

RESVERATROL ATENUA A ATROFIA E A PERDA DE ÁCINOS DA GLÂNDULA SALIVAR PARÓTIDA DE RATOS COM DIABETES CRÔNICO

RESVERATROL REDUCES LOSSES AND ATROPHY OF ACINAR CELLS OF PAROTID GLAND OF DIABETIC RATS

ANGELA MARIA PEREIRA ALVES^{1*}, NILZA CRISTINA BUTTOW², CASSIANO CHRISTMANN³, ERICK YAMAMOTO⁴, JOSIANE MEDEIROS DE MELLO⁵, MARCELLO ARNALDO NUNES PRADO⁶, PAULO ALEXANDRE GALVANINI⁷, EDER PAULO BELATO ALVES⁸

1. Doutora em Ciências Biológicas. Professora na Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Ciências Morfológicas – DCM; 2. Doutora em Ciências Biológicas. Professora na Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Ciências Morfológicas – DCM; 3. Graduando em Medicina da Universidade Estadual de Maringá. 4. Graduando em Medicina da Universidade Estadual de Maringá. 5. Doutora em Ciências Biológicas. Professora na Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Ciências Morfológicas – DCM; 6. Graduando em Medicina da Universidade Estadual de Maringá; 7. Doutor em Biologia das Interações Orgânicas. Professor na Universidade Federal do Sergipe.. 8. Doutor em Ciências Biológicas. Professor na Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Ciências Morfológicas – DCM.

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

Recebido em 22/02/2017. Aceito para publicação em 15/04/2017

RESUMO

O estresse oxidativo que é intensificado pelo quadro de diabetes em animais e humanos pode estar atrelado às desorganizações metabólicas e funcionais significativas nas glândulas salivares. Antioxidantes como o resveratrol (RSV) que reduzem o estresse oxidativo podem ter um papel crucial no tratamento das complicações desta patologia. Sendo assim, a morfometria e a densidade acinar média da glândula salivar parótida de ratos foi analisada nos 4 grupos (n=6): C (normoglicêmico); CR (normoglicêmico tratado com RSV); D (diabético) e DR (diabético tratado com RSV). Os ratos dos grupos CR e DR foram tratados com resveratrol (via gavagem), na dose de 0,5 mg/Kg de peso corporal, diariamente até o final do experimento, que teve duração de 120 dias. Os ratos do grupo D foram os que apresentaram menor densidade acinar. Observou-se preservação da densidade dos ácinos ($p < 0.05$) nos animais do grupo DR em relação aos do grupo D. As áreas acinares médias do grupo D foram menores em relação ao grupo DR ($p < 0,05$). O tratamento com RSV exibiu efeito citoprotetor ao prevenir a atrofia e a perda de ácinos da glândula parótida de ratos diabéticos.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus, Resveratrol, Glândula Parótida.

ABSTRACT

Oxidative stress that is intensified by diabetes in animals and humans may be linked to significant metabolic and functional disorganizations in the salivary glands. Antioxidants such as resveratrol (RSV) that reduce oxidative stress may play a crucial role in treating the complications of this pathology. Thus, the morphometry and mean acinar density of the parotid salivary gland of rats were analyzed in the 4 groups (n = 6): C (normoglycemic); CR (normoglycemic treated with RSV); D (diabetic) and DR (diabetic treated with RSV). CR and DR rats were treated with resveratrol (via gavage) at a dose of 0.5 mg

/ kg body weight daily until the end of the experiment, which lasted for 120 days. The rats of group D were those with lower acinar density. It was observed a preservation of the acini density ($p < 0.05$) in the animals of the DR group compared to those of the group D. The mean acinar areas of group D were smaller than the DR group ($p < 0.05$). RSV treatment exhibited a cytoprotective effect by preventing atrophy and loss of parotid gland acini from diabetic rats.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus, Resveratrol, Parotid gland.

