

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 16/05/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Júlio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

Comparação dos extratos aquoso e hidroalcólico das folhas de
Bauhinia holophylla (Bong.) Steud. quanto ao efeito
hipoglicemiante, com vistas à produção de medicamento
fitoterápico

Aislan Quintiliano Delgado

BOTUCATU – SP
2023



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Júlio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

Comparação dos extratos aquoso e hidroalcólico das folhas de
Bauhinia holophylla (Bong.) Steud. quanto ao efeito
hipoglicemiante, com vistas à produção de medicamento
fitoterápico

Aislan Quintiliano Delgado

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do
título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em
Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração:
Biologia de processos e Sistemas.

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Bosqueiro

BOTUCATU – SP
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA ANDRADE CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Delgado, Aislan Quintiliano.

Comparação dos extratos aquoso e hidroalcólico das folhas de *Bauhinia holophylla* (Bong.) Steud. quanto ao efeito hipoglicemiante, com vistas à produção de medicamento fitoterápico / Aislan Quintiliano Delgado. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: José Roberto Bosqueiro
Capes: 20702000

1. Farmacologia. 2. *Bauhinia*. 3. Diabetes mellitus.
4. Fitoterapia. 5. Hipoglicemiantes. 6. Plantas medicinais.

Palavras-chave: Atividade Biológica; *Bauhinia holophylla*; Diabetes mellitus; Fitoterapia; Hipoglicemiante.

Dedico esse trabalho a Deus, que me capacitou para a realização do mesmo, e aos meus pais, Edinês e Rosenwald, pelo amor, paciência dedicação e apoio em todo meu período acadêmico.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que me deu a oportunidade de viver para realizar mais este sonho e por todas as dádivas que me são oferecidas diariamente.

Aos meus pais Edinês e Rosenwald, aos quais dedico todas as conquistas da minha vida, e agradeço por todo amor, incentivo e apoio incondicionais. Obrigado por sempre acreditarem em mim e por serem meus maiores incentivadores. À minha irmã Stephanie por toda a torcida e cumplicidade de sempre e por ser a irmã mais incrível do mundo. A vocês três dedico essa conquista.

A todos da minha família, que de alguma forma contribuíram para meu crescimento e me apoiaram e incentivaram quando precisei. Sou grato por tê-los em minha vida. Minha avó Inez, meu tio Edson, minha tia Tania e minha prima Júlia, vocês também fazem parte de minhas conquistas, e sem vocês, passar por tudo isso teria sido impossível.

Ao meu orientador, mestre e amigo José Roberto Bosqueiro (Beto), minha eterna gratidão por toda confiança, pelas inúmeras portas que me foram abertas, conselhos, incentivos, suporte e cuidado durante todos esses anos que estivemos trabalhando no Laboratório de Fisiologia do Pâncreas Endócrino (LAFIPE). O senhor me incentivou e acreditou em meu trabalho, minha sincera admiração e respeito pela pessoa que é e pelo profissional diferenciado, dedicado, íntegro, competente que todos reverenciam. Muito obrigado pela oportunidade de tê-lo como orientador.

Agradeço imensamente a todos os colaboradores que contribuíram de alguma forma com a realização deste trabalho. Em especial ao pessoal do laboratório de Química de Produtos Naturais da Unesp- Bauru. A Juliana e Laura do laboratório de Bioquímica da Usp-Bauru. A Roberta (Ro) do laboratório de doenças não transmissíveis, envelhecimento e exercício físico. Ao Henrique (Sucess) do laboratório de controle do metabolismo Usp-Ribeirão Preto.

Agradeço a professora Heloisa Aparecida Barbosa da Silva Pereira, pela atenção, disponibilidade, leitura, análise crítica, comentários e sugestões que contribuíram para o aperfeiçoamento de minha tese em sua versão final.

Agradeço aos professores Ariane Leite Rozza e Edson Luis Maistro, pela gentileza, prontidão e disponibilidade por terem aceitado participar como banca de minha tese na qualificação e também na defesa. Agradeço também a professora Marília Afonso Rabelo Buzalaf e a professora Cristiane Mengue Feniman Moritz por terem aceitado participar da banca na defesa. Aos quatro, agradeço a prontidão, gentileza, dedicação de tempo e disponibilidade pela revisão da tese, avaliação e pelas sugestões.

