



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 06, pp. 48081-48085, June, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.22226.06.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## ALCACHOFRA (*Cynarascolymus L.*) MELHORA O METABOLISMO OXIDATIVO EM RATOS DIABÉTICOS

\*<sup>1</sup>Michele Caroline Terra, <sup>1</sup>Isabela Ferreira Alves, <sup>1</sup>Brenna Lemos Carvalho, <sup>1</sup>Sofia de Castro Oliveira, <sup>1</sup>Kamila Oliveira de Luca Rotondo, <sup>1</sup>Aldo Cesar Silva, <sup>1</sup>Marcelo Reis Costa, <sup>2</sup>Darlene Cabral, <sup>3</sup>Carla Miguel Oliveira, <sup>1</sup>Regiane Tercetti Rodrigues; <sup>2</sup>Gersika Bitencourt Santos Barros, <sup>1</sup>Bruno Cesar Correa Salles

<sup>1</sup>Departamento de Biomedicina da Universidade José Rosário do Vellano - Alfenas, Minas Gerais

<sup>2</sup>Departamento de Farmácia da Universidade José Rosário do Vellano - Alfenas, Minas Gerais

<sup>3</sup>Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alfenas- Alfenas, Minas Gerais

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 17<sup>th</sup> March, 2021

Received in revised form

05<sup>th</sup> April, 2021

Accepted 03<sup>rd</sup> May, 2021

Published online 30<sup>th</sup> June, 2021

#### Key Words:

Alcachofra, Diabetes mellitus, Estresse oxidativo, Flavonoides, Polifenóis.

#### \*Corresponding author:

Michele Caroline Terra

### ABSTRACT

O diabetes mellitus é considerada uma doença crônica e está entre as emergenciais. A alcachofra vem sendo relatada com potencial atividades antibacteriana, anti-inflamatória, antioxidante e hipolipidêmica. O presente trabalho avaliou os efeitos do extrato da alcachofra na prevenção das complicações crônicas do diabetes mellitus. A droga vegetal foi adquirida comercialmente. O extrato seco foi obtido por maceração hidroetanólica (70% v/v). Utilizou ratos da linhagem *Wistar* machos, estes foram submetidos ao Aloxano (150mg/kg, em salina 0,9%) intraperitoneal. A Alcachofra foi administrada (0,2g/kg) em ratos diabéticos e não diabéticos por 30 dias. Os marcadores bioquímicos foram avaliados por método enzimático. A quantificação de polifenóis totais foi medida por método de Folin-Ciocalteu e o teor de flavonoides totais pelo método de complexação com o cloreto de alumínio. A peroxidação lipídica foi avaliada pela determinação da malonaldeídos. A espécie vegetal, apresentou altos teores de polifenóis totais e baixos teores flavonoides quando comparados com a literatura. O extrato da Alcachofra, foi capaz de controlar os níveis glicêmicos a curto e médio prazo, demonstrando uma melhora na análise do glicêmico. Em todos os órgãos analisados para o dano oxidativo, observamos uma redução da peroxidação lipídica nos animais diabéticos tratados com o extrato.

Copyright © 2021, Keshav Kumar Kant and Ajeet Kumar Saharan. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Michele Caroline Terra, Isabela Ferreira Alves, Brenna Lemos Carvalho, Sofia de Castro Oliveira, Kamila Oliveira de Luca Rotondo, Aldo Cesar Silva, Marcelo Reis Costa, Darlene Cabral, Carla Miguel Oliveira, Regiane Tercetti Rodrigues; Gersika Bitencourt Santos Barros, Bruno Cesar Correa Salles. 2021. "Alcachofra (*Cynarascolymus L.*) Melhora o metabolismo oxidativo em ratos diabéticos", *International Journal of Development Research*, 11, (06), 48081-48085.

## INTRODUCTION

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) causam atualmente 16 milhões de mortes prematuras (WHO, 2016). A Federação Internacional de Diabetes (IDF) estimou que em 2017 cerca de 8,8% da população mundial entre 20 a 79 anos de idade vivia com diabetes, neste estudo o Brasil se posicionou em quarto lugar com cerca de 12,5 milhões de pessoas com esta doença (SBD, 2019). De acordo com o relatório da World Health Organization (WHO) postado em 2016, as pneumopatias, cardiopatias, o câncer, os acidentes cerebrovasculares e o diabetes são os grandes determinantes por altos índices de mortes prematuras. No Brasil, pesquisas citam três grupos responsáveis pela "epidemia de DCNT", a doença cardiovascular, o diabetes, e o acidente vascular encefálico (MALTA; SILVA JR, 2013). O diabetes mellitus é caracterizado por um distúrbio crônico, que afeta o metabolismo de carboidratos, de gorduras e proteínas. O

