

# PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS DO PICNOGENOL EM ALTERAÇÕES FUNCIONAIS GERADAS PELO DIABETES MELLITUS

THERAPEUTIC PROPERTIES OF FUNCTIONAL CHANGES IN PYCNOGENOL GENERATED BY DIABETES MELLITUS

ÂNGELA MARIA PEREIRA ALVES<sup>1\*</sup>, ÉDER PAULO BELATO ALVES<sup>2</sup>, JOSIANE MEDEIROS DE MELLO<sup>3</sup>, DANIELLE DAS NEVES BESPALHOK<sup>4</sup>, ERCIK YAMAMOTO<sup>5</sup>, CASSIANO CRHISTMANN<sup>5</sup>, THAIS AZZONI LOPES GAZIM<sup>6</sup>

1. Doutora em Ciências Biológicas. Professora na Universidade Estadual de Maringá - Centro de Ciências Biológicas – CCB Departamento de Ciências Morfológicas – DCM; 2. Doutor em Ciências Biológicas. Professor na Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Ciências Morfológicas; 3. Doutora em Ciências Biológicas. Professora na Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Ciências Morfológicas; 4. Mestre em Genética e Melhoramento. Doutoranda na Universidade Estadual de Maringá (UEM); 5. Graduando em Medicina da Universidade Estadual de Maringá; Graduando em Medicina da Universidade Estadual de Maringá; 6. Pós-Graduanda em Anatomia e Histologia pelo Departamento de Ciências Morfológicas da Universidade Estadual de Maringá

\* Bloco H-79 - sala 105. Av. Colombo 5790 - Zona 07, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87020-900. [angela.01.com@gmail.com](mailto:angela.01.com@gmail.com)

Recebido em 31/03/2015. Aceito para publicação em 07/04/2015

## RESUMO

O extrato da casca do pinheiro marítimo francês, *Pinus pinaster*, patenteado sob o nome de Pycnogenol® (PYC), é um poderoso antioxidante que exibe notória atuação sobre os sistemas biológicos. Tem sido reportado na literatura o seu potencial em prevenir o desencadeamento de várias doenças; sobretudo a redução da hiperglicemia, contribuindo para amenizar os danos fisiológicos observados no estado diabético. Frente o exposto, e considerando as graves complicações advindas do Diabetes Mellitus para a saúde e qualidade de vida, propôs-se neste trabalho um estudo descritivo, o qual foi desenvolvido a partir de revisão bibliográfica de trabalhos publicados em periódicos indexados em bases de dados a partir do ano 2000 e outras publicações anteriores relevantes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Pycnogenol, antioxidante, diabetes mellitus.

## ABSTRACT

The extract of the bark of the French maritime pine, *Pinus pinaster*, patented under the name Pycnogenol® (PYC) is a powerful antioxidant that exhibits remarkable performance on biological systems. Has been reported in the literature for their potential to prevent the onset of various diseases; especially the reduction of hyperglycemia, contributing to mitigate the physiological damage observed in the diabetic state. Front of the above and considering the serious complications of diabetes

health and quality of life, proposed in this work an analysis, which was developed from a literature review of studies published in journals indexed in databases from the year 2000 and other relevant earlier publications.

**KEYWORDS:** Pycnogenol, antioxidant, diabetes mellitus.

## 1. INTRODUÇÃO

A O extrato da casca do pinheiro marítimo francês, *Pinus pinaster*, patenteado sob o nome de Pycnogenol® (PYC) (*Horphag Research Ltd*, Geneva, Suíça) representa um concentrado de ácidos fenólicos solúveis em água (ácidos cafeico, ferúlico e p-hidroxibenzóico) e principalmente procianidinas. Estas, por sua vez são polímeros de subunidades de catequinas e epicatequinas (Figura 01) que apresentam variação no comprimento das cadeias; incluindo taxifolinas (ROHDEWALD, 2002; WATSON, 2003; LIU *et al.*, 2004).