1. INTRODUÇÃO

A hiperglicemia é uma característica da síndrome diabética que está associada à alta incidência de gengivite, periodontite, perda dentária, lesões na língua e na mucosa, candidíase oral e xerostomia. O surgimento destas doenças se correlacionam com desajustes metabólicos e funcionais que injuriam o parênquima das glândulas salivares, incorrendo em acúmulo de lipídeos nas células acinares¹, infiltração linfocítica², modificação no conteúdo e na síntese de proteínas, mudanças no metabolismo de carboidratos³ e aumento da atividade autofágica e lisossomal⁴; gerando alterações morfológicas relevantes nestas glândulas⁵. Sob tais condições, notam-se modificações da composição da saliva⁶ e redução das taxas de fluxo salivar⁷.

As modificações estruturais e funcionais observadas em glândulas salivares de indivíduos ou animais diabéticos estão em parte, relacionadas com o aumento do estresse oxidativo e a redução nos níveis de antioxidantes do organismo. Radicais livres são produzidos pelas glândulas salivares em algumas patologias, como na síndrome de Sjogren⁸, na periodontite⁹, e no diabetes mellitus (DM)¹⁰.

Para prevenir e/ou atenuar os danos que os radicais livres podem causar no organismo, o mesmo dispõe de sistemas antioxidantes, categorizados como: enzimático e não enzimático. Neste último, as substâncias geralmente são provenientes de medicamentos ou da suplementação alimentar. Dentre elas, as mais estudadas, são as vitaminas C e E e carotenoides¹¹ e os compostos fenólicos flavonóides (catequina, quercetina e antocianina) e não-flavonóides, como é o caso do polifenol resveratrol¹².

O resveratrol (RSV) (3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene) é encontrado em altas concentrações na casca e sementes de uvas e no vinho tinto¹³. Suas propriedades farmacológicas benéficas sobre os sistemas biológicos são bem descritas na literatura, sendo relatadas atividades antimutagênica, cardioprotetora, antiplaquetária, anticancerígena, anti-inflamatória¹⁴ e antioxidante¹⁵.

Considerando o papel do estresse oxidativo na patogênese do diabetes, e o comprometimento das glândulas salivares em decorrência desta patologia, e sabendo da importância primordial destas glândulas para o processo digestivo e para a manutenção da saúde da cavidade oral; objetivou-se neste estudo avaliar os efeitos do resveratrol sobre os parâmetros morfométricos e quantitativos dos ácinos da glândula salivar parótida de ratos diabéticos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados 24 ratos Wistar adultos, machos, espécie *Rattus norvegicus*, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Estadual de Maringá, conforme parecer nº. 088/2012. As técnicas utilizadas estão de acordo com princípios éticos adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Com idade inicial de 88 dias, os animais foram transferidos para o Biotério Setorial do Departamento de Ciências Morfológicas, onde permaneceram alojados em gaiolas individuais providas de bebedouro e comedouro, e mantidos em condições ambientais controladas de temperatura (220 C ± 20 C) e iluminação (ciclo de 12 horas claro/escuro).

Após o período de adaptação ao novo ambiente, os ratos com 90 dias de idade foram pesados e submetidos ao período experimental que teve duração de 120 dias. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro (4) grupos de seis (6) animais cada, segundo os tratamentos a que foram submetidos:

Grupo C – Animais normoglicêmicos (controle);

Grupo CR – Animais normoglicêmicos tratados com resveratrol;

Grupo D – Animais diabéticos;

Grupo DR – Animais diabéticos tratados com resveratrol;

A indução do diabetes foi realizada nos ratos dos grupos D e DR submetidos a jejum prévio de quatorze horas, antes de serem injetados com STZ por via endovenosa (veia peniana), na dose de 35 mg/kg de peso corporal (Sigma, ST. Louis, MO, USA), dissolvida em tampão citrato 10 mmol/L (pH 4,5). No quarto dia, antes de iniciar o tratamento, foi realizado o teste de glicemia por fita reativa para confirmação do estado diabético nos animais dos grupos D e DR, sendo considerados diabéticos todos os animais com glicemia acima de 250mg/dl. Além disso, houve um acompanhamento da glicemia destes animais durante o experimento, bem como da massa corporal, consumo de ração e de água. A partir do quarto dia do experimento, os animais dos grupos CR e DR, receberam diariamente resveratrol na dosagem de 0,5 mg/Kg de peso corporal, via gavagem, até o final do experimento.

