHULMAN, 2016). Portanto, o etanol pode influenciar a ação da insulina e não permitindo que desempenhe seu papel, pois diminui as concentrações de Akt2 e conseqüentemente diminuirá a quantidade de vesículas contendo GLUT4 e terá menor captação de glicose, aumentando a glicemia (LU et. al., 2017).

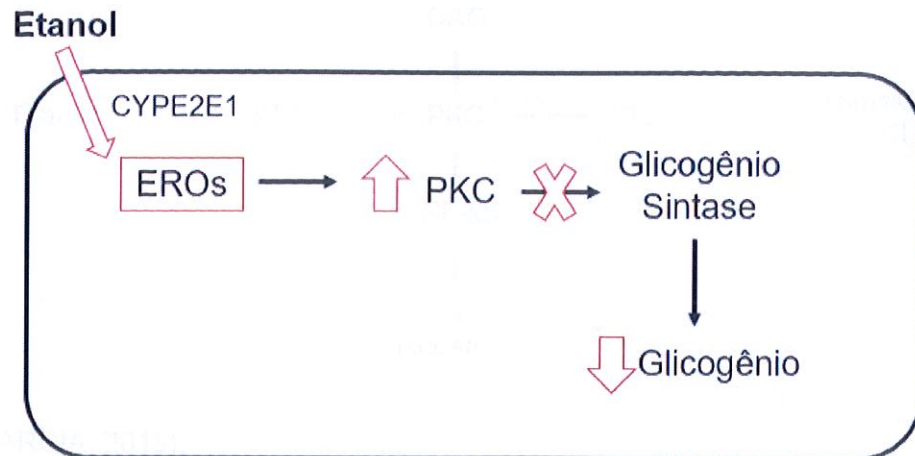
**Esquema 18 – Ação da Akt2 no músculo esquelético, aumentando a expressão de GLUT4 na membrana plasmática**



Fonte: Modificado de (SAMUEL; SHULMAN, 2016).

O consumo crônico de bebidas alcoólicas, o etanol ao ser metabolizado por CYP2E1A, por conta da ingestão crônica, existe uma indução da enzima. No fígado, essa enzima estimula EROs que não são neutralizadas por antioxidantes, que estão diminuídas nesse cenário. Portanto as EROs irão aumentar a concentração de PKC) (JIN ET AL., 2013). O aumento de PKC prejudica a sinalização da insulina, impedindo a ativação da enzima glicogênio sintase (esquema 19), conseqüentemente impedindo a formação de glicogênio hepático. A resistência à insulina não prejudica a síntese de lipídeos. No entanto, a PKC quando é ativada na musculatura estriada, impede a captação da glicose. Já no tecido adiposo, os macrófagos presentes liberam citocinas que estimulam a lipólise no tecido, aumentando a liberação de ácidos graxos (SAMUEL; SHULMAN, 2016).

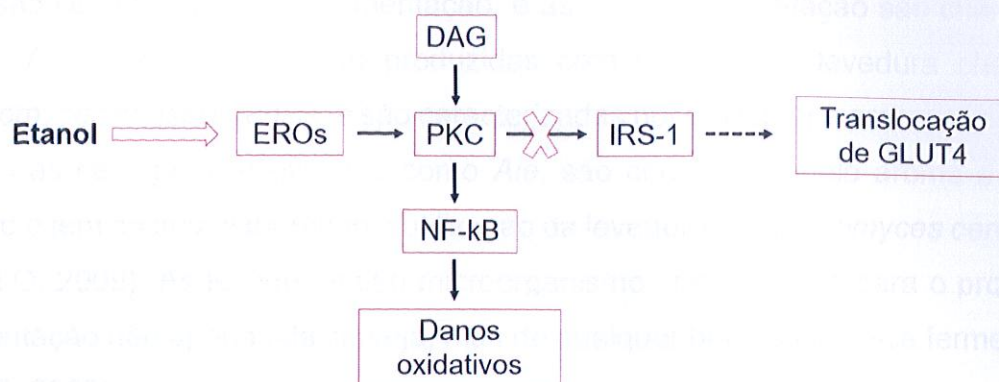
### Esquema 19 – Aumento na concentração de PKC devido ao aumento de EROs



Fonte: Modificado de (JIN et. al., 2013).

A resistência à insulina no tecido muscular está associada ao aumento de diacilglicerol (DAG). O aumento de ácido graxos livres durante uma glicemia normal com uma hiperinsulinemia, leva a resistência à insulina no músculo humano e isso ocorre devido a um aumento de quatro vezes na atividade da PKC associada a membrana por conta do aumento de DAG que é um grande ativador alostérico da enzima. E o aumento de DAG ocorre durante uma infusão lipídica, pois o aumento de ácido graxo livre excede sua oxidação. A ativação da PKC pode levar a resistência à insulina, pois fosforila tanto o receptor de insulina quanto a IRS-1, prejudicando a sinalização da insulina, sendo assim, a cascata de sinalização para translocação do GLUT4 não é cumprida e consequentemente a captação de glicose é prejudicada. Além disso, a ativação da PKC, pode aumentar o estresse oxidativo e ativar a via fator nuclear kappa B (NF-κB), por estimular genes pró-inflamatórios (esquema 20). A hiperglicemia e o aumento de ácidos graxos livres estão envolvidos no aumento do estresse oxidativo e ativando NF-κB no endotélio, eventos que são mediados pela PKC. Numa situação de diabetes associado ao consumo de bebidas alcoólicas, o estresse oxidativo será maior por conta das EROs produzidas mediante ao metabolismo do etanol (BARCIA, 2015).

### Esquema 20 – Danos oxidativos provocados pelo aumento de PKC



Fonte: (BARCIA, 2015).

### 4.8 Composição química da cerveja e do vinho

Algumas bebidas alcoólicas classificadas como fermentadas passam apenas por um processo de fermentação, como é o caso da cerveja e do vinho. Enquanto outras bebidas, que são classificadas como destiladas, passam por um processo de destilação após a fermentação, tornando-se bebidas consideradas purificadas, como por exemplo: a vodka, cachaça, rum, entre outras. Estas bebidas contêm etanol, líquido incolor presente em bebidas alcoólicas, que é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e distribuído pelo corpo. A graduação alcoólica das bebidas pode variar, mas em geral é menor que as que passam por um processo de destilação após a fermentação (tabela 3) (BUIATTI, 2009; MAMEDE; PASTORI, 2004).

**Tabela 3 – Concentração e processo de produção de diferentes bebidas alcoólicas**

Tipo de bebida alcoólica	Concentração de etanol	Padrão de Produção
Cerveja	3-5%	Fermentação
Vinho	12,5%	Fermentação
Vodka	37,5%	Destilação
Cachaça	38-48%	Destilação

Fonte: (BUIATTI, 2009; MAMEDE; PASTORI, 2004)

As cervejas podem ser classificadas de acordo com a sua fermentação. As “Lager” são cervejas de baixa fermentação, e as de alta fermentação são chamadas de “Ale”. As cervejas Lager são produzidas com estirpes de levedura chamado *Saccharomyces carlsbergensis*, e são caracterizadas por um sabor e aroma mais leve. Enquanto as cervejas classificadas como Ale, são conhecidas pelo aroma e sabor mais forte e tem na sua elaboração a utilização da levedura *Saccharomyces cerevisiae* (REBELLO, 2009). As leveduras são microorganismos necessários para o processo de fermentação não apenas da cerveja, mas de qualquer bebida alcoólica fermentada (BUIATTI, 2009).

Na produção da cerveja é necessário que haja um processo de fermentação, o evento mais importante na sua produção, mas duas etapas a antecedem: a obtenção do malte e o preparo do mosto. O malte pode ser comprado diretamente ou produzido a partir do processo de malteamento, o mais comum é a produção do malte a partir da cevada, porém outros grãos como trigo podem originar o malte e isso caracteriza os diferentes tipos de cerveja. Após a obtenção do malte, a segunda etapa é caracterizada pelo preparo do mosto, preparado a partir do cozimento do malte, uma solução líquida aquosa que servirá como alimento para as bactérias realizarem o processo de fermentação (SANTOS, 2005).

Para que seja realizada a contento, a fermentação necessita de condições controladas para acontecer, e possui duas fases: a aeróbica e anaeróbica. A fase aeróbica é o momento em que as leveduras se reproduzem e a fase anaeróbica é caracterizada pelo processo de fermentação propriamente dito, no qual estes microorganismos convertem os açúcares presentes no mosto em CO<sub>2</sub> e álcool, com o objetivo de gerar energia metabólica para a manutenção da homeostasia do microorganismo (REBELLO, 2009).

Com o processo de fermentação finalizado inicia-se o tratamento da cerveja, tendo especial relevância a sua clarificação e o seu processamento para que em seguida seja gaseificada. O último processo de produção é o envase da cerveja (figura 17), ou seja, o armazenamento do líquido em recipientes como, garrafas de vidro ou latas de alumínio para o destino final, que é o consumo (SANTOS, 2005).

**Figura 17 – Esquema geral da produção de cerveja**



Fonte: Modificado de (SANTOS, 2005).

A produção da cerveja conta com a participação de uma quantidade apreciável de compostos químicos diversos (tabela 4), alguns deles passam inalterado pelo processo de fermentação ao passo que outros são consumidos durante o mesmo. A água é o principal componente da cerveja, perfazendo cerca de 90% do produto final, além de ser fundamental para etapa de obtenção do malte (REBELLO, 2009).

**Tabela 4 – A concentração dos componentes da cerveja**

Componentes	Concentração
Água	90-94% v/v
Etanol	3-5% w/v
Carboidrato	1-6% w/v
Dióxido de carbono	3,5-4,5 g/L
Sais Inorgânicos	500-4000 mg/L
Outros álcoois	100-500 mg/L
Aldeídos	30-40 mg/L
Ésteres	25 -40 mg/L
Enxofre	1-10 mg/L
Vitamina B	5-10 mg/L
Lúpulo	20-60 mg/L

Fonte: (BUIATTI, 2009).

Na cerveja podem ser encontrados alguns nutrientes essenciais, dentre os quais ressalta-se as vitaminas do complexo B, tais como: a tiamina, a riboflavina, a niacina, o ácido pantotênico, a pirodoxina, a biotina, o folato e a cianocobalamina. Essas vitaminas são importantes precursores de coenzimas (tabela 5), compostos imprescindíveis para que ocorram eventos metabólicos vitais que necessitam de catálise enzimática. Outro grupo de componentes presente são os carboidratos como: frutose, glicose, sacarose, maltose em que a maior parte desses açúcares serão fermentados em etanol. As substâncias como aldeídos, ésteres, dióxido de carbono, enxofre, sais inorgânicos também merecem destaque (tabela 4) (BUIATTI, 2009; REBELLO, 2009).

**Tabela 5 – Vitaminas do complexo B presente na cerveja e coenzimas da qual são precursoras**

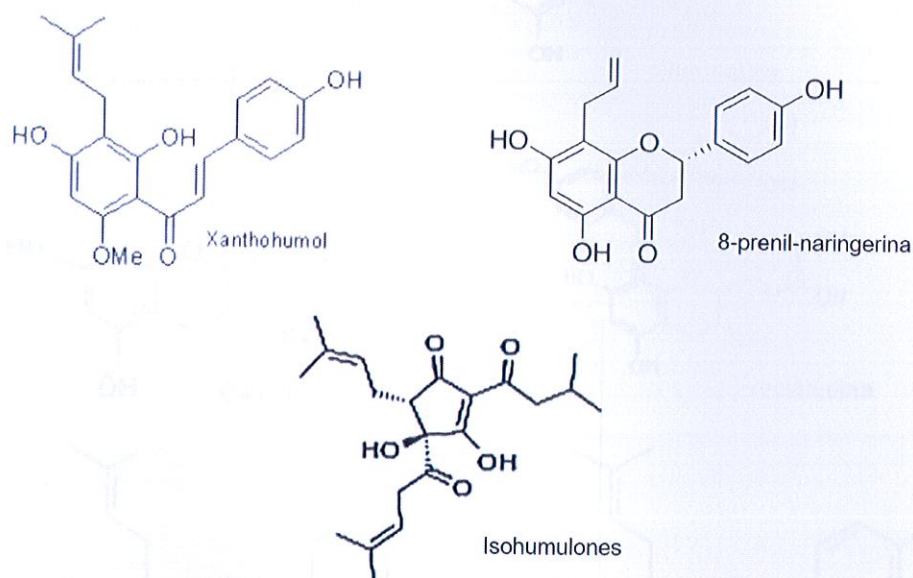
Vitaminas	Coenzima
Tiamina (B1)	Tiamina pirofosfato (TPP)
Riboflavina (B2)	Flavina adenina dinucleotídeo (FAD)
Niacina (B3)	Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD <sup>+</sup> )
Ácido Pantotênico (B5)	Coenzima A
Pirodoxina (B6)	Piridoxal-fosato
Biotina (B7)	Biotina
Folato (B9)	Tetraidrofolato
Cianocobalamina (B12)	Metilcobalamina

Fonte: Modificado (MARZZOCO; TORRES, 2015).

