



# Artigos de Revisão



## Atividade antidiabética das macroalgas pardas do gênero *Sargassum* - Uma revisão

Arthur Gabriel Corrêa de Farias\*; Gabriela Corrêa de Farias\*\*; Nelly Lays Monteiro Florêncio\*; Rafaella Alves de Albuquerque\*; Ricardo Olimpio de Moura\*

\*Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brasil.

\*\*Centro Universitário Facisa (UNIFACISA), Campina Grande, PB, Brasil.

\*Autor para correspondência e-mail: [arthurgabrielcf2002@gmail.com](mailto:arthurgabrielcf2002@gmail.com)

### Palavras-chave

Diabetes mellitus  
Tratamento  
Alternativas naturais  
Compostos bioativos

### Keywords

Diabetes Mellitus  
Treatment  
Natural Alternatives  
Bioactive Compounds

**Resumo:** A diabetes mellitus (DM) é uma síndrome metabólica e crônica caracterizada pela elevação persistente dos níveis de glicose no sangue. A terapia farmacológica se baseia principalmente na administração de insulina e/ou agentes hipoglicemiantes orais, os quais apresentam efeitos adversos, tais como hipoglicemia e distúrbios gastrointestinais, e nem sempre são eficientes na prevenção e tratamento das complicações associadas a DM. A busca por alternativas naturais é uma estratégia promissora no tratamento das doenças crônicas. As macroalgas pardas do gênero *Sargassum* têm demonstrado uma variedade de metabólitos secundários com atividades biológicas diversas, como anti-inflamatória, antitumoral, antimicrobiana, neuroprotetora, hipolipidêmica e hipoglicemiante. Portanto, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca da atividade antidiabética de diferentes espécies de *Sargassum*. Estas algas, nas formas de extratos (especialmente aquoso e alcoólico) ou compostos/frações de compostos isolados, conseguiram atenuar os sintomas do diabetes através de diversos mecanismos, a exemplo da inibição *in vitro* das enzimas-chave na quebra de polissacarídeos,  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase, e a redução da resistência à insulina, proporcionando a melhora do quadro hiperglicêmico. Diante disso, as espécies do gênero *Sargassum* e seus compostos bioativos apresentam um grande potencial no tratamento adjuvante do diabetes e na prevenção das complicações micro e vasculares resultantes do estado hiperglicêmico sustentado.

### Antidiabetic activity of brown macroalgae of the genus *Sargassum* - a review

**Abstract:** *Diabetes mellitus* is a chronic metabolic syndrome characterized by the insistent rising of blood sugar levels. Pharmacologic therapy includes insulin administration and oral hypoglycemic medications which have side effects such as hypoglycemia and gastrointestinal disorders and are not always effective in preventing and treating diabetes complications. The search for natural alternatives is a promising strategy in the treatment of chronic diseases. Brown macroalgae of the genus *Sargassum* has shown a range of secondary metabolites with several biological activities, such as anti-inflammatory, antitumoral, antimicrobial, neuroprotective, hypolipidemic and hypoglycemic activity. Therefore the aim of this work was to carry out a literature review of the antidiabetic activity of *Sargassum* spp. Either extracts or isolated compounds/fractions of compounds of these algae could reduce diabetes symptoms through various mechanisms, such as *in vitro* inhibition of the key enzymes in polysaccharides breakage,  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase, and the reduction of insulin resistance, providing the amelioration of the hyperglycemic condition. Thus *Sargassum* spp and their bioactive compounds have a great potential in the treatment of diabetes and prevention of the micro and macrovascular complications resulting from sustained hyperglycemic state.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024



## Introdução

A *diabetes mellitus* (DM) é uma síndrome metabólica crônica caracterizada pelo aumento sustentado dos níveis de glicose no sangue, de desenvolvimento pandêmico e acelerado, indicando dramaticamente que atingirá cerca de 693 milhões de adultos até o ano de 2045 (FLOREZ; COLE, 2020). Segundo os últimos estudos estatísticos de Zhou *et al.* (2022), a DM acomete mais países desenvolvidos do que subdesenvolvidos, configurando uma ameaça à saúde global contemporânea. A Federação Internacional de Diabetes, de acordo com as pesquisas de Marton *et al.* (2021), indicou um aumento incidente de 151 milhões para 463 milhões em indivíduos adultos de faixa etária de 20 a 79 anos com DM.

A diabetes é classicamente dividida em dois tipos principais: a *diabetes mellitus* tipo 1 (DMT1) e a *diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2). A DMT1 é uma doença de origem autoimune que ocorre normalmente na infância ou adolescência na qual o próprio organismo destrói as células beta-pancreáticas produtoras de insulina, causando a sua deficiência. A DMT2, por sua vez, caracteriza-se pela perda progressiva da secreção de insulina pelas células beta atrelada ao aumento da resistência à insulina, que está normalmente associada aos hábitos alimentares e estilo de vida (EBERLE; STICHLING, 2021).

