

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 08/01/2028.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Julio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

Identificação de compostos bioativos de extrato de *Eugenia
brasiliensis* Lam. e avaliação de efeitos antidiabético *in vitro*.

MARIA LUISA GONÇALVES AGNEIS

BOTUCATU – SP
2025

Identificação de compostos bioativos de extrato de *Eugenia
brasiliensis* Lam. e avaliação de efeitos antidiabético *in vitro*.

MARIA LUISA GONÇALVES AGNEIS

PROF. DR. FÁBIO RODRIGUES FERREIRA SEIVA

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título
de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia
Geral e Aplicada, Área de concentração Biomoléculas:
Estrutura e Função.

Prof. Dr. Fábio Rodrigues Ferreira Seiva

A271i Agneis, Maria Luisa Gonçalves
Identificação de compostos bioativos de extrato de *Eugenia brasiliensis* Lam. e avaliação de efeitos antidiabético in vitro / Maria Luisa Gonçalves Agneis. -- Botucatu, 2026
78 p. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara,

Orientador: Fábio Rodrigues Ferreira Seiva

1. Grumixama. 2. Resistência à insulina. 3. Glicólise. I. Título.

Impacto potencial desta pesquisa

Título da dissertação: Identificação de compostos bioativos de extrato de *Eugenia brasiliensis* Lam. e avaliação de efeitos antidiabético in vitro.

Impacto científico, social e econômico: A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresenta aumento constante na sua incidência, tornando necessário a busca por alternativas complementares de prevenção e tratamento. Este trabalho contribui ao investigar a caracterização fitoquímica e capacidade antioxidante dos frutos e folhas de *Eugenia brasiliensis* (grumixama), uma planta nativa brasileira ainda pouco explorada cientificamente, além de avaliar os efeitos antidiabéticos do extrato da folha. O estudo reforça o potencial da biodiversidade nacional como fonte de compostos bioativos relevantes para doenças crônicas, ampliando o conhecimento sobre espécies da Mata Atlântica. Além disso, ao valorizar uma planta nativa, o trabalho pode estimular cadeias produtivas locais, gerar oportunidades para pequenos produtores e incentivar o manejo sustentável. Assim, esse estudo apresenta potencial impacto científico, econômico e social ao integrar inovação em saúde, conservação da biodiversidade e valorização de recursos vegetais brasileiros.

Potential Impact of This Research

Dissertation Title: Identification of bioactive compounds from *Eugenia brasiliensis* Lam. extract and evaluation of in vitro antidiabetic effects.

Scientific, Social, and Economic Impact: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) shows a constant increase in incidence, making the search for complementary alternatives for prevention and treatment necessary. This study contributes by investigating the phytochemical characterization and antioxidant capacity of the fruits and leaves of *Eugenia brasiliensis* (grumixama), a Brazilian native plant that remains underexplored scientifically, as well as by evaluating the antidiabetic effects of the leaf extract. The study highlights the potential of national biodiversity as a source of bioactive compounds relevant to chronic diseases, expanding knowledge about species from the Atlantic Forest. Furthermore, by valuing a native plant, this research may stimulate local productive chains, create opportunities for small producers, and encourage sustainable management practices. Thus, this dissertation presents scientific, economic, and social impact by integrating health innovation, biodiversity conservation, and the valorization of Brazilian plant resources.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MARIA LUISA GONÇALVES AGNEIS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA GERAL E APLICADA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 08 dias do mês de janeiro de 2026, às 9h, no(a) Sala da pós-graduação - IBB, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MARIA LUISA GONÇALVES AGNEIS, intitulada "Identificação de compostos bioativos de extrato de *Eugenia brasiliensis* Lam. e avaliação de efeitos antidiabético". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. FÁBIO RODRIGUES FERREIRA SEIVA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Química e Bioquímica / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB, Prof. Dr. LUIZ GUSTAVO DE ALMEIDA CHUFFA (Participação Presencial) do(a) Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB, Prof. Associado JURANDIR FERNANDO COMAR (Participação Virtual) do(a) Departamento de Bioquímica / Universidade Estadual de Maringá (UEM), Após a exposição pela mestrande e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. FÁBIO RODRIGUES FERREIRA SEIVA

Agradecimentos

À Universidade Estadual Paulista e ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, à coordenação, corpo docente e funcionários, pela oportunidade de cursar um programa de pós-graduação de excelência.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de fomento.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fábio Seiva, pelo convite, oportunidade e confiança de realizar essa pesquisa sob sua orientação e pelo apoio e suporte nesses últimos anos. Seus ensinamentos me fizeram crescer no âmbito profissional e pessoal.

À Prof. Dr. Clelia Akiko Hiruma Lima, membra da banca de qualificação, ao Prof. Dr. Jurandir Fernando Comar, membro das bancas de qualificação e defesa, ao Prof. Dr. Luiz Gustavo de Almeida Chuffa, membro da banca de defesa, pelas contribuições enriquecedoras ao trabalho.

Ao Prof. Dr. Vitor Augusto dos Santos Garcia pela contribuição da caracterização dos extratos.

Ao Prof. Dr. William Fernando Zambuzzi por disponibilizar o seu laboratório para realização desta pesquisa.

À professora Fernanda Mani pelo acolhimento e confiança.

À Me. Letycia Netto, pela disponibilidade de realizar as análises de expressão de proteínas e a Profa. Bertha Furlan Polegato por disponibilizar os recursos necessários.

Ao corpo docente, funcionários e pós-graduandos do Departamento de Química e Bioquímica por terem me acolhido de maneira excepcional.

Ao sítio do Bello (Município de Paraibuna- SP) pela doação das folhas e frutos de *Eugenia brasiliensis*. Ao Sérgio Mitsuo Ishicava e ao Carlos Alberto da Silva Filho, pela atenção e disponibilidade.

Aos meus pais, Ana Maria e Vilarino, por nunca me deixarem desistir dos meus sonhos e sempre me impulsionarem a seguir em frente, mesmo que, para isso, eu tenha que ficar longe, sem vocês nada disso seria possível. Dona Ana, a senhora é um símbolo de força e esperteza. A minha querida irmã, Maria Cristina, por se fazer presente em todos os momentos, pelas visitas, pelas ligações atendidas em momentos de desespero, alegrias e conquistas e até mesmo de tédio, esse trabalho também é seu. Aos meus sobrinhos, Davi, Teresa e Augusto, isso é por

vocês. Aos meus irmãos, Paulo e Thiago por todo apoio. Ao meu cunhado Pedro, por ter vibrado todas as minhas conquistas comigo, meu muito obrigada.