neuropatia, retinopatia, nefropatia, e macrovasculares, que são os acidentes vasculares cerebrais e doença cardíaca coronária. Dentre as complicações crônicas inerentes ao diabetes mellitus, a nefropatia e as cardiopatias diabéticas segundo Moreira et al. (2008), acomete cerca de 30% a 40% dos indivíduos com DM tipo 1 e de 10% a 40% daqueles com DM tipo 2, representando a principal complicação microvascular do diabetes e a maior causa de insuficiência renal terminal em todo o mundo. Assim, compreender os mecanismos biológicos de produtos naturais que possam melhorar o prognóstico das complicações crônicas do diabetes mellitus tem grande relevância, a busca de diferentes pesquisas para o tratamento das DCNT pode auxiliar diretamente na economia do país pois estas causam um alto impacto no sistema de saúde público pelo grande custo. De fato, a utilização de produtos naturais vem sendo uma fonte relevante para a descoberta de novos fármacos, somente para o tratamento da diabetes mellitus tipo I e II, entre os anos de 1981 a

2014, foram descobertos e aprovados 29 fármacos. (NEWMAN; CRAGG, 2016). Estudos realizados por Terra et al., (2019) mostraram que o tratamento com o extrato das folhas de alcachofra foi capaz de controlar os níveis glicêmicos, perfil lipídico e prevenir o dano renal crônico em animais induzidos ao diabetes mellitus. Sendo assim, a compreensão dos mecanismos responsáveis pelos efeitos benéficos a longo prazo é de extrema importância na busca de substâncias que possam se tornar protótipos a futuros fármacos.

## MATERIAL E MÉTODO

Os procedimentos utilizados neste estudo encontram-se descritos abaixo.

**Obtenção do Extrato Bruto:** Como matéria prima vegetal foram utilizadas as folhas da Alcachofra (*Cynarascolymus L.*) que foi adquirido comercialmente através da empresa de produção de Extratos Vegetais Biotae®.

**Determinação do teor de fenóis total:** Os polifenóis foram determinados a partir do extrato bruto e pelo método de Folin & Ciocalteu, usando como padrão o ácido gálico (SINGLETON; ORTHOFER; LAMUNELA, 1999). Os resultados foram determinados em gramas equivalentes de ácido gálico (g GAE/100g extrato). As análises foram realizadas em triplicata.

**Determinação do teor de flavonoides:** O teor de flavonoides totais no extrato bruto foi analisado em soluções de extrato (1 mg/mL), de acordo com o estudo de Kalia et al., (2008). A complexação invariável entre o alumínio e os flavonoides em meio de etanol foi quantificada por espectrofotometria à 425 nm, pois neste comprimento de onda é possível analisar o teor de flavonoides sem a interferência de substâncias fenólicas (SOUZA, 2007). Foi utilizado como padrão a quercetina em solução etanólica, nas concentrações de 10, 20, 40, 60, 80, 100 µg/mL, a fim de se obter a curva analítica.  $C = (A + 0,0099) / 0,0067$ , onde C foi concentração de flavonoides, A absorvância a 425 nm, e seu coeficiente de correlação  $R = 0,9896$ . O valor de flavonoides foi quantificado pela alternância entre a absorvância das amostras e curva de calibração, então os valores foram determinados como equivalentes de quercetina (g de quercetina/100g de amostra). As análises foram feitas em triplicata.

**Determinação da capacidade sequestrante de DPPH:** Para a determinação da atividade sequestrante de radicais livres dos extratos, os extratos brutos solúveis foram diluídos em água destilada nas concentrações de 2,5 mg/ml, 1,25 mg/ml, 0,65 mg/ml, 1 µg/ml, 0,5 µg/ml. Foram utilizadas soluções de hidroxitoluenobutilado - BHT aquosa nas concentrações de 2,5 mg/ml, 1,25 mg/ml, 0,65 mg/ml, 1 µg/ml, 0,5 µg/ml, 2,2-difenil-1-picrilhidrazila - DPPH alcoólica (0,02%) e etanol. Em tubos de ensaio foram adicionados 4 ml de amostra (EBSA, EBSEM e BHT) e 1 ml de solução de DPPH (0,02%). Para o controle, foram adicionados 4 mL de etanol e 1 mL de DPPH. As amostras foram incubadas pelo período de 30 minutos em temperatura ambiente, protegidas de luz. A absorvância (Aa) da fração líquida foi determinada a 517 nm em espectrofotômetro.

**Indução do diabetes mellitus:** A indução do diabetes foi feita com a droga Aloxano, onde foi administrada aos ratos via intraperitoneal, na concentração de 150 mg/Kg, dissolvido em salina 0,9% (pH 4,5). Os animais que resultaram em glicemia acima de 200mg/dL foram considerados diabéticos e separados proporcionalmente entre os grupos diabéticos, para que os grupos apresentassem uma média glicêmica próximo ou igual ao início do projeto (JAOUHARI et al., 2000; TANG et al. 2006).