A literatura aponta para o emprego da casca do pinheiro há mais de 2000 anos tanto na Europa como nas Américas. Indicações da sua utilização terapêutica foi encontrada no século IV aC, ao ser mencionada por Hipócrates que fazia uso desta substância contra doenças inflamatórias (KOLLESCH; NÍQUEL apud PACKER; RIMBACH; VIRGILI, 1999); em aplicação tópica em úlceras da pele (HOPPE, 1969); como potencializadora da vitamina C (SIVONOVÁ *et al.*, 2006) e nas deficiências desta vitamina como nos casos de escorbuto

(CHANDLER *et al.*, 1979).

Estudos subsequentes elencam diversas propriedades farmacológicas do PYC que evidenciam sua atuação benéfica sobre os sistemas biológicos. Foram relatadas atividades antihipertensiva (ROHDEWALD, 2002), hipocolesterolêmica (DEVARAJ *et al.*, 2002), anticarcinogênica (HUYNH; TEEL, 1999), antiulcerogênica, antitrombótica (PENG *et al.*, 2000), antimicrobiana (TORRAS *et al.*, 2005), anti-inflamatória, antialérgica (SHARMA; SHARMA; GULATI, 2003; MOCHIZUKI; HASEGAWA, 2004) e antidiabetogênica (MARITIM *et al.*, 2003; LIU *et al.*, 2004).

Considerando os dados compilados na literatura sobre o picnogenol e atentando para o crescente interesse dos estudos científicos para compreender seus mecanismos de ação em várias condições fisiopatológicas, sobretudo no diabetes mellitus, realizamos um estudo descritivo, o qual foi desenvolvido a partir de revisão bibliográfica de trabalhos publicados em periódicos indexados em bases de dados a partir do ano de 2000 e outras publicações anteriores relevantes.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento do estudo, optou-se por uma pesquisa de caráter descritivo, com levantamento bibliográfico, prioritariamente dos últimos 15 anos, além de publicações anteriores relevantes. A pesquisa foi realizada nas bases de dados SCIELO (*Scientific Electronic Libray Online*), PubMed (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*) e BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde). Além dos artigos foram consultados livros da área.

## 3. DESENVOLVIMENTO

Embora os efeitos clínicos do PYC tenham sido bem documentados, pouco se sabe a respeito dos mecanismos de absorção dos constituintes do extrato e seu metabolismo em humanos (GRIMM *et al.*, 2006). De acordo com relatos da literatura; componentes como ácido ferúlico e taxofolina são rapidamente absorvidos e excretados como glucoronídeos ou sulfatos (ROHDEWALD, 2002; GRIMM *et al.*, 2006).

O PYC para manter-se estável, precisa ser protegido de luz e umidade e armazenado em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente. Nestas condições, mantém sua estabilidade por um período de três anos (ROHDEWALD, 2005).

É uma substância solúvel em água, metanol, e insolúvel ou fracamente solúvel em óleos (ROHDEWALD, 2005). A solubilidade em água do PYC facilita o acesso e permite o seu mecanismo de ação no interior da célula e espaços intercelulares (PELIN; GUZIN; ATILA, 2014).

Grimm *et al.*, (2006) constataram que a maioria dos

componentes e metabolitos que foram detectados em amostras de plasma dos voluntários após a ingestão de uma dose única de 300 mg também foram encontradas após consumo repetido de 200 mg de PYC. As amostras de plasma foram obtidas 4 horas após a última dose de picnogenol.

Muita atenção tem sido direcionada ao uso de substâncias antioxidantes na prevenção e tratamento das complicações do Diabetes Mellitus, as quais são geradas a partir do estresse oxidativo (SHIRPOOR *et al.*, 2007; FERREIRA *et al.*; 2013). O PYC está listado entre estas substâncias e tem sido amplamente empregado em várias condições experimentais que confirmam a sua atividade antioxidante (MARITIM *et al.*, 2003; LIU *et al.*, 2004).

