

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 18/06/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Campus de Araraquara

PAULO FERNANDO CARLSTROM

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA PRÓPOLIS VERMELHA BRASILEIRA
COADMINISTRADA COM METFORMINA EM MODELO DE OBESIDADE E
RESISTÊNCIA À INSULINA

Araraquara, SP

2024

PAULO FERNANDO CARLSTROM

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA PRÓPOLIS VERMELHA BRASILEIRA
COADMINISTRADA COM METFORMINA EM MODELO DE OBESIDADE E
RESISTÊNCIA À INSULINA**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, para obtenção do título de Doutor em Ciências, no Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia.

Área de Concentração: Análises Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Iguatemy Lourenço Brunetti

Coorientadora: Profa. Dra. Amanda Martins Baviera

Araraquara, SP

2024

-
- C284a** Carlstrom, Paulo Fernando.
Avaliação dos efeitos da própolis vermelha brasileira
coadministrada com metformina em modelo de obesidade e resistência
à insulina / Paulo Fernando Carlstrom. – Araraquara, 2024.
107 f. : il.
- Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara. Programa de Pós-
graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia. Área
de concentração: Análises Clínicas.
- Orientador: Iguatemy Lourenço Brunetti.
Coorientadora: Amanda Martins Baviera.
1. Diabetes mellitus. 2. Dieta ocidental. 3. Estresse glico-oxidativo.
4. Produtos apícolas. 5. Terapia combinada. I. Brunetti, Iguatemy
Lourenço, orient. II. Baviera, Amanda Martins, coorient. III. Título.

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara
Kazumi Tomoyose - CRB 8/10904

CAPES: 33004030081P7
Esta ficha não pode ser modificada

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Avaliação dos efeitos da própolis vermelha brasileira coadministrada com metformina em modelo de obesidade e resistência à insulina

AUTOR: PAULO FERNANDO CARLSTROM

ORIENTADOR: IGUATEMY LOURENCO **BRUNETTICO**
ORIENTADORA: AMANDA MARTINS BAVIERA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Ciências, área de conhecimento: Bioquímica pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. AMANDA MARTINS BAVIERA (Participação Virtual)
Departamento de Análises Clínicas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Campus de Araraquara da Unesp

Prof. Dr. ANDERSON MARLIERE NAVARRO (Participação Virtual)
Departamento Ciências da Saúde / Faculdade de Medicina do Campus de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP)

Profa. Dra. ANALUCIA RAMPAZZO XAVIER (Participação Virtual)
Centro de Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF)

Prof. Dr. JOSÉ MAURICIO SFORCIN (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Químicas e Biológicas / Instituto de Biociências do Campus de Botucatu da Unesp

Araraquara, 18 de dezembro de 2024.

Agradecimentos

À minha mãe, Eugênilha, por todo o amor e apoio que me ofereceu ao longo da minha trajetória acadêmica. Seu exemplo de perseverança e resiliência para com o seu trabalho foram a minha força nos momentos de desafio, e seu incentivo foi a luz que iluminou meu caminho quando eu mais precisei. Obrigado por estar sempre ao meu lado, acreditando nos meus sonhos e me lembrando do meu potencial. Esta conquista é tanto minha quanto sua, e sou eternamente grato por tudo o que fez por mim. Espero um dia poder retribuir à altura.

Ao meu amigo Breno, por toda a amizade e irmandade ao longo da vida. Esteve presente em cada etapa, acadêmica ou pessoal, tornando tudo único e especial. Desejo que nossa amizade perdure, independentemente do tempo ou do lugar em que estivermos.

Ao Professor Dr. Iguatemy Lourenço Brunetti, pela oportunidade, apoio e contribuição, e por semear a visão e conhecimentos de um pesquisador com grandes conhecimentos e experiência de vida. Isso é transformador.

À Professora Dra. Amanda Martins Baviera, pela oportunidade, suporte e paciência ao longo de todo o projeto. Sua orientação foi fundamental para o desenvolvimento do trabalho. Agradeço pela dedicação e generosidade em compartilhar seu conhecimento, sempre com atenção e respeito.

Aos meus companheiros e amigos de laboratório, Tainá, Ingrid, André, Felipe, Renata, Beatriz, Sérgio e Amanda. Foram muitos momentos de alegria e diversão, como também de muito trabalho e dedicação, que fizeram cada minuto valer a pena. Um bom trabalho é resultado de um esforço coletivo. Sozinho eu não teria conseguido.

À Juliana, Camila e Ana Carolina, pelo apoio e suporte em diversos momentos importantes, apesar do breve tempo em que convivemos.

Aos professores Masaharu, Pedro e Severino, por gentilmente fornecer a amostra de própolis vermelha utilizada durante todo o trabalho. A oportunidade de trabalhar com esse material instigou minha curiosidade científica e me incentivou a dedicar todo esforço neste aprendizado.

Aos camundongos utilizados nesta pesquisa, minha mais profunda gratidão e respeito. A contribuição deles foi essencial para o avanço deste estudo, e sou plenamente consciente do sacrifício envolvido. Espero que os conhecimentos

obtidos aqui possam honrar a vida desses animais, trazendo benefícios para a ciência e para a saúde, em um compromisso de valorizar e respeitar cada ser envolvido na busca pelo conhecimento.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão de bolsa de pesquisa (processo 140178/2021-0).

"Você é mais corajoso do que acredita, mais forte do que parece e mais esperto do que pensa."

(Ursinho Pooh)

"Quando a educação não é libertadora, o sonho do oprimido é ser o opressor."

(Paulo Freire)

Resumo

A obesidade desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do diabetes mellitus (DM) e suas complicações, como a hiperglicemia, devido a mudanças no estilo de vida e ao impacto das dietas ricas em lipídeos, contribuindo para o estresse glico-oxidativo, que leva a danos nas biomoléculas, resistência à insulina e inflamação de baixo grau. A metformina é o tratamento padrão para o DM tipo 2, mas também se busca combinar compostos bioativos naturais que combatam os efeitos prejudiciais do estresse glico-oxidativo. Neste contexto, investigamos os efeitos do extrato hidroetanólico de própolis vermelha brasileira (PVB) incorporada em iogurte, sozinha ou coadministrada com metformina, em um modelo de obesidade e resistência à insulina induzida por consumo de dieta hiperlipídica (35% de lipídios). Utilizamos camundongos machos (C57BL/6j) divididos em 7 grupos: dieta padrão, tratados com água (P) ou com PVB 100 mg/kg (PP); dieta hiperlipídica, tratados com: água (HL), iogurte (HI), PVB 100 mg/kg (HP), metformina 50 mg/kg (HM), PVB 100 mg/kg e metformina 50 mg/kg (HPM), incorporados em iogurte. Foram monitorados: (i) parâmetros fisiológicos: peso corporal, massa de tecidos adiposos e órgãos, ingestão alimentar e consumo energético; (ii) parâmetros bioquímicos: glicemia, teste de tolerância a glicose oral (TTGO), teste de tolerância à insulina (ITT), triacilgliceróis, colesterol total, HDL-colesterol, fosfatase alcalina (ALP), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), ureia e ácido úrico; (iii) biomarcadores de estresse glico-oxidativo e enzimas antioxidantes no plasma, fígado e rim: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), produtos finais de glicação avançada (AGE), paraoxonase 1 (PON-1), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx). Os animais que consumiram dieta hiperlipídica apresentaram piora nos parâmetros analisados em comparação com os animais dos grupos padrão e demais grupos HP, HM e HPM, indicando a instalação do modelo de obesidade e resistência insulínica, acompanhado de estresse oxidativo. Os grupos HP, HM e HPM demonstraram menor ganho de peso corporal, deposição de tecidos adiposos reduzida, níveis glicêmicos mais baixos e redução da dislipidemia, destacando o papel importante na redução da adiposidade, controle da glicemia e sensibilidade à insulina. Além disso, apresentaram valores menores de TBARS e AGE no plasma, fígado e rim, indicando menor dano oxidativo nos tecidos, além de aumento nas atividades da PON-1, SOD,

CAT e GPx. A integração desses resultados nos permite concluir que os efeitos isolados ou combinados do tratamento com própolis vermelha incorporado em iogurte são promissores para o tratamento de DM tipo 2, justificando a necessidade de avançar em estudos com compostos bioativos naturais.