Ainda segundo Zhou *et al.* (2022), a diabetes é uma patologia de natureza multifatorial e de tratamento desafiador, incluindo farmacoterapia crônica e modificações do estilo de vida. A manutenção do peso corporal normal em conjunto com a prática de atividade física regular e uma dieta saudável são componentes fundamentais na terapia, visando o controle do índice glicêmico e a prevenção das complicações associadas à doença. O acesso a um tratamento terapêutico eficaz, seguro e acessível é um pilar para a sobrevivência de pacientes diabéticos (EBERLE; STICHLING, 2021).

Nos últimos anos, tem-se estudado alternativas naturais para prevenção e tratamento das doenças crônicas. Evidências crescentes demonstram a utilização de algas marinhas como terapia coadjuvante da DMT2. As algas são uma importante fonte de nutrientes, tais como proteínas, carboidratos e vitaminas, por isso fazem parte da alimentação de muitos povos, especialmente na Ásia, onde se destacam não só na culinária, mas também na produção total de biomassa. Além disso, possuem numerosos compostos bioativos que têm sido explorados para as mais diversas aplicações terapêuticas (BIZZARO; VATLAND; PAMPANIN, 2021).

O gênero *Sargassum* (família *Sargassaceae*) faz parte do filo *Phaeophyta* de algas pardas e inclui cerca de 536 espécies. Estas algas ocorrem nos oceanos Atlântico, Pacífico e Índico e são conhecidas por formarem densas populações, como o "Grande Cinturão de Sargaços do Atlântico" (*Great Atlantic Sargassum Belt*, GASB). Nas áreas costeiras, essas densas populações de sargaços representam um problema ambiental e econômico. Apesar disso, este gênero tem sido explorado dado o número de aplicações biotecnológicas que possui para os setores farmacêutico, alimentício, medicinal e bioenergético (SANTOS *et al.*, 2022).

Muitas espécies de sargaço, como *S. pallidum*, *S. horneri*, *S. fullvellum*, *S. fusiforme*, *S. confusum*, *S. muticum*, *S. polycystum*, entre outras, têm sido utilizadas na medicina tradicional chinesa há mais de dois milênios, especialmente no tratamento de distúrbios da glândula tireóide (CATARINO *et al.*, 2023). Foi documentada uma grande variedade de metabólitos secundários nestas espécies, a exemplo de florotaninos, polissacarídeos, plastoquinonas, polifenóis, ácido sargaquinóico, sargacromenol, etc. Estas substâncias exibiram atividades biológicas diversas, como antiviral, antitumoral, neuroprotetora, anti-inflamatória, antioxidante, cardioprotetora e hipolipidêmica (RUSHDI *et al.*, 2020). Todavia, a atividade antidiabética desses compostos não foi amplamente estudada, mas as pesquisas disponíveis apontam que existe um papel promissor de *Sargassum* spp. no tratamento da DM.

Portanto, o presente trabalho teve como objetivo revisar a literatura disponível acerca das atividades dos extratos de sargaços ou de seus compostos bioativos isolados nos mecanismos fisiopatológicos do diabetes, incluindo alteração do metabolismo dos lipídeos e suas principais complicações micro e macrovasculares, como as lesões a múltiplos tecidos/órgãos.



## Metodologia

Foi realizada uma busca por artigos nas bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect* e Periódicos CAPES utilizando os seguintes descritores: "*Sargassum and Diabetes*" e "*Sargassum and Hyperglycemia*". Não houve restrição quanto ao ano de publicação dos artigos, uma vez que poucos materiais relacionando as algas do gênero *Sargassum* a diabetes estão disponíveis. Mediante a busca pelos descritores supracitados, foram filtrados apenas artigos de pesquisa, no idioma inglês ou português e que fossem de livre acesso. Foram encontrados 271 artigos, os quais foram submetidos a uma triagem no aplicativo RAYYAN com o objetivo de identificar e excluir as duplicatas, resultando em 159 artigos, que foram analisados pela leitura do título e resumo. Foram incluídos apenas artigos que abordassem a atividade antidiabética de algas somente do gênero *Sargassum*, portanto, artigos que abordaram associações com espécies de outros gêneros foram excluídos. Também foram excluídos estudos em que a espécie de *Sargassum* explorada não foi identificada ou especificada.

## Resultados e Discussão

### Resultados da busca e organização do corpus da pesquisa

Foram selecionados 19 artigos originais pelos critérios de inclusão e exclusão mencionados anteriormente. A atividade antidiabética de *Sargassum* spp. tem sido investigada através de ensaios *in vitro* e também ensaios *in vivo*. Foram utilizados extratos e/ou compostos bioativos isolados dessas algas e suas atividades farmacológicas elucidadas. Diferentes mecanismos foram ensaiados e, com a finalidade de organizar esta seção, estes foram organizados em tópicos e subdivididos por espécie. As atividades que mais se destacaram foram: atividade hipoglicemiante; modulação de enzimas envolvidas com o metabolismo dos carboidratos; regulação do metabolismo dos lipídios; e atividade antioxidante associada à melhora de complicações microvasculares e macrovasculares. A seguir serão apresentados e discutidos os resultados das pesquisas.

### Atividade hipoglicemiante e melhora dos sintomas da diabetes

A glicose é o principal combustível das células, sendo amplamente utilizada como substrato inicial na produção de energia necessária para a realização das diversas funções celulares. O metabolismo da glicose abrange a glicólise, glicogenólise, glicogênese e gliconeogênese. Este último processo integra o metabolismo dos carboidratos com o metabolismo das proteínas e lipídios, uma vez que substratos não glicídicos, como glicerol e aminoácidos, são utilizados como precursores para a síntese de novas moléculas de glicose (OJO *et al.*, 2023).

