

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

INSTITUTO DE QUÍMICA DE ARARAQUARA

FERNANDO CALLAS AVILA

**Fitoterapia Aplicada ao Diabetes Mellitus: Investigação das Propriedades
de Jatropha e Cannabis**

**Araraquara
2024**

FERNANDO CALLAS AVILA

Fitoterapia Aplicada ao Diabetes Mellitus: Investigação das Propriedades de Jatropha e Cannabis

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como
parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Química

Orientador: Prof. Ian Castro Gamboa

A958f	Avila, Fernando Callas Fitoterapia aplicada ao diabetes mellitus : investigação das propriedades de Jatropha e Cannabis / Fernando Callas Avila. -- Araraquara, 2024 100 f. : il. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Química) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara Orientador: Ian Castro Gamboa Coorientador: Emanuel dos Santos 1. Diabetes. 2. Metabolômica. 3. Fitoterapia. 4. Cannabis. 5. Hiperglicemia. I. Título.
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Araraquara
2024

Fernando Callas Avila

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado à Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho” como parte dos requisitos para
obtenção do título de Bacharel em
Química.

Araraquara, 06 de Abril de 2024.

Banca examinadora

Documento assinado digitalmente
 IAN CASTRO GAMBOA
Data: 02/07/2024 05:52:23-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Ian Castro-Gamboa

Documento assinado digitalmente
 ALAN CESAR PILON
Data: 25/06/2024 14:53:34-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Alan Cesar Pilon

Documento assinado digitalmente
 NORIVAL ALVES SANTOS FILHO
Data: 03/07/2024 15:09:17-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Norival Alves Santos Filho

RESUMO

Este estudo examina o potencial terapêutico da *Jatropha aethiopica* e da *Cannabis* no enfrentamento do crescente desafio global do diabetes mellitus, cuja prevalência e incidência aumentaram significativamente, especialmente em países menos desenvolvidos. Além disso, apresenta-se uma revisão abrangente da doença e dos métodos de tratamento convencionais para contextualizar as alternativas terapêuticas. A investigação sobre a *Jatropha aethiopica* foi conduzida experimentalmente, com o objetivo de identificar metabólitos ativos que possam impactar a hiperglicemia e a sensibilidade à insulina, enquanto a análise da *cannabis*, baseada em revisões da literatura, avaliará seu papel na regulação da glicose e no tratamento de complicações diabéticas, como a neuropatia. O objetivo é avaliar possíveis alternativas terapêuticas, integrando o conhecimento dos recursos naturais com as evidências científicas existentes, para contribuir para uma compreensão mais profunda das opções de tratamento sustentáveis e eficazes para o manejo do diabetes mellitus, alinhando a inovação científica com a responsabilidade ambiental e a saúde global.

Palavras chaves: *Diabetes Mellitus, Jatropha Aethiopica, Cannabis, metabólitos ativos.*

ABSTRACT

This study examines the therapeutic potential of *Jatropha aethiopica* and Cannabis in addressing the growing global challenge of diabetes mellitus, whose prevalence and incidence have significantly increased, particularly in less developed countries. Additionally, a comprehensive review of the disease and conventional treatment methods is presented to contextualize the therapeutic alternatives. The investigation into *Jatropha aethiopica* was conducted experimentally, aiming to identify active metabolites that may impact hyperglycemia and insulin sensitivity, while the analysis of cannabis, based on literature reviews, will assess its role in glucose regulation and the treatment of diabetic complications, such as neuropathy. The objective is to evaluate possible therapeutic alternatives, integrating knowledge of natural resources with existing scientific evidence, to contribute to a deeper understanding of sustainable and effective treatment options for managing diabetes mellitus, aligning scientific innovation with environmental responsibility and global health.

Keywords: *Diabetes Mellitus, Jatropha Aethiopica, Cannabis, active metabolites.*

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	8
2- OBJETIVOS.....	10
2.1- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
3- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
3.1- DIABETES MELLITUS.....	11
3.2- COMPLICAÇÕES DA DIABETES MELLITUS.....	22
3.3- PRINCIPAIS MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DA DIABETES.....	24
3.3.1- METFORMINA.....	24
3.3.2- SULFONILUREIAS e GLINIDA.....	26
3.3.3- TIAZOLIDINEDIONA E DERIVADOS DE RHODANINE.....	27
3.3.4- SEQUESTRANTES DE ÁCIDO BILIARES.....	28
3.3.5- AGONISTAS DE DOPAMINA.....	29
3.3.6- INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE-4 (DDP-4).....	32
3.3.7- INIBIDORES DE α -GLUCOSIDASE E α -AMILASE.....	33
3.4- PRODUTOS NATURAIS E DIABETES.....	34
3.5- FITOCANABINÓIDES.....	36
3.5.2- SISTEMA ENDOCANABINÓIDE.....	37
3.5.3- DIABETES E CANABINÓIDES.....	43
4- ANÁLISE <i>UNTARGET</i> METABOLÔMICA.....	50
4.1- JATROPHA AETHIOPICA.....	51
4.2- COMPOSTOS DERIVADOS DO GÊNERO JATROPHA.....	52
5- MATERIAIS E MÉTODOS.....	54
5.1- COLETA.....	54
5.2- EXTRAÇÃO DO LÁTEX.....	54
5.3- MÉTODOS DE SEPARAÇÃO E DETECÇÃO.....	55
5.4- PRÉ-PROCESSAMENTO DE DADOS.....	57
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	61
CONCLUSÃO.....	62
REFERÊNCIAS.....	63

1- INTRODUÇÃO

A crescente prevalência da diabetes mellitus (DM) globalmente não apenas sublinha a urgência de inovação terapêutica, mas também destaca a importância de abordagens integrativas e sustentáveis no tratamento desta condição crônica (BRITO, 2020). Segundo Verônica Brito a investigação de recursos naturais explorando principalmente a flora disponível é fundamental na mitigação dos efeitos adversos da diabetes e abre novas vias terapêuticas que alinham eficácia, sustentabilidade e rentabilidade.

A *Jatropha aethiopica*, conhecida tradicionalmente por suas propriedades antiglicemiantes, porém sem nenhuma comprovação científica, pode oferecer uma alternativa promissora no manejo direto no tratamento contra a DM (GAMIOTEA TURRO, 2018). Pesquisas preliminares realizadas no Instituto de Química, UNESP, Araraquara sugerem que seus compostos bioativos podem ajudar a reduzir os níveis de glicose no sangue e melhorar a sensibilidade à insulina, abordando assim duas facetas cruciais do controle da diabetes ((GAMIOTEA TURRO, 2018).

Por outro lado, a *Cannabis*, amplamente reconhecida pelo seus potenciais terapêuticos (SIRIKANTARAMAS, 2007), vem sendo explorada por suas potenciais capacidades antidiabéticas (HIRSCH,2019). Componentes como o CBD (canabidiol) demonstraram efeitos benéficos na regulação da glicose sanguínea e na promoção da homeostase metabólica (GARDNER,1998). Além disso, a cannabis pode auxiliar na redução da neuropatia diabética e outras complicações, agravamentos comuns que causam dor e desconforto significativos aos pacientes (GRUNDY, 2002) (KLEIN, 1998) (BAINS, 1997).

A integração destas terapias naturais com as práticas médicas convencionais exige uma compreensão detalhada de suas interações farmacológicas, eficácia terapêutica e perfil de segurança. O desenvolvimento de um modelo de tratamento que combine esses elementos naturais com as terapias tradicionais pode oferecer uma abordagem holística, reduzindo o consumo de medicamentos sintéticos e os gastos pagos pelos cofres públicos além de promover a saúde e o bem-estar em longo prazo (XIE, 2010).

A promoção da medicina herbal traz consigo uma série de benefícios ambientais e econômicos. O cultivo e processamento de plantas medicinais permitem que as comunidades locais desenvolvam meios de subsistência sustentáveis, ao mesmo tempo em que preservam os ecossistemas florestais. A crescente demanda mundial por produtos herbais abre novas possibilidades de geração de renda através de práticas comerciais responsáveis e éticas. Iniciativas comunitárias focadas no cultivo e processamento dessas plantas não só fortalecem a economia local, mas também garantem que os ganhos financeiros permaneçam nas regiões onde essas plantas são nativas, promovendo um ciclo de desenvolvimento sustentável (EMAND, 2024)

2- OBJETIVOS

-Avaliar o potencial antiglicemiante e antioxidante de chás de folhas da *J. aethiopica*, e investigar seu perfil químico, assim como explorar na literatura as contribuições do gênero *cannabis* no seu uso e controle do índice glicêmico em pacientes diabéticos

2.1- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Analisar os processos biológicos e fisiopatológicos envolvidos na Diabetes Mellitus, principalmente a do tipo 2, e revisar os principais medicamentos utilizados no seu tratamento, assim como seus mecanismos de ação.

-Realizar uma investigação, através de técnicas analíticas de química dos produtos naturais, de metabólitos ativos com potencial antidiabéticos nos extratos aquoso da planta cubana *Jatropha aethiopica*.

-Investigar, através de revisão bibliográfica, o potencial terapêutico do sistema endocanabinóide e do óleo de cannabis no manejo da diabetes, explorando evidências científicas e implicações clínicas.

3- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1- DIABETES MELLITUS

A diabetes mellitus (DM) representa um grupo de distúrbios metabólicos que tem como característica principal a hiperglicemia crônica, resultante de múltiplos fatores como a diminuição na produção de insulina — um hormônio crucial para o transporte de glicose para o interior celular — ou pelo aumento da resistência à insulina nos tecidos (DESHMUKH, 2016). De acordo com Deshmukh (2016) a DM é tradicionalmente categorizada em três tipos principais . O primeiro, a DM Tipo um, é uma condição autoimune onde há uma cessação na produção de insulina pelas células beta do pâncreas, tornando o indivíduo dependente de terapia de reposição hormonal para evitar os efeitos adversos da glicotoxicidade. Por outro lado, a DM Tipo 2 é caracterizada pela diminuição da secreção pancreática de insulina e pela diminuição da sua atividade devido ao aumento da resistência a essa insulina nos órgãos periféricos, resultando na diminuição da eficiência de captação do açúcar e aumento da glicose no sangue. Atualmente na era da obesidade, o sedentarismo e o sobrepeso, especialmente acúmulo de gordura na região abdominal, são fatores de risco significativos para o desenvolvimento dessa variante. Por último, a DM gestacional manifesta-se durante a gravidez em mulheres com histórico familiar de hiperglicemia, que na gestação tem um aumento nos níveis de açúcar no sangue durante este período específico e que se não tratado corretamente pode acabar se tornando uma DM 2. (DESHMUK, 2016)

Atualmente, segundo a *International Diabetes Federation*, 10% da população mundial possui diabetes, dentre esses doentes 90% são DM2. Desde 2006 foi reconhecido na Assembleia Geral da ONU como desafio internacional de saúde pública a prevenção e controle da ameaça emergente. Existem previsões de que até

2045 serão 1 a cada 8 adultos, somando 783 milhões de indivíduos diabéticos ao redor do globo, sendo 3 de cada 4 destes doentes vivendo em países subdesenvolvidos demonstrando uma questão social e econômica no manejo das causas e progressão da doença.

Para uma abordagem abrangente no manejo e tratamento deste distúrbio, é essencial entender detalhadamente o metabolismo funcional do paciente, identificando quais mecanismos são afetados pela doença e explorando as vias farmacocinéticas para o tratamento dos distúrbios relacionados. Portanto, é importante examinar os vários mecanismos que o metabolismo utiliza para produção e conversão de energia, pois é nessas fases que a intervenção farmacológica pode ser mais eficaz (TANGELLA, 2023). É importante ressaltar que existem três fatores que manterão o equilíbrio homeostático da glicose: O primeiro é absorção da glicose via alimentação, segundo é a produção endógena dessa glicose via metabolismo e por final o consumo dessa glicose para produção de energia em todos os tecidos. (SCHEEPERS, 2004)

O metabolismo da glicose nas células é um processo de muitas etapas e mecanismos. Para garantir uma produção de energia constante em organismos complexos, vários sistemas biológicos de ação são necessários (ALGHANNAM, 2021). O processo se inicia com a obtenção do substrato, que serve como matéria-prima para a energia, através ou da ingestão e degradação de alimentos ou pela gliconeogênese um mecanismo bioquímico que ocorre primariamente no fígado, nos hepatócitos, que formam a maior parte do tecido hepático e transformam a reserva energética de glicogênio em açúcares ou através de ciclos de conversão de gorduras e proteínas (ZHANG, 2018).

O fornecimento contínuo de glicose para a produção de energia é essencial para o metabolismo humano, e exige um sistema bioquímico complexo de controle. Após a ingestão de alimentos, diversas enzimas ao longo do sistema digestivo são ativadas para decompor esses nutrientes, permitindo sua absorção e utilização pelo organismo (DHITAL, 2003). Entre essas enzimas, a α -amilase se destaca como uma enzima essencial, atuando no pâncreas e nas glândulas salivares para iniciar a decomposição de carboidratos complexos. Esta enzima catalisa a hidrólise das ligações glicosídicas de carboidratos complexos, como o amido, amilopectina,

amilose, glicogênio e diversas maltodextrinas, desempenhando um papel crucial na digestão dos açúcares (DHITAL,2003). Complementando essa ação, a α -glucosidase, localizada no revestimento do intestino delgado, catalisa a etapa final da digestão dos carboidratos, atuando especificamente sobre as ligações 1,4- α para produzir glicose (KUMAR, 2011). Este processo não só permite a transformação eficiente de carboidratos complexos em glicose prontamente absorvível, mas também é um ponto de intervenção crítico no manejo da diabetes, onde medicamentos que inibem essas enzimas são utilizados para moderar a absorção de glicose e controlar os níveis de açúcar no sangue, ilustrando a importância dessas enzimas na manutenção da saúde metabólica e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para o controle glicêmico (AGARWAL, 2016)

Outro mecanismo que terá fundamental importância para ser aprofundado e estudado dentro do tratamento da DM, é a regulação e transporte dessa glicose dentro do sangue, assim como mecanismo para penetração na membrana celular e produção energética. A glicose absorvida pelo corpo é essencial para a produção de energia e é armazenada de diferentes formas: no fígado e músculos sob a forma de glicogênio e, no tecido adiposo, como triglicerídeos. Essas reservas são fundamentais para suprir o corpo com energia em momentos de demanda elevada ou durante o jejum, atuando em sinergia com a gliconeogênese para preservar a homeostase energética (TRITE, 2019).

O transporte de glicose pelas células do organismo é facilitado de duas maneiras distintas: a primeira por meio dos GLUTs (Transportadores de Glicose), que permitem a entrada e saída de glicose das células através de um mecanismo de difusão facilitada. Com 14 variantes distintas, cada GLUT tem uma localização e função específicas dentro do corpo, adaptando-se às necessidades metabólicas de diferentes tecidos (MUECKLER, 2013). A segunda via de transporte é mediada pelos SGLT (Transportadores de Glicose Acoplados ao Sódio), que se dividem em três tipos principais: SGLT1 e SGLT2, que atuam no transporte ativo de glicose contra seu gradiente de concentração, utilizando o sódio como força motriz, e o SGLT3, que funciona como um sensor de glicose (SCHEEPERS, 2004). Diferentemente dos GLUT, que dependem das concentrações relativas de glicose dentro e fora da célula, os SGLT utilizam energia para mover glicose de áreas de baixa para alta concentração, demonstrando a complexidade e eficiência do sistema

de transporte de glicose no corpo (SCHEEPERS, 2004). Esta estrutura de transporte duplo garante uma regulação precisa da glicose, essencial para a manutenção da saúde e do metabolismo energético.

No estudo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), os transportadores passivos de glicose dependentes de insulina, particularmente o GLUT4, são de significativa importância. Estes transportadores desempenham um papel essencial na absorção eficiente de glicose por tecidos sensíveis à insulina, como músculos, tecido adiposo e cardiomiócitos (MUECKLER, 2013). Sob condições de níveis baixos de insulina, o GLUT4 fica retido predominantemente em vesículas intracelulares, sendo mobilizado para a membrana plasmática em resposta a um aumento dos níveis de insulina, um processo estimulado pela ingestão de alimentos. Esta mobilização facilita a absorção de glicose do sangue, contribuindo para a prevenção da hiperglicemia. Problemas na capacidade da insulina de mediar essa translocação do GLUT4 para a membrana plasmática são indicativos de resistência à insulina nos tecidos, um fator crucial no desenvolvimento do DM2. (MUECKLER, 2013) (BOGAN, 2012).

Após sua síntese, o GLUT4 transita pelo retículo endoplasmático, segue para o complexo de Golgi e chega à rede trans-Golgi, onde é então armazenado em vesículas específicas, conhecidas como vesículas de armazenamento de GLUT4 (GSVs) (MUECKLER, 2013). Segundo Mueckler, a degradação de carboidratos complexos e a subsequente estimulação das células beta do pâncreas para liberar insulina levam à ligação da insulina aos seus receptores. Essa interação ativa uma série de eventos de sinalização celular que resultam na liberação de aproximadamente metade do total intracelular de GLUT4 para a membrana plasmática. Este processo de translocação é mediado por uma complexa rede de sinalização que envolve diversos componentes, incluindo as proteínas de ancoragem e as proteínas, que juntas facilitam a movimentação das GSVs para a superfície celular. (MUECKLER, 2013; BOGAN, 2012)

É fundamental reconhecer que a translocação do GLUT4 para a membrana celular em resposta à insulina é regulada por uma cadeia complexa de eventos e vários mediadores moleculares. Esse processo inicia-se com a ativação da quinase do receptor de insulina, seguida pela fosforilação de substratos específicos deste receptor, como o IRS-2. Esta fosforilação dá início a uma série de reações em

cadeia, ativando a fosfatidilinositol 3-quinase (PI 3-quinase) (MUECKLER, 2013). A ativação da PI 3-quinase leva à formação de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), que por sua vez ativa as quinases PDK1 e Akt. Essas quinases são fundamentais no processo de regulação do GLUT4, pois ajustam a quantidade de glicose que a célula é capaz de captar, em resposta às flutuações nas necessidades energéticas e à disponibilidade de glicose, garantindo assim a estabilidade dos níveis de glicose no corpo (MUECKLER, 2013; BOGAN, 2012). Este mecanismo de sinalização não apenas facilita a absorção de glicose pelas células em momentos necessários mas também assegura uma gestão eficiente dos recursos energéticos do organismo

Outro aspecto crucial do metabolismo na regulação dos níveis de glicose sanguínea, que serve como alvo para medicamentos no tratamento do DM, é o transporte ativo mediado pelos transportadores de glicose dependentes de sódio (SGLTs). Segundo Abdul-Ghani o SGLT1, localizado no intestino, tem a função de absorver glicose do lúmen intestinal para a corrente sanguínea. Por outro lado, o SGLT2 atua primariamente nos rins, onde é responsável pela reabsorção da glicose a partir do filtrado glomerular de volta ao sangue. Essa reabsorção é crucial em condições normais para evitar a perda de glicose pela urina, recuperando este açúcar do filtrado glomerular para a circulação sanguínea.(ABDUL-GHANI, 2011)

Contudo, em indivíduos com diabetes mellitus, onde é essencial um controle rigoroso dos níveis de açúcar, a reabsorção renal de glicose via SGLT2 pode tornar-se excessivamente ativa (RIEG, 2018). Isso acontece mesmo quando os níveis de glicose sanguínea estão elevados, resultando em uma reabsorção contínua que contribui para o aumento da hiperglicemia, exacerbando os danos à saúde do paciente e agravando o quadro da doença metabólica (RIEG, 2018). Assim, a modulação da atividade dos SGLTs, especialmente a inibição do SGLT2, emerge como uma estratégia terapêutica valiosa, visando reduzir a reabsorção de glicose pelos rins e, conseqüentemente, auxiliando na diminuição dos níveis de glicose no sangue de pacientes com diabetes além de diminuir a velocidade de progressão de doenças renais em estágio terminal (SHAFFNER, 2021).

Após explorarmos os processos pelos quais a glicose é produzida ou absorvida em nosso metabolismo, bem como os mecanismos responsáveis por seu transporte, vamos nos aprofundar em como a glicose é metabolizada no corpo

humano. O objetivo é investigar mecanismos que possam ser eficazes no tratamento do diabetes, enfocando estratégias para otimizar o uso da glicose e melhorar o controle glicêmico em pacientes afetados por essa condição.

No ciclo de regulação da glicemia e na secreção de insulina pelo pâncreas, a concentração intracelular de cálcio $[Ca^{2+}]$ é fundamental (GILON, 2014). Segundo Gilon em células beta do pâncreas em repouso, o $[Ca^{2+}]$ é mantido baixo, regulado pela Ca^{2+} -ATPase tanto na membrana plasmática quanto no retículo endoplasmático. A chave para a estimulação dessas células reside na glicólise, que aumenta a proporção de ATP/ADP dentro da célula (GILON, 2014). Este aumento de ATP afeta diretamente os canais de potássio sensíveis ao ATP, levando ao seu fechamento. Isso resulta em um acúmulo de íons potássio (K^{+}) dentro da célula e, conseqüentemente, na despolarização da membrana celular. Tal despolarização facilita o influxo de cálcio dependente de voltagem através dos canais de cálcio, e este aumento de $[Ca^{2+}]$ intracelular desencadeia a exocitose da insulina (GILON, 2014)

Portanto, os canais de KATP, que é um canal hetero-octâmero composto por quatro subunidades Kir6.2 componentes dos poros do canal e quatro subunidades regulatórias SUR (sulfonilureias) (WEI LV, 2020; KOSTER, 2005), têm um papel crucial tanto na manutenção da glicemia através da secreção de insulina quanto na adaptação da resposta celular às variações metabólicas do corpo (GILON, 2014; WEI LV, 2020). O diabetes surge quando há falha no fechamento desses canais em resposta à elevação da glicose sanguínea, impedindo a despolarização adequada das células beta e, por consequência, a secreção de insulina (KOSTER, 2005). Inversamente, o fechamento desses canais em condições de baixa glicose pode resultar em liberação excessiva de insulina, provocando hipoglicemia (WEI LIV, 2020). O equilíbrio na atividade dos canais de KATP e na regulação do $[Ca^{2+}]$ intracelular é essencial para uma secreção apropriada de insulina e para a estabilidade da glicemia, ressaltando a complexidade do controle metabólico e a importância de ajustes regulatórios precisos no gerenciamento do diabetes (WEI LIV, 2020).

Para otimizar a função da insulina, duas estratégias principais podem ser empregadas. A primeira envolve aumentar a secreção de insulina pelas células beta do pâncreas (CERF, 2013). No entanto, a estimulação excessiva dessas células pode, a longo tempo, levar a uma redução na eficácia da insulina nos tecidos alvo, como os musculares e adiposos, contribuindo para o desenvolvimento da resistência à insulina e, conseqüentemente, a hiperglicemia e DM (MCCARTHY, 2010). Por isso, a segunda estratégia foca em aumentar a sensibilidade e efetividade da insulina nesses tecidos periféricos, melhorando a captação de glicose e contribuindo para um controle glicêmico mais eficaz. Este enfoque dual é essencial para o manejo do diabetes, visando tanto a produção adequada de insulina quanto a sua ação efetiva no corpo (CERF, 2013).

Um importante mecanismo metabólico explorado em estratégias farmacológicas para a promoção da secreção de insulina é o hormônio GLP-1 (Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1), que é parte de um sistema metabólico complexo e multifacetado (MACDONALD, 2003). Este sistema começa no intestino, onde o GLP-1 é sintetizado pela clivagem proteolítica do proglucagon, e é desencadeada pela entrada de carboidratos, mediados pelo SGLT (BAGGIO e DRUCKER, 2007) proteínas (BELZA et al, 2013) e gorduras (HIRASAWA, 2005). O proglucagon é predominantemente produzido nas células alfa pancreáticas e é processado em resposta à ingestão de alimentos. Diversas enzimas atuam sobre o proglucagon, convertendo-o em glucagon, GRPP (Peptídeo Relacionado ao Glucagon) e MPGF (Maior Fragmento do Proglucagon) (BAGGIO e DRUCKER, 2007). Dentro da estrutura do MPGF, encontra-se o GLP-1, que, após ser clivado, origina o hormônio GLP-1. Existem várias formas em que o GLP-1 pode ser secretado, mas detalhes específicos dessas isoformas não serão discutidos nesta revisão (BAGGIO e DRUCKER, 2007).