Palavras-chave: diabetes mellitus; dieta ocidental; estresse glico-oxidativo; produtos apícolas; terapia combinada.

Abstract

Obesity plays a key role in the development of diabetes mellitus (DM) and its complications, such as hyperglycemia, driven by lifestyle changes and high-fat diets. These factors contribute to glyco-oxidative stress, leading to biomolecular damage, insulin resistance, and low-grade inflammation. Metformin is the standard treatment for type 2 DM, but there is growing interest in combining it with natural bioactive compounds that counteract the harmful effects of glyco-oxidative stress. In this study, we investigated the effects of a hydroethanolic extract of Brazilian red propolis (PVB), incorporated into yogurt, administered alone or in combination with metformin, in a model of obesity and insulin resistance induced by a high-fat diet (35% lipids). Male mice (C57BL/6j) were divided into seven groups: standard diet, treated with water (P) or PVB 100 mg/kg (PP); high-fat diet, treated with water (HL), yogurt (HI), PVB 100 mg/kg (HP), metformin 50 mg/kg (HM), and a combination of PVB 100 mg/kg and metformin 50 mg/kg (HPM), incorporated into yogurt. We monitored the following: (i) physiological parameters — body weight, adipose tissue and organ mass, food intake, and energy consumption; (ii) biochemical parameters — blood glucose, oral glucose tolerance test (OGTT), insulin tolerance test (ITT), triacylglycerols, total cholesterol, HDL-cholesterol, alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), urea, and uric acid; and (iii) biomarkers of glyco-oxidative stress and antioxidant enzymes in plasma, liver, and kidney, including thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), advanced glycation end products (AGE), paraoxonase 1 (PON-1), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx). Animals on the high-fat diet exhibited worsened parameters compared to those in the standard diet groups and other intervention groups (HP, HM, and HPM), confirming the establishment of the obesity and insulin resistance model with concurrent oxidative stress. The HP, HM, and HPM groups showed lower body weight gain, reduced adipose tissue deposition, improved glycemic levels, and reduced dyslipidemia, underscoring the significant roles of these treatments in reducing adiposity, glycemic control, and insulin sensitivity. Moreover, these groups had lower TBARS and AGE values in plasma, liver, and kidney, suggesting reduced oxidative tissue damage, as well as increased activities of PON-1, SOD, CAT, and GPx. These findings support the potential of treatments with red propolis, incorporated into yogurt, for type 2 DM

management and highlight the need for further studies on natural bioactive compounds.

Keywords: diabetes mellitus; Western diet; glyco-oxidative stress; bee products; combined therapy.

Lista de Figuras

Figura 1 - Formação de produtos finais de glicação avançada in vivo. Existem três vias endógenas diferentes: a reação não enzimática de Maillard, a via do poliol e a peroxidação lipídica.....	5
Figura 2 - Estresse oxidativo e sistema de defesa antioxidante. UCP2, proteína desacopladora 2; I, II, III, IV, V, complexos multienzimáticos do sistema de fosforilação oxidativa na mitocôndria.	8
Figura 3 - Os mecanismos de ação da própolis na melhora da síndrome metabólica (SM).	14
Figura 4 - Obtenção do extrato hidroetanólico de própolis vermelha brasileira.	21
Figura 5 - Delineamento experimental de camundongos submetidos ao modelo de obesidade/resistência insulínica por 16 semanas, tratados com própolis e metformina isolados ou em combinação, incorporados ao iogurte. Dieta P: padrão; Dieta H: hiperlipídica; P: grupo tratado com água; PP: grupo tratado com PVB; HL: grupo tratado com água; HI: grupo tratado com iogurte; HP: grupo tratado com PVB; HM: grupo tratado com metformina; HPM: grupo tratado com própolis + metformina; TTGO: teste de tolerância a glicose oral; ITT: teste de tolerância a insulina.	25
Figura 6 - Representação entre as razões das velocidades de <i>bleaching</i> e das concentrações de vitamina E, no ensaio do clareamento do β -caroteno na presença do extrato etanólico de própolis vermelha brasileira (EEPV), em Tween 40. Queda de absorbância do β -caroteno, a 470 nm, na ausência (v_0) e presença (v) de EEPV ($\mu\text{g/mL}$), em função do tempo (10 minutos). v_0 , velocidade na ausência de EEPV; v , velocidade na presença de EEPV; $[B]$, concentração de β -caroteno constante (10 $\mu\text{mol/L}$) e $[A]$, concentração de EEPV.	32
Figura 7 - (A) Evolução do peso corporal e (B) ganho de peso corporal total de camundongos alimentados com as dietas padrão ou hiperlipídica e tratados com própolis vermelha, metformina ou combinados, em iogurte, durante 8 semanas.	34
Figura 8 - (A) Ingestão alimentar (g/dia) e (B) ingestão energética (Kcal/dia) de camundongos alimentados com as dietas padrão ou hiperlipídica e tratados com própolis vermelha, metformina ou combinados, em iogurte, durante 8 semanas.	36
Figura 9 - Acompanhamento da glicemia (mg/dL) de camundongos, durante: (A) teste de tolerância à glicose oral em 0, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos e (B) sua AUC; e o (C) teste de tolerância à insulina em 0, 15, 30, 45 e 60 minutos e (D) sua AUC.	41

Figura 10 - Níveis plasmáticos de (A) TBARS ($\mu\text{mol/L}$), (B) AGE fluorescentes (U.A./mg proteína) e (C) atividade de PON-1 (U/mg HDL-colesterol).	45
Figura 11 - Níveis hepáticos de (A) TBARS ($\mu\text{mol/g}$ de tecido) e (B) AGE fluorescentes (U.A./mg proteína).....	46
Figura 12 - Atividade das enzimas antioxidantes hepáticas (A) superóxido dismutase (SOD); (B) catalase (CAT); (C) glutatona peroxidase (GPx).	48
Figura 13 - Níveis renais de (A) TBARS ($\mu\text{mol/g}$ de tecido) e (B) AGE fluorescentes (U.A./mg proteína).....	50
Figura 14 - Atividade das enzimas antioxidantes renais (A) superóxido dismutase (SOD); (B) catalase (CAT); (C) glutatona peroxidase (GPx).	51

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Composição das dietas padrão (P) e hiperlipídica (H)	23
Tabela 2 - Valores de coeficiente angular e EC50 da PVB para o ensaio de clareamento do β -caroteno.	33
Tabela 3 - Massas tecidos adiposos brancos (epididimal e retroperitoneal), tecido adiposo marrom interescapular, fígado, rins, coração e músculos <i>gastrocnemius</i> (mg / mm de tíbia)	38
Tabela 4 - Níveis dos parâmetros bioquímicos plasmáticos de camundongos alimentados com dieta P ou H e tratados por 8 semanas com PV isoladamente ou em combinação com metformina.	43
Tabela Suplementar 5 - Identificação de compostos fenólicos do extrato de PVB por LC-ESI-QTOF-MS/MS (adaptado de Vieira de Moraes, 2021).....	85