Para não correr o risco da injustiça, agradeço a todos os meus amigos que direta ou indiretamente contribuíram de alguma forma com a realização deste trabalho. Muito obrigado pelo companheirismo, amizade, confiança, suporte, incentivo, conversas e momentos de diversão.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro (Código de Financiamento 001) que viabilizou o desenvolvimento desta tese.

A todos, meu muito obrigado!!!

“Deve-se convencer muita gente de que o estudo também é um trabalho, e muito cansativo, com um tirocínio particular próprio, não só intelectual, mas também muscular-nervoso, é um hábito adquirido com esforço, aborrecimento e até mesmo sofrimento.”

Antônio Gramsci

RESUMO

Diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica, caracterizada por hiperglicemia decorrente de defeitos na ação ou secreção de insulina, ou ambos, sendo considerado um enorme problema de saúde no mundo todo. Os atuais tratamentos do DM incluem medicamentos hipoglicemiantes orais e/ou insulinoterapia. Entretanto, possuem muitos efeitos colaterais adversos que diminuem a qualidade de vida do paciente e a resposta por uso prolongado. As plantas medicinais vêm tornando-se alvo de diversas pesquisas científicas para comprovação de suas ações na melhora do quadro diabético e também para o entendimento de seus mecanismos de ação. Com isso, o interesse pela pesquisa com plantas medicinais com ação antidiabética, dentre elas, *Bauhinia holophylla* é cada vez maior. Por meio de estudos fitoquímicos, foram identificados três compostos principais que constituem o extrato e apresentam funções antidiabéticas, que são o p-pinitol, os heterosídeos de flavonoides e o cianoglicosídeo não cianetogênico litospermosídeo. O objetivo do presente trabalho foi avaliar e comparar os efeitos do tratamento por 14 dias com os extratos hidroalcoólico e aquoso na dose de 400 mg/Kg, esse último amplamente utilizado pela população em geral, de *Bauhinia holophylla* em camundongos diabéticos do tipo 1 induzidos por estreptozotocina, na busca de uma alternativa para o tratamento do diabetes. Para isso, foram utilizados camundongos machos Swiss que foram separados em um grupo normoglicêmico e quatro grupos diabéticos. Foram mensurados a glicemia em jejum nos dias 7 e 14, além da ingestão alimentar, hídrica e peso corpóreo mensurados diariamente. No 14º dia, foram analisadas as sensibilidades à glicose, insulina e piruvato. Após os 14 dias de tratamento, os animais foram eutanasiados e tiveram seus órgãos pesados. Foram retirados fragmentos de músculo gastrocnêmio para a quantificação de glicogênio hepático e muscular, e o sangue foi coletado para análise dos parâmetros bioquímicos, como o perfil lipídico e a hepatotoxicidade. Os tratamentos com ambos os extratos se mostraram capazes de aumentar a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina. Houve diminuição da perda de proteínas e da proteólise, assim como da desidratação e, conseqüentemente, diminuição da perda de peso e de massa muscular. O extrato hidroalcoólico também foi o responsável por provocar diminuição da ingestão hídrica e alimentar para valores próximos aos do grupo controle, enquanto o aquoso apenas diminuiu a ingestão alimentar. O tratamento também foi responsável por melhorar o perfil lipídico dos camundongos, diminuindo os níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL, VLDL e aumentando o colesterol HDL, albumina sérica, proteínas totais e o armazenamento de glicogênio hepático. Em suma, os tratamentos controlaram os níveis glicêmicos, bem como apresentaram efeito positivo sobre a massa corporal, das ingestões hídrica e alimentar, dos parâmetros bioquímicos e metabólicos (tolerância à glicose e sensibilidade à insulina), evidenciando, assim, que os extratos foram capazes de melhorar o quadro diabético por apresentarem propriedades. Por fim, foi possível observar que o extrato hidroalcoólico se sobressai em relação ao extrato aquoso.

