

**Efeito do extrato de cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal) sobre enzimas chaves relacionadas à diabetes e à obesidade - um ensaio *in vitro*.**

**RESUMO**

O cubiu é um importante recurso para a população amazônica, sendo usado popularmente como medicamento natural para o controle da glicemia e colesterol séricos. Testes de inibição de enzimas que participam do metabolismo dos carboidratos e lipídeos foram feitos utilizando o método indireto fluorimétrico. Os extratos de cubiu hidroetanólico (ECHE), aquoso (ECA), metanólico (ECM) e hidrometanólico (ECHM) inibiram a enzima  $\alpha$ -glicosidase ( $CI_{50}=6,44\pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ ,  $8,2\pm 0,9 \mu\text{g/mL}$ ,  $7,8\pm 0,4 \mu\text{g/mL}$  e  $6,4\pm 0,3 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente). Não foram observados resultados inibitórios sobre a enzima  $\alpha$ -amilase, no entanto, o extrato aquoso e metanólico inibiram a lipase, ( $35,3\pm 15,3\%$  e  $44,8\pm 8,3\%$ , respectivamente). O uso popular do fruto no tratamento da saúde pode ser em decorrência desses achados, no entanto, outras propriedades do cubiu, como seu alto teor de fibras e suas propriedades antioxidantes pode também estar relacionado à suas propriedades benéficas, dando abertura para futuros estudos em relação a esse uso.

Palavras-chave: extrato, inibição enzimática, cubiu, tratamento fitoterápico.

**INTRODUÇÃO**

O cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal) é um valioso recurso para a população amazônica devido ao seu valor nutricional, por ser usado como fitoterápico e também por ser útil como cosmético (Silva Filho *et al.* 2005). A população ainda utiliza o cubiu como medicamento natural na contenção do prurido da pele e para o alcance dos níveis normais do colesterol, glicose e ácido úrico. Economicamente o cubiu tem se mostrado uma importante matéria-prima para a agroindústria, pois a planta é de cultivo fácil produzindo uma grande quantidade de frutos e podendo alcançar a marca de 100 toneladas por hectare (Silva Filho *et al.* 1997).

Ademais, o fruto também apresenta macromelementos como o ferro, cobalto, zinco, crômio, cálcio, potássio, magnésio e sódio (Yuyama *et al.* 2007). Fato relevante,

pois o consumo de macronutrientes na alimentação é um fator determinante no equilíbrio energético e na manutenção da massa corporal saudável (Hermsdorff *et al.* 2007).

Além desses macroelementos, o cubiu possui em sua composição a niacina, ácido cítrico e pectina – fibra alimentar (Silva Filho *et al.* 1997). A pectina possui a capacidade de retardar o esvaziamento gástrico aumentando a sensação de saciedade (Yuyama *et al.* 2002). Segundo Eufrásio *et al.* (2009), as fibras resistem à ação do sistema digestório, possuindo funções como regularização do trânsito intestinal e controle da glicemia. Nesse contexto, trabalhos mostram que o consumo na dieta alimentar de fibras solúveis em água, como a pectina, reduzem os níveis de colesterol sérico e hepático (Piedade e Canniatti-Brazaca 2003). Além da fibra alimentar, o cubiu possui baixas concentrações de carboidratos e lipídios, possuindo também um baixo valor energético (Yuyama *et al.* 2007).

Em conjunto, todas essas características citadas oferecem ao cubiu uma opção para guiar a alimentação de pessoas com sobrepeso e obesidade e também para aqueles que necessitam reduzir a ingestão calórica por outra necessidade (Yuyama *et al.* 2007).

Além da ingestão de alimentos o que pode ser alterado para colaborar com o tratamento da obesidade, e outras comorbidades, é influenciar na absorção dos nutrientes. Para a adequada absorção e digestão dos alimentos, o sistema digestório possui glândulas complexas associadas, como as glândulas salivares, o fígado e o pâncreas, que produzem secreções, liberando enzimas para a digestão e emulsificação dos alimentos (Guyton e Hall 2006). Entre uma gama de enzimas produzidas pelas três estruturas citadas, tem-se a  $\alpha$ -amilase, a lipase e a  $\alpha$ -glicosidade, enzimas que serão avaliadas no presente estudo.