Na DMT2 não controlada, a gliconeogênese hepática é o principal fator responsável pela elevação dos níveis de glicose no sangue, além da resistência à insulina. Existem no mercado medicamentos como a metformina, cujo mecanismo principal os estudos clínicos indicam ser a regulação do metabolismo dos carboidratos, especialmente a regulação da gliconeogênese (LAMOIA; SHULGAN, 2021).

Além da hiperglicemia, outros sintomas da diabetes, especialmente do tipo 1, incluem poliúria, polidipsia e polifagia, perda de peso e fadiga. A observação desses sintomas é de grande importância para o diagnóstico da diabetes, bem como a medida da glicemia de jejum e pós-prandial. O diagnóstico é confirmado com parâmetros mais seguros, como o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>). Também é essencial avaliar a presença de fatores de risco como obesidade, histórico familiar, doenças adjacentes como a hipertensão arterial, etc (RAMACHANDRAN, 2014).

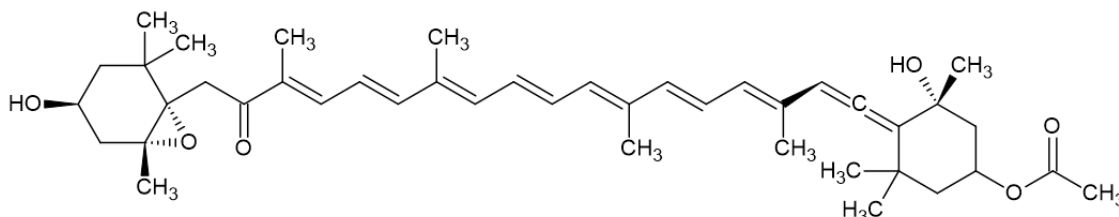
### *Sargassum angustifolium*

A fucoxantina (Figura 1) é uma xantofila do grupo dos carotenóides abundante nas algas pardas, sendo um dos pigmentos responsáveis pela coloração destes seres. A estrutura da fucoxantina atua como um cromóforo e tem um papel fundamental na fotoproteção das algas ao absorver radiação eletromagnética. É uma molécula altamente conjugada e rica em densidade eletrônica e isso explica sua potente atividade como agente antioxidante, sendo capaz de doar elétrons e, portanto, eliminar



espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Sendo assim, é um fitoconstituente com grande potencial para ser investigado no tratamento de doenças em que o estresse oxidativo é um mecanismo deletério marcante, como a diabetes, a obesidade, o câncer e as doenças inflamatórias (DIN *et al.*, 2022).

**Figura 1** - Estrutura química da fucoxantina.



Fonte: Elaborado pelos autores no software ChemSketch (2023).

No estudo conduzido por Oliyaei *et al.* (2021), foi verificado o efeito da fucoxantina extraída de *S. angustifolium* em camundongos com DMT2 induzida por estreptozotocina-nicotinamida. A fucoxantina foi obtida por purificação através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) do extrato etanólico concentrado do pó de *S. angustifolium*. Em seguida, a substância foi encapsulada para se obter uma preparação de fucoxantina carregada por amido poroso. Os camundongos diabéticos prosseguiram com ganho de peso após 3 semanas de experimento, bem como apresentaram elevada glicemia de jejum. O tratamento com a preparação de fucoxantina foi capaz de reverter esse quadro, reduzindo significativamente os níveis de glicose sanguínea em 21,3% e o ganho de peso em 22,9%. Contudo, a redução da glicemia de jejum foi maior para a fucoxantina isolada (37,57%).

Os níveis de insulina no plasma também aumentaram significativamente após administração da fucoxantina isolada nos camundongos diabéticos, o aumento foi similar ao provocado pelo tratamento com metformina, uma das drogas hipoglicemiantes mais utilizadas atualmente para o tratamento da diabetes (OLIYAEI *et al.*, 2021). Diversos mecanismos foram propostos para explicar a atividade benéfica da fucoxantina no diabetes, dentre eles o aumento da expressão de GLUT-4, o transportador de glicose regulado por insulina (MAEDA *et al.*, 2009).

#### *Sargassum coreanum*

Em seu estudo, Park, Nam e Ham (2015) investigaram o efeito antidiabético do extrato metanólico liofilizado de *Sargassum coreanum* (SCE) em camundongos diabéticos e dislipidêmicos. Os camundongos foram suplementados com SCE ou com rosiglitazona por 6 semanas. A rosiglitazona é um antidiabético pertencente à classe das tiazolidinedionas, responsável por aumentar a sensibilidade à insulina e melhorar o controle glicêmico na DMT2 (XU; XING; LI, 2021). Verificou-se que após o tratamento com SCE, a glicemia de jejum diminuiu em 23,47%, a hemoglobina glicada em 34,0% e a insulina plasmática em 29,6%. Além disso, o índice homeostático de resistência à insulina (HOMA-IR) foi significativamente menor nos camundongos suplementados com SCE em relação ao grupo controle diabético (PARK; NAM; HAM, 2015).