Palavras-chave: Atividade Biológica, *Bauhinia holophylla*, *Diabetes mellitus*, Fitoterapia, Hipoglicemiante, Pata de Vaca, Plantas Medicinais.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease, characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin action or secretion, or both, and is considered a huge health problem worldwide. Current DM treatments include oral hypoglycemic drugs and/or insulin therapy. However, they have many adverse side effects that decrease the patient's quality of life and response to prolonged use. Medicinal plants have become the target of several scientific researches to prove their actions in improving the diabetic condition and also to understand their mechanisms of action. With this, the interest in research with medicinal plants with antidiabetic action, among them, *Bauhinia holophylla*, is increasing. Through phytochemical studies, three main compounds that constitute the extract and have antidiabetic functions were identified, which are p-pinitol, flavonoid heterosides and the non-cyanetogenic cyanoglycoside lithospermoside. The aim of this study was to evaluate and compare the effects of a 14-day treatment with hydroalcoholic and aqueous extracts at a dose of 400 mg/Kg, the latter widely used by the general population, of *Bauhinia holophylla* in type 1 diabetic mice induced by streptozotocin, in the search for an alternative for the treatment of diabetes. For this, male Swiss mice were used, which were separated into a normoglycemic group and four diabetic groups. Fasting blood glucose was measured on days 7 and 14, in addition to food and water intake and body weight measured daily. On the 14th day, glucose, insulin and pyruvate sensitivities were analyzed. After 14 days of treatment, the animals were euthanized and their organs weighed. Fragments of the gastrocnemius muscle were removed for quantification of hepatic and muscle glycogen, and blood was collected for analysis of biochemical parameters, such as lipid profile and hepatotoxicity. Treatments with both extracts were able to increase glucose tolerance and insulin sensitivity. There was a decrease in protein loss and proteolysis, as well as in dehydration and, consequently, a decrease in weight loss and muscle mass. The hydroalcoholic extract was also responsible for causing a decrease in water and food intake to values close to those of the control group, while the aqueous extract only reduced food intake. The treatment was also responsible for improving the lipid profile of the mice, decreasing the levels of total cholesterol, triglycerides, LDL, VLDL and increasing HDL cholesterol, serum albumin, total proteins and hepatic glycogen storage. In short, the treatments controlled glycemic levels, as well as had a positive effect on body mass, water and food intake, biochemical and metabolic parameters (glucose tolerance and insulin sensitivity), thus showing that the extracts were capable of to improve the diabetic condition due to their properties. Finally, it was possible to observe that the hydroalcoholic extract stands out in relation to the aqueous extract.

Keywords: Biological Activity, *Bauhinia holophylla*, *Diabetes mellitus*, Phytotherapy, Hypoglycemic, Medicinal Plants.

Lista de Ilustrações

Figura 1: Cromatografia líquida de alta eficiência dos extratos hidroalcoólico e aquoso de <i>B. holophylla</i>	26
Figura 2: Glicemia de jejum (mg/dL) de camundongos normoglicêmicos e diabéticos tratados com salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de <i>B. holophylla</i> durante 14 dias	36
Figura 3: Corpos Cetônicos (mmol/L) de camundongos normoglicêmicos e diabéticos tratados com salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de <i>B. holophylla</i> durante 14 dias	37
Figura 4: Ingestão alimentar (g ração/100g peso corpóreo) de camundongos normoglicêmicos e diabéticos tratados com salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de <i>B. holophylla</i> durante 14 dias	38
Figura 5: Ingestão hídrica (mL/animal) de camundongos normoglicêmicos e diabéticos tratados com salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de <i>B. holophylla</i> durante 14 dias	39
Figura 6: Teste de tolerância sensibilidade à insulina de camundongos normoglicêmicos e diabéticos tratados com salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de <i>B. holophylla</i> durante 14 dias	43
Figura 7: KITT (%min) de camundongos normoglicêmicos e diabéticos tratados com salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de <i>B. holophylla</i> durante 14 dias	44
Figura 8: Teste de tolerância à glicose de camundongos normoglicêmicos e diabéticos tratados com salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de <i>B. holophylla</i> durante 14 dias	45
Figura 9: Área sob a curva do decaimento da glicose de camundongos normoglicêmicos e diabéticos tratados com salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de <i>B. holophylla</i> durante 14 dias	45
Figura 10: Teste de tolerância ao piruvato de camundongos normoglicêmicos e diabéticos tratados com salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de <i>B. holophylla</i> durante 14 dias	46
Figura 11: Área sob a curva do decaimento da glicose de camundongos normoglicêmicos e diabéticos tratados com salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de <i>B. holophylla</i> durante 14 dias	47