Uma das formas importantes no tratamento da obesidade inclui o desenvolvimento de inibidores enzimáticos, diminuindo a ingestão de energia por meio de mecanismos gastrintestinais, sem alteração nas ações do sistema nervoso central. A inibição da lipase pancreática é uma forma amplamente difundida e estudada para estabelecer a eficiência da fitoterapia no tratamento da antiobesidade (Souza *et al.* 2012).

Segundo Faria *et al.*, (2010), o orlistate e o cetilistate são drogas inibidoras das lipases pancreáticas e gastrointestinais, as quais induzem um saldo energético negativo ao inibir a quebra dos triglicerídeos ingeridos na alimentação, reduzindo a absorção de monoglicerídeos e ácidos graxos, auxiliando no tratamento da obesidade. E segundo Boniglia, *et al.*, (2008) existe uma variedade de preparações vegetais para o tratamento da obesidade, tendo como objetivo a diminuição da absorção de gordura pelo trato gastrointestinal.

Já inibidores das  $\alpha$ -glicosidases (acarbose e miglitol, por exemplo) são agentes utilizados no tratamento do diabetes *mellitus* (DM) (Melo e Carvalho, 2006). Esses inibidores das glicosidases retardam a absorção de carboidratos e seu efeito é na glicemia pós-prandial (Wannmacher 2005).

Assim como relatam Krentz e Bailey (2005), o método de ação de muitas drogas disponíveis comercialmente para o tratamento de pacientes que possuem DM não dependente de insulina, é a inibição das enzimas pancreáticas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glucosidase.

Portanto, medicamentos sintéticos ou fitoterápicos, inibidores das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glucosidase, são utilizados para a manutenção dos níveis normais da glicemia tanto em pessoas com DM tipo 2 assim como em indivíduos com obesidade e/ou hipertensão, por meio da diminuição da quebra do amido e também da diminuição

da absorção de glicose (Kwon *et al.* 2006). A inibição em longo prazo da  $\alpha$ -amilase é utilizada isoladamente no tratamento da obesidade (Koike 2005).

Apesar do amplo uso de drogas inibidoras dessas enzimas, as mesmas têm importantes efeitos colaterais como distensão abdominal, flatulência, meteorismo e graves quadros de diarreia causados pela inibição excessiva da  $\alpha$ -amilase. Esse amplo quadro de efeitos adversos acarreta a busca de inibidores a partir de fontes naturais com grande atividade inibitória da  $\alpha$ -glicosidade e leves efeitos da atividade da  $\alpha$ -amilase (Adamson e Ganiyu 2012).

A partir disso, o presente estudo corrobora com outros estudos recentes, na procura de alternativas coadjuvantes para o tratamento de doenças em destaque na sociedade atual, como obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2, tendo como objetivo a avaliação do efeito do extrato do cubiu em relação às enzimas supracitadas.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Os extratos de cubiu aquoso (ECA), metanólico (ECM), hidrometanólico (ECHM) e hidroetanólico (ECHE), prontos, foram gentilmente cedidos pela orientadora do projeto, professora Dra. Denise Moraes Lopes Galeno e partir da aquisição dos mesmos, os testes foram iniciados.

Os testes de inibição enzimática foram realizados em microplacas de fundo chato (Global Trade) com 96 poços e a leitura efetuada em Leitor de Microplaca (DTX 800, Multimode Detector, Beckman Coulter), por meio de um método indireto fluorimétrico. Todos os testes foram realizados em triplicata. A partir dos resultados de porcentagem de inibição foi calculada a concentração capaz de inibir 50% da atividade enzimática (CI<sub>50</sub>). Essa medida representa a eficácia de um composto na função biológica de inibição (Souza 2011), o que representa sua importância nesse estudo.

O efeito inibitório das enzimas foi comparado com o efeito das drogas padrões utilizadas nas concentrações a partir de 50 mg/mL, em concentrações decrescentes.