Coleta e processamento do material

Após 120 dias de experimento, os ratos foram previamente pesados e anestesiados com uma dose de 40 mg kg⁻¹ de massa corporal de tiopental (Laboratórios Abbott, Chicago, IL, EUA) via intraperitoneal para realizar a coleta de sangue por punção cardíaca, com intuito de avaliar a glicemia de jejum, e para a extração das glândulas, o que resultou em eutanásia por choque hipovolêmico.

As parótidas extraídas foram lavadas em solução salina (NaCl 0,9%) e transferidas para solução fixadora contendo formol tamponado 10% por um período de 12 horas. Sequencialmente, as mesmas foram transferidas e armazenadas em álcool 70%, onde permanecem até a análise.

As glândulas foram submetidas à processamento histológico de rotina. Para cada animal foram selecionados cortes histológicos com 6µm de espessura por bloco e, em seguida corados pela técnica de Hematoxilina-Eosina (HE), com posterior montagem entre lâmina e lamínula com resina sintética *permount*® (Fisher Chemical, New Jersey, USA).

Análise morfométrica dos ácinos glandulares

As imagens dos ácinos foram capturadas por câmara de alta resolução acoplada ao microscópio Olympus BX20, e transmitidas para microcomputador e gravadas em compact disc. Por meio do programa computadorizado de análise de imagens Image-Pro-Plus, foi mensurada a área (µm²) de 100 ácinos por lâmina, perfazendo o total de 600 ácinos em cada grupo estudado, expressando-se os resultados em média das áreas do ácinos por grupo.

Análise quantitativa dos ácinos glandulares

As imagens dos ácinos foram capturadas por câmara de alta resolução acoplada ao microscópio Olympus BX40, e transmitidas para microcomputador e gravadas em compact disc. Por meio do programa computadorizado de análise de imagens Image-Pro-

Plus, foram quantificados todos os ácinos de 20 imagens capturadas por animal em aumento de 20X, com a finalidade de delinear a densidade de ácinos.

Análise estatística

Os resultados obtidos foram submetidos à análise de variância e teste de Tukey para comparação dos aspectos quantitativos e morfométricos dos ácinos glandulares entre os grupos. O nível de significância foi de 5%.

3. RESULTADOS

A síndrome diabética nos animais dos grupos D e DR, foi constatada pelo quadro clínico característico da doença ao longo de todo o experimento: poliúria, polidipsia e polifagia. Foram observados após 120 dias, aumento significativo da glicemia dos ratos do grupo D em relação aos ratos normoglicêmicos (C e CR). Por outro lado, o tratamento com resveratrol reduziu de modo significativo os níveis glicêmicos nos ratos do grupo DR em relação aos do grupo D (Tabela 1).

Com relação à massa corporal final, não foi verificada diferença significativa entre os ratos dos grupos normoglicêmicos (C e CR). O grupo D apresentou menor massa corporal final quando comparada aos demais grupos. Além disso, observou-se redução significativa da massa corporal final dos animais do grupo D em relação aos ratos do grupo DR (Tabela 1).

Tabela 1. Parâmetros fisiológicos: massa corporal inicial (MCi), massa corporal final (MCF). Grupo C: controle, grupo CR: controle tratado com RSV, grupo D: diabético, grupo DR: diabético tratado com RSV. ^ap < 0,001 versus C; ^bp < 0,01 versus D. Os resultados estão expressos como média ± erro padrão, n = 6 ratos por grupo.

	MC inicial (g)	MC final (g)	Glicose Final (mg/dl)
C	406 ± 13	510 ± 19	146 ± 5
CR	384 ± 15	486 ± 12	160 ± 6
D	350 ± 10	298 ± 13 ^a	498 ± 22 ^a
DR	369 ± 17	409 ± 15 ^b	412 ± 36 ^{a, b}

A análise quantitativa dos ácinos glandulares demonstrou diminuição da densidade acinar ($p < 0.05$) nos ratos do grupo D ($1250 \pm 7,5$) em relação aos do grupo C ($1315 \pm 18,5$). A análise estatística não mostrou diferença significativa entre os grupos C ($1315 \pm 18,5$) e CR ($1364 \pm 15,5$). No entanto, observou-se preservação da densidade dos ácinos ($p < 0.05$) nos animais do grupo DR ($1359 \pm 14,3$) em relação ao grupo D ($1250 \pm 7,5$) (Figuras 1 e 2).