**Grupos Experimentais:** Os animais utilizados neste experimento foram ratos da linhagem Wistar, machos com idade de 8 semanas e massa corporal de 326,64g ±28,5 desvio padrão, adquiridos do Biotério Central da Universidade José Rosário do Vellano. Toda a parte experimental deste trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em experimentação animal sob o número de aprovação 09A/2018. Para o desenvolvimento dos experimentos foram utilizados 4 grupos

experimentais contendo 5-14 animais em cada grupo, submetidos a ciclos claro/escuro de 12h/12h. Os animais foram alojados no Biotério do Laboratório de Farmacologia e Bioquímica Experimental, sendo no máximo 5 animais por caixa de polietileno, tipo kaefiq, autoclavável, resistente a ácidos, nas medidas de 49X34X16 cm.

- A. Grupo controle/água: composto por animais não diabéticos e não submetidos ao tratamento com o extrato da alcachofra. (n=5 animais)
- B. Grupo diabético/água: composto por animais submetidos ao tratamento com aloxano e não tratados com o extrato da alcachofra. (n=6 animais)
- C. Grupo controle/extrato: composto por animais não diabéticos e tratados com extrato da alcachofra. (n=10 animais)
- D. Grupo diabético/extrato: foi composto por animais submetidos ao tratamento com o aloxano e tratados com extrato da alcachofra. (n=14 animais)

**Administração do extrato bruto:** O extrato bruto foi diluído em água e administrado por gavagem durante 30 dias consecutivos. A quantidade de extrato de Alcachofra determinada aos animais foi de 200mg/kg de massa do animal (GARY, R 2003).

**Parâmetros biológicos:** Os parâmetros biológicos foram determinados ao decorrer do tratamento dos animais, por monitoramento diário do consumo de ração e da ingestão de água.

**Obtenção das amostras biológicas:** No dia 31 os animais foram anestesiados com tiopental (60 mg/kg) e o sangue foi colhido por punção cardíaca e distribuído em diferentes tubos sem aditivo e com gel ativador de coágulo, para obter o soro e tubos com anticoagulante citrato de sódio e EDTA para a obter o sangue total. Foram retirados para análises os órgãos Rins e Fígado.

**Avaliação do controle glicêmico:** Para determinação do controle glicêmico foram avaliados os parâmetros de glicemia de jejum e frutossamina. A concentração de glicose foi analisada no soro por método enzimático colorimétrico de ponto final. A avaliação dos níveis séricos de frutossamina foi analisada por método cinético colorimétrico baseado na redução do Nitrobluetetrazol, em equipamento semi-automatizado da marca Bioplus 2000®.

**Preparo do Homogeneizado de Fígado e Rins:** Foram feitas as homogeneizações dos rins e fígado como descrito por Jones et al. (1998). Os órgãos foram retirados e homogeneizados a 4 °C em tampão fosfato (PBS, pH 7,2) 0,1 M na proporção 5mL/g de órgão. O homogeneizado foi centrifugado a 3000rpm, por 10 min, sendo utilizado o sobrenadante para a determinação da peroxidação lipídica.

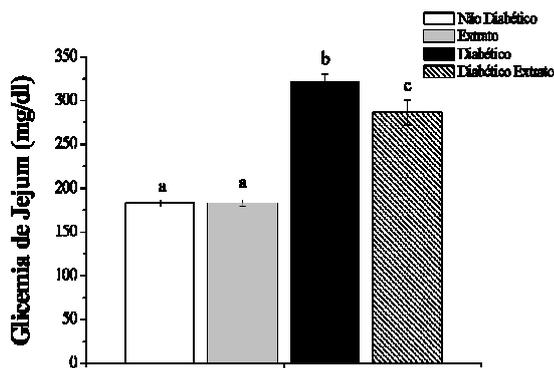
**Avaliação da peroxidação lipídica:** A determinação da peroxidação lipídica foi realizada por espectrofotometria em 535nm. Foram quantificados os níveis séricos de malondialdeído (MDA) presente na amostra, bem como o malondialdeído gerado a partir de hidroperóxidos de lipídeos pelas condições hidrolíticas da reação. Em um tubo de ensaio foram incubados por 15 minutos à 95°C, 200 µL de amostra, 20 µL de Solução-Reagente 1 (BHT 4% em Etanol - hidroxitoluenobutilado) e 600 µL de Solução-Reagente 2 (Triton 2,5%; 0,375% de TBA - Ácido Tiobarbitúrico). Após o período de incubação, as amostras foram mantidas em repouso para atingir a temperatura ambiente com posterior leitura de absorvância em 535 nm. Os mesmos experimentos foram realizados com o padrão de malonaldeído (MDA) em solução etanólica, nas concentrações de 2 a 20 µM, a fim de se obter a curva analítica:  $C = (A + 0,0582) / 0,0389$ , onde C é a concentração de MDA, A é a absorvância a 535 nm, tendo o coeficiente de correlação  $R = 0,9969$ . O valor de MDA foi determinado pela interpolação da absorvância das amostras contra a curva de calibração e os valores serão expressos em micromolar de MDA por miligrama de proteínas (µM/mg proteínas). As análises foram realizadas em triplicata.