### **Teste de inibição da $\alpha$ -amilase salivar**

O teste de inibição da  $\alpha$ -amilase foi realizado de acordo com Subramanian *et al.*, (2008) com algumas modificações. Nos poços teste foram adicionados 30  $\mu$ L dos extratos de cubiu, em concentrações decrescentes a partir de 50mg/mL, diluído em DMSO (50 % v. v.) (Proquímicos, Bangu, Rio de Janeiro, Brasil) e 100  $\mu$ L da enzima  $\alpha$ -amilase (3.3 U; Sigma Aldrich Chemical, Co, USA) diluída em tampão fosfato de potássio, pH 6.9 (20 mM) na concentração de 1 mg/mL. A placa foi incubada a 37° C por 5 minutos. Posteriormente, foram adicionados 170  $\mu$ L da solução da amilase (CNPG LIQUIFORM) em cada um dos poços. Foi feita a primeira leitura no leitor ELISA em absorvância de 405nm. As amostras foram homogeneizadas para evitar a formação de duas faces e incubadas por mais 15 a 25 minutos, seguidas pela leitura a 405 nm (DTX 800, Beckman, CA, USA). Foi utilizado o DMSO (dimetil- sulfóxido) como controle negativo e a acarbose (1-1000  $\mu$ g/mL) como controle positivo utilizando as mesmas condições do extrato. No branco foi adicionado 10  $\mu$ L do extrato acrescido de 290  $\mu$ L de DMSO.

A inibição foi calculada utilizando a fórmula:

$$\% \text{ de Inibição} = 100 - \left( \frac{\text{Abs}_{\text{final da amostra}} - \text{Abs}_{\text{inicial da amostra}}}{\text{Abs}_{\text{final do controle}} - \text{Abs}_{\text{inicial do controle}}} \right) \times 100$$

### **Teste de inibição da $\alpha$ -glucosidase**

A atividade inibitória da  $\alpha$ -glucosidase foi determinada de acordo com Andrade-Cetto *et al.* (2008), com pequenas modificações, por meio da medição da liberação de 4-nitrofenol a partir do 4-nitrofenil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo (4-NPGP). Foi utilizado tampão fosfato de potássio 10mM, pH 6,9, 5mM de 4-NPGP, 2U da enzima obtida de *Saccharomyces cerevisiae* E., cubiu, DMSO como controle negativo e acarbose como controle positivo nas mesmas concentrações do extrato. Os testes foram feitos em triplicata com as concentrações iniciadas em 50 mg/mL que sofreram diluições seriadas (5-8 vezes).

A reação foi iniciada pela adição de 30  $\mu$ L do cubiu, DMSO ou acarbose com 170  $\mu$ L da enzima  $\alpha$ -glucosidase, que foram incubados a 37° C por 2 minutos. Depois foram adicionados em cada poço 100  $\mu$ L do reagente de cor 4-nitrofenil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo (Sigma) e foi feita à primeira leitura no leitor de Elisa numa absorvância de 405 nm. A placa foi homogeneizada e incubada mais uma vez, nas mesmas condições, por um período de 15 minutos. Após foi feita uma segunda leitura no mesmo comprimento de onda. A inibição foi calculada usando a fórmula abaixo:

$$\% \text{ de Inibição} = 100 - \left( \frac{\text{Abs}_{\text{final da amostra}} - \text{Abs}_{\text{inicial da amostra}}}{\text{Abs}_{\text{final do controle}} - \text{Abs}_{\text{inicial do controle}}} \right) \times 100$$

### **Teste de inibição da lipase**

Para a determinação da atividade inibitória da lipase foi utilizado o procedimento descrito por Slanc *et al.* (2009). Foi preparada uma solução (0,5 mg/mL) de lipase do porco (Sigma, Steinheim, a Alemanha). O reagente de cor foi preparado a partir de uma solução 10 mM de p-nitrofenilpalmitato (PNP) (Sigma, Steinheim, a Alemanha) em acetonitrila na concentração final 3,33 mM. O cubiu e o Orlistat foram

diluídos 5 vezes em sequencia, a partir da concentração de 50 mg/mL e 1 mg/mL respectivamente. A composição da mistura da reação foi: 20 µL do cubiu, DMSO (controle negativo) ou droga controle positiva (orlistat) acrescida de 180 µL da enzima que foram incubados por 2 minutos a 37 °C. Após, foi adicionado 130 µL do tampão Tris-HCl (75mM; pH=8.5) seguido pela primeira leitura a 415 nm. A segunda leitura foi feita após 15 minutos da adição de 20 µL de PNP, o reagente de cor, e absorbância lida novamente no mesmo comprimento de onda. A inibição foi calculada segundo a fórmula:

$$\% \text{ de Inibição} = 100 - \left( \frac{\text{Abs}_{\text{final da amostra}} - \text{Abs}_{\text{inicial da amostra}}}{\text{Abs}_{\text{final do controle}} - \text{Abs}_{\text{inicial do controle}}} \right) \times 100$$

## RESULTADOS

### Teste de inibição da $\alpha$ -amilase

Foram utilizados quatro tipos de extratos do fruto cubiu: extrato do cubiu aquoso (ECA), metanólico (ECM), hidrometanólico (ECHM) e hidroetanólico (ECHE). Nenhum dos extratos na concentração de 50 mg/mL foi capaz de inibir a enzima citada, como mostra a tabela abaixo, ou seja, nenhum foi capaz de inibir mais de 50% a enzima.

