

ESTUDO ABRANGENTE SOBRE A DIABETES E O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA LECTINA DA CASCA DE *Crataeva tapia* (CrataBl)

 <https://doi.org/>

Giovanna Laura de Lima Borba¹, Ana Vitoria Ferreira dos Santos¹, Suellen Rozy de Medeiros¹, Ana Carolina Ribeiro Saraiva da Costa¹, Isaque Bertoldo Santos da Silva¹, Alison José da Silva¹, Maria Manuela dos Santos Rodrigues¹, Jadyel Sherdelle Guedes do Nascimento¹, Bruno Mendes tenorio¹ , Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenorio^{1*} 

1. Universidade Federal de Pernambuco

Recebido: junho 26, 2025 | Aceite: julho 25, 2025

RESUMO

A diabetes mellitus é uma síndrome metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. Essa condição desencadeia alterações sistêmicas significativas, incluindo prejuízos à função reprodutiva feminina, ocasionados por processos inflamatórios, estresse oxidativo e disfunções hormonais que afetam diretamente a morfologia e a fisiologia ovariana. Nesse contexto, destaca-se o interesse pelo estudo de compostos bioativos com potencial terapêutico, como as lectinas vegetais. A *Crataeva tapia*, planta nativa do Brasil, possui uma lectina denominada CrataBL, extraída de sua casca, cujas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antitumorais têm sido descritas na literatura. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo realizar um estudo abrangente, por meio de uma revisão narrativa, sobre a diabetes e o potencial terapêutico da lectina da casca de *Crataeva tapia* (CrataBl). Sabe-se que a lectina CrataBL, isolada da casca da planta *Crataeva tapia*, apresenta propriedades terapêuticas promissoras. Estudos demonstraram que CrataBL possui atividade hipoglicemiante significativa em camundongos diabéticos induzidos por aloxano, com redução de até 56% nos níveis de glicose, comparável ao efeito da insulina. Além disso, a lectina demonstrou propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes, promovendo a angiogênese e acelerando a cicatrização de feridas em modelos experimentais. Assim, conclui-se que a CrataBL pode apresentar potencial terapêutico para a diabetes, fornecendo subsídios para o desenvolvimento de abordagens alternativas no tratamento de disfunções associadas a doenças metabólicas.

Palavras-chave: Diabetes, pâncreas, insulina.

1 INTRODUÇÃO

A Diabetes mellitus (DM) é um conjunto heterogêneo de distúrbios caracterizados pela hiperglicemia crônica, resultante de defeitos na secreção ou na ação da insulina, ou ambos, associados

*Autor Correspondente: fernanda.angelo@ufpe.br

a fatores genéticos e ambientais (RODACKI et al, 2022). Conforme as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes e a definição da ADA e OMS, a classificação etiológica engloba: (I) DM tipo 1 (autoimune, com destruição das células β e dependência de insulina), (II) DM tipo 2 (combinação de resistência à insulina e secreção deficiente, mais comum), (III) DM gestacional (hiperglicemia diagnosticada durante a gravidez) e (IV) outros tipos específicos, como diabetes monogênico (MODY), diabetes secundário a doenças do pâncreas ou uso de medicação (ZANINELLI, 2024). Entre os tipos menos frequentes, o MODY representa cerca de 1-5 % dos casos e caracteriza-se por início precoce (< 25 anos), padrão autossômico dominante, ausência de obesidade e preservação da secreção insulínica (GROSS, 2025). Além disso, propostas recentes, como a de Ahlqvist et al. (2018), sugerem uma subdivisão em cinco fenótipos — incluindo diabetes autoimune grave, insulino-deficiente grave, insulino-resistente grave, diabetes leve associado à obesidade e diabetes leve associado à idade — visando uma abordagem personalizada de diagnóstico e terapia (ZANINELLI, 2024).

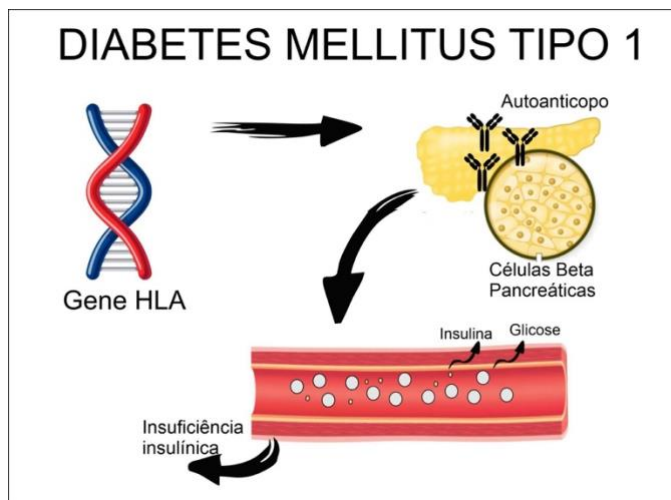
A doença é um distúrbio metabólico que compromete tanto o metabolismo de carboidratos, como proteínas e lipídeos, consistindo majoritariamente no uso indevido dos carboidratos, que culmina no processo hiperglicêmico (LUCENA, 2007). As condições crônicas já somam mais de 60% das doenças em escala global e a Diabetes Mellitus (DM) é uma das principais devido suas altas taxas de morbimortalidade (PACE et al, 2006). Ela tem uma perspectiva de atingir mais de 366 milhões de pessoas até 2030 (LYRA et al, 2006).

A prevalência do diabetes mellitus atingiu proporções preocupantes, sendo considerada uma epidemia global. Um estudo abrangente, publicado na *The Lancet* pela NCD-Risk Factor Collaboration em parceria com a OMS, revelou que, em 2022, aproximadamente 828 milhões de adultos viviam com diabetes (tipos 1 e 2), o que representa cerca de 14% da população adulta mundial — o dobro da prevalência observada em 1990, quando era de 7 %. Ainda, esse levantamento ainda destacou que cerca de 445 milhões de adultos com mais de 30 anos permanecem sem tratamento, evidenciando lacunas expressivas, principalmente em países de renda baixa e média (REUTERS, 2025). No cenário brasileiro, dados da Pesquisa Nacional de Saúde indicam que, em 2019, 7,7% da população adulta relataram diagnóstico médico para diabetes — totalizando 12,3 milhões de casos — um aumento de 24% em relação a 2013 (MALTA, 2019). Além disso, o Brasil figura como o 6º país com maior número de adultos diabéticos, com estimativa de cerca de 15,7 milhões em 2021, o que corresponde a uma prevalência de 10,5% (OLIVEIRA et al, 2024)

A etiologia da Diabetes mellitus varia conforme o tipo clínico: no tipo 1, prevalece um processo imunomediado desencadeado por predisposição genética—marcada por genes HLA e outros (~73 genes associáveis)—e fatores ambientais como infecções virais e deficiência de vitamina D, culminando na destruição das células β pancreáticas e deficiência absoluta de insulina (RODAKI et al, 2024) . Já no tipo 2, o evento central é a resistência insulínica, impulsionada principalmente pela obesidade abdominal e inflamação crônica do tecido adiposo, resultando em hiperinsulinemia compensatória até a falência das células β . Entre os sintomas clássicos estão a tríade das “quatro Ps”: poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso, frequentemente acompanhados de fadiga, infecções de repetição e emagrecimento inexplicado (DEFRONZO,2015). No DM1, a manifestação costuma ser abrupta, podendo evoluir para cetoacidose diabética, com sinais como cetose e náuseas. Já o DM2 pode apresentar quadro mais silencioso, com diagnóstico tardio somente após o surgimento de complicações crônicas, como neuropatia, infecções recorrentes e alterações visuais (ADA, 2019).