#### *Sargassum fusiforme*

Li *et al.* (2021) investigaram os efeitos de um polissacarídeo derivado de *S. fusiforme* em coadministração com acarbose em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina (STZ). A extração se deu por sonicação das algas pulverizadas, seguida de centrifugação e ultrafiltração do sobrenadante, o qual foi submetido a mais uma extração com etanol absoluto, seguida novamente de centrifugação e filtração. O filtrado foi concentrado e liofilizado, obtendo-se o polissacarídeo. Em comparação aos ratos diabéticos e que receberam uma dieta rica em gordura e carboidrato (HFD),

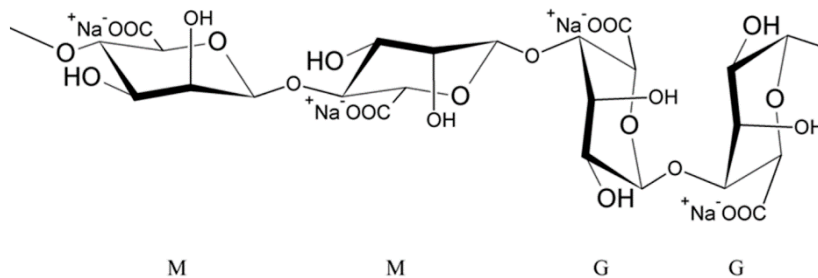


os ratos tratados com acarbose e acarbose associada ao polissacarídeo (400 mg/kg) tiveram, ao final do experimento, uma redução da glicemia em jejum de 14,72% e 33,01%, respectivamente.

Ainda no estudo de Li *et al.* (2021), observou-se uma melhora nos sintomas da diabetes nos ratos tratados. Houve um ganho de peso de 24,48% para os animais tratados com acarbose + polissacarídeo, superior ao ganho de peso dos animais tratados apenas com a acarbose (12,12%). A associação também foi superior que a acarbose isolada na reversão do aumento da ingestão de água (polidipsia) e na diminuição dos níveis de glicose sanguínea no teste de tolerância oral e na concentração de insulina plasmática. A melhora da hiperinsulinemia associada a hiperglicemia foi ainda avaliada pelo cálculo do HOMA-IR, o qual foi significativamente menor nos animais tratados com a associação.

Um outro estudo, o de Liu *et al.* (2021), foi conduzido com alginato extraído com cloreto de cálcio ( $\text{CaCl}_2$ ) de *S. fusiforme* em camundongos diabéticos. O alginato (Figura 2), um dos principais componentes da parede celular das algas pardas, é um polissacarídeo de caráter aniônico, linear e composto por resíduos de ácido D-manurônico e ácido L-gulurônico (VASCONCELOS *et al.*, 2015). Na dose de 100 mg/kg, o alginato de *S. fusiforme* foi capaz de mitigar a perda de peso, reduzir a ingestão de água e alimento e melhorar os níveis de glicose no sangue dos animais tratados (LIU *et al.*, 2021).

**Figura 2** - Estrutura geral do alginato na forma de sal de sódio. M: ácido D-manurônico; G: ácido L-gulurônico.



Fonte: LETOCHA; MIASTKOWSKA; SIKORA, 2022.

No estudo de Wu *et al.* (2021), observou-se os efeitos do extrato etanólico de *S. fusiforme* em camundongos diabéticos induzidos por STZ e por dieta rica em gordura. O grupo de camundongos machos alimentados com a dose de 100 mg/kg VO (via oral) com *S. fusiforme* exibiram mudanças fisiológicas e comportamentais em relação ao grupo controle. Os resultados demonstram que a administração de *S. fusiforme* melhora, além dos sintomas relacionados a perda de peso, polifagia e polidipsia, comum em camundongos diabéticos, a tolerância à glicose e a hiperlipidemia. Os autores acreditam que a ampla atividade biológica proporcionada pelo *S. fusiforme* se dá principalmente devido ao alto teor de polissacarídeos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.

#### *Sargassum longiotom*

Em seu estudo, Selvaraj e Palanisamy (2014), investigaram a atividade hipoglicemiante do extrato etanólico de *S. longiotom* em ratos diabéticos induzidos por aloxana, uma beta citotoxina seletiva capaz de prejudicar a integridade das células secretoras de insulina no pâncreas. Notou-se uma elevação expressiva dos níveis de glicose no sangue no grupo diabético não tratado em comparação com o grupo controle normal. O extrato nas doses de 100 e 200 mg/kg foi capaz de reduzir significativamente a glicemia em 44,52% e 49,26%, respectivamente. A atividade hipoglicemiante do extrato pode estar relacionada provavelmente à sua ação pancreatotrófica, de maneira similar à glibenclamida e outros fármacos secretagogos de insulina.

#### *Sargassum polycystum*

Firdaus *et al.* (2021) examinaram os efeitos antidiabéticos do suco de *S. polycystum* e notaram a



melhora dos sintomas da DMT2 em ratos. Verificou-se que os níveis de glicose no sangue dos ratos tratados com o suco foram reduzidos (49,33% para uma dose de 1,5 mL de suco), mas não foram menores do que os níveis do grupo dos animais tratados com metformina (58,4%). O tratamento com suco de *S. polycystum* em ratos diabéticos diminuiu os níveis de açúcar no sangue através do aumento da sensibilidade à insulina. Essa atividade se deve provavelmente à presença de polifenóis, compostos bioativos que podem apresentar atividade anti-hiperglicêmica, como por exemplo, a inibição da absorção de glicose pelo intestino.