Ao meu amigo, vizinho de porta, companheiro de laboratório, Matheus Ribas, por toda ajuda, companheirismo e amizade, você foi essencial nesses dois anos, obrigada por sempre me ouvir a apoiar as minhas loucuras.

A Milena Cremer, uma grande amiga que a jornada acadêmica me deu, obrigada por me motivar a entrar na pós-graduação e seguir sempre em frente, agradeço por toda a paciência, risadas e aprendizado durante esse período e acima de tudo pela amizade construída.

Pelas novas amizades realizadas, a Amanda, Matheus Luquirini, Marcos, Erika, Karol, Maria Eduarda, Ana Livia, Georgia, Lucas Garcia, vocês foram presentes ilustres na minha vida e fizeram a diferença. Agradeço aqueles que permaneceram, mesmo com a distância e a rotina corrida, Maria Beatriz, Aline, Bruna, Fabiola, Vanessa, Rodrigo, Luiz Fernando, Luís Daniel, vocês fazem parte dessa trajetória.

À todas as mulheres que vieram antes de mim e que, com coragem, dedicação e resistência, conquistaram seus espaços na ciência.

Aqueles de alguma forma se fizeram presentes nessa etapa e colaboraram para essa conquista, meu muito obrigada!



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Botucatu



**“Não há limites para o que nós, como
mulheres, podemos conquistar”**

Michelle Obama

RESUMO

O diabetes mellitus, doença crônica não transmissível (DCNT) que afeta milhares de pessoas, é considerado um problema global de saúde pública e que se caracteriza por hiperglicemia crônica. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a síndrome endócrina mais prevalente, é causada por resistência à insulina e disfunção das células beta-pancreáticas, podendo evoluir para complicações em diferentes tecidos, entre eles, os tecidos hepático e adiposo. O desenvolvimento de DM2 está intimamente associado à obesidade e à doença hepática gordurosa metabólica. Modelos *in vitro* e *in vivo* são explorados para investigar possíveis tratamentos e avaliar as alterações no metabolismo celular causadas pelo DM2. Diante do número crescente de casos de DM2 somado à relativa baixa eficácia dos tratamentos atualmente disponíveis, a busca por terapias adjuvantes e complementares se faz necessária. O uso de fitoterápicos para o tratamento de distintas DCNTs já vem sendo experimentado há décadas. A *Eugenia brasiliensis* Lam. (grumixama) é uma espécie nativa do Brasil rica em compostos bioativos, com propriedades principalmente antioxidantes e anti-inflamatórias. Este estudo avaliou os efeitos dos extratos hidroalcóolicos de frutos e folhas de *E. brasiliensis* e a sua possível sinergia com o fármaco metformina sobre a linhagem celular HepG2 induzida a resistência à insulina. A partir dos frutos e das folhas da grumixama foram elaborados extratos hidroalcóolicos cuja composição polifenólica e de aminas biogênicas foi identificada, bem como as capacidades antioxidantes através do ensaio de DPPH, ABTS e FRAP foram mensuradas. *In vitro*, foi testada a citotoxicidade do extrato foliar e seus efeitos sobre metabolismo glicolítico e proteção antioxidante por meio da quantificação da expressão gênica e atividade enzimática, em células HepG2 induzidas à resistência à insulina. O extrato foliar de grumixama apresentou maiores concentrações de polifenóis e flavonoides, 3,2 e 8 vezes respectivamente, assim como maior capacidade antioxidante em comparação com o extrato do fruto. No ensaio de DPPH o extrato foliar apresentou uma IC₅₀ de 59,65µg/ml e o fruto de 671,1µg/ml. A resistência à insulina provocou alterações na via de sinalização de PI3K/AKT e nas principais enzimas relacionadas a glicólise, bem como diminuição da expressão de enzimas antioxidantes. O extrato de foliar de grumixama apresentou efeitos citotóxicos a partir de 50µg/ml. O extrato foliar não reverteu do quadro de resistência à insulina e o co-tratamento do extrato com metformina induziu diferentes respostas daquelas provocadas pelo tratamento isolado com o fármaco. O extrato foliar de grumixama apresentou maiores concentrações de compostos bioativos, como catequina, rutina e resveratrol. Quando utilizado em co-tratamento com a metformina o extrato foliar apresentou efeito sinérgico, aumentando a expressão gênica das enzimas da via glicolítica em células induzidas a resistência à insulina e por isso pode ser uma alternativa terapêutica complementar a ser introduzida no tratamento do DM2.

Palavras chaves: grumixama; resistência à insulina; glicólise.

ABSTRACT

Diabetes mellitus, a chronic non-communicable disease (NCD) that affects thousands of people, is considered a global public health problem and is characterized by chronic hyperglycemia. Type 2 diabetes mellitus (T2DM), the most prevalent endocrine syndrome, is caused by insulin resistance and pancreatic beta-cell dysfunction and may progress to complications in different tissues, including hepatic and adipose tissues. The development of T2DM is closely associated with obesity and metabolic-associated fatty liver disease. In vitro and in vivo models are explored to investigate potential treatments and to assess changes in cellular metabolism caused by T2DM. Given the increasing number of T2DM cases combined with the relatively low efficacy of currently available treatments, the search for adjuvant and complementary therapies is necessary. The use of herbal medicines for the treatment of different NCDs has been investigated for decades. *Eugenia brasiliensis* Lam. (grumixama) is a species native to Brazil, rich in bioactive compounds, mainly with antioxidant and anti-inflammatory properties. This study evaluated the effects of hydroalcoholic extracts from fruits and leaves of *E. brasiliensis* and their possible synergy with the drug Metformin on insulin-resistant HepG2 cells. Hydroalcoholic extracts were prepared from grumixama fruits and leaves, and their polyphenolic and biogenic amine composition was identified. Antioxidant capacity was measured using DPPH, ABTS, and FRAP assays. In vitro, the cytotoxicity of the leaf extract and its effects on glycolytic metabolism and antioxidant protection were evaluated through gene expression quantification and enzymatic activity analysis in insulin-resistant HepG2 cells. The grumixama leaf extract showed higher concentrations of polyphenols and flavonoid 3.2- and 8-fold higher, respectively as well as greater antioxidant capacity compared to the fruit extract. In the DPPH assay, the leaf extract presented an IC_{50} of 59.65 $\mu\text{g/mL}$, while the fruit extract showed an IC_{50} of 671.1 $\mu\text{g/mL}$. Insulin resistance caused alterations in the PI3K/AKT signaling pathway and in key enzymes related to glycolysis, as well as decreased expression of antioxidant enzymes. The grumixama leaf extract showed cytotoxic effects starting at 50 $\mu\text{g/mL}$. The leaf extract alone did not reverse insulin resistance; however, co-treatment with metformin induced different responses compared to treatment with the drug alone. The leaf extract contained higher concentrations of bioactive compounds such as catechin, rutin, and resveratrol. When used in co-treatment with metformin, the leaf extract demonstrated a synergistic effect by increasing the gene expression of glycolytic pathway enzymes in insulin-resistant cells, suggesting that it may represent a complementary therapeutic alternative for T2DM treatment.