A análise morfométrica dos ácinos glandulares demonstrou diminuição das áreas acinares médias ($p < 0,05$) nos ratos dos grupos D e DR em relação aos do grupo C.

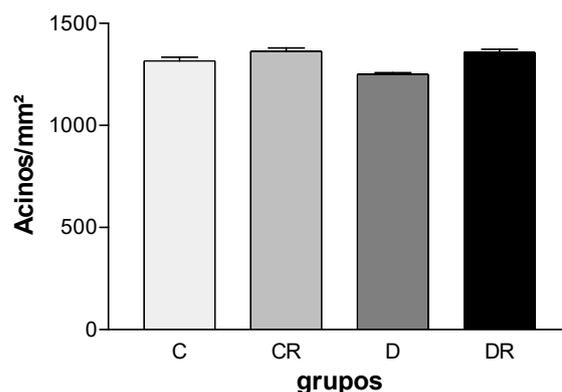


Figura 1. Densidade média dos ácinos glandulares da parótida dos ratos nos grupos: normoglicêmico (C), normoglicêmico tratado com RSV (CR), diabético (D) e diabético tratado com RSV (DR). N=6.

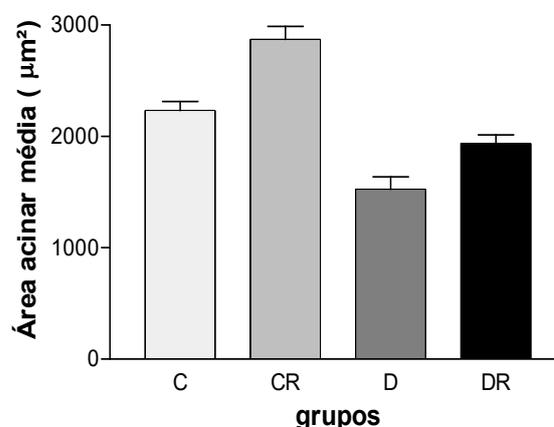


Figura 2. Área acinar média da glândula salivar parótida dos ratos nos grupos: normoglicêmico (C), normoglicêmico tratado com RSV (CR), diabético (D) e diabético tratado com RSV (DR). N=6.

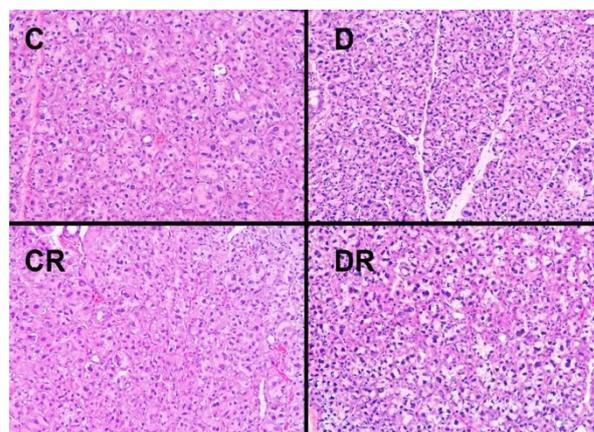


Figura 3. Fotomicrografias de cortes histológicos das glândulas parótidas (H.E) dos grupos normoglicêmico (C), normoglicêmico suplementado com RSV (CR), diabético (D) e diabético suplementado com RSV (DR). Microscópio óptico Olympus e objetiva de 20X.

4. DISCUSSÃO

Alterações metabólicas provocadas pela ausência/insuficiência de insulina e por mudanças no funcionamento celular, devido à hiperglicemia, são sintomas comuns no estado diabético¹⁶. Embora alguns estudos em ratos diabéticos suplementados com

antioxidantes não tenham constatado diferença na glicemia de jejum^{17,18,19}; a redução na glicemia de jejum em ratos tratados com RSV observada em nosso trabalho pode ser um indicativo de que o mesmo possa influenciar favoravelmente a homeostase da glicose; mostrando concordância com os dados de literatura que apontam para esse resultado^{20,21}.