#### *Sargassum wightii*

Na pesquisa desenvolvida por Renitta *et al.* (2020), houve uma melhora na glicemia de jejum em camundongos com diabetes induzida por STZ, após tratamento oral com o extrato metanólico de *S. wightii* na dose de 250 mg/kg. Semelhante ao grupo tratado com glibenclamida (controle positivo), os animais tratados com a alga tiveram um ganho de peso decorridos os 15 dias de experimento, enquanto os animais não tratados sofreram uma perda significativa de peso em decorrência da diabetes.

Raji *et al.* (2023) examinaram as alterações do peso corporal e glicemia de jejum em ratos diabéticos e hipertensos induzidos por STZ e cloreto de sódio (NaCl). O tratamento com a dose de 10 mg/kg VO de fucoxantina purificada extraída do *S. wightii* manteve o peso dos ratos diabéticos e hipertensos nos padrões de normalidade. A administração de fucoxantina, ainda, reduziu significativamente a glicemia de jejum em 66,46% decorridos 28 dias de tratamento.

#### *Sargassum horneri*

Murakami *et al.* (2021) desenvolveram uma pesquisa para investigar o efeito antidiabético em camundongos com obesidade induzida por dieta rica em gordura. A suplementação dietética de *S. horneri* suprimiu a elevação do nível sérico de glicose e melhorou a resistência à insulina nos animais tratados em comparação aos que não obtiveram a administração do extrato. Ainda, segundo os autores, o efeito antidiabético do *S. horneri* está associado à presença da fucoxantina, abundante nas algas pardas.

### **Modulação da atividade de enzimas chaves no metabolismo dos carboidratos**

As enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase são responsáveis pela quebra dos polissacarídeos dietéticos em fragmentos menores, como a glicose, que é então absorvida no intestino delgado. Essas enzimas exercem um papel crítico no estado hiperglicêmico pós-prandial, portanto, compostos com atividade inibidora destas enzimas configuram uma das estratégias no tratamento farmacológico da diabetes. Estão disponíveis no mercado inibidores de  $\alpha$ -glicosidase, como a acarbose e o miglitol, contudo, estes fármacos produzem efeitos adversos que podem comprometer a adesão do paciente ao tratamento, como diarreia, dor abdominal, flatulência e outros distúrbios gastrointestinais (ALP *et al.*, 2023; HOSSAIN *et al.*, 2020).

Os subprodutos da digestão do amido pela  $\alpha$ -amilase são substratos para as  $\alpha$ -glicosidases intestinais, sacarase e maltase, responsáveis pela quebra destes dissacarídeos e oligossacarídeos em monômeros de glicose, que se tornam disponíveis para absorção pelos enterócitos (ROSE; CHAUDET; JONES, 2018).

#### *Sargassum aquifolium*

Firdaus e Prihanti (2014) examinaram a atividade inibidora das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase de diferentes extratos de *Sargassum* spp, utilizando acarbose como controle positivo. O extrato bruto de acetato de etila de *S. aquifolium* (1:5) foi o que apresentou maior conteúdo de polifenóis totais (46,447 mg/g) e maior porcentagem de inibição enzimática *in vitro* de  $\alpha$ -amilase (55,0%) e  $\alpha$ -glicosidase (65,0%), demonstrando que os polifenóis podem estar envolvidos no mecanismo de inibição das enzimas.



### *Sargassum hemiphylum*

Um outro estudo, conduzido com os extratos aquoso, etanólico e de acetona de *S. hemiphylum*, demonstrou uma maior quantidade de polifenóis e fucoxantina após extração com acetona 70%,  $36,66 \pm 2,01$  e  $15,12 \pm 0,09$  mg/g, respectivamente. Além disso, foi o extrato que apresentou melhor atividade inibidora de  $\alpha$ -amilase ( $IC_{50}$  de  $0,35 \pm 0,05$ ) e  $\alpha$ -glicosidase ( $IC_{50}$  de  $1,89 \pm 0,03$  e  $0,09 \pm 0,01$  para sacarase e maltase, respectivamente). Novamente, foi demonstrada uma correlação positiva entre o efeito inibitório dos extratos e o seu conteúdo de polifenóis, bem como o seu conteúdo de fucoxantina (HWANG *et al.*, 2014).