A DM1, em sua maioria o caráter é autoimune, onde dois ou mais anticorpos típicos encontrados revelam o diagnóstico da doença (NEVES et al, 2017), havendo a destruição das células beta pancreáticas, as quais são responsáveis pela produção do hormônio insulina, hormônio esse que atua no processo de homeostase da glicose, promovendo feedback negativo ao ser secretado após interação com o seu receptor com as células beta do pâncreas (HABER, 2001), sendo o gene HLA (Antígeno Leucocitário Humano) contribuinte para mais de 50% do risco do desencadeamento da DM1 ser de origem genética (CONCANNON et al, 2009). Esse processo autoimune pode ser observado na figura 01 descrita abaixo:

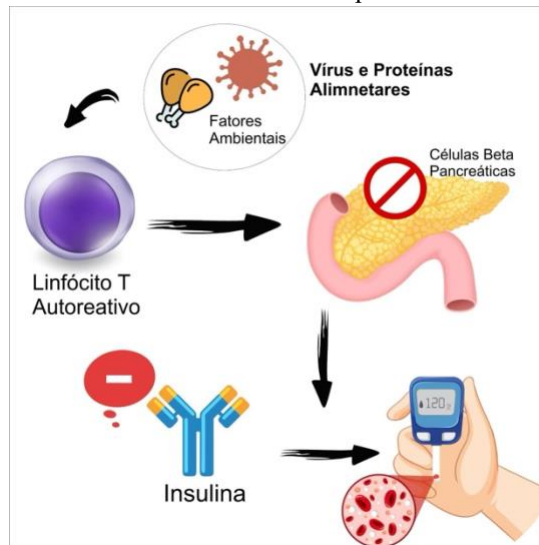
Figura 01- Esquematização do processo autoimune que ocorre na Diabetes tipo 1



Fonte - Elaboração Própria

Apesar do fator genético estar à frente das causas da Diabetes Mellitus tipo I, existem os fatores ambientais, por exemplo, que através de infecções e proteínas alimentares podem gerar uma espécie de ‘agressão’ autoimune (NORRIS et al, 2003). Outro exemplo são as crianças que durante a gestação foram expostas à rubéola, sendo encontrado ácido ribonucleico viral no pâncreas, podendo através da imunidade inata, destruir as células beta e desencadear a DMT1 (NUNES, 2018). Com o tempo, essa destruição resulta em uma diminuição progressiva da produção de insulina, o que leva ao aparecimento de sintomas como hiperglicemia e o aumento dos corpos cetônicos (KRISCHER et al, 2015). O diabetes mellitus tipo I (DM1) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição progressiva das células β pancreáticas, mediada principalmente por linfócitos T autoreativos, resultando em deficiência absoluta de insulina e hiperglicemia crônica (Atkinson; Eisenbarth; Michels, 2014). Como esquematizado na figura 02:

Figura 02- Influência dos fatores ambientais no processo autoimune da Diabetes tipo I

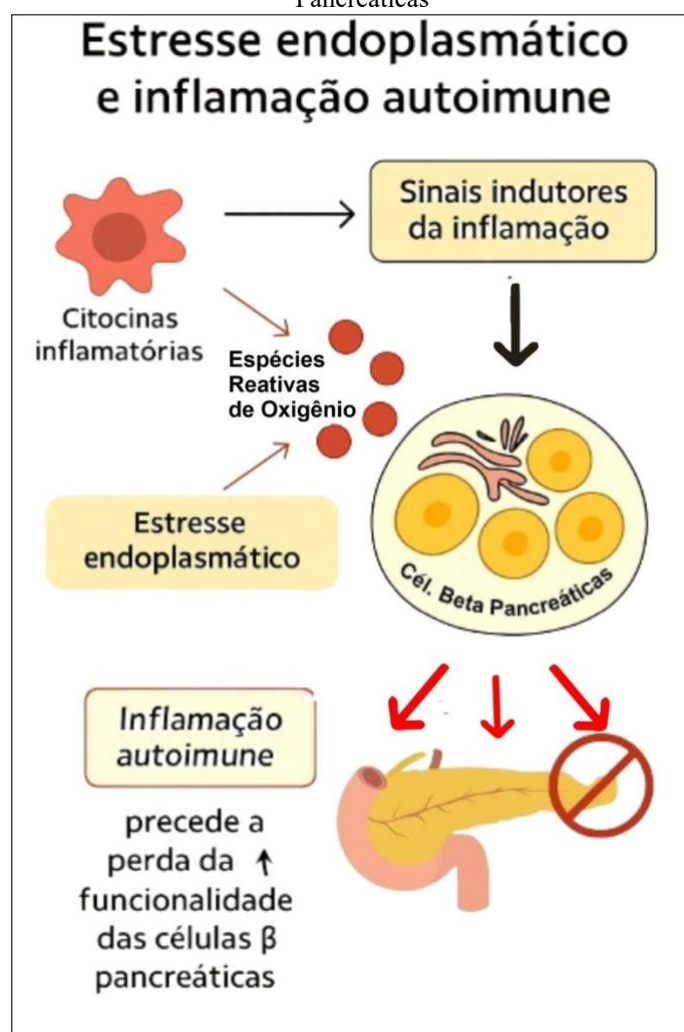


Fonte - Elaboração Própria

Estudos recentes indicam que as células β , sob estresse endoplasmático causado por citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, liberam sinais que amplificam a resposta autoimune, contribuindo para a sua própria destruição (EIZIRIK et al., 2020). A insulite, que é a infiltração inflamatória das ilhotas pancreáticas por células imunes, precede o surgimento dos sintomas clínicos e pode levar à perda de até 80-90% da massa funcional das células β antes do diagnóstico (PUGLIESE, 2017) conforme ilustra a figura 03. Além disso, a predisposição genética, especialmente os alelos do

complexo principal de histocompatibilidade (HLA-DR e HLA-DQ), juntamente com fatores ambientais, desempenham papel fundamental na gênese da doença (NIELSEN et al., 2021). Assim, a fisiopatologia do DM1 envolve um complexo diálogo entre mecanismos autoimunes, estresse celular e predisposição genética, o que justifica a necessidade de reposição exógena de insulina e o desafio no desenvolvimento de terapias curativas.

Figura 03-Relação entre estresse endoplasmático, espécies reativas de oxigênio e inflamação autoimune das células Beta Pancreáticas



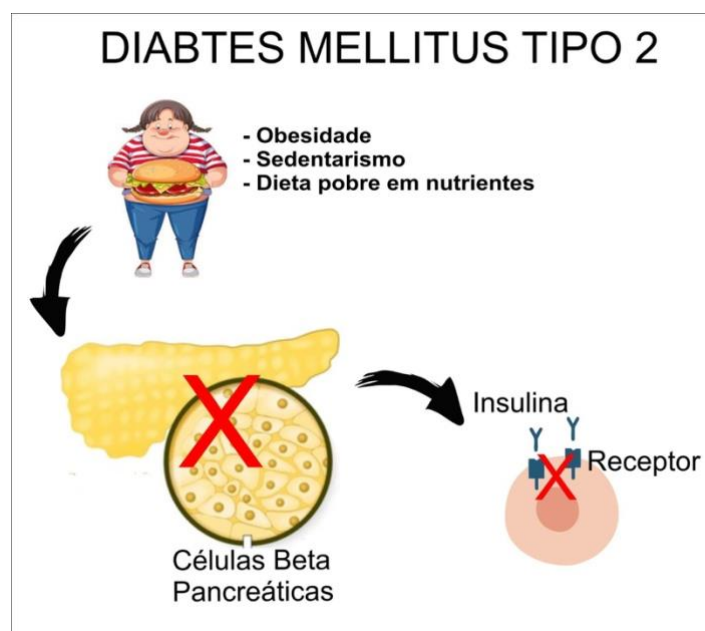
Fonte - Elaboração Própria

No âmbito do diagnóstico, é crucial observar que ele se fundamenta na medição da glicose no sangue, tanto após um período de jejum quanto após a ingestão de glicose oral. Também são realizados outros exames, como a dosagem de hemoglobina A1c, para avaliar o controle da glicemia

ao longo do tempo (SAMPAIO, 2023). Além da evidência dos anticorpos supracitados. Esses pacientes são os chamados “insulino-dependentes”, uma vez que diante da deficiência do hormônio, se faz necessário a reposição contínua dele. Diferentemente da tipo II, que são chamados de “não-insulino-dependente”, pois a fisiopatologia não está relacionada à falta da insulina (DE FARIA, 2001).

Na Diabetes Tipo II, também há predisposição genética, porém não com a mesma relevância que a Tipo I. Sedentarismo, obesidade, dietas pobres em nutrientes e ricas em gordura, estão significativamente relacionadas a essa modalidade da doença (OLIVEIRA et al, 2023). Todos esses fatores corroboram para o desfecho central da fisiopatologia da DMT2, que é a deficiência das células beta do pâncreas frente à ação da insulina (ELLER-VAINICHER, et al 2020), conforme é visto na figura 04. A inflamação é um processo importante nessa modalidade, visto que está ligado à apoptose das células β e as citocinas principais associadas à inflamação dos ilhéus pancreáticos e ao surgimento da resistência à insulina no diabetes tipo 2 (DMT2) incluem a IL-1 β , IL-6, o fator de necrose tumoral α (TNF α) e os inflamassomas NLRP3 (ROMANCIUC, 2017). O seu diagnóstico precoce é de suma importância para a melhoria da qualidade de vida do paciente e são averiguados os seguintes parâmetros: glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (ADA, 2019).