Keywords: grumixama; insulin resistance; glycolysis.

Prólogo

A realização da presente dissertação possibilitou que, além do projeto apresentado, eu realizasse atividades complementares de divulgação e difusão científica que enriqueceram minha formação científica, acadêmica e pessoal como aluna no período.

Atividades desenvolvidas durante o mestrado

Participação em eventos científicos

- 54th Annual Meeting of the Brazilian Society of Biochemistry and Molecular Biology (SBBq). Águas de Lindóia-SP, 2025
- X WORKBIOTECH: Workshop da pós-graduação em biotecnologia. Instituto de Biociências, UNESP, Botucatu-SP, 2025.
- Simpósio Anual do Programa de Pós Graduação em Biologia Geral e Aplicada. Instituto de Biociências, UNESP, Botucatu, 2024.
- XIII Congresso de Biociências (Congrebio). Instituto de Biociências, UNESP, Botucatu-SP, 2024.

Trabalhos apresentados

- OLIVEIRA, ÉRIKA NOVAIS ; **AGNEIS, M. L. G.** ; DAS NEVES, KAROLINY ALVES ; ALMEIDA, M. R. ; SEIVA, F. R. ; AGNEIS, Maria Luisa. G. . Caracterização Fitoquímica e capacidade antioxidante de extratos de folha, fruto e semente de grumixama (*Eugenia brasiliensis*). 2025. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- CAPUTO, W. L. ; ALMEIDA, M. R. ; **AGNEIS, M. L. G.** ; SZMARUK, J. ; GARCIA, V. A. S. ; SEIVA, F. R. . Phenolic composition, antioxidant activity and cytotoxicity of *Pyrostegia venusta* extracts: insights into molecular interactions and bioactivity. 2025. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- CAPUTO, WESLEY LADEIRA ; **AGNEIS, M. L. G.** ; ALMEIDA, M. R. ; SOUZA, M. C. ; FERNANDES, C. J. C. ; ALMEIDA, G. S. ; CESARIO, R. C. ; DAS NEVES, KAROLINY ALVES ; OLIVEIRA, ÉRIKA NOVAIS ; SEIVA, F. R. . Melatonin and Cisplatin differentially modulate the expression of genes associated with energy metabolism in hepatocellular carcinoma cells. 2025. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- GARCIA, V. A. S. ; **AGNEIS, M. L. G.** ; SEIVA, F. R. ; TORQUATO, I. F. M. ; COSTA, R. V. L. ; VEIGA-SANTOS, PRICILA ; MENEGAES, J. F. . Potencial do Lambari Roxo para as indústrias alimentícias e farmacêutica: Análises nutricional e de citotoxicidade. 2025. (Apresentação de Trabalho/Seminário).
- **AGNEIS, M. L. G.** ; SOUZA, M. C. ; ALMEIDA, M. R. ; OLIVEIRA, ÉRIKA NOVAIS ; CAPUTO, W. L. ; SEIVA, F. R. . Antioxidant properties and cytotoxicity of Grumixama (*Eugenia brasiliensis*) fruit and leaf extracts. 2025. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- DAS NEVES, KAROLINY ALVES ; ALMEIDA, M. R. ; SOUZA, M. C. ; **AGNEIS, MARIA LUISA G.** ; CAPUTO, W. L. ; CESARIO, R. C. ; SEIVA, F. R. . AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE, CITOTÓXICA E ANTIMIGRATÓRIA DE EXTRATOS HIDROALCOÓLICOS DE *SYZYGium CUMINI* EM CÉLULAS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR. 2025. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