A cerveja também tem o lúpulo, um conservante natural que é o último ingrediente a ser adicionado antes do processo de fermentação finalizar, e que pode lhe conferir uma característica amarga. O lúpulo é um produto natural de origem vegetal conhecido como *Humulus lupulus* e na composição da cerveja existem metabólitos secundários dessa planta chamados de xanthohumol (XN), 8-prenil-naringenina (8PN) e isohumulones (IH) (figura 18), classificados como flavonóides. Esses compostos são responsáveis por conferir sabor amargo a cerveja, além de atuarem como conservantes naturais. O XN é o principal flavonóide presente no

lúpulo, e possui relevantes funções biológicas como: induzir enzimas presentes na reação de fase II, responsáveis por metabolizar xenobióticos, atividade anti-inflamatória, anti-oxidante, anti-bacteriana e anti-tumoral. Um outro composto presente em menor concentração na cerveja derivado do lúpulo é a 8-prenil-naringerina, também é um flavonóide com funções semelhantes ao da XN. Além desses, dois compostos na composição da cerveja, existe outro flavonóide derivado do lúpulo chamado de isohumulones, que também confere sabor amargo a cerveja e tem atividade semelhante ao XN e 8PN (SIQUEIRA; BOLINI; MACEDO, 2008).

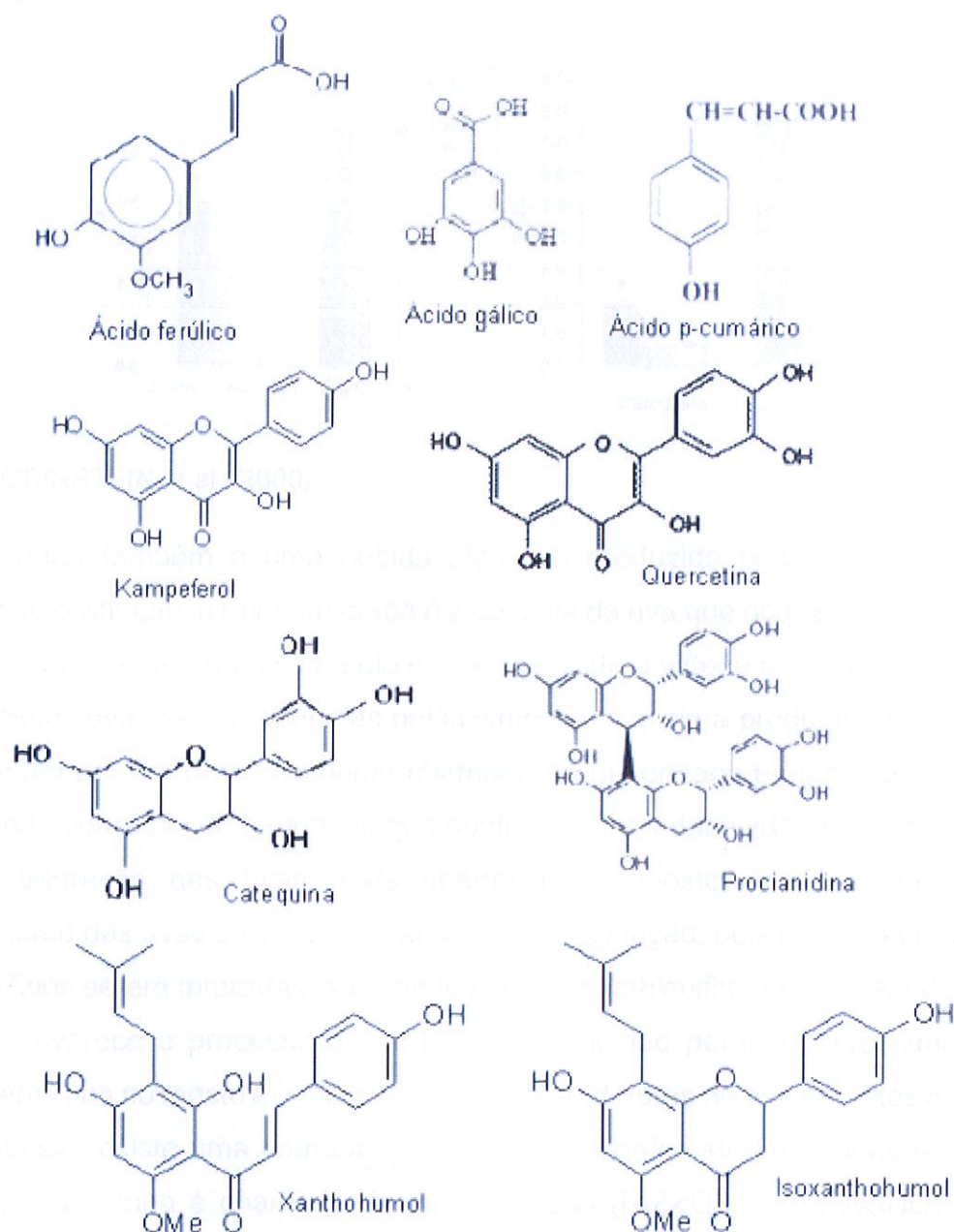
**Figura 18 – Estrutura química dos principais metabólitos secundários do lúpulo presente na cerveja**



Fonte: (BUIATTI, 2009; REBELLO, 2009).

A capacidade antioxidante da cerveja é inferior à do vinho tinto, uma vez que possuem menor concentração de compostos fenólicos quando comparado a estes, porém é comparável à do vinho branco. Os compostos fenólicos presentes na cerveja são oriundos do malte e do lúpulo, e em comparação com os encontrados nos vinhos, também possuem importante função antioxidante. Os compostos fenólicos vêm de maior parte do malte, porém sofrem mudanças durante o processamento da cerveja, por conta disso os metabólitos secundários provenientes do lúpulo são os que se destacam. Os principais compostos fenólicos presente na cerveja são: xanthohumol, isoxanthohumol, procianidina, catequina, quercetina, kampeferol, ácido ferúlico, ácido gálico e ácido cumárico (figura 19) (SIQUEIRA; BOLINI; MACEDO, 2008).

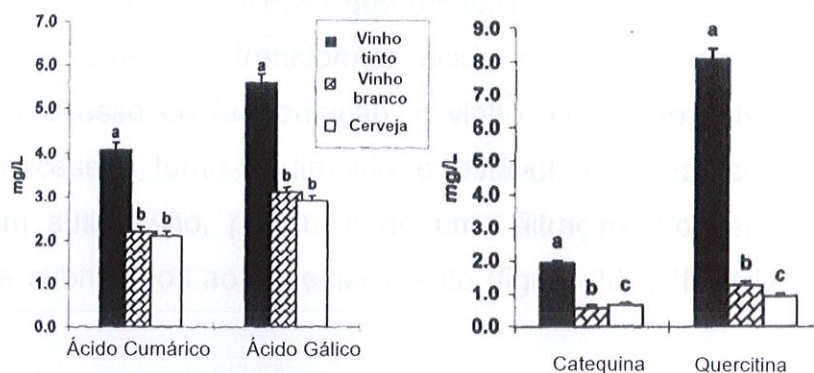
Figura 19 – Principais substâncias antioxidantes presentes na cerveja



Fonte: (SIQUEIRA; BOLINI; MACEDO, 2008).

Alguns compostos presentes na cerveja, vinho tinto e branco foram dosados. O vinho tinto possui maior concentração de catequina, quercetina, ácido gálico e ácido cumárico quando comparado com o vinho branco e a cerveja (gráfico 3), que estatisticamente tem a mesma proporção desses compostos fenólicos (GORINSTEIN et al., 2000).

**Gráfico 3 – Diferentes concentrações de compostos fenólicos no vinho tinto, vinho branco e cerveja**



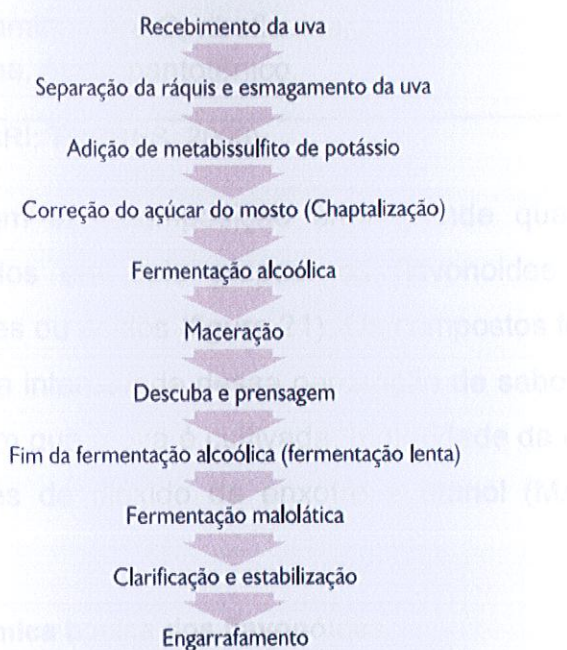
Fonte: (GORINSTEIN et al., 2000).

O vinho também é uma bebida alcoólica produzida pela fermentação. No processo de produção, a primeira etapa é a colheita da uva que ocorrerá em diferentes épocas do ano, de acordo com o solo e a região onde a videira é encontrada. Ao ser colhida, essas uvas serão recebidas pelas vinícolas e inicia a produção do vinho. As uvas passam por um processamento chamado de desengace e esmagamento, que consiste na separação dos engaços que confere sabor indesejado ao vinho, seguido de uma trituração das uvas, para liberação do mosto presente na uva. O esmagamento das uvas é necessário antes da fermentação, pois o mosto precisa ser exposto. Após serem trituradas, são tratadas com metabisulfito de potássio ( $K_2S_2O_5$ ), ação que favorece o processo de fermentação por não permitir o crescimento de microorganismos no mosto e inibir leveduras não produtoras de álcool. Antes de iniciar a fermentação, existe uma correção dos açúcares, conferindo uma maior qualidade ao vinho, essa etapa é chamada de chaptalização (RIZZON; DALL'AGNOL, 2007; MAMEDE; PASTORI, 2004).

Com o fim dessas etapas, inicia-se a fermentação alcoólica, caracterizada pela transformação do açúcar presente no mosto em álcool pela ação da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. Logo após a adição da levedura, ocorre a técnica de maceração, que defini a principal diferença entre os vinhos tintos e brancos, pois essa etapa é evitada na produção dos vinhos brancos. Ela é caracterizada pelo contato do mosto com partes sólidas da uva e com isso os compostos presentes na película da uva entram em contato com o mosto conferindo cor, em especial devido a presença de antocianinas, minerais, taninos, polissacarídeos, entre outros. O fim da maceração

é caracterizado pela etapa de descuba e prensagem, em que o mosto é separado da parte sólida, iniciando a fermentação lenta que é o fim do processo de fermentação. O vinho é submetido a um processo que confere maciez por meio da fermentação malolática, responsável por transformar ácido málico em ácido láctico. Com a finalização do processo de fermentação, o vinho ainda não está pronto para ser engarrafado, necessita torna-se límpido e estável, ou seja, são eliminadas as substâncias em suspensão, por meio de uma filtração. Ao estarem prontos são engarrafados e submetidos ao envelhecimento (figura 20) (RIZZON; DALL'AGNOL, 2007).

**Figura 20 – Esquema geral da produção do vinho**



Fonte: (RIZZON; DALL'AGNOL, 2007).

Os vinhos tem uma composição química variada, as principais substâncias que compõe o vinho são álcoois, açúcares, água, vitaminas, compostas fenólicos, sais minerais (tabela 6). Por conta, do processo de produção do vinho, há a presença de uma grande quantidade de água, pois na maioria das reações químicas envolvidas na fermentação dependem de água. E os açúcares podem variar de acordo com a uva, ou seja, a quantidade glicose e frutose presente na uva, varia de acordo com o tipo de uva utilizado na produção do vinho, e do momento da colheita, e isso o definirá como seco ou suave. Quando tiver uma baixa concentração de açúcar será classificado como seco e na presença de alta concentração de açúcar, é definido

como suave. Além disso, o açúcar é imprescindível para o processo de fermentação (ISHIMOTO; FERRARI; TORRES, 2006).