Lista de Abreviaturas e Siglas

AGE	advanced glycation end products, produtos finais de glicação avançada
AGE-R	AGE receptor complex
AKT	proteína quinase B
ALP	fosfatase alcalina
ALT	alanina aminotransferase
AMPK	proteína quinase AMP-ativada
ANOVA	análise de variância One-way
AST	aspartato aminotransferase
CAT	catalase
DM	Diabetes mellitus
ERN	espécies reativas de nitrogênio
ERO	espécies reativas de oxigênio
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
GR	glutathione reductase
GSH	glutathione reduced
GSSH	glutathione oxidized
GPx	glutathione peroxidase
HDL-colesterol	lipoproteína de alta densidade
HERP	extrato hidro-etanólico de PVB
HI	grupo de animais alimentados com dieta hiperlipídica e tratados com iogurte
HL	grupo de animais alimentados com dieta hiperlipídica e tratados com água
HP	grupo de animais alimentados com dieta hiperlipídica e tratados com própolis vermelha em iogurte
HPM	grupo de animais alimentados com dieta hiperlipídica e tratados com própolis vermelha, metformina em iogurte
HM	grupo de animais alimentados com dieta hiperlipídica e tratados com metformina em iogurte

ITT	teste de tolerância a insulina
LC-ESI-QTOF-MS/MS	espectrometria de massa de
alta resolução	
LDL-colesterol	lipoproteína de baixa densidade
LDL-ox	lipoproteína de baixa densidade
oxidada	
MDA	malondialdeído
NAFLD	doença hepática gordurosa não
alcoólica	
NASH	nonalcoholic steatohepatitis
NBT	nitroblue tetrazolium
NF-κB	fator de transcrição nuclear-κB
Nrf2	fator nuclear eritroide 2
relacionado ao fator 2	
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	grupo de animais alimentados
com dieta padrão e tratados com água	
PP	grupo de animais alimentados
com dieta padrão e tratados com própolis vermelha em iogurte	
PON 1	paraoxonase 1
PVB	própolis vermelha brasileira
RAGE	receptores de AGE
SOD	superóxido dismutase
TAB	tecido adiposo branco
TAM	tecido adiposo marrom
TBA	ácido tiobarbitúrico
TBARS thiobarbituric acid reactive substances	substâncias reativas ao ácido
tiobarbitúrico	
TTGO	teste de tolerância a glicose
oral	
WHO	<i>World Health Organization</i>

Sumário

1.	Introdução	1
2.	Referencial bibliográfico.....	2
2.1.	Obesidade e Diabetes Mellitus tipo II	2
2.2.	Sistemas de detoxificação de AGE e antioxidantes	6
2.3.	Tratamento do DM tipo 2	9
2.4.	Própolis.....	12
2.5.	Composição da própolis.....	14
2.6.	Própolis Vermelha Brasileira	15
3.	Objetivos.....	19
4.	Material e Métodos	20
4.1.	Amostra de própolis vermelha brasileira (PVB)	20
4.1.1.	Obtenção do extrato hidroetanólico de PVB.....	20
4.1.2.	Caracterização dos compostos fenólicos por espectrometria de massa de alta resolução (LC-ESI-QTOF-MS/MS)	21
4.1.3.	Determinação da atividade antioxidante da Própolis Vermelha, utilizando o sistema-modelo em meio micelar com β -caroteno/AAPH (2,2'-Azobis(2-methylpropionamidine) dihydrochloride).....	21
4.2.	Animais, dietas e tratamentos	22
4.3.	Delineamento experimental e obtenção de amostras biológicas	24
4.4.	Homeostase da glicose.....	25
4.5.	Eutanásia e processamento de material biológico	26
4.6.	Determinações analíticas	26
4.6.1.	Biomarcadores do metabolismo de carboidratos, lipídios e das disfunções hepática e renal	26
4.6.2.	Biomarcadores de peroxidação lipídica: determinação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (<i>thiobarbituric acid reactive substances</i>)	28
4.6.3.	Biomarcadores de glicação avançada: estimativa dos produtos finais de glicação avançada (AGE) no plasma, fígado e rins	29
4.6.4.	Biomarcadores relacionados à atividade antioxidante	30
4.6.5.	Dosagem de proteínas totais em sobrenadantes de fígado e rins	31
4.7.	Análise estatística.....	31
5.	Resultados	32
5.1.	Determinação da capacidade antioxidante da Própolis Vermelha no ensaio do <i>bleaching</i> do β -caroteno/AAPH em meio micelar (Tween 40).....	32
5.2.	Parâmetros fisiológicos de camundongos em modelo de obesidade e resistência à insulina	33

5.2.1.	Evolução do peso corporal.....	33
5.2.2.	Ingestão alimentar e energética	35
5.2.3.	Massas de tecidos adiposo, fígado, rim, coração e músculos <i>gastrocnemius</i>	37
5.3.	Parâmetros bioquímicos de camundongos em modelo de obesidade e resistência à insulina 38	
5.3.1.	Testes de tolerância à glicose oral (TTGO) e de sensibilidade à insulina (ITT)	38
5.3.2.	Níveis plasmáticos de biomarcadores do metabolismo de carboidratos, lipídios e das disfunções hepática e renal	41
5.4.	Biomarcadores relacionados ao estresse glico-oxidativo e potencial antioxidante	44
5.4.1.	Níveis plasmáticos	44
5.4.2.	Tecido hepático.....	45
5.4.3.	Tecido renal	49
6.	Discussão	52
7.	Conclusão	65
	Referências.....	66
	APÊNDICE A – Composição química do Extrato de PVB.....	85
	APÊNDICE B – Curvas de Calibração.....	87
	ANEXO A – Certificado do Comitê de Ética no Uso de Animais	88
	ANEXO B -Registro na plataforma <i>SisGen</i>	89

1. Introdução

A obesidade e o diabetes mellitus tipo II (DM tipo 2) constituem desafios significativos para a saúde pública global. A crescente prevalência da obesidade e a sua associação com o DM tipo 2 têm implicações profundas para a qualidade de vida das populações e os custos dos sistemas de saúde. A Organização Mundial da Saúde (OMS – WHO, *World Health Organization*) estima que cerca de um em cada dez adultos em todo o mundo seja obeso, tornando a obesidade uma epidemia de alcance planetário.

O DM tipo 2, por sua vez, é uma condição metabólica crônica caracterizada pela resistência à insulina e subsequente disfunção de sua secreção pelo pâncreas, levando a níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia). A obesidade em especial a adiposidade intra-abdominal, desempenha um papel crucial no desenvolvimento do DM tipo 2, contribuindo para uma série de efeitos prejudiciais, incluindo aumento dos níveis de ácidos graxos não esterificados no sangue, armazenamento de gordura ectópica em órgãos e a secreção de adipocinas que afetam a ação e a secreção de insulina.

Este cenário é agravado pelo fato de que a obesidade também aumenta o risco de outras condições adversas de saúde, como doenças cardiovasculares, distúrbios musculoesqueléticos e câncer (WHO, 2020). Portanto, é imperativo abordar de maneira abrangente os fatores subjacentes à obesidade e ao DM tipo 2 para mitigar os impactos negativos dessas condições na saúde pública.

A presente pesquisa concentra-se na investigação por estratégias terapêuticas que possam substituir ou melhorar a eficácia da metformina, um medicamento amplamente utilizado no tratamento do DM tipo 2, ao mesmo tempo em que minimiza os efeitos deletérios do estresse glico-oxidativo associado a essa condição. A metformina é conhecida por seus benefícios na redução da glicemia e na aumento da sensibilidade à insulina (Rena; Hardie; Pearson, 2017). No entanto, seu uso pode estar associado a efeitos colaterais gastrointestinais (Flory et al., 2019) e variações em sua eficácia em diferentes pacientes (Zhou et al., 2016).

Diante disso, tem sido proposta a combinação da metformina com compostos bioativos naturais, como em particular a própolis. A própolis é um produto resinoso coletado por abelhas de várias fontes vegetais, com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antiglicação bem estabelecidas (Prabhakar; Kumar; Doble, 2014; Salehi et al., 2019). Além disso, evidências sugerem que a própolis pode exercer um impacto

positivo na regulação do metabolismo de glicose e lipídios, oferecendo um potencial terapêutico no gerenciamento do DM tipo 2 e de suas complicações (Afsharpour et al., 2019; Hesami et al., 2019; Kitamura, 2019).