- CESARIO, R. C. ; TONON, K. S. ; SIMAO, V. A. ; **AGNEIS, MARIA LUISA GONÇALVES** ; BRITO, S. N. S. ; CAPUTO, W. L. ; SEIVA, FÁBIO R. F. ; ZUCCARI, D. A. P. C. ; CHUFFA, LUIZ GUSTAVO DE ALMEIDA . Role of melatonin in suppressing tumor progression in MCF-7 and MDA-MB-468 breast carcinoma cell lines. 2025. (Apresentação de Trabalho/Congresso)
- FEDATO, B. N. ; SANTOS, J. S. P. ; RECHSTEINER, M. S. ; GARCIA, V. A. S. ; **AGNEIS, MARIA LUISA G.** ; SEIVA, F. R. . COMPOSIÇÃO CENTESIMAL E CITOTOXICIDADE DO LAMBARI-ROXO (Tradescantia zebrina).. 2025. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
- **AGNEIS, MARIA LUISA G.**; SOUZA, M. C. ; ALMEIDA, M. R. ; OLIVEIRA, ÉRIKA NOVAIS ; CAPUTO, W. L. ; SEIVA, F. R. . Extrato da folha de Eugenia brasiliensis estimula β -oxidação e modula o metabolismo glicolítico em células HepG2 resistentes à insulina. 2025. (Apresentação de Trabalho/Outra).
- FILHO, MARCOS VILAS BOAS ; **AGNEIS, MARIA LUISA G.** ; DE SOUZA, MILENA CREMER ; PEDROSA, VALBER A. . Análise Eletroquímica de Melatonina com Eletrodo de Diamante Dopado com Boro: Aplicações em tecidos Biológicos e Amostras Comerciais. 2025. (Apresentação de Trabalho/Outra).
- DAS NEVES, KAROLINY ALVES ; DE SOUZA, MILENA CREMER ; **AGNEIS, MARIA LUISA G.** ; ALMEIDA, M. R. ; CAPUTO, W. L. ; SEIVA, F. R. . EFEITOS DA MELATONINA SOBRE O METABOLISMO MITOCONDRIAL HEPÁTICO DE RATOS WISTAR PRÉ-DIABÉTICOS. 2025. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- OLIVEIRA, ÉRIKA NOVAIS ; **AGNEIS, MARIA LUISA G.** ; SOUZA, M. C. ; CAPUTO, W. L. ; SEIVA, F. R. . Efeitos in vitro do extrato foliar de Eugenia brasiliensis sobre a via de sinalização do NF- κ B em células HepG2 resistentes à insulina. 2025. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- ALMEIDA, M. R. ; **AGNEIS, M. L. G.** ; SOUZA, M. C. ; DAS NEVES, KAROLINY ALVES ; CAPUTO, WESLEY LADEIRA ; SEIVA, F. R. . Characterization of bioactive compounds and antioxidant properties in extracts from different organs of Syzygium cumini. 2025. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- **AGNEIS, M. L. G.**. Identificação de compostos bioativos de extrato Eugenia brasiliensis e efeitos antidiabético in vitro. 2024. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
- **AGNEIS, M. L. G.**; ALMEIDA, M. R. ; CAPUTO, W. L. ; SEIVA, F. R. . Associação de dieta rica em sacarose e estreptozotocina altera o perfil lipídico e causa intolerância à glicose em ratos Wistar machos. 2024. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- ALMEIDA, M. R. ; BERTINI, L. ; **AGNEIS, M. L. G.** ; SOUZA, M. C. ; CESARIO, R. C. ; CAPUTO, W. L. ; SEIVA, F. R. . Extrator de Pyrostegia venusta (Ker Gawl.) Miers apresentam capacidade antioxidante e aumentam a viabilidade de células HaCaT. 2024. (Apresentação de Trabalho/Congresso)
- SOUZA, M. C. ; **AGNEIS, M. L. G.** ; ALMEIDA, M. R. ; BERTINI, L. ; FELTRAN, G. S. ; SEIVA, F. R. . Melatonina modula o metabolismo energético de ratos Wistar intolerantes a glicose. 2024. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- FELICIO, M. ; **AGNEIS, M. L. G.** ; ALMEIDA, M. R. ; SEIVA, F. R. ; CAPUTO, W. L. ; GARCIA, V. A. S. . Caracterização e quantificação do potencial antioxidante de distintos extratos de Syzygium cumini. 2024. (Apresentação de Trabalho/Congresso)
- FELICIO, M. ; SEIVA, F. R. ; **AGNEIS, M. L. G.** ; ALMEIDA, M. R. ; CAPUTO, W. L. ; SANTANA, N. S. ; GARCIA, V. A. S. . Identificação dos Conteúdos de Melatonina e Aminas Biogênicas em Extrato de Syzygium Cumini e Avaliação de

Potencial Citotóxico em Células de Hepatocarcinoma. 2024. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

- SANTANA, N. S. ; SEIVA, F. R. ; CAPUTO, W. L. ; **AGNEIS, M. L. G.** ; ALMEIDA, M. R. ; FELICIO, M. . Metabolismo Glicolítico e do Lactato em Células de Hepatocarcinoma Celular Tratadas com Melatonina. 2024. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
- **AGNEIS, M. L. G.**. Ensaio de citotoxicidade: Preparação de extratos vegetais. 2024. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
- SANTOS, J. S. P. ; FEDATO, B. N. ; RECHSTEINER, M. S. ; ARAUJO, F. M. S. ; **AGNEIS, M. L. G.** ; SEIVA, F. R. ; VEIGA-SANTOS, PRICILA ; MENEGAES, J. F. ; GARCIA, V. A. S. . Evaluation of the cytotoxicity of Lambari Roxo (*Tradescantia zebrina*). 2024. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).

Menções honrosas

- Apresentação de pôster- 3º lugar, XXIV JONUB - Jornada de Nutrição da UNESP de Botucatu, Instituto de Biotecnologia, UNESP, Botucatu- SP, 2025.
- Apresentação de pôster - 3º lugar - XIII Congresso de Biotecnologia (Congrebio), Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biotecnologia, UNESP, Botucatu-SP, 2024.
- Apresentação de pôster- Melhor trabalho, o XIII Congresso de Biotecnologia (Congrebio), Universidade Estadual Paulista - Instituto de Biotecnologia, Botucatu- SP, 2024

Artigos

- DE SOUZA, MILENA CREMER ; **AGNEIS, MARIA LUISA GONÇALVES** ; DAS NEVES, KAROLINY ALVES ; DE ALMEIDA, MATHEUS RIBAS ; FELTRAN, GEÓRGIA DA SILVA ; SOUZA CRUZ, ELLEN MAYARA ; SCHOFFEN, JOÃO PAULO FERREIRA ; CHUFFA, LUIZ GUSTAVO DE ALMEIDA ; SEIVA, FÁBIO RODRIGUES FERREIRA . Melatonin Improves Lipid Homeostasis, Mitochondrial Biogenesis, and Antioxidant Defenses in the Liver of Prediabetic Rats. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, v. 26, p. 4652, 2025.
- DE FREITAS PEREIRA, TIAGO ; DE CARVALHO, ROSEMARY APARECIDA ; YOSHIDA, CRISTIANA MARIA PEDROSO ; DOS SANTOS GARCIA, RODRIGO HENRIQUE ; VEIGA-SANTOS, PRICILA ; **AGNEIS, MARIA LUISA GONÇALVES** ; SEIVA, FÁBIO RODRIGUES FERREIRA ; MARTELLI, SILVIA MARIA ; VILELA, DANIELLE MARQUES ; GARCIA, VITOR AUGUSTO DOS SANTOS . Production and characterization of ora-pro-nóbis and agar-agar based edible leathers (Snack-films): a new plant-based food option. JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, v. 102, p. 101936, 2025.
- FILHO, MARCOS VILAS BOAS ; **AGNEIS, MARIA LUISA GONÇALVES** ; DE SOUZA, MILENA CREMER ; SEIVA, FÁBIO RODRIGUES FERREIRA ; PEDROSA, VALBER A. . Rapid and sensitive electrochemical detection of melatonin in complex biological matrices. JOURNAL OF APPLIED ELECTROCHEMISTRY, v. 55, p. 1-10, 2025.
- DIAS, STHEFANY LORENA GEMAQUE ; RASPE, DJÉSSICA TATIANE ; JÚNIOR, OSCAR DE OLIVEIRA SANTOS ; **AGNEIS, MARIA LUISA GONÇALVES** ; SEIVA, FÁBIO RODRIGUES FERREIRA ; GARCIA, VITOR