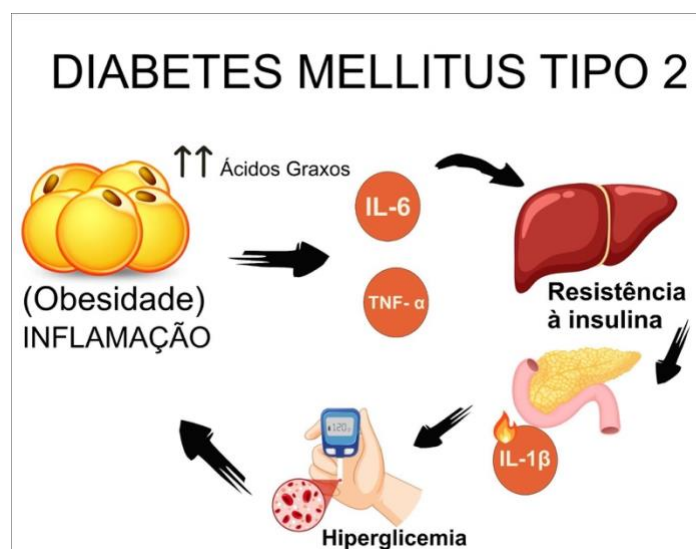
Figura 04- Esquematização do princípio da Diabetes Mellitus Tipo 2



Fonte - Elaboração Própria

O diabetes mellitus tipo II (DM2) caracteriza-se pela combinação de resistência à insulina e disfunção progressiva das células β pancreáticas. Inicialmente, a obesidade — especialmente a visceral — eleva os níveis de ácidos graxos livres e citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α , IL-6), que prejudicam a captação hepática e periférica de glicose, gerando hiperinsulinemia compensatória (Monteiro et al., 2012; Eizirik et al., 2020). Com o tempo, a hiperinsulinemia e o ambiente inflamatório causam estresse endoplasmático nas células β , resultando em perda de função secretora e redução da massa celular, o que leva à hiperglicemia (Kahn et al., 2014; DeFronzo et al., 2015). Além disso, inflamação insulínica intrapancreática, com destaque para IL-1 β , e acúmulo de macrófagos nos adipócitos contribuem ainda mais à disfunção metabólica e resistência à insulina (Kim et al., 2018). Assim, a fisiopatologia do DM2 envolve um ciclo vicioso: obesidade e inflamação induzem resistência, a qual pressiona as células β até sua falência — sinalizando a necessidade de intervenções que atuem não apenas na hiperglicemia, mas também no contexto inflamatório e lipotóxico que sustenta a doença. Conforme exemplifica a figura 05:

Figura 05- Esquemática do esquema cíclico da Diabetes Mellitus Tipo 2



Fonte - Elaboração Própria

Conforme a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), diagnóstico da Diabetes mellitus baseia-se na identificação de hiperglicemia por métodos laboratoriais reconhecidos: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5$ %, glicemia ≥ 200 mg/dL aleatória com sintomas, ou glicemia ≥ 200 mg/dL no TOTG-2h após 75 g de glicose; recentemente, a Sociedade Brasileira de

Diabetes incorporou o TOTG-1h, com ponto de corte ≥ 209 mg/dL, exigindo confirmação por dois exames alterados em dias distintos (SBD, 2024). O rastreamento populacional agora é recomendado para todos os indivíduos a partir dos 35 anos, com uso adicional do escore FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) em grupos de risco (CARRILO et al, 2019). O score é uma ferramenta de triagem não invasiva e validada para identificar indivíduos com risco elevado de desenvolver diabetes tipo 2. Originalmente desenvolvido para adultos entre 35 e 64 anos, o escore considera fatores como idade, IMC, circunferência abdominal, alimentação, atividade física, uso de anti-hipertensivos, histórico de hiperglicemia e histórico familiar de DM. Um estudo em centros de atenção primária avaliou adultos ≥ 35 anos, mostrando que um corte de 14 pontos apresentou área sob a curva de 0,75 para detectar diabetes ou distúrbios glicêmicos, confirmando a utilidade do FINDRISC como instrumento eficaz de rastreamento preliminar (COSTA, 2021).

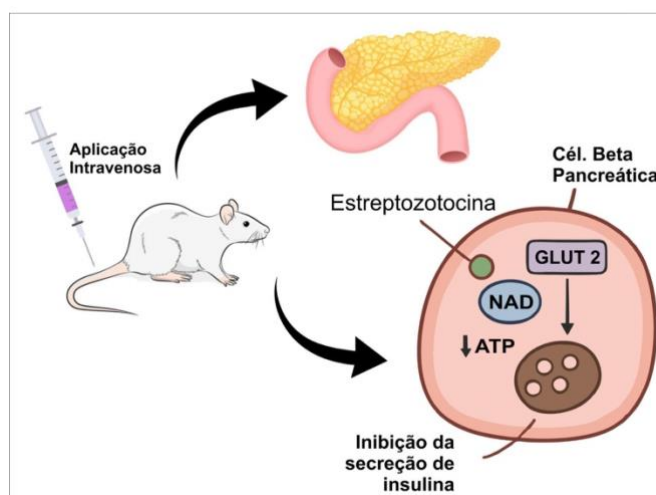
O tratamento inicia-se com mudanças no estilo de vida — dieta balanceada, atividade física ≥ 150 min/semana e cessação do tabagismo — progressivamente associadas a medicamentos: metformina em monoterapia, adicionando sulfonilureias, SGLT-2 ou GLP-1 agonistas conforme necessidade ou presença de comorbidades, seguindo as orientações da Atenção Primária do SUS. Indivíduos com $HbA1c \geq 9\%$, sintomas sugestivos ou insuficiência do controle glicêmico devem iniciar insulino terapia, com monitorização contínua em pacientes com DM1 ou insulina intensiva (SBD, 2024). Além disso, o controle individualizado de metas glicêmicas, com $HbA1c$ alvo $< 7\%$, ajustado conforme idade, comorbidades e risco de hipoglicemia, é essencial para prevenir complicações micro e macrovasculares (GOMES, 2020).

Estreptozotocina:

A estreptozotocina é um composto do tipo glicosamina-nitrosureia amplamente utilizado na indução do diabetes em modelos experimentais. Ela é absorvida preferencialmente pelas células pancreáticas que expressam o transportador de glicose GLUT-2. Por esse motivo, células produtoras de insulina que não apresentam esse transportador tendem a ser resistentes à ação da estreptozotocina (STZ) (ELSNER et al, 2000). Por consequência há uma inibição de secreção e síntese insulínica, uma vez que há um mecanismo citotóxico produzido pelo fármaco, ocasionando uma ligeira deleção de NAD nas células do pâncreas que diminui os níveis de ATP (BOLZAN, 2002). Para o conceito experimental, pode-se escolher tanto a via endovenosa, quanto intraperitoneal, todavia a mais

escolhida para uma eficácia maior e mais duradoura, costuma ser em uma das veias caudais (endovenosa), sendo também possível utilizar outras veias, como as sublinguais por exemplo (DELFINO et al, 2002). Conforme apresenta a figura 06:

Figura 06- Esquematização da indução à Diabetes através da Estreptozotocina



Fonte - Elaboração Própria

Em modelos animais, a STZ é amplamente utilizada para induzir diabetes tipo 1, dada a sua capacidade de replicar o quadro de insulite e deficiência absoluta de insulina. Nas fêmeas, o modelo permite avaliar repercussões na função reprodutiva, destacando-se alterações histopatológicas no ovário, como redução de corpo lúteo, aumento de folículos atresicos e alterações na esteroidogênese (RYU, KIM Y.J e KIM Y.Y., 2021). Estudos em ratas Wistar demonstram que a indução com STZ (≈ 50 mg/kg) leva à hiperglicemia duradoura, diminuição significativa nos hormônios sexuais (FSH, LH, estradiol) e aumento nos marcadores de estresse oxidativo (MDA), além de infiltração inflamatória no tecido ovariano (Olawale et al, 2020). A estreptozotocina (STZ) é um composto nitrosourea análogo da glicose, produzido por *Streptomyces achromogenes*, amplamente utilizado desde meados da década de 2010 para induzir diabetes experimental em roedores. A sua estrutura química permite que seja transportada preferencialmente pelas células β -pancreáticas por meio do transportador GLUT2, conferindo alta seletividade ao agente contra essas células ($\sim$ GLUT2 expressa), resultando em destruição das células produtoras de insulina e hiper-glicemia experimental (Wu e Yan, 2015; LIU e WANG, 2024). Após a entrada na célula β , a STZ causa alquilação do DNA,

preferencialmente no nitrogênio O⁶ da guanina, e induz quebras na fita, ativando a PARP e promovendo depleção de NAD⁺ e ATP. Esse estresse citotóxico desencadeia apoptose e necrose, levando à perda da função insulínica e hiperglicemia persistente, além de gerar espécies reativas de oxigênio (ROS), como radicais hidroxila e peróxido de hidrogênio, agravando o estresse oxidativo intrapancreático (Eleazu et al, 2013).

