

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 23/08/2025.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

EFEITOS DO MENTOL NO TECIDO HEPÁTICO DE RATOS
WISTAR COM DIABETES DO TIPO 1, INDUZIDO POR
ESTREPTOZOTOCINA

ANA JÚLIA VIEIRA

PROFA. DRA. ARIANE LEITE ROZZA

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

Orientadora: Arianne Leite Rozza

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

Vieira, Ana Júlia.

Efeitos do mentol no tecido hepático de ratos Wistar com diabetes do tipo 1 induzido por estreptozotocina / Ana Júlia Vieira. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Ariane Leite Rozza

Capes: 20100000

1. Diabetes Mellitus Tipo 1. 2. Estresse oxidativo. 3. Fígado. 4. Inflamação. 5. Mentol.

Palavras-chave: Diabetes tipo 1; Estresse oxidativo; Fígado; Inflamação; Mentol.

EPÍGRAFE

*From sprinkler splashes to fireplace ashes
I gave my blood, sweat, and tears for this
I hosted parties and starved my body
Like I'd be saved by a perfect kiss
The jokes weren't funny, I took the money
My friends from home don't know what to say
I looked around in a blood-soaked gown
And I saw something they can't take away
'Cause there were pages turned with the bridges burned
Everything you lose is a step you take
So make the friendship bracelets
Take the moment and taste it
You've got no reason to be afraid*

Taylor Swift – You're on Your Own, Kid

DEDICATÓRIA

Essa tese de doutorado é dedicada aos meus pais, Ana e Gilberto, ao meu irmão, Juninho, à minha tia Creusa e à minha vó Maria, que tinha dó dos ratinhos e nos deixou em 2021.

AGRADECIMENTOS

Começo agradecendo aos meus pais, Ana e Gilberto, ao meu irmão, Juninho, a minha tia Creusa e a minha prima Monize, que durante todo o período conturbado do doutorado estavam sempre me apoiando e servindo de alicerce quando tudo desmoronava e quando aconteciam as pequenas vitórias, estavam comemorando muito,

Agradeço a minha orientadora Profa. Dra. Arianne Leite Rozza, que desde que a conheço exerce um papel de inspiração para várias pessoas, inclusive a mim, e é um exemplo de pessoa cuidadosa, carinhosa e de atenção. Nós sabemos o que passamos e eu sempre serei muito grata a você por tudo, principalmente por sua amizade e sua família,

Aos membros da banca do exame de qualificação Dr. Luis Fernando Barbisan, Dr. José Roberto Bosqueiro, Dra. Cibele dos Santos Borges, Dra. Maeli Dal Pai e Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior pela disponibilidade e pelas contribuições valiosas,

Aos membros suplentes e titulares da banca da defesa da tese de doutorado Dra. Adriana Camargo Ferrasi, Dra. Clelia Akiko Hiruma Lima, Dr. Luis Fernando Barbisan, Dr. Ricardo de Lima Zollner, Dra. Ana Carolina Inhasz Kiss, Dr. Everardo Magalhães Carneiro e Dra. Heloisa Aparecida Barbosa da Silva Pereira por aceitarem a contribuir com este trabalho,

Ao professor Dr. José Roberto Bosqueiro por disponibilizar seu laboratório para realizar os ensaios de glicogênio hepático, e ao seu aluno Dr. Aislan Quintiliano Delgado, que é o melhor amigo da área acadêmica que eu poderia ter,

A professora Dra. Clelia Akiko Hiruma Lima e seu aluno Felipe Fagundes por nos disponibilizar tempo e o laboratório para os ensaios de MPO e MDA,

Um agradecimento especial ao meu psiquiatra, Dr. Jansen Micheletto Furlan e a minha psicóloga, Audrey de Assis, pois sem eles esse doutorado não seria possível,

Ao grupinho mais improvável de amigas, Mayzinha, Xovana, Sil e Naná, a amizade e o amor de vocês significam muito para mim,

Aos meus amigos de perto Sabor, Limão, Angie, Canarinho, Ricardo, Cuíca, Matinho, Yara, Bárbara, Sarah, Pablo, Paulo, Welen, Carol, que fazem da vida melhor e mais divertida,

As minhas amigas de quase 10 anos que moram longe, Gabi, Isa e Kah, que mesmo à distância, sempre estão presentes nos melhores e piores momentos, dividindo angústias, comemorando conquistas, propiciando entretenimento de qualidade,

Aos colegas de laboratório que fizeram muito para esse doutorado acontecer,

Aos professores, alunos e funcionários do Setor da Morfologia, em especial ao Ricardo, por sempre estarem dispostos a ajudar,

A CAPES, pelo suporte financeiro durante todo período do doutorado,

Ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada,

E ao Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, é uma honra fazer parte dessa universidade!