**Análise Estatística:** Os dados observados de cada variável foram levados para a análise. As comparações múltiplas entre as médias dos

diversos tratamentos foram realizadas usando o teste Tukey a 5% de probabilidade no programa Sisvar versão 5.3

## RESULTADOS

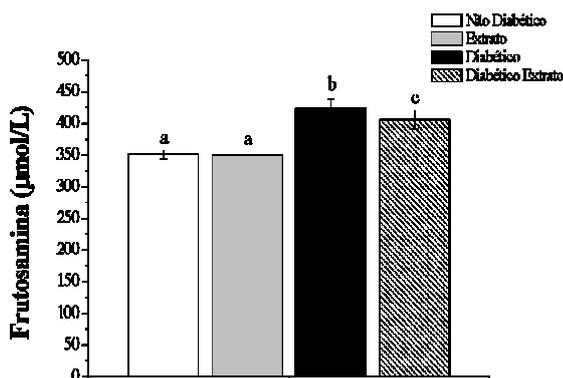
Os valores de glicemia de jejum, que determina um controle glicêmico a curto prazo, foi consideravelmente maior no grupo “Diabético” comparado com os animais dos grupos “Não diabético”, “Extrato” e “Diabético extrato”, observamos também que a glicemia de jejum dos animais “Diabético Extrato” foi reduzida estatisticamente quando correlacionada à glicemia dos animais “Diabético” (Gráfico 1). A melhora do quadro glicêmico foi observada com o progresso dos sinais clínicos dos animais, considerando a ingestão de água e ração e massa corporal monitorada semanalmente, que foram analisados em pesquisa anterior por Alves et al (2019) em nosso laboratório.



Legenda: Os resultados representam a média  $\pm$  erro padrão de 8-10 determinações por tratamento, estimadas através dos níveis séricos de glicemia de jejum. Foi determinado a ANOVA, as letras indicam que houve diferença estatística do teste Tukey-Kramer de múltiplas comparações, tendo como significância  $p < 0,05$ .

**Gráfico 1. Efeito do extrato da alcachofra sobre a glicemia de jejum em ratos diabéticos**

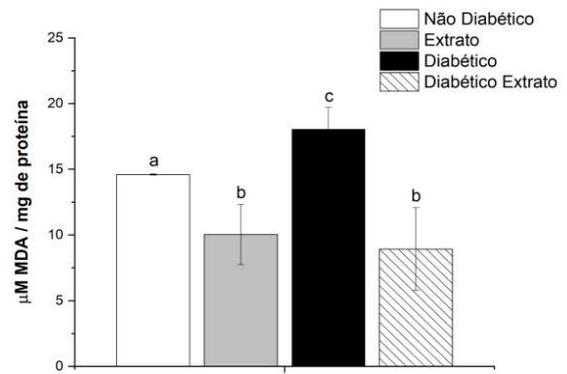
O tratamento dos animais diabéticos com o extrato da alcachofra foi capaz de reduzir significativamente os níveis séricos de frutossaminas (Gráfico 2), que indica o controle glicêmico a médio prazo.



Legenda: Os resultados representam a média  $\pm$  erro padrão de 8-10 determinações por tratamento, estimadas através dos níveis séricos de frutossamina. Foi determinado a ANOVA, as letras indicam que houve diferença estatística do teste Tukey-Kramer de múltiplas comparações, tendo como significância  $p < 0,05$ .

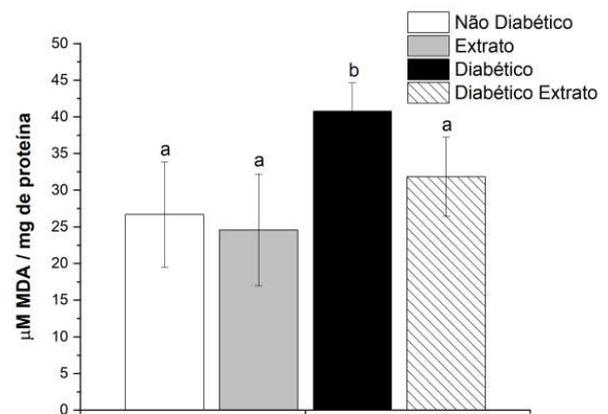
**Gráfico 2. Efeito do extrato da alcachofra sobre a frutossamina em ratos diabéticos**

O metabolismo oxidativo foi determinado através da peroxidação lipídica, no soro, fígado e rim dos animais diabéticos. Os resultados analisados demonstram que os animais diabéticos tiveram um aumento do dano oxidativo hepático, renal e no soro (Gráfico 3, 4 e 5).



