

ASPECTOS GERAIS E ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA QUERCETINA SOBRE AS COMPLICAÇÕES DO DIABETES CAUSADAS PELO ESTRESSE OXIDATIVO

Ângela Maria Pereira Alves¹
Éder Paulo Belato Alves¹
Nilza Cristina Buttow¹
Juliana Vanessa Colombo Martins Perles¹
Jacqueline Nelisis Zanoni¹
Sandra Regina Stabile²

ALVES, A. M. P.; ALVES E. P. B.; BUTTOW, N. C.; PERLES, J. V. C. M.; ZANONI, J. N.; STABILLE, S. R. Aspectos gerais e abordagem terapêutica da quercetina sobre as complicações do diabetes causadas pelo estresse oxidativo. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 14, n. 2, p. 179-186, maio/ago. 2010.

RESUMO: Os flavonóides pertencem à classe de compostos fenólicos, que diferem entre si pela sua estrutura química e características particulares. Frutas, vegetais, grãos, flores, chá e vinho são exemplos de fontes destes compostos. A quercetina é o principal flavonóide presente na dieta humana, sendo a representante mais característica da subclasse flavonol da família dos flavonóides. Desde a sua descoberta, os estudos publicados na literatura científica apontam para o seu papel crucial no combate ao estresse oxidativo, associado a diversas condições patológicas. No *diabetes mellitus* (DM), por exemplo, também tem sido relatada sua eficiência na inibição da enzima aldose redutase que participa da via dos polióis. Nesta contextualização e considerando as graves consequências advindas do DM para a saúde e qualidade de vida, propôs-se neste trabalho uma revisão geral da literatura pertinente, a fim de reunir dados sobre aspectos biológicos e funcionais da quercetina, bem como, sua atuação benéfica nas complicações do diabetes causadas pelo estresse oxidativo.

PALAVRAS-CHAVE: Quercetina; Estresse oxidativo; Diabetes.

GENERAL ASPECTS AND THERAPEUTIC OF QUERCETIN ON THE COMPLICATIONS OF DIABETES CAUSED BY OXIDATIVE STRESS

ABSTRACT: Flavonoids belong to the class of phenolic compounds that differ by their chemical structure and characteristics. Fruits, vegetables, grains, flowers, tea and wine are examples of sources of these compounds. Quercetin is the major flavonoid present in the human diet and it is the most typical representative of the flavonol subclass of the flavonoid family. Since its discovery, studies published in scientific literature point to its crucial role in combating oxidative stress associated with various pathological conditions. In *diabetes mellitus* (DM), for example, it has been also reported the effectiveness in inhibiting aldose reductase enzyme that participates of polyol pathway. In this context and considering the dire consequences of diabetes to health and quality of life, it was proposed in this paper a general review of relevant literature in order to gather data on biological and functional aspects of quercetin and its beneficial role in the complications diabetes caused by oxidative stress.

KEYWORDS: Quercetin; Oxidative stress; Diabetes.

Introdução

A quercetina foi identificada pela primeira vez como vitamina P e, juntamente com a vitamina C, teve sua ação comprovada na manutenção da resistência e da integridade da parede dos capilares sanguíneos. Subsequentemente, diversos registros atestaram sobre as propriedades farmacológicas da quercetina que a faz atuar de forma benéfica sobre os sistemas biológicos. Foram relatadas atividades antihipertensiva, antiarítmica, hipocolesterolêmica, antihepatotoxicidade, anticarcinogênica (FORMICA; REGELSON, 1995), antiviral, antiulcerogênica, antitrombótica, anti-isquêmica, anti-inflamatória, antialérgica (INAL; KAHRAMAN, 2000; SHIRAI et al., 2002) e antioxidante (FORMICA; REGELSON, 1995).

As propriedades antioxidantes da quercetina são atribuídas à sua capacidade de atuar como inibi-

dora das enzimas ciclooxygenase e lipooxygenase que estão envolvidas na síntese de eicosanóides a partir do ácido araquidônico (FORMICA; REGELSON, 1995; INAL; KAHRAMAN, 2000); varredora dos ânions superóxido, oxigênio singleto e radicais hidroxila, prevenindo a peroxidação lipídica (HOLLMAN et al., 1997) e atua como agente quelador de íons dos metais de transição como o ferro e o cobre (MOREL et al., 1993; FORMICA; REGELSON, 1995) impedindo que estes catalisem reações formadoras de radicais livres (RIGO; GUTERRES, 2002).