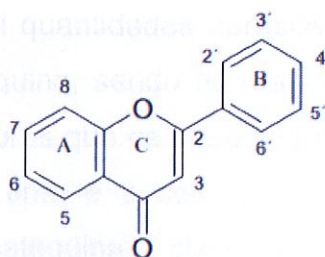
**Tabela 6 – A concentração de alguns componentes do vinho**

Componentes	Concentração
Água	85-90% v/v
Etanol	10-13% v/v
Glicerol	5 a 10g/L
Ácidos Orgânicos	1-8%
Outras substâncias como: sais minerais, aldeídos, ésteres, vitaminas A e C, riboflavina, tiamina, pirodioxina, ácido pantotênico.	-

Fonte: (ISHIMOTO; FERRARI; TORRES, 2006).

Os vinhos têm em sua composição uma grande quantidade compostos fenólicos, e são divididos em dois grupos: os flavonoides, polifenóis, e não flavonoides, fenóis simples ou ácidos (figura 21). Os compostos fenólicos contribuem para o sabor e aroma e a intensidade dessa percepção de sabor e aroma vai variar de acordo com o clima em que a uva é cultivada, maturidade da uva, temperatura de fermentação, quantidades de dióxido de enxofre e etanol (MAMEDE; PASTORI, 2004).

**Figura 21 – Estrutura química básica dos flavonóides**

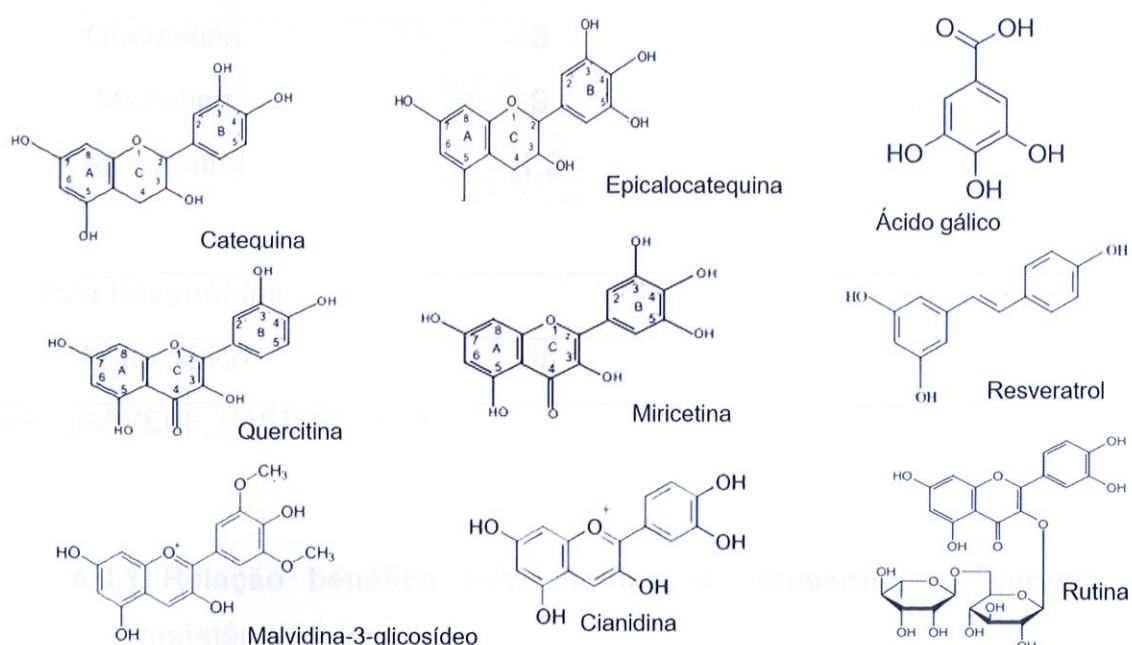


Fonte: (BEHLING et. al, 2004).

A quantidade de compostos fenólicos varia de acordo com o tipo de uva que é utilizada para a produção do vinho. Sendo que o vinho tinto, possui uma maior

concentração de compostos fenólicos, quando comparado com o vinho branco. As uvas tintas contêm um composto fenólico chamado de antocianina que é responsável pela pigmentação do vinho, enquanto as uvas brancas não possuem. Porém, quantidade de compostos fenólicos não é por conta apenas da presença de antocianinas, mas também por conta do processamento do vinho tinto, ou seja, o processo de trituração libera mais composto fenólicos presentes na casca, semente da uva tinta (figura 22) (MAMEDE; PASTORI, 2004).

**Figura 22 – Principais substâncias antioxidantes presentes no vinho**



Fonte: Modificado de (MAMEDE; PASTORI, 2004).

O vinho branco possui quantidades apreciáveis dos compostos fenólicos do tipo catequina e epicalcatequina, sendo as maiores concentrações nesse tipo de vinho, porém ainda são menores que os observados no vinho tinto. Enquanto que a maior quantidade no vinho tinto é a catequina e o ácido gálico, porém outros compostos como epicalcatequina, cianidina, malvidina-3-glicosídeo, rutina, quercitina, miricetina, resveratrol são encontrados no vinho (tabela 7). Esses compostos têm sido correlacionados com benefícios a saúde devido sua ação antioxidante por conta da estrutura química de anel benzênico com hidroxilas associadas (PÉREZ-SERRADILLA; CASTRO, 2008).

Tabela 7 – Quantidade de compostos fenólicos presentes no vinho tinto e branco

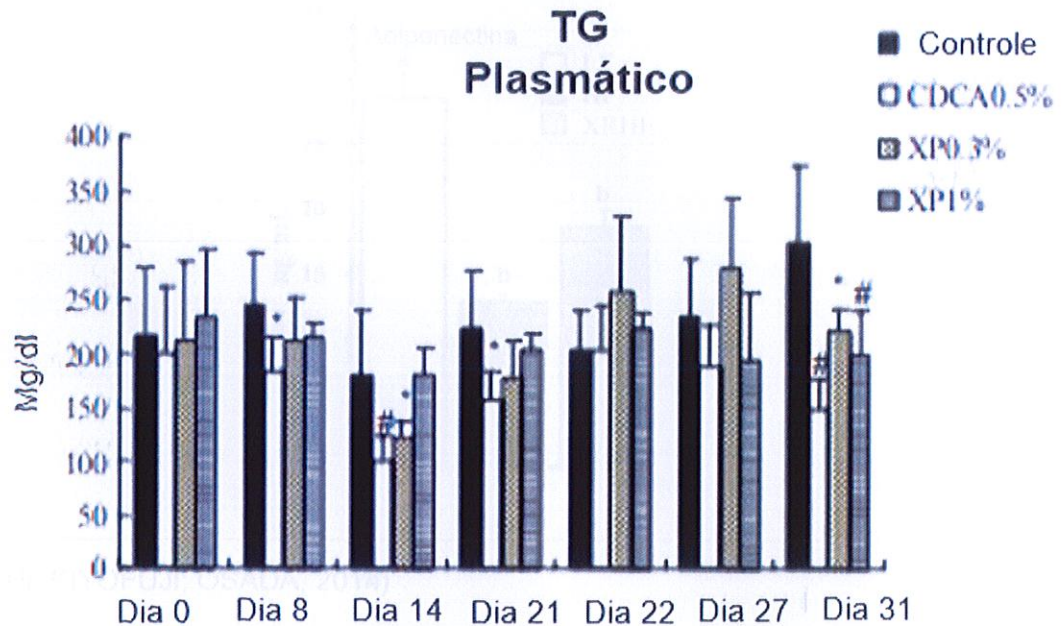
Compostos fenólico	Vinho tinto (mg/L)	Vinho branco (mg/L)
<b>Flavonóides</b>		
Catequina	191	35
Epicalocatequina	82	21
Cianidina	3	0
Malvidina-3-glicosídeo	24	1
Rutina	9	0
Quercetina	8	0
Miricetina	9	0
Resveratrol	1,5	0
<b>Não flavonóides</b>		
Ácido gálico	95	7

Fonte: (MAMEDE; PASTORI, 2004).

#### 4.8.1 Relação benéfica entre compostos presentes na cerveja e a resistência à insulina

O xanthohumol é um metabólito secundário derivado do lúpulo e presente na cerveja. A fim de verificar uma ação protetora ao organismo, foi observado sua ação em ratos com diabetes separados em grupos diferentes, nos quais no controle não foi administrado xanthohumol, outros grupos foram administradas diferentes doses de xanthohumol puro (XP). Após um período pré-estabelecido, observa-se uma redução nos níveis de TG plasmático (gráfico 4), além de reduzir o nível de TG hepático em 82%. A redução nos níveis de TG, tem correlação com a capacidade de XN em reduzir a expressão de genes hepáticos envolvidos com a sua síntese, como por exemplo, a redução de SREBP-1c, um mediador importante para estimular genes que estão envolvidos com a síntese de TG. Sendo assim, os genes com função lipogênica são reduzidos após a administração de XN. (NOZAWA, 2005)

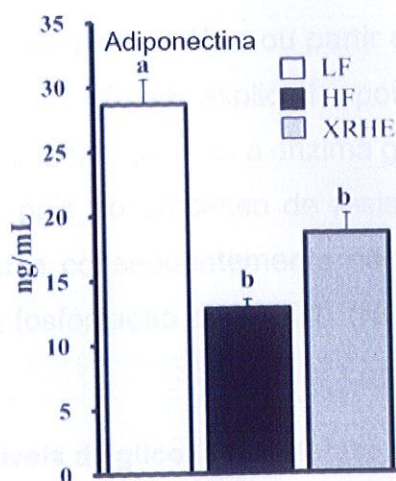
**Gráfico 4 – Redução de TG plasmático ao longo de 30 dias em ratos diabéticos submetidos a ingestão de xanthohumol puro em diferentes concentrações**



Fonte: (NOZAWA, 2005).

O xanthohumol ainda tem a capacidade de aumentar a expressão de adiponectina não na mesma proporção de ratos alimentados com uma dieta controlada, *low fat* (LF), porém ao compararmos com ratos diabéticos sem a ingestão de xanthohumol, *high fat* (HF) (gráfico 5), vemos a capacidade do composto em estimular o aumento dessas proteínas presentes no tecido adiposo, a qual confere o aumento da sensibilidade a insulina. Em um quadro de resistência essas proteínas estão diminuídas e outras como leptina e resistina aumentadas. Portanto, os ratos diabéticos, ao serem submetidos a uma alimentação com a presença de xanthohumol, houve um aumento sérico de adiponectina, o que evidencia uma melhoria na sensibilidade a insulina, mesmo após o quadro de diabetes já instalado. A adiponectina no tecido muscular terá a função de aumentar a captação da glicose e de favorecer a oxidação de lipídeos para a geração de energia. Essa é uma outra forma de reduzir o TG circulante e o hepático (YUI; KIYOFUJI; OSADA, 2014).

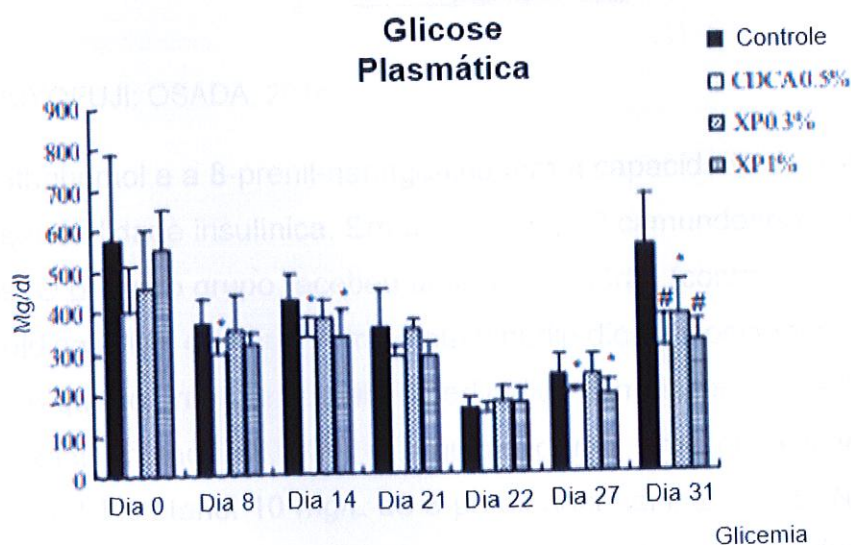
**Gráfico 5 – Aumento nos níveis de adiponectina em ratos diabéticos após a ingestão de xanthohumol**



Fonte: (YUI; KIYOFUJI; OSADA, 2014)

O xanthohumol ainda influencia o metabolismo de carboidrato, diminuindo a quantidade de glicose plasmática (gráfico 6). Acredita-se que a redução da glicose, aconteça por conta da inibição da gliconeogênese e consequentemente diminuição na liberação de glicose hepática (NOZAWA, 2005).