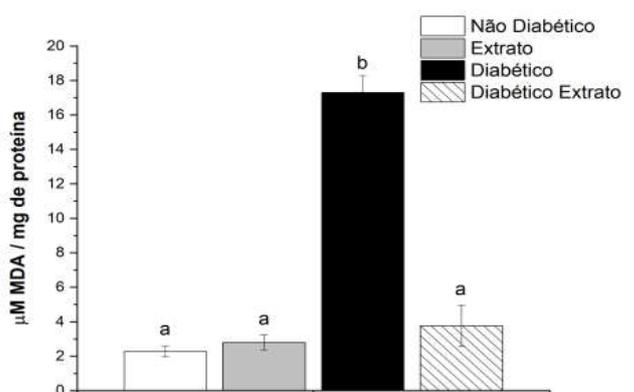
Legenda: Os resultados representam a média  $\pm$  erro padrão de 5 determinações por tratamento, estimadas através dos níveis MDA. Foi determinado a ANOVA, as letras indicam que houve diferença estatística do teste Tukey-Kramer de múltiplas comparações, tendo como significância  $p < 0,05$ .

**Gráfico 3. Efeito do extrato da alcachofra sobre a peroxidação lipídica no rim**



Legenda: Os resultados representam a média  $\pm$  erro padrão de 5 determinações por tratamento, estimadas através dos níveis MDA. Foi determinado a ANOVA, as letras indicam que houve diferença estatística do teste Tukey-Kramer de múltiplas comparações, tendo como significância  $p < 0,05$ .

**Gráfico 4. Efeito do extrato da alcachofra sobre a peroxidação lipídica no soro**

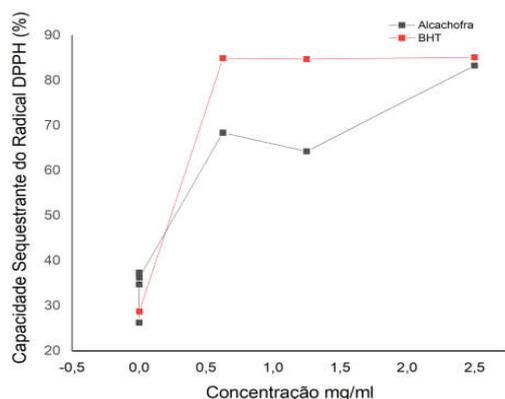


Legenda: Os resultados representam a média  $\pm$  erro padrão de 5 determinações por tratamento, estimadas através dos níveis MDA. Foi determinado a ANOVA, as letras indicam que houve diferença estatística do teste Tukey-Kramer de múltiplas comparações, tendo como significância  $p < 0,05$ .

**Gráfico 5. Efeito do extrato da alcachofra sobre a peroxidação lipídica no fígado**

Em todos os órgãos analisados para o dano oxidativo, observamos uma diminuição da peroxidação lipídica nos animais diabéticos tratados com o extrato. As folhas da alcachofra demonstraram alto teor de flavonoides e compostos fenólicos. Nos ensaios de DPPH, observamos que o extrato da alcachofra apresentou atividade

sequestrante máxima de 83,29% para o radical DPPH, dose resposta (Gráfico 6) (TIVERON, 2010).