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 PÂNCREAS	12
1.2 INSULINA	12
1.3 FÍGADO	14
14. <i>DIABETES MELLITUS</i>	15
1.5 MODELO EXPERIMENTAL DE DIABETES DO TIPO 1 COM ESTREPTOZOTOCINA	17
1.6 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS	18
1.7 MENTOL.....	19
 2. OBJETIVOS	 22
 3. MATERIAL E MÉTODOS.....	 23
3.1 ANIMAIS EXPERIMENTAIS	23
3.2 INDUÇÃO DO DIABETES.....	23
3.3 GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	23
3.4 TRATAMENTO ORAL.....	24
3.5 TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA A GLICOSE (OGTT)	24
3.6 ANÁLISE HISTOLÓGICA	24
3.7 NÍVEIS DE GLICOGÊNIO HEPÁTICO	25
3.8 ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA.....	25
3.9 ESTRESSE OXIDATIVO.....	25
3.9.1 NÍVEIS DE MALONDIALDEIDO (MDA)	26
3.9.2 ATIVIDADE DA MELOPEROXIDASE (MPO).....	26
3.9.3 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE.....	26
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
 4. RESULTADOS	 28
4.1 MASSA CORPORAL, CONSUMO DE ÁGUA E RAÇÃO.....	28
4.2 GLICEMIA EM DESJEJUM.....	29
4.3 OGTT.....	30
4.4 ANÁLISE HISTOLÓGICA	33
4.5 GLICOGÊNIO HEPÁTICO.....	36
4.6 ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA.....	37
4.7 ESTRESSE OXIDATIVO.....	38
4.7.1 NÍVEIS DE MDA	38
4.7.2 ATIVIDADE DA MPO	39
4.7.3 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE.....	40
 5. DISCUSSÃO	 42
 6. CONCLUSÃO.....	 46
 7. RESUMO GRÁFICO.....	 47

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
9. APÊNDICES	57

RESUMO

O diabetes mellitus é uma doença crônica caracterizada pela hiperglicemia, a qual pode ser resultante de falhas na produção da insulina ou resistência a esse hormônio, ou ambos. Produtos naturais, com atividade hipoglicemiante, são alvos de estudos para o tratamento do diabetes. O mentol possui efeitos biológicos como, gastroprotetor, cicatrizante e antidiabetogênico em modelo de diabetes tipo 2 já descritos na literatura. O objetivo deste trabalho foi avaliar se o tratamento com o mentol após 28 dias exerceria efeito hipoglicemiante em ratos com diabetes tipo 1, induzido por estreptozotocina e seus efeitos no tecido hepático, por meio de ensaios de histológicos e bioquímicos. O diabetes foi induzido através de injeção intraperitoneal de estreptozotocina (45 mg/kg) em ratos Wistar machos (250 – 300 g). A glicemia foi aferida em amostras de sangue da veia caudal dos ratos utilizando glicosímetro, aqueles que tiveram a glicemia acima de 200 mg/dL foram considerados diabéticos e divididos em três grupos (n=10): normoglicêmico + veículo, hiperglicêmico + veículo, hiperglicêmico + mentol (50 mg/kg). Os tratamentos foram administrados diariamente via gavagem por 28 dias. Nesse período, os animais tiveram a massa corporal, glicemia, consumo de ração e água monitorados. Os animais também foram submetidos ao OGTT. Após 28 dias, os animais foram eutanasiados por meio de aprofundamento anestésico e amostras de fígado e pâncreas foram coletadas para análises de histologia, quantificação de glicogênio hepático, atividade anti-inflamatória e estresse oxidativo. O tratamento com mentol não reestabeleceu os parâmetros de consumo de água e ração, nem diminuiu a glicemia de forma significativa durante 28 dias. No entanto, no tecido hepático, o tratamento com mentol diminuiu os níveis das citocinas inflamatórias TNF- α e IL-6 e aumentou os níveis de IL-10, uma citocina anti-inflamatória. Também aumentou a atividade das enzimas antioxidantes, SOD e CAT, aumentou a quantidade de GSH, que é uma proteína antioxidante, diminuiu a atividade da MPO, enzima inflamatória e oxidante e quantidade de MDA, que é um marcador de peroxidação lipídica. O mentol não possui efeito hipoglicemiante no modelo de diabetes tipo 1, induzido por estreptozotocina. Contudo, o mentol surtiu efeito antioxidante e anti-inflamatório no tecido hepático, que evidenciam seu efeito hepatoprotetor no modelo de diabetes tipo 1.