Em contraponto com os resultados encontrados acima, quando foi utilizada a acarbose, droga padrão utilizada no teste, à inibição da referida enzima foi observada e o valor de  $CI_{50}$  foi de  $999,3 \pm 7 \mu\text{g/mL}$ , como mostrado na Figura 1.

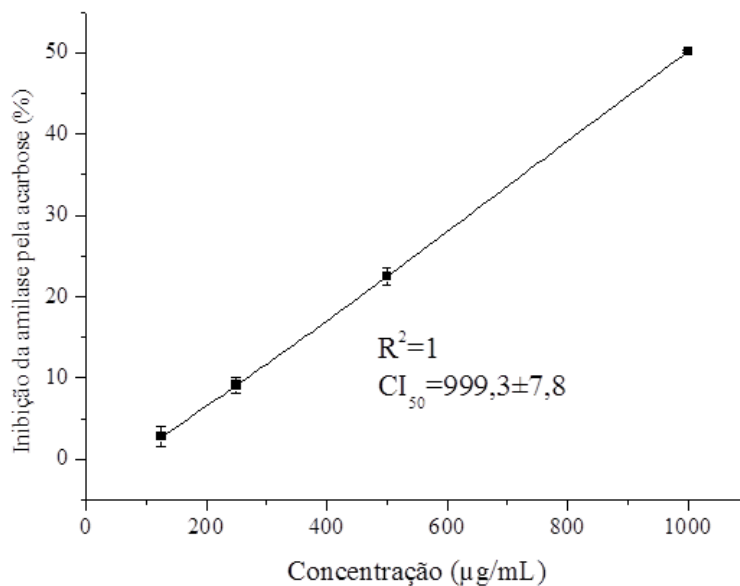


Figura 1: Inibição da  $\alpha$ -amilase pela acarbose. Os dados foram expressos como  $CI_{50}$  (média  $\pm$  desvio padrão da média dos valores em triplicatas).

### Teste de inibição da $\alpha$ -glicosidase

Diferentemente do que foi observado com a  $\alpha$ -amilase, os extratos utilizados foram capazes de inibir a  $\alpha$ -glicosidase, sendo calculados os valores de  $CI_{50}$ , que foram de  $6,44 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ ;  $8,2 \pm 0,9 \mu\text{g/mL}$ ;  $7,8 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$  e  $6,4 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$ ; para os extratos do cubiu hidroetanólico, aquoso, metanólico e hidrometanólico, respectivamente (Figura 2).