Figura 12: Glicogênio hepático (mg%) de camundongos normoglicêmicos e diabéticos tratados com salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de *B. holophylla* durante 14 dias 48

Figura 13: Glicogênio muscular (mg%) de camundongos normoglicêmicos e diabéticos tratados com salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de *B. holophylla* durante 14 dias 49

Lista de Tabelas

Tabela 1- Classes de medicamentos adjuvantes no tratamento do diabetes 23

Tabela 2- Efeito da administração de salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de *B. holophylla* sobre o peso dos órgãos de camundongos diabéticos induzidos por estreptozotocina 41

Tabela 3- Efeito da administração de salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de *B. holophylla* sobre o peso corpóreo de camundongos diabéticos induzidos por estreptozotocina 42

Tabela 4- Efeito da administração de salina, insulina, extratos hidroalcoólico ou aquoso de *B. holophylla* sobre os parâmetros bioquímicos de camundongos diabéticos induzidos por estreptozotocina 51

Lista de Abreviaturas e Siglas

ADA	Associação Americana de Diabetes
ATP	Adenosina Trifosfato
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CS	Grupo controle normoglicêmico tratado com salina
DAQ	Grupo diabético tratado com o extrato aquoso de <i>B. holophylla</i> , 400mg/Kg
DHB	Grupo diabético tratado com o extrato hidroalcoólico de <i>B. holophylla</i> , 400mg/Kg
INS	Grupo diabético tratado com insulina
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DMT1	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo1
DMT2	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DS	Grupo diabético tratado com salina
3-mpa	Ácido 3-mercapto-picolínico
ERO	Espécies reativas de oxigênio
Et al.	E outros
Glut2	Transportador de glicose do tipo 2
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
Kg	Quilogramas
KOH	Hidróxido de Potássio
M	Molar
g	Micrograma

μl	Microlitros.
μm	Micrômetro
mM	Millimolar
NaCl	Cloreto de Sódio
NAD	Dinucleótido de nicotinamida e adenina
Na_2SO_4	Sulfato de sódio
nm	Nanômetros
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
RI	Resistência à Insulina
SEM	erro padrão da média
STZ	Estreptozotocina

Sumário

1. Introdução.....	17
1.1 Pâncreas.....	17
1.2 <i>Diabetes Mellitus</i>	18
1.3 Diabetes Experimental	20
1.4 Fitoterapia.....	21
1.5 Gênero <i>Bauhinia</i>	23
1.51 Extratos de <i>Bauhinia holophylla</i>	24
2. Justificativa.....	27
3. Objetivo Geral	28
3.1 Objetivos Específicos	28
4. Material e Método	29
4.1 Obtenção dos Extratos	29
4.2 Animais	29
4.3 Indução ao Diabetes	30
4.4 Tratamento com os Extratos e Insulina	30
4.5 Glicemia em Jejum.....	31
4.6 Corpos Cetônicos	31
4.7 Ingestão Hídrica e Alimentar	31
4.8 Peso Corpóreo	31
4.9 Teste Intraperitoneal de Tolerância à Insulina (IpITT)	31
4.10 Teste Intraperitoneal de Tolerância à Glicose (IpGTT)	32
4.11 Teste Intraperitoneal de Tolerância ao Piruvato (IpPTT).....	32
4.12 Glicogênio Hepático e Muscular.....	32
4.13 Obtenção do Soro	33
4.14 Parâmetros Bioquímicos	33
4.15 Análise Estatística	34
5. Resultados	35
5.1 Glicemia	35
5.2 Corpos Cetônicos	36
5.3 Ingestão Hídrica e Alimentar	38
5.4 Peso dos Órgãos	39
5.5 Peso Corpóreo	41
5.6 IpITT.....	42
5.7 IpGTT	44
5.8 IpPTT	46
5.9 Glicogênio Hepático.....	47
5.10 Glicogênio Muscular	48
5.11 Parâmetros Bioquímicos	49

6. Discussão	52
6.1 Sumarização dos Efeitos do Tratamento com o Extrato Hidroalcoólico de <i>B. holophylla</i>	60
6.1 Sumarização dos Efeitos do Tratamento com o Extrato Aquoso de <i>B. holophylla</i>	61
7. Conclusão	62
8. Referência Bibliográfica	63
9. Anexo	70