Palavras-chave: diabetes tipo 1, mentol, fígado, estresse oxidativo, inflamação.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by hyperglycemia, which may result from failures in insulin production or resistance to this hormone, or both. Natural products with hypoglycemic activity are targets of studies for the treatment of diabetes. Menthol has biological effects such as gastroprotective, skin wound healing and antidiabetogenic in a type 2 diabetes model already described in the literature. The aim of this work was to evaluate whether treatment with menthol after 28 days would have a hypoglycemic effect in rats with type 1 diabetes, induced by streptozotocin and its effects on hepatic tissue, through histological and biochemical assays. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (45 mg/kg) in male Wistar rats (250 – 300 g). Glycemia was measured in blood samples from the tail vein of the rats using a glucometer, those who had glycemia above 200 mg/dL were considered diabetic and divided into three groups (n=10): normoglycemic + vehicle, hyperglycemic + vehicle, hyperglycemic + menthol (50 mg/kg). Treatments were administered daily via gavage for 28 days. During this period, the animals had their body mass, blood glucose, food and water intake monitored. The animals were also submitted to OGTT. After 28 days, the animals were euthanized through anesthetic deepening and liver and pancreas samples were collected for histology analyses, quantification of hepatic glycogen, anti-inflammatory activity and oxidative stress. Treatment with menthol did not reestablish parameters of water and food intake, nor did it significantly decrease blood glucose during 28 days. However, in liver tissue, menthol treatment decreased levels of the inflammatory cytokines TNF- α and IL-6 and increased levels of IL-10, an anti-inflammatory cytokine. It also increased the activity of the antioxidant enzymes, SOD and CAT, increased the amount of GSH, which is an antioxidant protein, decreased the activity of MPO, an inflammatory and oxidant enzyme, and the amount of MDA, which is a marker of lipid peroxidation. Menthol has no hypoglycemic effect in the model of type 1 diabetes, induced by streptozotocin. However, menthol had an antioxidant and anti-inflammatory effect on liver tissue, which demonstrate its hepatoprotective effect in the model of type 1 diabetes.

Keywords: type 1 diabetes, menthol, liver, oxidative stress, inflammation.

6. CONCLUSÃO

O tratamento oral com mentol em ratos portadores de diabetes tipo 1, induzido por estreptozotocina após 28 dias não diminuiu os níveis glicêmicos dos animais diabéticos de forma significativa, nem reestabeleceu os parâmetros de massa corporal, consumo de água e ração que são prejudicados pelo estado diabético. No entanto, o tratamento com mentol após 28 dias induziu aumento na atividade anti-inflamatória, aumentando os níveis de IL-10 e diminuindo os níveis de TNF- α , e evidenciou o efeito antioxidante do mentol, que aumentou a atividade da SOD e CAT, aumentou a quantidade de GSH e diminuiu a atividade da MPO e da quantidade de MDA no tecido hepático. Juntos, esses resultados apontam o mentol como um promissor agente hepatoprotetor. Ainda são necessários mais ensaios a fim de identificar possíveis mecanismos de atuação do mentol no tecido hepático.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Ahmad, S., Pandey, A. R., Rai, A. K., Singh, S. P., Kumar, P., Singh, S., Gulzar, F., Ahmad, I., Sashidhara, K. V., & Tamrakar, A. K. (2022). Moringa oleifera impedes protein glycation and exerts reno-protective effects in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 116117. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.116117>

Al-Shaqha, W. M., Khan, M., Salam, N., Azzi, A., & Chaudhary, A. A. (2015). Anti-diabetic potential of Catharanthus roseus Linn. and its effect on the glucose transport gene (GLUT-2 and GLUT-4) in streptozotocin induced diabetic wistar rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 15, 379. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0899-6>