O estresse oxidativo elenca os mecanismos envolvidos no surgimento das complicações causadas pelo *diabetes mellitus* (DM). Dentre estas complicações estão a nefropatia, retinopatia e neuropatia diabética. O estresse oxidativo resultante do desequilíbrio entre a produção de oxidantes e o respectivo sistema de defesa do organismo (ABUJA; ALBERTINI, 2001), leva ao aumento de moléculas reativas

¹Docentes da Universidade Estadual de Maringá

²Docente da Universidade Paranaense de Paranavaí

Endereço: Ângela Maria Pereira Alves. Rua Campos Sales, nº 252. Apto. 601. Zona 07, 87020-080 Maringá-PR. angela.01.com@gmail.com

ao oxigênio (radicais livres) dentro das células (PARTHIBAN et al., 1995; OBROSOVA et al., 2002).

As espécies radicalares podem danificar membranas ou partes internas das células, modificar proteínas de longa vida, como o colágeno e elastina, ou provocar alterações graves nos ácidos nucleicos. Nas membranas o ataque radicalar provoca peroxidação lipídica em ácidos graxos insaturados (alvos preferenciais). Nas proteínas, altera a estrutura terciária e provoca perda da função, fragmentação e ligações cruzadas. No DNA, os radicais livres induzem modificações que, na maioria das vezes, são corrigidas pelo mecanismo de reparo. Quando esses mecanismos não são suficientes, ocorrem alterações no DNA levando a mutações (GUTTERIDGE; HALLIWELL, 1992).

Particularmente na neuropatia e em outras complicações características do DM, o estresse oxidativo é intensificado pela redução nos níveis das enzimas que participam do sistema de defesa antioxidante como, por exemplo, superóxido dismutase (PARTHIBAN et al., 1995), glutathione peroxidase, glutathione reductase e catalase (OBROSOVA et al., 2002) e, também, pela redução nos níveis de antioxidantes como o ácido ascórbico (YOUNG; TORNEY; TRIMBLE, 1992), glutathione e vitamina E (LEE; CHUNG, 1999).

Outro mecanismo potencial para o aumento do estresse oxidativo no DM é o aumento desproporcional da formação de radicais livres em decorrência da oxidação da glicose; da glicação não enzimática das proteínas e subsequente degradação oxidativa das proteínas glicadas (MARITIM et al., 2003); da micro e macroangiopatia relacionada à hipóxia; de alterações nos níveis de mediadores inflamatórios e na atividade da via do poliol (KSI AZEK; WISNIEWSKA, 2001; DAVISON et al., 2002). Deste modo, antioxidantes que reduzem o estresse oxidativo e/ou inibem a aldose redutase, podem ser relevantes no tratamento das complicações decorrentes do diabetes.

Considerando os dados compilados na literatura sobre a quercetina que reportam desde a sua farmacocinética, até a relação entre sua estrutura química e as suas atividades biológicas; o presente estudo objetiva fazer uma revisão da literatura acerca dos aspectos gerais e da abordagem terapêutica da quercetina sobre as complicações do diabetes causadas pelo estresse oxidativo.

Desenvolvimento

Estrutura química e fonte alimentar

A quercetina (3,5,7,3', 4'-pentaxidroxiflavona) é a principal representante da subclasse flavonol da família dos flavonóides. Esses compostos fenólicos antioxidantes são encontrados amplamente em frutas, folhas de vegetais e o seu consumo diário estimado varia entre 50 e 500 mg (DESCHNER et al., 1991; NIJVELDT et al., 2001). A concentração deste antioxidante é relevante em alimentos como a cebola, brócolis, maçã, cereja; e em bebidas, tais como o chá e vinho tinto (FORMICA; REGELSON, 1995; HOLLMAN et al., 1997; INAL; KAHRAMAN, 2000; CORNISH; WILLIAMSON; SANDERSON, 2002; KAHRAMAN et al., 2003). Entre os diferentes tipos de flavonóides presentes nas plantas, o flavonol quercetina é o mais abundante (CERMAK; FÖLMEYER; WOLFFRAM, 1998).