7. CONCLUSÃO

Os tratamentos de animais diabéticos induzidos por estreptozotocina com os extratos hidroalcoólico ou aquoso de *B. holophylla* foi capaz de aumentar a sensibilidade à glicose, piruvato e à insulina. Também foram capazes de melhorar e aproximar dos níveis normais, as ingestões hídrica e alimentar, no caso do hidroalcoólico, e apenas alimentar no extrato aquoso. Diminuíram, também, a perda de peso, que é relativamente alta, e uma das principais características do diabetes. Os tratamentos foram responsáveis pelo aumento do nível de glicogênio hepático e reduções na glicemia e dos corpos cetônicos presentes no sangue. Os tratamentos também diminuíram os níveis de triglicérides, colesterol total, LDL, VLDL, e no caso do hidroalcoólico, aumentou o colesterol HDL. Os extratos também podem ter diminuído os danos renais ocasionados pelo diabetes, resultando assim, em normalização na albumina sérica.

Com os resultados obtidos, é possível que o extrato hidroalcoólico possa ser considerado uma opção terapêutica para uma melhora no quadro diabetogênico, assim como o extrato aquoso. Entretanto, o extrato hidroalcoólico apresenta-se mais potente na melhora do quadro diabético, quando comparado com o extrato aquoso.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA – American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of *Diabetes Mellitus*. **Diabetes Care**. v.34, n.1, p. 565-569, 2011.

ADEGHATE, E., et al. Streptozotocin causes pancreatic beta cell failure via early and sustained biochemical and cellular alterations. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**, v. 118, n.10, p. 699–707, 2010.

AITKEN, M. *et al.* Global outlook for medicines through 2018. **IMS Institute for Healthcare Informatics**.p. 1-42, 2014.

AMARAL, A. C. F, et al. Coletânea científica de plantas de uso medicinal. **Cenargen, Rio De Janeiro: FIOCRUZ**, 2005.

ANVISA. Produtos Tradicionais Fitoterápicos passíveis de notificação de acordo com as formulações publicadas no 1º suplemento do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, 2014.

ANVISA. Resolução da diretoria colegiada - RDC N° 26, DE 13 DE MAIO DE 2014. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf

ARVIND, K. et al. Diabetes and coronary artery diseases . **Indian J Med Res**. v.116, p.163-176, 2002.

AZAB, A. D-pinitol- active natural product from carob with notable insulin regulation. **Nutrients**. v. 14, p. 1-17, 2022

BARATA, J. **Terapêuticas alternativas de origem botânica - efeitos adversos e interações medicamentosas**. Lisboa: Lidel edições, 2008.

BAYNES, J.W.; THORPE, S. R. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. **Diabetes**. v.48, n.1, p. 1-9, 1999.

BHARGAVA, S., & Shah, M. B. Evaluation of efficacy of Bombax ceiba extract and its major constituent, mangiferin in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v.18 n.2, p. 311–318, 2021.

BENT, S., M.D., KO, R. e PHARM, D. Commonly Used Herbal Medicines in the United States: A Review. **Am. J. Med**.p.478-485, 2003.

BENNETT, R.A.; PEGG, A.E.; Alkylation of DNA in rat tissues following administration of streptozotocin. **Cancer Res**. v.41.p.2786-2790, 1981.

BOLZÁN, A.D.; BIANCHI, M.S. Genotoxicity of streptozotocin. **Mutat. Res**. v.512.p.121-134, 2002.

BROWN, D.G.; WOBST, H.J.; KAPOOR, A; KENNA, L.A.; NOEL, S. Clinical

development times for innovative drugs. **Nat Rev Drug Discov.** 2021.

CAMAFORTE, N.A. **Avaliação da atividade hipoglicemiante do extrato bruto de baubinia holophylla(steud.) em camundongos diabéticos induzidos por estreptozotocina.** Dissertação de mestrado Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2013.

CAMAFORTE, N. A. D. P., et al . Hypoglycaemic activity of Bauhinia holophylla through GSK3- β inhibition and glycogenesis activation. **Pharmaceutical Biology**, 57(1),p. 269–279, 2019.

CARVALHEIRA, J.B.C.; ZECCHIN, H.G.; SAAD, M.J.A. Vias de sinalização da insulina.**Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v.46.nº4,p.419-425, 2002.