O PYC é comumente usado como suplemento alimentar, principalmente nos países do Oeste Europeu (VIRGILI *et al.*, 2000) devido à sua forte atividade antioxidante (PIETTA, 2000), capaz de varrer espécies reativas ao oxigênio e nitrogênio (KAMUREN *et al.*, 2006). Estas propriedades resultam da estrutura dos componentes individuais do PYC através dos grupos hidroxilas dos anéis aromáticos que são potencialmente capazes de extinguir radicais livres pela formação de radicais fenoxil estabilizados (PACKER; RIMBACH; VIRGILI, 1999). Radical hidroxila (VIRGILI; KOBUCHI; PACKER, 1998), radical peroxil lipídico (NELSON *et al.*, 1998) e espécies reativas ao nitrogênio, óxido nítrico e peroxinitrito (UEDA; UEDA; ARMS-TRONG, D, 1996) também são alvos da ação do PYC. Outras propriedades desta substância são a capacidade de regenerar e proteger as vitaminas C e E (ROHDEWALD, 2002) e ligar-se a enzimas chave modulando sua atividade (FITZPATRICK; BING; ROHDEWALD, 1998). O PYC interage facilmente com as membranas celulares devido às suas unidades fenólicas planares, o que induz o rearranjo das membranas (SIVONOVÁ *et al.*, 2004).

Ainda, as propriedades antioxidantes do PYC são atribuídas à sua capacidade de atuar como: a) inibidora da atividade das enzimas lipooxigenase e xantina oxidase (GRIMM *et al.*, 2006); b) elevação dos níveis da atividade redox da enzima glutatona redutase e da glutatona (MARITIM. *et al.*, 2003); c) atuação como agente quelador de íons dos metais de transição como o ferro e o cobre que iniciam o processo peroxidativo (CAO; SOFIC; PRIOR, 1997); d) ação varredora dos ânions superóxido, oxigênio singleto e radicais hidroxila e, consequentemente, prevenção da peroxidação lipídica (BLAZSO *et al.*, 1994; VIRGILI; KOBUCHI; PACKER, 1998).

A consciência de que os radicais livres podem ter uma atuação especial nas complicações micro e macrovasculares do diabetes é crescente. No estado pré-diabético é notado um nível antioxidativo anormal devido à tolerância prejudicada à glicose, podendo con-

tribuir 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 suplementação alimentar podem ser um mecanismo auxiliar na prevenção das complicações diabéticas (LEAN *et al.*, 1999).

Uma das complicações crônicas mais frequentes do diabetes é a retinopatia que se manifesta como microangiopatia sistêmica, e pode ser observada na forma de edema de retina, exsudatos e hemorragias (CORRÊA; EAGLE JÚNIOR; 2005) decorrentes do espessamento da membrana basal subendotelial, culminando em aumento da permeabilidade dos capilares. O PYC exibe atividade antioxidante particularmente importante contra a retinopatia diabética; e o mecanismo primário do PYC é demonstrado pela alta afinidade ao colágeno da membrana basal subendotelial, levando à estabilização da mesma (SCHÖNLAU; ROHDEWALD, 2002).

Os efeitos do PYC também têm sido pesquisados em condições de DM e nas complicações causadas pelo estresse oxidativo, tanto *in vivo* como *in vitro*. Em ratos com diabetes induzido pela estreptozotocina, a administração intraperitoneal de PYC (10 mg/kg de peso corporal/dia) por 14 dias, resultou em diminuição da glicose sanguínea; restauração dos níveis normais da atividade da catalase hepática e aumento da atividade redox da enzima glutatona redutase e da glutatona; constatando que o PYC alterou de modo eficaz os mecanismos de defesa antioxidante intracelular no estado diabético (MARITIM *et al.*, 2003).

A hiperglicemia crônica é característica de todas as formas do DM e está envolvida no surgimento de complicações macrovasculares, como a aterosclerose; e microvasculares que afetam a retina (retinopatia), os glomérulos renais e os nervos periféricos (neuropatia). Estas alterações decorrem do fato de que a hiperglicemia provoca primariamente anormalidades no fluxo sanguíneo e aumento da permeabilidade vascular, além da diminuição de fatores tróficos para as células epiteliais e neuronais (BROWNLEE, 2001).