Os flavonóides consistem de uma estrutura com três anéis (A, C e B) com um esqueleto carbônico $C_6 - C_3 - C_6$ (Figura 01). O primeiro anel "A" é aromático, o segundo anel "C" é um anel heterocíclico ligado a um oxigênio e ligado por meio de uma ligação C-C ao terceiro anel aromático "B" (FORMICA; REGELSON, 1995; STRACK, 1997; PETERSON; DWYER, 1998). A estrutura básica dos flavonóides, permite a possibilidade de substituições nos anéis benzênicos A e B, tais como hidroxilação, glicosilação, metilação, sulfatação e glicuronidação (HOLLMAN, 1997; HOLLMAN; KATAN, 1998; PETERSON; DWYER, 1998).

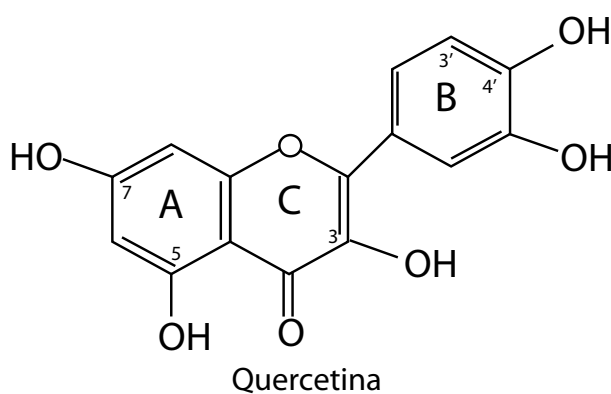


Figura 1: Estrutura química da quercetina.

Na dieta, a quercetina é frequentemente encontrada como β -glicosídeo, ou seja, com um açúcar ligado na posição 3 do anel C (FORMICA; REGELSON, 1995; DAY et al., 1998; YAMAMOTO et al., 1999). No entanto, a quercetina pode ser encontrada sem a molécula de açúcar ligada, e neste caso é refe-

rida como aglicona. A natureza da glicosilação é conhecida por influenciar a eficiência de sua absorção (CRESPY et al., 1999).

Solubilidade e estabilidade

As triagens clínicas que exploram os diferentes planos de administração da quercetina são dificultadas devido à sua extrema insolubilidade em água, bem como seu metabolismo e excreção rápidos, os quais resultam em baixa biodisponibilidade. Entretanto, a síntese de pró-fármacos utilizando aminoácidos ligados ao anel B da quercetina via ligação carbamato tem permitido relevante aumento da sua solubilidade em água (KIM et al., 2009), melhorando suas propriedades farmacocinéticas.

Em relação à estabilidade, Moon et al. (2008) chamam a atenção para o cuidado durante o processamento das amostras devido à estabilidade limitada da quercetina aglicona observada nas seguintes condições: no plasma, em acetoneitrila e em água à temperatura ambiente. Neste estudo, os autores observaram instabilidade da quercetina em diferentes valores de pH (pH 2,7, 7 e 10) e temperatura (4°C e -20°C), a qual foi atribuída à instabilidade da estrutura do anel central da quercetina, resultando em fragmentação do mesmo. No entanto, em condições ácidas, a quercetina mostrou-se mais estável.

Absorção, metabolismo e biodisponibilidade

Os mecanismos de absorção e metabolismo da quercetina glicosídica ainda não estão bem estabelecidos; porém diversas pesquisas continuam sendo realizadas na tentativa de elucidá-los. Estudo com voluntários humanos ileostomizados mostrou que 52% da quercetina glicosídica já é absorvida no intestino delgado e sua absorção ultrapassa a da aglicona que é em torno de 24%. (HOLLMAN et al., 1995). Estudos como este, revelam dados contraditórios à teoria de que os glicosídeos por terem natureza hidrofílica e alto peso molecular, tem sua absorção prejudicada pelo intestino delgado, e que a clivagem da ligação β -glicosídica ocorre apenas no intestino grosso, quando a microflora presente entra em ação.

Day et al. (2000), sugerem que a quercetina glicosídica pode ser deslocada através do epitélio do intestino delgado por transporte ativo ou ser absorvida somente após deglicosilação no lúmen pela ação da lactase florizina hidrolase que a degrada em sua forma aglicona. Já para Crespy et al. (2001), a hidrólise prévia dos glicosídeos é necessária para que possa ocorrer o transporte através do epitélio intestinal;

enquanto Gee et al. (2000) afirmam que a deglicosilação e glicuronidação ocorrem durante a passagem através do epitélio.

No colo, a absorção da quercetina glicosídica ocorre após a hidrólise pela microflora residente, porém se a quercetina for absorvida intacta, a deglicosilação pode ser efetuada pela β -glicosidase citosólica presente nos enterócitos (HOLLMAN et al., 1997; DAY et al., 2000).