Algumas constatações sobre os efeitos benéficos do RSV já foram realizadas em diferentes estudos, os quais sinalizam que este antioxidante pode atuar em diferentes frentes, tais como: ativando *in vivo* a expressão da sirtuina 1 que reduz a restrição energética e melhora o controle glicêmico²²; estimulando a captação da glicose ao elevar a expressão do GLUT4, o qual é um transportador de glicose dependente de insulina²³ e ativando a captação de glicose na ausência de insulina²⁴.

A perda mais intensa de massa corporal nos animais do grupo D estaria relacionada às alterações fisiopatológicas do diabetes. Nestes animais, houve mobilização de massa corporal para que substratos energéticos pudessem suprir as células carentes de glicose e as vias neoglicogênicas²⁵. Por outro lado, a prevenção da perda de massa corporal observada nos animais do grupo DR, poderia estar relacionada ao fato de que o resveratrol teria melhorado as condições de utilização da glicose como fonte de energia, o metabolismo de lipídeos e proteínas e, possivelmente, a síntese de proteínas estruturais e funcionais que encontrava-se prejudicada. Esta idéia é reforçada pelo estudo de Wilson *et al.*, (2015)²⁶ que constataram efeitos positivos do resveratrol sobre o crescimento corporal de peixes suplementados por 16 semanas. Esse aumento da massa corporal foi atrelado às suas propriedades antioxidantes que reduziram a degradação de proteínas não lisossômicas, melhorando a taxa de crescimento corporal.

A análise quantitativa dos ácinos glandulares demonstrou diminuição da densidade acinar ($p < 0.05$) nos ratos do grupo D em relação aos do grupo C. A diminuição na densidade acinar das glândulas salivares de animais com diabetes crônico é um achado frequente nesta patologia. A formação de produtos de glicosilação avançadas (AGEs), a peroxidação lipídica e o estresse oxidativo estão elencados como fatores que incidem nesta redução²⁷. Deste modo, as células acinares ao sofrerem intensa ação dos radicais livres, exibem debilitada capacidade em neutralizá-los e eliminá-los, podendo ocorrer danos em diversos componentes intracelulares, tais como DNA, lipídeos e proteínas, culminando em morte celular por necrose ou apoptose²⁸.

Em decorrência do estado diabético, os ácinos da glândula parótida sofrem processos degenerativos que podem se manifestar como atrofia acinar, a qual também foi verificada em nosso experimento, através da análise morfométrica. Vários fatores podem ser enunciados na tentativa de explicar a atrofia acinar encontrada nos animais do grupo D; dentre eles estão: depleção crônica de sódio nas células acinares, gerando desidratação dessas células²⁹; redução e/ou modificação no conteúdo e síntese de proteínas⁴; redução da resposta secretória da

parótida devido a anormalidades neuroaxonais típicas da neuropatia diabética³⁰ e falta de insulina, uma vez que a manutenção da estrutura e função normal da glândula pode, em parte, ser dependente deste hormônio; e a ação intensificada do estresse oxidativo.

As áreas acinares médias do grupo DR foram 21,3% maiores em relação ao grupo D ($p < 0,05$). Os efeitos benéficos do RSV têm sido demonstrados por seu relevante papel nas funções imunes, em vários processos oxidativos e inflamatórios³¹, e também na inibição da atividade da quinona redutase 2, o que por sua vez aumenta a expressão de antioxidantes, melhorando a resistência celular³² e atenuando os processos degenerativos do parênquima glandular. Aventa-se, portanto, que tais ações abrangentes dessa substância estejam implicadas na proteção acinar constatada no grupo DR.

Observou-se ainda que as áreas acinares do grupo CR foram 22,2% maiores ($p < 0,001$) que as do grupo C, o que é atribuído a uma possível prevenção da redução acinar comumente observada durante o processo natural de envelhecimento.