Atkinson, M. A., Campbell-Thompson, M., Kusmartseva, I., & Kaestner, K. H. (2020). Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*, 63(10), 1966–1973. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05203-7>

Bhattamisra, S. K., Koh, H. M., Lim, S. Y., Choudhury, H., & Pandey, M. (2021). Molecular and Biochemical Pathways of Catalpol in Alleviating Diabetes Mellitus and Its Complications. *Biomolecules*, 11(2), 323. <https://doi.org/10.3390/biom11020323>

Bidaux, G., Borowiec, A. S., Gordienko, D., Beck, B., Shapovalov, G. G., Lemonnier, L., Flourakis, M., Vandenberghe, M., Slomianny, C., Dewailly, E., Delcourt, P., Desruelles, E., Ritaine, A., Polakowska, R., Lesage, J., Chami, M., Skryma, R., & Prevarskaya, N. (2015). Epidermal TRPM8 channel isoform controls the balance between keratinocyte proliferation and differentiation in a cold-dependent manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(26), E3345–E3354. <https://doi.org/10.1073/pnas.1423357112>

Bortell, R., & Yang, C. (2012). The BB rat as a model of human type 1 diabetes. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 933, 31–44. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-068-7_3

Bradford M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical biochemistry*, 72, 248–254. <https://doi.org/10.1006/abio.1976.9999>

Cabrera, S. M., Henschel, A. M., & Hessner, M. J. (2016). Innate inflammation in type 1 diabetes. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 167(1), 214–227. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.04.011>

Capdevila, J., Ducreux, M., García Carbonero, R., Grande, E., Halfdanarson, T., Pavel, M., Tafuto, S., Welin, S., Valentí, V., & Salazar, R. (2022). Streptozotocin, 1982-2022: Forty Years from the FDA's Approval to Treat Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*, 112(12), 1155–1167. <https://doi.org/10.1159/000524988>

Cheng, H., & An, X. (2022). Cold stimuli, hot topic: An updated review on the biological activity of menthol in relation to inflammation. *Frontiers in immunology*, 13, 1023746. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1023746>

de Jong, P. R., Takahashi, N., Peiris, M., Bertin, S., Lee, J., Gareau, M. G., Paniagua, A., Harris, A. R., Herdman, D. S., Corr, M., Blackshaw, L. A., & Raz, E. (2015). TRPM8 on mucosal sensory nerves regulates colitogenic responses by innate immune cells via CGRP. *Mucosal immunology*, 8(3), 491–504. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.82>

DeFronzo R. A. (2004). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The Medical clinics of North America*, 88(4), 787–ix. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.04.013>

Delli Bovi, A. P., Marciano, F., Mandato, C., Siano, M. A., Savoia, M., & Vajro, P. (2021). Oxidative Stress in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. An Updated Mini

Review. *Frontiers in medicine*, 8, 595371.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.595371>

Dhaka, A., Earley, T. J., Watson, J., & Patapoutian, A. (2008). Visualizing cold spots: TRPM8-expressing sensory neurons and their projections. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(3), 566–575. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3976-07.2008>

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo: Editora Clannad, 2017.

Dong, H., Zhang, Y., Huang, Y., & Deng, H. (2022). Pathophysiology of RAGE in inflammatory diseases. *Frontiers in immunology*, 13, 931473. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.931473>

Du, C., Whiddett, R. O., Buckle, I., Chen, C., Forbes, J. M., & Fotheringham, A. K. (2022). Advanced Glycation End Products and Inflammation in Type 1 Diabetes Development. *Cells*, 11(21), 3503. <https://doi.org/10.3390/cells11213503>

Faure, P.; Lafond, J.L. (1995) Measurement of plasma sulfhydryl and carbonyl groups as a possible indicator of protein oxidation. In: *Analysis of free radicals in biological systems*. Ed. Verla Bostonp. p. 237-248.