A suplementação com PYC suprimiu a necessidade do uso de insulina, segundo menções verbais de pacientes diabéticos. Considerando esses relatos pessoais, Liu *et al.* (2004) propuseram um estudo para investigar o efeito do PYC na redução dos níveis de glicose. Com este intuito, recrutaram pacientes com diabetes tipo II que apontavam níveis de glicose plasmática em jejum entre 126 a 180 mg/dl após dieta e com participação em programa de esportes durante um mês. Tais pacientes receberam doses sucessivas de 50, 100, 200, e 300 mg de PYC em intervalo de três semanas. Níveis de glicose em jejum e pós-prandial, endotelina 1, HbA1c e insulina foram analisadas ao final de cada período. A redução dose dependente dos níveis de glicose de jejum foi verificada até 200 mg de PYC. Essa resposta não foi consta-

tada em 300 mg. A redução significativa da glicose pós-prandial ocorreu com 50 mg de PYC; de modo análogo à glicose de jejum, a glicose pós-prandial teve redução máxima com 200 mg, e ausência de efeito mais pronunciado com 300 mg de PYC. A redução significativa dos níveis de endotelina 1 foi observada com 200 ou 300 mg de PYC, mas sem redução adicional em 300 mg. Já a redução da HbA1c foi verificada apenas nas dosagens de 200 ou 300 mg de PYC. Contudo, constatou-se que a redução dos níveis de glicose não estava atrelada à estimulação da secreção de insulina, uma vez que nenhuma das dosagens de PYC empregada neste estudo foi capaz de afetar os níveis de insulina.

A dieta e o controle dos níveis de glicose sanguínea são relevantes em indivíduos com hiperglicemia pós-prandial. Inibidores da  $\alpha$ -glucosidase ao retardarem a absorção da glicose, constituem meios preventivos eficazes na progressão de diabetes (IWAI, 2008). A  $\alpha$ -glucosidase degrada açúcares complexos em entidades de glicose simples para absorção no intestino delgado. Medidas terapêuticas que visam interferir com a absorção de carboidratos com o uso de inibidores desta enzima, as quais incluem: acarbose, miglitol e voglibose (SCHEEN, 2003), extrato dos chás verde e preto (ZHONG; FURNE; LEVITT, 2006), bromofenóis da alga vermelha *Grateloupia elliptica* (KIM *et al.*, 2008), entre outros; têm sido promissoras.

Reportando-se aos efeitos clínicos e experimentais que atestam a eficiência do PYC nas complicações do diabetes; Schäfer *et al.* (2006) testaram o possível efeito inibitório de várias frações do PYC sobre a atividade desta enzima, comparando-o com extrato do chá verde e acarbose. O PYC exibiu a mais potente inibição ( $IC_{50}$  sobre 5  $\mu$ g/mL) sobre a  $\alpha$ -glucosidase do duodeno comparado ao extrato do chá verde ( $IC_{50}$  sobre 20  $\mu$ g/mL) e acarbose ( $IC_{50}$  sobre 1 mg/mL). A fração do extrato de PYC contendo as procianidinas oligoméricas mostrou ser mais potente na inibição da enzima, a qual foi correlacionada com o grande tamanho destas moléculas, que segundo Grimm *et al.* (2006) permanecem por um longo período no trato digestório (4 a 6 horas), e até que sejam absorvidas para a corrente sanguínea, interferem na ação da  $\alpha$ -glucosidase. A comparação entre os estudos de Liu *et al.* (2004) e Schäfer *et al.* (2006) mostra que independente da dosagem empregada, não houve aumento da secreção de insulina após a administração do extrato de PYC.