AUGUSTO DOS SANTOS ; CARDOZO-FILHO, LÚCIO ; SILVA, CAMILA DA .
Ethanollic Extract of Stachys byzantina Leaf: Optimization of Ultrasonic Probe-Assisted
Extraction and Characterization. PLANTS, v. 14, p. 3636, 2025.
DE SOUZA, MILENA CREMER ; BERTINI, LETÍCIA ; SZMARUK, JULIA
ESTRELLA ; DE ALMEIDA, MATHEUS RIBAS ; **AGNEIS, MARIA LUISA G.** ;
CESÁRIO, ROBERTA CARVALHO ; CAPUTO, WESLEY LADEIRA ; DA COSTA,
CHRISTIANE LUCIANA ; GARCIA, VITOR AUGUSTO DOS SANTOS ; SEIVA,
FÁBIO R. F. . Effect of Drying Methods on Bioactivity of Pyrostegia venusta Extracts:
Antioxidant Assays, Cytotoxicity, and Computational Approaches.
PHARMACEUTICALS, v. 18, p. 1315, 2025.

- SEIVA, FÁBIO RODRIGUES FERREIRA; **AGNEIS, MARIA LUISA GONÇALVES** ; DE ALMEIDA, MATHEUS RIBAS ; CAPUTO, WESLEY LADEIRA ; DE SOUZA, MILENA CREMER ; DAS NEVES, KAROLINY ALVES ; OLIVEIRA, ÉRIKA NOVAIS ; JUSTULIN, LUIS ANTÔNIO ; CHUFFA, LUIZ GUSTAVO DE ALMEIDA . In Silico Analysis of Non-Conventional Oxidative Stress-Related Enzymes and Their Potential Relationship with Carcinogenesis. ANTIOXIDANTS, v. 13, p. 1279, 2024.

Disciplinas cursadas

- Biologia Celular
- Noções Básicas e Aplicações da Bioinformática
- Tópicos Especiais em Biologia Geral e Aplicada
- Análises Estatísticas no R e suas Aplicações nas Diversas Áreas de Conhecimento
- Fundamentos sobre Ética e Prática na Experimentação Animal
- Microscopia Eletrônica e Ultraestrutura Celular
- Tópicos Especiais em Biossegurança
- O cientista e o professor universitário

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Relação dos principais fatores de risco com o desenvolvimento de DCNTs.

Figura 2: Mapa da prevalência estimada de DM em adultos

Figura 3: Papel da sinalização da insulina no fígado

Figura 4: Alterações no equilíbrio redox

Lista de abreviações

AGE- Produtos finais de glicação avançada
AGL- Ácido Graxo Livre
AKT- Serina-treonina quinase
AMP – Proteína quinase ativada
AMPK- Proteína Quinase Ativada
AS160-Substrato de 160 kDa
ATP- Adenosina trifosfato
AVC- Acidente vascular cerebral
 Ca^{2+} - Íon de Cálcio
CAT- Catalase
Cdk11- Treonilcarbamoyl-adenosina TRNA metiltransferase
CoA- Coenzima A
DAC - Doença arterial coronariana
DAG- Diacilglicerol
DCNT – Doença crônica não transmissível
DHGM- Doença hepática gordurosa metabólica
DM – Diabetes Mellitus
DM1- Diabetes Mellitus do tipo 1
DM2- Diabetes Mellitus do tipo 2
DMG – Diabetes Mellitus Gestacional
DNA – Ácido desoxirribonucleico
ERRO – espécie reativa de oxigênio
 FADH_2 - Dinucleotídeo de flavina e adenina reduzido
FOXO1 - Fator de transcrição proteína da caixa Forkhead
G6Pase- Glucose 6- fosfatase
GAD- Ácido glutâmico carboxilase
GCK – Glucoquinase
GH – Hormônio de crescimento
GKRP - Proteína regulatória da glucocinase
GLP1R – Glucagon- Like Peptide- 1 Receptor

GLUT- Transportador de glicose

GLUT2 - Transportador de glicose do tipo 2

GLUT4- Transportador de glicose do tipo 4

GRB10 - Proteína 10 ligada ao receptor do fator de crescimento

GS- Glicogênio sintase

GSH- Glutathione reduzida

GSK3 - Glicogênio sintase quinase 3

GST- Glutathione-S-transferase

GTP – Trifosfato de guanosina

H₂O- Água

HbA1c- Hemoglobina glicada

HK – Hexoquinase

IDF – Federação internacional de diabetes

IGF1 - Fator de crescimento semelhante a insulina

IL-6 – Interleucina 6

INSR- Receptor de insulina

IR1- Receptor de insulina do tipo 1

IR2- Receptor de insulina do tipo 2

JNK1- c-Jun N-terminal kinase 1

K⁺ - Íon de Potássio

LADA- em inglês Slowly evolving immune-mediated diabetes

LDH – Lactato desidrogenase

MAPK - Proteína quinase ativada por mitógeno

MDA – Malondialdeído

MODY- em inglês Mature onset diabetes of Young

mTORC1- Complexo 1 da proteína alvo da rapamicina em mamíferos

NAD⁺ - Forma oxidada do NADH

NADH – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo

NADPH - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo fosfato

NFK-B – Fator nuclear kappa B

NRF2 - Fator Nuclear Eritroide 2 Relacionado ao Fator 2

p-AKT- Serina-treonina quinase fosforilada

PCK1- Fosfoenolpiruvato carboxiquinase

PEP- Fosfoenolpiruvato

PFK-1 – Fosfofrutoquinase-1

PI3K- Fosfoinosítido 3-quinase

PiDH- Complexo piruvato desidrogenase

PK- Piruvato quinase

PKC- Proteína quinase C

PPAR- γ - Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma gama

PTPN1- Proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 1

RAGE – Preceptores dos produtos finais de glicação avançada

RI – Resistência à insulina

SGLT2 - Cotransportador de sódio-glicose 2

SOD- Superóxido dismutase

SREBP-1c - Proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1c

TNF α - fator de necrose tumoral α

TOTG – Teste de tolerância oral à glicose

TSC1- Complexo de Esclerose Tuberosa, Subunidade 1

TSC2: Complexo de Esclerose Tuberosa, Subunidade 2

UDP-GlcNAc - UDP-N-acetilglucosamina

α - Alfa

β - Beta

γ - Gama

μ - Micro

Sumário

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
1.1 Doenças crônicas não transmissíveis: epidemiologia, características gerais e principais tipos	20
1.2 Aspectos gerais do Diabetes Mellitus	21
1.3 Diabetes mellitus tipo 2: epidemiologia, principais características e fatores de risco	24
1.4 Mecanismos de regulação da glicose hepática	26
1.5 Mecanismos de ação da insulina em condições normais.....	27
1.6 Impactos da resistência à insulina na homeostase da glicose	29
1.7 Tratamentos tradicionais do DM2	33
1.8 Fitoterápicos como alternativa de tratamento	34
2. JUSTIFICATIVA.....	37
3. OBJETIVOS	38
3.1 Objetivos gerais	38
3.2 Objetivos específicos.....	38
4. PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....	44
5 CONCLUSÃO GERAL.....	78