Em seres humanos, após a ingestão periódica de quercetina glicosilada proveniente de cebolas, os metabólitos conjugados acumularam-se no plasma (MANACH et al., 1998, MOON et al., 2000). O nível plasmático máximo de quercetina foi observado 8 horas após a administração da aglicona (SHIMOI et al., 2003).

Após a absorção, a quercetina pode ser metabolizada no intestino delgado, colo, fígado e rins (HOLLMAN; KATAN, 1998). A etapa subsequente de sua metabolização é a conjugação. A quercetina pode conjugar-se com o ácido glicurônico ou com o ácido sulfúrico (ADER; WESSMANN; WOLFFRAM, 2000). Este processo melhora a solubilidade da quercetina em água, podendo facilitar a sua eliminação (MORAND et al., 1998). Além da conjugação, a quercetina também pode ser extensivamente metilada no fígado pela ação da O-metiltransferase (MANACH et al., 1999). A extensiva O-metilação da quercetina, em adição a outras reações de conjugação para formar glicuronídeos e sulfatos, podem ser as principais causas para a falta de toxicidade destes compostos (ZHU; EZELL; LIEHR, 1994; MORAND et al., 1998).

A distribuição tecidual após suplementação com quercetina, mostrou grande acúmulo do flavonóide e seus metabólitos nos pulmões de ratos e fígado e rins de porcos (DE BOER et al., 2005). Há evidências de que o tempo de meia vida dos metabólitos de quercetina é elevado e varia entre 11 a 28 horas. Isto indica que sob condições de suplementação repetida; níveis plasmáticos consideráveis são atingidos (HOLLMAN et al., 1997; MANACH; MAZUR; SCALBERT, 2005).

Efeitos da quercetina sobre as complicações do DM causadas pelo estresse oxidativo

Múltiplas estratégias terapêuticas têm demonstrado que o tratamento com antioxidantes como a quercetina previne a formação ou neutraliza as espécies radiculares oriundas do estresse oxidativo, minimizando ou evitando as complicações características do DM (CAMERON; COTTER, 1999; SHIRPOOR

et al., 2007).

É crescente a consciência de que os radicais livres podem ter uma importância especial nas complicações micro e macrovasculares do diabetes. No estado pré-diabético, é notado um nível antioxidativo anormal devido à tolerância prejudicada à glicose, podendo contribuir para o aumento do risco de doenças coronárias em pacientes nesta condição. A diminuição da peroxidação lipídica e o aumento do nível antioxidativo por meio de uma suplementação alimentar pode ser um mecanismo auxiliar na prevenção das complicações diabéticas (LEAN et al., 1999).

Os efeitos da quercetina têm sido extensivamente pesquisados em condições de DM e nas complicações causadas pelo estresse oxidativo, tanto *in vivo* como *in vitro*. Em ratos com diabetes induzido pela droga estreptozotocina, o tratamento com quercetina reverteu a concentração de glutathione oxidada no cérebro e a atividade da peroxidase hepática (SANDERS; RAUSCHER; WATKINS, 2001). Coldiron; Sanders; Watkins (2002), realizaram um estudo para verificar se o tratamento subagudo com os antioxidantes combinados quercetina e coenzima Q₁₀, na dosagem de 10 mg/Kg/dia, via intraperitoneal, por quatorze dias, afetava a atividade das enzimas antioxidantes em ratos normais e diabéticos induzidos por estreptozotocina. Para tal estudo, utilizaram tecidos retirados do fígado, rim, coração e cérebro, onde determinaram as atividades da catalase, glutathione redutase, glutathione peroxidase, superóxido dismutase e as concentrações de glutathione reduzida e oxidada. No fígado dos ratos diabéticos, observaram uma diminuição significativa das atividades das enzimas superóxido dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reduzida e oxidada, e esses efeitos não foram revertidos quando os antioxidantes foram administrados. Nos rins dos ratos diabéticos, a atividade da glutathione peroxidase aumentou quando comparada com os de ratos normais e também neste caso o tratamento com os antioxidantes não retornou a atividade da enzima. No coração dos ratos diabéticos, a atividade da catalase aumentou e ela foi restaurada a níveis normais após o efeito combinado de quercetina e coenzima Q₁₀. Já a superóxido dismutase cardíaca teve uma atividade menor em ratos tratados com quercetina e coenzima Q₁₀. No entanto, os resultados sugerem que a quercetina pode ser eficaz em reverter alguns efeitos do diabetes, porém a combinação de quercetina e coenzima Q₁₀ não aumenta esta eficácia.