Complicações vasculares na forma de macroangiopatias são frequentes em pacientes diabéticos (GÄRTNER; EIGENTLER, 2008) e estão intimamente ligadas à associação entre hiperglicemia crônica, inflamação crônica e disfunção endotelial (BERTOLUCI *et al.*, 2008). Estas complicações afetam preferencialmente as artérias de maior calibre, predispondo estes indivíduos ao risco acrescido de doenças coronárias, acidente vas-

cular cerebral, doença vascular periférica e aterosclerose nas artérias dos membros inferiores e pés, sendo causa frequente de amputações (GROSSI, 1998; UCHIMURA, 2006).

O controle intensivo da glicemia, o uso de estatinas e inibidores do sistema renina-angiotensina são medidas terapêuticas que visam diminuir os efeitos da disfunção endotelial, e consequentemente reduzir a morbimortalidade desses pacientes (BERTOLUCI *et al.*, 2008). Neste contexto, o PYC vem sendo agregado a este arsenal terapêutico graças aos efeitos benéficos sobre a função endotelial, os quais foram atestados pelo estudo realizado por Liu *et al.* (2004) com 58 pacientes diabéticos tipo II. Esses pacientes continuaram com os medicamentos anti-diabéticos prescritos e receberam doses adicionais de 100 mg de PYC ou placebo durante 12 semanas. Amostras de sangue eram coletadas a cada mês para averiguar os níveis de endotelina-1 (vasoconstritor) e prostaciclina (vasodilatador) secretadas pelas células endoteliais. O PYC melhorou a função vascular por reduzir a endotelina-1 e aumentar a prostaciclina. Além disso, a suplementação com PYC também aumentou os níveis de óxido nítrico (NO). Os autores concluíram que a soma desses efeitos favoráveis do PYC em relação à redução da pressão sanguínea, pode contribuir para a redução dos fatores de risco para pacientes hipertensos.

O PYC eleva a produção de vasodilatadores endoteliais como o óxido nítrico e prostaciclina. Em contraste, a concentração sérica de mediadores vasoconstritores da endotelina-1 e tromboxano é reduzida em resposta à suplementação com esta substância. Esta avaliação fornece uma visão geral de estudos clínicos que demonstram que a suplementação com PYC reduz a atividade das plaquetas, regula a pressão arterial, relaxa a constrição arterial e melhora a circulação sanguínea (WATSON, 2003).

Além de diminuir a pressão arterial e melhorar a circulação sanguínea, o PYC reduz os níveis séricos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e aumenta a lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol; mostrando que o PYC tem o potencial para neutralizar todos os preponderantes fatores de risco cardiovasculares, simultaneamente. O mecanismo pelo qual o PYC reduz o colesterol LDL não está bem estabelecido. No entanto, especula-se que pode regular positivamente receptores-LDL hepáticos e / ou aumentar a excreção do esterol (WATSON, 2003).

#### 4. CONCLUSÃO

O PYC é mantenedor de benefícios terapêuticos relevantes na prevenção e/ou redução das complicações de algumas patologias, dentre elas, o diabetes mellitus. A suplementação com esta substância apresenta um potencial de revelar-se como um dos avanços nutricionais mais importantes do século XXI, por exibir

a capacidade de aumentar a resposta celular contra os radicais livres que podem causar danos irreversíveis às células.