O GLP-1 desempenha um papel crucial no manejo da diabetes por promover a liberação e produção de insulina, esvaziamento gástrico, além de fomentar a proliferação das células beta do pâncreas e diminuir sua taxa de apoptose (BAGGIO e DRUCKER, 2007). Ao interagir com o receptor GLP-1r, desencadeia um aumento na produção de cAMP, que por sua vez, ativa as enzimas proteína quinase A (PKA) e proteínas trocadoras diretamente ativadas por cAMP (EPAC). Essas enzimas regulam a liberação de insulina por meio da inibição de canais de potássio e

ativação de canais de cálcio (BAGGIO e DRUCKER, 2007). Além disso, segundo os autores do artigo referenciado, o GLP-1 aciona diversas proteínas G, abrindo um leque de vias de sinalização que regulam desde a mobilização de cálcio intracelular até a ativação de fatores de crescimento. A importância farmacológica desse mecanismo e o desenvolvimento de terapias eficazes para a diabetes são amplificados por evidências de que os receptores GLP-1r no sistema nervoso central influenciam o controle do apetite e a resposta ao estresse metabólico, típicos em distúrbios metabólicos (SMITH, 2019).

Outra via farmacológica explorada no tratamento da diabetes será relacionado ao aumento da efetividade da insulina nos tecidos, para isso é necessário buscar os mecanismos que são responsáveis por diminuir a atividade desse hormônio e quais são as causas para essa inefetividade. A resistência à insulina é um fenômeno complexo que descreve a diminuição da efetividade das células no tecido de responder ao estímulo da insulina, diminuindo a captação desse açúcar e aumentando os níveis glicêmicos no sangue (BHATTACHARYA, 2007)

A via de sinalização começa pela ligação do hormônio da insulina com seu receptor específico na superfície celular, denominado receptor insulínico (IR). o IR é um complexo proteico compostos por 4 sítios de atividade extracelulares, sendo elas duas alfa ($\alpha 1$ e $\alpha 2$) responsáveis pelo reconhecimento do sinal da insulina e duas subunidades beta intracelulares ($\beta 1$ e $\beta 2$) que possuem atividade enzimática de tirosina quinase (BHATTACHARYA, 2007).

Ao se ligar com o receptor gera uma cascata de sinalização, através de uma mudança conformacional, que traduz o sinal através da membrana plasmática até a subunidade beta (BHATTACHARYA, 2007). Essa mudança e a ativação dos sítios beta geram uma cadeia de fosforilação das tirosinas intramolecular aumentando assim a atividade catalítica do receptor que passa a realizar uma série de sinais intracelulares. (BHATTACHARYA, 2007).

A autofosforilação de resíduos de tirosina nos receptores de tirosina quinase eleva sua atividade catalítica, facilitando a atração e fosforilação de substratos específicos, como IRS-1 e IRS-2 (LI, 2022). Esta fosforilação inicial é o ponto de

partida para uma cascata de sinalizações intracelulares, dentre as quais a ativação da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) destaca-se como uma etapa crucial (BHATTACHARYA, 2007). A PI3K, uma vez ativada, desencadeia a ativação subsequente da proteína quinase B (Akt), que tem papel central na modulação do metabolismo da glicose promovendo a translocação dos transportadores de glicose (GLUT4) (MUECKLER, 2013; BOGAN, 2012).

Um dos problemas desse complexo mecanismo de sinalização é que quando se tem um excesso massivo de ácidos graxos livres (FFA), resultado de processos como a lipólise, que são armazenados em depósitos não adiposos gerando um aumento de lipídeos intracelulares que aumentam a resistência à insulina (BODEN, 1997). Existem diversos mecanismos onde os FFA vão comprometer o metabolismo da glicose e diminuir a eficiência da insulina, entre eles a interferência na expressão do receptor de insulina, na interação entre os ligantes, no estado de fosforilação do domínio da quinase C e na atividade das tirosinas quinases do receptor (BHATTACHARYA, 2007).

Outra consequência dos ácidos graxos livres (FFAs) é a capacidade de bloquear a ativação da proteína quinase B (Akt/PKB) pela insulina, o que é acompanhado por um aumento nos níveis de ceramida e diacilglicerol em células musculares cultivadas. Esse bloqueio interfere na função da insulina de sequestrar ativamente o GLUT4 em locais intracelulares, crucial para aumentar a taxa de deslocamento deste transportador à membrana plasmática (SOKOLOWSKA, 2019). O GLUT4 desempenha um papel fundamental na etapa final do processo de sinalização da insulina, permitindo o transporte de glicose para dentro da célula. Defeitos na translocação do GLUT4 para a membrana, associados à resistência à insulina induzida por lipídios, comprometem essa função essencial (BHATTACHARYA, 2007).

Embora seja bastante evidente que os FFAs induzem defeitos nas vias de sinalização da insulina, o exato mecanismo por onde isso acontece se mantém nebuloso. Não se sabe se eles causam defeito diretamente no IR que por consequência reduz a eficiência na formação do complexo insulina-IR ou se regulam indiretamente a atividade do IR de maneira adversa (BHATTACHARYA, 2007).

Outro aspecto nebuloso no estudo dos mecanismos de resistência à insulina é o papel diversificado das isoformas da proteína quinase C (PKC). Segundo Bhattacharya e outros autores PKCs são categorizadas em clássicas (cPKC), novas (nPKC) e atípicas (aPKC), cada uma com diferentes mecanismos de ativação e funções específicas. Notavelmente, as nPKCs são destacadas por sua contribuição significativa na resistência à insulina induzida por FFA, atuando como moduladoras na sinalização da insulina e estabelecendo uma conexão crucial entre as alterações metabólicas e o desenvolvimento de resistência à insulina. (BHATTACHARYA, 2007)

A compreensão do metabolismo associado ao DM enfatiza a influência significativa do ciclo metabólico de lipídios no desenvolvimento deste distúrbio. Os FFA, além de suas conhecidas alterações metabólicas, interagem com receptores específicos, desencadeando uma série de modificações no metabolismo global. Neste cenário, os Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissomos (PPARs) emergem como reguladores chave do metabolismo lipídico e glicídico (HONG, 2019). Segundo Hong a família PPAR é dividida em três subtipos — PPAR α , PPAR γ e PPAR δ (ou PPAR β) — que exerce funções distintas nos diversos tecidos, atuando na oxidação de lipídios e na regulação da gliconeogênese, sobretudo no fígado e músculos. Esses receptores se unem a ácidos graxos e outros ligantes, formando heterodímeros que se ligam a Elementos de Resposta Hormonal Proliferador de Peroxissomos (PPREs) no DNA, influenciando a expressão gênica envolvida no metabolismo lipídico (BERGER, 2000; AMENT, 2012). Tal interação promove a oxidação de ácidos graxos, diferenciação de células pré-adipócitos em adipócitos maduros e o armazenamento de energia, desempenhando um papel vital na manutenção do equilíbrio energético e na modulação do metabolismo em resposta a alterações dietéticas e metabólicas relacionadas ao diabetes mellitus (BERGER, 2000; AMENT, 2012).

Os PPARs emergem como sensores nutricionais vitais, ajustando a maquinaria metabólica do corpo às flutuações alimentares e energéticas, e afetando a expressão de uma vasta gama de genes envolvidos em processos metabólicos essenciais (HONG, 2019). Especificamente para o metabolismo de carboidratos, o PPAR α é chave na promoção da gliconeogênese no fígado, um processo essencial para a manutenção dos níveis de glicose sanguínea durante períodos de jejum ou

restrição alimentar (BERGER, 2000). Ao ativar enzimas chave da gliconeogênese, o PPAR α assegura a produção contínua de glicose hepática, um mecanismo vital na regulação da homeostase de glicose e na prevenção da hiperglicemia associada ao diabetes mellitus.(BERGER, 2000; AMENT, 2012)

Dessa forma, a compreensão detalhada dos PPARs e de sua contribuição para o metabolismo de lipídios e a gliconeogênese oferece *insights* valiosos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas visando o tratamento e a gestão do DM (AMENT, 2012).

A análise dos mecanismos bioquímicos e das vias metabólicas afetadas pelo DM assim como o estudo metabolômico que foi realizado abre caminho para o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e personalizadas. Ao entender o metabolismo e as disfunções causadas pelo distúrbio, é possível ter uma visão mais abrangente não apenas dos métodos farmacológicos tradicionais, mas também dos não tradicionais. Assim, a integração de abordagens inovadoras, incluindo terapias alternativas e ajustes no estilo de vida, complementa a gestão farmacológica, oferecendo um espectro mais amplo e inovador para o tratamento eficaz do DM (SHAHISAVANDI, 2023).

3.2- COMPLICAÇÕES DA DIABETES MELLITUS

Entre as principais complicações causadas por níveis elevados de glicose no sangue, que levam a um estado persistente de estresse oxidativo nos tecidos, destacam-se as complicações vasculares. Essas podem ser divididas em microvasculares, como retinopatia, neuropatia e nefropatia, e macrovasculares como doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. A causa dessas condições varia, mas há uma tendência comum de danos entre os pacientes afetados. Por exemplo, na retinopatia e em outras complicações microvasculares, um dos fatores contribuintes é o acúmulo de sorbitol, resultante da conversão de glicose por aldose redutase através da via do poliol. Esse acúmulo perturba o equilíbrio osmótico, exacerbando os problemas retinianos. Outro fator é o VEGF, que promove a formação de novos vasos sanguíneos frágeis na retina, propensos a sangramentos,

e apresenta efeitos prejudiciais semelhantes em outros órgãos, como os rins (FOWLER, 2011).

Na nefropatia diabética, a deterioração metabólica leva ao aumento da permeabilidade dos glomérulos, resultando em microalbuminúria, um indicador precoce de dano renal. A hiperglicemia promove ainda a produção de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que ao interagirem com seus receptores, causam fibrose e esclerose glomerular. A ativação da via da proteína quinase C é outro mecanismo prejudicial, resultando em alterações como fluxo sanguíneo reduzido, aumento da pressão glomerular e hipertrofia dos mesângios. (FOWLER, 2011; CHAWLA, 2016)

A neuropatia diabética é uma consequência comum do diabetes, afetando aproximadamente metade dos pacientes (CHAWLA, 2016). Os mecanismos exatos pelos quais a hiperglicemia causa danos aos nervos centrais e periféricos ainda não são completamente compreendidos, mas é reconhecido que a via do poliol e os produtos finais de glicação avançada (AGEs) desempenham papéis cruciais. Os danos afetam tanto o sistema nervoso periférico quanto o autônomo. Até o momento, não existe um tratamento específico para essa condição; no entanto, uma variedade de medicamentos e abordagens terapêuticas, incluindo a duloxetina e a oxicodona, são utilizados para aliviar os sintomas e prevenir complicações mais graves (FOWLER, 2011; CHAWLA, 2016).

As complicações macrovasculares na diabetes estão intimamente associadas à aterosclerose, um processo caracterizado por inflamação crônica nas paredes arteriais. Este processo inflamatório sistêmico é desencadeado pelo acúmulo de placas ateromatosas, compostas por colesterol, lipídios e outros elementos, que aderem ao endotélio vascular, restringindo o fluxo sanguíneo e provocando inflamação (DONAHUE, 1992). As consequências mais significativas da aterosclerose incluem sérios riscos para o coração, como doenças coronarianas, embolias pulmonares, um aumento no risco de eventos como infartos, embolias arteriais além de elevar os riscos de acidente vascular cerebral (AVC). A conexão entre as complicações macrovasculares e o diabetes é frequentemente explicada pela resistência à insulina e pela dislipidemia aterogênica, que promovem inflamações crônicas. A resistência à insulina conduz a uma regulação lipídica inadequada, (ATHYROS, 2018).

Especificamente em pacientes com diabetes tipo 2, a fisiopatologia é marcada por alterações lipídicas quantitativas, incluindo o aumento dos triglicerídeos ricos em lipoproteínas (TRLs) devido à excessiva produção hepática e à depuração ineficiente desses compostos. Adicionalmente, observam-se anomalias lipídicas qualitativas, como o aumento das subfrações de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL1) e partículas de LDL-C pequenas e densas. Essas e outras modificações também impactam o catabolismo lipídico, e todas essas disfunções são partes integrantes de um sistema complexo e interligado, que é característico do distúrbio metabólico associado ao diabetes. É importante notar que, embora exista uma resposta metabólica comum subjacente ao diabetes, cada indivíduo apresentará suas particularidades em termos de alterações metabólicas (ATHYROS, 2018).

A desregulação lipídica e outros fatores agregados do distúrbio metabólico prejudicam a função endotelial que atuam perpetuando um contínuo estresse inflamatório com a liberação de citocinas, fatores de crescimento, fatores quimiotáticos que causaram ainda mais lesões vasculares (AVEZEDO, 2010). Segundo Avezedo e seu grupo as complicações ateroscleróticas são bem caracterizadas por fases específicas em diferentes momentos dos estágios de inflamação que quando não tratadas resultam em lesões avançadas e agravações que podem levar à morte.

Como é possível observar, as complicações da Diabetes Mellitus (DM) são extremamente graves e precisam ser remediadas a qualquer custo. O preço, gasto pelos cofres públicos, para a remediação de consequências desse distúrbio são altíssimos, e as projeções de aumento do número de doentes ao longo do tempo se mostram eminentes. Para isso, é necessário encontrar diferentes maneiras viáveis para prevenir e gerenciar eficazmente esta condição. Primeiramente iremos avaliar a malha de alternativas farmacológicas que já existem e podem ser exploradas como opções para tratamento da doença.

3.3- PRINCIPAIS MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DA DIABETES

Os tratamentos para o distúrbio diabético podem ser baseados em monoterapia, ou seja, na utilização de apenas uma droga para controle dos níveis de

açúcares ou multifacetado utilizando diversas estratégias para fazer esse controle. O manejo e normalização do controle glicêmico por um longo período das DM 1 e 2 mostra que ocorre uma prevenção e atraso das consequências já explicitadas no trabalho. A severidade e a duração da hiperglicemia possuem papel crítico na hora das complicações micro e macrovasculares (EDLMAN, 2023). A maioria dos medicamentos são tomados de forma oral e é necessário a administração desses medicamentos junto a mudanças de estilos de vida como dieta e exercício. Esses agente orais possuem diferentes potenciais e mecanismos farmacocinéticos portanto antes de ser administrado para algum paciente é necessário definir um perfil para esse paciente levando em conta fatores como peso, níveis de colesterol, presença de glicose tóxica, níveis de açúcares entre outros (EDLMAN, 2023).

3.3.1- METFORMINA

Medicamento muitas vezes utilizados como primeira linha de defesa contra o aumento no nível de açúcar no sangue, existem indicações para seu uso até mesmo em casos de pré-diabetes (EDLMAN, 2023). O medicamento tem como função a supressão da produção de glicose endógena no nosso metabolismo, através da diminuição do processo de gliconeogênese que acontece no fígado, já que esses são responsáveis por níveis significantes de açúcares em estados de jejum. A farmacocinética exata pela qual essa supressão ocorre ainda é muito discutida, porém existem indícios que quatro grandes mecanismos são responsáveis pelo diminuição da glicose hepática. O primeiro é a nível gênico a partir da regulação no nível transcricional e controle da expressão gênica cruciais para a gliconeogênese como exemplo Pck1. Na presença de hormônios como glucagon (estado de jejum) ocorre a formação de complexos que estimulam a produção gênica de enzimas para realizar a gliconeogênese e regular os níveis de açúcares no sangue (LAMOIA, 2020).

O segundo mecanismo pelo qual a metformina contribui para a regulação da gliconeogênese envolve o controle alostérico exercido pelo acetil-CoA. Este composto é um ativador chave da via que converte piruvato em oxaloacetato,

marcando o início do processo de gliconeogênese. O acetil-CoA é gerado predominantemente pela oxidação de ácidos graxos não esterificados (NEFA), os quais são liberados durante a lipólise no tecido adiposo. A metformina atua reduzindo a lipólise neste tecido, o que resulta em uma diminuição nas concentrações de NEFA disponíveis no metabolismo. Como consequência direta, observa-se uma redução na produção de glicose pelo fígado (LAMOIA, 2020).

O terceiro mecanismo pela qual a metformina regula gliconeogênese está relacionado com o extrato de glicerol no metabolismo. Ao ser liberado como produto da lipólise esse glicerol irá indiretamente contribuir de 20 a 30% da produção dessa glicose, ao ser convertido em dihidroxiacetona fosfato (DHAP) pela ação da glicerol-3-fosfato desidrogenase 2 (GPD2), o DHAP promove o aumento da gliconeogênese através de um mecanismo de impulso de substrato, a metformina atua na inibição da GPD2 o que por consequência diminuirá a produção de glicose hepática. (LAMOIA, 2020).

O último mecanismo proposto para a regulação da produção de glicose pelo fígado é a regulação redox da gliconeogênese, influenciada pela proporção de [NADH] para [NAD⁺] e pelo tipo de substrato gliconeogênico (LAMOIA, 2020). Segundo a autora o equilíbrio redox é mantido por dois sistemas de transporte: o ciclo malato-aspartato e o ciclo α -glicerofosfato. Substratos como o lactato, que durante sua conversão em piruvato reduzem NAD⁺ a NADH, são considerados dependentes do redox. Em contraste, substratos como a alanina não dependem dessa mudança redox para entrar na via gliconeogênica. Uma proporção elevada de [NADH] para [NAD⁺] no citosol inibe a gliconeogênese. É nesse contexto que a metformina atua, inibindo a enzima GPD2. Essa ação da metformina aumenta o estado redox citosólico (elevando a proporção [NADH]:[NAD⁺]), o que resulta na inibição da gliconeogênese, especialmente a partir de substratos como glicerol e lactato (LAMOIA, 2020).

3.3.2- SULFONILUREIAS e GLINIDA

As sulfonilureia e as glinidas possuem como principal função melhorar a secreção de insulina pelo pâncreas. Essas drogas são classificadas em sulfúreas de

primeira e segunda geração e as não sulfúreas e diferentemente da metformina precisa ser administrada com um controle maior dos níveis glicêmicos já que quando ingerida sem nenhum açúcar no sangue pode levar a complicações como hipoglicemia. Essa classe de drogas atua dentro do metabolismo pancreático aumentando o conteúdo de insulina liberado pelo mesmo (WEI LV, 2020)

Como discutido anteriormente no trabalho, a liberação de insulina é regulada pela atividade dos canais de cálcio e potássio, que são essenciais para a sinalização e liberação deste hormônio. Esses canais operam com base no potencial de membrana; portanto, medicamentos que influenciam esse potencial podem afetar a produção ou inibição da insulina.

Segundo Wei Lv o mecanismo de ação desses fármacos envolve a despolarização da membrana celular, aproveitando-se da configuração do canal KATP. Este canal, em uma de suas subunidades, como a SUR1, apresenta sítios de alta afinidade para as sulfonilureias, o que facilita a aproximação das vesículas de insulina à membrana celular, resultando na liberação do hormônio.

É crucial considerar que a secreção desregulada de insulina pode levar à exaustão das células beta pancreáticas, o que, a longo prazo, reduziria a eficácia na produção desse hormônio. As sulfoniluréias atuam como inibidores dos canais de potássio (KATP), causando a despolarização da membrana celular e, conseqüentemente, a ativação dos canais de cálcio, o que promove a secreção de insulina (WEI LV, 2020). Pesquisas indicam que a eficácia da secreção de insulina e o tempo de ativação estão diretamente relacionados à estrutura molecular do medicamento, bem como à sua capacidade de se ligar aos receptores específicos (WEI LV, 2020). A ingestão desses medicamentos precisa ser feita de forma muito precisa, sempre mantendo o controle dos níveis de glicemia no sangue na faixa ideal, pois já que ele estimula a liberação de insulina é possível, quando manejado de forma pouco cuidadosa, deixa o paciente com níveis muito baixo de glicose no sangue abrindo um quadro de grande perigo a saúde.

3.3.3- TIAZOLIDINEDIONA E DERIVADOS DE RHODANINE

A Tiazolidinediona (TZD) é um composto heterocíclico composto por cinco anéis de C_3NS , enquanto a Rhodanine (RD) é um derivado da tiazolidinediona cujo grupo carbonil 4 é substituído por uma tiocarbonila, ambos possuem semelhanças estruturais e de atividade biológica (KAMAR, 2022)

Esse tipo de medicamentos tem como função principal melhorar a eficiência da insulina nos tecidos através da ativação de receptor sigma por proliferadores de peroxissomos (PPAR) além de fazer uma regulação no metabolismo da glicose. Um dos fatores inovadores desse medicamento é que possui uma atuação metabólica a longo prazo, o que acaba por proteger o pâncreas evitando a exaustão celular pela produção excessiva de insulina (NEYADI, 2024). Estudo *in vivo* demonstraram que diferentes conformações estruturais da tiazolidinediona diminuem secreção de insulina basal (insulina com ação de longo período) e aumenta a secreção estimulada pela glicose enquanto os RD aumentam secreção basal mantendo intacta a secreção de insulina via glicose (NEYADI, 2024). Existe uma necessidade de criação de uma gama maior de remédios com atuação metabólica a longo prazo, já que esses tendem a otimizar mais a segurança do paciente e preservação das funções dos órgãos internos (NEYADI, 2024).

O mecanismo de ação das tiazolidinedionas é fundamentado em sua elevada capacidade de ativar os receptores PPAR-gama. Como mencionado anteriormente, o PPAR-gama é um receptor nuclear que desempenha um papel crucial na regulação da expressão gênica de genes envolvidos no metabolismo da glicose e dos lipídios. Especificamente, a ativação do PPAR-gama aumenta a expressão do transportador de glicose GLUT4, melhorando assim a captação de glicose pelos tecidos (NEYADI, 2024). Além disso, promove a diferenciação de tecidos adiposos, convertendo pré-adipócitos em adipócitos maduros capazes de armazenar gordura de forma eficiente. Esta transformação resulta em uma alteração na secreção de adipocinas, que por sua vez, aumenta a sensibilidade à insulina. Importante destacar que o acúmulo excessivo de lipídios no tecido adiposo pode comprometer a ação da insulina; contudo, os adipócitos maduros ajudam a mitigar esse efeito através da redução da lipotoxicidade. Adicionalmente, as tiazolidinedionas contribuem para a

diminuição da fibrose e da acumulação de gordura no fígado, reforçando seu papel benéfico no manejo do metabolismo lipídico e glicêmico (NEYADI, 2024).

Já o mecanismo de ação dos RDs é um pouco diferente, esses terão ação sobre diversas enzimas que têm importantes papéis no metabolismo da glicose e dos lipídeos (NEYADI, 2024). Fazendo como exemplo a inibição de enzimas como α -glucosidase, α -amilase (existe uma classe de medicamentos apenas direcionada para a inibição dessas enzimas que serão discutidos mais a fundo) além disso o RDs ainda serão agente agonistas dos receptores PPAR-gama semelhante aos medicamentos de tiazolidinedionas (NEYADI, 2024).

3.3.4- SEQUESTRANTES DE ÁCIDO BILIARES

Como já explicitado neste trabalho, o metabolismo lipídico está diretamente conectado com o metabolismo dos carboidratos, e em um contexto de estratégias de tratamento intervenções em ambos os ciclos podem ser benéficas. A utilização de medicamentos baseados em ácidos biliares tem sido recorrente nos últimos anos (FENG, 2021).

Os ácidos biliares são moléculas anfipáticas que realizam a degradação e absorção dos lipídeos, regulação da homeostase do colesterol e no funcionamento da circulação entero-hepática. Uma característica importante desses componentes são que possuem características de surfactantes que tornam-se fundamentais para formação da bile hepática, absorção de lipídios e vitaminas lipossolúveis (HOFMANN, 2009).

No tratamento de distúrbios metabólicos, a desregulação do metabolismo lipídico é conhecida por comprometer a produção e eficiência da insulina. Nesse contexto, os sequestradores de ácidos biliares emergem como uma estratégia terapêutica valiosa, reduzindo a absorção de lipídeos pelo metabolismo (LEFEBVRE, 2000). Esses medicamentos atuam formando complexos macromoleculares com os ácidos biliares, interferindo assim na absorção de lipídeos. Além disso, os ácidos biliares desempenham um papel crucial na regulação dos níveis glicêmicos e na produção de insulina através da ativação dos receptores nucleares primários, conhecidos como receptores farnesoides X (FXR). A ligação

dos ácidos biliares aos FXR desencadeia uma cascata de eventos metabólicos e genéticos que regulam a expressão gênica tanto no metabolismo dos próprios ácidos biliares quanto no metabolismo da glicose (LEFEBVRE, 2000)

O papel regulatório do receptor farnesoide X (FXR) no metabolismo da glicose é evidenciado por sua influência na atividade da insulina. Estudos demonstraram que a deficiência de FXR está associada a uma diminuição na tolerância à glicose e um aumento na resistência à insulina (LEFEBVRE, 2000).