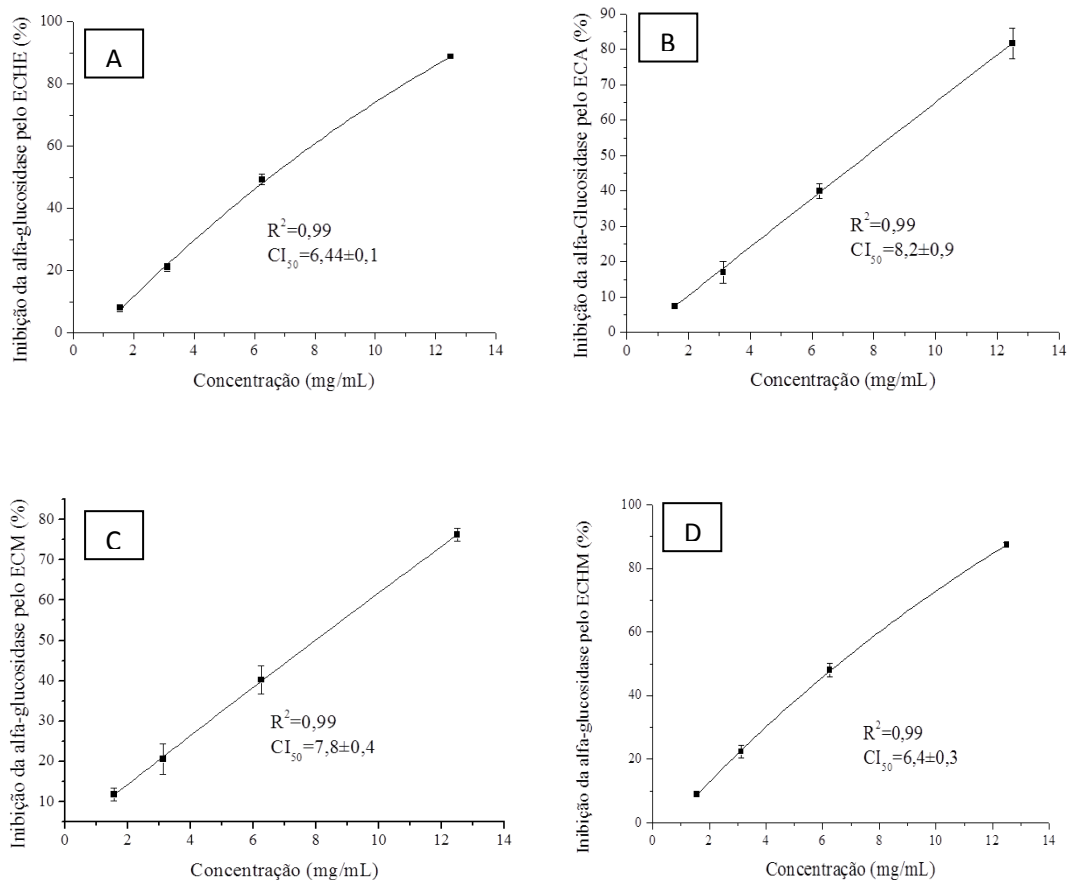


Figura 2: - Inibição  $\alpha$ -glucosidase. Inibição da  $\alpha$ -glucosidase pelo extrato do cubiu hidroetanólico (A), pelo extrato do cubiu aquoso (B); pelo extrato do cubiu metanólico (C) e pelo extrato do cubiu hidrometanólico (D). Os dados foram expressos como  $CI_{50}$  (média  $\pm$  desvio padrão da média dos valores em triplicatas).

Na Figura 3 temos a inibição da  $\alpha$ -glucosidase pela acarbose, droga padrão utilizada nesse teste, com  $CI_{50} = 0,8 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ , sendo mais eficaz na inibição em comparação com os extratos utilizados.

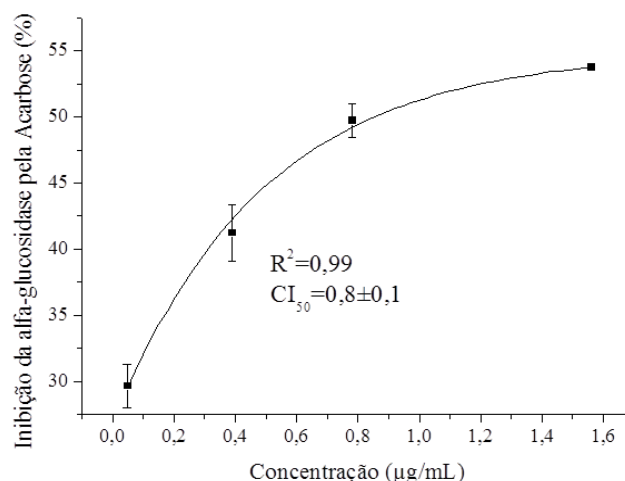


Figura 3: Inibição da  $\alpha$ -glicosidase pela acarbose. Os dados foram expressos como  $CI_{50}$  (média  $\pm$  desvio padrão da média dos valores em triplicatas).

### Teste de inibição da lipase

Nos testes, utilizando os quatro tipos de extratos citados anteriormente, observou-se que ao utilizar concentrações a partir de 50 mg/mL, apenas o extrato aquoso (ECA) e o metanólico (ECM) foram capazes de inibir a lipase e os valores de inibição foram respectivamente de  $35,3 \pm 15,3\%$  e  $44,8 \pm 8,3\%$ . Pelos resultados obtidos não foi possível o cálculo da  $CI_{50}$ , visto que os valores encontrados não atingiram a porcentagem de 50% de inibição.

Quando foi feito o teste com a droga padrão - orlistat - observou-se que a capacidade de inibição foi superior à capacidade dos extratos aquoso e o metanólico. Como mostrado na Figura 4, o orlistat inibiu a enzima lipase de maneira mais eficiente, cujo valor da  $CI_{50}$  foi de  $0,02 \pm 0,0 \mu\text{g/mL}$ .