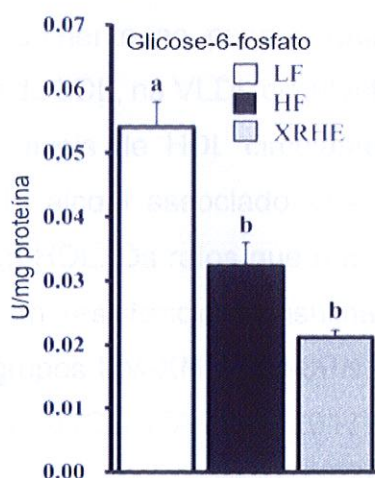
**Gráfico 6 - Redução de glicose plasmática ao longo de 30 dias em ratos diabéticos submetidos a ingestão de xanthohumol puro em diferentes concentrações**



Fonte: (NOZAWA, 2005).

Foi visto uma diminuição na expressão da enzima glicose-6-fosfatase (gráfico 7), enzima de extrema importância para a manutenção da glicemia tanto no jejum inicial quanto no jejum prolongado, uma vez que é responsável por retirar o fosfato da glicose, seja obtida a partir da glicogenólise ou partir da gliconeogênese hepática. A inibição dessa via metabólica pode ser explicada, pois XN promove uma regulação positiva de Akt que fosforila FoxO1, que inibe a enzima glicose-6-fosfatase, melhorando a sensibilidade a insulina, pois no processo de resistência à insulina, é visto uma regulação negativa de Akt e conseqüentemente não tem a inibição da Glicose-6-fosfatase por não existir a fosforilação de FoxO1 (NOZAWA, 2005; YUI; KIYOFUJI; OSADA, 2014).

**Gráfico 7 – Redução nos níveis de glicose-6-fosfatase em ratos diabéticos após a ingestão de xanthohumol**



Fonte: (YUI; KIYOFUJI; OSADA, 2014).

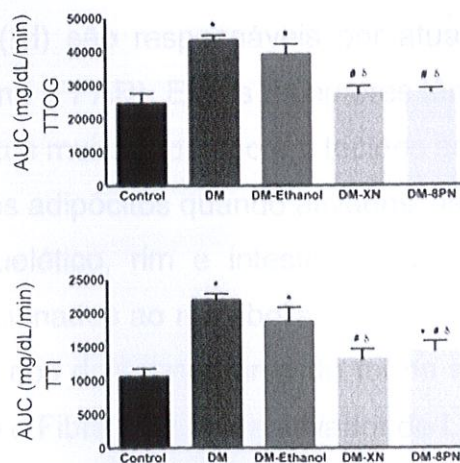
O xanthohumol e a 8-prenil-naringenina têm a capacidade de melhorar o perfil lipídico e a sensibilidade insulínica. Em um estudo, 30 camundongos foram divididos em 5 grupos. O primeiro grupo recebeu uma dieta padrão (controle), o segundo uma dieta hiperlipídica (DM), o terceiro uma dieta hiperlipídica associada com 0,1% etanol (DM-etanol), o quarto grupo uma dieta hiperlipídica com associada com 0,1% etanol 10 mg/L de xanthohumol (DM-XN) e o quinto grupo, uma dieta hiperlipídica com associada com 0,1% etanol 10 mg/L de 8-prenil-naringenina (DM-8PN) (tabela 8), a dieta hiperlipídica tem como finalidade levar os ratos a desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 (COSTA et al., 2017).

**Tabela 8 – Grupos de ratos submetidos a dietas diferentes**

GRUPO	DIETA
Controle	Dieta padrão (não hiperlipídica)
DM	Dieta hiperlipídica
DM-etanol	Dieta hiperlipídica associado com 0,1% de etanol
DM-XN	Dieta hiperlipídica associado com 0,1% de etanol com 10 mg/L de xanthohumol
DM-8PN	Dieta hiperlipídica associado com 0,1% de etanol com 10 mg/L de 8-prenil-naringenina

Fonte: (COSTA et al., 2017).

Após 20 semanas, os ratos diabéticos e os diabéticos com a ingestão apenas de etanol apresentaram um aumento no peso corporal, na triacilgliceridemia, na colesterolemia total, na fração de LDL, na VLDL circulante, na AST, na glicemia e uma considerável diminuição nos níveis de HDL circulantes. Enquanto que os grupos diabéticos com a ingestão de álcool associado aos flavonóides tiveram redução nesses parâmetros, exceto em HDL. Os ratos que não foram submetidos a ingestão dos flavonóides desenvolveram resistência à insulina, comparando com o grupo controle e com os ratos dos grupos DM-XN e DM-8PN, que tiveram uma melhora na sensibilidade a insulina (gráfico 8) (COSTA et al., 2017).

**Gráfico 8 – Melhoria na sensibilidade da insulina nos grupos submetidos a ingestão de etanol combinado com flavonóides**

Fonte: (COSTA et al., 2017).

A redução lipídica está associada com o aumento na expressão da proteína cinase ativada por AMP (AMPK) no músculo esquelético e fígado, pois essa enzima inativa SREBP-1c que consequentemente inativa ácido graxo sintase, sendo assim existiu uma redução na síntese de TG nos grupos DM-XN e DM-8PN, diferente do que é observado nos grupos DM e DM- etanol (COSTA et al., 2017).

No entanto não é apenas o metabolismo de lipídeos que é alterado entre os ratos diabéticos com a ingestão ou não dos flavonoides. O metabolismo de carboidrato também sofre interferências, sendo que nos grupos DM-XN e DM8PN tem um aumento na expressão de *6-Phosphofructo-2-Kinase/Fructose-2,6-Biphosphatase 3* (PFKFB3), diferentes dos grupos DM e DM etanol que existe uma diminuição. PFKFB3 é um importante modulador da ação de insulina, que ativa a sinalização da insulina PI3K/Akt, e Akt é responsável por fosforilar AS160, um substrato de Akt que induz a translocação de GLUT4. Os compostos XN e 8PN aumentando a expressão de PFKFB3, aumenta consequentemente a quantidade de AS160 e GLUT4, sendo assim o músculo esquelético capta mais glicose, reduzindo a glicemia mediante a melhoria na sensibilidade a insulina (COSTA et al., 2017).

#### Esquema 21 – Fosforilação de AS160 provoca translocação de GLUT4

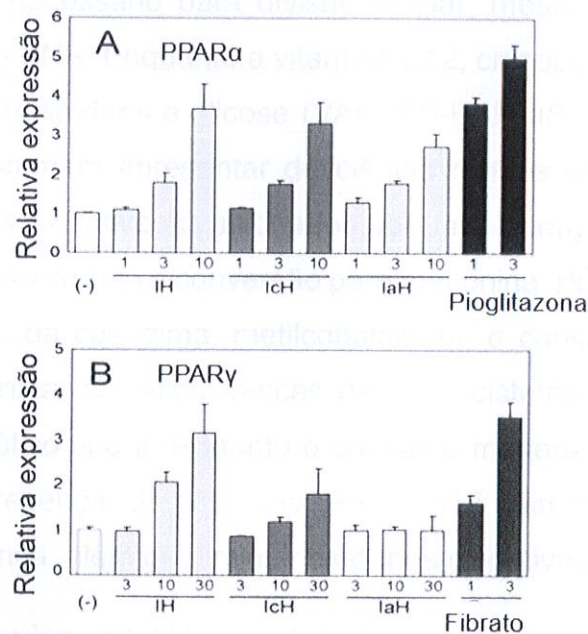


Fonte: Modificado de (COSTA et al., 2017).

Os isohumulones (IH) são responsáveis por atuar em receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR). Esses receptores têm duas isoformas principais a alfa e a gama. O PPAR $\alpha$  é muito expresso em tecidos adiposos, que tem função de provocar diferenciação dos adipócitos quando ativados. Já o PPAR $\gamma$  é mais expresso no fígado, músculo esquelético, rim e intestino e quando ativados estimulam a expressão de genes relacionados ao metabolismo de lipídeos. Os IH nas células de ratos diabéticos atuaram nos dois receptores de forma semelhantes aos agonistas desses receptores, sendo o Fibrato, além de ativador de LPL, um agonista de PPAR $\alpha$  e pioglitazona agonista de PPAR $\gamma$  (gráfico 9).E consequentemente foi visto uma redução nos níveis de TG circulante e nos níveis de glicose, indicando a co-ativação

desses dois receptores por IH, estimulou genes envolvidos no metabolismo de lipídeos e carboidratos que ocasionou na melhoria na sensibilidade a insulina. Pois ao estimular PPAR $\alpha$ , ativam genes responsáveis pela beta oxidação de ácido graxos em tecido muscular e hepático sendo usados para gerar energia e favorece a diminuição na circulação de lipídeos. Enquanto que a ativação de PPAR $\gamma$  estimula genes envolvidos no controle da glicose e lipídeos, no músculo, tecido adiposo e fígado, favorecendo a diminuição da glicemia e melhorando a resistência à insulina (YAJIMA et al., 2004).

**Gráfico 9 – Comparação de da ativação dos receptores PPAR $\alpha$  e PPAR $\gamma$  com os agonistas típicos desses receptores**



Fonte: (YAJIMA et al., 2004).

A vitamina B3 ou niacina ao ser administrado em ratos diabéticos, ocasionou uma diminuição na glicemia. Além disso, existiu um aumento na expressão de adiponectina e uma diminuição na insulina. Sugerindo uma melhoria na sensibilidade a insulina. A adiponectina é uma proteína que está reduzida em pacientes com diabetes, o aumento na sua expressão caracteriza uma melhoria na ação da insulina. Portanto a menor quantidade de insulina combinada com uma glicemia menor, justifica a melhoria na sensibilidade da insulina. Além disso, essa melhoria foi possível devido a uma redução na inflamação no fígado que é característico de paciente diabéticos. A vitamina B3 reduziu os níveis de NLRP (família de receptores contendo domínio de

pirina 3), um inflamassoma que tem a função de regular citocinas pró inflamatória. Portanto a vitamina B3 reduz os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6 por conta da redução de NLRP3, resultando numa melhoria da sensibilidade a insulina. (LEE et al., 2015) Além de reduzir a adesão de monócitos em células endoteliais e diminuir a circulação de TG e LDL e aumentar HDL, promovendo efeitos redutores de doenças cardiovasculares. Além disso, a niacina é um componente de NAD<sup>+</sup> e NADH que são essenciais para diversas reações presentes nas vias metabólicas (VALDES-RAMOS et al., 2015).

A vitamina B9, ácido fólico, tem capacidade antioxidante, portanto é capaz de reduzir os danos oxidativos ocasionados pela hiperglicemia em um paciente diabético tipo 2. Além de ser necessário para divisão celular, metabolismo de aminoácido, metilação e reparo do DNA. Enquanto a vitamina B12, cianocobalamina, é importante para o metabolismo de lipídeos e glicose (VALDES-RAMOS et al., 2015). Pacientes diabéticos tipo 2 costumam apresentar deficiência nessas vitaminas, sendo assim aumentando os danos oxidativos ocasionados por uma hiperglicemia, e um aumento de homocisteína não ocorrendo a conversão para metionina. Pois a deficiência de B12 interfere na produção da coenzima, metilcobalamina, e conseqüentemente afeta a conversão em metionina. Os altos índices de homocisteína é um dos fatores de complicação no diabético tipo 2. Portanto o consumo moderado de cerveja e outros alimentos com a presença de vitamina B9 e B12, diminuem as chances de complicações da doença, além de diminuir os danos oxidativos (MAO et al., 2016).

Uma outra vitamina reduzida em diabéticos é a vitamina B6, piridoxina, que está reduzida à metade ao comparar com indivíduos sem a doença. (NIX et al., 2015) No entanto a vitamina B6 tem função amino transferase, atuando como coenzima para glicose fosforilase, permitindo a utilização do glicogênio hepático e muscular (VALDES-RAMOS et al., 2015).