Embora os mecanismos exatos permaneçam nebulosos, uma das hipóteses que se tem é que esses receptores atuam na deficiência de insulina periférica, o que acaba com agravar a resistência desses tecidos. Paralelamente a isso, ao utilizar agonistas desse receptor, previsões indicam que sua ativação promove a sensibilidade à insulina (LEFEBVRE, 2000). Além disso, existem evidências que sugerem que os FXR desempenham um papel em diversas etapas metabólicas, e sua ausência pode contribuir para o desenvolvimento de complicações como a aterosclerose. No entanto, é provável que esses mecanismos não sejam diretos, o que torna a compreensão da função exata dos FXR desafiadora e complexa (LEFEBVRE, 2000).

3.3.5- AGONISTAS DE DOPAMINA

O Sistema Nervoso Central (SNC) também desempenha funções dentro do balanço metabólico de açúcares, uma dessas funções é regulação e controle do balanço de insulina e glucagon com o objetivo de manter a homeostase sanguínea, parte desse controle é realizados pelos receptores de dopamina e será nesse mecanismo biológico em que ocorrerá intervenção farmacológica. Foi observado que baixas concentrações de dopaminas levam a baixas concentrações de glicose no sangue, sendo o oposto também válido, além de regular a quantidade de A1C, a efetividade da insulina em tecidos, o balanço de massa corporal e o metabolismo dos lipídeos (KABIR,2022). Também foi observado que o tecido pancreático possui receptores de dopamina distribuídos no seu tecido o que corrobora a influência de um sobre o outro (KABIR, 2022) (VICCHI, 2015) (TAVARES, 2021)

As alterações metabólicas induzidas por agentes dopaminérgicos estão associadas às áreas de atuação desses compostos, que exercem efeitos significativos tanto no sistema nervoso central e periférico quanto no sistema endócrino. Esses agentes regulam a liberação de noradrenalina no hipotálamo, que influenciam o controle do apetite e são cruciais para a manutenção dos ritmos circadianos no núcleo supraquiasmático (VICCHI, 2015). No contexto pancreático, a ação dos dopaminérgicos é mediada primariamente pelos receptores dopaminérgicos tipo 2, que atenuam a secreção de noradrenalina, levando à supressão do sistema nervoso simpático. Apesar de haver um debate na literatura científica sobre os mecanismos exatos, evidências apontam que as células beta do pâncreas contém enzimas envolvidas na atividade, síntese e produção de dopamina. Isso sugere que os agonistas desses receptores podem influenciar a secreção de insulina, possivelmente restringindo a liberação de insulina desencadeada pelo metabolismo da glicose (VICCHI, 2015).

O mecanismo pelo qual a dopamina atua no pâncreas é complexo e envolve diversas vias de comunicação. A influência da dopamina sobre as células pancreáticas pode originar-se de neurônios específicos que se projetam até os ilhéus pancreáticos, impactando tanto a função exócrina quanto a endócrina do pâncreas (KABIR, 2022). Há uma conexão bem estabelecida entre o sistema nervoso central e os ilhéus pancreáticos, demonstrada pela interação direta entre o núcleo paraventricular do hipotálamo e o complexo vagal dorsal (SWANSON, 1980).

Essa interação é fundamental, pois as inervações dopaminérgicas do sistema nervoso central podem alcançar os ilhéus pancreáticos através do núcleo ventricular para hipotalâmico, criando uma ligação entre o cérebro e a função pancreática (VICCHI, 2015). Esta conexão permite que os sinais dopaminérgicos afetem diretamente as funções endócrina e exócrina do pâncreas, facilitando a regulação da liberação hormonal e o equilíbrio metabólico (VICCHI, 2015). Além da influência sobre o pâncreas, os receptores dopaminérgicos também modificam o metabolismo dos lipídios, intensificando a função catabólica por meio do aumento dos níveis dos receptores de dopamina. Isso resulta em uma maior taxa de oxidação de lipídios, o que, por sua vez, traz uma melhoria na sensibilidade à insulina (TAVARES, 2021).

Outro fator importante que vale ser ressaltado é a influência dos receptores de dopamina no controle do apetite. Já é comprovado que humanos com menos receptores dopaminérgicos D2 no sistema central possuem uma vulnerabilidade maior para comportamentos compulsivos, entre eles o abuso na alimentação (VICCHI, 2015). Somado a isso foi observado que indivíduos severamente obesos demonstram neurotransmissão dopaminérgica defeituosa com redução de receptores disponíveis no estriado, indicando uma resposta neuroadaptativa do consumo excessivo de alimentos (VICCHI, 2015). Opostamente a essa relação foi observado que pacientes que sofrem de anorexia nervosa possuem níveis desses receptores em maior concentração no estriado, além de existirem associações que ligam a anorexia nervosa com o múltiplos polimorfismo de D2R. (VICCHI, 2015) No estudo realizado por Paul M Johnson com roedores, foi demonstrado que a diminuição na atividade dos receptores de dopamina no SNC (estriado e hipotálamo) levam a uma hiperfagia compensatória e aumento elevado de peso. Mesmo sem um consenso sobre descrição exata de como os dois mecanismo interagem entre si, as evidência estatísticas, tanto em humanos como em outras espécies, apontam para um fator chave na regulação da ingestão de alimentos e regulação sobre o metabolismo dos açúcares (VICCHI, 2015).

Nesse contexto, a bromocriptina se destaca como um exemplo prático e ilustrativo da aplicação de conhecimentos metabólicos avançados para a melhoria da saúde, especialmente no tratamento do DM2. Atuando diretamente sobre os receptores dopaminérgicos D2R, este medicamento não apenas demonstra o potencial de manipulação do sistema dopaminérgico para benefícios metabólicos, mas também ressalta a interconexão entre o sistema nervoso central e a função endócrina (TAVARES, 2021). Segundo Tavares, as modulação específicas dos receptores de dopamina pela bromocriptina abrem uma janela para o potencial terapêutico de abordagens que visam os mecanismos neuroendócrinos subjacentes às desordens metabólicas. Avançando na discussão sobre tratamentos para o DM2, a bromocriptina exemplifica a importância de explorar esses mecanismos neuroendócrinos, destacando a eficácia dos agonistas dopaminérgicos não apenas no controle glicêmico, mas também na melhoria do metabolismo lipídico e na sensibilidade à insulina. Este enfoque reforça a necessidade de uma visão mais abrangente e integrativa na medicina, reconhecendo o diabetes como uma condição

multifatorial que exige estratégias de tratamento holísticas, que abordam tanto os sintomas quanto às causas subjacentes (KABIR, 2022; VICCHI, 2015; TAVARES, 2021).

3.3.6- INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE-4 (DPP-4)

Um medicamento que vem ganhando destaque no tratamento do DM2 é a classe dos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Esses compostos têm como principal objetivo inibir a enzima DPP-4, responsável pela rápida degradação do GLP-1, um hormônio que desempenha funções cruciais na regulação da secreção e produção de insulina induzida por glicose (ANDERSEN, 2018). A ação dos inibidores de DPP-4 não é direta, mas ocorre por meio da preservação de extratos que protegem a integridade molecular do GLP-1, impedindo assim a degradação enzimática pelo DPP-4. Esses compostos que mantêm os níveis de GLP-1 elevados são conhecidos como incretinas. Devido à sua capacidade de ajustar eficientemente os níveis de glicose sanguínea, com um perfil de efeitos colaterais relativamente leve, os inibidores de DPP-4 tornaram-se uma opção popular no arsenal de tratamentos contra o DM2 (ANDERSEN, 2018).

Além de aumentar a concentração de GLP-1 endógeno e, conseqüentemente, melhorar os níveis de insulina, os inibidores de DPP-4 também contribuem para a melhoria da tolerância à glicose após a ingestão de alimentos. Notavelmente, uma das vantagens adicionais dos inibidores de DPP-4 é a sua influência no retardamento do esvaziamento gástrico, um efeito que pode ajudar a moderar os picos de glicose pós-prandiais, um desafio comum no manejo do DM2 (ANDERSEN, 2018). Esse efeito sobre o esvaziamento gástrico não apenas ajuda na regulação da glicemia, mas também pode contribuir para a sensação de saciedade prolongada, auxiliando no controle do peso, um aspecto importante no tratamento de pacientes com DM2. Assim, os inibidores de DPP-4 representam uma estratégia terapêutica valiosa, oferecendo uma melhora significativa no manejo da glicose sanguínea para pacientes com DM2, ao mesmo tempo em que mantêm um perfil de segurança favorável (ANDERSEN, 2018).

3.3.7- INIBIDORES DE α -GLUCOSIDASE E α -AMILASE

No complexo processo de metabolismo dos carboidratos, a transformação de açúcares complexos em glicose acessível para o corpo é um passo essencial para a produção de energia. Este processo envolve várias etapas de degradação, nas quais enzimas específicas desempenham papéis fundamentais na quebra desses carboidratos. A α -amilase e a α -glucosidase são enzimas chave que facilitam a conversão de amidos e outros carboidratos complexos em glicose, um substrato energético primário para o corpo humano (LIPSKA, 2024). A inibição de qualquer uma dessas enzimas pode retardar significativamente a absorção de carboidratos, permitindo assim um controle mais refinado dos níveis de glicose no sangue. Este mecanismo de ação representa uma estratégia crucial no manejo do DM, onde a regulação da glicemia é essencial para prevenir complicações associadas à doença.

Os inibidores de α -glucosidase e α -amilase representam estratégias fundamentais no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), focando na modulação da absorção de carboidratos e controle glicêmico. A alfa-amilase, uma enzima essencial na digestão de carboidratos, catalisa a hidrólise das ligações alfa-1,4 em amido, amilopectina, amilose e glicogênio, desempenhando um papel vital na transformação desses carboidratos complexos em formas mais simples para a produção de energia (AGARWAL, 2016). Por outro lado, a α -glucosidase atua na última fase da digestão dos carboidratos, convertendo dissacarídeos e oligossacarídeos em glicose, um processo crucial para a disponibilização de glicose ao metabolismo (LIPSKA, 2024; LEBOVITZ, 1997).

Ao inibir essas enzimas, a absorção de carboidratos pelo organismo é retardada, contribuindo para um controle mais eficaz dos níveis de glicose no sangue e prevenindo picos de hiperglicemia pós-prandial. Além disso, a inibição da α -glucosidase aumenta a entrega de carboidratos não digeridos ao íleo distal e ao cólon, estimulando a secreção do hormônio GLP-1, que possui efeitos benéficos como aumento da secreção de insulina dependente de glicose, redução da secreção de glucagon e retardamento do esvaziamento gástrico (LEBOVITZ, 1997).

A busca por inibidores naturais dessas enzimas em plantas medicinais abre novas perspectivas para tratamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais.

Compostos bioativos como alcaloides, estilbenoides, triterpenos, ácidos (clorogênico, betulínico, vanílico), fitoesteróis, mioinositol, flavonoides, flavolignanais, antraquinonas, polifenóis, xantonas e glicosídeos de flavanona, além de acetofenona, têm demonstrado atividade antidiabética (KUMAS, 2011; BENALLA 2010). A investigação em andamento sobre metabólitos ativos da *Jatropha aethiopica*, por exemplo, visa identificar novos inibidores de α -glucosidase.

Este panorama sugere um vasto campo de pesquisa ainda a ser explorado, onde a valorização do conhecimento tradicional, combinada com rigorosos testes clínicos e análises estatísticas, é essencial para avançar no entendimento e na aplicação terapêutica desses compostos. Assim, o estudo de plantas medicinais como fonte de inibidores da α -glucosidase e α -amilase representa uma promissora frente de pesquisa, potencialmente ampliando as opções de tratamento disponíveis para o manejo da diabetes. Além disso, essa abordagem oferece uma alternativa viável para países mais pobres, onde as consequências e causas da doença são frequentemente exacerbadas pela falta de acesso a tratamentos convencionais. A exploração de recursos naturais e medicinais locais pode proporcionar soluções acessíveis e eficazes, mitigando o impacto da diabetes em populações vulneráveis e contribuindo para uma abordagem mais inclusiva e equitativa no tratamento dessa condição global.

3.4- PRODUTOS NATURAIS E DIABETES

A utilização de produtos naturais como, folhas, raízes, microrganismos e animais para tratamento de doenças é uma prática pré-histórica que se mantém até os dias atuais (HAIDAM YUAN, 2016). A imensa variedade de organismos, diferentes em sua morfologia e seu metabolismo, gera uma infinidade de substâncias com potencial de aplicação prática. O estudo das atividades dessas moléculas encontradas na natureza tem papel crucial no âmbito da farmacologia e do desenvolvimento de drogas (ZONGRU GUO, 2006). Antes da era do advento de triagens de alto rendimento e do “*pós-genoma era*”, mais de 80% dos produtos desenvolvidos eram extraídos ou inspirados em compostos naturais (ALAN L. HARVEY, 2008).

Para a diabetes não é diferente, diversos produtos naturais ao redor do mundo são utilizados para controle da glicose sanguínea, revisões como “*Natural products used for diabetes*” de Karen Shapiro ou “*Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components*” de Bahare Salehi dão uma ampla abordagem sobre o assunto mostrando a variedade de plantas e tratamento com diferentes mecanismos, muitos não comprovados por metodologia científica mas sim por conhecimentos e saberes tradicionais que extrapolam as barreiras científicas, investigá-las e trazer esses arsenais para a mão dos pesquisadores é fundamental para os melhor manejos e tratamentos da DM.

O uso de tratamentos alternativos para diabetes vem aumentando gradualmente e ganhando muito reconhecimento dentro da área, nos Estados Unidos da América já são 1 a cada 3 pacientes que recorrem a algum método alternativo para combater ou auxiliar no tratamento da DM (AL-ROWAIS, 2002). Isso acontece normalmente, pois os efeitos colaterais desses medicamentos são ínfimos e os resultados muitas vezes eficientes se tornando uma forte atração para pacientes que lutam diariamente contra a doença.

No tratamento do diabetes mellitus (DM) utilizando produtos naturais, uma estratégia amplamente adotada envolve o uso de inibidores da α -glucosidase e α -amilase. A quantidade de pesquisas focadas em produtos naturais é tão extensa que já é possível categorizar a eficácia de diferentes classes de compostos presentes nas plantas. Entre esses, alcaloides, terpenoides, polifenóis e flavonoides, com suas estruturas químicas específicas, demonstram eficácia na inibição dessas enzimas, oferecendo um caminho promissor para o desenvolvimento de tratamentos naturais para o DM (KUMAR, 2010).

3.5- FITOCANABINÓIDES

Os fitocanabinóides são moléculas que surgem como produto exclusivo do metabolismo secundário da *Cannabis* (*Cannabaceae*) e que possuem três subespécies representantes, são essas a *C. sativa*, a *C. Índica* e a *C. Rutheralis*. Classificados como terpenos fenólicos, possuem como maior representante dentro do campo farmacológico o 9 -tetrahydrocannabinol (THC) e o Cannabidiol (CBD),

embora já tenham sido classificados e isolados mais de 100 tipos diferentes de canabinóides (FUTOSHI TAURA, 2007). Esses canabinóides mostram forte ação contra inflamação, depressão, náusea, epilepsia e outros efeitos de relevância clínica (MEHRAB FALIZADEHDERAKSHAN, 2021).

A extração *in natura* desses compostos, sintetizados nas células secretoras, que se encontram no interior de tricomas glandulares predominantemente nas folhas e nas flores da *cannabis*, (BRUNA TASSI BORILLE, 2016) podem ser feitas através de processos com ou sem solventes.. No entanto, a quantidade e variedades dos fitocanabinóides existentes na planta vai depender diretamente do tratamento (solo / fotoperíodo/ pH do solo/ disponibilidade de nutrientes/ *strain*) nas fases vegetativas e de floração.

Mais de 100 canabinóides foram identificados, organizados em 10 categorias distintas: Cannabigerol (CBG), Canabicromeno (CBC), Cannabidiol (CBD), 9-tetrahydrocannabinol (THC), 8-THC, Cannabicyclol (CBL), Cannabielsoin (CBE), Cannabinol (CBN), Cannabitríol (CBT), e uma décima classe para canabinóides de estruturas atípicas (BRENNEISEN. 2007)

Na prática médica com canabinóides, é crucial reconhecer que os óleos medicinais compreendem um conjunto complexo de fitocanabinoides e uma série de terpenos e flavonóides. Esses componentes interagem sinergicamente com o sistema endocanabinóide, mostrando-se mais eficazes em conjunto do que quando isolados, um fenômeno conhecido como "efeito *entourage*". Quatro mecanismos deste efeito foram elucidados: o efeito multi-alvo, alterações farmacocinéticas, influência sobre a resistência bacteriana e modulação de efeitos colaterais, segundo Wagner e Ulrich-Merzenich (2009). O interesse em moléculas similares ao THC é relativamente recente, e a sinergia entre perfis terpenóides e fitocanabinoides ainda é pouco explorada (RUSSO, 2003). Contudo, já foi estabelecido que a extração completa dos componentes da planta pode amplificar a eficácia terapêutica em duas a quatro vezes em comparação com a administração de substâncias isoladas (CARLINI, 1974).

3.5.2- SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O sistema endocanabinóide é uma rede neuromoduladora e é responsável por diversas funções fisiológicas, entre elas o sistema possui relevância no sistema nervoso humano, contribuindo para sua formação e desenvolvimento, além de influenciar a atividade neural e *network function* (HUI-CHEN LU, 2020). Esse sistema também está diretamente ligado à recuperação do estresse e à manutenção do equilíbrio homeostático (MANZO V, 1988), a neuroproteção (PANIKASHVILID, 2001), a modulação da dor através do sistema de nocicepção (CRAVATT, 2004), ao controle da atividade motora e a regulação de fases específicas no processamento da memória (WOTJAK, 2005). Além disso, o sistema endocanabinóide modula respostas imunológicas e inflamatórias (WALTER L, 2003) , afeta o sistema cardiovascular e respiratório ao regular a frequência cardíaca, a pressão arterial e as funções dos brônquios (MENDIZABAL, 2003), e possui ações antiproliferativas em células tumorais (BIFULCO M, 2002). Este sistema abrange os canabinóides endógenos, seus receptores, e as enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinóides, desempenhando um papel integrativo e regulador em diversas funções biológicas.

A modulação complexa desse sistema em diversas partes do metabolismo, agregado com um forte preconceito social em torno do assunto , faz com que haja uma grande lacuna de investimento e falta de investigação científica. Apenas em meados dos anos 2000 que a investigação desse sistema e seu papel fundamental dentro do nosso organismo começou a ser investigada e por ser bastante complexa ainda precisa de muito aprofundamento. Mesmo assim o crescimento é tão notório que atualmente existem grande empresas nos setores farmacêutico, industrial, cosmético e recreativo que fazem grandes investimentos na área.

Os receptores canabinóides CB1 e CB2, associados às proteínas Gi/o, são ativados pelos canabinóides, levando à inibição da enzima adenilil ciclase. Essa inibição reduz a produção de adenosina monofosfato cíclica (cAMP), um mensageiro celular crucial (FISAR Z, 2009). Com menos cAMP, a atividade da proteína quinase A diminui, o que resulta na menor fosforilação dos canais de potássio regulados por voltagem. Isso, por sua vez, aumenta a saída de íons potássio (FISAR Z, 2009). Além disso, os canais de cálcio dependentes de voltagem são inibidos, reduzindo a

entrada de íons cálcio nos terminais pré-sinápticos e, conseqüentemente, a liberação de neurotransmissores. Essa série de eventos modula a transmissão de sinais neurais e várias funções fisiológicas (FISAR Z, 2009).

Paralelamente, é essencial compreender os receptores do sistema endocanabinóide e as vias de sinalização metabólica que eles influenciam, pois desempenham um papel fundamental na regulação de processos biológicos complexos. Os receptores canabinóides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2) caracterizam principalmente o sistema, com o CB1 localizado no sistema nervoso central e em tecidos periféricos, afetando funções neurológicas e metabólicas, enquanto o CB2 se concentra em células do sistema imunológico, impactando a imunidade e inflamação (PAGOTTO, 2005). A ativação desses receptores pode ocorrer diretamente por canabinóides naturais ou sintéticos ou pelo aumento dos níveis endógenos de endocanabinóides (GRANCHI, 2018), sublinhando a complexidade e a importância do sistema endocanabinóide em contextos médicos e recreativos que atraem investimentos substanciais.

Os endocanabinóides endógenos, quem tem como principais representantes a anandamida (AEA) e o 2-arachidonoylglycerol (2-AG), são produzidos pelo corpo e atuam como ligantes desses receptores, modulando uma variedade de funções fisiológicas. Estes compostos não só interagem com receptores CB1 e CB2, mas também podem afetar outros alvos como os receptores vanilóides, GPR55 e GPR119, além dos PPARs, refletindo a vasta influência do sistema endocanabinóide no corpo (MACCARRONE, 2017). A manipulação desse sistema regulatório, por meio do uso de canabinóides exógenos ou canabimiméticos, afeta significativamente o nosso sistema endócrino, no balanço energético, expressão de receptores, de proteínas, de estímulo alimentar, no sistema imune, no sistema cardiovascular, no sistema reprodutivo entre outros (PAGOTTO, 2005) (DI MARZO, 2009).

As duas principais enzimas que lidam com a regulação e degradação desses reguladores lipídicos são a FAAH que reconhece os dois endocanabinóides majoritários como substrato mas possui mais afinidade com o AEA, e a lipase de monoacilglicerol (MAGs) que tem como substrato exclusivo o 2-AG (DI MARZO, 2008). A hidrólise do monoacilgliceróis dos endocanabinóides pode ser inibida ou

modulada a partir do controle das enzimas o que se torna uma estratégia eficiente para regular o nível dos endocanabinóides e seus receptores (GRANCHI, 2018).

O estudo aprofundado dos endocanabinóides revelou sua importância em diversas atividades biológicas, tanto no sistema nervoso central quanto na periferia. Antes se achava que os receptores CB1 atuavam única e exclusivamente na modulação do Sistema Nervoso Central enquanto os CB2 atuavam no sistema imunológico, atualmente já é difundido que ambos os receptores possuem funções na parte central e periférica (DI MARZO, 2009). A importância desses componentes no sistema depende não apenas da expressão dos receptores no tecido, mas também da concentração de endocanabinóides nesses tecidos. A ativação e degradação desses compostos lipofílicos são ativados “em demanda” já que existem limitações de espaço, além de limitações por sua hidrofobicidade o que os torna dependentes de fosfolípidos e da sensibilidade a Ca^{2+} (DI MARZO, 2009). Assim, a análise detalhada de sua produção, função e regulação é crucial para o desenvolvimento de terapias farmacológicas baseadas nesses mecanismos (MACCARRONE, 2017) (PAGOTTO, 2005).

Neste trabalho iremos focar nesse sistema pela perspectiva de tratamento da Diabetes Mellitus e como a regulação desse mecanismo biológico pode ser utilizado para tratamento do distúrbio metabólico e das consequências da doença. Diversas ferramentas já foram utilizadas para modulação do sistema endocanabinóide, essas podem ser subdivididas em 5 grandes famílias. Cada superfamília podem ser divididas em famílias totalizando 12 diferentes grupos, a grande maioria ainda estão na fase de testagem (DI MARZO, 2009) :

- A. Inibidores de captação Endocanabinóide: Este medicamento impede a recaptura celular dos endocanabinóides, sem interferir em enzimas importantes no processo de degradação desse composto, como o FAAH. Aumentando a atividade desses endocanabinóides como o AEA se cria uma série de benefícios relacionados a funções protetoras como por exemplo uma reação inflamatória resultado de uma aterosclerose (MORIELLO, 2006).