Já está bem estabelecido que o estresse oxidativo é um dos principais mecanismos patofisioló-

gicos envolvido no desenvolvimento da nefropatia diabética. Com este intuito, Muragundla; Chopra, (2004) examinaram o efeito antioxidante da quercetina (10 mg/kg de peso corporal) sobre a função renal e o estresse oxidativo em ratos; quatro semanas após a indução do diabetes por estreptozotocina. O tratamento com quercetina nos ratos diabéticos apontou para melhora na depuração da ureia e creatinina, redução do estresse oxidativo, aumento de GSH e das atividades das enzimas antioxidantes chaves. Além disso, houve redução da formação do malondialdeído do tecido renal. Os autores sugeriram que a quercetina poderia ser utilizada como um suplemento da dieta a fim de prevenir ou tratar as complicações do diabetes.

Uma das atividades antioxidantes particularmente apreciada da quercetina é a sua notável proteção contra a oxidação das lipoproteínas de baixo peso molecular (LDL) que são importantes na patogênese da aterosclerose (LEAN et al., 1999). A incidência de aterosclerose é aumentada no DM (TEXON, 1976) e caracteriza-se como uma resposta biológica dos vasos às forças geradas pelo fluxo sanguíneo, com espessamento difuso da túnica íntima dos vasos. O espessamento é composto de uma mescla de depósitos gordurosos, tecido fibroso proliferado, músculo liso e derivados de sangue incorporados. Pode afetar as artérias de grande e médio calibres, com lesões que se tornam menos severas e menos numerosas à medida que as artérias menores vão sendo atingidas e desaparecendo inteiramente nas arteríolas (ANDERSON; KISSANE, 1982).

A proteção exibida pela quercetina sobre os níveis séricos de colesterol total, LDL, HDL e triglicérides também foi constatada por Fernandes et al. (2004) ao suplementar ratos diabéticos durante 30 dias com quercetina na dosagem de 50mg/Kg de peso corporal. Neste estudo observaram elevação da taxa de HDL e redução dos níveis de LDL, de colesterol total e de triglicérides. Os autores inferiram que a quercetina foi capaz de influir sobre o metabolismo lipídico, amenizando o risco de desenvolvimento de doenças vasculares.

O elevado nível do estresse oxidativo decorrente do estado diabético também pode ser refletido em alterações no desenvolvimento embrionário e fetal durante a gravidez. Damasceno et al (2002), realizaram um estudo para determinar as repercussões do diabetes sobre o sistema de defesa contra o estresse oxidativo em ratas prenhas com diabetes induzido por estreptozotocina. Com este intuito, avaliaram a incidência de fetos malformados, os parâmetros bioquímicos e a atividade do sistema antioxidante. Os

resultados revelaram que as complicações diabéticas podem ser um fator contribuinte para os danos causados ao conceito, levando à morte embrionária ou a malformações no feto. Os resultados sugerem que o uso de antioxidantes no tratamento de mulheres portadoras de DM pode ser importante na prevenção das malformações congênitas.

Outra complicação relevante do estado diabético é a catarata. O acúmulo dos polióis dentro do cristalino é um dos mecanismos envolvidos na formação da mesma. No diabetes, a glicose encontra-se em concentrações elevadas no humor aquoso e pode difundir-se passivamente para o interior do cristalino, sendo convertida pela ação da enzima aldose redutase a sorbitol e, posteriormente, pela sorbitol desidrogenase à frutose, gerando um gradiente osmótico (HEAD, 2001). Em estudos com animais diabéticos, a quercetina preveniu ou diminuiu a opacidade do cristalino ao inibir a formação de peróxido de hidrogênio (CORNISH; WILLIAMSON; SANDERSON, 2002), e as reações da aldose redutase que resultavam na formação de sorbitol (FORMICA; REGELSON, 1995), evitando, desta maneira, a formação da catarata.