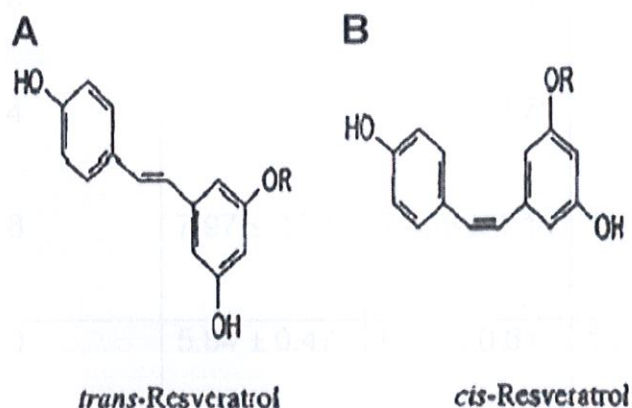
A suplementação de vitamina B7, biotina, apresentou um efeito antidiabético. A biotina é capaz de estimular a translocação de GLUT4, melhorando a captação de glicose em tecidos dependentes de insulina. Além disso, outra vitamina B importante é o ácido pantotênico ou B5 responsável por ser precursor da coenzima A, uma coenzima importante em diversos processo metabólicos mediados pela insulina.

Portanto uma deficiência de B7 e B5 é um fator de risco para o desenvolvimento da diabetes *mellitus* tipo 2 (VALDES-RAMOS et al., 2015).

#### 4.8.2 A relação entre o resveratrol presente no vinho tinto e a resistência à insulina

O resveratrol é um polifenol natural presente nas sementes das uvas, no vinho tinto, casca de amendoim (figura 23), tem ação benéfica ao organismo como capacidade anti-inflamatória, antioxidante, prevenção de doenças coronarianas pois atuam diminuindo a produção de LDL e aumentando HDL. Inclusive existe um paradoxo francês, em que os indivíduos que vivem nessa região têm uma baixa mortalidade devido a doenças coronarianas por conta do consumo diário de vinho. Porém nos últimos anos esse composto está sendo relacionado com prevenção e melhoria no quadro de distúrbios metabólicos, como por exemplo diabetes *mellitus* tipo 2, devido a melhoria na sensibilidade da insulina ocasionado por esse composto (YU; FU; WANG, 2012).

Figura 23 – Representação da estrutura química do resveratrol na forma cis e trans



Fonte: (YU; FU; WANG, 2012).

A atividade de proteção e melhoria na sensibilidade a insulina conferida pelo resveratrol foi evidenciado a partir da glicemia (tabela 9) de ratos diabéticos (DM), ratos diabéticos tratado com resveratrol (DR) e ratos sem diabetes ou controle (NC). O grupo DM foi o que teve a maior glicemia comparado com o grupo controle e o grupo diabético tratado com resveratrol. Além disso, a concentração de insulina no grupo

diabético sem tratamento foi a maior, enquanto que os tratados com resveratrol tem uma diminuição nos níveis de insulina. Portanto a combinação de uma menor concentração de insulina e menor taxa de glicemia, indica a capacidade do resveratrol em melhorar a sensibilidade a insulina, por aumentar a captação da glicose em tecido muscular (CAO et al., 2017).

**Tabela 9 – Avaliação nos níveis de glicose e insulina na corrente sanguínea em ratos não diabéticos, diabéticos e diabéticos tratado com resveratrol no período em jejum e pós-prandial**

Grupo	Tempo (semana)	Glicemia (mM)		Insulinemia (ng/ml)	
		Jejum	2 horas pós prandial	Jejum	2 horas pós prandial
<b>Controle (NC)</b>	0	5.86 ± 0,51	6.14 ± 0.62	1.21 ± 0.14	1.14 ± 0.07
	4	5.91 ± 0.64	6.24 ± 0.64	1.24 ± 0.14	1.16 ± 0.09
	8	5.74 ± 0.49	6.05 ± 0.59	1.29 ± 0.49	1.15 ± 0.09
<b>Ratos diabéticos (DM)</b>	0	5.79 ± 0.41	6.11 ± 0.61	1.25 ± 0.11	1.11 ± 0.06
	4	6.45 ± 0.62	15.98 ± 0.71	1.45 ± 0.12	1.37 ± 0.11
	8	7.97 ± 0.71	22.36 ± 1.14	1.56 ± 0.11	1.47 ± 0.14
<b>Ratos diabéticos com resveratrol (DR)</b>	0	5.84 ± 0.47	6.31 ± 0.61	1.24 ± 0.07	1.17 ± 0.09
	4	6.24 ± 0.59	12.36 ± 0.89	1.32 ± 0.09	1.35 ± 0.09
	8	7.01 ± 0.68	13.59 ± 0.97	1.35 ± 0.08	1.37 ± 0.07

Fonte: Modificado (CAO et al., 2017).

A partir de testes de tolerância a glicose (TOTG) e teste de tolerância a insulina (TTI), foi visto que o resveratrol melhorou a sensibilidade a insulina. Esses testes

avaliam o percentual de glicose e insulina, respectivamente, ao longo de um período para analisar a quantidade de glicose metabolizada pela insulina no TOTG, e a quantidade de insulina responsável por metabolizar a glicose no TTI. Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 tem uma redução de glicogênio hepático e isso é ocasionado por alterações na sinalização intracelular da insulina justificando a resistência ao hormônio, nessa situação o organismo é orquestrado pelo glucagon, pois não tem ação da insulina para antagonizar o processo e com isso a glicose hepática continua sendo liberada diminuindo as concentrações do glicogênio hepático. A concentração de glicogênio hepático foi avaliado e observou-se que o grupo de camundongos com ingestão de resveratrol tem quantidades semelhantes ao do grupo controle, sem diabetes, enquanto que o grupo *low-dose ethanol* (LETH), teve uma pequena diminuição quando comparado com os grupos *middle-dose ethanol* (METH) e *high-dose ethanol* (HETH) (tabela 10) (LUO et al., 2017).

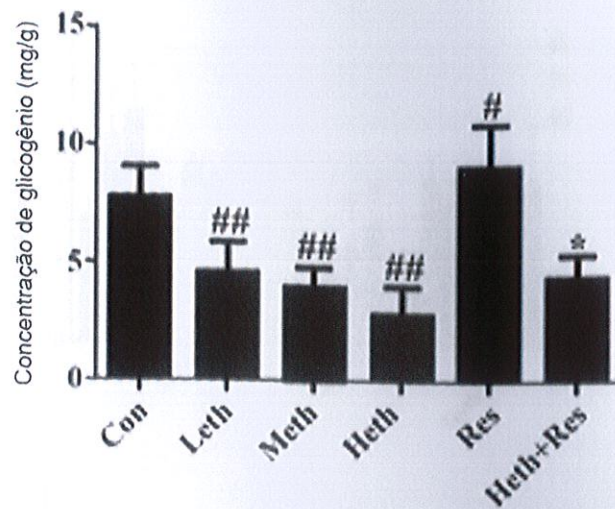
**Tabela 10 – Dados a respeito de diferentes concentrações de etanol injetados em ratos**

Grupo	Dieta
Controle (CON)	Dieta líquida
<i>Low-dose ethanol</i> (LETH)	Dieta líquida + 0,8 g/kg de etanol
<i>Middle-dose ethanol</i> (METH)	Dieta líquida + 1,6 g/kg de etanol
<i>High-dose ethanol</i> (HETH)	Dieta líquida + 2,4 g/kg de etanol
Resveratrol (RES)	100 mg/Kg de resveratrol
HETH + RES	Dieta líquida + 2,4 g/kg de etanol + 100 mg/Kg de resveratrol

Fonte: (LUO et al., 2017).

A alta concentração de etanol pode levar resistência à insulina demonstrada pelo indicador de glicogênio hepático e o resveratrol tem a capacidade de melhorar a sensibilidade a insulina como vemos no grupo HETH+RES (gráfico 10) (LUO et al., 2017).

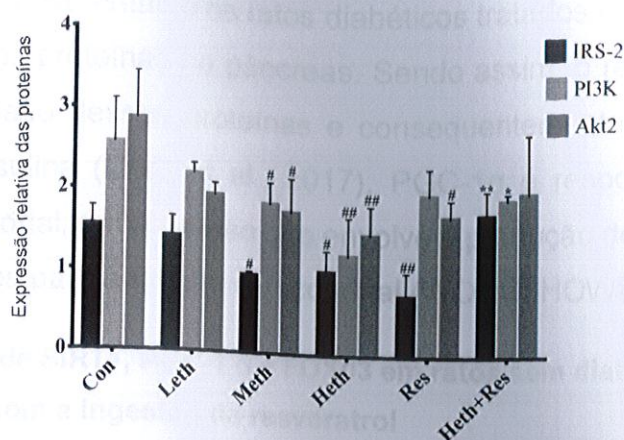
**Gráfico 10 – Níveis de glicogênio hepático em diferentes grupos submetidos a diferentes doses de etanol**



Fonte: (LUO et al., 2017).

A sinalização intracelular disparada pela insulina foi avaliada com a observação de outras proteínas envolvidas neste processo, tais como: IRS 2, Akt 2 e PI3K. Nos camundongos submetidos a alta concentração de etanol (METH e HETH) teve a menor expressão dessas proteínas. Enquanto o grupo HETH+RES aumentou os níveis, sinalizando mais uma vez que o resveratrol tem correlação positiva com a melhoria na sensibilidade a insulina (gráfico 11) (LUO et al., 2017). Visto que essas proteínas estão envolvidas no processo de translocação de GLUT4 e conseqüentemente captação da glicose. Sendo assim, a diminuição dessas proteínas ocasiona a resistência à insulina por conta da diminuição do transportador GLUT4. Portanto se existiu um aumento dessas proteínas por parte do resveratrol resulta em uma maior translocação de GLUT4 e aumento na captação da glicose, melhorando a sensibilidade a insulina nos ratos diabéticos (CHEN et al., 2012).

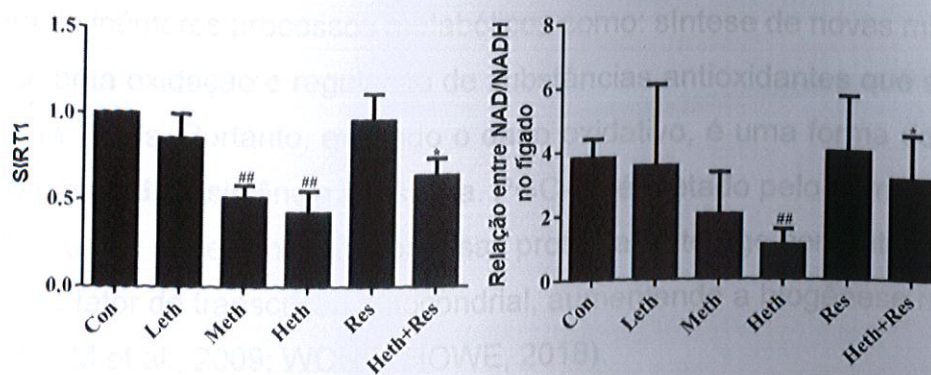
**Gráfico 11 – Relação entre a quantidade de proteínas presente na sinalização intracelular da insulina com a ingestão etanol**



Fonte: (LUO et al., 2017).

No entanto, o resveratrol, tem a capacidade de ativar a proteína Sirtuína 1 (SIRT1). A presença de polimorfismos no gene que codifica essa proteína, está relacionada com o desenvolvimento de resistência à insulina. Nos ratos diabéticos existe uma diminuição de SIRT1 (CAO et al., 2017). A expressão da proteína SIRT1 também estavam bem diminuídas nesses dois grupos (METH e HETH) ao comparar com o grupo controle, porém no grupo HETH+RES teve um aumento na expressão de SIRT1, mostrando que resveratrol tem capacidade de induzir a expressão dessa proteína (gráfico 12). A SIRT1 diminuída tem relação com a redução na relação  $NAD^+/NADH$  e vemos que os grupos com os maiores ingestão de etanol, tem maior redução devido a formação de NADH no metabolismo do etanol (LUO et al., 2017).

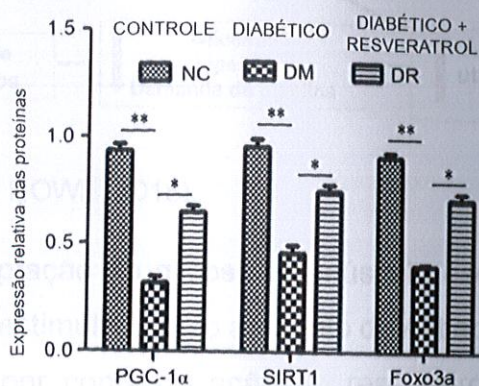
**Gráfico 12 - Gráfico relacionando a quantidade de proteína SIRT1 com a ingestão de etanol e interferência na relação  $NAD^+/NADH$**



Fonte: (LUO et al., 2017).