- B. Inibidores de FAAH: Ao inibir a enzima que degrada o FAAH, se obtém um aumento nas concentrações de endocanabinóides que contribuem para alívio de questões de ansiedade e depressão, além de ajudar em dores crônicas e dores neuropáticas. (DI MARZO, 2008).
- C. Inibidores de MAGL: Compostos que tem como função inibir a monoacilglicerol lipase (MAGL) que normalmente hidrolisa os monoacilglicerol e degrada os endocanabinóides no metabolismo, oferecendo benefícios terapêuticos semelhantes aos inibidores de FAAH. Como esse realizam papéis importantes dentro do catabolismo desses compostos, sua inibição ajuda a melhora na sinalização do sistema endocanabinóide (GRANCHI, 2018).
- D. Agonistas duplos CB1/CB2: Essa família de componentes tem como função a ativação de ambos os receptores majoritários do sistema endocanabinóide o CB1 e CB2, embora muito úteis para aprofundamento no estudo farmacológico no metabolismo endocanabinóide sua aplicações são limitadas devido aos efeitos colaterais, principalmente psicotrópicos do CB1. Atualmente o desenvolvimento desse medicamentos se aprofunda em entender a afinidade e competição do componentes ativos com os receptores e os efeitos e consequência da ativação de ambos (NAVARRO, 2018)
- E. Análogos a Anandamida: Compostos estruturalmente semelhantes a um dos principais endocanabinóides do nosso metabolismo, porém mais estáveis e menos suscetíveis a degradação metabólica comparado a anandamida. Sua utilização ajuda no estudo e aprofundamento dos mecanismos de atuação do sistema endocanabinóide, além disso também irá interagir com os receptores minoritários como o TRPV1 onde torna possível a elucidação de interações entre receptores que são ainda muito pouco conhecidos. Como medicamento tem função semelhante a EAE produzida pelo nosso metabolismo, com propriedades anestésicas e anti-inflamatórias (BURSTEIN, 2008)

- F. Agonistas Seletivos CB1: Esses componentes são utilizados para aprofundar nas diferentes consequências pelas vias de sinalização de apenas um dos receptores endocanabinóides, e os efeitos de ativação e as consequências bioquímicas referentes apenas à ativação do CB1. Esses medicamentos ajudam na definição das vias de atividade de cada um dos receptores (DI MARZO, 2009)
- G. Agonistas Seletivos CB2: Os agonistas seletivos de CB2 focam em ativar somente os receptores CB2, oferecendo benefícios terapêuticos oriundos da ativação do sistema endocanabinoide como ações anti-inflamatórias e neuroprotetivas sem os efeitos psicotrópicos associados ao CB1. Eles são relevantes para tratar doenças inflamatórias e dor crônica, minimizando riscos psicoativos e explorando o potencial protetor do sistema endocanabinoide (DI MARZO, 2009).
- H. Inibidores Seletivos de Biossíntese de 2-AG: Esses medicamentos atuam na etapa de formação do 2-AG prevenindo sua formação e atuação no sistema endocanabinóide. Os precursores desse endocanabinóide são os diacilgliceróis que a partir de enzimas como DAG lipase fazem a conversão em 2-AG. Ao inibir essas enzimas, na última etapa de formação do 2-AG se tem uma mudança no metabolismo lipídico além de alterações no sistema endocanabinóide que gerar respostas positivas no tratamento de distúrbios metabólicos entre outros (BISOGNO, 2006)
- I. Antagonistas Seletivos de CB1, como o Rimonabant, atuam no bloqueio dos receptores de CB1, regulando o metabolismo energético e a ingestão calórica. Embora inicialmente reduzam o apetite, sua ação prolongada contribui para a perda de peso e melhoria dos parâmetros metabólicos, como resistência à insulina e perfil lipídico, sem depender exclusivamente da redução da ingestão alimentar. Isso sugere um efeito metabólico mais amplo desses medicamentos, tornando-os eficazes no tratamento da obesidade e de distúrbios metabólicos associados (KUNOS, 2009). Infelizmente, a prescrição do medicamento

foi cancelada devido a indícios de depressão e suicídio, o que reforça a forte influência desse sistema no metabolismo geral.

- J. Antagonistas neutros de CB1: Os antagonistas neutros dos receptores CB1, atuam bloqueando os efeitos dos endocanabinoides sem iniciar uma atividade oposta (efeitos agonistas inversos) nos sistemas bioquímicos. Eles são projetados para interagir com os receptores CB1 de maneira a prevenir a ativação excessiva sem desencadear respostas contrárias, o que pode limitar os efeitos colaterais associados aos antagonistas/inversores tradicionais de CB1. Essa abordagem permite uma modulação mais seletiva e controlada do sistema endocanabinoide, sendo especialmente útil em condições onde o desequilíbrio dos níveis de endocanabinoides está implicado, como em certos distúrbios metabólicos e neurológicos (PERTWEE, 2004)
- K. Antagonistas Seletivos CB2: Funciona de maneira semelhante ao antagonista neutro de CB1 porém agindo no receptor CB2, esses compostos estão sendo estudados como agentes anti-inflamatórios, outra inovação vinda com esses medicamentos que estão sendo testados é que ao suprimir oCB2 também ocorre uma expressão de mRNA de citocinas pró-inflamatórias e recrutamento atenuado de eosinófilos o que indica que esse medicamento pode ser utilizado para tratamento de dermatites alérgicas (DI MARZO, 2008)
- L. Moduladores Alostéricos CB1: Esta classe de medicamentos tem como objetivo modificar o sítio de ligação do receptor onde os agonistas endógeno/exógenos se ligam afetando assim a afinidade e eficácia desses ligante ao receptor controlando assim sua atividade. Seus efeitos são semelhantes aos antagonistas seletivos de CB1, e as diferentes modulações e controle sobre o receptor vão variar com diferentes moduladores (ROSS, 2005).

Agora que temos uma visão geral sobre o sistema canabinóide e de dos medicamentos utilizados para regulá-los, vamos aprofundar em uma perspectiva em

relação ao tratamento do distúrbio diabético e qual pode ser a função desse sistema e seus agente endogenos e exogenos para tratamento dos pacientes.

3.5.3- DIABETES E CANABINÓIDES

O sistema endocanabinóide, como já explicitado anteriormente, possui diversas funções dentro da regulação metabólica do organismo humano. Existem diversos indícios que demonstram os potenciais benefícios da utilização de canabinóides exógenos ou canabimiméticos no tratamento direto da DM2, atuando nas concentrações de açúcares no sangue e na liberação e efetividade do hormônio insulínico, porém também no tratamento de consequência causadas pelo prolongamento do distúrbio metabólico como problemas cardíacos, neuropáticos e endócrino.

O sistema endocanabinóide tem um papel significativo na regulação dos circuitos de recompensa e motivação, impactando comportamentos associados ao prazer, como o consumo de alimentos e substâncias ilícitas (GARDNER, 1998). A presença intensa do receptor CB1 em regiões do cérebro ligadas à recompensa sugere sua importância na regulação de atividades fisiológicas essenciais, especialmente no que se refere à ingestão de alimentos. Esse sistema está envolvido nos mecanismos de recompensa cerebral, interagindo com áreas como a área tegmental ventral, núcleo accumbens e ventral pallidum, que são críticos para o processamento do prazer derivado tanto de recompensas inatas quanto induzidas, fundamentais para entender o vício (GARDNER, 1998). A via dopaminérgica mesolímbica destaca-se como a principal rota de recompensa. Foi notado um aumento de dopamina e seus produtos no núcleo accumbens após o consumo de comidas saborosas, e o uso de agonistas dopaminérgicos D1 mostrou diminuir a ingestão alimentar (GARDNER, 1998). Essa sinergia entre os receptores CB1 e os mecanismos dopaminérgicos aponta para uma influência sofisticada do sistema endocanabinóide no apetite por comidas prazerosas e na reação a estímulos gratificantes, englobando tanto a alimentação quanto o uso de substâncias psicoativas, uma das estratégias que já está sendo colocada em prática é a inibição dessas rotas com o intuito de diminuir paladar e aumentar a saciedade (GARDNER, 1998).

O sistema endocanabinóide é fundamental para o funcionamento do trato gastrointestinal, modulando a motilidade, a inflamação e a secreção glandular, o que afeta diretamente a regulação do peso corporal, o equilíbrio energético e a ingestão de alimentos (FRISHER, 2015). Localizados nos terminais nervosos vagais que atravessam o trato gastrointestinal, os receptores CB1 se interconectam com o sistema nervoso central. Esses neurônios vagais se destacam pela expressão da colecistoquinina (CCK), um hormônio que desempenha um papel vital no estímulo à sensação de saciedade pós-prandial, sendo essencial para o gerenciamento da ingestão de alimentos. É conhecido que a inibição desses receptores através de antagonistas reduz significativamente os níveis de grelina, o hormônio que estimula o apetite (PAGOTTO, 2006). Este mecanismo despertou o interesse na exploração de potenciais farmacêuticos que atuam no sistema endocanabinoide para diminuir o apetite e aumentar a saciedade, particularmente em pacientes com obesidade e diabetes que precisam perder peso substancialmente.

Outro fator de interesse relacionado aos sistema endocanabinóide e a ativação ou bloqueio das suas rotas de sinal para efeitos positivos no tratamento do distúrbio metabólico é sua influência na inibição da α -amilase, enzima responsável pela a degradação de carboidratos complexos em estruturas mais simples com o objetivo de facilitar a ingestão e produção energética. No estudo conduzido por Syed Bilal (2019), foi proposta a investigação da atividade inibitória da α -amilase e outras atividades para extrações polares e apolares da planta. Os resultados mostraram a eficácia dos extratos de cannabis na inibição da α -amilase, o que corrobora com outros estudos semelhantes realizados pelo grupo de Wiwit Suttithumsatid (2022) que utilizaram *molecular docking* para analisar a interação e o potencial inibitório dos componentes majoritários da cannabis com a α -amilase e α -glucosidase , identificando que certos compostos apresentaram forte afinidade, indicando sua estabilidade e potencial inibitório.

Outra forte atuação do sistema endocanabinóide é em mitigar as consequências e agravamentos causadas pela DM2. Principalmente quando se fala em complicações cardiovasculares e neurovasculares. Portanto além de ser uma alternativa para tratamento direto da DM2 pode ajudar a minimizar os efeitos colaterais causados pela mesma.

O papel do sistema endocanabinóide dentro das modulações cardiovasculares já é bastante conhecido através de estudos hemodinâmicos complexos, mesmo existindo algumas divergências em relação aos mecanismos de ação e suas consequências (RANDALL MD, 2004). Stein e colaboradores observaram um padrão de duas fases, começando com uma redução da pressão arterial relacionada à bradicardia, seguida por um aumento prolongado na pressão arterial (STEIN, 1998). Com o agonista canabinóide não seletivo notou-se um efeito pressor, com um efeito vasodilatador apenas em altas doses. Estudos semelhantes com anandamida confirmaram esses efeitos hemodinâmicos, mostrando que a resposta a canabinóides varia conforme as condições experimentais, incluindo o tipo de canabinoide e a espécie estudada. Ainda assim, fica evidente o impacto hemodinâmico dos canabinóides, sugerindo um potencial uso farmacológico em diversas doenças cardiovasculares (DURST, 2004).

Dentro do estudo da influência do sistema endocanabinóide para o sistema cardiovascular, existem três principais pontos de influência, a lesão de reperfusão isquêmica, arritmia. A reperfusão isquêmica é considerada uma das principais causas de danos ao tecido central e periférico e quando agravado causa eventos como infarto e acidentes vasculares cerebrais. (PACHER, 2008).

Os estudos iniciais, como os de Lagneux e Lamontagne (2001), exploraram o papel do sistema endocanabinóide no pré-condicionamento e na lesão miocárdica por reperfusão isquêmica (I/R), utilizando corações isolados. Eles descobriram que o pré condicionamento induzido por lipopolissacarídeo (LPS) reduziu o tamanho do infarto e melhorou a recuperação cardíaca, um efeito que foi atenuado pelo antagonista CB2, mas não pelo antagonista CB1, indicando um papel protetor dos receptores CB2 (LAGNEUX and LAMONTAGNE, 2001). Estudos subsequentes, como o de Joyeux et al. (2002), confirmaram esses resultados, demonstrando que a inibição de receptores CB2 reduz o dano miocárdico I/R.

No contexto de pré condicionamento isquêmico breve, tanto os receptores CB1 quanto os CB2 foram implicados na proteção, conforme demonstrado por Bouchard et al. (2003), indicando uma função complexa para ambos os tipos de receptores canabinóides na resposta cardíaca à isquemia. Lepicier et al. (2003) mostraram que a o 2-AG, mas não o AEA, conferem proteção contra isquemia em

corações isolados de ratos, e que esta proteção pode ser bloqueada pelo antagonista CB2, sugerindo uma ação predominante do receptor CB2 na cardioproteção. Porém em um estudo sobre condicionamento tardio com nitroglicerina, Wagner et al. (2006) descobriram que o efeito protetor contra infarto do miocárdio era mediado pelos receptores CB1, enfatizando a complexidade das interações receptores canabinóides no contexto do dano cardíaco I/R.

Esses estudos, apesar de serem limitados por seu formato *en vivo*, destacam o papel significativo dos receptores CB2, e possivelmente dos CB1, no mecanismo de proteção contra lesões cardíacas isquêmicas e reforçam o potencial terapêutico dos canabinóides na mitigação do dano cardíaco relacionados à isquemia.

Outro fator importante são as evidências recentes que sugerem que o sistema endocanabinóide possui propriedades antiarrítmicas. Em um estudo realizado em roedores foi induzido uma arritmia através de uma isquemia, e a anandamida mostrou resultados bastante significativos alterando as porcentagem de 76% para 21% de batimentos ventriculares prematuros e de 46% para 7% de fibrilação ventricular, uma taxa de redução semelhante foi observada após a reperfusão (DURST, 2008). A partir da utilização e comparação dos medicamentos desenvolvidos foi possível observar que esses efeitos antiarrítmicos foi totalmente inibido ao utilizar um medicamento bloqueador dos receptores CB2 porém se manteve ao utilizar um bloqueador de receptores de CB1, sugerindo atuação mais proeminente de mediação do CB2 relacionado a arritmia cardíaca (DURST, 2008).

O papel do sistema endocanabinóide na insuficiência cardíaca é pouquíssimo estudado, porém existem indícios que demonstram que esse sistema pode influenciar a função cardíaca após um infarto no miocárdio (DURST, 2008). Em experimentos com ratos realizados por Wagner foi observado que o bloqueio do receptor CB1 tem como resultado o aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, fatores negativos em uma perspectiva médica. Paralelamente a isso, a utilização de endocanabinóides como o EAE e o 2-AG demonstraram uma redução da pressão arterial quando utilizados pós infarto com o objetivo de diminuir a hipotensão pós-infarto. Outros estudos realizados pelos mesmo autores indica que a utilização de canabinóides sintéticos que ativam o receptor CB1 podem melhorar funções cardíacas em um modelo de infarto crônico, enquanto sua inibição resultou

em uma remodelamento do ventrículo esquerdo mais velozmente, indicando que a modulação desse sistema pode ser uma estratégia possível para o tratamento de insuficiência cardíaca pós-infarto (DURST, 2008).

Os dados que foram acumulados ao longo do tempo de estudos em modelos animais demonstram uma certa influência do sistema endocanabinóide com o sistema cardiovascular, participando de modulação de processos inflamatórios no tecido cardiovascular assim como homeostase hemodinâmica e frequência de batimentos cardíacos (DURST, 2008). Assim, é natural que os canabinóides se apresentem como uma opção, em potencial, para intervenções. Para isso é necessário mais estudos aprofundados visando a atividade e mecanismo do sistema endocanabinóide e seus moduladores para patologias cardíacas, assim como mais dados em modelos animais e em modelos humanos.

Outro importante mecanismo de ação dos canabinóides que gerou interesse dentro da comunidade científica é em detrimento da sua capacidade neuroprotetora. A partir de uma série de estudos realizados por foi sugerido que a ativação do receptor CB1 leva a uma regulação do sistema neurotransmissor regulando em parte o ciclo do glutamato, que é considerado o neurotransmissor excitatório importante na transmissão de sinais entre neurônios e possui forte relevância na patologia de doenças neurodegenerativas (GRUNDY, 2002), também existem estudos que mostram que esse sistema regula a quantidade de óxido nítrico no metabolismo, que também é tem um importante papel no desenvolvimento de doenças degenerativas (GRUNDY, 2002).

A ativação dos receptores CB1 induz uma diminuição na transmissão glutamatérgica em várias regiões cerebrais, destacando-se o estriado dorsal (GERDEMAN, 2001), a substância negra pars reticulata (SZABO B, 2001) e, conforme observado por Auclair e Otani, em culturas neuronais do córtex de roedores (AUCLAIR, 2002). Foi constatada uma redução nas espécies reativas de oxigênio, como o óxido nítrico (NO), em diferentes tipos celulares, incluindo microglia (WAKSMAN, 1999) e neurônios (HILLARD, 1999), sugerindo que o sistema endocanabinóide exerce um papel regulador nas funções neuroprotetoras (GRUNDY, 2002). Além disso, o receptor CB2 desempenha um papel crucial no contexto das doenças neurodegenerativas associadas à inflamação. A modulação

dos macrófagos pelos endocanabinoides suprime várias de suas funções essenciais, como fagocitose, expressão proteica, citólise e produção de citocinas e agentes pró-inflamatórios, mitigando a resposta inflamatória e atenuando a atividade das células imunes, o que pode retardar a progressão de doenças neurodegenerativas (KLEIN, 1998). As propriedades antioxidantes do sistema endocanabinoide, que podem contrabalançar o estresse oxidativo envolvido na morte celular (BAINS, 1997), também destacam sua função neuroprotetora. Estudos de A. J Hampson revelaram que a toxicidade do glutamato e outros agentes nocivos é significativamente atenuada por componentes endocanabinoides, como o canabidiol e o THC. Esses canabinóides agem como potentes antioxidantes, uma capacidade confirmada por voltametria cíclica e mantida mesmo na inibição dos receptores canabinóides, evidenciando um efeito antioxidante intrínseco (HAMPSON, 1998). Este efeito é atribuído à presença de grupos fenólicos nos canabinóides (MARSICANO, 2002).

Diante das evidências acumuladas sobre as multifacetadas funções do sistema endocanabinoide, fica claro que os canabinóides podem emergir como aliados potentes no tratamento do distúrbio diabético. A capacidade de influenciar positivamente o metabolismo glicêmico, através da inibição da α -amilase, da regulação das concentrações de açúcar no sangue e do controle do balanço energético e saciedade, coloca os canabinóides em uma posição vantajosa para o manejo direto da diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Além disso, o papel neuroprotetor e a atividade anti-inflamatória dessas substâncias ampliam seu potencial terapêutico, abordando não apenas os aspectos centrais da doença, mas também mitigando as complicações crônicas associadas, como as disfunções cardiovasculares e neurovasculares. Neste contexto, a propriedade dos canabinóides em melhorar a função endotelial e reduzir a inflamação cardiovascular destaca-se como um mecanismo promissor para proteger o sistema cardiovascular em pacientes diabéticos, contribuindo para um tratamento mais integrado e eficiente

Assim é fácil reconhecer a necessidade de um aprofundamento científico significativo, superando o pensamento retrógrado e o preconceito ainda prevalente na população. A literatura existente é marcada por contradições e uma compreensão insuficiente do papel dos canabinóides na saúde humana, destacando a urgência de

estudos abrangentes com grandes amostras de pacientes. Esta lacuna no conhecimento científico sublinha a importância de pesquisas robustas e bem desenhadas, capazes de fornecer evidências claras e confiáveis sobre os efeitos terapêuticos dos canabinóides, especialmente no contexto do tratamento da DM2 e suas complicações relacionadas. Portanto, a exploração farmacológica dos canabinóides, com seu perfil de segurança e eficácia, representa uma perspectiva promissora, apoiada por uma compreensão crescente de sua atuação no sistema biológico, para o tratamento integral e multifacetado da DM2 e suas comorbidades.

A análise metabólica detalhada que discutiremos a seguir representa uma abordagem essencial que deve ser estendida a todas as substâncias naturais ainda não exploradas, indicadas para tratamentos diversos. Isso é especialmente relevante para plantas como a *Cannabis*, que, dada a sua ampla gama de indicações terapêuticas, merece um estudo aprofundado de seus componentes e potenciais benefícios.

4- ANÁLISE UNTARGET METABOLÔMICA

A produção de metabólitos em organismo é resultado de fatores biológicos e ambientais e através de seus estudos é possível realizar aprofundamentos em questões fenotípicas e genotípicas. A metabolômica é o estudo que investiga o metabolismo primário e secundário do organismo em sua totalidade, buscando quantificar, qualificar, elucidar sua estrutura e função dentro do organismo (PILON,2020). O objetivo principal desse tipo de análise é a fragmentação e estudo dos componentes, partes desses com bioatividade, de uma amostra, podendo ela ser vegetal, fúngica, animal, bacteriana entre outras (SCHRIMPE-RUTLEDGE, 2016).

Ao conduzir uma análise de metabolômica não direcionada, o principal objetivo é explorar de forma abrangente os metabólitos presentes na amostra vegetal. Esse enfoque maximiza as oportunidades de identificar moléculas com propriedades bioativas potenciais. Embora ainda não exista uma técnica capaz de analisar integralmente todo o metaboloma, diversos métodos vêm sendo empregados, com o objetivo de reduzir os problemas individuais das ferramentas, e

assim melhorar os níveis de separação, detecção, sensibilidade, confiabilidade e estabilidade dos métodos analíticos (PILON, 2021).

Um dos métodos mais comuns, e o método principal utilizado nesse trabalho, é a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (*HPLC*), que nos permite separar e quantificar esses metabólitos através de propriedades como afinidade e adsorção, além disso a utilização de métodos espectrométricos, que são acoplados aos cromatógrafos, como a Espectrometria de Massas (MS), Detecção por Ultravioleta (UV), a Detecção por Array de Díodos (DAD) e Ressonância Magnética (RNM) para uma elucidação estrutural e também quantificação. Neste trabalho será dado um maior enfoque para o Espectrômetro de Massas já que esse será utilizado para realizar as análises, esses detectores têm a capacidade de registrar detalhadamente a separação de componentes em uma amostra e, após essa separação, fragmentam os analitos para uma identificação e quantificação mais precisas (AMORIM, 2019).

Dentro do contexto de métodos analíticos avançados, a metabolômica não direcionada se destaca por seu papel fundamental na geração de hipóteses e na análise global de amostras. O objetivo primordial dessa abordagem é realizar uma exploração abrangente, sem foco prévio em metabólitos específicos, permitindo a detecção de uma ampla gama de compostos. Essa metodologia utiliza intensivamente bancos de dados MS/MS para estabelecer correlações e realizar a identificação qualitativa dos componentes com bioatividade. Assim, ao contrário de métodos direcionados, que buscam quantificar compostos previamente conhecidos, a metabolômica não direcionada visa à descoberta, criando um panorama detalhado do perfil metabólico. Isso é crucial para elucidar novas vias metabólicas e identificar marcadores biológicos inéditos.

4.1- *JATROPHA AETHIOPICA*

Euphorbiaceae é uma família diversificada de plantas angiospermas, abrangendo mais de 300 gêneros e aproximadamente 7.500 espécies. Essas plantas são notáveis por sua importância na medicina tradicional e na economia (Mwine, 2010). Pesquisas anteriores destacam o potencial terapêutico de várias espécies dessa família, especialmente no controle de níveis de açúcar no sangue e

no tratamento de diabetes (Sheliya M, 2016;). Entre elas, *Jatropha aethiopica* é conhecida por suas propriedades antidiabéticas e é frequentemente incorporada na dieta em Cuba, seja em forma de salada ou chá (Kumar J, 2016; Saleem H, 2016).No entanto, a eficácia dessa planta ainda não é amplamente comprovada por evidências científicas, e sua composição química precisa ser mais bem estudada.

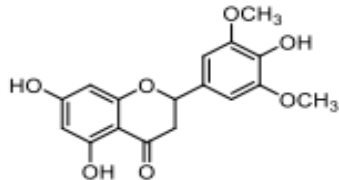
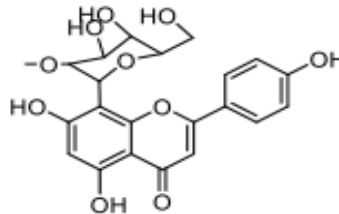
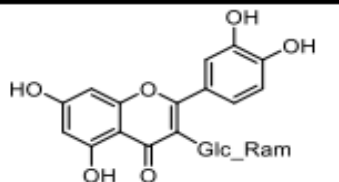
Um estudo conduzido na Unesp, entre agosto de 2014 e julho de 2018, focou na análise fitoquímica e nas atividades biológicas do extrato etanólico das folhas de *Jatropha aethiopica*, uma espécie notável dentro da família Euphorbiaceae. A pesquisa buscou identificar compostos nas folhas da planta que contribuem para a redução dos níveis de glicose no sangue. Os resultados indicaram que o extrato etanólico das folhas aumentou a tolerância à glicose em cobaias diabéticas, corroborando seu uso tradicional no tratamento da doença. Além disso, o estudo explorou a bioatividade de diferentes frações do extrato, revelando que algumas frações foram mais eficazes na redução de lipídios no sangue, como colesterol total (TC), triglicerídeos (TG) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), enquanto outras aumentam os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Esses achados são promissores para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes para o diabetes (GAMIOTEA, 2018).