Os protocolos variam entre dose única elevada (50–75 mg/kg IP) ou múltiplas doses baixas (40 mg/kg por 5 dias), definindo diferentes fenótipos de diabetes: o primeiro causa destruição abrupta de β -células; o segundo simula progressão autoimune, mais lentamente (FURMAN, 2021). Estudos de 2024 em modelo de ratos Wistar demonstram que STZ (50 mg/kg) induz hiperglicemia sustentada, perda de ilhotas e necrose celular, reconstruída parcialmente por infiltrado inflamatório e além disso, exames revelam degeneração hidrópica e trombose vascular, destacando alterações microvasculares como componentes da patologia (WICKRAMASINGHE et al, 2024) Ainda, em experimentos com protocolos de múltiplas doses, observou-se insulite moderada, redução gradual da massa β , similar ao quadro autoimune do diabetes tipo 1. Esse modelo é importante para avaliar terapias imunomoduladoras e regeneração insular. A histopatologia pancreática pós-STZ descreve ilhotas de Langerhans reduzidas, infiltrados inflamatórios, necrobiótico das células β e congestão vascular. Alterações em órgãos extrapâncreáticos, como fígado e rins, também são relatadas: hepatócitos com citólise e infiltrado inflamatório, além de degeneração tubular renal (WICKRAMASINGHE et al, 2024).

No pâncreas, notam-se hipertrofia das ilhotas pancreáticas, muitas vezes associados a contornos irregulares e aumento de área, o que pode refletir um mecanismo compensatório das células β frente à resistência insulínica, consumida em paralelo com a presença de leucocitose pancreática e alterações na arquitetura acinar, sugerindo comprometimento da função exócrina e disfunção insular típica do diabetes tipo 2 (IWAKIRI et al., 2021) Além disso, destaca-se a perda ou redução do número de ilhotas, associada à necrose focal de células β e à ocorrência de alterações vasculares, como congestão e infiltração inflamatória — evidências de citotoxicidade insular induzida por STZ (WICKRAMASINGHE et al., 2024) Além disso, em protocolo de longo prazo ($\approx$ 56 semanas), houve evidência de fibrose cardíaca, aumento de colágeno miocárdico e remodelamento ventricular (SWAIN et al., 2025).

Por fim, apesar de ser largamente utilizada em pesquisa para induzir diabetes de maneira padronizada, a STZ requer atenção à dose, protocolo e monitoramento, pois seus efeitos extra

pancreáticos e variáveis metodológicas podem influenciar significativamente os resultados histopatológicos e fisiológicos.

Fertilidade:

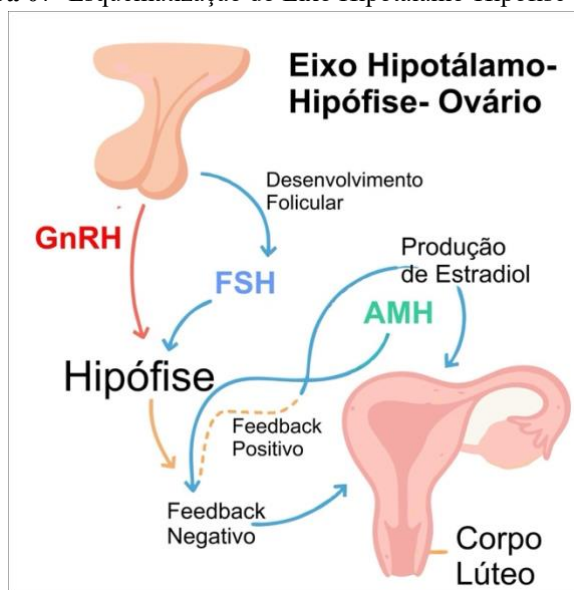
O sistema reprodutor feminino é formado por órgãos internos — ovários, trompas de Falópio, vagina e útero, que em sua composição tem endométrio, miométrio e perimétrio —, além da genitália externa (vulva, clitóris e glândulas vestibulares), que atuam de forma integrada na gametogênese, transporte do óvulo, implantação e parto (COSME e ALBUQUERQUE, 2025). Os ovários, localizados na pelve e suspensos pelo ligamento largo, contêm folículos em diversos estágios de maturação, sendo responsáveis pela produção dos hormônios estrogênio e progesterona, que regulam o ciclo menstrual e a ovulação (VAZQUEZ et al, 2021). As trompas de Falópio possuem quatro segmentos (infundíbulo com fimbrias, ampola, istmo e porção intramural), revestimento epitelial ciliado e peristaltismo muscular, facilitando a captação do ovócito e sendo o local habitual da fecundação (VAZQUEZ et al, 2021). O útero, em formato de pera invertida, recebe o embrião no endométrio, camada que sofre proliferação e descamação cíclica sob influência hormonal; o miométrio, constituído por camadas de músculo liso, é encarregado das contrações uterinas (KENHUB et al, 2024). A vagina, canal fibromuscular de aproximadamente 7–10 cm, conecta o útero à vulva, possibilita a menstruação, a relação sexual e o parto, além de ser revestida por epitélio estratificado não queratinizado com glicogênio que sustenta a microbiota de *Lactobacillus*, essencial para a proteção local. Ainda, a rede vascular — incluindo artérias uterinas, ovarianas e vaginais — e a inervação somática e autonômica garantem nutrição, sensibilidade e contrações fisiológicas (KENHUB et al, 2023).

A sua fisiologia envolve um complexo equilíbrio hormonal e anatômico que assegura a capacidade do sistema reprodutor feminino de produzir gametas viáveis, permitir a fertilização, garantir a implantação embrionária e sustentar a gestação até o parto (SILVA; PEREIRA, 2021). O ciclo menstrual é regulado principalmente pelos hormônios hipotalâmicos, hipofisários e ovarianos, incluindo o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), o hormônio folículo-estimulante (FSH), o hormônio luteinizante (LH), o estrogênio e a progesterona, que atuam em sinergia para coordenar o crescimento folicular, a ovulação e a preparação do endométrio para a possível gestação (MELLO et al., 2019). Além disso, a interação entre os órgãos reprodutivos internos e externos, bem como o ambiente hormonal sistêmico, é fundamental para a manutenção da saúde reprodutiva, influenciando

fatores como a fertilidade, a regularidade menstrual e a prevenção de patologias ginecológicas (CARVALHO et al., 2020).

A fisiologia hormonal da fertilidade feminina é concentrada no eixo hipotálamo–hipófise–ovário (HHO), com secreção pulsátil de GnRH pelo hipotálamo que estimula, por meio de receptores na hipófise, a liberação de FSH e LH (VOLLBECK et al., 2010). Durante a fase folicular, o FSH promove o desenvolvimento folicular e a produção de estradiol pelas células da granulosa; os níveis crescentes de estradiol exercem retroalimentação negativa no eixo HHO até atingir um limiar elevado, quando ocorre inversão para feedback positivo, desencadeando o pico de LH e a ovulação (CHEGOU et al., 2015; DONNELLY et al., 2018). Na fase lútea, o corpo lúteo secreta progesterona, que estabiliza o endométrio e exerce feedback negativo sobre GnRH, FSH e LH (RUIZ et al., 2012). O hormônio anti-Mülleriano (AMH), produzido por folículos pré-antrais, regula localmente o recrutamento e a seleção folicular, sendo um marcador confiável da reserva ovariana: níveis elevados indicam resposta excessiva aos estímulos (como em SOP), enquanto níveis reduzidos refletem baixo estoque folicular (ANDERSON E WALLACE, 2011; SEIFER et al., 2013). A complexidade do sistema é reforçada pela modulação da pulsatividade do GnRH por esteroides sexuais e peptídeos ovarianos como inibina (GREENWOOD et al., 2016; MILLER et al., 2019). Interferências no eixo HHO — como resistência à insulina, hiperprolactinemia ou disfunção tireoidiana — alteram os perfis hormonais, levando à anovulação e prejuízo da fertilidade (OSBORNE; FLETCHER, 2021). Assim, a fertilidade feminina depende de um mecanismo hormonal altamente coordenado, sensível ao maior número de fatores endócrinos e parácrinos, essencial para o ciclo menstrual regular, ovulação eficiente e preparação endometrial adequada. Como descrito na figura 07, que ilustra o Eixo Hipotálamo- Hipófise-Ovário, destacando os principais hormônios envolvidos no desenvolvimento folicular.