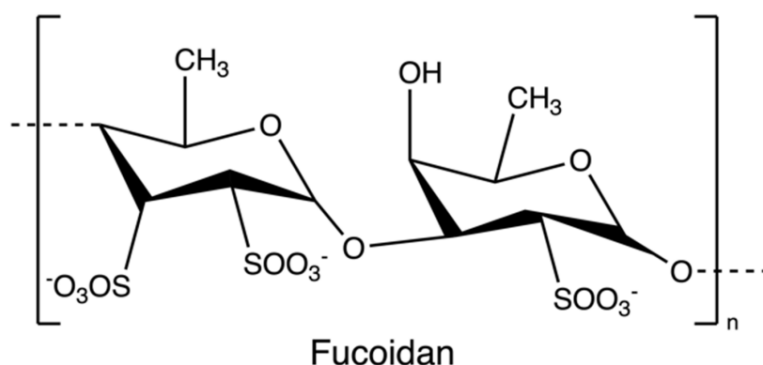
### *Sargassum serratifolium*

No estudo conduzido por Ali *et al.* (2017), o extrato etanólico de *S. serratifolium* demonstrou, de maneira dependente da concentração, atividade inibidora *in vitro* de  $\alpha$ -glicosidase com  $IC_{50}$  de  $24,16 \mu\text{g/mL}$ , enquanto o controle positivo acarbose foi de  $108,74 \mu\text{g/mL}$ . O extrato foi submetido a fracionamento com diferentes solventes, dentre os quais a fração obtida com n-hexano foi a que apresentou maior atividade inibitória ( $IC_{50}$   $3,16 \mu\text{g/mL}$ ). Da fração hexânica foram isoladas três plastoquinonas, o ácido sargaidroquinoico, o sargacromenol e o ácido sargaquinóico. Dos compostos isolados, o sargacromenol foi o que apresentou melhor atividade ( $IC_{50}$   $42,41 \mu\text{M}$ ), seguido do ácido sargaquinóico ( $IC_{50}$   $96,17 \mu\text{M}$ ).

### *Sargassum wightii*

O fucoidan (Figura 3) é um polissacarídeo sulfatado encontrado nas macroalgas pardas. Este polissacarídeo apresenta diversas propriedades biológicas, como atividade antitumoral e anti-inflamatória, além de aplicações biotecnológicas, como na produção de biomateriais e sistemas de liberação (FITTON *et al.*, 2019). No estudo de Kumar *et al.* (2014), o fucoidan isolado e purificado de *S. wightii* exibiu atividade inibidora de  $\alpha$ -glicosidase de 71,0% na concentração de  $250 \mu\text{g}$ , e seu valor de  $IC_{50}$  foi de  $132 \mu\text{g}$ , superior ao da acarbose, 1 mg. O fucoidan foi isolado do material seco e pulverizado após sucessivas extrações e separação dos componentes por centrifugação e filtração. O baixo peso molecular e o alto conteúdo de sulfato do fucoidan extraído e de outros em estudos anteriores parecem estar associados a uma maior atividade inibidora de  $\alpha$ -glicosidase.

Figura 3 - Estrutura geral do fucoidan.



Fonte: LIN; JIAO; KERMANSHAHI-POUR, 2022.

### *Sargassum coreanum*

Além da  $\alpha$ -amilase e da  $\alpha$ -glicosidase, outras enzimas envolvidas com o metabolismo dos carboidratos têm sido estudadas na patogênese da DM. A glicose-6-fosfatase é a enzima responsável pela quebra da glicose-6-fosfato em glicose e fosfato. Essa hidrólise constitui a última etapa da gliconeogênese, sendo responsável pela liberação de glicose livre no sangue a partir do fígado. A atividade da glicose-6-fosfatase é maior em indivíduos com DM2, o que contribui com o estado de





hiperglicemia sustentada (DOWNEY; CAIRO, 2013).

A fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) também participa da gliconeogênese, catalisando a conversão de oxaloacetato (substrato não glicídico) em fosfoenolpiruvato. Assim como a glicose-6-fosfatase, estudos com animais sugerem que sua expressão é aumentada pela DMT2. A glicoquinase (GK) catalisa a primeira e irreversível etapa da glicólise, a fosforilação da glicose em glicose-6-fosfato. No pâncreas, a entrada de glicose e a liberação de insulina pelas células beta são influenciadas pela atividade dessa enzima. Estudos demonstraram que variações genéticas na expressão de GK podem aumentar o risco de DMT2. Portanto, substâncias capazes de regular a expressão dessas enzimas poderiam trazer algum benefício no controle da diabetes (MOUSAVI-NIRI *et al.*, 2023).

No estudo conduzido por Park, Nam e Ham (2015), os animais suplementados com o extrato de *S. coreanum* apresentaram reduzida atividade da glicose-6-fosfatase hepática, diminuindo a gliconeogênese no fígado. Além disso, o efeito hipoglicemiante também foi mediado pela supressão da PEPCK, visto que sua atividade foi menor nos camundongos suplementados com SCE em comparação com o grupo controle diabético. Por fim, notaram que a atividade da GK hepática, responsável pelo controle da homeostase da glicose, foi substancialmente maior nos camundongos que haviam sido suplementados com o extrato de *S. coreanum* e rosiglitazona do que no grupo controle diabético.

### Melhora do perfil lipídico

Atualmente, devido ao crescimento da população e aos maus hábitos alimentares, as doenças cardiovasculares (DCV) estão entre os principais problemas de saúde pública mundial. A alta resistência à insulina e a obesidade, normalmente presentes nos indivíduos acometidos pela DMT2, contribuem com o quadro de dislipidemia devido à desregulação do metabolismo das lipoproteínas circulantes. A dislipidemia secundária à diabetes é caracterizada pelo aumento do LDL (lipoproteína de baixa densidade), VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa) e de triglicerídeos (TG), associado também à redução do HDL (LIM; BLEICH, 2022; KANE *et al.*, 2021).