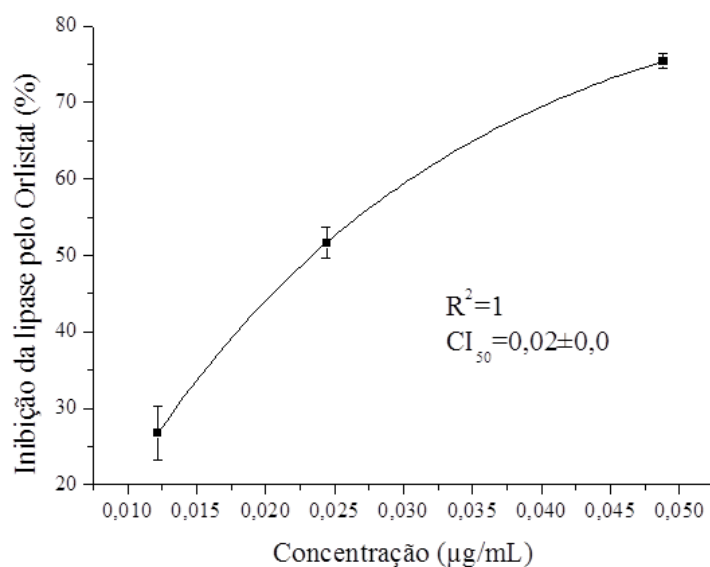


Figura 4: inibição da lipase pelo orlistat. Os dados foram expressos como  $CI_{50}$  (média  $\pm$  desvio padrão da média dos valores em triplicatas).

Atentando para o fato que nos últimos anos não foram encontrados muitos estudos que avaliam a capacidade inibitória de enzimas como  $\alpha$ -amilase a partir de frutos ou de seus componentes (Gonçalves 2008), o presente estudo pode e deve contribuir para comparações futuras.

Segundo Gonçalves (2008), o cubiu possui ácido ascórbico, um composto com propriedades antioxidantes. A reação entre esses compostos e as enzimas digestivas pode permitir além dos efeitos hipoglicemiantes, alternativas que possam auxiliar no tratamento da diabetes e da obesidade. No nosso estudo, não foi detectada atividade inibitória sobre a enzima  $\alpha$ -amilase. Entretanto, constatamos atividade inibitória sobre a  $\alpha$ -glucosidase, sendo que os extratos não foram tão eficientes quanto à droga padrão utilizada, cujo valor da  $CI_{50}$  foi de  $0,8 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ . Os valores de  $CI_{50}$  para os extratos do cubiu hidroetanólico, aquoso, metanólico e hidrometanólico encontrados foram de  $6,44 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$ ;  $8,2 \pm 0,9 \mu\text{g/mL}$ ;  $7,8 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$  e  $6,4 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente.

Estudos utilizando extratos *Eugenia punicifolia* em testes de inibição enzimática encontraram atividade inibitória em ensaios *in vitro* sobre a  $\alpha$ -glicosidase maior quando comparada à atividade inibitória sobre  $\alpha$ -amilase. Os valores  $CI_{50}$  foram de  $122,8 \pm 6,3$   $\mu\text{g/mL}$  e de  $2,9 \pm 0,1$   $\mu\text{g/mL}$  em relação à  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase, respectivamente. Essa planta também possui atividade antioxidante, e pelo conjunto de suas propriedades foi considerada favorável ao uso para prevenção e tratamento da síndrome metabólica (Galeno *et al.* 2014).

Segundo Podszędek, *et al.* (2014), a  $\alpha$ -glicosidase é uma das enzimas responsáveis por hidrolisar carboidratos da dieta em dissacarídeos e monossacarídeos, fazendo com que mecanismos que inibam essa hidrólise seja útil para o tratamento de pacientes insulino-dependentes, já que vai ocorrer a diminuição da liberação da glicose no sangue.

Adyanthaya *et al.*, (2010) relataram que o retardo na absorção dos carboidratos pela inibição de enzimas digestórias desempenha um papel chave no controle do DM e pode explicar os efeitos hipoglicemiantes em modelos animais.

Visto que os extratos de cubiu apresentou essa atividade inibitória sobre a  $\alpha$ -glicosidase, deve-se pensar na possível utilização desse fruto, em diversas formas de apresentação, para o controle fitoterápico concomitante com o tratamento medicamentoso em comorbidades como a obesidade e o DM.