A maior densidade acinar no grupo DR, quando comparada ao grupo D, pode ser atribuída ao efeito protetor do resveratrol devido à sua capacidade de neutralização do estresse oxidativo, ao varrer espécies reativas de oxigênio (EROs), inibir a peroxidação lipídica e regenerar antioxidantes endógenos como glutathione reduzida (GSH), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT)³³. Além disso, o RSV é um inibidor do fator NF- κ B, diminuindo a expressão de vários genes associados com a inflamação e estresse oxidativo³⁴. Desta forma, ao aumentar as defesas celulares, o RSV promove proteção contra a injúria oxidativa e consequentemente atenua a perda das células acinares.

5. CONCLUSÃO

Na condição de diabetes, o tratamento com RSV, preveniu a perda e protegeu os ácinos da glândula parótida de ratos diabéticos contra a atrofia. Essa preservação acinar deve-se provavelmente à relevante atuação do antioxidante RSV, ao reduzir as alterações histofisiológicas nas células acinares; sobretudo, àquelas relacionadas ao estresse oxidativo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Maria Euride do Carmo Cancino, Maria Dos Anjos Fortunato e Maria Angela Moreira por seu excelente apoio e suporte técnico. Agradecemos também ao CNPq e Fundação Araucária.

6. REFERÊNCIAS

- [01] Mahay S, Adeghate E, Lindley MZ, Rolph, CE, Singh J. Streptozotocin-induced type I diabetes mellitus alters the morphology, secretory function and acyl lipid contents