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 Doenças crônicas não transmissíveis: epidemiologia, características gerais e principais tipos

De acordo com a *World Health Organization* (2025) as doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) representam, no cenário global, a principal causa de morbimortalidade na população e são consideradas um dos maiores desafios para a saúde pública, superando, inclusive, as doenças infecciosas. Dentre as DCNTs mais comuns destacam-se as doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, neoplasias, obesidade, doenças neurodegenerativas, síndrome metabólica, insuficiência renal e doenças hepáticas (**Figura 1**) (Gu, Guan e Meng, 2023). No ano de 2021, o número de óbitos por algum tipo de DCNT foi de 43 milhões, representando 75% das mortes globais não relacionadas à pandemia de COVID-19. Dentre as DCNTs, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 19 milhões de mortes, seguidas por câncer (10 milhões), doenças respiratórias crônicas (4 milhões) e, por último, pelo diabetes mellitus (DM) (3,4 milhões). Juntas, essas doenças correspondem a 80% do número de óbitos associados às DCNT (*World Health Organization*, 2025; (Echeverría-Guevara *et al.*, 2025). Ainda nesse contexto, o aumento da prevalência de DCNTs está associado ao aumento da expectativa de vida e ao fato de que a maioria das DCNTs surgem tardia e silenciosamente, principalmente em indivíduos com idade acima de 60 anos (Afshin *et al.*, 2019). Em resposta a esse cenário, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu como meta para 2030 a redução significativa da mortalidade prematura por DCNTs.

O desenvolvimento de DCNTs está fortemente associado ao estilo de vida e a fatores ambientais, como o tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, consumo excessivo de alimentos ultraprocessados, estresse psicológico crônico e poluição ambiental (Sharifi-Rad *et al.*, 2020). Populações ocidentais são mais propensas ao desenvolvimento de DCNTs quando comparadas à populações orientais e mediterrâneas devido ao estilo de vida sedentário e ao consumo de alimentos ultraprocessados (Dominguez *et al.*, 2021). Indivíduos em vulnerabilidade socioeconômica estão, também, mais propensos ao desenvolvimento de DCNTs, sendo descrita como uma “epidemia negligenciada”, principalmente, para aqueles que vivem em condições de precariedade (Echeverría-Guevara *et al.*, 2025).

Do ponto de vista fisiopatológico, hábitos de vida inadequados favorecem o estabelecimento de inflamação crônica de baixo grau e de estresse oxidativo, considerados importantes gatilhos para a progressão de DCNTs. O acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ERO) promove danos celulares, prejudica a sinalização da insulina e compromete o

metabolismo energético (Sharifi-Rad *et al.*, 2020). Essas alterações estão particularmente relacionadas ao desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), uma das DCNTs de maior impacto global (Gu, Guan e Meng, 2023).

Devido a elevada incidência de DCNTs, pesquisas e estudos em busca de alternativas terapêuticas têm sido impulsionados (Afshin *et al.*, 2019). Nesse contexto, compostos antioxidantes naturais são estudados como potenciais aliados na atenuação do estresse oxidativo e na restauração da homeostase metabólica (Rudrapal *et al.*, 2024).

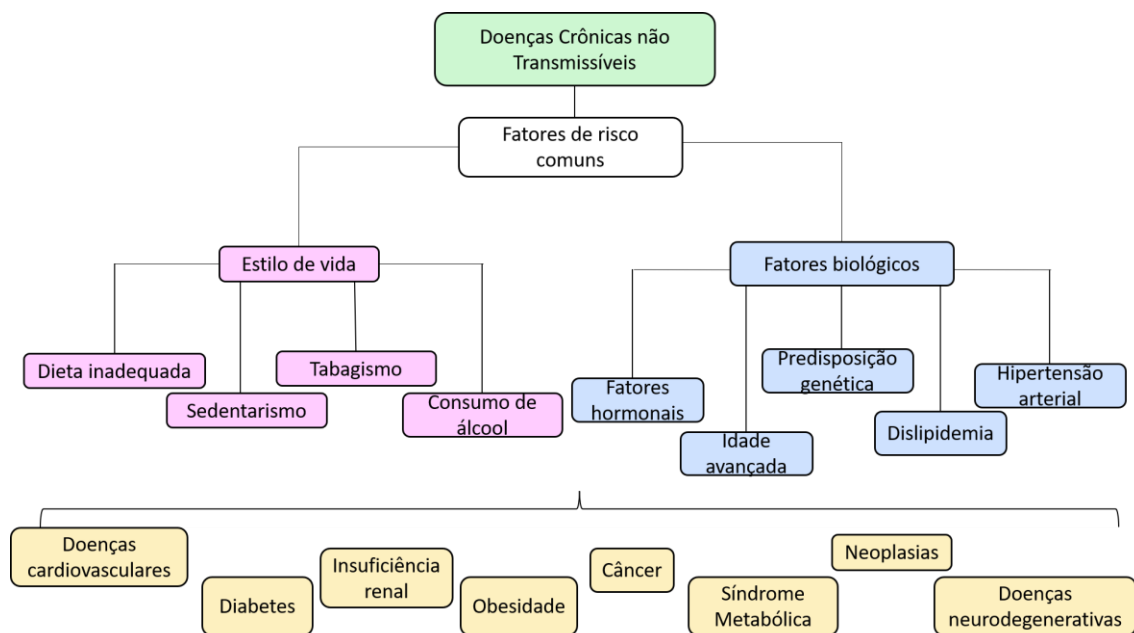


Figura 1- Relação dos principais fatores de risco com o desenvolvimento de DCNTs. Autoria própria.