Os níveis elevados de lipoproteínas no sangue contribuem para a progressão do processo de acúmulo de lipídios nos vasos sanguíneos, conhecido como aterosclerose. O fenômeno aterogênico evoca mecanismos inflamatórios e imunes que contribuem com lesão vascular, aumentando o risco de desenvolvimento de DCV e outras manifestações clínicas, como o acidente vascular cerebral (AVC) e o infarto agudo do miocárdio (IAM), bem como podendo levar o indivíduo a óbito (ALLOUBANI; NIMER; SAMARA, 2021).

### *Sargassum fusiforme*

No estudo de Jia *et al.* (2022), houve uma significativa redução dos níveis de lipídios no sangue de ratos diabéticos tratados com polissacarídeos derivados de *S. fusiforme*. Uma das frações dos polissacarídeos extraídos foi capaz de controlar a hiperglicemia pós-prandial nos animais tratados. A análise dos sintomas e dos perfis séricos indicou que esses polissacarídeos puderam atenuar o diabetes acompanhado de dislipidemia, tendo efeitos positivos sobre o peso corporal, a ingestão de alimento e os níveis de colesterol total (CT), TG, LDL e ácidos graxos livres (AGL) em ratos diabéticos.

O polissacarídeo extraído de *S. fusiforme* por Li *et al.* (2021) também demonstrou atividade semelhante sobre o metabolismo dos lipídeos de ratos diabéticos tipo 2. Houve redução significativa dos níveis de CT, TG e LDL e aumento dos níveis de HDL nos animais tratados.

Em outro estudo, Wu *et al.* (2021) explanam que a administração em camundongos com a dose do extrato etanólico de *S. fusiforme* de 100 mg/kg VO modula positivamente o perfil lipídico dos animais. Além disso, estudos histológicos realizados demonstraram redução da deposição de adipócitos epididimais. Os resultados mostraram, nos ratos tratados, uma redução dos níveis plasmáticos de TG e LDL e aumento de HDL, sugerindo que o *S. fusiforme* é capaz de atenuar a dislipidemia mista secundária à DMT2. Resultados muito semelhantes foram encontrados no estudo de Liu *et al.* (2021), com alginato (100 mg/kg) extraído de *S. fusiforme*, o qual também melhorou significativamente os níveis de LDL, TG e HDL, bem como inibiu a deposição de gordura nos epidídimos de



camundongos diabéticos.

#### *Sargassum angustifolium*

Oliyaei *et al.* (2021) investigaram o efeito da fucoxantina extraída de *S. angustifolium* no metabolismo dos lipídeos de camundongos diabéticos. A fucoxantina foi obtida por purificação através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) do extrato etanólico concentrado do pó de *S. angustifolium*. A fucoxantina extraída foi encapsulada para se obter uma preparação de fucoxantina carregada por amido poroso. A preparação foi capaz de reduzir os níveis de CT, LDL e TG de maneira semelhante à metformina, embora a redução tenha sido mais pronunciada para a fucoxantina isolada. De acordo com Maeda *et al.* (2009), um dos mecanismos sugeridos para a fucoxantina é a inibição do acúmulo de lipídios nas células.

#### *Sargassum coreanum*

A suplementação de camundongos com DMT2 com extrato metanólico liofilizado de *S. coreanum* contribuiu para a redução dos níveis plasmáticos de AGL (58,82%), TG (25,08%), CT (39,38%) e LDL (66,35%) em comparação com camundongos do grupo controle diabético. Ademais, o tratamento com o extrato aumentou significativamente os níveis de HDL em 111,93%, superior ao aumento decorrente do tratamento com rosiglitazona (58,78%). Em conjunto, esses efeitos contribuíram para a melhora da resistência à insulina associada ao acúmulo de gordura nos animais diabéticos (PARK; NAM; HAM, 2015).

#### *Sargassum hystrix*

Gotama, Husni e Ustadi (2018) investigaram os efeitos do extrato etanólico de *S. hystrix* nas doses de 200, 300 e 400 mg/kg em ratos Wistar albinos diabéticos. Os resultados não demonstraram diferenças significativas entre os níveis de TG, CT, LDL e HDL dos animais tratados com o extrato etanólico de *S. hystrix* e dos animais do grupo controle diabético. Embora não tenha alterado o perfil lipídico, o extrato na dose de 300 mg/kg foi capaz de reduzir significativamente a glicemia pré e pós-prandial em 46,41% e 40,78%, respectivamente.

#### *Sargassum longiotom*

O extrato etanólico de *S. longiotom*, obtido por Selvaraj e Palanisamy (2014), nas doses de 100 e 200 mg/kg, estimulou a degradação lipídica e elevou a concentração de colesterol HDL em 12,92% e 24,92%, respectivamente. É válido pontuar que os ratos diabéticos não tratados apresentaram valores de TG, VLDL e LDL elevados, além de baixo HDL, quando comparados com o grupo controle normal. Com a administração do extrato houve redução significativa, de maneira dose-dependente, do CT, LDL, VLDL e TG. Para a dose de 200 mg/kg a redução foi de 39,82%, 53,45%, 19,42% e 19,64% para CT, LDL, VLDL e TG, respectivamente. O aumento da secreção de insulina induzido pelo extrato de *S. longiotom* estimula a biossíntese e incorporação ácidos graxos em triglicerídeos no fígado e no tecido adiposo, este é um dos mecanismos sugeridos para explicar seus efeitos positivos sobre o metabolismo dos lipídios nos ratos diabéticos tratados.