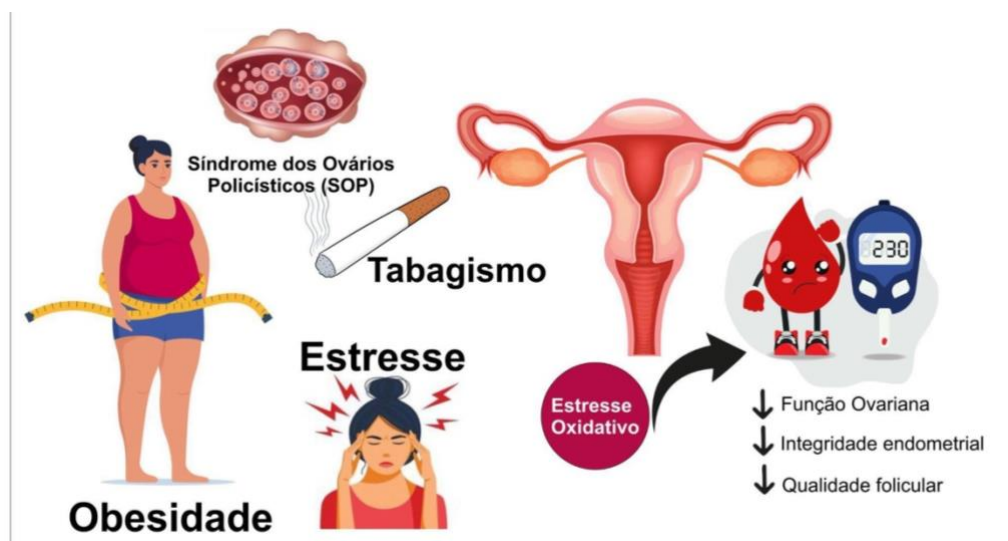
Figura 07- Esquematisação do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovário



Fonte - Elaboração Própria

Diversos fatores podem comprometer a fertilidade feminina, entre eles condições clínicas, ambientais e estilos de vida inadequados. A diabetes mellitus, especialmente quando descontrolada, atua como um importante fator prejudicial à fertilidade, uma vez que a hiperglicemia crônica pode afetar negativamente a função ovariana, a qualidade dos óvulos e a integridade do ambiente endometrial, comprometendo a ovulação e a implantação embrionária (SOUZA et al., 2020; LIMA). Além da diabetes, distúrbios hormonais como a síndrome dos ovários policísticos (SOP), obesidade, tabagismo, exposição a toxinas ambientais, estresse oxidativo e infecções reprodutivas também são amplamente reconhecidos por interferirem na capacidade reprodutiva da mulher (FERREIRA; ALMEIDA, 2018; RODRIGUES et al., 2021). Conforme esquematizado na figura 08:

Figura 08- Esquemática dos fatores que influenciam a infertilidade feminina



Fonte - Elaboração Própria

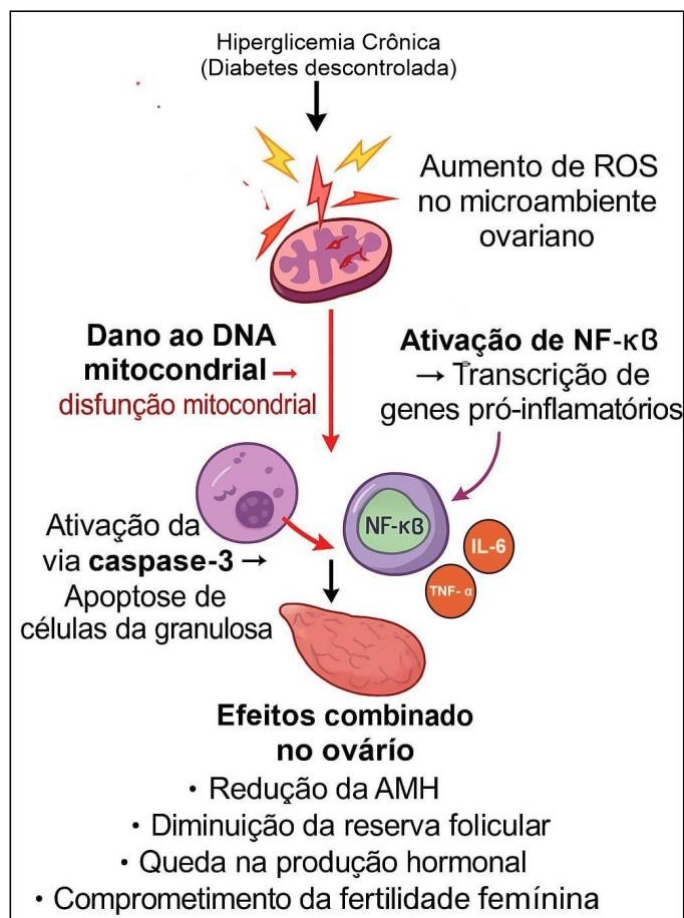
A infertilidade feminina associada ao diabetes mellitus (DM) tem sido amplamente estudada em modelos experimentais, especialmente em ratos Wistar induzidos ao diabetes tipo 1 por meio da administração de estreptozotocina (STZ). Esses modelos permitem a investigação dos efeitos do DM na função ovariana, proporcionando insights sobre os mecanismos subjacentes à infertilidade diabética. Estudos demonstram que a indução de diabetes em ratos resulta em alterações histopatológicas significativas nos ovários (ELEAZU et al, 2013). Observa-se redução no número de folículos primordiais e em crescimento, aumento da atresia folicular e degeneração das células da granulosa. Além disso, há diminuição na expressão de hormônio antimülleriano (AMH), refletindo a redução da reserva ovariana. Essas alterações são atribuídas a processos de estresse oxidativo, inflamação e apoptose celular, que comprometem a função ovariana e a qualidade dos oócitos (KUMAR et al., 2015).

O DM também afeta a fertilidade feminina, resultando em menor taxa de ovulação, fertilização e implantação embrionária. Estudos indicam que a qualidade dos oócitos é prejudicada, com aumento na porcentagem de oócitos imaturos e atresicos. Além disso, observa-se diminuição na taxa de desenvolvimento embrionário e aumento na incidência de falhas na implantação, indicando comprometimento da capacidade reprodutiva em modelos diabéticos (GÜRBÜZ et al., 2013).

Os mecanismos pelos quais o diabetes mellitus (DM) compromete a função ovariana envolvem estresse oxidativo, inflamação e disfunção mitocondrial. A hiperglicemia crônica eleva a produção de

radicais livres (ROS) no microambiente ovariano, causando danos ao DNA mitocondrial, ativação da via apoptótica caspase-3 e apoptose de células da granulosa (PAULA et al., 2023; DE PAULA et al., 2023) . Estudos com modelo animal demonstram que a expressão de caspase-3 e NF- κ B é significativamente maior em ovários de ratas diabéticas, confirmando a ativação simultânea de vias apoptóticas e inflamatórias, além da redução de AMH e reserva folicular (KOC AK et al., 2015) . A ativação de NF- κ B induz transcrição de genes pró-inflamatórios e inflama resposta local, agravando o estresse oxidativo e promovendo disfunção mitocondrial (XIAO; CHEN, 2022) . Consequentemente, observa-se diminuição do número de folículos viáveis, queda na produção hormonal e redução da reserva ovariana, corroborando o impacto deletério do DM sobre a saúde reprodutiva feminina, como observa-se na figura 09:

Figura 09- Esquematização da Diabetes Mellitus na Função Ovariana



Fonte - Elaboração Própria

Diante dos efeitos adversos do DM sobre a função ovariana, estratégias terapêuticas visando mitigar esses danos são essenciais. A lectina da casca de *Crataeva tapia* (CrataBL) tem sido estudada por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Em modelos experimentais, a administração de CrataBL demonstrou reduzir os níveis de malondialdeído (MDA), um marcador de estresse oxidativo, e aumentar a expressão de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD), sugerindo um potencial terapêutico na proteção da função ovariana em condições de hiperglicemia (SILVA et al, 2024).