4.2- COMPOSTOS DERIVADOS DO GÊNERO *JATROPHA*

A gênero da *Jatropha* é bem conhecida dentro dos estudos fitoquímicos e análise metabólica, isso por que diversos produtos naturais com bioatividade já foram isolados para o desenvolvimento de possíveis fármacos. Como existe uma grande biodiversidade do gênero além de que seu metabolismo secundário engloba uma série de compostos com alto valor na medicina tradicional como substância fenólicas, terpenos, alcalóides entre outros (GAMIOTEA TURRO, 2018).

Dentro do estudo relacionado a Diabetes Mellitus do tipo 2, a *Jatropha* também já mostrou potenciais de bioatividade relacionados a compostos hiperglicemiantes/ hipoglicemiantes:

Tabela 1 - Agregado de estudos de atividade hipoglicemiante (IC₅₀) de algumas espécies de *Jatropha*

Espécie (Ref)	Extrato (parte da planta) /Substância testada	IC ₅₀ (mg mL ⁻¹)	Estrutura isolada
<i>J. curcas</i> (KUMAR et al., 2016)	Hidroalcoólico (folhas)	400	-
<i>J. gossypifolia</i> * (SALEEM et al., 2016)	Metanol (raízes)	<400	-
	Metanol (folhas)	<400	-
	Diclorometano (folhas)	392,41± 0,68	-
	(folhas)	213,45± 0,12	-
	Acetato de etila (folhas)	218,47± 0,23	-
	<i>n</i> -butanol (folhas)		
<i>J. gossypifolia</i> ** (GRANADOS et al., 2015)	Metanol (folhas)	135	-
	Etil éter (folhas)	57	-
	Acetato de etila (folhas)	>200	
	5,7,4'-tri-hidroxi-3',5'-dimetoxiflavanona		
	Vitexina	>200	
<i>J. curcas</i> *** (EL-BAZ et al., 2014)	Metanol (folhas)	-	
	Rutina		

α -glicosidase

** absorção de glicose em miotubos resistentes à insulina

***mecanismo não determinado

(Retirado de Daylin Gamiotea Turro- Estudos fitoquímico e atividade biológica do extrato etanólico das folhas do gênero *Jatropha*)

5- MATERIAIS E MÉTODOS

5.1- COLETA

A coleta da planta foi na cidade de Araraquara, nas coordenadas Latitude: -21.804616 Longitude: -48.178839, do dia 17 de outubro às 15:00 horas, a temperatura era em média de 29,5 graus Celsius (<https://pt.weatherspark>) e era um dia ensolarado. Em um canteiro de jardim havia duas árvores da espécie, uma ao lado da outra, as plantas foram coletadas em diferentes alturas, com e sem incidência direta solar. O conteúdo foi armazenado em *ziplocks* de 20x28 cm e colocados em refrigeração a -80°C logo após sua retirada com o objetivo de parar toda a ação enzimática que estava ocorrendo na folhagem.

5.2- EXTRAÇÃO AQUOSA

Para a extração aquosa das folhas de *Jatropha aethiopia*, utilizou-se um processo meticuloso com a proporção de material vegetal para solvente de 1:3. Durante o processo, padrões internos foram adicionados para garantir a consistência e precisão das análises.

Após a mistura inicial, a amostra foi submetida a um minuto de vortex para homogeneização, seguida de sonificação a 40 MHz a 30°C por 30 minutos, otimizando a extração dos metabólitos solúveis. Posteriormente, a amostra foi centrifugada a 15.000 rotações por minuto por 10 minutos para clarificar a solução. O sobrenadante resultante foi liofilizado para remover a água, e o resíduo seco foi ressuspendido em água adequada para injeção no cromatógrafo líquido de massas (LC-MS) de baixa resolução. Este processo final prepara o extrato para análises detalhadas, visando identificar e quantificar os metabólitos presentes, essenciais para avaliações de potencial medicinal.

5.3- MÉTODOS DE SEPARAÇÃO E DETECÇÃO

Após a separação por HPLC, a amostra é introduzida no espectrômetro de massas. A análise de massa é realizada medindo-se a razão massa/carga (m/z) das moléculas carregadas pelo ionizador, seguida pela resolução dessas medidas pelo analisador de massas. A precisão da medição está relacionada à resolução, que é a capacidade de distinguir dois picos adjacentes. Em geral, a resolução é definida como $m/\Delta m$, onde m é a massa inteira dos picos sendo resolvidos e Δm , a diferença de massa entre os dois picos (GLISH, 2003).

O espectrômetro de massas é composto fundamentalmente por um ionizador, um analisador de massas e um detector. No espectrômetro, as moléculas ionizadas são submetidas à medição da razão massa/carga, proporcionando uma análise estrutural detalhada. A técnica de eletrospray (ESI) facilita esse processo, injetando a amostra em solução a uma taxa de fluxo de 1 a 1000 $\mu\text{L}/\text{min}$, usando uma agulha ou capilar sob tensão de 3 a 6 kV, ajustável entre positivo e negativo, conforme a natureza do analito. Essa alta tensão gera gotículas carregadas durante a nebulização, as quais, após a evaporação do solvente pelo gás inerte aquecido (normalmente nitrogênio), são preparadas para a análise estrutural no espectrômetro de massas (AWAD, 2014).

Na técnica de ionização por eletrospray (ESI), dois mecanismos principais de geração de íons são reconhecidos: a evaporação de íons e o modelo de resíduo de carga. Esses mecanismos facilitam a análise de compostos de várias polaridades e pesos moleculares, sendo a ESI particularmente adequada para tal. No mecanismo de evaporação de íons, a redução do tamanho das gotículas carregadas conduz à liberação dos íons (AWAD, 2014). No modelo de resíduo de carga, os íons são formados pela completa evaporação do solvente das gotículas (AWAD, 2014). Este processo de ionização ocorre sob condições controladas e é essencial para a precisão da análise espectrométrica de massas, permitindo a identificação e quantificação dos compostos na amostra. Para combater a supressão de íons, são empregadas estratégias como a purificação da amostra, ajustes cromatográficos e

modificações na ionização, visando otimizar a eficiência do processo analítico (AWAD, 2014). Após a amostra ser transformada em uma nuvem de íons, ela é direcionada para a câmara de análise de massas. Existem diversos tipos de funcionamentos para essa câmara; porém, iremos aprofundar apenas na utilizada no procedimento de análise. O detector QToF (Quadrupole Time-of-Flight), esse mecanismo combina duas técnicas de análise juntas, a de quadrupolo e um espectrômetro de tempo de voo, oferecendo uma abordagem híbrida que potencializa a análise de massas (XIE, 2012). A princípio, os íons são acelerados por um campo elétrico, tendo velocidades que variam inversamente à raiz quadrada da razão massa/carga (XIE, 2012). Inicialmente, a amostra é ionizada e os íons são direcionados ao quadrupolo, que funciona como um filtro de massas.

No modo de operação em massa simples (MS), o quadrupolo atua como um filtro de banda larga, permitindo a passagem de um amplo espectro de íons, que são posteriormente encaminhados ao TOF para a determinação de suas massas. No modo de operação em tandem (MS/MS), o quadrupolo opera em modo de banda estreita, selecionando íons precursores específicos para a colisão e fragmentação na célula de colisão. No modo de operação em massa simples (MS), o quadrupolo atua como um filtro de banda larga, permitindo a passagem de um amplo espectro de íons, que são posteriormente encaminhados ao TOF para a determinação de suas massas. No modo de operação em tandem (MS/MS), o quadrupolo opera em modo de banda estreita, selecionando íons precursores específicos para a colisão e fragmentação na célula de colisão. Esses íons fragmentados são então analisados pelo detector TOF, que mede o tempo necessário para cada íon percorrer uma distância fixa, permitindo a determinação precisa de suas razões de massa/carga.

Essa combinação resulta em alta resolução e sensibilidade, tornando o Q-TOF ideal para a análise detalhada de complexas misturas moleculares (XIE, 2012). Através desse processo é possível obter as bandas do espectrômetro que serão processadas e analisadas para obtenção dos resultados analíticos dos fragmentos que existem na amostra.

5.4- PRÉ-PROCESSAMENTO DE DADOS

Os dados resultantes do processamento do extrato consistem em séries de vetores, gravados em pequenos intervalos de tempo, onde cada vetor representa valores de m/z e intensidade. Devido ao uso de diferentes instrumentos, é essencial converter esses dados brutos em formatos analisáveis. Para isso, utilizamos ferramentas computacionais como MZMine e GNPS, que empregam algoritmos avançados para identificar picos, mesmo aqueles de baixa intensidade, e para filtrar ruídos que podem comprometer a análise (PILON, 2021).

Esse tratamento dos dados brutos pode ser subdividido em quatro principais tópicos: Filtração de ruídos, alinhamento, detecção dos picos e normalização. Devido a alta complexidade dos materiais orgânicos e a baixa reprodutibilidade da técnica analítica a filtração dos ruídos, junto com um alinhamento e uma boa resolução dos picos de análise se tornam fundamentais. A subtração do ruído de fundo, vindo dos contaminantes da coluna e das interferências instrumentais, ajudam a melhorar a relação sinal ruído e facilitam as detecções de pico (TSUNG-HENG, 2016). Técnicas como filtros Gaussiano, Savitzk-Golay e filtrações combinadas são utilizadas para diminuir os ruídos de fundo sem influenciar na intensidade relativa dos picos de interesse (PILON, 2021) (TSUNG-HENG, 2016) utilizando como base um espectro de massas em que não haja sinais de interesse para que na filtragem nenhum sinal de interesse porém com baixa intensidade seja perdido (PILON, 2021).

Subsequente a filtragem ocorre o alinhamento, esse processo ocorre pois durante a obtenção dos dados cromatográficos e espectrométricos ocorrem variações não constantes da eluição da solução na coluna, em detrimentos de questões como pH, variações na temperatura, presença de sais, efeito de matrizes, degradação da coluna entre outros (PILON, 2021). Essas variações prejudicam as futuras etapas de análise e portanto precisam ser minimizadas ao máximo utilizando dos algoritmos de alinhamento essas flutuações são atenuadas.

Existem dois principais métodos de alinhamento em análises de LC-MS: Abordagens baseadas em características (feature-based) e (2) abordagens baseadas em perfil (profile-based) (TSUNG-HENG, 2016). As abordagens baseadas em características realizam o alinhamento com base em picos detectados,

dependendo da identificação correta de um conjunto de picos de consenso entre as execuções de LC-MS. Já as abordagens baseadas em perfil utilizam os cromatogramas das execuções de LC-MS para estimar a variabilidade ao longo do TR, em seguida, fazer os ajustes necessários (TSUNG-HENG, 2016).

A terceira etapa de tratamento dos dados é fazer as detecções dos picos oriundos do LC-MS, essa parte tem como objetivo identificar e quantificar os sinais correspondentes aos metabólitos da amostra, separando-os em intervalos específicos de tempo de retenção, medindo sua razão massa carga (m/z) e medindo sua intensidade (TSUNG-HENG, 2016) (CASTILLO, 2011). É importante que nessa etapa o método de detecção consiga determinar os sinais verdadeiros e evitar os falsos positivos, simplificando e melhorando a análise de dados (PILON, 2021).

Ao realizar as detecções de picos, diversos processos podem ser realizados, entre eles temos a determinação automática ou manual de sinais de interesse através de algoritmos de *peak picking*, a utilização de algoritmos de deconvolução dos sinais obtidos pela eluição na corrida cromatográfica, a identificação de sinais isotópicos e exclusão dos mesmo para melhora da análise, *gap filling* que realiza a recuperação dos sinais fracos e que não foram detectados durante o peak picking por causa da sua intensidade ou falta de qualidade (PILON, 2021). Existem diversos programas e funções que realizam esse procedimento, dentre eles os mais utilizados são o MZmine 2 que faz essa identificação através do *F-score* (algoritmo *centroidPicker*), análise da largura do pico cromatográfico através do *centWave* e binning nos dados por *matched filter* (PILON, 2021).

Outra questão a ser levada em conta é para a análise de sinais isotópicos que ocorrem naturalmente advindos da amostra, existem estratégias que utilizam de algoritmos para detectar esses picos através de uma correspondência de padrões e posteriormente uma filtragem que se baseia nas características quantificadas dos picos (TSUNG-HENG, 2016).

O MZmine 2 é destacado o programa mais difundido para realizar análises de massas espectrais. Ele possui um processo de detecção de picos dividido em criação de cromatogramas e deconvolução de picos usando múltiplos algoritmos. Um recurso importante do MZmine 2 é o seu módulo interativo de visualização, que permite ajustes manuais dos parâmetros para aprimorar a análise (PILON, 2016).

A última etapa do tratamento dos dados é a parte de normalização, devido às diversas variáveis das técnicas analíticas e das instrumentações utilizadas no processo. A normalização tenta minimizar os vieses sistemáticos, tentando diminuir o impacto da variabilidade nos dados obtidos (TSUNG-HENG, 2016). Uma das vantagens de realizar essa normalização é que se torna possível comparar espectros de diferentes amostras com diferentes concentrações, necessitando um sinal de referência para ambas as normalização (PILON, 2021). Existem diversas técnicas e métodos para realizar essa normalização dos dados, uma delas é recorrer a técnicas estatísticas utilizando fatores de escala como média e mediana para ajustar a intensidade referente ao conjunto de dados (PILON, 2021), métodos de regressão e padrões internos também são utilizados quando exige a necessidade de modelos mais rigorosos (PILON, 2021). No entanto, não está claro se os íons vizinhos (em termos de TR, valor m/z ou intensidade) necessariamente compartilham uma tendência semelhante ao longo da ordem de análise. Atualmente, o uso do controle de qualidade para avaliar e corrigir a variabilidade nos dados de LC-MS parece ser a abordagem mais confiável, na qual as execuções de CQ podem ser coletadas usando uma amostra de referência ou uma mistura reunida das amostras analisadas (TSUNG-HENG, 2016).

Entre os métodos de normalização mais utilizados temos: A adição de padrões internos/externos que se baseiam na utilização de um padrão de concentração já conhecido que é adicionado em cada amostra, podendo ser adicionado junto ao solvente extrator ou na etapa de introdução da amostra no instrumento (PILON, 2012). A normalização por área total é um método onde cada sinal da amostra tem uma correção pelo fator de normalização, que é calculado através da soma das informações correspondentes daquela amostra (PILON, 2021). A normalização por quociente probabilístico leva em consideração a relação dos sinais de uma amostra frente a um de referência, ou seja, o sinal da amostra são divididos e agrupados com seus correspondentes da amostra referente e assim são calculados os coeficientes. Esses valores são posteriormente agrupados em um histograma e definindo quais quocientes possuem maior frequência e assim se obtém o valor de normalização (PILON, 2021). A última técnica de normalização empregada no processamento de dados LC-MS é a normalização por *quantil*. Este método pressupõe que todas as amostras do conjunto estudado apresentam uma

proporção consistente de intensidade/área. Diferente de outros métodos de normalização, na normalização por quantil, os dados são inicialmente organizados em ordem crescente, do menor para o maior valor. Em seguida, calcula-se um fator de normalização, que é baseado no valor médio de cada sinal. Este fator é aplicado a cada valor individualmente e assim os valores iniciais são reorganizados em uma tabela, produzindo resultados já normalizados (PILON, 2021).

Há uma variedade de programas e métodos disponíveis para análise de dados, sendo o MZmine e o SuperHirn os mais destacados. O SuperHirn, em particular, implementa uma variação aprimorada do método tradicional de normalização por tendência central. Esta abordagem tem se mostrado eficaz na análise de metabólitos em produtos naturais, proporcionando precisão e confiabilidade nas análises (PILON, 2021).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

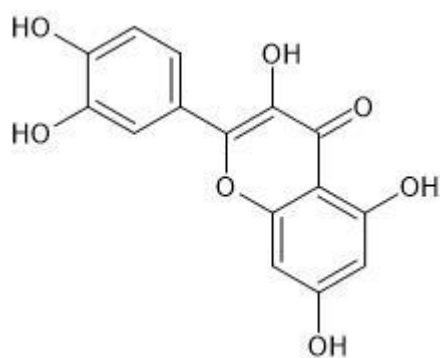
Após obtermos os resultados espectrométricos já refinados da nossa amostra, utilizamos os bancos de dados do GNPS (Global Natural Products Social Molecular Networking) para criar um perfil comparativo entre os componentes identificados e os registros de produtos naturais. Essa abordagem permitiu-nos identificar a estrutura de diversos compostos bioativos, facilitando a análise de seus potenciais farmacológicos. Através dessa estratégia, foi possível fazer indicações sobre se realmente o extrato aquoso da planta possui atividade benéfica no manejo da Diabetes Mellitus (DM).

Os componentes encontrados com maiores indicações de atividade antioxidante e anti-hiperglicemiante foram predominantemente flavonoides, especificamente do grupo das quercetinas e seus análogos, bem como kaempferol e seus análogos. Estes compostos são amplamente reconhecidos por suas propriedades terapêuticas, incluindo a capacidade de neutralizar radicais livres e melhorar a sensibilidade à insulina.

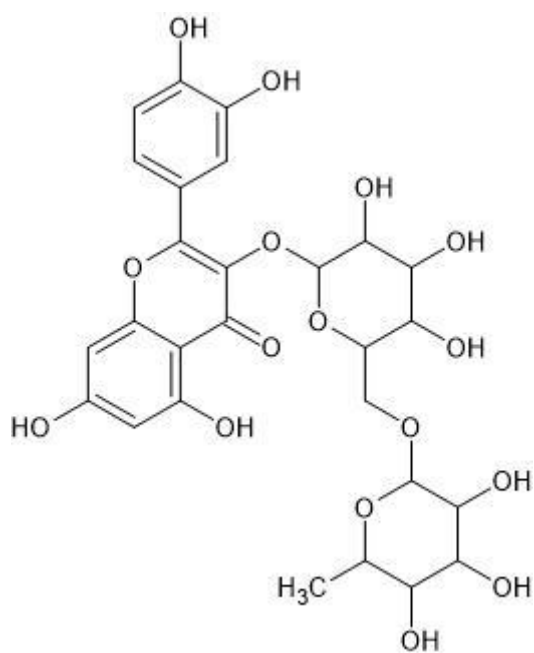
Além dos flavonoides, um segundo grupo de compostos identificado com significativa atividade no extrato foram os nucleosídeos. Esses compostos têm sido estudados por suas propriedades reguladoras na expressão genética e na modulação de enzimas chave no metabolismo da glicose.

A integração desses dados espectrométricos com as informações disponíveis no GNPS não só corroborou a presença desses compostos como também revelou a complexidade e a riqueza do perfil químico do extrato de *Jatropha aethiopica*. A presença de múltiplos compostos com propriedades antioxidantes e anti-hiperglicemiantes sugere um potencial sinérgico no manejo da DM, destacando a importância de abordagens integrativas no tratamento dessa condição.

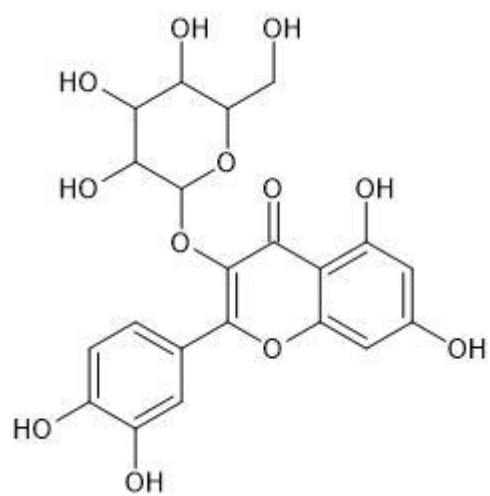
Figura 1: Lista de componentes encontrados dentro da extração aquosa



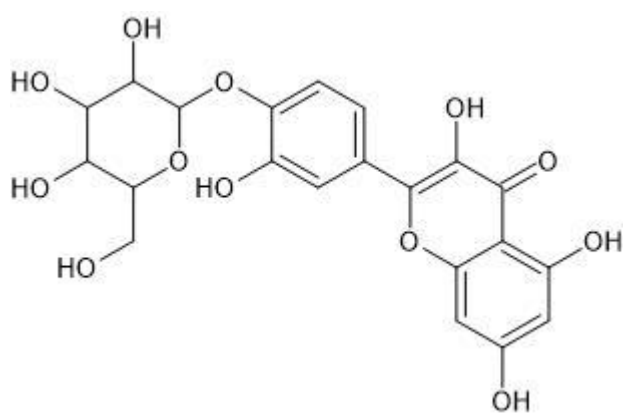
(I)



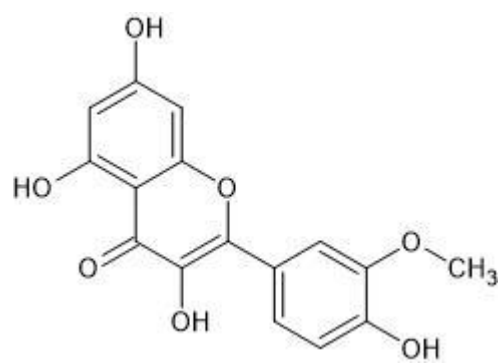
(II)



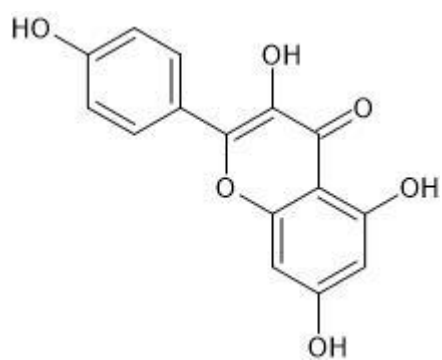
(III)



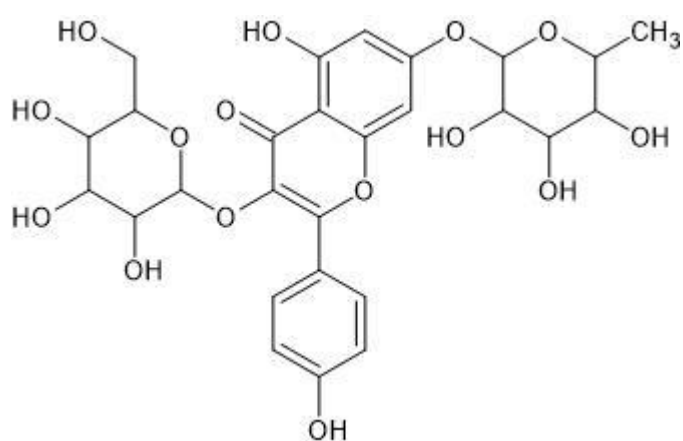
(IV)



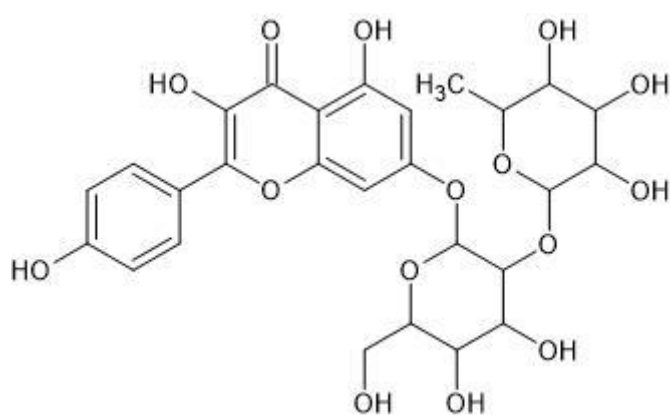
(V)



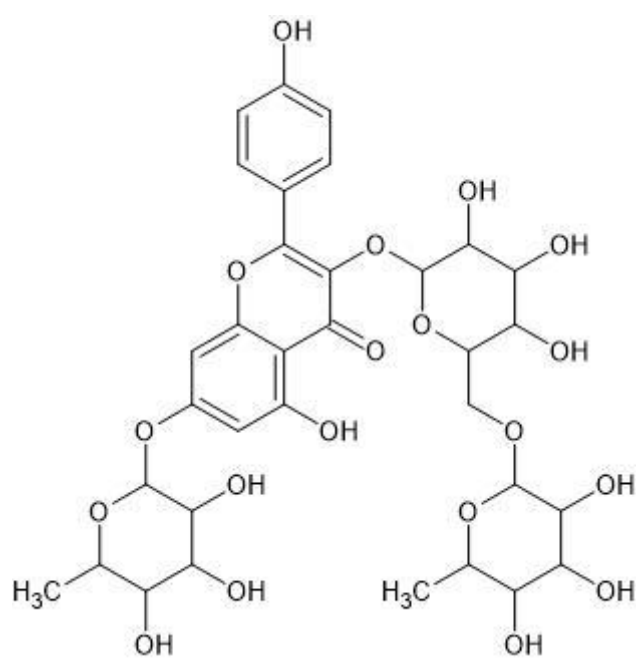
(VI)



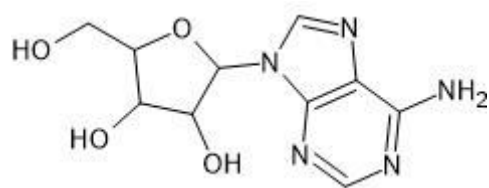
(VII)



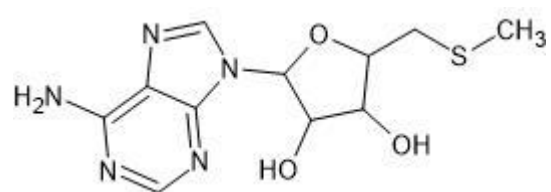
(VIII)



(IX)



(X)



(XI)

O primeiro composto anotado foi a quercetina (I) é um flavonoide amplamente distribuído pelo reino vegetal e demonstra diversas propriedades farmacológicas, principalmente direcionadas ao seu potencial antioxidante e suas propriedades antibacterianas e anti parasitárias. Sua estrutura molecular com a presença de grupos de hidroxila fenólica e suas duplas ligações possibilitam seu caráter antioxidante e anti-inflamatório (KWON, 2006). Os benefícios relacionados a esses efeitos são vastos e incluem a melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, através da inibição da absorção de glicose no intestino e da modulação de vias metabólicas relacionadas à lipogênese e síntese de ácidos graxos (LEIXURI, 2011).