Acerca dos testes com a lipase, observamos que nem todos os extratos tiveram alguma porcentagem de inibição enzimática considerada satisfatória. Observou-se que apenas o extrato aquoso (ECA) e o metanólico (ECM) foram capazes de inibir a lipase e os valores de inibição foram respectivamente de  $35,3 \pm 15,3\%$  e  $44,8 \pm 8,3\%$ , ou seja, tiveram alguma atividade inibitória, porém não a ponto de inibir 50% da enzima.

Slanc, *et al.* (2009) consideraram irrelevante uma inibição *in vitro* menor que 40% nos ensaios com a enzima lipase, uma vez que orlistat, um inibidor irreversível da lipase, *in vivo* permite uma redução de 30% da absorção de lipídios. Portanto, a inibição *in vitro* inferior a 40% para esses autores foi considerada irrelevante. Nesse mesmo estudo, os autores observaram que a maioria dos extratos utilizados como, por exemplo, *Musa sapientum* L., *Salvia officinalis* L., *Cnicus benedictus* L. e *Solanum tuberosum* L. apresentaram atividade inibitória. Interessante notar que esse último extrato citado pertence à mesma família do cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal), e como foi demonstrado, apresentou uma porcentagem de inibição de  $44,8 \pm 8,3\%$ , quando foi feito o teste com o extrato de cubiu metanólico.

Apesar dessa porcentagem de inibição, vale pensar se mesmo assim não seria uma forma de ajudar àqueles que buscam perder peso de forma saudável, já que diversos estudos salientam que mesmo uma pequena perda de peso (de 5% a 10%), não importando a maneira com que essa perda seja conseguida, está diretamente ligada com baixos índices de DM tipo 2 e também com uma melhora do perfil de risco cardiovascular (Faria *et al.* 2010).

Como as denominadas doenças crônicas não transmissíveis, como o DM tipo 2 e a obesidade chamam cada vez mais atenção por suas proporções epidêmicas no mundo, atingindo todas as idades e classes sociais (Coolins *et al.* 2007), isso acarreta uma acentuada busca de alternativas para a prevenção e tratamento de tais enfermidades.

Além das propriedades inibitórias do cubiu encontradas no presente estudo, em conjunto com seu amplo aspecto de teores nutricionais, pode ser uma boa alternativa alimentar tanto para aqueles que buscam uma vida saudável quanto para aqueles que querem um auxílio no tratamento de tais doenças.

## REFERÊNCIAS

- Adamson, S.S.; Ganiyu, O. 2012. Aqueous Extracts from Unripe Plantain (*Musa paradisiaca*) Products Inhibit Key Enzymes Linked with Type 2 Diabetes and Hypertension in vitro; *Jordan Journal of Biological Sciences*, 5,4: 239.
- Adyanthaya, I.; Kwon, Y-I.; Apostolidis, E.; Shetty, K. 2010. Health benefits of apple phenolics from post-harvest stages for potential Type 2 diabetes management using in vitro models. *Journal of Food Biochemistry*, 34:31-49.
- Andrade-Cetto, A.; Becerra-Jiménez, J.; CárdenaS-Vázquez, R. 2008. Alfa-glucosidase-inhibiting activity of some Mexican plants used in the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 116:27-32.
- Boniglia, C.; Carratù, B.; Di Stefano, S.; Giammarioli, S.; Mosca, M.; Sanzini, E. 2008. Lectins, trypsin and  $\alpha$ -amylase inhibitors in dietary supplements containing *Phaseolus vulgaris*. European. *Food Research and Technology*, 227: 689-693.
- Collins, P.Y.; Patel, V.; Joestl, S.S.; March, D.; Insel, T.R.; Daar, S.A. 2007. Grand challenges in chronic non-communicable diseases. *Nature*. 450, 22:494-496.
- Faria, A. M.; Mancini, M. C.; Melo, M. E.; Cercato, C.; Halpern, A. 2010. Progressos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade; *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 54, 6.
- Eufrásio, M. R.; Barcelos, M. F. P.; Sousa, R. V.; Abreu, W. C.; Lima, M. A. C.; Pereira, M.C.A. 2009. Efeito de diferentes tipos de fibras sobre frações lipídicas do sangue e fígado de ratos wistar. *Ciência & agrotecnologia*. Lavras, 33, 6.
- Galeno, D.M.L.; Carvalho, R.P.; Boleti, A.P.A.; Lima, A. S.; Almeida, P.D.O.; Pacheco, C.C.; Souza, T.P; Lima, E.S. 2014. Extract from *Eugenia punicifolia* is an

Antioxidant and Inhibits Enzymes Related to Metabolic Syndrome. *Appl Biochem Biotechnology* 172:311–324.