No contexto desta pesquisa, também é importante destacar que diferentes variedades de própolis, como a própolis vermelha brasileira (PVB), apresentam composições químicas únicas e potencialmente benéficas para a saúde (Silva et al., 2008). Essa diversidade da natureza química da própolis proporciona a oportunidade para a otimização da terapia combinada com a metformina. Além disso, estudos clínicos sugerem que a PVB pode melhorar o status glicêmico e antioxidante, reduzir a resistência insulínica e atuar como adjuvante no tratamento de pacientes com DM tipo 2 (Afsharpour et al., 2019; Hesami et al., 2019; Mujica et al., 2017; Samadi et al., 2017).

Além disso, considerando a tendência dos consumidores por alimentos naturais e saudáveis, a investigação sobre a utilização da PVB como aditivo de alimentos funcionais, como o iogurte, pode abrir portas para o desenvolvimento de produtos nutracêuticos no mercado alimentício (Santos et al., 2019).

Diante da crescente prevalência da obesidade e do DM tipo 2, bem como da necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas, esta pesquisa assume uma realização qualificada na investigação por soluções que possam melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a carga global dessas patologias na saúde pública.

7. Conclusão

Os resultados obtidos em nossos estudos fisiológicos, bioquímicos e de biomarcadores de estresse glico-oxidativo, nos permitem concluir que a Própolis Vermelha Brasileira (PVB) incorporada ao iogurte, administrada de forma isolada ou combinada com metformina, apresenta efeitos positivos em camundongos no modelo de obesidade e resistência à insulina por meio da dieta hiperlipídica. O tratamento durante 8 semanas com PVB ou metformina foi eficaz no controle do ganho de peso, redução dos níveis séricos de glicose, redução da dislipidemia e níveis de TBARS e AGE no plasma, fígado e rim, e recuperou a atividade de enzimas antioxidantes (PON-1, SOD, CAT e GPx) nestes tecidos. A terapia combinada de PVB e metformina, preservou os efeitos isolados encontrados de ambos os produtos. Esses achados sugerem que a PVB pode ser uma opção promissora para abordar os problemas de saúde relacionados a obesidade e resistência à insulina em humanos, com potencial para reduzir o estresse oxidativo associado a essas condições.

Referências

- ABBAS, G. *et al.* Antiglycation therapy: Discovery of promising antiglycation agents for the management of diabetic complications. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 2, p. 198–206, 2016.
- ABD EL-SALAM, E. A.; MORSY, N. F. S. Optimization of the extraction of polyphenols and antioxidant activity from *Malva parviflora* L. leaves using Box–Behnken design. **Preparative Biochemistry and Biotechnology**, v. 49, n. 9, p. 876–883, 2019.
- AFSHARPOUR, F. *et al.* Propolis supplementation improves glycemic and antioxidant status in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Complementary therapies in medicine**, v. 43, p. 283–288, abr. 2019.
- AKHTAR, M. *et al.* Diabetic Kidney Disease: Past and Present. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 00, n. 00, 2019.
- AL GHAMDI, A. A. *et al.* Oral supplementation of diabetic mice with propolis restores the proliferation capacity and chemotaxis of B and T lymphocytes towards CCL21 and CXCL12 by modulating the lipid profile, the pro-inflammatory cytokine levels and oxidative stress. **BMC Immunology**, v. 16, n. 1, p. 1–14, 2015.
- ALENCAR, S. M. *et al.* Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis : Red propolis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, p. 278–283, 2007.
- ALLAIN, C. C. *et al.* Enzymatic Determination of Total Cholesterol in Serum. **Clin. Chem.**, v. 20, n. 4, p. 470–475, 1974.
- ANDERSON, J. W.; GILLILAND, S. E. Effect of Fermented Milk (Yogurt) Containing *Lactobacillus Acidophilus* L1 on Serum Cholesterol in Hypercholesterolemic Humans. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 18, n. 1, p. 43–50, 1999.
- ARULSELVAN, P. *et al.* Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016.
- ASHRAF, R.; SHAH, N. P. Immune System Stimulation by Probiotic Microorganisms. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 54, n. 7, p. 938–956, 2014.

- ASIOLI, D.*et al.* Making sense of the “clean label” trends: A review of consumer food choice behavior and discussion of industry implications. **Food Research International**, v. 99, n. April, p. 58–71, 2017.
- ASO, K. *et al.* Inhibitory Effect of Propolis on the Growth of Human Leukemia U937. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, n. 5, p. 727–730, 2004.
- ASSIS, R. P. *et al.* Combined effects of curcumin and lycopene or bixin in yoghurt on inhibition of LDL oxidation and increases in HDL and paraoxonase levels in streptozotocin-diabetic rats. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 4, 2017.
- ASTRUP, A.. Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: Epidemiologic and experimental studies. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 99, n. 5, p. 1235S-1242S, 2014.
- AVIRAM, M.; ROSENBLAT, M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: Pharmacological and nutritional influences. **Current Opinion in Lipidology**, v. 16, n. 4, p. 393–399, 2005.
- BACCHETTI, T. *et al.* Glycation of human high density lipoprotein by methylglyoxal: Effect on HDL-paroxonase activity. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 63, n. 3, p. 307–311, 2014.
- BAILEY, C. J.; TURNER, R. C. Metformin. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 9, p. 574–579, 1996.
- BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, n. 1–2, p. 114–117, 2005.
- BANKOVA, V. S.; CASTRO, S. L. D. E.; MARCUCCI, M. C. Review article Propolis : recent advances in chemistry and plant origin. **Apidologie**, v. 31, p. 3–15, 2000.
- BARBOSA BEZERRA, G. *et al.* Hydroalcoholic extract of Brazilian red propolis exerts protective effects on acetic acid-induced ulcerative colitis in a rodent model. **BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY**, v. 85, p. 687–696, jan. 2017.
- BASTA, G. *et al.* What is the role of the receptor for advanced glycation end products-ligand axis in liver injury? **Liver Transplantation**, v. 17, p. 633–640, 2011.

BATISTA, L. L. V. *et al.* Comparative study of topical green and red propolis in the repair of wounds induced in rats. **Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes**, v. 39, n. 6, p. 515–520, 2012.

BEAUCHAMP C, F. I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. **Anal Biochem**, v. 44, p. 276–87, 1971.

BEECHER, G. R. Proceedings of the Third International Scientific Symposium on Tea and Human Health : Role of Flavonoids in the Diet Overview of Dietary Flavonoids : Nomenclature , Occurrence and Intake. **The Journal of Nutrition**, p. 3248–3254, 2003.

BEERS, R. F.; SIZER, I. W. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. **The Journal of biological chemistry**, v. 195, n. 1, p. 133–140, 1952.

BEISSWENGER, P. J.; RUGGIERO-LOPEZ, D. Metformin inhibition of glycation processes. **Diabetes and Metabolism**, v. 29, n. 4 II, p. 6S95-6S103, 2003.

BHARGAVA, P.; SCHNELLMANN, R. G. Mitochondrial energetics in the kidney. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, n. 10, p. 629–646, 2017.

BIERHAUS, A. *et al.* AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. **Cardiovascular Research**, v. 37, n. 3, p. 586–600, 1998.

BOEING, T. *et al.* The gastroprotective effect of red propolis extract from Northeastern Brazil and the role of its isolated compounds. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 267, n. August 2020, 2021.

BRANDT, A. *et al.* Metformin attenuates the onset of non-alcoholic fatty liver disease and affects intestinal microbiota and barrier in small intestine. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–14, 2019.