De modo semelhante, o dano neuronal relacionado às alterações diabéticas decorrentes do acúmulo de sorbitol (VINSON et al, 1989; CUNNINGHAM, 1998) pode ser melhorado pela suplementação com quercetina. Entre os flavonóides, a quercetina é um dos mais potentes inibidores da enzima aldose redutase (HAVSTEEN, 1983; HEAD, 2001). Portanto, se as neuropatias estão relacionadas com alterações metabólicas das células nervosas desencadeadas pelo aumento da concentração do sorbitol e a consequente diminuição do mioinositol, entre outros fatores, é de se esperar que substâncias que apresentem propriedades que evitem a metabolização da glicose à sorbitol, como os inibidores da aldose redutase, possam contribuir para a prevenção dos processos degenerativos neuronais característicos das neuropatias.

Dosagem/Toxicidade

A toxicidade dos flavonóides é bastante reduzida em animais (HAVSTEEN, 1983). Este aspecto foi confirmado nas diversas literaturas, nas quais são apontadas variações na posologia da quercetina, variando essa de 10 a 500mg/Kg de peso corporal, sem relatos de possíveis efeitos tóxicos. No entanto, estudos realizados com ratos, demonstraram que a administração de quercetina em dosagens acima de 500mg/kg de peso corporal, gerou compostos mutagênicos excretados na urina e fezes em níveis detec-

táveis (CREBELLI et al., 1987); e em longos períodos de administração, observou-se o aparecimento de lesões neoplásicas renais (DUNNICK; HAILEY 1992).

Embora o emprego da quercetina aponte para efeitos benéficos em vários tipos de disfunções orgânicas, são necessários mais estudos a fim de se determinar doses mais precisas para evitar os possíveis efeitos colaterais que se manifestam com sua administração.

Considerações Finais

A utilização de antioxidantes tem demonstrado importante papel como adjuvante na terapia e profilaxia do diabetes. Sua atuação previne os danos provocados pelos radicais livres e as espécies reativas ao oxigênio. A quercetina é um flavonóide encontrado em diversos alimentos, e tem ação antioxidante comprovada em vários estados patológicos. No entanto, deve-se levar em consideração a forma que a suplementação será conduzida, pois embora a vasta literatura sinalize raros efeitos tóxicos, muitos efeitos deste componente ainda permanecem obscuros em vários tecidos ou órgãos.

Referências

ABUJA, P. M.; ALBERTINI, R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. **Clinica Chimica Acta**. v. 306, p. 1-17, 2001.

ADER, P.; WESSMANN, A.; WOLFFRAM, S. Bioavailability and metabolism of the flavonoid quercetin in the pig. **Free Radical Biol. Med.** v. 28, n. 7, p. 1056-1067, 2000.

ANDERSON, W. A. D.; KISSANE, J. M. **Patologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982. p. 704-730.

CAMERON, N. E.; COTTER, M. A. Effects of antioxidants on nerve and vascular dysfunction in experimental diabetes. **Diabetes Res. Clin. Pract.** v. 45, n. 2-3, p. 137-146, 1999.

CREBELLI, R. et al. Urinary and faecal mutagenicity in sprague-dawley rats dosed with the food mutagens quercetin and rutin. **Fd. Chem. Toxic.** v. 25, n. 1, p. 9-15, 1987.