Gonçalves, A.E.S.S. 2008. *Avaliação da capacidade antioxidante de frutas e polpas de frutas nativas e determinação dos teores de flavonoides e vitamina C*. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo. 88p.

Guyton, A.C.; Hall, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006.

Hernsdorff, H.H.; Volp, A.C.P.; Bressan, J. 2007. Perfil de macronutrientes influencia a termogênese induzida pela dieta e ingestão calórica. *Arch Latinoam Nutr.*;57, 1:33-42.

Krentz A. J.; Bailey, C.J. 2005. Oral antidiabetic agents: Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 65:385-411.

Koike, D. 2005. Effect of a wheat amylase inhibitor on canine carbohydrate digestion, gastrointestinal function, and pancreatic growth. *Gastroenterology*, 108:1221-1229.

Kwon, Y.I.; Apostolidis, E.; Shetty, K. 2006. Inhibitory potential of wine and tea against  $\alpha$ -glucosidase for management of hyperglycemia linked to type 2 diabetes. *Journal of Food Biochemistry*, 32: 15-31

Melo, E. B.; Carvalho, I. 2006.  $\alpha$  e  $\beta$ -glucosidases como alvos moleculares para o desenvolvimento de fármacos. *Química Nova*, 29, 4:840-843.

Podsędek, A.; Majewska, I.; Redzyna, M.; Sosnowska, D.; Koziółkiewicz, M. 2014. In Vitro Inhibitory Effect on Digestive Enzymes and Antioxidant Potential of Commonly Consumed Fruits. *Journal of Agricultural and food chemistry*,62,20.

Piedade, J.; Canniatti-Brazaca, S. G. 2003. Comparação entre o efeito do resíduo do abacaxizeiro (caules e folhas) e da pectina cítrica de alta metoxilação no nível de

colesterol sangüíneo em ratos. *Ciências Tecnologia Alimentos*. 23, 2:149-156. ISSN 1678-457X.

Silva Filho, D. F.; Yuyama, L.K.O.; Aguiar, J.P.L.; Oliveira, M.C.; Martins, L. H. 2005. Caracterização e avaliação do potencial agrônômico e nutricional de etnovariedades de cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal) da Amazônia. *Acta Amazônica*, 35, 4: 399-406.

Silva Filho, D.F.; Anunciação Filho, C. J.; Noda, H.; Reis, O. V. 1997. Seleção de caracteres correlacionados em cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal) empregando análise de trilha. *Acta Amazonica*, 27, 4: 229-40.

Slanc, P.; Doljak, B.; Kreft, S.; Lunder, M.; Janes, D.; Strukel, B. 2009. Screening of selected food and medicinal plant extracts for pancreatic lipase inhibition. *Phytotherapy Research*, 23, 6: 874-7.

Souza, P. M. 2011. Atividade de inibição enzimática por espécies vegetais do bioma cerrado. Dissertação de Mestrado, Universidade de Brasília, Brasília-DF, 2011.

Souza, S. P.; Pereira, L. L. S.; Souza, A. A.; Santos, C. D. 2012. Seleção de extratos brutos de plantas com atividade antiobesidade. *Revista brasileira de plantas medicinais*, 14,4.

Subramaniam, R.; Asmawi, M. Z.; Sadikun, A. 2008. In vitro  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase enzyme inhibitory effects of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide. *Acta Biochimica Polonica*, 55, 2: 391-398.

Wannmacher, L. 2005. Antidiabéticos orais: comparação entre diferentes intervenções. ISSN 1810-0791, 2, 11. Brasília.

Yuyama, L. K. O.; Barros, S.E.; Aguiar, J.P.L.; Yuyama, K.; Filho, D.F.S. 2002. Quantificação de fibra alimentar em algumas populações de cubiu (*Solanum*



*sessiliflorum* Dunal), camu-camu (*Myciaria dúbia* (H.B.K) Mc Vaugh) e açáí (*Euterpe oleracea* Mart). *Acta Amazonica*, 32, 3:491-497.

Yuyama, L. K. O.; Macedo, S. H. M.; Aguiar, J. P. L.; Silva Filho, D.; Favaro, K. D. I. T.; Vasconcelos, M. B. A. 2007. Quantificação de macro e micro nutrientes em algumas etnovarietades de cubiu (*Solanum sessiliflorum* Dunal). *Acta Amazonica*, 37, 3.