Referências

2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, v. 45, p. S17–S38, 1 jan. 2022.

ACCILI, Domenico; DENG, Zhaobing; LIU, Qingli. Insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* *Nature Research*, , 1 jul. 2025.

AFSHIN, Ashkan *et al.* Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, v. 393, n. 10184, p. 1958–1972, 11 maio 2019.

ALAM, Safaet *et al.* Antidiabetic Phytochemicals From Medicinal Plants: Prospective Candidates for New Drug Discovery and Development. *Frontiers in Endocrinology* *Frontiers Media S.A.*, , 24 fev. 2022.

ANTAR, Samar A. *et al.* Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 168, p. 115734, 1 dez. 2023.

AVOGARO, A. *et al.* Intracellular lactate- and pyruvate-interconversion rates are increased in muscle tissue of non-insulin-dependent diabetic individuals. *Journal of Clinical Investigation*, v. 98, n. 1, p. 108, 7 jul. 1996.

BELLOU, Vanesa *et al.* Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS ONE* Public Library of Science, , 1 mar. 2018.

CHANDEL, Navdeep S. Glycolysis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v. 13, n. 5, 2021.

CHANDRASEKARAN, Preethi; WEISKIRCHEN, Ralf. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus—An Overview. *International Journal of Molecular Sciences* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 fev. 2024.

CHATTERJEE, Sudesna; KHUNTI, Kamlesh; DAVIES, Melanie J. Type 2 diabetes. *The Lancet* Lancet Publishing Group, , 3 jun. 2017.

CHAUDHARY, Ravindra S.; JAIN, Amit Kumar; CHATAP, Vivekanand K. COMPARATIVE PHYTOCHEMICAL INVESTIGATION AND DETERMINATION OF FLAVONOIDS, ALKALOID AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF LEAVES, STEM AND FLOWER EXTRACT OF PYROSTEGIA VENUSTA *Journal of Advanced Scientific Research*. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <<http://www.sciensage.info>>.

DIMEGLIO, Linda A.; EVANS-MOLINA, Carmella; ORAM, Richard A. Type 1 diabetes. *The Lancet* Lancet Publishing Group, , 16 jun. 2018.

DOMINGUEZ, Ligia J. *et al.* Impact of mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients*, v. 13, n. 6, 1 jun. 2021.

DUFURRENA, Quinn *et al.* Alterations in pancreatic β cell function and *Trypanosoma cruzi* infection: evidence from human and animal studies. *Parasitology Research* Springer Verlag, , 1 mar. 2017.

ECHEVERRÍA-GUEVARA, Amanda *et al.* Prevalence of chronic non-communicable diseases and multimorbidity among adults living in slums in Rio de Janeiro, Brazil: a population-based survey. *International journal for equity in health*, v. 24, n. 1, p. 262, 1 dez. 2025.

FERNANDEZ-GARCIA, Jose C. *et al.* Type 2 diabetes is associated with a different pattern of serum polyamines: A case-control study from the PREDIMED-plus trial. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 1, 1 jan. 2019.

FORETZ, Marc; GUIGAS, Bruno; VIOLLET, Benoit. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* Nature Publishing Group, , 1 out. 2019.

FUCHSBERGER, Christian *et al.* The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*, v. 536, n. 7614, p. 41–47, 11 jul. 2016.

GALICIA-GARCIA, Unai *et al.* Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG, , 1 set. 2020.

GHASEMI, Asghar; NOROUZIRAD, Reza. Type 2 Diabetes: An Updated Overview *Critical Reviews TM in Oncogenesis*. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <www.begellhouse.com>.

GU, Yu; GUAN, Yushan; MENG, Zhaolin. Health Providers' Perceptions and Experiences of Using mHealth for Chronic Noncommunicable Diseases: Qualitative Systematic Review and Meta-Synthesis. *Journal of Medical Internet Research*, v. 25, n. 1, 1 jan. 2023.

HAN, Hye Sook *et al.* Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Experimental & Molecular Medicine* 2016 48:3, v. 48, n. 3, p. e218–e218, 11 mar. 2016.

HOSSAIN, Md Sakhawot *et al.* Dietary Phytochemicals in Health and Disease: Mechanisms, Clinical Evidence, and Applications—A Comprehensive Review. *Food Science and Nutrition* John Wiley and Sons Inc, , 1 mar. 2025.

KHAN, Radia Marium Modhumi *et al.* From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. *Medicina (Lithuania)* MDPI AG, , 1 set. 2019.

KOCH, Wojciech. Dietary polyphenols-important non-nutrients in the prevention of chronic noncommunicable diseases. A systematic review. *Nutrients* MDPI AG, , 1 maio 2019.

KORAC, Bato *et al.* Redox changes in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Redox Biology*, v. 42, 1 jun. 2021.

LAZARINI, Josy Goldoni *et al.* Bioprospection of *Eugenia brasiliensis*, a Brazilian native fruit, as a source of anti-inflammatory and antibiofilm compounds. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 102, p. 132–139, 1 jun. 2018.

LI, Huimin *et al.* Oxidative stress: The nexus of obesity and cognitive dysfunction in diabetes. *Frontiers in Endocrinology* Frontiers Media S.A., , 2023.

LIMA, Aline Barbosa *et al.* Hypolipemiant and antioxidant effects of *Eugenia brasiliensis* in an animal model of coconut oil-induced hypertriglyceridemia. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, v. 96, p. 642–649, 1 dez. 2017.

LYTRIVI, Maria *et al.* Recent Insights Into Mechanisms of β -Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. *Journal of Molecular Biology* Academic Press, , 6 mar. 2020.

MACK, Lynn R.; TOMICH, Paul G. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* W.B. Saunders, , 1 jun. 2017.

MAJETY, Priyanka *et al.* Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology* Frontiers Media S.A., , 2023.

million. . [S.l.: S.n.].

MUSCOLO, Adele *et al.* Oxidative Stress: The Role of Antioxidant Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Diseases. International Journal of Molecular SciencesMultidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 mar. 2024.

NASREEN, Sharifa *et al.* The effect of gestational diabetes mellitus on the risk of asthma in offspring. Annals of Epidemiology, v. 57, p. 7–13, 1 maio 2021.

NIEUWOUDT, Stephan *et al.* In vitro contraction protects against palmitate-induced insulin resistance in C2C12 myotubes. Am J Physiol Cell Physiol, v. 313, p. 575–583, 2017.