- in the isolated rat parotid salivary gland. *Mol. Cell. Biochem.* 2004; 261(1-2):175-81.
- [02] Moreira CR, *et al.* Infiltração linfocítica no parênquima da glândula salivar parótida de ratos diabéticos suplementados com Acetil-L-Carnitina. *SaudPesq.* 2014; 7(1):83-90.
- [03] Hand AR, Weiss RE. Effects of Streptozotocin-Induced Diabetes on the Rat Parotid Gland. *Lab. Invest.* 1984; 51(4):429-38.
- [04] Mednieks MI, Szczepanski A, Clark B, Hand AR. Protein expression in salivary glands of rats with streptozotocin diabetes. *Int JExpPathol.* 2009; 90(4):412-22.
- [05] Lilliu MA, Solinas P, Cossu M, Puxeddu R, Loy F, Isola R, Quartu M, Melis T, Isola M. Diabetes causes morphological changes in human submandibular gland: a morphometric study. *J. Oral Pathol. Med.* 2014; 44(4):291-295.
- [06] Okamura K. Specific expression of salivary maxi-K channel variant is augmented in diabetic mice. *Arch Oral Biol.* 2010; 55(11):848-54.
- [07] Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR, Weyant RJ, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 92:281-291.
- [08] Ryo K, Yamada H, Nakagawa Y, Tai Y, Obara K, Inoue H, Mishima K, Saito I. Possible involvement of oxidative stress in salivary gland of patients with Sjogren's syndrome. *Pathobiology.* 2006; 73(5):252-60.
- [09] Ekuni D, Endo Y, Irie K, Azuma T, Tamaki N, Tomofuji T, Morita M. Imbalance of oxidative/anti-oxidative status induced by periodontitis is involved in apoptosis of rat submandibular glands. *Arch. Oral Biol.* 2010; 55:170-176.
- [10] Knaš M, *et al.* Oxidative damage to the salivary glands of rats with streptozotocin-induced diabetes-temporal study: oxidative stress and diabetic salivary glands. *J. Diabetes Res.* 2016:4583742.
- [11] Gate L, Paul J, Ba GN, Tew KD, Tapiero H. Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomed Pharmacother.* 1999; 53(4):169-80.
- [12] Abe LT, *et al.* Compostos fenólicos e capacidade antioxidante de cultivares de uvas *Vitis labrusca L.* e *Vitis vinifera L.* *Ciênc. Tecnol. Aliment.* 2007; 27(2):394-400.
- [13] Kiselev KV. Perspectives for production and application of resveratrol. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2011; 90(2):417-25.
- [14] Kumar A, *et al.* Effects of resveratrol on nerve functions, oxidative stress and DNA fragmentation in experimental diabetic neuropathy. *Life Sci.* 2007; 80(13):1236-44.
- [15] Frombaum M, Le Clanche S, Bonnefont-Rousselot D, Borderie D. Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and *NO bioavailability: Potential benefits to cardiovascular diseases. *Biochimie.* 2012; 94(2):269-76.
- [16] Cotran RS, Kumar V, Robbins ST. Robbins: Patologia estrutural e funcional. 5ª. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
- [17] Pereira RVF, Miranda-Neto MH, Souza IDS, Zanoni, JN. Vitamin E supplementation in rats with experimental diabetes mellitus: analysis of myosin-V and nNOS immunoreactive myenteric neurons from terminal ileum. *J Mol Hist.* 2008; 39:595-603.
- [18] Alves EPB, Alves AMP, Pereira RVF, Miranda-Neto MH, Zanoni JN. Immunohistochemical study of vasoactive intestinal peptide (VIP) enteric neurons in diabetic rats supplemented with L-glutamine. *Nutritional Neuroscience.* 2010; 13(1):43-51.
- [19] Ferreira PEB, Lopes CRP, Alves AMP, Alves EPB, Linden DR, Zanoni JN, Buttow NC. Diabetic neuropathy: An evaluation of the use of quercetin in the cecum of rats. *World J Gastroenterol.* 19(38), 2013.
- [20] Borriello A, Cucciolla V, Della Ragione F, Galletti P. Dietary polyphenols: focus on resveratrol, a promising agent in the prevention of cardiovascular diseases and control of glucose homeostasis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 20(8):618-25.
- [21] Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res.* 2012; 32(7):537-41.
- [22] Jiang WJ. Sirtuins: novel targets for metabolic disease in drug development. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 373:341-4.
- [23] Chi TC, Chen WP, Chi TL, Kuo TF, Lee SS, Cheng JT, Su MJ. Phosphatidylinositol-3-kinase is involved in the antihyperglycemic effect induced by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 2007; 80:1713-20.
- [24] Su HC, Hung LM, Chen JK. Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 290:E1339-46.
- [25] Genuth S. Hormônios das ilhotas pancreáticas. In: Berne RM., Levy MN (Eds.), *Fisiologia.* Guanabara Koogan, Rio de Janeiro p. 774-797, 2000.
- [26] Wilson WN, Baumgarner BJ, Watanabe WO, Alam MS, Kinsey ST. Effects of resveratrol on growth and skeletal muscle physiology of juvenile southern flounder. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2015; 183:27-35.
- [27] Vincent AM, *et al.* Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev.* 2004; 25(4):612-28.
- [28] Obrosova IG, Van Huysen C, Fathallah L, Cao X, Greene DA, Stevens MJ. An aldose reductase inhibitor reverses early diabetes-induced changes in peripheral nerve function, metabolism, and antioxidative defense. *FASEB J.* 2002; 16:123-25.
- [29] High AS, Sutton J, Hopper AH. A morphometric study of submandibular salivary gland changes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Oral Arch.* 1985; 30(9):667-71.
- [30] Anderson LC, Garrett JR. Neural regulation of submandibular gland blood flow in the streptozotocin-diabetic rat: evidence for impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Arch Oral Biol.* 2004; 49(3): 183-191.
- [31] De La Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: mechanisms and clinical implications. *Mol Nutr Food Res.* 2005; 49(5): 405-30.
- [32] Buryanovskyy L, Fu Y, Boyd M, Ma Y, Hsieh, TC, Wu JM, Zhang Z. Crystal structure of quinone reductase 2 in complex with resveratrol. *Biochemistry.* 2004; 43(36): 11417-26.
- [33] Zheng Y, *et al.* Resveratrol protects human lens epithelial cells against H₂O₂-induced oxidative stress by increasing catalase, SOD-1, and HO-1 expression. *Mol Vis.* 2010; 16:1467-74.
- [34] Leiro J, *et al.* Effect of cis-resveratrol on genes involved in nuclear factor kappa B signaling. *Int Immunopharmacol.* 2005; 5(2):393-406.