Estudos *in vitro* indicam que a quercetina pode bloquear a tirosina quinase do receptor de insulina, afetando a fosforilação de regiões específicas da subunidade β do receptor, fundamental para a ativação da quinase e das ações biológicas da insulina. Além disso, a quercetina demonstrou robusta capacidade de inibir o transporte de glicose e frutose pelo GLUT2 em células intestinais, sem afetar significativamente outros transportadores como GLUT5 e SGLT1 (KWON, 2006), o que é extremamente benéfico, pois segundo o autor, reduz a absorção da glicose sem interferir tanto na absorção de outros açúcares importantes para o metabolismo.

Os efeitos antioxidantes da quercetina são amplamente reconhecidos, sendo um dos mais eficazes eliminadores de radicais livres entre os flavonoides. Segundo o grupo de Yukiko Hanasaki, a capacidade é atribuída à presença de quatro grupos hidroxila em sua estrutura, que permitem a boa atuação em ensaios de captação de radicais livres, ensaios de peroxidação lipídica, de ânions superóxidos, entre outros. Isso permite a neutralização de radicais livres e proteção das células contra danos oxidativos. A quercetina também pode quelar íons metálicos como Cu^{2+} e Fe^{2+} , inibindo a peroxidação lipídica e protegendo contra o estresse oxidativo (HANASAKI, 1993).

Além disso, a quercetina tem a capacidade de modular a expressão de genes que controlam a lipogênese, a síntese de ácidos graxos e o acúmulo de triacilgliceróis em adipócitos. Estudos *in vitro* mostraram que a quercetina reduz a expressão das proteínas de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP)-1 e da sintase de ácidos graxos (FAS), ao mesmo tempo em que aumenta a fosforilação

da acetil-CoA carboxilase (ACC) (AGUIRRE, 2011). Todos esses elementos contribuem para a atividade desse componente sobre a regulação do açúcar sanguíneo e melhora no funcionamento metabólico.

A rutina (II), também conhecida como quercetina-3-O-rutinosídeo, é um flavonol glicosídeo amplamente estudado por suas diversas propriedades farmacológicas. Este composto é particularmente valorizado por suas capacidades antioxidantes, antidiabéticas e neuroprotetoras, tornando-se um potencial agente terapêutico multifacetado (BIJOU, 2018). Uma das principais vantagens da estrutura da rutina é seu alto potencial antioxidante. A rutina é eficaz na neutralização de espécies reativas de oxigênio (ROS), que são moléculas altamente reativas que podem causar danos celulares significativos. Ao prevenir a peroxidação lipídica, a Rutina protege a integridade das membranas celulares contra os danos induzidos por ácidos graxos livres (FFAs). Além disso, a rutina aumenta a atividade de enzimas antioxidantes como a catalase (CAT), a glutatona (GSH) e a superóxido dismutase (SOD), proporcionando uma defesa robusta contra o estresse oxidativo (BIJOU, 2018). Além de suas propriedades antioxidantes diretas, a rutina, ao ser hidrolisada, libera quercetina. A quercetina também é um potente antioxidante com propriedades vasoprotetoras, ampliando ainda mais o efeito terapêutico da Rutina (BIJOU, 2018).

A rutina também demonstra um significativo potencial antidiabético. Estudos mostram que este composto pode melhorar a secreção de insulina, aumentar os níveis de insulina no plasma e inibir a gliconeogênese hepática, reduzindo a produção de glicose no fígado. Esses efeitos ajudam a manter a homeostase glicêmica, prevenindo complicações associadas ao DM (GHORBANI, 2017). Além disso, a rutina oferece proteção às células β -pancreáticas, reduzindo o estresse oxidativo e inibindo fatores pró-inflamatórios, promovendo a saúde geral do pâncreas e melhorando a resposta insulínica.

A rutina também demonstra um significativo potencial antidiabético. Estudos mostram que este composto pode melhorar a secreção de insulina, aumentar os níveis de insulina no plasma e inibir a gliconeogênese hepática, reduzindo a produção de glicose no fígado. Esses efeitos ajudam a manter a homeostase glicêmica, prevenindo complicações associadas ao DM (GHORBANI, 2017). Além disso, a rutina oferece proteção às células β -pancreáticas, reduzindo o estresse

oxidativo e inibindo fatores pró-inflamatórios, promovendo a saúde geral do pâncreas e melhorando a resposta insulínica.

No contexto do tratamento de distúrbios neurodegenerativos, a rutina é especialmente valorizada por sua capacidade de proteger contra a degradação neural. Diversos estudos aprofundaram as aplicações desse composto. Por exemplo, o trabalho de Ramalingayya et al. demonstrou que o pré-tratamento com rutina inibiu a geração de ROS induzida pela doxorubicina (DOX) em ratos Wistar e aumentou a atividade de enzimas antioxidantes que haviam sido reduzidas pela DOX. Além disso, este flavonoide preveniu mudanças no ciclo celular e nas estruturas das células induzidas pela DOX, reduziu a apoptose induzida pela DOX, preveniu déficits de memória episódica induzidos pela DOX, preveniu o aumento nos níveis de TNF- α (uma citocina pró-inflamatória) e reverteu o efeito mielossupressor da DOX (RAMALIANGAYYA, 2017).

Outro flavonol glicosídeo detectado na nossa amostra que possui atividade biológica é o hiperosídeo (III). Sua estrutura é muito semelhante à quercetina, com a diferença da presença de uma hidroxila e uma galactose na estrutura de anéis. Devido a essa semelhança estrutural, já se especulava que o hiperosídeo possuísse atividade biológica relevante. Diversos estudos analisaram o potencial do Hiperosídeo em várias frentes, incluindo efeitos anti-inflamatórios, citotóxicos e antidiabéticos. O trabalho realizado pelo grupo indiano liderado por Neeraj Verma testou a atividade antidiabética do hiperosídeo em ratos diabéticos. O hiperosídeo foi obtido a partir de uma extração etanólica da espécie *Rhododendron arboreum*.

Os resultados demonstraram que a administração oral desse flavonol reduziu significativamente a quantidade de glicose no sangue, com uma ação prolongada e um potencial de maior redução apenas 120 minutos após a ingestão (VERMA, 2013). Além disso, foi observado que o tratamento reduziu os níveis totais de colesterol, influenciando o LDL-colesterol, VLDL-colesterol e os triglicerídeos, além de regular enzimas importantes no transporte e síntese dos carboidratos, como a glicose-6-fosfatase e a frutose-1,6-bisfosfatase, que são fundamentais na degradação de açúcares no metabolismo (VERMA, 2013).

Além da utilização direta desse composto para o tratamento do distúrbio do DM, o hiperosídeo possui forte atividade antioxidante e protetora. Segundo o estudo realizado por Xiansheng, o hiperosídeo apresenta uma atividade promissora no combate a lesões pulmonares agudas. Essas infecções deterioram os alvéolos pulmonares e comprometem a oxigenação arterial, criando edemas e inflamação que, em estados avançados, podem levar a óbito. A ação do hiperosídeo em inibir a expressão de genes pró-inflamatórios via NF- κ B (um mecanismo de ativação de genes como TNF- α , que liberam compostos inflamatórios) e ativar receptores como PPAR- γ , que ajudam na sensibilidade à insulina e na regulação lipídica, melhora o metabolismo geral (HU, 2018).

A combinação dessas propriedades faz do hiperosídeo um bom candidato para o tratamento de diversas condições médicas, incluindo diabetes e lesões pulmonares agudas, devido à sua capacidade de regular a inflamação, melhorar o metabolismo dos lipídios e carboidratos, e proteger as células contra o estresse oxidativo (VERMA, 2013; HU, 2018).

Outro representante da família dos flavonols glicosilados encontrado na amostra é o espireosídeo (**IV**), composto por uma quercetina e um glucosídeo. Na literatura, existem descrições da atividade isolada desse composto em disfunções nos cardiomiócitos, como a prevenção da cardiomiopatia diabética (LIU, 2020). No estudo realizado por Hongyang foi descoberto que o espireosídeo exerce influência na proteção dos cardiomiócitos, possivelmente devido ao seu potencial antioxidante que protege contra o estresse oxidativo gerado pela alta glicose sanguínea. Além disso, o estudo avaliou os potenciais antialérgicos e anti tumorais do espireosídeo, concluindo que o composto inibe a ação dos mastócitos e a resposta alérgica modulada pela imunoglobulina E. Em um estudo paralelo realizado por Lokman Durmaz, foi avaliada a atividade inibitória do espireosídeo sobre a α -glicosidase através de molecular docking e ensaios químicos, demonstrando um relevante fator de inibição sobre a enzima (DURMAZ, 2023). Assim, devido às suas diversas atividades medicinais, o espireosídeo é um forte candidato no manejo e no tratamento da diabetes mellitus (DM). Embora em alguns estudos *in vivo* mostrem que a dificuldade de deglicação possa ser um fator negativo, o espireosídeo ainda se destaca como um ótimo candidato no manejo e no tratamento da DM.

O último composto que possui como estrutura base a quercetina é a isorhamnetina (**V**). A isorhamnetina é um flavonol metoxilado bem conhecido, consumido na culinária grega (DILIS, 2007) e amplamente utilizado na medicina chinesa (PENGFEI, 2009). Sua atividade biológica, destaca propriedades antioxidantes, comprovada em testes de eliminação de radicais livres e redução de ferro (III) para ferro (II) (PENGFEI, 2009) além de demonstra atividade quelante com íons ferrosos e férricos (LOMOZOVA, 2021).

Os mecanismos de ação da isorhamnetina incluem a capacidade de quelar íons metálicos, através da formação de complexos estáveis em pH fisiológico, que impedem a formação de radicais livres via reações de Fenton. Além disso, semelhante a outras quercetina, a isorhamnetina exerce uma atividade antioxidante direta ao doar elétrons para neutralizar espécies reativas de oxigênio (ROS) e inibindo expressão de citocinas e mediadores inflamatórios (PENGFEI, 2009).

Um estudo conduzido por Zuzana Lomozová revela que a isorhamnetina pode ser mais eficaz que a própria quercetina em estudos *in vivo*. Isso ocorre porque a quercetina é rapidamente degradada no sistema gastrointestinal, enquanto a isorhamnetina, por possuir uma estrutura mais complexa, apresenta um tempo de vida maior, permitindo uma ação prolongada no organismo. Além disso, a isorhamnetina pode proteger células endoteliais de danos oxidativos e prevenir lesões vasculares, mostrando-se um composto promissor tanto na alimentação quanto na medicina, oferecendo amplos benefícios à saúde (LOMOZOVÁ, 2021).

A combinação dessas propriedades faz do quercetina e seus análogos candidatos promissores para o tratamento de diversas condições médicas, incluindo diabetes, lesões pulmonares agudas e doenças inflamatórias, devido à sua capacidade de regular a inflamação, melhorar o metabolismo dos lipídios e carboidratos, e proteger as células contra o estresse oxidativo. Essas substâncias, isoladas ou em combinação, representam uma possível abordagem multifacetada e natural para a melhoria da saúde metabólica e inflamatória.

Outro grupo de componentes com alto potencial medicinal e amplamente encontrado no reino vegetal foi identificado no extrato, o flavonoide chamado kaempferol (**VI**) e alguns de seus derivados. Esses componentes possuem a mesma

estrutura básica, mas com substituições por outros grupos funcionais ou açúcares. Em nossa amostra, foram encontrados pelo menos quatro componentes com esse esqueleto comum, conhecidos na medicina tradicional por suas atividades antioxidantes, citotóxicas e anti-inflamatórias (ZHAO, 2020).

O kaempferol (KAE) é um flavonol glicosídeo conhecido por sua atividade no tratamento contra a obesidade e diabetes mellitus (DM). Segundo o artigo escrito por Yan Yang, o kaempferol inibe a ação de citocinas que dificultam a sinalização da insulina, além de diminuir os níveis de ácidos graxos livres (FFAs) na circulação, o que reduz o estresse oxidativo. O kaempferol regula o metabolismo lipídico promovendo a lipólise, que é a decomposição de triglicerídeos (TAGs) em ácidos graxos livres (NEFAs) e glicerol, prevenindo danos lipotóxicos e mantendo a homeostase lipídica. Ele reduz a adipogênese, inibe a ativação de fatores de transcrição adipogênicos como o PPAR γ , e ativa enzimas como a ATGL, que promovem a lipólise. Além disso, o kaempferol modula a expressão de genes envolvidos na oxidação de ácidos graxos e no transporte de colesterol, ajudando a reduzir a deposição lipídica (YANG, 2022).

Além do controle do metabolismo lipídico, o kaempferol também atua diretamente na secreção de insulina, aumentando seus níveis no plasma e inibindo a gliconeogênese hepática através do aumento da atividade das enzimas Akt e inibição de enzimas importantes no processo de gliconeogênese, o que diminui a produção de glicose no fígado, fatores que contribuem para sua atividade anti glicêmica (SOUSA, 2004). O kaempferol também oferece um fator de proteção para as células β -pancreáticas, reduzindo o estresse oxidativo por meio de sua atividade antioxidante e inibição de fatores pró-inflamatórios (YANG, 2022).

O kaempferol desempenha um papel significativo na proteção contra várias complicações da diabetes. Na retinopatia diabética, ele reduz os danos às células ganglionares da retina e melhora a sobrevivência celular ao inibir a expressão do mRNA do fator de crescimento endotelial vascular e as vias de sinalização apoptótica, protegendo as células da retina de lesões oxidativas (ZHAO, 2020). Na nefropatia diabética, o kaempferol protege as células mesangiais glomerulares ao induzir estresse antioxidativo, reduzindo a inflamação e a fibrose (NGUYEN, 2012). Na cardiomiopatia diabética, o kaempferol inibe a inflamação e o estresse oxidativo

no miocárdio, prevenindo a hipertrofia cardíaca e reduzindo lesões de isquemia/reperfusão (FALCÃO-PIRES, 2012).

O segundo composto encontrado na nossa amostra foi o kaempferol-3-O-glucosídeo-7-O-ramnosídeo (**VII**) (KAE-3-GLU-7), que segue a estrutura de um flavonoide glicosídeo, contendo uma molécula de glicose e uma de ramnose em sua estrutura principal. Assim como o kaempferol, este composto demonstra ampla atividade biológica, incluindo atividades antioxidantes, citotóxicas e anti-inflamatórias (WANG, 2018). A diferença na atividade entre a estrutura simples e seus derivados reside nos diferentes resultados obtidos em diversos ensaios. Um trabalho publicado por Jingqiu Wang e seu grupo testou diversas atividades para os compostos de kaempferol e seus derivados, medindo a diferença de atividade entre eles. Esses estudos revelaram variações na eficácia dependendo do tipo de ensaio e da configuração molecular específica do derivado, ressaltando a importância da estrutura na atividade biológica dos compostos, todos com atividades relevantes.

Embora não exista literatura específica sobre a atividade isolada do KAE-3-GLU-7, há estudos que investigam compostos de estruturas muito semelhantes, como aqueles contendo açúcares análogos. Esses estudos indicam que compostos similares ao kaempferol (KAE) possuem atividades antioxidantes, citotóxicas e anti-inflamatórias por mecanismos comparáveis ao kaempferol (WANG, 2018).

Por exemplo, o kaempferol-3-O-ramnosídeo, que possui um açúcar semelhante, apresenta atividade antioxidante e citotóxica, embora ligeiramente menor devido à dificuldade de hidrólise do açúcar em sua estrutura (WANG, 2018). No entanto, ele demonstrou uma atividade única na prevenção de comportamentos depressivos em ratos suplementados com Kaempferol (GARZA, 2019).

Além disso, o kaempferol em si possui um efeito vasodilatador significativo, estimulando enzimas de proteínas quinases G que promovem a dilatação do endotélio (TETTEY, 2019). Esses achados sugerem que, apesar da falta de estudos específicos sobre o KAE-3-GLU-7, às investigações sobre estruturas semelhantes fornecem *insights* valiosos sobre seu potencial farmacológico.

O terceiro componente desse grupo encontrado na nossa amostra é o Kaempferol-7-neohesperidosídeo (**VIII**) (KAE-7-NEO). Em sua estrutura base, existe um resíduo de açúcar dissacarídeo composto por glicose e ramnose ligadas à estrutura principal, o que altera sua bioatividade, mas mantém mecanismos de ação semelhantes. O KAE-7-NEO apresentou atividade citotóxica *in vitro* em diversos tecidos testados, com valores de afinidade que, dependendo do tecido e do teste, podem ser maiores que os do KAE, sendo um agente potencial no tratamento contra tumores (XU, 2011).

O último integrante na lista da família do kaempferol é o robina (**IX**), que possui o esqueleto base semelhante aos outros três componentes, porém com um dissacarídeo de galactose e sacarose. Esse composto possui potencial semelhante nas atividades antioxidante, antiinflamatório e citotóxico que seus análogos, porém já é comprovada sua atuação sobre as lipoproteínas de Baixa Densidade Oxidadas (Ox-LDL), que são responsáveis pela expressão de genes inflamatórios que leva ao desgaste da parede dos vasos sanguíneos e em casos mais graves em aterosclerose (JANEESH, 2014). No trabalho feito por Janeesh, diversos mecanismos possíveis que explicam a atividade da robina foram discutidos. O primeiro é relacionado aos receptores que iniciam o processo de sinalização imune e resposta inflamatória. Os Ox-LDL marcam a expressão de receptores Toll-like (TLRs), que são responsáveis pelo aumento e agravamento de lesões ateroscleróticas. Em testes animais, foi demonstrado que a administração da robina reduz as expressões desses marcadores inflamatórios, impedindo a sinalização dessas vias de ativação (JANEESH).

Em conclusão, os flavonoides kaempferol e seus derivados, como KAE-7-NEO e robina, demonstram através da literatura uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, citotóxicas e antidiabéticas. A estrutura química desses compostos desempenha um papel crucial na determinação de suas atividades biológicas, destacando a importância da investigação detalhada de cada derivado para aplicações terapêuticas específicas. A eficácia desses compostos no tratamento de diversas condições médicas, como diabetes, doenças cardiovasculares e câncer, reforça seu potencial como agentes terapêuticos valiosos.

Outra classe de compostos encontrada e seus representantes são os nucleotídeos. Essas moléculas são fundamentais no metabolismo, desempenhando papéis na estrutura genética, em funções celulares e na produção de energia. Sua estrutura consiste em uma base nitrogenada, um açúcar e um ou mais grupos fosfatos (CHANDEL, 2021).

O primeiro detalhado no trabalho é a adenosina (**X**), que já possui atividade conhecida dentro do metabolismo glicêmico e lipídico (SUBHASHCHANDRA, 2012). A atividade da adenosina em inibir a lipólise através da redução dos níveis de AMP cíclico é crucial na sinalização da via lipídica. Ao regular o metabolismo da lipólise e diminuir os níveis de ácidos graxos livres, a adenosina melhora a atividade insulínica (KATHER, 1989).

Dentro da comunidade científica, é conhecido que a diabetes mellitus (DM) leva a concentrações e atividades maiores da adenosina deaminase (ADA) no metabolismo, sendo essa enzima responsável pela conversão da adenosina em inosina (KURTUL, 2004). A diminuição da concentração de adenosina reduz a captação de glicose e a sensibilidade do tecido à insulina (LEE, 2011). Além disso, segundo outros trabalhos publicados por Jae-Geun Lee, a atividade desse nucleotídeo reforça a relação da ADA com a DM. O estudo de Lee mostra que a ADA pode formar um complexo com o DPP-4, aumentando a produção de citocinas devido à atividade da ADA na membrana plasmática celular (LEE, 2011).

Adicionalmente, a atividade da ADA foi positivamente correlacionada com os níveis de glicose no sangue em jejum (FBS), glicose pós-prandial (PPBS) e hemoglobina glicada (HbA1c). Esta correlação indica que a ADA pode refletir o estado do metabolismo glicêmico e a eficácia do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 (T2DM). Pacientes que administram medicamentos insulínicos mostraram uma redução no nível de ADA, o que evidencia a clara relação entre este nucleotídeo e o distúrbio metabólico, além de sugerir possíveis novas rotas de tratamento (LEE, 2011).

O segundo nucleosídeo encontrado que possui atividade biológica já estabelecida é o metiltioadenosina (**XI**) (MTA). Esse composto consiste em uma adenina ligada uma ribose e um grupo metiltio, e exerce papéis fundamentais em

diversas vias metabólicas como regulação da metilação do DNA, modulação de respostas inflamatórias e na síntese de poliaminas (AVILA, 2004).

Na literatura consta que em detrimento da inibição das poliaminas pode ser um fator responsável pelos efeitos citostáticos, benéfico no tratamento de tumores, além de interferir na inibição de tirosinas envolvidas por fatores de crescimento (CHAE, 2017). Outra atividade observada por esse composto que é de bastante interesse é a atuação direta na inibição da metiltransferase que tem como função realizar as metilações em proteínas, ao inibir essa atividade a sinalização de proliferação celular e resposta inflamatória ficam alteradas (ASHMAN, 1986).

Outra importante propriedade do MTA é a atuação no fígado, reduzindo a fibrose hepática e proteção contra estresses celulares induzidos por doenças hepáticas (PASCALE, 2002). Isso acontece pelo resultado da sua ação oxidante que protege o tecido hepático além de ajudar na manutenção de altos níveis de glutathione reduzida (composto importante contra danos oxidativos no fígado) (PASCALE, 2002).

Em um contexto de câncer no fígado o MTA inibe eficientemente a proliferação de células cancerígenas induzindo-as a apoptose celular, sem interferir no metabolismo das células saudáveis. Esse efeito é crucial para o uso de MTA como agente terapêutico pois elimina as células defeituosas sem danificar o tecido hepático saudável (PASCALE, 2002).

Os resultados experimentais demonstraram que os chás de folhas de *J. athiopica* possuem fortes indícios de propriedades antiglicêmicas significativas. Metabólitos ativos identificados, como flavonoides e nucleosídeos, mostraram uma possível capacidade de reduzir os níveis de glicose no sangue e aumentar a sensibilidade à insulina. Esses achados estão alinhados com estudos preliminares que sugerem o potencial desta planta como uma alternativa viável para o manejo do Diabetes Mellitus.

Após análises e a busca na literatura sobre a atividade metabólica desses compostos, foi possível identificar que a atividade biológica dos flavonóides está intimamente relacionada com sua estrutura. Os flavonoides são um grupo de compostos naturais com diferentes estruturas fenólicas, possuindo um esqueleto de

quinze carbonos formado por dois anéis benzênicos (A e B) unidos por um anel heterocíclico de pirano (C). Esta classe de compostos pode ser subdividida em várias categorias, como flavonas, flavonóis e flavanonas, entre outros. O que diferencia essas classes de flavonoides são os níveis de oxidação da estrutura e os padrões de substituição no anel C (KUMAS, 2013).