Galeotti, N., Di Cesare Mannelli, L., Mazzanti, G., Bartolini, A., & Ghelardini, C. (2002). Menthol: a natural analgesic compound. *Neuroscience letters*, 322(3), 145–148. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)02527-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)02527-7)

Galeotti, N., Ghelardini, C., Mannelli, L., Mazzanti, G., Baghiroli, L., & Bartolini, A. (2001). Local anaesthetic activity of (+)- and (-)-menthol. *Planta medica*, 67(2), 174–176. <https://doi.org/10.1055/s-2001-11515>

Ghasemi, A., & Jeddi, S. (2023). Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: a practical guide. *EXCLI journal*, 22, 274–294. <https://doi.org/10.17179/excli2022-5720>

Harrington, A. M., Hughes, P. A., Martin, C. M., Yang, J., Castro, J., Isaacs, N. J., Blackshaw, A. L., & Brierley, S. M. (2011). A novel role for TRPM8 in visceral afferent function. *Pain*, 152(7), 1459–1468. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.027>

Henriksson, M., Jindal, R., Sternhufvud, C., Bergenheim, K., Sörstadius, E., & Willis, M. (2016). A Systematic Review of Cost-Effectiveness Models in Type 1 Diabetes Mellitus. *Pharmacoeconomics*, 34(6), 569–585. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0374-8>

Hijmans, B. S., Grefhorst, A., Oosterveer, M. H., & Groen, A. K. (2014). Zonation of glucose and fatty acid metabolism in the liver: mechanism and metabolic consequences. *Biochimie*, 96, 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.06.007>

Huang, J., Xiao, Y., Xu, A., & Zhou, Z. (2016). Neutrophils in type 1 diabetes. *Journal of diabetes investigation*, 7(5), 652–663. <https://doi.org/10.1111/jdi.12469>

IDF Diabetes Atlas 2022 Reports | IDF Diabetes Atlas. <https://diabetesatlas.org/2022-reports/>

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>

Kamatou, G. P., Vermaak, I., Viljoen, A. M., & Lawrence, B. M. (2013). Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry*, 96, 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.08.005>

Khare, P., Mangal, P., Baboota, R. K., Jagtap, S., Kumar, V., Singh, D. P., Boparai, R. K., Sharma, S. S., Khardori, R., Bhadada, S. K., Kondepudi, K. K., Chopra, K., & Bishnoi, M. (2018). Involvement of Glucagon in Preventive Effect of Menthol Against High Fat Diet Induced Obesity in Mice. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1244. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01244>

Khorami, S. A. H., Movahedi, A. R. I. Y. O., Huzwah, K., & Sokhini, A. M. M. (2015). PI3K/AKT pathway in modulating glucose homeostasis and its alteration in diabetes. *Annals of Medical and Biomedical Sciences*, 1(2), 46-55.

Kim, H. I., & Ahn, Y. H. (2004). Role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in the glucose-sensing apparatus of liver and beta-cells. *Diabetes*, 53 Suppl 1, S60–S65. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.s60>

Lei, H. Q., Li, D. M., Woo, M. W., Zeng, X. A., Han, Z., & Wang, R. Y. (2022). The antihyperglycemic effect of pulsed electric field-extracted polysaccharide of *Kaempferia elegans* officinale on streptozotocin induced diabetic mice. *Frontiers in nutrition*, 9, 1053811. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1053811>

Lewis, G. F., & Brubaker, P. L. (2021). The discovery of insulin revisited: lessons for the modern era. *The Journal of clinical investigation*, 131(1), e142239. <https://doi.org/10.1172/JCI142239>

Liu, Y., Yang, Z., Kong, D., Zhang, Y., Yu, W., & Zha, W. (2019). Metformin Ameliorates Testicular Damage in Male Mice with Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes through the PK2/PKR Pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 5681701. <https://doi.org/10.1155/2019/5681701>

Ma, J., Meng, X., Liu, Y., Yin, C., Zhang, T., Wang, P., Park, Y. K., & Jung, H. W. (2020). Effects of a rhizome aqueous extract of *Dioscorea batatas* and its bioactive compound, allantoin in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice and the regulation of liver, pancreas and skeletal muscle dysfunction.

Matouk, A. I., El-Daly, M., Habib, H. A., Senousy, S., Naguib Abdel Hafez, S. M., Kasem, A. W., Almalki, W. H., Alzahrani, A., Alshehri, A., & Ahmed, A. F. (2022). Protective effects of menthol against sepsis-induced hepatic injury: Role of mediators of hepatic inflammation, apoptosis, and regeneration. *Frontiers in pharmacology*, 13, 952337. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.952337>

Mostafavinia, A., Amini, A., Ghorishi, S. K., Pouriran, R., & Bayat, M. (2016). The effects of dosage and the routes of administrations of streptozotocin and alloxan on induction rate of type1 diabetes mellitus and mortality rate in rats. *Laboratory animal research*, 32(3), 160–165. <https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.3.160>