Lectina da casca de *Crataeva tapia*(CrataBL):

A *Crataeva tapia* L. (Capparaceae) (**figura 10 e 11**) é uma árvore nativa das Américas, especialmente presente no Brasil, dos biomas Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica e Amazônia, que se localiza em áreas de baixa altitude, entre 0 e 600 metros, geralmente em solos que são úmidos, nas margens de rios e áreas de floresta secundária (SOARES NETO et al., 2014). Suas coordenadas geográficas variam de acordo com a região, mas estão geralmente entre as latitudes 5° N e 30° S e longitudes 35° W a 60° W (XAVIER et al., 2019). É uma planta que pode chegar a obter até 12 metros de altura, possui folhas trifolioladas e flores vistosas com grande número de estames, o que favorece a polinização por abelhas e morcegos (OLIVEIRA ABREU, 2022). De acordo com Silva-Moura et al. (2014), a espécie também tem papel ecológico fundamental em regiões semiáridas, pois serve de alimento para diversas espécies da fauna local. Além disso, estudos demonstram suas propriedades medicinais, incluindo ação anti-inflamatória e antioxidante, largamente utilizada na medicina popular (XAVIER et al., 2019).

Figura 10- *Crataeva tapia* L. em seu habitat natural, evidenciando o porte arbóreo e a presença de folhas e frutos.



Fonte: TROPICAL THE FERNS, 2024.

Figura 11 - Flor de *Crataeva tapia* L., evidenciando as pétalas e estames longos, características da família Capparaceae.



Fonte: PICTURETHIS, 2024

Figura 12 - Aspecto externo da casca com textura rugosa, coloração acinzentada clara e superfície glabra. A espécie é conhecida pelo odor característico semelhante ao do alho quando a casca é seccionada.



Fonte: COLECIONANDO FRUTAS, 2023.

A lectina CrataBL é uma glicoproteína isolada da casca de *Crataeva tapia*, da família Capparaceae, que vem ganhando destaque no estudo de terapias adjuvantes para diabetes experimental (ARAÚJO et al, 2022). Esta lectina está predominantemente localizada na casca do caule da planta, sendo extraída principalmente por meio de técnicas de fracionamento proteico que preservam sua estrutura funcional (SANTOS; LIMA, 2019) (Figura 12). Estudos estruturais de Souza et al. (2013) revelaram a afinidade de CrataBL por glicosaminoglicanos sulfatados, principalmente a heparina, sugerindo sua atuação na via intrínseca da coagulação. Araújo et al. (2012) também destacam seu caráter termoestável, sua natureza glicoproteica (12,8%) e sua resistência a cátions, além de demonstrar toxicidade significativa contra cupins, o que revela seu potencial inseticida. Em ensaios com células endoteliais humanas (HUVEC), Batista et al. (2018) observaram que CrataBL estimula a angiogênese e a cicatrização, ativando receptores como VEGFR-2 e FGFR, além de vias intracelulares como ERK e p38MAPK. No campo da oncologia, Souza et al. (2019) demonstraram que a lectina inibe a viabilidade e invasividade de células de glioblastoma e melanoma, além de modular citocinas inflamatórias como IL-6 e VEGF. Por fim, estudos de Figueiredo et al. (2013) indicam que CrataBL também possui efeito antidiabético, reduzindo a glicemia em 56% em modelos murinos, sem apresentar toxicidade significativa.

Purificada por meio de técnicas como cromatografia de troca iônica em CM-Celulose, ela possui atividade hemaglutinante robusta, termoestabilidade e resistência à ação de proteases, fatores que garantem sua integridade e funcionalidade em ensaios *in vivo* (ARAÚJO et al, 2023). Estudos entre 2015 e 2025 mostram que a CrataBL apresenta atividade hipoglicêmica significativa em modelos animais de diabetes induzidos por aloxano ou STZ, com reduções na glicemia de até 56 % após 10 dias de tratamento com dosagem de 20 mg/kg (ROCHA, et al 2013). Essa queda glicêmica é comparável à da insulina convencional, demonstrando o potencial farmacológico da lectina (SIMHA et al, 2024).

Além do efeito hipoglicêmico, CrataBL mostrou-se eficaz na modulação de parâmetros renais e hepáticos. Em modelos diabéticos, os níveis séricos de ureia, creatinina, AST e ALT diminuíram significativamente após tratamento, refletindo melhora da função renal e preservação da integridade celular hepática, por exemplo, AST foi reduzido em até 68 % e ALT em até 37 %, resultados semelhantes aos observados com insulina (ROCHA et al, 2013). Ainda, segundo Rocha, em 2013, o aspecto histopatológico revelou recuperação tecidual em pâncreas, fígado e rins, apontando que após tratamento com CrataBL (10 ou 20 mg/kg/dia por 10 dias), houve diminuição da atrofia das ilhotas, redução do infiltrado inflamatório e melhora da arquitetura hepática e renal. Em paralelo, CrataBL exerce atividade pró-angiogênica e cicatrizante em modelos de lesões cutâneas. Em camundongos C57BL/6, demonstrou capacidade de atrair células endoteliais (HUVEC), promover formação de tubos endoteliais, ativar VEGFR-2, FGFR, FAK e p38MAPK, e inibir atividade de MMP-2, resultando em melhora da cicatrização (Batista et al, 2019).

A lectina CrataBL, isolada da casca da planta *Crataeva tapia*, apresenta propriedades terapêuticas promissoras, mas também potenciais riscos que exigem atenção. Estudos demonstraram que CrataBL possui atividade hipoglicemiante significativa em camundongos diabéticos induzidos por aloxano, com redução de até 56% nos níveis de glicose, comparável ao efeito da insulina (BATISTA, 2018). Além disso, a lectina demonstrou propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes, promovendo a angiogênese e acelerando a cicatrização de feridas em modelos experimentais (ROCHA, 2016). Por outro lado, a CrataBL apresentou toxicidade em concentrações elevadas. Em ensaios com embriões de peixe-zebra, observou-se alta mortalidade em concentrações de 500 µg/mL.

Além desses efeitos, CrataBL foi caracterizada em estudos bioquímicos: apresenta massa molecular de ~40 kDa, glicoproteica (~12,8% de carboidrato) e atua também como inibidor do sistema de coagulação via via intrínseca, prolongando o TTPA (Araújo et al, 2008). Essa multifuncionalidade

amplia as possibilidades de aplicação terapêutica. Preocupações com toxicidade foram avaliadas em modelos de lipossomas e testes de hemólise: Foram observados baixos índices de toxicidade hemolítica e citotóxica nas concentrações usuais de uso (até 1.000 µg/mL), no entanto, em ensaios com embriões, a toxicidade ficou evidente apenas em doses muito elevadas (≥ 500 µg/mL), o que indica margens de segurança satisfatória em dosagens experimentais (Cintra, 2017). Além disso, a combinação de ação hipoglicêmica, proteção hepato-renal, atividade anti-inflamatória e ação pró-angiogênica faz de CrataBL um candidato versátil no estudo de complicações do diabetes, como neuropatias, úlceras e disfunção ovariana. Seu potencial em restaurar a arquitetura microvascular pode ser particularmente relevante na saúde reprodutiva (Cintra, 2017). Estudos recentes também mostraram que CrataBL possui atividade inibidora de proteases (tipo Kunitz), como a tripsina e o fator Xa, abrindo espaço para explorar efeitos protetores contra trombose e remodelamento proteolítico em tecidos vulneráveis (Bonturi et al, 2019).

Portanto, embora a CrataBL apresente potencial terapêutico, é essencial considerar a dosagem e a forma de administração para minimizar riscos à saúde.