BUENO-SILVA, B. *et al.* Effect of neovestitol-vestitol containing Brazilian red propolis on accumulation of biofilm in vitro and development of dental caries in vivo. **Biofouling**, v. 29, n. 10, p. 1233–1242, 2013a.

BUENO-SILVA, B. *et al.* Anti-inflammatory and antimicrobial evaluation of neovestitol and vestitol isolated from brazilian red propolis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 19, p. 4546–4550, 2013b.

BUENO-SILVA, B. *et al.* Brazilian red propolis attenuates inflammatory signaling cascade in Ipsactivated macrophages. **PLoS ONE**, v. 10, n. 12, p. 1–14, 2015.

BUENO-SILVA, B. *et al.* The effect of seasons on Brazilian red propolis and its botanical source: chemical composition and antibacterial activity. **Natural Product Research**, v. 31, n. 11, p. 1318–1324, 2017.

BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). **Food and Chemical Toxicology**, v. 36, n. 4, p. 347–363, 1998.

BURSTEIN, M.; SCHOLNICK, H. R.; MORFIN, R. Rapid Method for the Isolation of Lipoproteins from Human Serum by Precipitation with Polyanions. **J. Lipid Research**, v. 11, n. 583, 1970.

CABRAL, I. S. R. *et al.* Composição fenólica, atividade antibacteriana e antioxidante da própolis vermelha brasileira. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1523–1527, 2009.

CAROCHO, M. *et al.* Adding molecules to food, pros and cons: A review on synthetic and natural food additives. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 13, n. 4, p. 377–399, 2014.

CASTRO, M. L. *et al.* Própolis do sudeste e nordeste do Brasil: Influência da sazonalidade na atividade antibacteriana e composição fenólica. **Química Nova**, v. 30, n. 7, p. 1512–1516, 2007.

CHAUDHURI, J. *et al.* The role of advanced glycation end products in aging and metabolic diseases: bridging association and causality. **Cell Metab**, v. 28, n. 3, p. 337–352, 2018.

CHEANG, W. S. *et al.* Metformin protects endothelial function in diet-induced obese mice by inhibition of endoplasmic reticulum stress through 5' adenosine monophosphate-Activated protein kinase-peroxisome proliferator-Activated receptor δ pathway. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 34, n. 4, p. 830–836, 2014.

CHEUNG, T. T. L. *et al.* Consumers' choice-blindness to ingredient information. **Appetite**, v. 106, p. 2–12, 2016.

COSTA, L. G. *et al.* Serum paraoxonase and its influence on paraoxon and chlorpyrifos-oxon toxicity in rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 103, n. 1, p. 66–76, 1990.

- COSTA, M. C. *et al.* Trigonelline and curcumin alone, but not in combination, counteract oxidative stress and inflammation and increase glycation product detoxification in the liver and kidney of mice with high-fat diet-induced obesity. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 76, n. 305936, p. 108303, 2020.
- CUNHA, G. A. D. *et al.* A Systematic Review of the Potential Effects of Propolis Extracts on Experimentally-induced Diabetes. **Planta Medica**, v. 89, n. 3, 2023.
- CUNHA, I. B. S. *et al.* Antitrypanosomal Activity of Brazilian Propolis from *Apis mellifera*. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 52, n. 5, p. 602–604, 2004.
- DA COSTA, M. F. *et al.* Red propolis ameliorates ischemic-reperfusion acute kidney injury. **PHYTOMEDICINE**, v. 22, n. 9, p. 787–795, 2015.
- DEY, A.; LAKSHMANAN, J. The role of antioxidants and other agents in alleviating hyperglycemia mediated oxidative stress and injury in liver. **Food and Function**, v. 4, n. 8, p. 1148–1184, 2013.
- DEY, L.; ATTELE, A. S.; YUAN, C. S. Alternative therapies for type 2 diabetes. **Altern Med Rev**, v. 7, n. 1, p. 45–58, 2002.
- DUARTE-ALMEIDA, J. M. *et al.* Avaliação da atividade antioxidante utilizando sistema beta-caroteno/ácido linoléico e método de seqüestro de radicais DPPH• . **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 26, n. 2, p. 446–452, 2006.
- FARRELL, G. *et al.* Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis: Toward Optimization of Their Relevance to Human Nonalcoholic Steatohepatitis. **Hepatology**, v. 69, n. 5, p. 2241–2257, 2019.
- FIGUEIREDO, I. D. *et al.* Lycopene improves the metformin effects on glycemic control and decreases biomarkers of glycoxidative stress in diabetic rats. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v. 13, p. 3117–3135, 2020.
- FIGUEIREDO, I. D. *et al.* Lycopene in Combination with Insulin Triggers Antioxidant Defenses and Increases the Expression of Components That Detoxify Advanced Glycation Products in Kidneys of Diabetic Rats. **Nutrients**, v. 16, n. 11, 2024.
- FLORY, J. H. *et al.* Overcoming barriers to the use of metformin: Patient and provider perspectives. **Patient Preference and Adherence**, v. 13, p. 1433–1441, 2019.

- FULLERTON, M. D. *et al.* Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. **Nature Medicine**, v. 19, n. 12, p. 1649–1654, 2013.
- GALLE, J. *et al.* Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. **Atherosclerosis**, v. 185, n. 2, p. 219–226, 2006.
- GASSAWAY, B. M. *et al.* PKC ϵ contributes to lipid-induced insulin resistance through cross talk with p70S6K and through previously unknown regulators of insulin signaling. **PNAS**, v. 115, n. 38, p. E8996–E9005, 2018.
- GHISALBERTI, E. L. Propolis: A Review. **Bee World**, n. July, p. 59–84, 1979.
- GONZÁLEZ, P. *et al.* Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 11, 2023.
- GONZÁLEZ-MUNIESA, P. *et al.* Obesity. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, 2017.
- GUTIERRES, V. O. *et al.* Curcumin improves the effect of a reduced insulin dose on glycemic control and oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 4, p. 976–988, 2019.
- GUTTERIDGE, J. M. C.; HALLIWELL, B. Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 393, n. 4, p. 561–564, 2010.
- HAVSTEEN, B. H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 96, n. 2–3, p. 67–202, 2002.
- HESAMI, S. *et al.* Administration of Iranian Propolis attenuates oxidative stress and blood glucose in type II diabetic patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 10, n. 1, p. 48–54, 2019.
- HEYDEMANN, A. An Overview of Murine High Fat Diet as a Model for Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Diabetes Research**, v. 2016, 2016.

HO, E.; BRAY, T. M. Antioxidants, NFkB activation, and diabetogenesis.

Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, v. 222, n. 3, p. 205–213, 1999.

HOTTA, S.; UCHIYAMA, S.; ICHIHARA, K. Brazilian red propolis extract enhances expression of antioxidant enzyme genes *in vitro* and *in vivo*. **BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY**, v. 84, n. 9, p. 1820–1830, 2020.

HUANG, Y. *et al.* The complexity of the Nrf2 pathway: Beyond the antioxidant response. **J Nutr Biochem**, v. 26, n. 12, p. 1401–1413, 2015.

HYOGO, H.; YAMAGISHI, S. Advanced Glycation End Products and Their Involvement in Liver Disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 14, p. 969–972, 2008.

IBRAHIM, K. A. *et al.* Propolis relieves the cardiotoxicity of chlorpyrifos in diabetic rats via alleviations of paraoxonase-1 and xanthine oxidase genes expression. **Pesticide biochemistry and physiology**, v. 159, p. 127–135, set. 2019.

ICHI, I. *et al.* The beneficial effect of propolis on fat accumulation and lipid metabolism in rats fed a high-fat diet. **Journal of food science**, v. 74, n. 5, p. H127-31, jun. 2009.

IIO, A. *et al.* Ethanolic extracts of Brazilian red propolis promote adipocyte differentiation through PPAR γ activation. **Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 17, n. 12, p. 974–979, out. 2010.