A atividade biológica desses flavonóides depende da disposição dos grupos funcionais na estrutura principal do composto, que determinam propriedades como solubilidade e conformação tridimensional. Para agentes antioxidantes e eliminação de radicais livres, fundamentais para a regulação e proteção do metabolismo, os grupos hidroxila são importantes. Hidroxilas especialmente no anel B do flavonóide são altamente reativas, podendo doar hidrogênio e elétrons para neutralizar radicais livres (HEIM, 2002).

Outra característica importante que define o potencial antioxidante do composto é a planaridade da molécula; quanto mais planar, maior a facilidade de conjugação e estabilização de radicais fenoxil. Estruturas adicionais, como metilação e glicosilação, podem diminuir ou diversificar a atividade antioxidante (HEIM, 2002), porém, mesmo assim, essa classe de compostos demonstra ampla relevância medicinal.

Uma propriedade que sempre chamou atenção sobre a atividade desses compostos é a capacidade de neutralização de íons metálicos, como ferro e cobre, através de atividades quelantes. Essas espécies metálicas podem se ligar a hepatócitos e produzir espécies oxidativas, como na reação de Fenton, causando danos ao tecido (HANASHI, 1994). A concentração do metal e a estrutura do flavonoide são fundamentais para a captação desses metais no metabolismo. Grupos de hidroxilas fenólicas e carbonilas presentes na estrutura ajudam na captação, assim como os sítios bidentados, produzindo complexos flavonoide-metal estáveis e evitando a formação de espécies oxidativas, como óxidos e peróxidos. A eficiência dessa quelação e remoção das espécies oxidativas se baseia na estabilidade do complexo formado (CHERRAK, 2016).

Segundo o texto escrito por Sabri Cherrak, um fator positivo é que mesmo depois de quelar o metal, a estrutura do flavonóide não deixa de ser ativa.

Flavonoides como a quercetina e a rutina, por exemplo, mostram que suas propriedades antioxidantes permanecem após a formação dos complexos com metais. Estes flavonoides podem continuar a exercer suas funções antioxidantes, protegendo as células contra os danos oxidativos e estabilizando as espécies reativas. Esse comportamento se deve à estrutura particular dos flavonoides, que permite a estabilização de radicais livres mesmo quando estão complexados com metais (CHERRAK, 2016).

Em virtude dessas propriedades medicinais, os flavonóides representam uma fonte valiosa para a descoberta de novas moléculas terapêuticas e para o aprimoramento de suas atividades bioativas. Sua capacidade de neutralizar íons metálicos, estabilizar radicais livres e interagir com enzimas redox reforça seu potencial como agentes antioxidantes e anti-inflamatórios. Esse conjunto de características desperta um crescente interesse na comunidade médica, apontando os flavonoides como promissores candidatos para o desenvolvimento de novos tratamentos para diversas doenças associadas ao estresse oxidativo.

A segunda classe de moléculas de maior abundância na nossa amostra foram os nucleosídeos. Esta classe de compostos estão envolvidos nos processos de síntese de DNA e RNA, sinalização celular e regulação enzimática (JORDHEIM, 2013). Os nucleosídeos e seus análogos sintéticos têm sido amplamente estudados devido às suas diversas aplicações terapêuticas, incluindo a inibição do crescimento de células cancerígenas e a replicação de vírus. A compreensão das suas estruturas e mecanismos de ação é crucial para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (ISONO, 1988).

Segundo estudos realizados por David Ward e seu grupo, a atividade biológica da família dos nucleosídeos está diretamente relacionada com a conformação e orientação relativa da base nitrogenada e do açúcar, que define o ângulo de torção. A distorção do anel ligado ao açúcar, conhecida como "pucker", define a geometria e a flexibilidade do componente, influenciando a estabilidade dos complexos formados e a eficiência da ligação aos alvos biológicos. Por exemplo, nucleosídeos com o anel de açúcar em conformação C2' endo são comumente encontrados no DNA B, enquanto a conformação C3' endo é típica do RNA. Essas conformações específicas são fundamentais para a funcionalidade dos ácidos

nucleicos, determinando a eficiência da síntese de DNA e RNA e a regulação de diversas vias metabólicas (JORDHEIM, 2013). A introdução de diferentes grupos funcionais, como fosfatos e halogênios, também modifica as atividades biológicas dos nucleosídeos, alterando sua capacidade de se ligar a enzimas e outras proteínas, além de influenciar sua estabilidade e resistência à degradação metabólica (WARD, 1970).

Segundo Ward, essas modificações estruturais são essenciais para o desenvolvimento de nucleosídeos análogos como agentes terapêuticos. A fosforilação dos análogos de nucleosídeos dentro das células é um passo crucial que permite sua incorporação no DNA ou RNA, resultando na inibição da replicação viral ou na interrupção da síntese de DNA em células cancerígenas. Além disso, a conformação específica e a presença de grupos funcionais determinam a afinidade dos análogos pelos seus alvos moleculares, como polimerases e redutases (WARD, 1970).

Nucleosídeos antibióticos, por exemplo, incluem modificações estruturais diversificadas que levam a moléculas intrincadas com atividades biológicas variadas, como propriedades antibacterianas, antifúngicas, antitumorais e antivirais. Essas propriedades não só aumentam a eficácia terapêutica dos nucleosídeos análogos, mas também melhoram seu perfil de segurança e tolerância nos pacientes, tornando-os ferramentas valiosas no tratamento de diversas doenças (ISONO, 1988).

Os estudos experimentais e a análise da literatura demonstram um possível potencial terapêutico da *Jatropha aethiopica* no tratamento do DM. A extração aquosa, na forma de chá, é uma prática medicinal tradicional em Cuba, que evidencia o conhecimento popular sobre as propriedades benéficas dessa planta. A presença de flavonoides e nucleosídeos nas folhas de *J. aethiopica*, com suas atividades antioxidantes e reguladoras da glicemia, destaca a eficácia dessa planta como uma alternativa natural viável para o manejo da diabetes. Portanto, a *J. aethiopica* surge como uma promissora candidata para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

CONCLUSÃO

Este estudo destacou o potencial terapêutico da *Jatropha aethiopica* e da *Cannabis* no tratamento da diabetes mellitus, uma condição prevalente que desafia a saúde pública global, especialmente em países pobres. Através de uma abordagem metabólica experimental com a extração aquosa da *Jatropha*, identificamos metabólitos específicos que demonstraram potencial para reduzir a hiperglicemia e melhorar a sensibilidade à insulina. Paralelamente, a cannabis, através de revisão bibliográfica, mostrou possíveis mecanismos que interferem na regulação da glicose e na mitigação de complicações vasculares associadas à diabetes.

Apesar dos resultados encorajadores, nosso estudo enfrenta limitações, como a escala e o escopo das amostras testadas e o difícil acesso à matéria-prima. Adicionalmente, os estigmas sociais e desafios regulatórios associados à Cannabis complicam os esforços para explorar plenamente seu potencial medicinal. Apesar de seu uso milenar em diversas culturas, a planta ainda não foi estudada profundamente devido a essas barreiras.

O conhecimento tradicional é de imensa importância, carregando práticas ancestrais. O consumo de *Jatropha aethiopica* como chá, uma prática medicinal tradicional em Cuba, exemplifica essa sabedoria popular. Este método de utilização revela a provável eficácia da planta no controle da glicemia e destaca a necessidade de valorizar e preservar esses conhecimentos tradicionais. A integração dessas práticas com a ciência moderna pode oferecer novas perspectivas terapêuticas, reforçando a importância de respeitar e incorporar saberes tradicionais em abordagens médicas contemporâneas. Encorajamos uma colaboração interdisciplinar mais ampla, envolvendo especialistas em fitoquímica, farmacologia, endocrinologia e políticas de saúde pública, para superar esses obstáculos e explorar plenamente o potencial dessas plantas medicinais. Ao avançar, é essencial integrar considerações éticas e humanitárias, assegurando que inovações terapêuticas sejam acessíveis a todos, especialmente em regiões vulneráveis.

REFERÊNCIAS:

Carlotta Granchi a , Isabella Caligiuri b , Filippo Minutolo a , Flavio Rizzolio c and Tiziano Tuccinardi a,d a Department of Pharmacy. (2013). Em *A patent review of Monoacylglycerol Lipase (MAGL) inhibitors*. Pisa, Italy; National. p.2

ADENOSINE DEAMINASE ACTIVITY IN THE SERUM OF TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Naciye Kurtul1, Sadrettin Pence2, Ersin Akarsu3, Hasan Kocoglu4, Yemliha Aksoy5, Hülya Aksoy6. ([s.d.]). p. 1-3

Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases Lars Petter Jordheim1. ([s.d.]). p. 2

Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases Lars Petter Jordheim1,2, David Durantel3, Fabien Zoulim2. ([s.d.]). p. 1-3

Agneux, C., & Lamontagne, D. (2001). Involvement of cannabinoids in the cardioprotection induced by lipopolysaccharide. *Br J Pharmacol*. p.1

Alghannam, A. F., Ghaith, M. M., & Alhussain, M. H. (2021). Regulation of energy substrate metabolism in endurance exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4963. doi:10.3390/ijerph18094963 p.3-4

Allosterism and cannabinoid CB1 receptors: the shape of things to come Ruth A. Ross Institute of Medical Sciences. ([s.d.]). Aberdeen, AB25 2ZD, UK. p.2

Alpha-amylase inhibition can treat diabetes mellitus Prashant Agarwal1, Ritika Gupta2 1Panacea Biotec Limited. ([s.d.]). Ambala- Chandigarh Highway; Meerut. p.3*

Ament, Z., Masoodi, M., & Griffin, J. L. (2012). Applications of metabolomics for understanding the action of peroxisome proliferator-activated receptors p.1 (PPARs) in diabetes, obesity and cancer. *Genome Medicine*, 4(4), 32. doi:10.1186/gm331

an Introduction to HPLC for Pharmaceutical Analysis. ([s.d.]). *Mourne Training Service*, 11–12.

An Introduction to Quadrupole Ion Trap Mass Spectrometry Raymond E. ([s.d.]). p. 1-3

Article Navigation JOURNAL ARTICLE Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT 2) Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. ([s.d.]). p.1

Auclair, N., Otani, S., Soubrie, P., & Crepel, F. (2000). Cannabinoids modulate synaptic strength and plasticity at glutamatergic synapses of rat prefrontal cortex pyramidal neurons. *Journal of Neurophysiology*, 83(6), 3287–3293.
doi:10.1152/jn.2000.83.6.3287 p.1

Avila, M. A., García-Trevijano, E. R., Lu, S. C., Corrales, F. J., & Mato, J. M. (2004). Methylthioadenosine. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36(11), 2125–2130. doi:10.1016/j.biocel.2003.11.016 p.1

Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132(6), 2131–2157. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054 p.2

Bains, J. S., & Shaw, C. A. (1997). Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death. *Brain Research Reviews*, 25(3), 335–358. doi:10.1016/s0165-0173(97)00045-3 p.3-4

Barinaga, M. (2001). How cannabinoids work in the brain. *Science (New York, N.Y.)*, 291(5513), 2530–2531. doi:10.1126/science.291.5513.2530 p.3

Begg, M., Pacher, P., Bátkai, S., Osei-Hyiaman, D., Offertáler, L., Mo, F. M., ... Kunos, G. (2005). Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacology & Therapeutics*, 106(2), 133–145. doi:10.1016/j.pharmthera.2004.11.005 p.1

Benalla, W., Bellahcen, S., & Bnouham, M. (2010). Antidiabetic medicinal plants as a source of alpha glucosidase inhibitors. *Current Diabetes Reviews*, 6(4), 247–254. doi:10.2174/157339910791658826 p.1

Bertrand Cariou, F., & Lien, F. ([s.d.]). *Role of Bile Acids and Bile Acid Receptors in Metabolic Regulation* PHILIPPE LEFEBVRE. p.1

Bhat, I. H., Parveen, S., & Bhat, R. (2023). Kaempferol and its derivatives: Biological activities and therapeutic potential. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 13(10), 411. doi:10.4103/2221-1691.387747 p.1

Bile Acids: Trying to Understand Their Chemistry and Biology with the Hope of Helping Patients Alan F. Hofmann. ([s.d.]). p.1

bin Ahmad Kamar, A. K. D., Ju Yin, L., Tze Liang, C., Tjin Fung, G., & Avupati, V. R. (2022). Rhodanine scaffold: A review of antidiabetic potential and structure–activity relationships (SAR). *Medicine in Drug Discovery*, 15(100131), 100131. doi:10.1016/j.medidd.2022.100131 p.1

Biochemistry of glycolysis: The central pathway of glucose metabolism. ([s.d.]). Recuperado 20 de maio de 2024, de DoveMed website: <https://www.dovemed.com/health-topics/focused-health-topics/biochemistry-glycolysis-central-pathway-glucose-metabolism> p.2-3

Boden, G. (1997). Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 46(1), 3–10. doi:10.2337/diab.46.1.3 p.4

Bogan, J. S. (2012). Regulation of glucose transporter translocation in health and diabetes. *Annual Review of Biochemistry*, 81(1), 507–532. doi:10.1146/annurev-biochem-060109-094246 p.3-4

Bouchard, J.-F., Lépicier, P., & Lamontagne, D. (2003). Contribution of endocannabinoids in the endothelial protection afforded by ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Life Sciences*, 72(16), 1859–1870. doi:10.1016/s0024-3205(02)02474-8 p. 1-2

Brief Communication, T., Shunjiro, O., & Fuku, S. (1993). Department of Public Health Sciences, Kyoto Pharmaceutical University 5 Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku. *July*. p.15

Calcium signaling in pancreatic -cells in health and in Type 2 diabetes Patrick Gilona*, Hee-Young Chaea, Guy A. Rutter b, Magalie A. ([s.d.]). p.1-4

Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. I. G. Karniol, I. Shirakawa, +2 authors E. Carlini. ([s.d.]). p.1-5

Cannabinoids, A., & Fišar, Z. (2008). *Key words: Endocannabinoids - Arachidonic acid - Atherosclerosis. Prague, Czech Republic.* p. 1-5

Cao, G., Sofic, E., & Prior, R. L. (1997). Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: Structure-activity relationships. *Free Radical Biology & Medicine*, 22(5), 749–760. doi:10.1016/s0891-5849(96)00351-6 p.1-6

Caracterização química da planta Cannabis sativa L. a partir de sementes apreendidas pela Polícia Federal no Estado do Rio Grande do Sul Profile image of. ([s.d.]). p.1-6

Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action Traci E. LaMoia and Gerald I. Shulman Departments of Internal Medicine and Cellular & Molecular. ([s.d.]). *Physiology Yale School of Medicine.* p.1-9

Cerf, M. E. (2013). Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, 4. doi:10.3389/fendo.2013.00037 p.2

Chandel, N. S. (2021). Nucleotide metabolism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 13(7). doi:10.1101/cshperspect.a040592 p.3

Chawla, A., Chawla, R., & Jaggi, S. (2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(4), 546–551. doi:10.4103/2230-8210.183480 p.4

Chelation of Iron and Copper by Quercetin B-Ring Methyl Metabolites, Isorhamnetin and Tamarixetin, and Their Effect on Metal-Based Fenton Chemistry Zuzana Lomozová, Maria Carmen Catapano, Marcel Hrubsa, Jana Karlíčková, Katerina Macňáková, Radim Kucera, and Prěmysl Mladeňka. ([s.d.]). p.-6

Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents Rudolf Brenneisen PhD. ([s.d.]). p.1

Cherrak, S. A., Mokhtari-Soulimane, N., Berroukeche, F., Bensenane, B., Cherbonnel, A., Merzouk, H., & Elhabiri, M. (2016). In vitro antioxidant versus metal ion chelating properties of flavonoids: A structure-activity investigation. *PloS One*, 11(10), e0165575. doi:10.1371/journal.pone.0165575 p.4

Contribution of gastroenteropancreatic appetite hormones to protein-induced satiety123 Author links open overlay panelAnita Belza, Christian Ritz, Mejse Q Sørensen. ([s.d.]). Jens J Holst, Jens F Rehfeld, Arne Astrup.

Cravatt, B. F., & Lichtman, A. H. (2004). The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behavior. *Journal of Neurobiology*, 61(1), 149–160. p. 6
doi:10.1002/neu.20080

de Amorim, A. F. de V. (2019). *Métodos cromatográfico - Antonia fadia de valentim de Amorim*. Av. Dr. Silas Munguba, 1700 – Campus do Itaperi – Reitoria – Fortaleza – Ceará CEP: 60714-903 –: Editora da Universidade Estadual do Ceará – EdUECE. p.1

de la Garza, A. L., Garza-Cuellar, M. A., Silva-Hernandez, I. A., Cardenas-Perez, R. E., Reyes-Castro, L. A., Zambrano, E., ... Camacho, A. (2019). Maternal flavonoids p.1intake reverts depression-like behaviour in rat female offspring. *Nutrients*, 11(3), 572. doi:10.3390/nu11030572

De Plantas Métodos E Desafios Alan, M., Pilona, C., Selegatob, D. M., Fernandesb, R. P., Paula, C. P., Buena, D. R., ... Vanderlan, S. ([s.d.]). *Bolzanib e Norberto P. Lopesa,* a Núcleo de Apoio à Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos,*

**Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Imperial College
London, Silwood Park, Ascot, Reino Unido; Seattle. p.1-7**

Development of the first potent and specific inhibitors of endocannabinoid

biosynthesis Tiziana Bisogno a,1, Maria Grazia Cascio a,c,1, Bijali Saha b , Anu Mahadevan b , Paolo Urbani c , Alberto Minassi d , Giovanni Appendino d , Carmela Saturnino c. ([s.d.]). Billy Martin. p.1-8

**Di Marzo, V. (2008). Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce?
Nature Reviews. Drug Discovery, 7(5), 438–455. doi:10.1038/nrd2553 p.1-3**

**Di Marzo, V. (2009). The endocannabinoid system: Its general strategy of action, tools
for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation.
*Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological
Society*, 60(2), 77–84. doi:10.1016/j.phrs.2009.02.010 p.1-3**

***Diabetes Mellitus: A Review Chinmay D. Deshmukh1, 2* and Anurekha Jain- Introdução
da explicação para diabetes mellitus. ([s.d.]). p.1***

***Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico
geral* Diabetes mellitus and atherosclerosis: basic pathophysiology for
physicians Silvia Avezedo1. ([s.d.]). Edgar Guimarães Victor2 , Dinaldo
Cavalcan. p.-1***

**Dilis, V., Vasilopoulou, E., & Trichopoulou, A. (2007). The flavone, flavonol and
flavan-3-ol content of the Greek traditional diet. *Food Chemistry*, 105(2),
812–821. doi:10.1016/j.foodchem.2007.01.069 p.1-3**

***Do we know the true mechanism of action of the DPP-4 inhibitors? Emilie S Andersen 1
2, Carolyn F Deacon 2. ([s.d.]). Jens J Holst 2 Affiliations.p.1-5***

**Donahue, R. P., & Orchard, T. J. (1992). Diabetes mellitus and macrovascular
complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care*, 15(9), 1141–1155.
doi:10.2337/diacare.15.9.1141 p.1-6**

Download 705 File Size 2 MB File Count 1 Create Date. (2020). *Em Taming THC:*

potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects

posted on FEBRUARY 19. p.16

Edlman, S. V. (13 outubro 2023). *Diagnosis and Management of type 2 Diabetes*. Caddo,

OK, USA: Professional Communications. p.1-6

Enogieru, A. B., Haylett, W., Hiss, D. C., Bardien, S., & Ekpo, O. E. (2018). Rutin as a

potent antioxidant: Implications for neurodegenerative disorders. *Oxidative*

Medicine and Cellular Longevity, 2018, 6241017. doi:10.1155/2018/6241017 p.1-3

Falcão-Pires, I., & Leite-Moreira, A. F. (2012). Diabetic cardiomyopathy: understanding

the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart*

Failure Reviews, 17(3), 325–344. doi:10.1007/s10741-011-9257-z p1-2

Feng, Y., Li, Q., Ou, G., Yang, M., & Du, L. (2021). Bile acid sequestrants: a review of

mechanism and design. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 73(7),

855–861. doi:10.1093/jpp/rgab002 p.1-6

Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120

Akira Hirasawa, Keiko Tsumaya. (2005). *Shunichi Miyazaki & Gozoh Tsujimoto*

Nature Medicine, 11, 90–94. p. 1-3

Gardner, E. L., & Vorel, S. R. (1998). Cannabinoid transmission and reward-related

events. *Neurobiol Dis*, 5, 502–533.

Gerdeman, G., & Lovinger, D. M. (2001). CB1 cannabinoid receptor inhibits synaptic

release of glutamate in rat dorsolateral striatum. *Journal of Neurophysiology*,

85(1), 468–471. doi:10.1152/jn.2001.85.1.468 p.1-4

GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system Nicholas

*K. Smitha , Troy A. Hackettb , Aurelio Gallic. ([s.d.]). *,1 , Charles R. Flynnd,**.*

- Grundy, R. I. (2002). The therapeutic potential of the cannabinoids in neuroprotection. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 11(10), 1365–1374. p.1
doi:10.1517/13543784.11.10.1365
- Guo, Z. (2017). The modification of natural products for medical use. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, 7(2), 119–136. doi:10.1016/j.apsb.2016.06.003 p.1
- Hampson, A. J., Grimaldi, M., Axelrod, J., & Wink, D. (1998). Cannabidiol and (-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(14), 8268–8273. doi:10.1073/pnas.95.14.8268 p.1
- Harvey, A. (2008). Natural products in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 13(19–20), 894–901. doi:10.1016/j.drudis.2008.07.004 p. 1-3
- he protective effect of hyperin on LPS-induced acute lung injury in mice Author links open overlay panel*Xiansheng Hu a b, Hongjin Li a. ([s.d.]). p.1
- he Role of Ceramides in Insulin Resistance n*Emilia Sokolowska Emilia Sokolowska*Agneszka Blachnio-ZabielskaAgneszka Blachnio-Zabielska. ([s.d.]). p.1
- Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., & Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(10), 572–584. doi:10.1016/s0955-2863(02)00208-5p.1
- Herbal medicine in the treatment of diabetes mellitus* Norah A Al-Rowais 1 Affiliations. ([s.d.]).p.1
- Hillard, C. J., Muthian, S., & Kearn, C. S. (1999). Effects of CB1 cannabinoid receptor activation on cerebellar granule cell nitric oxide synthase activity. *FEBS Letters*, 459(2), 277–281. doi:10.1016/s0014-5793(99)01253-3 p.1
- Hirsch, S., & Tam, J. (2019). Cannabis: From a plant that modulates feeding behaviors toward developing selective inhibitors of the peripheral endocannabinoid

system for the treatment of obesity and metabolic syndrome. *Toxins*, 11(5), 275.
doi:10.3390/toxins11050275 p.1

Hui, A., Lin, -Mei, Hamaker, B. R., Gidley, M. J., & Munia, A. (Orgs.). ([s.d.]). *Mammalian Mucosal α -Glucosidases Coordinate with α -Amylase in the Initial Starch Hydrolysis Stage to Have a Role in Starch Digestion beyond Glucogenesis* Sushil Dhital. p.1

Hypoglycemic Effect and Antioxidant Potential of Kaempferol-3,7-O-(α)-dirhamnoside from Bauhinia forficata Leaves. ([s.d.]). p.1-3

Inverse agonism and neutral antagonism at cannabinoid CB1 receptors Roger G. Pertwee* School of Medical Sciences. ([s.d.]). Forest. p.1-4

In-vitro evaluation of antimicrobial, antioxidant, alpha-amylase inhibition and cytotoxicity properties of Cannabis sativa Syed Bilal Shah^{2,3} • Lubna Sartaj² • Shahid Hussain¹ • Nabi. ([s.d.]). p.1

J M Olson, S. J., & Carlisle, G. A. ([s.d.]). *The central cannabinoid receptor (CB1) mediates inhibition of nitric oxide production by rat microglial cells* Y Waksman 1. p.1

Janeesh, P. A., Sasikala, V., Dhanya, C. R., & Abraham, A. (2014). Robinin modulates TLR/NF- κ B signaling pathway in oxidized LDL induced human peripheral blood mononuclear cells. *International Immunopharmacology*, 18(1), 191–197.
doi:10.1016/j.intimp.2013.11.023 p.1

Johnson, P. M., & Kenny, P. J. (2010). Erratum: Corrigendum: Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neuroscience*, 13(8), 1033–1033. doi:10.1038/nn0810-1033c p.1-5