**Gráfico 6. Efeito do extrato da Alcachofra sobre a capacidade sequestrante do radical DPPH**

## DISCUSSÕES

A avaliação das defesas antioxidantes é de grande importância na prevenção do aparecimento das DCNT. O sistema enzimático representa a primeira defesa antioxidante endógena contra as espécies oxidantes (CERQUEIRA, MEDEIROS, OHARA, 2007). Entretanto, metabolismo oxidativo com peroxidação lipídica, precisa ser controlado para uma prevenção no aparecimento de complicações crônicas induzidas por dano oxidativo. Observamos que os ratos tratados com o extrato da alcachofra, apresentaram um melhor controle na glicemia a curto e médio prazo, sabemos que o aumento da glicemia está diretamente relacionado com um aumento no dano oxidativo (PEREIRA *et al.* 2017). Por tanto, podemos afirmar que o controle glicêmico foi um dos principais responsáveis pela melhora no metabolismo oxidativo observado nos Gráficos 3, 4 e 5 dos animais diabéticos tratados com a Alcachofra. Entretanto, não apenas o controle glicêmico poderá melhorar o dano oxidativo, mas a classe química de compostos fenólicos e suas estruturas, estão diretamente associadas a um melhor controle metabólico oxidativo. De fato, é de conhecimento que as complicações crônicas do DM têm como ponto inicial, o dano oxidativo e a glicação proteica causada pelo quadro de hiperglicemia (SBD, 2019). A elevação do dano oxidativo gradual acompanhado de uma elevação glicêmica, poderá conduzir a uma nefropatia, retinopatia, neuropatia e cardiopatias diabéticas (MOREIRA *et al.*, 2008). Controlar o dano oxidativo é de extrema importância para minimizar as complicações crônicas do DM. Em resultado anterior do nosso laboratório (ALVES *et al.*, 2019) observamos que os animais diabéticos apresentaram um aumento nos níveis séricos de creatinina e que o tratamento de ratos diabéticos com o extrato da alcachofra foi capaz de prevenir o aumento da creatinina. Nosso resultado, sugere que o dano renal demonstrado pelos marcadores de creatinina está intimamente associado a uma elevação da peroxidação lipídica observada nos rins dos animais diabéticos neste estudo (Gráfico 3). O mesmo perfil de associação foi observado para os marcadores de lesão hepática AST e ALT relatados em trabalho recente de nosso laboratório (ALVES *et al.*, 2019), acompanhados pela peroxidação lipídica no fígado dos animais deste estudo (Gráfico 5).

Um extrato que apresenta grandes quantidades de compostos fenólicos e flavonoides, associados a uma boa capacidade sequestrante de radical livre, poderá auxiliar no controle do dano oxidativo ocasionado por DCNT tal como o DM. Observamos que nosso extrato demonstrou uma alta capacidade sequestrante do radical DPPH quando comparado com o padrão BHT e teor considerável de flavonoides e fenóis comparados com a literatura (Gráfico 6). Os compostos fenólicos dos vegetais possuem um grupo quimicamente heterogêneo, com aproximadamente 10.000 compostos. A solubilidade dos compostos fenólicos é assegurada pela polaridade do solvente, onde uns são solúveis somente em solventes orgânicos, já

outros, como os ácidos carboxílicos e glicosídeos são solúveis comente em solventes polares (MIRANDA *et al.*, 2008). Os principais constituintes químicos da alcachofra são os polifenóis, principalmente os flavonoides, então sua quantificação possui extrema relevância para determinar a qualidade da matéria prima em estudo. Em experimentos anteriores, desenvolvido em nosso laboratório observamos a presença do teor de polifenóis totais no extrato alcachofra utilizado neste experimento de  $2,0 \pm 0,2$  g EAG/100 g de extrato seco. O conteúdo de polifenóis totais analisados no extrato bruto foi similar aos valores citados na literatura (RAMAIYA, BUJANG, ZAKARIA, 2014). Contudo, os dados analisados nas folhas da alcachofra em nosso laboratório foram mais elevados que os valores analisados por Kelly *et al.* (2013) ( $0,83 \pm 0,07$  g EAG/100g) e menores que o de Ramaiya *et al.* (2012) (9,25 g EAG/100g) (RAMAIYA *et al.*, 2014).

A avaliação do teor de flavonoides demonstrou a presença de 3,04 mg EQ/100g de extrato. De acordo com os autores, a eficácia da extração dependerá não somente da polaridade do solvente, mas também da afinidade entre soluto e solvente de extração, da razão entre as fases e do número de extrações. Diferentes estudos têm demonstrado que diversos flavonoides como cinarina, ácido cafeico, ácido clorogênico, luteolina e luteolin-7-O-glicosídeo, são capazes de reduzir a glicemia de jejum em ratos Wistar diabéticos (REVILLA *et al.*, 2002; CARVALHO, 2011; PIZIOLO *et al.*, 2011; EL-SAYED, 2011; FALLIS, 2013). Sendo assim, podemos pressupor que os efeitos tanto na glicemia como no metabolismo oxidativo, podem estar associados a presença das classes químicas de metabólitos especiais relatados para a espécie vegetal em estudo (Alcachofra). Os flavonoides abrangem um importante grupo de metabólitos especiais de compostos fenólicos, são originados de flavonas e contêm 15 átomos de carbono em seu núcleo básico organizados na configuração C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, sendo 2 anéis aromáticos ligados por 3 carbonos que formam ou não um terceiro anel (CUYCKENS; CLAEYS, 2004; KESHARI *et al.*, 2016; DU, *et al.*, 2016). Em um artigo de revisão sistemática publicado recentemente em nosso laboratório Oliveira, *et al.* (2021) observamos que um dos possíveis mecanismos de ação da Alcachofra e seus metabólitos é a inibição da alfa-glicosidase, redução dos radicais livre e do glucagon, manutenção hepática do metabolismo glicêmico, proteção das células beta-pancreática, elevação nos níveis de insulina e aumento na captação de glicose nos tecidos, importante para a homeostase glicêmica. Conforme os resultados observados neste trabalho a Alcachofra apresenta elevadas quantidades de compostos fenólicos e flavonoides, associados a uma boa capacidade sequestrante de radical livre, o que poderá auxiliar no controle do dano oxidativo. O uso de flavonoides é um dos alvos mais utilizados pela literatura no controle glicêmico a médio e longo prazo. Além do extrato possuir eficiência em controlar os níveis glicêmicos a curto e médio prazo. De acordo com os resultados obtidos em nosso laboratório, concluímos que a alta capacidade sequestrante de radical livre e altos teores de composto bioativos são os grandes responsáveis por evitar um dano oxidativo em órgãos como fígado e rim, o que sugere que o controle glicêmico é um ponto crucial para a melhora no metabolismo oxidativo e complicações crônicas do DM. Por tanto, com a presente pesquisa a busca por tratamento complementar natural no controle glicêmico de indivíduos portadores do diabetes *mellitus* é algo promissor, mas que necessita de outros estudos para compreender os demais mecanismos bioquímicos envolvidos nos resultados observados em nossos experimentos.