#### REFERÊNCIAS

- [1]. BERTOLUCI, M. C. *et al.* Disfunção Endotelial no Diabetes Mellito Tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.52, n.2, p. 416-427, 2008.
- [2]. BLAZSO, G. *et al.* Antiinflammatory and free radical scavenging activities of procyanidins containing extract from the bark of Pinus Pinaster and its fractions. **Pharmaceutical and Pharmacological Letters**, v. 3, p. 217-220, 1994.
- [3]. BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**, v.414, p.813-820, 2001.
- [4]. CAO, G.; SOFIC, E.; PRIOR, R.L. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships. **Free Radic Biol Med**, v.22, p.749-760, 1997.
- [5]. CHANDLER, F. R.; FREEMAN, L.; HOOPER, S. N. Herbal remedies of the maritime indians. **J. Ethnopharmacol**, v.1, p.49-68, 1979.
- [6]. CORRÊA, Z.M.; EAGLE, Jr. R. Pathological features of diabetic retinopathy. **Arq Bras Oftalmol**, v.68(3):p.410-4, 2005.
- [7]. DEVARAJ, S. *et al.* Supplementation with a pine bark extract rich in polyphenols increases plasma antioxidant capacity and alters the plasma lipoprotein profile. **Lipids**, v.37, n.10, p.931-934, 2002.
- [8]. FITZPATRICK, D.F.; BING, B.; ROHDEWALD, P. Endothelium-dependent vascular effects of Pycnogenol. **J Cardiovasc Pharmacol**, v.32, n.4, p.509-515, 1998.
- [9]. FERREIRA, P.E.B. *et al.* Diabetic neuropathy: An evaluation of the use of quercetin in the cecum of rats. **World J Gastroenterol**, v.19, n.38, p.6416-6426, 2013.
- [10]. GÄRTNER, V.; EIGENTLER, T.K. Pathogenesis of diabetic macro- and microangiopathy. **Clin Nephrol**, v.70, n.1, p.1-9, 2008.
- [11]. GRIMM, T. *et al.* Single and multiple dose pharmacokinetics of maritime pine bark extract (pycogenol) after oral administration to healthy volunteers. **BMC Clin Pharmacol**, v.3, p.6-14, 2006.
- [12]. GROSSI, S.A.A. Prevenção de úlceras nos membros inferiores em pacientes com diabetes mellitus. **Rev. Enf USP**, v.32, p.377-385, 1998.
- [13]. HOPPE, B. **Das Kräuterbuch des Hieronimus Boch Wissen-schafts-historische Untersuchung**. Stuttgart: Anton Hiesemann, 1969. 377-378 p.
- [14]. HUYNH, H.T.; TEEL, R.W. Effects of intragastrically administered Pycnogenol on NNK metabolism in F344 rats. **Anticancer Res**, v.19, n.3A, p.2095-2099, 1999.
- [15]. IWAI, K. Antidiabetic and Antioxidant Effects of Polyphenols in Brown Alga Ecklonia stolonifera in Genetically Diabetic KK-A(y) Mice. **Plant Foods Hum Nutr**, v.63, n.4, p.163-169, 2008.
- [16]. KAMUREN, Z.T. *et al.* Effects of low-carbohydrate diet and Pycnogenol treatment on retinal antioxidant enzymes in normal and diabetic rats. **J Ocul Pharmacol Ther**, v.22, n.1, p.10-18, 2006.