2. REFERÊNCIAS

- ADA.** ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES. *Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Abridged for Primary Care Providers*. Clinical Diabetes, v. 37, n. 1, p. 11–34, jan. 2019.
- ANDERSON, R. A.; WALLACE, W. H. B.** A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause. *PLOS ONE*, v. 6, n. 1, p. e22024, 2011.
- AHLQVIST, E.** et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 6, n. 5, p. 361–369, 2018.
- ARAÚJO, A. A.** et al. Avaliação da ação cicatrizante da lectina CrataBL em feridas cutâneas de camundongos C57BL/6. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 9, p. 101631, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2022.101631/full>.
- ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S.; MICHELS, A. W.** Type 1 diabetes. *The Lancet*, v. 383, n. 9911, p. 69–82, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
- BATISTA, B. L.** et al. Propriedades bioquímicas e estruturais da lectina CrataBL isolada da casca de *Crataeva tapia*. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 98, p. 563–570, 2017.

BATISTA, Fabricio Pereira. *Crataeva tapia* Bark Lectin (CrataBL): um quimioatraente para células endoteliais, promove a angiogênese in vitro e a cicatrização de feridas em camundongos. 2018. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas: Biologia Molecular) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2018. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/53032>.

BOLZAN, A. D.; **BIANCHI**, M. S. Genotoxicity of streptozotocin. *Mutation Research*, v. 512, n. 2–3, p. 121–134, 2002.

BONTURI, C. R. et al. A bifunctional molecule with lectin and protease inhibitor activities isolated from *Crataeva tapia* bark significantly affects cocultures of mesenchymal stem cells and glioblastoma cells. *Molecules*, v. 24, n. 11, p. 2109, 2019. DOI: 10.3390/molecules24112109.

CARRILLO-LARCO, R. M.; **APARCANA-GRANDA**, D. J.; **MEJÍA**, J. R.; **BARENGO**, N. C.; **BERNABÉ-ORTIZ**, A. Risk scores for type 2 diabetes mellitus in Latin America: a systematic review of population-based studies. *Diabetic Medicine*, v. 36, n. 12, p. 1573–1584, dez. 2019.

CARVALHO, L. M. et al. Aspectos hormonais e fisiológicos da reprodução feminina saudável. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 42, n. 5, p. 295–302, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/xxxxx>.

COLECIONANDO FRUTAS. *Crataeva tapia*. 2023. Disponível em: <https://www.colecionandofrutas.com.br/crataevatapia.htm>.

CHEGOU, A. M. et al. Regulação hormonal do ciclo reprodutor feminino. *Revista Ciência Elementar*, Lisboa, v. 3, n. 3, p. 1–7, 2015.

CINTRA, A. J. L. Avaliação da toxicidade da lectina de *Crataeva tapia* (CrataBL) livre e encapsulada. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/27702>.

CONCANNON, P.; **RICH**, S. S.; **NEPOM**, G. T. Genetics of type 1A diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 360, n. 16, p. 1646, 2009.]

COSTA, João D. da et al. Avaliação do escore FINDRISC na triagem de diabetes mellitus tipo 2 em adultos ≥ 35 anos em unidades de saúde da atenção primária. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, [S.l.], v. 16, n. 43, p. 1–11, 2021.

COSME, J. A. Neto; **ALBUQUERQUE**, H. Sistema reprodutor feminino: descrição anatômica e funcional. In: *Anatomia & Fisioterapia*. UFRN, 2025.

DE FARIA, J. B. L. Atualização em fisiologia e fisiopatologia: patogênese da nefropatia diabética. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 23, n. 2, p. 121–129, 2001.

DEFRONZO, R. A.; **TRIPLITT**, C. L. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Reviews*, v. 36, n. 2, p. 85–93, 2015. PMCID: PMC7503727.

DE PAULA, V. G. et al. Intergenerational hyperglycemia impairs mitochondrial function and follicular development and causes oxidative stress in rat ovaries independent of the consumption of a High- [artigo]. *Nutrients*, v. 15, n. 20, p. 4407, 2023. DOI: 10.3390/nu15204407

DELFINO, V. D. A. et al. Diabetes mellitus induzido por estreptozotocina: comparação em longo prazo entre duas vias de administração. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 24, n. 1, p. 31–36, 2002.

DONNELLY, J. et al. Neuroendocrine regulation of ovarian function. *Endocrine Reviews*, v. 39, n. 4, p. 511–545, 2018.

EIZIRIK, D. L. et al. The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 16, n. 4, p. 191–203, 2020. DOI: 10.1038/s41574-019-0312-1.

ELEAZU, C. O. et al. Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, v. 12, n. 1, p. 60, 2013. DOI: 10.1186/2251-6581-12-60.

ELSNER, M. et al. Relative importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin. *Diabetologia*, v. 43, n. 12, p. 1528–1533, 2000.

FERREIRA, M. L.; ALMEIDA, J. R. Fatores ambientais e estilos de vida que afetam a fertilidade feminina. *Revista Brasileira de Reprodução Assistida*, v. 22, n. 1, p. 45–53, 2018.

FIGUEIREDO, I. V. et al. *CrataBl*, a *Crataeva tapia* bark lectin with anti-inflammatory and antinociceptive activities, reduces glucose levels in diabetic mice without cytotoxicity. **Journal of Functional Foods**, v. 5, n. 2, p. 766–774, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.01.037>.

FURMAN, B. L. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. In: *Basic Protocols. Current Protocols*, Wiley, 2021. Cap. Basic Protocol 1 & 2.

GOMES, G. P. et al. CrataBl inibe a atividade da tripsina e do fator Xa: implicações para a coagulação sanguínea. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 18, n. 4, p. 845–853, 2020.

GREENWOOD, F. et al. Esteroides, GnRH pulsátil e gonadotrofinas: interações e modulação. *Journal of Reproductive Endocrinology*, v. 22, n. 2, p. 77–89, 2016.

GROSS, Jorge L.; SILVEIRO, Sandra P.; CAMARGO, Joíza L.; REICHEL, Angela J.; DE AZEVEDO, Mirela J. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 16–26, fev. 2002. DOI: 10.1590/S0004-27302002000100004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/vSbC8y888VmqqdF7cSST44G>.

GÜRBÜZ, F. et al. Evaluation of the effects of STZ-induced diabetes on in vitro fertilization and early embryogenesis processes. *Reproductive Toxicology*, v. 44, p. 129–137, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647572/>.

HABER, Esther P. et al. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 45, p. 219–227, 2001.

IWAKIRI, K. et al. Biochemical characterization of high fat diet fed and low dose streptozotocin induced diabetic Wistar rat model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 152, art. 112396, 2021. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112396.

KAHN, S. E. et al. Obesity-driven insulin resistance: mechanisms and interventions. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 2, n. 4, p. 401–412, 2014. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70061-5.

KENHUB. Histologia do sistema reprodutor feminino. Kenhub, 11 mar. 2024. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/histologia-do-sistema-reprodutor-feminino>.

KENHUB. Órgãos reprodutores femininos: anatomia, vascularização e inervação. Kenhub, 30 out. 2023. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/orgaos-reprodutores-femininos>.

KIM, J. A. et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*, v. 133, n. 8, p. 879–898, 2018. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028526.

KRISCHER, J. P. et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*, v. 58, n. 5, p. 980–987, 2015.

KOÇAK, S. et al. The effects of diabetes mellitus on ovarian injury and reserve: an experimental study. *Journal of Endocrinology*, 2015.

KUMAR, P. et al. The effects of diabetes mellitus on ovarian injury and reserve: An experimental study. *Gynecological Endocrinology*, v. 31, n. 3, p. 200–204, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26682912/>.

LIU, H.; WANG, Y.; WANG, Y.; YAN, L.-J. Rodent Models of Streptozotocin-Induced Diabetes as Suitable Paradigms for Studying Diabetic Kidney Disease. *Free Radicals and Antioxidants*, 2024. DOI: 10.5530/fra.2024.1.5.

LUCENA, Joana Bezerra da Silva. Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. São Paulo: Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, 2007. Monografia (Graduação em Enfermagem).

LYRA, Ruy et al. Prevenção do diabetes mellitus tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, p. 239–249, 2006.

MALTA, Deborah Carvalho et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2019. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 38, supl. 1, e00216621, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/4YWtmvtvQkgFm3mmQ4f7kxDr/>.

MELLO, T. R. et al. Regulação hormonal do ciclo menstrual: um enfoque atual. *Revista de Ciências Médicas*, v. 28, n. 3, p. 178–186, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcm/a/yyyyy>.

MILLER, P. L. et al. Paracrine regulation of folliculogenesis: role of inhibin. *Reproduction*, v. 157, n. 3, p. 197–209, 2019.

MONTEIRO, R.; ARAUJO, J.; SILVEIRA, K. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. *Revista da Nutrição*, SciELO Brasil, 2012.