**Agradecimentos:** À instituição de ensino Universidade José do Rosário Vellano, pelo incentivo à ciência através da concessão da bolsa PROBIC/UNIFENAS, que foi essencial para a realização deste projeto.

## REFERÊNCIAS

American Diabetes Association, Ada. Standards Of Medical Care In Diabetes. 2016.

- Bradford M, M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing a principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* **72**: 248–254. 1976.
- Carvalho, J. B. C.; Zecchin, H. G.; Saad, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 46, n. 4, p. 419–425, 2002.
- Carvalho, A. A. Estudo Do Potencial Antimetastático Da Biflorina. p. 70, 2011.
- Cerqueira, F M; Medeiros, M H G; Ohara A. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. *Química Nova*. 30 (2). Abr 2007.
- Cecilio, Alzira B. Et. Al. Espécies Vegetais Indicadas No Tratamento Do Diabetes. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.5, n.3, Dez/2012.
- CEPA. Boletim Agropecuário. Centro de Socioeconomia e Planejamento Agrícola. n. 29, p. 12–13, 2015.
- Cuyckens, F.; Claeys, M. Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids. *Journal of Mass Spectrometry*, v. 39, n. 1, p. 1–15, 2004.
- Czech, M. P. Molecular Basis of Insulin Action. *Annual Reviews of Biochemistry*, v. 46, p. 359–84, 1977.
- Dallaqua, B.; Damasceno, D.C. Comprovação do efeito antioxidante de plantas medicinais utilizadas no tratamento do Diabetes mellitus em animais. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v.13, n.3, Dez/2012.
- El-sayed, M K. Effects of *Portulaca oleracea* L. seeds in treatment of type-2 diabetes mellitus patients as adjunctive and alternative therapy. Elsevier, *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 137. Pages 643-651. 2011.
- Feitosa, A. C. R.; Andrade, F. S. Avaliação da frutosemina como parâmetro de controle glicêmico na gestante diabética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 58, n. 7, p. 724–730, 2014.
- Gary R, B. Overview of Dietary Flavonoids: Nomenclature, Occurrence and Intake. *The Journal of Nutrition*, v. 133, n. 10, p. 3244S–3246S, 2003.
- GOALSTONE, M. L.; DRAZNIN, B. Conference and Reviews Insulin Signaling. *Conference and Reviews*, v. 167, n. 3, p. 166–173, 1997.
- HÜGEL, H. M. et al. Polyphenol protection and treatment of hypertension. *Phytomedicine*, v. 23, n. 2, p. 220–231, 2016.
- INMETRO. Orientação sobre validação de métodos de ensaios químicos. [s.l.: s.n.].
- JAOUHARI, J. T.; LAZREK, H. B.; JANA, M. The hypoglycemic activity of *Zygophyllum aetulum* extracts in alloxan-induced hyperglycemic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 69, n. 1, p. 17–20, 2000.
- KESHARI, AMIT K; KUMAR, G; KUSHWAHA, P; BHARDWAJ, M; KUMAR, P; RAWAT, A; KUMAR, D;
- KELLY W, et al. (2013) Experimental characterization of next-generation expanded-bed adsorbents for capture of a recombinant protein expressed in high-cell-density yeast fermentation. *Biotechnol Appl Biochem* 60(5):510-20.
- KONG, K. et al. How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor. *Nature*, v. 493, n. 7431, p. 241–245, 2013.
- LIMA, J. E. B. F. Estudo do estresse oxidativo e influência da hiperglicemia crônica nos perfis de expressão gênica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. 2019. Dissertação. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.
- LUIZA, Debora Maria Moreno; JORGE, Neuza. Composição centesimal, potencial antioxidante e perfil dos ácidos graxos de sementes de jambolão (*Syzygium cumini*). *Revista Ciência Agronômica*, v.40, n.2, Abr/jun 2009.
- MALHEIROS, S. V. Regulação do metabolismo celular - um resumo. *Revista Brasileira de Ensino de Bioquímica e Biologia Molecular*, n. 1, p. 1–7, 2006.
- MAZZANTI, Cinthia Melazzo et al. Efeito do extrato da casca de *Syzygium cumini* sobre a atividade da acetilcolinesterase em ratos normais e diabético. *Ciência Rural*, v.33, n.3, Maio/jun 2004.