INACIO, M. D. *et al.* Pentoxifylline mitigates renal glycoxidative stress in obese mice by inhibiting AGE/RAGE signaling and increasing glyoxalase levels. **Life Sciences**, v. 258, n. July, p. 118196, 2020.

ÍTAVO, C. C. B. F. *et al.* Addition of propolis or monensin in the diet: Behavior and productivity of lambs in feedlot. **Animal Feed Science and Technology**, v. 165, n. 3–4, p. 161–166, 2011.

JADEJA, R. N. *et al.* Naturally occurring Nrf2 activators: Potential in treatment of liver injury. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016.

JHA, J. C. *et al.* A causal link between oxidative stress and inflammation in cardiovascular and renal complications of diabetes. **Clinical Science**, v. 132, n. 16, p. 1811–1836, 2018.

KAGEYAMA, N. Direct Colorimetric Determination of Uric Acid in Serum and Urine with Uricase-Catalysts System. **Clin. Chem. Acta.**, v. 31, n. 421, 1971.

KANG, L. J. *et al.* Antidiabetic effect of propolis: Reduction of expression of glucose-6-phosphatase through inhibition of Y279 and Y216 autophosphorylation of GSK-3 α/β in HepG2 cells. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 10, p. 1554–1561, 2010.

KARABINA, S. A. P. *et al.* Oxidative inactivation of paraoxonase - Implications in diabetes mellitus and atherosclerosis. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1725, n. 2, p. 213–221, 2005.

KHENISER, K. G.; KASHYAP, S. R.; KASUMOV, T. A systematic review: the appraisal of the effects of metformin on lipoprotein modification and function. **Obesity Science and Practice**, v. 5, n. 1, p. 36–45, 2019.

KIM, E. K. *et al.* Metformin prevents fatty liver and improves balance of white/brown adipose in an obesity mouse model by inducing FGF21. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, p. 1–13, 2016.

KISMET, K. *et al.* Does propolis have any effect on non-alcoholic fatty liver disease? **BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY**, v. 90, p. 863–871, jun. 2017.

KITAMURA, H. Effects of Propolis Extract and Propolis-Derived Compounds on Obesity and Diabetes: Knowledge from Cellular and Animal Models. **MOLECULES**, v. 24, n. 23, 2019.

KLEIN, J. *et al.* Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signalling pathway in brown adipocytes. **Journal of Endocrinology**, v. 183, n. 2, p. 299–307, 2004.

KOHN, H. I.; LIVERSEDGE, M. On a new aerobic metabolite whose production by brain is inhibited by apomorphine, emetine, ergotamine, epinephrine, and menadione. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 82, p. 292–300, 1944.

KOYA-MIYATA, S. *et al.* Propolis prevents diet-induced hyperlipidemia and mitigates weight gain in diet-induced obesity in mice. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 32, n. 12, p. 2022–2028, dez. 2009.

KUMAZAWA, S.; HAMASAKA, T.; NAKAYAMA, T. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. **Food Chemistry**, v. 84, n. 3, p. 329–339, 2004.

LI, R. *et al.* Metformin ameliorates obesity-associated hypertriglyceridemia in mice partly through the apolipoprotein A5 pathway. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 478, n. 3, p. 1173–1178, 2016.

LIMA, B. *et al.* Main Flavonoids, DPPH Activity, and Metal Content Allow Determination of the Geographical Origin of Propolis from the Province of San Juan (Argentina). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 7, p. 2691–2698, 8 abr. 2009.

LIU, Q.; BENGMARK, S.; QU, S. The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Lipids in Health and Disease**, v. 9, p. 1–9, 2010.

LIU, Y. *et al.* Galangin and Pinocembrin from Propolis Ameliorate Insulin Resistance in HepG2 Cells via Regulating Akt/mTOR Signaling. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 2018.

LOPEZ, B. G. C. *et al.* Antimicrobial and cytotoxic activity of red propolis: An alert for its safe use. **Journal of Applied Microbiology**, v. 119, n. 3, p. 677–687, 2015.

LOWRY, O. H. *et al.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. **The Journal of biological chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265–275, 1951.

MACHADO, C. S. *et al.* Comparative Study of Chemical Composition and Biological Activity of Yellow, Green, Brown, and Red Brazilian Propolis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, n. type 12, p. 1–11, 2016.

MADIRAJU, A. K. *et al.* Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. **Nature**, v. 510, n. 7506, p. 542–546, 2014.

MADJAROF, C. **Atividade antitumoral, antiinflamatória e antiulcerogênica de duas variedades de própolis brasileira.** [S.l.]: Universidade Estadual de Campinas, 2009.

MANACH, C. *et al.* Polyphenols: food sources and bioavailability. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, p. 727–747, 2004.

MARCUCCI, M. C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. **Apidologie**, v. 26, n. 2, p. 83–99, 1995.

MARCUCCI, M. C. *et al.* Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. **Journal of ethnopharmacology**, v. 74, n. 2, p. 105–12, 2001.

MARÍN-PEÑALVER, J. J. *et al.* Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. **World Journal of Diabetes**, v. 7, n. 17, p. 354, 2016.

MARKET RESEARCH FUTURE. **Propolis Market Research Report**. Disponível em: <<https://www.marketresearchfuture.com/reports/propolis-market-782>>. Acesso em: 14 ago. 2021.

MASTORIKOU, M.; MACKNESS, M.; MACKNESS, B. Defective metabolism of oxidized phospholipid by HDL from people with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 55, n. 11, p. 3099–3103, 2006.

MATSUI, Y. *et al.* Metformin reduces body weight gain and improves glucose intolerance in high-fat diet-fed C57BL/6J Mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 33, n. 6, p. 963–970, 2010.

MAZZA, A. *et al.* The role of metformin in the management of NAFLD. **Experimental Diabetes Research**, v. 2012, n. January, 2012.

MEDINA, J.; MORENO-OTERO, R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. **Drugs**, v. 65, n. 17, p. 2445–2461, 2005.

MENDONÇA-MELO, L. *et al.* Similitud química y genética entre propóleos de *Dalbergia ecastaphyllum* y rojos del Noreste de Brasil. **Journal of Apicultural Research**, v. 56, n. 1, p. 32–39, 2017.

MENESES, M. J. *et al.* Paraoxonase-1 as a regulator of glucose and lipid homeostasis: Impact on the onset and progression of metabolic disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 16, p. 1–22, 2019.

MENEZES, H. Própolis: Uma Revisão Dos Recentes Estudos. **Arq. Inst. Biologia**, v. 72, n. 3, p. 405–411, 2005.

MIGLIORE, L. J. *et al.* A new species of jewel beetle (Coleoptera, Buprestidae, *Agrilus*) triggers the production of the Brazilian red propolis. **Science of Nature**, v. 109, n. 2, 2022.

MONTPIED, P. *et al.* Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) prevents inflammatory stress in organotypic hippocampal slice cultures. **Molecular Brain Research**, v. 115, n. 2, p. 111–120, 2003.

MORSY, A. S. *et al.* Effect of Brazilian red propolis administration on hematological, biochemical variables and parasitic response of Santa Inês ewes during and after flushing period. **Tropical Animal Health and Production**, v. 45, n. 7, p. 1609–1618, 2013.

MOTTA, B. P. *et al.* Combined Effects of Lycopene and Metformin on Decreasing Oxidative Stress by Triggering Endogenous Antioxidant Defenses in Diet-Induced Obese Mice. **Molecules**, v. 27, n. 23, 2022.

MUJICA, V. *et al.* The Role of Propolis in Oxidative Stress and Lipid Metabolism: A Randomized Controlled Trial. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, 2017.

NAGAI, T. *et al.* Preparation and antioxidant properties of water extract of propolis. **Food Chemistry**, v. 80, n. 1, p. 29–33, 2003a.