Além da diminuição de SIRT 1 nos ratos diabéticos, existe a diminuição de coativador 1 $\alpha$  do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissoma (PGC-1  $\alpha$ ) e Fox03. (gráfico 13) No entanto os ratos diabéticos tratados com resveratrol tiveram um aumento dessas proteínas no pâncreas. Sendo assim, o resveratrol tem relação positiva na expressão dessas proteínas e conseqüentemente sobre a melhora na sensibilidade a insulina (CAO et al., 2017). PGC-1 $\alpha$  é responsável por estimular biogênese mitocondrial, um processo que envolve a produção de proteínas e enzimas que são importantes para a função mitocondrial (WONG; HOWE, 2018).

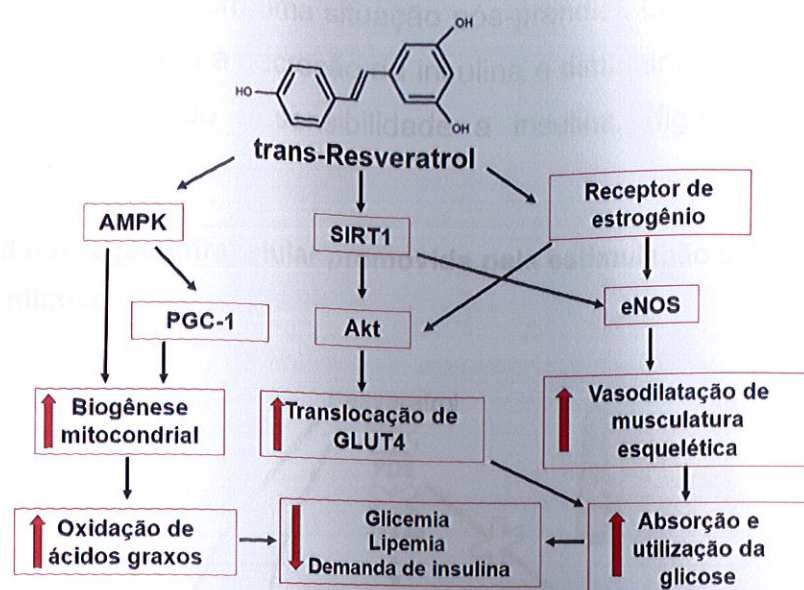
**Gráfico 13 – Níveis de SIRT1, PGC-1  $\alpha$  e FOX03 em ratos sem diabetes, ratos diabéticos e ratos diabéticos com a ingestão de resveratrol**



Fonte: (CAO et al., 2017).

O aumento de SIRT-1 por conta do estímulo de resveratrol em ratos diabéticos, aumenta a atividade de AMPK, uma enzima muito expressa no tecido muscular esquelético, fígado, adipócito e cérebro. Outros fatores são aumentados com a estimulação de SIRT1, como por exemplo Akt e PGC-1 $\alpha$ . Juntamente com PGC-1 $\alpha$ , a AMPK tem função de estimular biogênese mitocondrial. Pois, PGC-1 $\alpha$  é uma proteína reguladora de inúmeros processos metabólicos como: síntese de novas mitocôndrias, controle de beta oxidação e regulação de substâncias antioxidantes que suprimem a produção de EROs. Portanto, evitando o dano oxidativo, é uma forma de prevenir o desenvolvimento da resistência à insulina. PGC-1 $\alpha$  é afetado pelo aumento de SIRT-1 e AMPK, que ao ser estimulado por essas proteínas interage com fator nuclear Nrf-1 e AMPK, que ao ser estimulado por essas proteínas interage com fator nuclear Nrf-1 que ativa o fator de transcrição mitocondrial, aumentando a biogênese mitocondrial (figura 24) (UM et al., 2009; WONG; HOWE, 2018).

**Figura 24 – Sinalização intracelular estimular por RES que promove diminuição na glicemia**



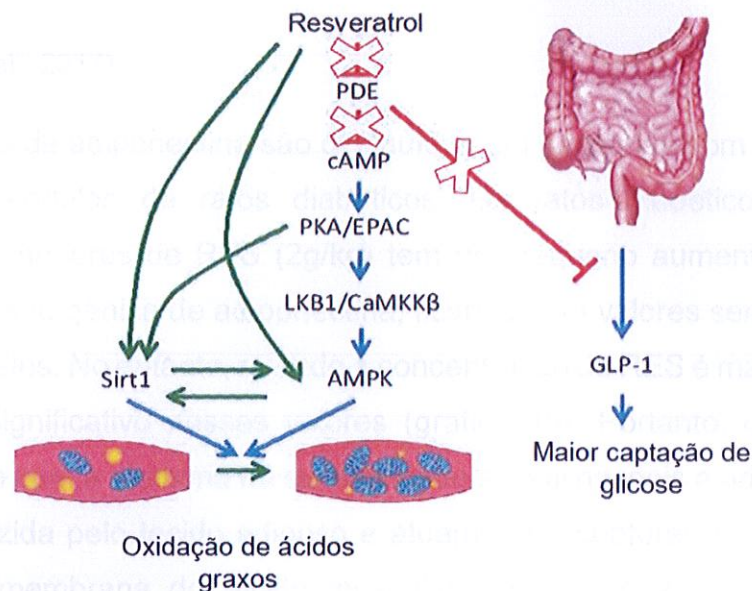
Fonte: Modificado (WONG; HOWE, 2018).

O aumento na captação de glicose no músculo esquelético é decorrente da translocação de GLUT4, estimulado pelo aumento de Akt ao ser estimulada por SIRT-1 que está aumentada por conta da ação do resveratrol. Portanto, o resveratrol estimula sinalizações intracelulares que promovem a diminuição de glicemia, lipídeos na circulação sanguínea e diminui a demanda de insulina. Além disso, o resveratrol pode estimular receptores de estrogênio que promove vasodilatação em musculatura esquelética contribuindo para a diminuição da glicose na corrente sanguínea (figura 23) (WONG; HOWE, 2018).

O resveratrol é capaz de inibir fosfodiesterase (PDE) presente no músculo. Ao inibir essa enzima, vai provocar um aumento de AMPc que estimulará a proteína cinase A (PKA) e proteína de troca ativada por AMPc (EPAC), em seguida estimula SIRT1 e *liver kinase B1* (LKB1) e proteína cinase dependente de cálcio/calmodulina  $\beta$  (CaMKK $\beta$ ) que ativa AMP estimulando AMPK. Porém AMPK e SIRT1 podem ser estimuladas diretamente por resveratrol, e tem como função aumentar a oxidação de ácido graxos reduzindo massa corpórea, além de promover a captação de glicose em tecido muscular. Um outro mecanismo que o resveratrol melhora a sensibilidade a insulina, é inibindo a PDE4D que tem como função inibir a produção de peptídeo semelhante a glucagon (GLP-1) que tem papel fundamental na redução da glicemia,

inclusive são utilizados agonistas do receptor de GLP-1 para o tratamento de diabetes tipo 2. Portanto ao inibir PDE4D, aumenta a secreção de GLP-1 pelas células L presente no íleo e jejuno em uma situação pós-prandial. GLP-1 é uma incretina que tem a função de aumenta a secreção da insulina e diminuir a secreção de glucagon, sendo assim melhorando a sensibilidade a insulina. (figura 25) (BITTERMAN; CHUNG, 2014).

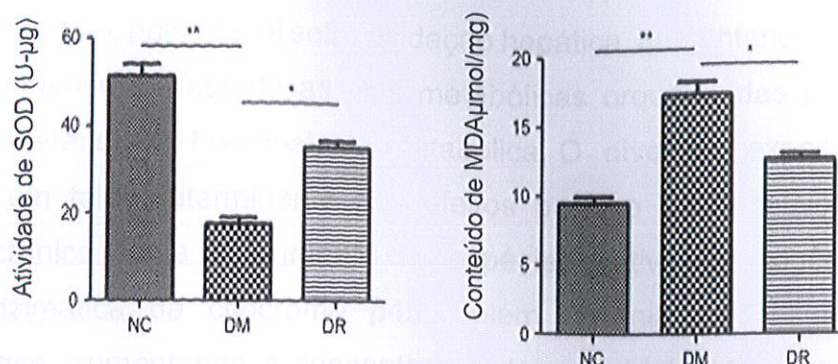
**Figura 25 – Sinalização intracelular promovida pela estimulação de RES que melhora a tolerância a glicose**



Fonte: (BITTERMAN; CHUNG, 2014).

O resveratrol ainda é responsável por aumentar a síntese de antioxidantes. Nos ratos diabéticos teve redução de uma enzima chamada superóxido dismutase (SOD) e aumento na expressão de malondialdeído (MAD), por conta do desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, levam a resistência à insulina. Porém ao expor os animais diabéticos ao RES, foi visto um aumento de SOD e uma diminuição de MAD (gráfico 14), mostrando uma reversão do dano oxidativo, porque diminuiu a substância oxidativa e aumentou o antioxidante. Portanto seria mais uma evidência que o consumo de resveratrol ajuda na prevenção do desenvolvimento da diabetes *mellitus* tipo 2 (CAO et al., 2017).

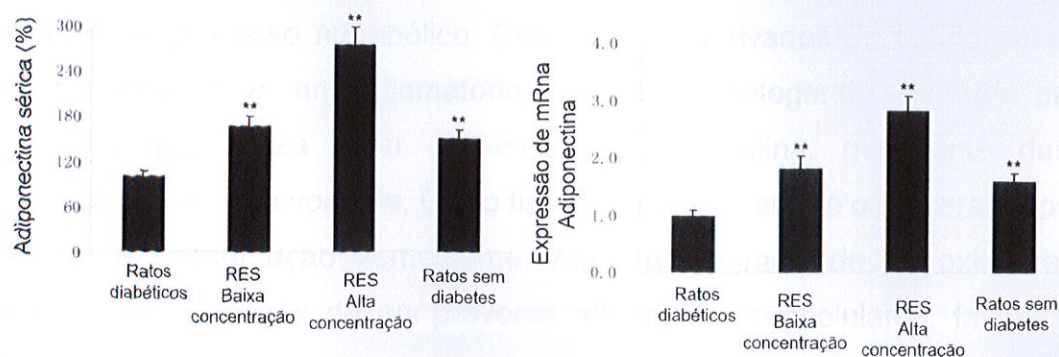
**Gráfico 14 – Níveis de SOD e MAD em ratos não diabéticos, diabéticos e diabéticos com a presença de RES**



Fonte: (CAO et al., 2017).

Os níveis de adiponectina são diminuídos em pacientes com diabetes e isso é refletido nos modelos de ratos diabéticos. Os ratos diabéticos submetidos a concentrações menores de RES (2g/kg) tem um pequeno aumento na quantidade sérica e expressão gênica de adiponectina, ficando com valores semelhantes aos de ratos sem diabetes. No entanto, quando a concentração de RES é maior (4g/kg) houve um aumento significativo nesses valores (gráfico 15). Portanto, o resveratrol tem relação positiva com a melhoria na sensibilidade a insulina, pois a adiponectina é uma proteína produzida pelo tecido adiposo e atuam em receptores AdipoR1 e AdipoR2 presentes na membrana do tecido muscular esquelético e hepatócito. Ao ter a associação entre adiponectina e os receptores favorece a ativação de AMPK, PPAR $\alpha$ , p38MPK e outras proteínas envolvidas no processo de captação de glicose e oxidação de ácidos graxos. Sendo assim, diminuindo a glicemia e os níveis circulantes de TG e colesterolis totais (CHEN et al., 2012).

**Gráfico 15 – Níveis séricos e expressão gênica de adiponectina em diferentes concentrações de RES em ratos diabéticos**



Fonte: (CHEN et al., 2012).

## 5. CONCLUSÃO

O consumo de bebidas alcoólicas tem a capacidade de interferir sobre o organismo humano, pois etanol sofre oxidação hepática, aumentando os níveis NADH e conseqüentemente afetando as vias metabólicas orquestradas pela a insulina e glucagon, alterando a homeostase metabólica. O nível de exposição a bebida alcoólica é um fator determinante dos efeitos positivo ou negativo da bebida. A exposição crônica leva a um aumento das espécies reativas do oxigênio provocando indução enzimática da citocromo p450, além de inibir a enzima acetaldeído desidrogenase, aumentando a concentração de acetaldeído favorecendo os danos oxidativos ao tecido.