Muruganathan, U., Srinivasan, S., & Vinothkumar, V. (2017). Antidiabetogenic efficiency of menthol, improves glucose homeostasis and attenuates pancreatic β -cell apoptosis in streptozotocin-nicotinamide induced experimental rats through ameliorating glucose metabolic enzymes. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 92, 229–239. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.068>

Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., Zinman, B., American Diabetes Association, & European Association for Study of Diabetes (2009). Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, 32(1), 193–203. <https://doi.org/10.2337/dc08-9025>

Newsholme, P., & Krause, M. (2012). Nutritional regulation of insulin secretion: implications for diabetes. *The Clinical biochemist. Reviews*, 33(2), 35–47.

Nna, V. U., Bakar, A. B. A., Ahmad, A., & Mohamed, M. (2019). Down-regulation of steroidogenesis-related genes and its accompanying fertility decline in

streptozotocin-induced diabetic male rats: ameliorative effect of metformin. *Andrology*, 7(1), 110–123. <https://doi.org/10.1111/andr.12567>

Pearson, J. A., Wong, F. S., & Wen, L. (2016). The importance of the Non Obese Diabetic (NOD) mouse model in autoimmune diabetes. *Journal of autoimmunity*, 66, 76–88. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.019>

Petersen, M. C., Vatner, D. F., & Shulman, G. I. (2017). Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nature reviews. Endocrinology*, 13(10), 572–587. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.80>

Rafacho, A., Giozzet, V. A., Boschero, A. C., & Bosqueiro, J. R. (2008). Functional alterations in endocrine pancreas of rats with different degrees of dexamethasone-induced insulin resistance. *Pancreas*, 36(3), 284–293. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31815ba826>

Ren, H., Shao, Y., Wu, C., Ma, X., Lv, C., & Wang, Q. (2020). Metformin alleviates oxidative stress and enhances autophagy in diabetic kidney disease via AMPK/SIRT1-FoxO1 pathway. *Molecular and cellular endocrinology*, 500, 110628. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110628>

Rodríguez, V., Plavnik, L., & Tolosa de Talamoni, N. (2018). Naringin attenuates liver damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 105, 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.120>

Romana-Souza, B., Nascimento, A. P., & Monte-Alto-Costa, A. (2009). Propranolol improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *European journal of pharmacology*, 611(1-3), 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.03.053>

Rozza, A. L., Beserra, F. P., Vieira, A. J., Oliveira de Souza, E., Hussni, C. A., Martinez, E. R. M., Nóbrega, R. H., & Pellizzon, C. H. (2021). The Use of Menthol in Skin Wound Healing-Anti-Inflammatory Potential, Antioxidant Defense System

Stimulation and Increased Epithelialization. *Pharmaceutics*, 13(11), 1902.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111902>

Rozza, A. L., Hiruma-Lima, C. A., Takahira, R. K., Padovani, C. R., & Pellizzon, C. H. (2013). Effect of menthol in experimentally induced ulcers: pathways of gastroprotection. *Chemico-biological interactions*, 206(2), 272–278.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.10.003>

Rozza, A. L., Meira de Faria, F., Souza Brito, A. R., & Pellizzon, C. H. (2014). The gastroprotective effect of menthol: involvement of anti-apoptotic, antioxidant and anti-inflammatory activities. *PloS one*, 9(1), e86686.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086686>

Rui L. (2014). Energy metabolism in the liver. *Comprehensive Physiology*, 4(1), 177–197. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130024>

Schelz, Z., Molnar, J., & Hohmann, J. (2006). Antimicrobial and antiplasmodial activities of essential oils. *Fitoterapia*, 77(4), 279–285.
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.03.013>

Sifuentes-Franco, S., Pacheco-Moisés, F. P., Rodríguez-Carrizalez, A. D., & Miranda-Díaz, A. G. (2017). The Role of Oxidative Stress, Mitochondrial Function, and Autophagy in Diabetic Polyneuropathy. *Journal of diabetes research*, 2017, 1673081. <https://doi.org/10.1155/2017/1673081>

Silva Filho, R. L. da, Albuquerque, L., Cavalcanti, S., Tambascia, M., Valente, F., & Bertoluci, M. (2022). Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. *Diretriz Oficial Da Sociedade Brasileira de Diabetes*.
<https://doi.org/10.29327/557753.2022-10>