CARVALHO, J.C.T. Fitoterápicos anti-inflamatórios. **Tecmedd**, p.14-20, 2004.

CASELLINI, C. M., et al. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. **Diabetes Technology and Therapeutics**, v.15, n.11, p. 948–953, 2013.

CHANDRASEKARAN, S.;NISHANTHI, R.; PUGALENDI, P. Ameliorating effect of berbamine on hepatic key enzymes of carbohydrate metabolism in hig-fat diet and streptozotocin induced type 2 diabetic rats. **Biomed. Pharmacother.** v.103, p. 539-545, 2018.

COLEMAN, S.K. *et al.* Myostatin inhibition therapy for insulin-deficient type1 diabetes. **Sci Rep.** p.1-9, 2016

COSTA, B. B.; MOREIRA, T. A. Main pathophysiological and clinical aspects presentin type I *Diabetes mellitus* (autoimmune). **Res., Soc. Dev.** v.10, n. 14, p. 1-7, 2021.

DA FONSECA, S. T. D., et al. Flavonoid-Rich Fractions of Bauhinia holophylla Leaves Inhibit Candida albicans Biofilm Formation and Hyphae Growth. **Plants**, v.11, n.14, 2022

DA SILVA, K.L.; CECHINEL FILHO, V. Plantas do gênero Bauhinia: Composição química e potencial farmacológico. **Quim. Nova.** v.25.nº3, p.449-454, 2002.

DA SILVA, M.A.B. et al. Levantamento etnobotânico de plantas utilizadas como anti-hiperlipidêmicas e anorexígenas pela população de Nova Xavantina-MT, Brasil. *Rev. bras. farmacogn.*v.20.nº4.p.549-562, 2010.

DA SILVA, M. et al. Relative importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin. **Diabetologia.** v.43.p.1528-1533, 2000

DINIZ, T.G.; et al. Morfometria das fibras colágeno cardíaco em ratos sadios e diabéticos suplementados com vitamina C. *Pesq. Vet. Bras.* v.31, 2011.

DKA (Ketoacidosis) & Ketones. American Diabetes Association. Disponível em: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/ketoacidosis-dka.html>., 2022.

FALODE, J. A. *Justicia carnea extracts* ameliorated hepatocellular damage in streptozotocin-induced type 1 diabetic male rats via decrease in oxidative stress, inflammation and increasing other risk markers. **Biomarkers**.v, 28, p. 177-189, 2022.

FARESE, R. V. Insulin-sensitive phospholipid signaling systems and glucose transport. Update II. **Exp Biol Med**. v. 226, n. 4, p. 283-295, 2001.

FRANCO, A, S; Krieger J, E. Manual de farmacologia. Barueri, SP: **manole**; 2016

FORBES, J.M.; COOPER, M.E. Mechanisms of diabetic complications. **Physiol Rev**. v.93, p. 137-188, 2013.

GEBEL, E. How to Avoid DKA. **Diabetes Forecast**. Disponível em: <http://www.diabetesforecast.org/2013/mar/how-to-avoid-dka.html?loc=morefrom>, 2022.

HARREITER, J., & RODEN, M. Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 131, p. 6–15, 2019.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 9 th. ed. Geneve:IDF, 2019

JENNINGS, R, et al. *Veterinary histology*. **Ohio State University Libraries**, 2017.

JÚNIOR, J. A. D. S, et al. D-pinitol increases insulin secretion and regulates hepatic lipid metabolism in Msg-obese mice. **An. Acad. Bras. Cienc**. v.94, n.4, 2020.

KARABATAS, L. M., et al. *Early Manifestations in Multiple-low-dose Streptozotocin-induced Diabetes in Mice*.

KÖNING, H. E; LIEBICH, H. G. *Anatomia dos animais domésticos texto e atlas colorido*.**Artmed**. 2016.

LANE, K., & FREEBY, M. Adjunctive therapies in type 1 diabetes mellitus. **Endocrinology, Diabetes and Obesity** v.28, n. 1, p. 8–13, 2021.

LI, W. L.; ZHENG, H. C.; BUKURU, J.; De KIMPE, N. Natural medicines used in the traditional chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. **J. Ethnopharmacol**. v. 92, p. 1-21, 2004.

MARSLIN, G. et al. *Barringtonia acutangula* improves the biochemical parameters in diabetic rats. **Chines Journal of Natural Medicines**, v. 12, n.2, p. 126-130, 2014.