NAGAI, T. *et al.* Preparation and antioxidant properties of water extract of propolis. **Food Chemistry**, v. 80, n. 1, p. 29–33, 2003b.

NEGRI, G.; SALATINO, M. L. F.; SALATINO, A. 'Green propolis': Unreported constituents and a novel compound from chloroform extracts. **Journal of Apicultural Research**, v. 42, n. 3, p. 39–41, 2003.

NEMET, I.; STRAUCH, C. M.; MONNIER, V. M. Favored and disfavored pathways of protein crosslinking by glucose: glucose lysine dimer (GLUCOLD) and crossline versus glucosepane. **Amino Acids**, v. 40, n. 1, p. 167–181, 2011.

NEWSHOLME, P. *et al.* Oxidative stress pathways in pancreatic β -cells and insulin-sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction. *American journal of physiology*. **Cell physiology**, v. 317, n. 3, p. C420–C433, set. 2019.

NISHIKAWA, T. *et al.* Impact of mitochondrial ROS production on diabetic vascular complications. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 77, n. 3 SUPPL., p. 41–45, 2007.

NNA, V. U. *et al.* Antioxidant, anti-inflammatory and synergistic anti-hyperglycemic effects of Malaysian propolis and metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. **FOOD AND CHEMICAL TOXICOLOGY**, v. 120, p. 305–320, 2018.

NOWOTNY, K. *et al.* Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. **Biomolecules**, v. 5, n. 1, p. 194–222, 2015.

NUGENT, MM; HE, JC. **How AGEs Cause Disease: Cellular Mechanisms**. In: Dietary AGEs and their role in health and disease. 1° ed. [S.l.]: Milton Park: Taylor & Francis Group, 2018a. p. 19–36.

NUGENT, MM; HE, JC. **How AGEs Cause Disease: Cellular Mechanisms**. In: Dietary AGEs and their role in health and disease. 1. ed. ed. [S.l.]: Milton Park: Taylor & Francis Group, 2018b. p. 19–36.

OKUNO, A. *et al.* Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. **Journal of Clinical Investigation**, v. 101, n. 6, p. 1354–1361, 1998.

OLDONI, T. L. C. *et al.* Isolation and analysis of bioactive isoflavonoids and chalcone from a new type of Brazilian propolis. **Separation and Purification Technology**, v. 77, n. 2, p. 208–213, 2011.

ORSOLIC, N.; BASIC, I. Antitumor, hematostimulative and radioprotective action of water-soluble derivative of propolis (WSDP). **BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY**, v. 59, n. 10, p. 561–570, 2005.

OTT, C. *et al.* Role of advanced glycation end products in cellular signaling. **Redox Biology**, v. 2, n. 1, p. 411–429, 2014.

PALL, M. L.; LEVINE, S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. **Acta physiologica Sinica**, v. 67, n. 1, p. 1–18, 2015.

PARK, C. *et al.* Activation of the nrf2/ho-1 signaling pathway contributes to the protective effects of sargassum serratifolium extract against oxidative stress-induced dna damage and apoptosis in sw1353 human chondrocytes. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 6, p. 1–13, 2018.

PARK, Y. K.; ALENCAR, S. M.; AGUIAR, Claudio L. Botanical Origin and Chemical Composition of Brazilian Propolis. **J. Agric. Food Chem.**, v. 50, p. 2502–2506, 2002.

PATCHE, J. *et al.* Diabetes-induced hepatic oxidative stress: a new pathogenic role for glycated albumin. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 102, p. 133–148, 2017.

PAUDEL, P.; JUNG, H. A.; CHOI, J. S. Anthraquinone and naphthopyrone glycosides from *Cassia obtusifolia* seeds mediate hepatoprotection via Nrf2-mediated HO-1 activation and MAPK modulation. **Archives of Pharmacal Research**, v. 41, n. 6, p. 677–689, 2018.

PEIXOTO, L. G. *et al.* Metformin attenuates the TLR4 inflammatory pathway in skeletal muscle of diabetic rats. **Acta Diabetologica**, v. 54, n. 10, p. 943–951, 2017.

PEREIRA, A. S. *et al.* Distribution of quinic acid derivatives and other phenolic compounds in Brazilian propolis. **Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences**, v. 58, n. 7–8, p. 590–593, 2003.

PILZ, J.; MEINEKE, I.; GLEITER, C. H. Measurement of free and bound malondialdehyde in plasma by high-performance liquid chromatography as the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivative. **Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications**, v. 742, p. 315–325, 2000.

POKUPEC, R. *et al.* Advanced glycation endproducts in human diabetic and non-diabetic cataractous lenses. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 241, n. 5, p. 378–384, 2003.

PRABHAKAR, P. K.; KUMAR, A.; DOBLE, M. Combination therapy: A new strategy to manage diabetes and its complications. **Phytomedicine**, v. 21, n. 2, p. 123–130, 2014.

RABBANI, N.; XUE, M.; THORNALLEY, P. J. **Chapter 36 - Dicarbonyl stress and the glyoxalase system**. [S.l.]: Elsevier Inc., p. 759–777, 2020.

REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY, G. C. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: Final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. **Journal of Nutrition**, v. 123, n. 11, p. 1939–1951, 1993.

RENA, G.; HARDIE, D. G.; PEARSON, E. R. The mechanisms of action of metformin. **Diabetologia**, v. 60, n. 9, p. 1577–1585, 2017.

RICHTER, R. J.; JARVIK, G. P.; FURLONG, C. E. Determination of paraoxonase 1 status without the use of toxic organophosphate substrates. **Circulation**.

Cardiovascular genetics, v. 1, n. 2, p. 147–152, 2008.

RIFAI, N.; WARNICK, G. R. **Lipids, lipoproteins, Apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors**. *In*: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. [S.l.: S.n.]. p. 903–981.

RIVERA-YAÑEZ, N. *et al.* Biomedical properties of propolis on diverse chronic diseases and its potential applications and health benefits. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 1–31, 2021.

ROXO, D. F. *et al.* Curcumin combined with metformin decreases glycemia and dyslipidemia, and increases paraoxonase activity in diabetic rats. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 11, n. 1, p. 1–8, 2019.

RUDEL, L. L. *et al.* Low density lipoproteins in atherosclerosis. **Journal of Lipid Research**, v. 27, n. 5, p. 465–474, 1986.

RUSH, J. W. E.; SANDIFORD, S. D. Plasma glutathione peroxidase in healthy young adults: Influence of gender and physical activity. **Clinical Biochemistry**, v. 36, n. 5, p. 345–351, 2003.

RUSSO, A. *et al.* Chilean propolis : antioxidant activity and antiproliferative action in human tumor cell lines. **Life Sci.**, v. 76, p. 545–558, 2004.

SAHINLER, N.; KAFTANOGLU, O. Natural product propolis: Chemical composition. **Natural Product Research**, v. 19, n. 2, p. 183–188, 2005.

SALATINO, A. *et al.* Origin and Chemical Variation of Brazilian Propolis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2, n. 1, p. 33–38, 2005.

SALEHI, B. *et al.* Antidiabetic potential of medicinal plants and their active components. **Biomolecules**, v. 9, n.10, 2019.

SAMADI, N. *et al.* Effects of bee propolis supplementation on glycemic control, lipid profile and insulin resistance indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. **Journal of integrative medicine**, v. 15, n. 2, p. 124–134, mar. 2017.

SAMPSON, E. J. *et al.* A coupled-enzyme equilibrium method for measuring urea in serum: optimization and evaluation of the AACC study group on urea candidate reference method. **Clin. Chem.**, v. 26, n. 7, p. 816–826, 1980.

SAMPSON, M. J. *et al.* Paraoxonase-1 (PON-1) genotype and activity and in vivo oxidized plasma low-density lipoprotein in Type II diabetes. **Clinical Science**, v. 109, n. 2, p. 189–197, 2005.