Soetedjo, A. A. P., Lee, J. M., Lau, H. H., Goh, G. L., An, J., Koh, Y., Yeong, W. Y., & Teo, A. K. K. (2021). Tissue engineering and 3D printing of bioartificial pancreas for regenerative medicine in diabetes. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 32(8), 609–622. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.05.007>

Solaimani, H., Soltani, N., MaleKzadeh, K., Sohrabipour, S., Zhang, N., Nasri, S., & Wang, Q. (2014). Modulation of GLUT4 expression by oral administration of Mg(2+) to control sugar levels in STZ-induced diabetic rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 92(6), 438–444. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0403>

Sorour, O. A., Nassar, E., Sarhan, N., El-Anwar, N., ElKholy, R. A., Tahooun, D. M., Sweilam, A., & Tadros, D. (2023). Chronic sildenafil citrate use decreases retinal vascular endothelial growth factor expression in diabetic rats: a pilot study. *International journal of retina and vitreous*, 9(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s40942-023-00480-x>

Standring S (Editor). *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 41st edition. London: Elsevier; 2016. Chapter 78, Liver and Biliary System.

Szkudelski T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiological research*, 50(6), 537–546.

Szkudelski T. (2012). Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 237(5), 481–490. <https://doi.org/10.1258/ebm.2012.011372>

Thomas, C. C., & Philipson, L. H. (2015). Update on diabetes classification. *The Medical clinics of North America*, 99(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.015>

Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H. (2017). The liver. *Current biology* : CB, 27(21), R1147–R1151. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019>

Vaddi, H. K., Ho, P. C., & Chan, S. Y. (2002). Terpenes in propylene glycol as skin-penetration enhancers: permeation and partition of haloperidol, Fourier transform infrared spectroscopy, and differential scanning calorimetry. *Journal of pharmaceutical sciences*, 91(7), 1639–1651. <https://doi.org/10.1002/jps.10160>

Valderrama, I. H., Echeverry, S. M., Rey, D. P., Rodríguez, I. A., Silva, F. R. M. B., Costa, G. M., Ospina-Giraldo, L. F., & Aragón, D. M. (2022). Extract of Calyces from *Physalis peruviana* Reduces Insulin Resistance and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Pharmaceutics*, 14(12), 2758. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122758>

Volpe, C. M. O., Villar-Delfino, P. H., Dos Anjos, P. M. F., & Nogueira-Machado, J. A. (2018). Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell death & disease*, 9(2), 119. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0135-z>

Winterbourn, C.C., Hawkins, R.E.; Brian, M., Carrel, R.W. (1985) The stimulation of red cell superoxide dismutase activity. *J Lab Clin Med* 85, 337-341.

Witters L. A. (2001). The blooming of the French lilac. *The Journal of clinical investigation*, 108(8), 1105–1107. <https://doi.org/10.1172/JCI14178>

World Health Organization. (2022, September 16). Diabetes. Retrieved from World Health Organization website: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

Xie, Z., Wu, B., Shen, G., Li, X., & Wu, Q. (2018). Curcumin alleviates liver oxidative stress in type 1 diabetic rats. *Molecular medicine reports*, 17(1), 103–108. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7911>

Xu, J., Liu, L. Q., Xu, L. L., Xing, Y., & Ye, S. (2020). Metformin alleviates renal injury in diabetic rats by inducing Sirt1/FoxO1 autophagic signal axis. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 47(4), 599–608. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13226>

Xu, L., Han, Y., Chen, X., Aierken, A., Wen, H., Zheng, W., Wang, H., Lu, X., Zhao, Z., Ma, C., Liang, P., Yang, W., Yang, S., & Yang, F. (2020). Molecular mechanisms underlying menthol binding and activation of TRPM8 ion

channel. *Nature communications*, 11(1), 3790. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17582-x>

Xu, X., Yi, H., Wu, J., Kuang, T., Zhang, J., Li, Q., Du, H., Xu, T., Jiang, G., & Fan, G. (2021). Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 133, 110984. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110984>

Zore, G., Thakre, A., Abdulghani, M., Bhosle, K., Shelar, A., Patil, R., Kharat, K., & Karuppayil, S. (2022). Menthol Inhibits *Candida albicans* Growth by Affecting the Membrane Integrity Followed by Apoptosis. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2022, 1297888. <https://doi.org/10.1155/2022/1297888>