MERZOUK, H.; et al. Time course of changes in serum glucose, insulin, lipids and tissue lipase activities in macrosomic offspring of rats with streptozotocin-induced diabetes.

Clinical Science. v. 98, p. 21–30, 2000.

MOREIRA, T. A; GUNDIM, L. F; MEDEIROS, A. A. Patologias pancreáticas em cães: revisão de literatura. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia Da UNIPAR**, v. 20 n. 2, p. 109–115, 2017.

MUTHEE, J.K. et al. Ethnobotanical study of anthelmintic and other medicinal plants traditionally used in Loitoktok district of Kenya. **J. Ethnopharmacol.** v.135,p.15-21, 2011.

ORAM, R. A., Sims, E. K., & Evans-Molina, C. Beta cells in type 1 diabetes: mass and function; sleeping or dead? **Diabetologia** v.62, n.4, p. 567–577, 2019.

ORDONEZ, P., et al. Insulin sensitivity in streptozotocin-induced diabetic rats treated with different doses of 17B-oestradiol or progesterone. **Experimental physiology.** v.92. p. 241-249, 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of *diabetes mellitus*, 2018.

PALMA, H. E.; et al. Oxidative stress parameters in blood, liver, and kidney of diabetic rats treated with curcumin and/or insulin. **Mol. Cell. Biochem.** v. 386, p. 199-210, 2014.

PESSOA, D. L. R. et al. Farmácia na atenção e assistência à saúde. **Atena.** 2020.

PATEL, D.; KUMAR, R.; LALOO, D.; Hemalatha, S. Natural medicines from plant source used for therapy of diabetes mellitus: An overview of its pharmacological aspects. **Asian. Pac. J. Trop. Dis.**p.239-250, 2012.

PETERSEN, M. C., et al. Regulation of Hepatic Glucose Metabolism in Health and Disease. **Nature Publishing Group**, 2017.

POPOVIĆ, Z., Matić, R., Bojović, S., Stefanović, M., & Vidaković, V. (2016). Ethnobotany and herbal medicine in modern complementary and alternative medicine: An overview of publications in the field of I&C medicine 2001-2013. **Journal of Ethnopharmacology**, p. 181-192, 2016.

RAJAEI, Ziba et al. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of hydroalcoholic extract of *Securigera securidaca* seeds in streptozotocin-induced diabetic rats. **Advanced biomedical research**, v. 4, p. 33, 2015.

REDDY, K. P.; et al. Synthesis of novel triterpenoid (lupeol) derivatives and their in vivo antihyperglycemic and antidyslipidemic activity. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v.19, p. 4463- 4466, 2009.

REDONDO, M. J., Fain, P. R., & Eisenejarth, G. S. (n.d.). *Genetics of Type 1A Diabetes*.

REFARDT, J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: Update. **Clinical**

Endocrinology and Metabolism. v.34, n. 5, 2020.

RERUP, C.C. Drugs producing diabetes through damage of de insulin secreting cells. **Pharmacol.** v.22.nº4.p.485-518,1970.

Ribeiro, D. L., et al. Phytochemical study and evaluation of cytotoxicity, mutagenicity, cell cycle kinetics and gene expression of Bauhinia holophylla (Bong.) Steud. in HepG2 cells in vitro. **Cytotechnology.** n.70, v.2, p. 713-728, 2017.

ROZZA, A. L., et al. Antiulcerogenic activity and toxicity of Bauhinia holophylla hydroalcoholic extract. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2015.

SAID, O. et al. Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank Region. **J. Ethnopharmacol.** v. 83, p. 251-265, 2002.

SALDANHA, L. L., et al. Hypoglycemic active principles from the leaves of Bauhinia holophylla: Comprehensive phytochemical characterization and in vivo activity profile. **PLoS ONE**, 2021.

SAVAGE, D. B.; Semple, R. K. Recent insights into fatty liver, metabolic dyslipidaemia and their links to insulin resistance. **Curr Opin in Lipidol**, v. 21, n. 4, p. 329–336, 2010.

SEFI, M. et al. Centaurium erythraea (Gentianaceae) leaf extract alleviates streptozotocininduced oxidative stress and β -cell damage in rat pâncreas. **Journal of Ethnopharmacology.** v. 135, p. 243–250, 2011.