CERMAK, R.; FÖLMEER, U.; WOLFFRAM,

- S. Dietary flavonol quercetin induces chloride secretion in rat colon. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.** v. 275, p. 1166-1172, 1998.
- COLDIRON, A. D. J. R.; SANDERS, R. A.; WATKINS, J. B. Effects of combined quercetin and coenzyme Q(10) treatment on oxidative stress in normal and diabetic rats. **J. Biochem Mol Toxicol.** v. 16, n. 4, p. 197-202, 2002.
- CORNISH, K. M.; WILLIAMSON, G.; SANDERSON, J. Quercetin metabolism in the lens: role in inhibition of hydrogen peroxide induced cataract. **Free Radic Biol Med.** v. 33, n. 1, p. 63-70, 2002.
- CRESPY, V. et al. Part of quercetin absorbed in the small intestine is conjugated and further secreted in the intestinal lumen. **Am. J. Physiol.** Bethesda, v. 277, p. 120-126, 1999.
- CRESPY, V. et al. Comparison of the intestinal absorption of quercetin, phloretin and their glucosides in rats. **Journal Nutrition**, v. 131, n. 8, p. 2109-2114, 2001.
- CUNNINGHAM, J. J. The glucose/insulin system and vitamin C: implications in insulin-dependent diabetes mellitus. **J. Am. Coll. Nutr.** v. 17, p. 105-108, 1998.
- DAMASCENO, D. C. et al. Oxidative stress and diabetes in pregnant rats. **Animal Reproduction Science.** v. 72, p.135-144, 2002.
- DAVISON, G. W. et al. Exercise, free radicals, and lipid peroxidation in type I diabetes mellitus. **Free Radical Biology.** v. 33, p. 1543-1551, 2002.
- DAY, A. J. et al. Deglycosilation of flavonoid and isoflavonoid glycosides by human small intestine and liver β -glucosidase activity. **FEBS Letters**, v. 436, p. 71-75, 1998.
- DAY, A. J. et al. Conjugation position of quercetin glucuronides and effect on biological activity. **Free Rad Biol Med.** v. 29, n. 12, p. 1234-1243, 2000.
- DE BOER, V. C. et al. Tissue distribution of quercetin in rats and pigs. **J. Nutr.** v. 135, n. 7, p. 1718-1725, 2005.
- DESCHNER, E. E. et al. Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia. **Carcinogenesis**, v. 7, p. 1193-1196, 1991.
- DUNNICK, J. K.; HAILEY, J. R. Toxicity and carcinogenicity studies of quercetin, a natural component of food. **Fundamental and Applied Toxicology**, v. 19, p. 423-431, 1992.
- FERNANDES, A. A. H. et al. Efeitos da quercetina sobre os parâmetros bioquímicos séricos e teciduais no diabetes mellitus tipo 1. **Diab Clín.** v. 1, p. 48-52, 2004.
- FORMICA, J. V.; REGELSON, W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. **Fd. Chem. Toxic.** v. 33, p. 1061-1080, 1995.
- GEE, J. M. et al. Intestinal transport of quercetin glycosides in rats involves both deglycosilation and interaction with the hexose transport pathway. **Journal Nutrition.** v. 130, n. 11, p. 2765-2771, 2000.
- GUTTERIDGE, J. M.; HALLIWELL, B. Comments on review of free radicals in biology and medicine. **Free Radic Biol Méd.** v. 12, n. 1, p. 93-95, 1992.
- HAVSTEEN, B. Flavonóids, a class of natural products of high pharmacological potency. **Biochemical Pharmacology**, v. 32, p. 1141-1148, 1983.
- HEAD, K. A. Natural therapies for ocular disorders, part two: cataracts and glaucoma. **Altern. Med. Rev.** v. 6, p. 141-166, 2001.
- HOLLMAN, P. C. H. et al. Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 62, p. 1276-1282, 1995.
- HOLLMAN, P. C. H.; KATAN, M. B. Absorption, metabolism and health effects of the dietary flavonoids in man. **Biomed & Pharmacother.** v. 51, p. 305-310, 1997.
- HOLLMAN, P. C. H. et al. Bioavailability of the dietary antioxidant flavonol quercetin in man. **Cancer Letters**, v. 114, p. 139-140, 1997.
- HOLLMAN, P. C. H.; KATAN, M. B.

Bioavailability and health effects of the dietary flavonoids in man. **Arch. Toxicology Suppl.** v. 20, p. 237-248, 1998.

INAL, M. E.; KAHRAMAN, A. The protective effect of flavonol quercetin against ultraviolet a induced oxidative stress in rats. **Toxicology**, v. 154, p. 21-29, 2000.

KAHRAMAN, A. et al. The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions. **Toxicology**, v. 183, p. 133-142, 2003.

KSIAZEK, K.; WISNIEWSKA, J. The role of glucose and reactive oxygen species in the development of vascular complications of diabetes mellitus. **Przegl Lek**, v. 58, p. 915-918, 2001.

KIM, M. K. et al. In vitro solubility, stability and permeability of novel quercetin-amino acid conjugates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 1164-1171, 2009.

LEAN, M. E. J. et al. Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA. **Diabetes**, v. 48, p. 176-181, 1999.

LEE, A. Y. W.; CHUNG, S. S. M. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. **The FASEB Journal**, v. 13, p. 23-30, 1999.

MANACH, C. et al. Quercetin is recovered in human plasma as conjugated derivatives which retain antioxidant properties. **FEBS Lett.** v. 426, n. 3, p. 331-336, 1998.

MANACH, C. et al. Comparison of the bioavailability of quercetin and catechin in rats. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 27, p. 1259-1266, 1999.

MANACH, C.; MAZUR, A.; SCALBERT, A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. **Curr Opens Lipidol.** v. 16, n. 1, p. 77-84, 2005.