NEVES, Celestino et al. Diabetes Mellitus Tipo 1. *Revista Portuguesa de Diabetes*, v. 12, n. 4, p. 159–167, 2017.

NIELSEN, L. B. et al. Genetic risk factors for type 1 diabetes in 2020: an update. *Genes*, v. 12, n. 3, p. 354, 2021. DOI: 10.3390/genes12030354.

NORRIS, J. M. et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*, v. 290, n. 13, p. 1713–1720, 2003.

NUNES, J. Silva. Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. *Portugal P*, v. 100, p. 8–12, 2018.

OLAWALE, Femi et al. Long-Term Hyperglycemia Impairs Hormonal Balance and Induces Oxidative Damage in Ovaries of Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar Rat. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, v. 35, n. 1, p. 46–51, 2020. PMID: 33084623.

OLIVEIRA, G. M. M. et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2023. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 121, n. 2, e20240079, 2024. DOI: 10.36660/abc.20240079. PMID: 38896747; PMCID: PMC11185831.

OLIVEIRA, Mariana Sales et al. Diabetes Mellitus tipo 2: uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 5, p. 24074–24085, 2023.

OSBORNE, K.; FLETCHER, H. Efeitos metabólicos e hormonais na anovulação feminina. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 106, n. 8, p. 2192-2202, 2021.

PACE, Ana Emília et al. O conhecimento sobre diabetes mellitus no processo de autocuidado. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 14, p. 728–734, 2006.

PAULA, V. G. et al. Intergenerational hyperglycemia impairs mitochondrial function and follicular development and causes oxidative stress in rat ovaries independent of the consumption of a high-fat diet. *Nutrients*, v. 15, n. 20, p. 4407, 2023.

PICTURETHIS. *Crataeva tapia*. PictureThis AI Plant Encyclopedia, 2024. Disponível em: https://www.picturethisai.com/wiki/Crateva_tapia.html.

PUGLIESE, A. The insulin gene in diabetes: from genetic susceptibility to autoimmunity. *Endocrine Reviews*, v. 38, n. 5, p. 392–412, 2017. DOI: 10.1210/er.2017-00079.

REUTERS. More than 800 million adults have diabetes globally, many untreated, study suggests. 2024. Disponível em: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/more-than-800-million-adults-have-diabetes-globally-many-untreated-study-2024-11-13/>.

ROCHA, A. A. D. Avaliação da atividade hipoglicemiante de lectina de *Crataeva tapia* e seus efeitos fisiológicos em camundongos. 2013.

ROCHA, Amanda Alves. Avaliação da atividade hipoglicemiante de lectina de *Crataeva tapia* e seus efeitos fisiológicos em camundongos. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/24356>.

RODACKI, Melanie; **TELES**, Milena; **GABBAY**, Mônica; **LAMOUNIER**, Rodrigo; **MONTENEGRO JÚNIOR**, Renan; **BERTOLUCI**, Marcello. Classificação do diabetes. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024. DOI: 10.29327/557753.2022-1. Disponível em: https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/?utm_source=chatgpt.com.

RODRIGUES, F. T. et al. Influência dos fatores hormonais e ambientais na fertilidade feminina: uma revisão. *Revista de Saúde Reprodutiva*, v. 16, n. 3, p. 112–120, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsr/a/yyyyyy>.

ROMANCIUC, Maria. *Diabetes Mellitus Tipo 2 como Doença Inflamatória: anatomia, fisiopatologia e terapêutica*. 2017.

RUIZ, F. J. et al. Progesterona na fase lútea: estabilização endometrial e feedback gonadotrópico. *Brazilian Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 104, n. 4, p. 256-263, 2012.

RYU, Y.; KIM, Y. J.; KIM, Y. Y. Effects of streptozotocin-induced type 1 diabetes on ovarian histology and steroidogenesis in female rats. *Journal of Reproductive Endocrinology*, v. 10, n. 2, p. 100–110, 2021.

SAMPAIO, Victor Veitas Lopes et al. Diabetes Mellitus tipo 1: uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 5, p. 24239–24249, 2023

SIMHA N. A.; Patil S. M.; M. K. J.; N. C.; Wong L. S.; Kijssomporn J.; Raj R.; Ramu R. From sugar binders to diabetes fighters: the lectin saga of antihyperglycemic activity through systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, v. 15, art. 1382876. DOI: 10.3389/fphar.2024.1382876. PMID: 39323638; PMCID: PMC11422237..

SEIFER, D. B. et al. Anti-Müllerian hormone as predictor of ovarian response in IVF. *Fertility and Sterility*, v. 99, n. 2, p. 456-463, 2013.

SILVA, F. R.; **PEREIRA**, M. R. Fisiologia da reprodução feminina: bases hormonais e clínicas. *Journal of Endocrinology and Reproductive Health*, v. 5, n. 2, p. 67–75, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1234/jerh.v5i2.2021>.

SILVA, M. C. et al. Efeitos hepato e renoprotetores da lectina CrataBl em ratos com diabetes experimental. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, v. 17, n. 7, p. 2900–2906, 2024.

SILVA-MOURA, Etienne F. da et al. Levantamento florístico de espécies arbóreas com potencial ecológico na Caatinga. *Revista Brasileira de Biociências*, Porto Alegre, v. 12, n. 1, p. 35–42, jan./abr. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rod/a/GpdRvSqdtL8Lzjd6JWyrRZg>.

SOARES NETO, João de Deus et al. Estudo florístico e fitossociológico da família Capparaceae em formações vegetais do estado do Ceará. *Rodriguésia*, Rio de Janeiro, v. 65, n. 1, p. 203–213, jan. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rod/a/GpdRvSqdtL8Lzjd6JWyrRZg>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diagnóstico de Diabetes Mellitus: Diretriz oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes 2024. São Paulo: SBD, 2024. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-de-diabetes-mellitus/>.

SOUZA, C. A. et al. Diabetes mellitus e suas implicações na fertilidade feminina: revisão sistemática. *Revista de Medicina Experimental*, v. 29, n. 2, p. 88–95, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rme/a/zzzzzz>.

SWAIN, S. et al. Experimental models of type 2 diabetes mellitus induced by combining hyperlipidemic diet (HFD) and streptozotocin administration in rats: an integrative review. *Biomedicines*, v. 13, n. 5, art. 1158, 9 maio 2025. DOI: 10.3390/biomedicines13051158.

TROPICAL THE FERNS. *Crataeva tapia*. Tropical Plants Database, 2024. Disponível em: <https://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Crataeva+tapia>.

VAZQUEZ, M. C.; LUDWIG, A. F.; SAGAE, S. C.; FRARE, J. C. Intervenções físicas sobre a fisiologia do sistema reprodutor feminino em pacientes obesas inférteis: uma revisão sistemática. *Varia Scientia – Ciências da Saúde*, Cascavel, v. 7, n. 1, p. 58–68, 2021. DOI: 10.48075/vscs.v7i1.26572.

VOLLBECK, M. et al. GnRH pulsatility and gonadotropin secretion: a critical review. *Human Reproduction Update*, v. 16, n. 1, p. 59-72, 2010.

XAVIER, Karine A. S. et al. Avaliação das propriedades antioxidantes de extratos de *Crataeva tapia* L. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, Botucatu, v. 21, n. 2, p. 174–181, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/7qvXz3zqTPFx8rG34hrc8dF/>.

XIAO, Y.; CHEN, J. Oxidative stress and the NLRP3 inflammasome: focus on female fertility and reproductive health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022.

WICKRAMASINGHE, A. S. D.; ATTANAYAKE, A. P.; WIJESIRI, T. W.; PEIRIS, H. H.; MUDDUWA, L. K. B. Pancreatic and hepatic histopathology of high-fat diet fed streptozotocin-induced Wistar rat model of type 2 diabetes mellitus. *Ceylon Journal of Science*, vol. 53, n. 2, p. 235–242, 2024. DOI: 10.4038/cjs.v53i2.8274

WU, J.; YAN, L.-J. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, v. 8, p. 181–188, 2015. DOI: 10.2147/DMSO.S82272.

ZANINELLI, Daniele. Nova classificação propõe 5 tipos de diabetes; veja as diferenças. *Portal Afya*, 2024. Disponível em: https://endocrinologiacruzib.com.br/blog/portal-afya/nova-classificacao-propoe-5-tipos-de-diabetes-veja-as-diferencas-2/?utm_source=chatgpt.com