Joyeux, M., Arnaud, C., Godin-Ribuot, D., Demenge, P., Lamontagne, D., & Ribuot, C. (2002). Endocannabinoids are implicated in the infarct size-reducing effect

conferred by heat stress preconditioning in isolated rat hearts. *Cardiovascular Research*, 55(3), 619–625. doi:10.1016/s0008-6363(02)00268-7 p.13

Kabir, M. T., Ferdous Mitu, J., Akter, R., Akhtar, M. F., Saleem, A., Al-Harrasi, A., ... Rahman, M. H. (2022). Therapeutic potential of dopamine agonists in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Environmental Science and Pollution Research International*, 29(31), 46385–46404. doi:10.1007/s11356-022-20445-1 p.1-6

Kaempferol protects retinal ganglion cells from high-glucose-induced injury by regulating vasohibin-1 Author links open overlay panelLu Zhao a, Junbo Sun b, Suqin Shi c, Xiao Qin d, Keke Zhang a. ([s.d.]). p.1-6

Kather, H. (1990). Pathways of purine metabolism in human adipocytes. Further evidence against a role of adenosine as an endogenous regulator of human fat cell function. *The Journal of Biological Chemistry*, 265(1), 96–102. doi:10.1016/s0021-9258(19)40200-7 p.1

Koster, J. C., Permutt, M. A., & Nichols, C. G. (2005). Diabetes and insulin secretion: the ATP-sensitive K⁺ channel (K ATP) connection. *Diabetes*, 54(11), 3065–3072. doi:10.2337/diabetes.54.11.3065 p.1

Krishnamurthy, N., Prasad, R., Ashakiran, B. N., Sumathi, S., & Harish, M. E. ([s.d.]). *Role of Adenosine Deaminase to Predict Glycemic Status in Type 2 Diabetes Mellitus 1* Nisha Subhashchandra Ramani. p.1

Kumar, J., Singh, S. P., & Choudhary, G. K. (2016). Pharmacological evaluation of leaves of *Jatropha 459 curcas* L. for anti-diabetic activity in alloxan induced diabetic rats. *Indian J. Anim. Sci*, 460(4), 387–391. p.1

Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 162750. doi:10.1155/2013/162750 p.1-3

- Kunos, G., Osei-Hyiaman, D., Bátkai, S., Sharkey, K. A., & Makriyannis, A. (2009). Should peripheral CB1 cannabinoid receptors be selectively targeted for therapeutic gain? *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(1), 1–7. doi:10.1016/j.tips.2008.10.001 p.1
- Kwon, O., Eck, P., Chen, S., Corpe, C. P., Lee, J.-H., Kruhlak, M., & Levine, M. (2007). Inhibition of the intestinal glucose transporter GLUT2 by flavonoids. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 21(2), 366–377. doi:10.1096/fj.06-6620com p.1
- Laurence Balas, A., Ligresti, M. G., Cascio, Thierry Durand, E., Morera, G., Ortar, V., & Di Marzo. ([s.d.]). *Development of the First Potential Covalent Inhibitors of Anandamide Cellular Uptake Aniello Schiano Moriello*. p.1
- Lebovitz, H. E. (1997). Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 26(3), 539–551. doi:10.1016/s0889-8529(05)70266-8 p.1.3
- Lee, J.-G., Kang, D. G., Yu, J. R., Kim, Y., Kim, J., Koh, G., & Lee, D. (2011). Changes in adenosine deaminase activity in patients with type 2 diabetes mellitus and effect of DPP-4 inhibitor treatment on ADA activity. *Diabetes & Metabolism Journal*, 35(2), 149–158. doi:10.4093/dmj.2011.35.2.149 p.1-5
- Lépicier, P., Bouchard, J.-F., Lagneux, C., & Lamontagne, D. (2003). Endocannabinoids protect the rat isolated heart against ischaemia. *British Journal of Pharmacology*, 139(4), 805–815. doi:10.1038/sj.bjp.0705313 p.1-4
- Lipska, K. J. (Org.). ([s.d.]). *Alpha-glucosidase inhibitors for treatment of diabetes mellitus AUTHOR*. p.1
- Lopez Vicchi, F., Luque, G. M., Brie, B., Nogueira, J. P., Garcia Tornadu, I., & Becu-Villalobos, D. (2016). Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacological Research: The Official Journal of the p.1 Italian Pharmacological Society*, 109, 74–80. doi:10.1016/j.phrs.2015.12.029

Lu, H.-C., & Mackie, K. (2021). Review of the endocannabinoid system. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(6), 607–615.

doi:10.1016/j.bpsc.2020.07.016 p.1

Maccarrone, M., De Petrocellis, L., Bari, M., Fezza, F., Salvati, S., Di Marzo, V., & Finazzi-Agrò, A. (2001). Lipopolysaccharide downregulates fatty acid amide hydrolase expression and increases anandamide levels in human peripheral lymphocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 393(2), 321–328.

doi:10.1006/abbi.2001.2500 p.1-8

Maccarrone, Mauro. (2017). Metabolism of the endocannabinoid anandamide: Open questions after 25 years. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10.

doi:10.3389/fnmol.2017.00166 p.1-3

MacDonald, P. E., El-Kholy, W., Riedel, M. J., Salapatek, A. M. F., Light, P. E., & Wheeler, M. B. (2002). The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*, 51 Suppl 3, S434-42.

doi:10.2337/diabetes.51.2007.s434 p.1

Marsicano, G., Cota, D., Lutz, B., & Pasquali, R. ([s.d.]). *The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance* Uberto Pagotto. p.1

Marsicano, G., Moosmann, B., Hermann, H., Lutz, B., & Behl, C. (2002). Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid p.1receptor CB1. *Journal of Neurochemistry*, 80(3), 448–456.

doi:10.1046/j.0022-3042.2001.00716.x

Marzo, D., Melck, V., Bisogno, D., & Petrocellis, D. (1998). Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci*, 21, 521–528. p.1

McCarthy, M. I. (2010). Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *The New England Journal of Medicine*, 363(24), 2339–2350. doi:10.1056/nejmra0906948 p.1

- Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides** Wei Lv 1 2, Xianqing Wang 3, Qian Xu 3, Wencong Lu 1. ([s.d.]). *Xianqing Wang*, 3. p.1
- Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin*** Ahmad Ghorbani 1 ***Affiliations expand.*** ([s.d.]). p.1
- Mendizábal, V. E., & Adler-Graschinsky, E. (2003). Cannabinoid system as a potential target for drug development in the treatment of cardiovascular disease. *Current Vascular Pharmacology*, 1(3), 301–313. doi:10.2174/1570161033476583 p.1
- Molecular mechanism of insulin resistance Review Published: 01 March.*** (2007). 32, 405–413.
- Mueckler, M., & Thorens, B. (2013). The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(2–3), 121–138. doi:10.1016/j.mam.2012.07.001 p.1
- Navarro, G., Varani, K., Reyes-Resina, I., Sánchez de Medina, V., Rivas-Santisteban, R., Sánchez-Carnerero Callado, C., ... Franco, R. (2018). Cannabigerol Action at Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors and at CB1–CB2 Heteroreceptor Complexes. *Frontiers in pharmacology*, 9. doi:10.3389/fphar.2018.00632 p.1
- Nguyen, D. V., Shaw, L. C., & Grant, M. B. (2012). Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 3, 170. doi:10.3389/fendo.2012.00170 p.1
- Novel Thiazolidinedione and Rhodanine Derivatives Regulate Glucose Metabolism, Improve Insulin Sensitivity ,and Activate the Peroxisome Proliferator-Activatedy Receptor.*** ([s.d.]). p.1
- Nucleobase-modified nucleosides and nucleotides: Applications in biochemistry, synthetic biology, and drug discovery*** www.frontiersin.orgAnthony Berdis. ([s.d.]). p.1

NUCLEOSIDE ANTIBIOTICS : STRUCTURE, BIOLOGICAL ACTIVITY, AND

BIOSYNTHESIS KIYOSHI ISONO Antibiotics Laboratory, RIKEN, The Institute of Physical and Chemical Research. ([s.d.]). p.1

Of Ppars, J., & Berger, D. E. ([s.d.]). Moller Department of Molecular Endocrinology. Merck Research Laboratories, P. O. p.1-3

Orcid, & Mazen, M. ([s.d.]). Ghaith 2 and Maha H. egulation of Energy Substrate Metabolism in Endurance Exercise by Abdullah F. Alghannam, 1. p.1

Panikashvili, D., Simeonidou, C., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Breuer, A., Mechoulam, R., & Shohami, E. (2001). An endogenous cannabinoid (2- AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature*, 413, 527–531. p.1-7

Pascale, M. M., & Simile, M. R. ([s.d.]). Chemoprevention of hepatocarcinogenesis: S-adenosyl-l-methionine☆ Author links open overlay panel Rosa M. p.1

Pessin, J. E., & Saltiel, A. R. (2000). Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 106(2), 165–169. doi:10.1172/JCI10582 p.1

Pharmacological evaluation of hyperin for antihyperglycemic activity and effect on lipid profile in diabetic rats Neeraj Verma¹ , G Amresh¹ , P K Sahu². ([s.d.]). Neelam Mishra² , Ch V. p.1

Potential antioxidant, anticholinergic, antidiabetic and antiglaucoma activities and molecular docking of spiraeoside as a secondary metabolite of onion (*Allium cepa*) Lokman Durmaz a , Hatice Kiziltas b. ([s.d.]). Hasan Karagecili c. p.1

PPARs as Nuclear Receptors for Nutrient and Energy Metabolism by Fan Hong 1,2,†, Shijia Pan 1,2,†, Yuan Guo 1,2. ([s.d.]). p.1

Qualitative and quantitative analysis of ethanolic extract and phenolic fraction of *Jatropha aethiopica* (Euphorbiaceae) leaves and their hypoglycemic potential.

Daylin Gamiotea-Turro. p.1 ([s.d.]). Nathalia Aparecida de Paula Camaforte, Alexander. p.1

Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine Dengyu Yang, Tiancheng Wang, Miao Long, corresponding author and Peng Li corresponding author. ([s.d.]).

Ramalingayya, G. V., Cheruku, S. P., Nayak, P. G., Kishore, A., Shenoy, R., Rao, C. M., & Krishnadas, N. (2017). Rutin protects against neuronal damage in vitro and ameliorates doxorubicin-induced memory deficits in vivo in Wistar rats. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 1011–1026. doi:10.2147/DDDT.S103511 p.1-5

Randall, M. D., Kendall, D. A., & Sullivan, O. (2004). The complexities of the cardiovascular actions of cannabinoids. *Br J*, 142, 20–26. p.1-3

Ranganath, K., & Hammerman, P. S. (Orgs.). (2002). *Inhibition of the fibroblast growth factor receptor (FGFR) pathway: the current landscape and barriers to clinical application* Young Kwang Chae. 1. p.1-5

Rao, G., & Goyal, A. ([s.d.]). *An Overview on Analytical Method Development and Validation by Using*. p.1-4

Research journal of life sciences, bioinformatics, pharmaceutical and chemical sciences (Vol. 2). (2017). Life Science Informatics Publications. p.1-3

Review, A. ([s.d.]). N. Bharkatiya Meenakshi* B.N. Institute of Pharmaceutical Sciences. p.1

REVIEW Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors Timo Rieg1 & Volker Vallon2. ([s.d.]). 3.

REVIEW Endocannabinoids and cannabinoid receptors in p.1 ischaemia-reperfusion injury and preconditioning P Pacher1 and G Hasko 2 1 Section on Oxidative Stress Tissue Injury, Laboratory of Physiological Studies, NIAAA, National

Institutes of Health, Bethesda, MD, USA and 2 Department of Surgery. ([s.d.]).
UMDNJ-New Jersey Medical School.v

*Review The elmiric acids: Biologically active anandamide analogs Sumner Burstein**
Department of Biochemistry & Molecular Pharmacology. ([s.d.]). MA 01605, US.
p.1

Role of Adenosine Deaminase to Predict Glycemic Status in Type 2 Diabetes Mellitus.
([s.d.]). p.1

Russo, E. B., Guy, G. W., & Robson, P. J. (2007). Cannabis, pain, and sleep: Lessons
from therapeutic clinical trials of *Sativex*®, a cannabis-based medicine.
Chemistry & Biodiversity, 4(8), 1729–1743. doi:10.1002/cbdv.200790150 p.1

Rutin as a Potent Antioxidant: Implications for Neurodegenerative Disorders Adaze
Bijou Enogieru , 1 William Haylett , 2 Donavon Charles Hiss,1 Soraya Bardien,2
and Okobi Eko Ekpo 1. ([s.d.]). p.1

Saleem, H., Ahmad, I., Ashraf, M., Gill, M. S. A., Nadeem, M. F., & Shahid, M. N. ([s.d.]).
vitro studies on anti-diabetic and anti-ulcer potentials of Jatropha gossypifolia.
Euphorbiaceae. p.1

Salehi, Ata, V. Anil Kumar, Sharopov, Ramírez-Alarcón, Ruiz-Ortega, ... Sharifi-Rad.
(2019). Antidiabetic potential of medicinal plants and their active components.
Biomolecules, 9(10), 551. doi:10.3390/biom9100551 p.1

Sánchez, M. ([s.d.]). Chromatographic techniques, European RTN Project. *European*
RTN Project, GLADNET, retrieved on, 5–09. p.1

Scheepers, A., Joost, H.-G., & Schürmann, A. (2004). The glucose transporter families
SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN.*
Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 28(5), 364–371.
doi:10.1177/0148607104028005364 p.1

- Shahisavandi, M., Wang, K., Ghanbari, M., & Ahmadizar, F. (2023). Exploring metabolomic patterns in type 2 diabetes mellitus and response to glucose-lowering medications-review. *Genes*, 14(7). doi:10.3390/genes1407146 p.14
- Shapiro, K., & Gong, W. C. (2002). Natural products used for diabetes. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Washington, D.C.: 1996)*, 42(2), 217–226. doi:10.1331/108658002763508515 p.1
- Sirikantaramas, S., Taura, F., Morimoto, S., & Shoyama, Y. (2007). Recent advances in cannabis sativa research: Biosynthetic studies and its potential in biotechnology. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 8(4), 237–243. doi:10.2174/138920107781387456 p.1-3
- Sokolowska, E., & Blachnio-Zabielska, A. (2019). The role of ceramides in insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, 10. doi:10.3389/fendo.2019.00577
- Spiraeoside protects human cardiomyocytes against high glucose-induced injury, oxidative stress, and apoptosis by activation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway*
Hongyang Liu¹ | Zhiyong Zhang² | Lei Zhang¹ | Xinliang Yao¹ | Xiaoming Zhong¹ | Guanchang Cheng¹ | Lefeng Wang² | Qilin Wan. ([s.d.]). p.1
- Spiraeoside protects human cardiomyocytes against high glucose-induced injury, oxidative stress, and apoptosis by activation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway*
Hongyang Liu¹ | Zhiyong Zhang² | Lei Zhang¹ | Xinliang Yao¹ | Xiaoming Zhong¹ | Guanchang Cheng¹ | Lefeng Wang² | Qilin Wan¹. ([s.d.]). p.1
- Stein, E. A., Fuller, S. A., Edgmond, W. S., & Campbell, W. B. (1996). Physiological and behavioural effects of the endogenous cannabinoid, arachidonylethanolamide (anandamide), in the rat. *British Journal of Pharmacology*, 119(1), 107–114. doi:10.1111/j.1476-5381.1996.tb15683.x p.1

- Swanson, L. W., & Sawchenko, P. E. (1980). Paraventricular nucleus: A site for the integration of neuroendocrine and autonomic mechanisms. *Neuroendocrinology*, 31(6), 410–417. doi:10.1159/00012311 p.11
- Szabo, B., Wallmichrath, I., Mathonia, P., & Pfreundtner, C. (2000). Cannabinoids inhibit excitatory neurotransmission in the substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience*, 97(1), 89–97. doi:10.1016/s0306-4522(00)00036-1 p.1
- Tavares, G., Marques, D., Barra, C., Rosendo-Silva, D., Costa, A., Rodrigues, T., ... Matafome, P. (2021). Dopamine D2 receptor agonist, bromocriptine, remodels adipose tissue dopaminergic signalling and upregulates catabolic pathways, improving metabolic profile in type 2 diabetes. *Molecular Metabolism*, 51(101241), 101241. doi:10.1016/j.molmet.2021.101241 p.1
- The basics of mass spectrometry in the twenty-first century Gary L. Glish & Richard W. (2003). *Cite this article 24k Accesses 265 Citations 4 Altmetric Metrics*, 2, 140–150. p.1
- The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids* Author links open overlay panelYukiko Hanasaki, Shunjiro Ogawa, Shozo Fukui Show more. ([s.d.]). p.1
- The endocannabinoid system: a general view and latest additions* Luciano De Petrocellis,¹ Maria Grazia Cascio,² and Vincenzo Di Marzo^{2,*} Author information Article notes Copyright and License information PMC Disclaime. ([s.d.]). p.1
- The Potential for Clinical Use of Cannabinoids in Treatment of Cardiovascular Diseases* Ronen Durst¹. ([s.d.]). 2. p.1
- The protective effect of hyperin on LPS-induced acute lung injury in mice* Author links open overlay panelXiansheng Hu a b, Hongjin Li a. ([s.d.]).

***The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products* Haidan Yuan**

1 2, Qianqian Ma 3, Li Ye 4, Guangchun Piao 5 6 Affiliations expand. ([s.d.]). p.1

Therapeutic potential of dopamine agonists in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Md Tanvir Kabir 1, Jannatul Ferdous Mitu 1, Raushanara Akter 1, Muhammad

Furqan Akhtar 2, Ammara Saleem 3. ([s.d.]). *Muhammad Furqan Akhtar*, 1 p.1.

Therapeutic Targeting of SGLT2: A New Era in the Treatment of Diabetes and Diabetic

***Kidney Disease* James Shaffner✉James Shaffner†Bohan Chen✉Bohan**

Chen†Deepak K. MalhotraDeepak K. MalhotraLance D. DworkinLance D.

DworkinRujun Gong*Rujun Gong. ([s.d.]). p.1-3

Thomas W. Klein, C. N. A. H. F. (Org.). (1998). *Cannabinoid receptors and immunity.*

REVIEW IMMUNOLOGY TODAY. p.1-3

Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy

Mengwei Li1,2, Xiaowei Chi3. ([s.d.]). p.1-2

Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy

Mengwei Li1,2, Xiaowei Chi3 , Ying Wang1,2, Sarra Setrerrahmane4 , Wenwei

Xie1,2 and Hanmei. ([s.d.]). p.1

Trites, M. J., & Clugston, R. D. (2019). The role of adipose triglyceride lipase in lipid and

glucose homeostasis: lessons from transgenic mice. *Lipids in Health and*

***Disease*, 18(1), 204. doi:10.1186/s12944-019-1151-z p.1**

Trop, J., Aladodo, R. A., Muhammad, N. O., & Balogun, E. A. (2016). *Effects of aqueous*

root extract of 465 Jatropha curcas on hyperglycaemic and haematological

indices in alloxan-induced diabetic. 15. p.1

Tsai, T.-H., Wang, M., & Ransom, H. W. (2016). Preprocessing and analysis of

LC-MS-based proteomic data. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1362,

63–76. doi:10.1007/978-1-4939-3106-4_3 p.1

UCLEOSIDE ANTIBIOTICS : STRUCTURE, BIOLOGICAL ACTIVITY, AND BIOSYNTHESIS

KIYOSHI ISONO *Antibiotics Laboratory, RIKEN, The Institute of Physical and Chemical Research.* ([s.d.]). p.1

Valizadehderakhshan, M., Shahbazi, A., Kazem-Rostami, M., Todd, M. S., Bhowmik, A., & Wang, L. (2021). Extraction of Cannabinoids from Cannabis sativa L. (Hemp)—Review. *Agriculture*, 11(5), 384. doi:10.3390/agriculture11050384 p.1

van der Stelt, M., & Di Marzo, V. (2003). The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. *European Journal of Pharmacology*, 480(1–3), 133–150. doi:10.1016/j.ejphar.2003.08.101 p.1

Vasodilatory effect of kaempferol-7-O- α -L-rhamnopyranoside via NO-cGMPK signaling Clement O. Tetteya,^b In-Jun Yang^b. ([s.d.]). Heung-Mook Shin^b. p.1

Vijayakumar, M., Chandra, S., & Chandana, V. ([s.d.]). *In vitro and in vivo antioxidant properties of different fractions of Moringa oleifera leaves* Arti R Verma 1. p.1

Vitro Antioxidant versus Metal Ion Chelating Properties of Flavonoids: A Structure-Activity Investigation Sabri Ahmed Cherrak¹ , Nassima Mokhtari-Soulimane¹ *, Farid Berroukech. ([s.d.]). p.1

Wagner, H. (2011). Synergy research: Approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Fitoterapia*, 82(1), 34–37. doi:10.1016/j.fitote.2010.11.016 p.1

Wagner, J. A., Abesser, M., Harvey-White, J., & Ertl, G. (2006). 2-Arachidonylglycerol acting on CB1 cannabinoid receptors mediates delayed cardioprotection induced by nitric oxide in rat isolated hearts. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 47(5), 650–655. doi:10.1097/01.fjc.0000211752.08949.eb p.1

Walter, L., Franklin, A., Witting, A., Wade, C., Xie, Y., Kunos, G., ... Stella, N. (2003). Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. *The*

Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience,
23(4), 1398–1405. doi:10.1523/jneurosci.23-04-01398.2003v

Wang, J., Fang, X., Ge, L., Cao, F., Zhao, L., Wang, Z., & Xiao, W. (2018). Antitumor, antioxidant and anti-inflammatory activities of kaempferol and its corresponding glycosides and the enzymatic preparation of kaempferol. *PLoS One*, 13(5), e0197563. doi:10.1371/journal.pone.0197563 p.1

Ward, D. C. ([s.d.]). *Imperial Cancer Research Fund*. London, England Edward Reich; New York, N. Y. p.1-3

William, D. R. (Org.). ([s.d.]). *Delineation of the Role of Glycosylation in the Cytotoxic Properties of Quercetin using Novel Assays in Living Vertebrates Si-Hwan Park*. p.1

Williams-Ashman, H. G., & Seidenfeld, J. (1986). Aspects of the biochemical pharmacology of methyl glyoxal bis(guanylhydrazone). *Biochemical Pharmacology*, 35(8), 1217–1225. doi:10.1016/0006-2952(86)90263-7 p.1-3

Wine, J. T., & Van Damme, P. ([s.d.]). *Why do Euphorbiaceae tick as medicinal plants? A review of Euphorbiaceae family and its medicinal features*. p.1

Wotjak, C. T. (2005). Role of endogenous cannabinoids in cognition and emotionality. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 5(7), 659–670. p.1doi:10.2174/1389557054368763

Xie, C., Zhong, D., Yu, K., & Chen, X. (2012). Recent advances in metabolite identification and quantitative bioanalysis by LC-Q-TOF MS. *Bioanalysis*, 4(8), 937–959. doi:10.4155/bio.12.43 p.1

Xie, W., Zhao, Y., & Zhang, Y. (2011). Traditional chinese medicines in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2011, 726723. doi:10.1155/2011/726723 p.1

Xu, X., Xie, H., Hao, J., Jiang, Y., & Wei, X. (2011). Flavonoid Glycosides from the Seeds of *Litchi chinensis*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(4), 1205–1209. doi:10.1021/jf104387y p.1

Zhang, X., Yang, S., Chen, J., & Su, Z. (2018). Unraveling the regulation of hepatic gluconeogenesis. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 802. doi:10.3389/fendo.2018.00802

Zhang, Y. N., Song, M., Ng, T. B., Zhao, L., & Liu, F. (2013). Purification and characterization of antioxidant components from the fruiting bodies of *Pleurotus abalonus* including 9-beta-d-ribofuranosido-adenine, 5'-deoxy-5'-(methylthio)adenosine, and a triterpenoid. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36(2), 689–696. doi:10.1016/j.etap.2013.06.007 p.1

Zimmet, P., Alberti, K. G., Magliano, D. J., & Bennett, P. H. (2016). Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nature Reviews. Endocrinology*, 12(10), 616–622. doi:10.1038/nrendo.2016.105

α -glucosidase inhibitors from plants: A natural approach to treat diabetes Sunil Kumar, Smita Narwal, Vipin Kumar, Om Prakash. ([s.d.]). Vipin Kumar, Om Prakash. p.1

*α -Glucosidase inhibitory activity of cannabidiol, tetrahydrocannabinol and standardized cannabinoid extracts from *Cannabis sativa* Wiwit Suttithumsatid a.* ([s.d.]). p.1