O etanol estimula proteínas que ativam fatores nucleares, como NF-kB, responsável pela transcrição de genes pró inflamatórios e inativam Nrf2, promovendo uma redução na transcrição de genes anti-inflamatórios. Portanto os danos oxidativos provocado por EROs combinado com a indução dos mediadores inflamatórios, provoca uma inflamação do tecido, que de forma recorrente pode levar a diabetes *mellitus* tipo2. Uma doença crônica, que consiste no aumento da glicemia devido a uma resistência à insulina. Essa incapacidade do hormônio ainda pode ser justificada pelo consumo excessivo de bebidas alcoólicas, o etanol presente, contribui para alteração de proteínas intracelulares, comprometendo a sinalização intracelular da insulina, levando a resistência ao hormônio.

No entanto, o consumo eventual de bebidas alcoólicas, principalmente cerveja e vinho, tem mostrado correlação benéfica com a sensibilidade a insulina em ratos, por conta de compostos presentes nessas bebidas. A cerveja na sua composição tem a presença de vitaminas do complexo B e metabólitos secundários derivados do lúpulo. As vitaminas do complexo B funcionam como precursores importante para coenzimas no processo metabólico. Enquanto os derivados do lúpulo apresentam ação antioxidante e anti-inflamatória, portanto, protegendo de um processo inflamatório que possa levar a resistência à insulina, por conta das suas características como flavonoide. Outro flavonoide importante é o resveratrol presente no vinho, e possui ação semelhante. Além da capacidade antioxidante esses compostos são capazes de por provocar alterações intracelulares, favorecendo a

ação do hormônio, melhorando a captação da glicose e aumentando a sensibilidade insulínica.

A capacidade protetora em relação a resistência à insulina ou melhoria em sua sensibilidade mediante a administração desses compostos presentes no vinho e na cerveja, foi observado em estudos com animais que simularam os fatores que levam a diabetes tipo 2 em humanos, como dieta hiperlipídica, sedentarismo, entre outros. Mostrando a capacidade da melhoria na sensibilidade insulínica nos ratos diabéticos, e uma proteção a resistência à insulina em ratos controle, sem a doença. Porém são necessários mais estudos em humanos que avalie a proteção da resistência a insulina mediada por esses compostos presente na bebida alcoólica.

## REFERÊNCIAS

- AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 1335 p.
- ALLISON, Michael G.; MCCURDY, Michael T.. Alcoholic Metabolic Emergencies. **Emergency Medicine Clinics Of North America**, Maryland, v. 32, n. 2, p.293-301, maio 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2013.12.002>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766933>>. Acesso em: 01 fev. 2019.
- ALMANSA, I. et al. Brain mitochondrial alterations after chronic alcohol consumption. **Journal Of Physiology And Biochemistry**, Valencia, v. 65, n. 3, p.305-312, set. 2009. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF03180583>>. Acesso em: 28 fev. 2019.
- ALVAREZ-NÖLTING, Raquel et al. Protection by DHA of Early Hippocampal Changes in Diabetes: Possible Role of CREB and NF- $\kappa$ B. **Neurochemical Research**, Valencia, v. 37, n. 1, p.105-115, 11 set. 2011. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-011-0588-x>>. Acesso em: 10 fev. 2019.
- ARSA, Gisela et al. Diabetes Mellitus tipo 2: Aspectos fisiológicos, genéticos e formas de exercício físico para seu controle. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, Florianópolis, v. 11, n. 1, p.103-111, 1 jan. 2011. Disponível em: <<https://periodicos.ufsc.br/index.php/rbcdh/article/view/1980-0037.2009v11n1p103>>. Acesso em: 18 ago. 2018.
- ASANO, Takeharu et al. Adiponectin knockout mice on high fat diet develop fibrosing steatohepatitis. **Journal Of Gastroenterology And Hepatology**, Tokyo, v. 24, n. 10, p.1669-1676, out. 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1746.2009.06039.x>>. Acesso em: 17 jan. 2019.
- BARCIA, Jorge M. et al. Matching Diabetes and Alcoholism: Oxidative Stress, Inflammation, and Neurogenesis Are Commonly Involved. **Mediators Of Inflammation**, Valencia, v. 2015, p.1-8, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4439509/>>. Acesso em: 05 mar. 2019
- BENOMAR, Yacir et al. Central Resistin/TLR4 Impairs Adiponectin Signaling, Contributing to Insulin and FGF21 Resistance. **Diabetes**, Paris, v. 65, n. 4, p.913-926, 6 jan. 2016. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/65/4/913>>. Acesso em: 18 jan. 2019.
- BITTERMAN, Jacob L.; CHUNG, Jay H.. Metabolic effects of resveratrol: addressing the controversies. **Cellular And Molecular Life Sciences**, Bethesda, v. 72, n. 8, p.1473-1488, 30 dez. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-014-1808-8>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324849/>>. Acesso em: 24 mar. 2019
- BOUZAKRI, Karim et al. SiRNA-based gene silencing reveals specialized roles of IRS-1/Akt2 and IRS-2/Akt1 in glucose and lipid metabolism in human skeletal muscle. **Cell**

**Metabolism**, Stockholm, v. 4, n. 1, p.89-96, jul. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814735>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

BRESLOW, R. A.. Drinking Patterns and Body Mass Index in Never Smokers: National Health Interview Survey, 1997-2001. **American Journal Of Epidemiology**, Bethesda, v. 161, n. 4, p.368-376, 15 fev. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692081>>. Acesso em: 21 fev. 2019.

BROWN, Michael S.; GOLDSTEIN, Joseph L.. Selective versus Total Insulin Resistance: A Pathogenic Paradox. **Cell Metabolism**, Texas, v. 7, n. 2, p.95-96, fev. 2008. Elsevier BV.

BRUNTON, Laurence L. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2012. 2079 p.

BUIATTI, Stefano. Beer Composition: An Overview. **Beer In Health And Disease Prevention**, Jerusalém, p.213-225, 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123738912000201>>. Acesso em: 02 mar. 2019.

CAO, Ming-ming et al. Resveratrol attenuates type 2 diabetes mellitus by mediating mitochondrial biogenesis and lipid metabolism via Sirtuin type 1. **Experimental And Therapeutic Medicine**, Harbin, p.576-584, 30 out. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5769236/#!po=0.746269>>. Acesso em: 24 mar. 2019.

CEDERBAUM, Arthur I.. Alcohol Metabolism. **Clinics In Liver Disease**, New York, v. 16, n. 4, p.667-685, nov. 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089326112000852?via%3Dihub>>. Acesso em: 03 fev. 2019.

CHEN, Sifan et al. Effects of resveratrol on the amelioration of insulin resistance in KKAY mice. **Canadian Journal Of Physiology And Pharmacology**, Guangzhou, v. 90, n. 2, p.237-242, fev. 2012. Disponível em: <<https://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/y11-123#.XLYkNOhKjIU>>. Acesso em: 24 abr. 2019.

COSTA, Raquel et al. Xanthohumol and 8-prenylnaringenin ameliorate diabetic-related metabolic dysfunctions in mice. **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, Porto, v. 45, p.39-47, jul. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286316305022?via%3Dihub>>. Acesso em: 16 mar. 2019.

CULLMANN, M.; HILDING, A.; ÖSTENSON, C.-g.. Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population. **Diabetic Medicine**, Estocolmo, v. 29, n. 4, p.441-452, 12 mar. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21916972>>. Acesso em: 20 ago. 2018.

DEVLIN, Thomas M. (Coord.). **Manual de bioquímica com correlações clínicas**. 7. ed. americana. São Paulo: Edgard Blucher, 2011. 1252 p.

DOWNER, Mary Kathryn et al. Change in Alcohol Intake in Relation to Weight Change in a Cohort of US Men with 24 Years of Follow-Up. **Obesity**, Boston, v. 25, n. 11,

p.1988-1996, 20 set. 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.21979>>. Acesso em: 10 fev. 2019.

ELMADHUN, N.y. et al. Vodka and Wine Consumption in a Swine Model of Metabolic Syndrome Alters Insulin Signaling Pathways in the Liver and Skeletal Muscle. **Journal Of Surgical Research**, Providence, v. 172, n. 2, p.299-315, fev. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3435558/>>. Acesso em: 05 abr. 2019.

FOROUHI, Nita Gandhi; WAREHAM, Nicholas J. Epidemiology of diabetes. **Medicine**, Cambridge, v. 42, n. 12, p.698-702, dez. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4282306/>>. Acesso em: 25 ago. 2018.

FU, Zhuo; GILBERT, Elizabeth R.; LIU, Dongmin. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. **Current Diabetes Reviews**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.25-53, jan. 2013. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdr/2013/00000009/00000001/art00004>>. Acesso em: 01 nov. 2018.

GORINSTEIN, Shela et al. Comparative contents of some phenolics in beer, red and white wines. **Nutrition Research**, Jerusalém, v. 20, n. 1, p.131-139, jan. 2000. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531799001451>>. Acesso em: 10 abr. 2019.

HAAS, Joel t. et al. Hepatic Insulin Signaling Is Required for Obesity-Dependent Expression of SREBP-1c mRNA but Not for Feeding-Dependent Expression. **Cell Metabolism**, San Francisco, v. 15, n. 6, p.873-884, jun. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3383842/>>. Acesso em: 24 jan. 2019.

HERMAN, Mark A. et al. A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. **Nature**, Boston, v. 484, n. 7394, p.333-338, 1 abr. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22466288>>. Acesso em: 14 jan. 2019.

HRIBAL, Marta L. et al. Transgenic mice overexpressing human G972R IRS-1 show impaired insulin action and insulin secretion. **Journal Of Cellular And Molecular Medicine**, Catanzaro, v. 12, n. 5, p.2096-2106, 19 jan. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208559>>. Acesso em: 11 jan. 2019.

HUBER, Paula C.; ALMEIDA, Wanda P.; FÁTIMA, Ângelo de. Glutathiona e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 5, p.1170-1179, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422008000500046&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422008000500046&script=sci_abstract)>. Acesso em: 05 mar. 2019.

ISHIMOTO, E. Y.; FERRARI, C. K. B.; TORRES, E. A. F. S. Wine: cultural aspects, chemical composition, and cardiovascular benefits. **Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr.**, São Paulo, SP, v. 31, n. 3, p. 127-141, dez. 2006. Disponível em: <

- <https://www.researchgate.net/publication/286779515> Vinho aspectos culturais com posicao quimica e beneficios cardiovasculares>. Acesso em: 10 abr. 2019.
- JIN, M et al. Regulation of cytochrome P450 2e1 expression by ethanol: role of oxidative stress-mediated pkc/jnk/sp1 pathway. **Cell Death & Disease**, Kansas, v. 4, n. 3, p.554-564, mar. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3615729/>>. Acesso em: 20 fev. 2019.
- KASHYAP, Mahendra P. et al. 4-Hydroxy-trans-2-nonenal (4-HNE) induces neuronal SH-SY5Y cell death via hampering ATP binding at kinase domain of Akt1. **Archives Of Toxicology**, Lucknow, v. 89, n. 2, p.243-258, 14 maio 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825450>>. Acesso em: 20 fev. 2019.
- KERSHAW, Erin E.; FLIER, Jeffrey S.. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Boston, v. 89, n. 6, p.2548-2556, jun. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181022>>. Acesso em: 18 jan. 2019.
- LEE, Hee Jae et al. Nicotinamide Riboside Ameliorates Hepatic Metaflammation by Modulating NLRP3 Inflammasome in a Rodent Model of Type 2 Diabetes. **Journal Of Medicinal Food**, Seoul, v. 18, n. 11, p.1207-1213, nov. 2015. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2015.3439>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25974041>>. Acesso em: 18 mar. 2019.
- LEE, Shou-lun et al. Functional Assessment of Human Alcohol Dehydrogenase Family in Ethanol Metabolism: Significance of First-Pass Metabolism. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, Taipei, v. 30, n. 7, p.1132-1142, jul. 2006. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1530-0277.2006.00139.x>>. Acesso em: 05 fev. 2018.
- LU, Mingjian et al. Insulin regulates liver metabolism in vivo in the absence of hepatic Akt and Foxo1. **Nature Medicine**, Philadelphia, v. 18, n. 3, p.388-395, 19 fev. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22344295>>. Acesso em: 12 jan. 2019.
- LUO, Gang et al. Resveratrol attenuates excessive ethanol exposure induced insulin resistance in rats via improving NAD<sup>+</sup>/NADH ratio. **Molecular Nutrition & Food Research**, Wuhan, v. 61, n. 11, p.1700087-1700097, 15 ago. 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mnfr.201700087#mnfr2978-fig-0002>>. Acesso em: 04 mar. 2019.
- MACHADO, Ubiratan Fabres; SCHAAN, Beatriz D.; SERAPHIM, Patrícia M.. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 2, p.177-189, abr. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v50n2/29301.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2019.
- MAMEDE, Maria Eugênia de Oliveira; PASTORE, Gláucia Maria. Compostos fenólicos do vinho: estrutura e ação antioxidante. **B.ceppa**, Curitiba, v. 22, n. 2, p.233-252, dez. 2004. Mensal. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/alimentos/article/viewFile/1192/993>>. Acesso em: 02 mar. 2019.