- [17]. KIM, K.Y. *et al.* Potent alpha-glucosidase inhibitors purified from the red alga *Grateloupia elliptica*. **Phytochemistry**, v. 69, p. 2820–2825, 2008;
- [18]. LEAN, M.E.J. *et al.* Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA. **Diabetes**, v.48, p.176-181, 1999.
- [19]. LIU, X. *et al.* Antidiabetic effect of Pycnogenol French maritime pine bark extract in patients with diabetes type II. **Life Sci**, v.75, p.2505-2513, 2004.
- [20]. LIU, X. *et al.* Pycnogenol, French maritime pine bark extract, improves endothelial function of hypertensive patients. **Life Sci**, v.74, n.7, p.855-862, 2004.
- [21]. MARITIM, A. *et al.* Effects of pycnogenol treatment on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. **Mol Toxicol**, v.17, p.193-199, 2003.
- [22]. MOCHIZUKI, M.; HASEGAWA, N. Therapeutic efficacy of pycnogenol in experimental inflammatory bowel diseases. **Phytother Res**, v.18, n.12, p.1027-1028, 2004.
- [23]. NELSON, A.B. *et al.* Pycnogenol inhibits macrophage oxidative burst, lipoprotein oxidation, and hydroxyl radical-induced DNA damage. **Drug Dev Ind Pharm**, v.24, n.2, p.139-144, 1998.
- [24]. PACKER, L.; RIMBACH, G.; VIRGILI, F. Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) bark, Pycnogenol. **Free radic Biol Med**, v.27, p.704-724, 1999.
- [25]. PELIN, A.A.; GUZIN, O.K.; ATILA, H.E. Pycnogenol® supplementation and its beneficial effects in healthy rats. **Saúde Medical Journal**, v.35, n.2, 2014.
- [26]. PENG, Q.; WEI, Z.; LAU, B.H. Pycnogenol inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced nuclear factor kappa B activation and adhesion molecule expression in human vascular endothelial cells. **Cell Mol Life Sci**, v.57, n.5, p.834-841, 2000.
- [27]. PIETTA, P.G. Flavonoids as antioxidants. **J Nat Prod**, v.63, p.1035-1042, 2000.
- [28]. ROHDEWALD, P. A review of the french maritime pine bark extract (pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. **Int J Clin Pharmacol Ther**, v.40, n.4, p.158-168, 2002.
- [29]. ROHDEWALD, P. Pycnogenol, French maritime pine bark extract. **Encyclopedia of dietary supplements**. New York: Marcel Dekker, Inc. p. 545–553, 2005.
- [30]. SCHÄFER, A. *et al.* Inhibition of COX-1 and COX-2 activity by plasma of human volunteers after ingestion of French maritime pine bark extract (Pycnogenol). **Biomed Pharmacother**, v.60, n.1, p.5-9, 2006.
- [31]. SCHEEN, A.J. Is there a role for alpha-glucosidase inhibitors in the prevention of type 2 diabetes mellitus? **Drugs**, v.63, n.10, p.933-951, 2003.
- [32]. SCHÖNLAU, F.; ROHDEWALD, P. A review: Pycnogenol for diabetic retinopathy. **International Ophthalmology**, v.24, p.161–171, 2002.
- [33]. SHARMA, S.C.; SHARMA, S.; GULATI, O.P. Pycnogenol inhibits the release of histamine from mast cells. **Phytother Res**, v.17, n.1, p.66-69, 2003.
- [34]. 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.
- [35]. SIVONŇOVÁ, M. The effect of Pycnogenol\_ on the erythrocyte membrane fluidity. **Gen. Physiol Biophys**, v.23, p.39-51, 2004.
- [36]. SIVONŇOVÁ, M. *et al.* The Combined Effect of Pycnogenol with Ascorbic Acid and Trolox on the Oxidation of Lipids and Proteins. **Gen. Physiol. Biophys**, v.25, p.379-396, 2006.
- [37]. TORRAS, M.A. *et al.* Antimicrobial activity of Pycnogenol. **Phytother Res**, v.19, n.7, p.647-648, 2005.
- [38]. UCHIMURA, I. Biorheological views of diabetic macroangiopathy. **Japanese Journal of Clinical Medicine**, v.64, n.11, p.2159-2163, 2006.
- [39]. UEDA, T.; UEDA, T.; ARMSTRONG, D. Preventive effect of natural and synthetic antioxidants on lipid peroxidation in the mammalian eye. **Ophthalmic Res**, v.28, n.3, p.184-192, 1996.
- [40]. VIRGILI, H.; KOBUCHI, L.; PACKER. Procyanidins extracted from *Pinus maritima* (Pycnogenol): scavengers of free radical species and modulators of nitrogen monoxide metabolism in activated murine RAW 264.7 macrophages. **Free Radic Biol Med**, v.24, p.1120-1129, 1998.
- [41]. VIRGILI, F. *et al.* Ferulic acid excretion as a marker of consumption of a French maritime pine (*Pinus maritima*) bark extract. **Free Radic Biol Med**, v.28, n.8, p.1249-1256, 2000.
- [42]. WATSON, R.R. Pycnogenol and cardiovascular health. **Evidence-Based Integrative Medicine**, v.1, n.1, p. 27-32, 2003.
- [43]. ZHONG, L.; FURNE, J.K.; LEVITT, M.D. An extract of black, green, and mulberry teas causes malabsorption of carbohydrate but not of triacylglycerol in healthy volunteers. **Am J Clin Nutr**, v.84, n.3, p.551-5, 2006.