- MORANO, S. C. et al. planilha de validação: uma nova ferramenta para estimar figuras de mérito na validação de métodos analíticos univariados Fabiana Alves de Lima Ribeiro e Márcia Miguel Castro Ferreira\*. *Quim.Nova*, v. 31, n. 1, p. 164–171, 2008.
- NEGRI, Giuseppia. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v. 41, n. 2, Jun.2005.
- NEWALL, C.A.; ANDERSON, L. A.; PHILLIPSON, J.D. *Herbal Medicines*. Pharmaceutical Press, Londres, 1996.
- PACE, Ana Emilia et. al. Fatores De Risco Para Complicações Em Extremidades Inferiores De Pessoas Com Diabetes Mellitus. *Revista Brasileira De Enfermagem*, v.55, n.5, 2010.
- PEREIRA, V A; SILVA, D C; SOUZA, A R; FILHO, E J; SILVA, A S. Melhoria do Estresse Oxidativo em resposta a um programa de treinamento aeróbio é anterior a redução da Glicemia. Editora Realiza. Universidade Federal da Paraíba. Paraíba. 2017.
- PIZZIOLO, V R; BRASILEIRO, B G; OLIVEIRA, T T; NAGEM, T J. Plantas com possível atividade hipolipidêmica: uma revisão bibliográfica de livros editados no Brasil entre 1998 e 2008. *Revista brasileira de plantas medicinais*. 13 (1). 2011.
- PRAKASH, A; GHOSH, B; SAHA, S. Isolated flavonoids from *Ficus racemosa* stem bark possess anti-diabetic, hypolipidemic and protective effects in albino Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*. Volume 181. 2016.
- RAMAIYA, S D; BUJANG, J S; ZAKARIA, M H. Genetic Diversity in *Passiflora* Species Assessed by Morphological and ITS Sequence Analysis. *The Scientific World Journal*. vol. 2014. 11 pages. 2014.
- REIS, J. S. et al. Oxidative stress: a review on metabolic signaling in type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 52, n. 7, p. 1096–105, 2008.
- REVILLA, M. C. et al. Hypoglycemic effect of *Equisetum myriochaetum* aerial parts on type 2 diabetic patients. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 81, n. 1, p. 117–120, 2002.
- RIBANI, M. et al. Validação Em Métodos Cromatográficos E Eletroforéticos. *Química Nova*, v. 27, n. 5, p. 771–780, 2004.
- SALLES, B. C. C. Teor de Polifenóis e avaliação dos efeitos do extrato seco de folha de Maracujá Azedo (*Passiflora Edulis Sims*) sobre a Glicação de Colágeno e a ativação plaquetária em ratos diabéticos. 2014.
- SANTOS, M.M. NUNES, M.G. S; MARTINS, R.D. Uso empírico de plantas medicinais para tratamento de diabetes. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v.14, n.2, Dez/2012.
- SILVA, W. T. et al. Efeito renoprotetor dos flavonoides do vinho na nefrotoxicidade do imunossupressor Tacrolimus. *ACTA Paulista de Enfermagem*, v. 24, n. 3, p. 388–392, 2011.
- SILVA, Francinaldo Araujo. Tratamento Do Diabetes Mellitus Tipo 2 Através Do Uso De Plantas Medicinais, Ariqueles – RO, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: Editora Científica, 2019-2020.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: Ac Farmacêutica, 2015b.
- SOUZA, T. M. et al. Avaliação da atividade fotoprotetora de *Achillea millefolium* L. (Asteraceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 15, n. 1, p. 36–38, 2005.
- TANG, Q; WEI, W; CHEN, L; LIU, S. Effects of berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet in rats. Elsevier, *Journal of Ethnopharmacology*. Vol. 108. Pages 109-115. 2006.
- TIVERON, Ana Paula. Atividade antioxidante e composição fenólica de legumes e verduras consumidos no Brasil. (dissertation). Piracicaba: Universidade de São Paulo, Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, 2010.
- VIANA, M. R.; RODRIGUEZ, T. T. Complicações cardiovasculares e renais no diabetes mellitus. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 10, n. 3, p. 290–296, 2011.
- VINAYAGAM, R.; XU, B. Antidiabetic properties of dietary flavonoids: a cellular mechanism review. *Nutrition & Metabolism*, v. 12, n. 1, p. 1–20, 2015.