- MAO, Xudong et al. Folic Acid and Vitamins D and B12 Correlate With Homocysteine in Chinese Patients With Type-2 Diabetes Mellitus, Hypertension, or Cardiovascular Disease. **Medicine**, Shanghai, v. 95, n. 6, p.2652-2662, fev. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753885/>>. Acesso em: 20 mar. 2019.
- MARZZOCO, Anita; TORRES, Bayardo Baptista. **Bioquímica básica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 392 p
- MAUER, Jan et al. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. **Nature Immunology**, Cologne, v. 15, n. 5, p.423-430, 30 mar. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24681566>>. Acesso em: 20 jan. 2019.
- MCGUIRE, L C. Alcoholic ketoacidosis. **Emergency Medicine Journal**, Londres, v. 23, n. 6, p.417-420, 1 jun. 2006. Mensal. Disponível em: <<https://emj.bmj.com/content/23/6/417>>. Acesso em: 06 fev. 2019.
- NAWROCKI, Andrea R. et al. Mice Lacking Adiponectin Show Decreased Hepatic Insulin Sensitivity and Reduced Responsiveness to Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\gamma$  Agonists. **Journal Of Biological Chemistry**, Nova York, v. 281, n. 5, p.2654-2660, 2 dez. 2005. Disponível em: <<http://www.jbc.org/content/281/5/2654.full>>. Acesso em: 23 jan. 2019.
- NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 1298 p.
- NIGI, Laura et al. MicroRNAs as Regulators of Insulin Signaling: Research Updates and Potential Therapeutic Perspectives in Type 2 Diabetes. **International Journal Of Molecular Sciences**, Siena, v. 19, n. 12, p.3705-3729, 22 nov. 2018. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/19/12/3705/htm>>. Acesso em: 10 jan. 2019.
- NIX, Wilfred A. et al. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. **Diabetes Research And Clinical Practice**, Daun, v. 107, n. 1, p.157-165, jan. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25458341>>. Acesso em: 27 mar. 2019.
- NOZAWA, Hajime. Xanthohumol, the chalcone from beer hops (*Humulus lupulus* L.), is the ligand for farnesoid X receptor and ameliorates lipid and glucose metabolism in KK-A mice. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, Japão, v. 336, n. 3, p.754-761, out. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140264>>. Acesso em: 15 mar. 2019.
- OLEFSKY, Jerrold M.; GLASS, Christopher K.. Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. **Annual Review Of Physiology**, San Diego, v. 72, n. 1, p.219-246, 17 mar. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20148674/>>. Acesso em: 30 jan. 2019.
- OZOUGWU, Ozougwu. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. **Journal Of Physiology And Pathophysiology**, Aba, v. 4, n. 4, p.46-57, 30 set. 2013. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/272713443\\_The\\_pathogenesis\\_and\\_pathophysiology\\_of\\_type\\_1\\_and\\_type\\_2\\_diabetes\\_mellitus](https://www.researchgate.net/publication/272713443_The_pathogenesis_and_pathophysiology_of_type_1_and_type_2_diabetes_mellitus)>. Acesso em: 05 set. 2018.

- PATON, Alex. Alcohol in the body. **Bmj**, Londres, v. 330, n. 7482, p.85-87, 6 jan. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC543875/>>. Acesso em: 05 fev. 2019.
- PÉREZ-SERRADILLA, J.a.; CASTRO, M.d. Luque de. Role of lees in wine production: A review. **Food Chemistry**, Córdoba, v. 111, n. 2, p.447-456, nov. 2008. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814608004494>>. Acesso em: 05 mar. 2019.
- PETERSEN, K. F. et al. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, New Haven, v. 104, n. 31, p.12587-12594, 18 jul. 2007. Proceedings of the National Academy of Sciences. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1924794/>>. Acesso em: 12 jan. 2019
- PIETRASZEK, A.; GREGERSEN, S.; HERMANSEN, K.. Alcohol and type 2 diabetes. A review. **Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases**, Londres, v. 20, n. 5, p.366-375, jun. 2010. Mensal. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20556883>>. Acesso em: 02 fev. 2019.
- PRAVDOVÁ, Eliska et. al. Long-time alcohol intake modifies resistin secretion and expression of resistin gene in adipose tissue. **General physiology and biophysics**, Chicago, v. 26, n3, p.221-229, 2007. Disponível em:<<https://www.semanticscholar.org/paper/Long-time-alcohol-intake-modifies-resistin-and-of-Pravdov%C3%A1-Macho/c8e00b055a3248ff0c29d126983423ea5e0bf86b>>. Acesso em: 01 mar.2019.
- RASOULI, B. et al. Alcohol consumption is associated with reduced risk of Type 2 diabetes and autoimmune diabetes in adults: results from the Nord-Trøndelag health study. **Diabetic Medicine**, Estocolmo, v. 30, n. 1, p.56-64, 13 dez. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22612671>>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- REBELLO, Flávia de Floriani Pozza. Revisão - produção de cerveja. **Revista Agroambiental**, Minas Gerais, p.145-155, dez. 2009. Mensal. Disponível em: <<https://agrogeoambiental.ifsuldeminas.edu.br/index.php/Agrogeoambiental/article/viewFile/224/220>>. Acesso em: 02 mar. 2019.
- RIZZON, Luiz Antenor; DALL'AGNOL, Irineo. **Vinho tinto**. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica, 2007. 45 p. Disponível em: <<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/58590/1/RIZZON-VinhoTinto-2007.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2019.
- SALTIEL, Alan R.; KAHN, C. Ronald. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, Michigan, v. 414, n. 6865, p.799-806, dez. 2001. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/414799a>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/414799a>>. Acesso em: 01 nov. 2018.
- SAMUEL, Varman T.; SHULMAN, Gerald I.. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. **Journal Of Clinical Investigation**, New Haven, v. 126, n. 1, p.12-22, 4 jan. 2016. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci77812>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727229/>>. Acesso em: 13 jan. 2019.

- SANTOS, Maria S. et al. Brain and liver mitochondria isolated from diabetic Goto-Kakizaki rats show different susceptibility to induced oxidative stress. **Diabetes/metabolism Research And Reviews**, Coimbra, v. 17, n. 3, p.223-230, 2001. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.200?sid=nlm%3Apubmed>>. Acesso em: 20 fev. 2019.
- SANTOS, Matheus Sales dos; RIBEIRO, Flávio de Miranda. Cervejas e refrigerantes. São Paulo: CETESB, 2005. Disponível em: <http://www.cetesb.sp.gov.br>. Acesso em 03 mar. 2019.
- SINGHAL, N. S.; LAZAR, M. A.; AHIMA, R. S.. Central Resistin Induces Hepatic Insulin Resistance via Neuropeptide Y. **Journal Of Neuroscience**, Philadelphia, v. 27, n. 47, p.12924-12932, 21 nov. 2007. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/content/27/47/12924/tab-article-info>>. Acesso em: 19 jan. 2019.
- SIQUEIRA, Priscila Becker; BOLINI, Helena Maria André; MACEDO, Gabriela Alves. O processo de fabricação da cerveja e seus efeitos na presença de polifenóis. **Revista Alimentos e Nutrição**, Araraquara, v. 19, n. 4, p.491-498, dez. 2008. Trimestral. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Helena\\_Bolini2/publication/49599952\\_O\\_PROCESSO\\_DE\\_FABRICACAO\\_DA\\_CERVEJA\\_E\\_SEUS\\_EFEITOS\\_NA\\_PRESENCIA\\_DE\\_POLIFENOIS/links/55a3c99608aef8052353f090/O-PROCESSO-DE-FABRICACAO-DA-CERVEJA-E-SEUS-EFEITOS-NA-PRESENCIA-DE-POLIFENOIS.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Helena_Bolini2/publication/49599952_O_PROCESSO_DE_FABRICACAO_DA_CERVEJA_E_SEUS_EFEITOS_NA_PRESENCIA_DE_POLIFENOIS/links/55a3c99608aef8052353f090/O-PROCESSO-DE-FABRICACAO-DA-CERVEJA-E-SEUS-EFEITOS-NA-PRESENCIA-DE-POLIFENOIS.pdf)>. Acesso em: 03 mar. 2019.
- TORRES, Aarón Solís; CASTILLO, María Magdalena Alonso; GARCÍA, Karla Selene López. Prevalencia de consumo de alcohol en personas con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. **Smad, Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drogas**, São Paulo, v. 2, n. 5, p.3-17, ago. 2009. Mensal. Disponível em: <[http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-69762009000200006](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-69762009000200006)>. Acesso em: 27 ago. 2018.
- TRAVERSY, Gregory; CHAPUT, Jean-philippe. Alcohol Consumption and Obesity: An Update. **Current Obesity Reports**, Ottawa, v. 4, n. 1, p.122-130, 8 jan. 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13679-014-0129-4>>. Acesso em: 10 fev. 2019.
- UM, J.-h. et al. AMP-Activated Protein Kinase-Deficient Mice Are Resistant to the Metabolic Effects of Resveratrol. **Diabetes**, Bethesda, v. 59, n. 3, p.554-563, 23 nov. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2828647/>>. Acesso em: 23 mar. 2019.
- VALDES-RAMOS, Roxana et al. Vitamins and Type 2 Diabetes Mellitus. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-drug Targets**, Toluca, v. 15, n. 1, p.54-63, 2 mar. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435229/>>. Acesso em: 19 mar. 2019.
- VECCHIONE, Giulia et al. Ethanol and fatty acids impair lipid homeostasis in an in vitro model of hepatic steatosis. **Food And Chemical Toxicology**, Genova, v. 90,

p.84-94, abr. 2016. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26854922>>. Acesso em: 06 abr. 2019.

WONG, Rachel; HOWE, Peter. Resveratrol Counteracts Insulin Resistance—Potential Role of the Circulation. **Nutrients**, Newcastle, v. 10, n. 9, p.1160-1170, 24 ago. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10091160>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30149556>>. Acesso em: 25 mar. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (Org.). **ALCOHOL CONSUMPTION**. 2010. Disponível em:

<[http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/msb\\_gsr\\_2014\\_3.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_3.pdf)>. Acesso em: 24 ago. 2018.

XU, Elaine et al. Temporal and tissue-specific requirements for T-lymphocyte IL-6 signalling in obesity-associated inflammation and insulin resistance. **Nature Communications**, Cologne, v. 8, p.14803-14823, 3 maio 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms14803>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ncomms14803>>. Acesso em: 15 jan. 2019.

YAMAMOTO, Tetsuya; MORIWAKI, Yuji; TAKAHASHI, Sumio. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). **Clinica Chimica Acta**, Japão, v. 356, n. 1-2, p.35-57, jun. 2005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898105000732?via%3Dihub>>. Acesso em: 10 fev. 2019

YAJIMA, Hiroaki et al. Isohumulones, Bitter Acids Derived from Hops, Activate Both Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\alpha$  and  $\gamma$  and Reduce Insulin Resistance. **Journal Of Biological Chemistry**, Japão, v. 279, n. 32, p.33456-33462, 3 jun. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15178687>>. Acesso em: 17 mar. 2019.

YU, Jason S. L.; CUI, Wei. Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination. **Development**, Londres, v. 143, n. 17, p.3050-3060, 30 ago. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27578176>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

YU, Wei; FU, Yu-cai; WANG, Wei. Cellular and molecular effects of resveratrol in health and disease. **Journal Of Cellular Biochemistry**, Shantou, v. 113, n. 3, p.752-759, 20 jan. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22065601>>. Acesso em: 23 mar. 2019.

YUI, Kazuki; KIYOFUJI, Ayane; OSADA, Kyoichi. Effects of Xanthohumol-rich Extract from the Hop on Fatty Acid Metabolism in Rats Fed a High-fat Diet. **Journal Of Oleo Science**, Tóquio, v. 63, n. 2, p.159-168, 2014. Japan Oil Chemists' Society. <http://dx.doi.org/10.5650/jos.ess13136>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24420065>>. Acesso em: 16 mar. 2019.

ZAKHARI, Samir; LI, Ting-kai. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. **Hepatology**, Washington, Dc, v. 46, n. 6, p.2032-2039, dez. 2007. Disponível em: <<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.22010>>. Acesso em: 01 fev. 2019.