PAWASE, Prashant Anil *et al.* A conceptual review on classification, extraction, bioactive potential and role of phytochemicals in human health. Future Foods, v. 9, 1 jun. 2024.

PETERSEN, M. C.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. Physiol Rev, v. 98, p. 2133–2223, 2018.

PETERSMANN, Astrid *et al.* Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, v. 127, p. S1–S7, 2019.

PILKIS, S. J.; CLAUS, T. H. Hepatic gluconeogenesis/glycolysis: Regulation and structure/function relationships of substrate cycle enzymes. Annual Review of Nutrition, v. 11, n. Volume 11, 1991, p. 465–515, 1 jul. 1991.

PINAFO, Elisangela *et al.* Management problems and strategies: The vulnerability of small-sized municipalities. Ciencia e Saude Coletiva, v. 25, n. 5, p. 1619–1628, 2020.

POLSKY, Sarit; ELLIS, Samuel L. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and ObesityLippincott Williams and Wilkins, , 23 ago. 2015.

ROHM, Theresa V. *et al.* Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. ImmunityCell Press, , 11 jan. 2022.

RUDRAPAL, Mithun *et al.* Dietary Polyphenols: Review on Chemistry/Sources, Bioavailability/Metabolism, Antioxidant Effects, and Their Role in Disease Management. AntioxidantsMultidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 abr. 2024.

SAFAEI, Mahmood *et al.* A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. Computers in Biology and MedicineElsevier Ltd, , 1 set. 2021.

SCHMIDT, Ann Marie. Highlighting Diabetes Mellitus. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular BiologyLippincott Williams and Wilkins, , 1 jan. 2018.

SCHULZ, Mayara *et al.* Composition and potential health effects of dark-colored underutilized Brazilian fruits – A review. Food Research International, v. 137, 1 nov. 2020.

SHAHISAVANDI, Mina *et al.* Exploring Metabolomic Patterns in Type 2 Diabetes Mellitus and Response to Glucose-Lowering Medications—Review. GenesMultidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jul. 2023.

SHARIFI-RAD, Mehdi *et al.* Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in Physiology* Frontiers Media S.A., , 2 jul. 2020.

SHENG, Christina Y. *et al.* In vitro skeletal muscle models for type 2 diabetes. *Biophysics Reviews* American Institute of Physics, , 1 set. 2022.

SIEBERT, Diogo A. *et al.* Determination of phenolic profile by HPLC-ESI-MS/MS and anti-inflammatory activity of crude hydroalcoholic extract and ethyl acetate fraction from leaves of *Eugenia brasiliensis*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 27, n. 4, p. 459–465, 2017.

SIEBERT, Diogo Alexandre *et al.* Anti-inflammatory activity of the epicuticular wax and its isolated compounds catechin and gallocatechin from *Eugenia brasiliensis* Lam. (Myrtaceae) leaves. *Natural Product Research*, v. 35, n. 22, p. 4720–4723, 2021.

SIMÕES, Róli R. *et al.* *Eugenia brasiliensis* leaves extract attenuates visceral and somatic inflammatory pain in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 217, p. 178–186, 10 maio 2018.

SINGH, Aditi *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Comorbidities, and Emerging Therapies. *Comprehensive Physiology* John Wiley and Sons Inc., , 1 fev. 2025.

STUMVOLL, Michael; GOLDSTEIN, Barry J.; VAN HAEFTEN, Timon W. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *In: Elsevier B.V.*, 9 abr. 2005.

TEIXEIRA, L. L. *et al.* Potential antiproliferative activity of polyphenol metabolites against human breast cancer cells and their urine excretion pattern in healthy subjects following acute intake of a polyphenol-rich juice of grumixama (*Eugenia brasiliensis* Lam.). *Food and Function*, v. 8, n. 6, p. 2266–2274, 1 jun. 2017.

TEIXEIRA, Luciane De L. *et al.* Purple grumixama anthocyanins (: *Eugenia brasiliensis* Lam.) attenuate obesity and insulin resistance in high-fat diet mice. *Food and Function*, v. 12, n. 8, p. 3680–3691, 21 abr. 2021.

TEIXEIRA, Luciane De Lira *et al.* Identification of Ellagitannins and Flavonoids from *Eugenia brasiliensis* Lam. (Grumixama) by HPLC-ESI-MS/MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 63, n. 22, p. 5417–5427, 10 jun. 2015.

TISCHER, Bruna *et al.* Bioactive compounds, antioxidant capacity and anti-inflammatory activity of native fruits from Brazil. *PLoS ONE*, v. 18, n. 5 May, 1 maio 2023.

TREFTS, Elijah; GANNON, Maureen; WASSERMAN, David H. The liver. *Current Biology* Cell Press, , 6 nov. 2017.

WANG, George Sam; HOYTE, Christopher. Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. *Journal of Intensive Care Medicine* SAGE Publications Inc., , 1 nov. 2019.

XU, Lina *et al.* Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms. *Pharmacological Research* Academic Press, , 1 abr. 2018.

XUAN, Mengjuan *et al.* Polyamines: their significance for maintaining health and contributing to diseases. *Cell Communication and Signaling* BioMed Central Ltd, , 1 dez. 2023.

YANG, Liuqing *et al.* The Role of Oxidative Stress and Natural Antioxidants in Ovarian Aging. *Frontiers in Pharmacology* Frontiers Media S.A., , 14 jan. 2021.

YANG, Yan; LING, Wenhua. Health Benefits and Future Research of Phytochemicals: A Literature Review. *Journal of Nutrition*, v. 155, n. 1, p. 87–101, 1 jan. 2025.

YILMAZ, Mahmut Ilker *et al.* The Effect of Corrected Inflammation, Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction on Fmd Levels in Patients with Selected Chronic Diseases: A Quasi-Experimental Study. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.

YUDHANI, Ratih D. *et al.* In Vitro Insulin Resistance Model: A Recent Update. *Journal of Obesity* Hindawi Limited, , 2023.

ZHANG, Xiaohong *et al.* The Associations of Dietary Polyamines with Incident Type 2 Diabetes Mellitus: A Large Prospective Cohort Study. *Nutrients* , v. 17, n. 1, 1 jan. 2025.

ZHENG, Yan; LEY, Sylvia H.; HU, Frank B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology* Nature Publishing Group, , 2018.

ZURITA-CRUZ, Jessie N. *et al.* Health and quality of life outcomes impairment of quality of life in type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*, v. 16, n. 1, 15 maio 2018.