SANDERS, F. W. B.; GRIFFIN, Julian L. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: More than just a shunting yard for glucose. **Biological Reviews**, v. 91, n. 2, p. 452–468, 2016.

SANTIAGO, A. R. *et al.* Sweet Stress: Coping with vascular dysfunction in diabetic retinopathy. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. JUL, p. 1–14, 2018.

SANTOS, M. S. *et al.* Probiotic Yogurt with Brazilian Red Propolis: Physicochemical and Bioactive Properties, Stability, and Shelf Life. **Journal of Food Science**, v. 84, n. 12, p. 3429–3436, 2019.

SCHEEN, A. J. Pathophysiology of type 2 diabetes. **Acta Clinica Belgica**, v. 58, n. 6, p. 335–341, 2003.

SEYYEDEBRAHIMI, S. S. *et al.* The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Acta Diabetologica**, v. 55, n. 4, p. 341–353, 2018.

SFORCIN, J. M. *et al.* Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 73, n. 1–2, p. 243–249, 2000.

SFORCIN, J. M. Propolis and the immune system: a review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, n. 1, p. 1–14, 2007.

SHARMA, R. S. *et al.* Experimental Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis Are Ameliorated by Pharmacologic Activation of Nrf2 (NF-E2 p45-Related Factor 2). **Cmgh**, v. 5, n. 3, p. 367–398, 2018.

SHI, L. *et al.* Baicalein and baicalin alleviate acetaminophen-induced liver injury by activating Nrf2 antioxidative pathway: The involvement of ERK1/2 and PKC. **Biochemical Pharmacology**, v. 150, p. 9–23, 2018.

SILICI, S.; KUTLUCA, S. Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 99, n. 1, p. 69–73, 2005.

SILVA, B. B. *et al.* Chemical composition and botanical origin of red propolis, a new type of Brazilian propolis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 5, n. 3, p. 313–316, 2008.

SILVA, R. O. *et al.* Acute and sub-acute oral toxicity of Brazilian red propolis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 170, p. 66–71, 2015.

SILVEIRA, M. A. D. *et al.* Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. **Diabetes Metab Syndr.**, v. 138, n. March, 2021.

SPAHIS, S. *et al.* Oxidative Stress as a Critical Factor in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 26, n. 10, p. 519–541, 2017.

STEINBERG, D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 34, p. 20963–20966, 1997.

SZALECZKY, E. *et al.* Alterations in enzymatic antioxidant defence in diabetes mellitus: A rational approach. **Postgraduate Medical Journal**, v. 75, n. 879, p. 13–17, 1999.

TABIT, C. E. *et al.* Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 11, n. 1, p. 61–74, 2010.

TALPO, T. C. *et al.* Siolmatra brasiliensis stem extract ameliorates antioxidant defenses and mitigates glycoxidative stress in mice with high-fat diet-induced obesity. **Obesity Research and Clinical Practice**, v. 16, n. 2, p. 130–137, 2022.

TEIXEIRA, É. W. *et al.* Plant Origin of Green Propolis: Bee Behavior, Plant Anatomy and Chemistry. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2, n. 1, p. 85–92, 2005.

TELES, F. *et al.* Brazilian Red Propolis Attenuates Hypertension and Renal Damage in 5/6 Renal Ablation Model. **PLOS ONE**, v. 10, n. 1, jan. 2015.

- TESTA, R. *et al.* The “Metabolic Memory” Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. **Nutrients**, v. 9, n. 5, 2017.
- TOKUBUCHI, I. *et al.* Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. **PLoS ONE**, v. 12, n. 2, p. 1–16, 2017.
- TRINDER, P. Determination of blood glucose using 4-amino phenazone as oxygen acceptor. **Journal of Clinical Pathology**, v. 22, n. 2, p. 158–161, 1969.
- TRIVEDI, R. C. *et al.* New Enzymatic Method for Serum Uric Acid at 500nm. **Clin. Chem.**, v. 24, n. 1908, p. 191, 1978.
- TRUSHEVA, B. *et al.* Bioactive Constituents of Brazilian Red Propolis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 3, n. 2, p. 249–254, 2006.
- UEDA, M.; HAYASHIBARA, K.; ASHIDA, H. Propolis extract promotes translocation of glucose transporter 4 and glucose uptake through both PI3K-and AMPK-dependent pathways in skeletal muscle. **BIOFACTORS**, v. 39, n. 4, p. 457–466, jul. 2013.
- USMAN, U. Z.; BAKAR, A. B. A.; MOHAMED, M. Propolis improves pregnancy outcomes and placental oxidative stress status in streptozotocin-induced diabetic rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, n. 1, p. 2–7, 2018.
- VAN STEE, M. F.; DE GRAAF, A. A.; GROEN, A. K. Actions of metformin and statins on lipid and glucose metabolism and possible benefit of combination therapy. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 1, p. 1–22, 2018.
- VEGIOPOULOS, A.; ROHM, M.; HERZIG, S. Adipose tissue: between the extremes. **The EMBO Journal**, v. 36, n. 14, p. 1999–2017, 2017.
- VIEIRA DE MORAIS, D. *et al.* Active antioxidant phenolics from brazilian red propolis: An optimization study for their recovery and identification by lc-esi-qtof-ms/ms. **Antioxidants**, v. 10, n. 2, p. 1–16, 2021.
- VISTOLI, G. *et al.* Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): An overview of their mechanisms of formation. **Free Radical Research**, v. 47, n. S1, p. 3–27, 2013.

VIUDA-MARTOS, M. *et al.* Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. **Journal of Food Science**, 2008.

VOLPE, C. M. O. *et al.* Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications review-Article. **Cell Death and Disease**, v. 9, n. 2, 2018.

WALENBERGH, S. M. A. *et al.* Non-alcoholic steatohepatitis: The role of oxidized low-density lipoproteins. **Journal of Hepatology**, v. 58, n. 4, p. 801–810, 2013.

WASHBURN, W. N. Evolution of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors as anti-diabetic agents. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 19, n. 11, p. 1485–1499, 2009.

WHO, World Health Organization. **Obesity and overweight**. [S.l.: S.n.], 2020.

WONG, S. Y. *et al.* Andrographolide induces Nrf2 and heme oxygenase 1 in astrocytes by activating p38 MAPK and ERK. **Journal of Neuroinflammation**, v. 13, n. 1, p. 1–12, 2016.

WU, M. Y. *et al.* The oxidative stress and mitochondrial dysfunction during the pathogenesis of diabetic retinopathy. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, 2018.

XIAO, Q. *et al.* Orientin-mediated Nrf2/HO-1 signal alleviates H₂O₂-induced oxidative damage via induction of JNK and PI3K/AKT activation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 118, p. 747–755, 2018.

XU, D. *et al.* The role of Nrf2 in liver disease: Novel molecular mechanisms and therapeutic approaches. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. JAN, p. 1–7, 2019.

YAMAGISHI, S. I.; MATSUI, T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 3, n. 2, p. 101–108, 2010.

YANNI, A. E.; KARTSIOTI, K.; KARATHANOS, V. T. The role of yoghurt consumption in the management of type II diabetes. **Food and Function**, v. 11, n. 12, p. 10306–10316, 2020.

YEH, W. J. *et al.* Polyphenols with antiglycation activity and mechanisms of action: A review of recent findings. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 25, n. 1, p. 84–92, 2017.

ZHOU, G. *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **J. Clin. Invest.**, v. 108, n. 8, p. 1167–1174, 2001.

ZHOU, K. *et al.* Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. **Nat Genet**, v. 48, n. 9, p. 1055–1059, 2016.

ZILIN, S. *et al.* The determination of AGE-peptides by flow injection assay, a practical marker of diabetic nephropathy. **Clinica Chimica Acta**, v. 313, n. 1–2, p. 69–75, 2001.