SELVARAJAH, D., et al. SUDOSCAN: A simple, rapid, and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy. **PLoS ONE**, v. 10, 2015.

SIMONIENE D, et al. Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus and Its Association with Patient's Micro- and Macrovascular Complications, Sex Hormones, and Other Clinical Data. **Diabetes.** v. 11, p.161-74, 2020.

SOARES FILHO, P. J.; et al. Avaliação do glicogênio hepático correlacionado com glicose sérica em ratas castradas sob tratamento com tibolona. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v, 47. n,5. p. 561-568, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. In: Egídio OJ, Oliveira P, SV Junior RMM, editors. São Paulo: Clannad; 2017

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL. Coleta e preparo da amostra biológica. Barueri, SP: Manole. p. 263, 2014.

SPITERI, M.; ATTARD, E.; SERRACINO-INGLOTT, A; Azzopardi, L.M. Compilation of

a herbal medicine formulary for herbal substances in Malta and its usefulness amongst healthcare professionals. **J. Young. Pharm.** v.5, p. 22-25, 2013.

SZKUDELSKI, T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. **Physiol. Res.** v.50,p.536-546, 2001.

TATE, M. et al. Insulin replacement limits progression of diabetic cardiomyopathy in the low-dose streptozotocin-induced diabetic rat. **Diabetes And Vascular Disease Research**, v. 14, n. 5, p.423-433,2017.

TAYE, G. M., et al. In vivo antidiabetic activity evaluation of aqueous and 80% methanolic extracts of leaves of thymus schimperi (Lamiaceae) in alloxan-induced diabetic mice. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p.3205–3212, 2020.

VALLE, I. F. A. Análise do efeito dos flavonóides na resposta glicêmica e insulinêmica: uma revisão de literatura. Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde. Departamento de Nutrição, 2016.

VARALDO, C. As Transaminases AST ou TGO e ALT ou TGP. [S. l.], 2001.

VAREDA, P.M.P. et al. *Myrcia bella* leaf extract presents hypoglycemic activity via PI3k/Akt insulin signaling pathway. **ECAM**. p. 1-10, 2014.

VASCONCELOS, F. et al. Insulin-like effects of *Bauhinia forficata* aqueous extract upon *Tityus serrulatus* scorpion envenoming. **J.Ethnopharmacol**, v. 95, p. 385-392, 2004.

VILHENA, R. O.; et al. Antidiabetic activity of *Musa x paradisiaca* extracts in streptozotocin-induced diabetic rats and chemical characterization by HPLC-DAD-MS. **J. Ethnopharmacol**. v. 254, p. 1-6, 2020.

VINIK, A. I., et al. The new age of sudomotor function testing: A sensitive and specific biomarker for diagnosis, estimation of severity, monitoring progression and regression in response to intervention. **Frontiers in Endocrinology**. v. 6, 2015.

VOLPATO, G. T. et al. Revisão de plantas brasileiras com comprovado efeito hipoglicemiante no controle do Diabetes mellitus. **Rev. Bras. Pl. Med.** v. 4, p.35-45, 2002.

WATANABE B, T. et al. Avaliação do perfil bioquímico, hematológico e imunológico em pacientes com diagnóstico recente para-HIV de um Centro de Referência em Santarém, Pará, Brasil. **Rev Med.** V. 101, p. 1-9, 2022.

WILCOX, G. Insulin and Insulin Resistance. **Clin Biochem Rev.** v. 26, n.2, p.19-39, 2005.

WILLIAMSON, G. Possible effects of dietary polyphenols on sugar absorption and digestion. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 57, n. 13, p. 48–57, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Report on Diabetes. world Heal Organ [Internet]. 2016;1–88. Available from:

http://www.who.int/about/licensing/%5Cnhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf

YAN, F. et al. Mulberry anthocyanin extract regulates glucose metabolism by promotion of glycogen synthesis and reduction of gluconeogenesis in human HepG cells. **Food Funct.** p. 1-9, 2015.

ZHAO, C. et al. Serum and urine metabolomics reveal potential biomarkers of T2DM patients with nephropathy. *Rev. Annals of Translational Medicine*. vol. 8, n. 5, 2020.

ZHANG, J. et al. Quality of herbal medicines: Challenges and solutions. **Complement. Ther. Med.** v.20.p.100-106, 2012.