MARITIM, A. et al. Effects of pycnogenol treatment on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. **Mol Toxicol.** v. 17, p. 193-199, 2003.

MOON, J. H. et al. Accumulation of quercetin conjugates in blood plasma after the short-term ingestion of onion by women. **Am. J. Physiol.** v. 279, p. 461-467, 2000.

MOON, J. A. et al. Quercetin pharmacokinetics in humans. **Biopharm. Drug Dispos.** v. 29, p. 205-217, 2008.

MORAND, C. et al. Part of quercetin absorbed in the small intestine is conjugated and further secreted in the intestine lumen. **American Physiological Society**, v. 277, p. 120-126, 1998.

MOREL, I. et al. Antioxidant and iron-chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin and diosmetin on iron-loaded rat hepatocyte cultures. **Biochem Pharmacol.** v. 45, n. 1, p. 13-19, 1993.

MURAGUNDLA, A.; CHOPRA, K. Quercetin, an anti-oxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 31, p. 244-248, 2004.

NIJVELDT, R. J et al. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 74, p. 418-425, 2001.

OBROSOVA, I. G. et al. Na aldose reductase inhibitor reverses early diabetes-induced changes in peripheral nerve function, metabolism, and antioxidative defense. **Faseb J.** v. 16, p. 123-125, 2002.

PARTHIBAN, A. et al. Oxidative stress and the development of diabetic complications-antioxidants and lipid peroxidation in erythrocytes and cell membrane. **Cell Biol Intern.** v. 19, p. 987-993, 1995.

PETERSON, J.; DWYER, J. Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity. **Nutrition Research.** v. 18, n. 12, 1995-2018, 1998.

RIGO, A.; GUTERRES, S. S. O potencial antioxidante de vegetais no combate ao envelhecimento cutâneo. **Infarma.** v. 14, p. 69-73, 2002.

SANDERS, R. A.; RAUSCHER, F. M.; WATKINS, J. B. Effects of quercetin on antioxidant defense in

streptozotocin-induced diabetic rats. **J. Biochem Mol Toxicol.** v. 15, p. 143-149, 2001.

SHIMOI, K. et al. Absorption na urinary excretion of quercetin, rutin and a-G-rutin, a water soluble flavonoid, in rats. **J. Agric. Food Chem.** v. 51, p. 2785-2789, 2003.

SHIRAI, M. et al. Effect of quercetin and its conjugated metabolite on the hydrogen peroxide-induced intracellular production of reactive oxygen species in mouse fibroblasts. **Biotechnol Biochem.** v. 66, p. 1015-1021, 2002.

SHIRPOOR, A. et al. Effect of vitamin E on oxidative stress status in small intestine of diabetic rat. **World J Gastroenterol.** v. 13, n. 32, p. 4340-4344, 2007.

STRACK, D. Phenolic metabolism. In: DEY, P. M.; HARBONE, J. B. **Plant biochemistry.** Academic Press, Inc., United States of America, 1997. p. 387-416.

TEXON, M. The hemodynamic basis of atherosclerosis, further observations: the bifurcation lesion. **Bull. N. Y. Acad. Med.** v. 52, p. 187-200, 1976.

VINSON, J. A. et al. In vitro and in vivo reduction of erythrocyte sorbitol by ascorbic acid. **Diabetes,** v. 38, p. 1036-1041, 1989.

YAMAMOTO, N.; MOON, J. H.; TSUSHIDA, T. et al. Inhibitory effect of quercetin metabolites and their related derivatives on copper ion-induced lipid peroxidation in human low-density lipoprotein. **Archives of Biochemistry and Biophysics,** v. 372, n. 15, p. 347-354, 1999.

YOUNG, I. S.; TORNEY, J. J.; TRIMBLE, E. R. The effect os ascorbate supplementation on oxidative stress in the streptozotocin diabetic rat. **Free Radical Biology & Medicine,** v. 13, p. 41-46, 1992.

ZHU, B. T.; EZELL, E. L.; LIEHR, J. G. Catechol-*O*-methyl transferase catalysed rapid *O*-methylation of mutagenic flavonoids. Metabolic inactivation as a possible reason for their lack of carcinogenicity in vivo. **Journal of Biological Chemistry,** v. 269, p. 292-299, 1994.

Recebido em: 02/09/2010

Aceito em: 21/12/2011

Received on: 02/09/2010

Accepted on: 21/12/2011