#### *Sargassum tenerrimum*

Lindsey *et al.* (2021) avaliaram a atividade antidiabética do extrato metanólico do *S. tenerrimum* na dose de 250 mg/kg em camundongos. A partir da administração, é evidente a capacidade hipocolesterolêmica do extrato, o qual reduziu significativamente os níveis de CT (36,39%), LDL (60,47%), VLDL (52,39%) e TG (31,03%) e aumentou o HDL. Os autores relatam que os efeitos antidiabéticos do extrato podem estar associados a presença de pigmentos comuns nas algas marinhas, como a fucoxantina.

#### *Sargassum wightii*

O extrato metanólico de *S. wightii* obtido por Renitta *et al.* (2020) demonstrou uma boa atividade hipolipidêmica em camundongos diabéticos. Os níveis séricos de CT, TG, LDL e VLDL diminuíram



consideravelmente após o tratamento com o extrato na dose de 250 mg/kg. Além disso, o tratamento foi capaz de elevar os níveis de HDL de maneira semelhante à glibenclamida. Em um outro estudo, Raji *et al.* (2023) relataram que o tratamento com a fucoxantina (10 mg/kg VO), purificada e extraída de *S. wightii*, melhorou o perfil metabólico em ratos diabéticos e hipertensos, reduzindo substancialmente os níveis de colesterol e triglicerídeos.

#### *Sargassum horneri*

Murakami *et al.* (2021) examinaram os efeitos da suplementação dietética do *S. horneri* no metabolismo lipídico em camundongos alimentados com dieta rica em gordura. Foram preparados dois extratos diferentes a partir do *S. horneri* e sua atividade inibitória da lipase pancreática foi testada *in vitro* após o sacrifício dos animais. Foi observado que tanto o extrato aquoso quanto o etanólico inibiram, de forma dose-dependente, a atividade da enzima lipase, com valores de IC<sub>50</sub> de 3,7 mg/mL e 2,3 mg/mL, respectivamente. Também foi realizada uma análise morfológica do tecido adiposo branco dos camundongos. O tratamento com *S. horneri* suprimiu o aumento de gordura no tecido epididimal, retroperitoneal e nos mesentéricos. Portanto, é evidente os efeitos promissores do *S. horneri* no controle do perfil lipídico e da dislipidemia associada à DMT2.

#### **Atividade antioxidante e melhora das complicações micro e macrovasculares**

O distúrbio da diabetes pode ocasionar complicações de condições multifatoriais complexas, com grande influência genética e ambiental. As doenças cardiovasculares (DCV) adentram as complicações macrovasculares da diabetes, enquanto a doença renal, a retinopatia e a neuropatia diabética enquadram-se nas complicações microvasculares. Estas implicações vasculares levam a uma diminuição geral da qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela DMT2, podendo ainda aumentar o risco de cegueira, insuficiência renal e óbito (COLE; FLOREZ, 2021). As DCV são uma das principais causas de mortalidade e incapacidade em indivíduos acometidos pela diabetes. Estudos recentes demonstram que o risco de hospitalização para eventos cardiovasculares e procedimentos clínicos associados é cerca de 2 a 4 vezes maior em indivíduos diabéticos (HARDING *et al.*, 2018).

A nefropatia diabética é um distúrbio progressivo microvascular, no qual a hiperglicemia reduz a função renal e pode concomitantemente, provocar albuminúria. A retinopatia diabética (RD), por sua vez, é a complicação mais comum do diabetes e caracteriza-se pelos danos progressivos aos vasos sanguíneos da retina, causados pelo excesso de glicose no sangue. Estudos apontam que a RD é a principal causa de cegueira em adultos norte-americanos e ingleses. A neuropatia diabética é caracterizada pelos danos nos nervos, principalmente os periféricos mais longos. Esta condição acomete cerca de 30% dos indivíduos e reduz drasticamente a qualidade de vida desta população. Além do excesso de dor, o risco de desenvolvimento de ulcerações no pé é cerca de 20% maior em comparação aos indivíduos sem diabetes (COLE; FLOREZ, 2021).

#### *Sargassum angustifolium*

A fucoxantina extraída de *S. angustifolium* apresentou efeito similar à metformina na regeneração de tecido pancreático danificado em camundongos diabéticos. A estreptozotocina (STZ), utilizada na indução da diabetes, também consegue mimetizar os danos ao tecido pancreático, induzindo a diminuição no número e no tamanho das ilhotas pancreáticas. O mecanismo do dano pancreático no diabetes parece envolver a ação conjunta de citocinas inflamatórias e estresse oxidativo. Sendo assim, substâncias antioxidantes, como a fucoxantina, parecem prevenir/reverter os danos teciduais causados pela diabetes (OLIYAEI *et al.*, 2021).

#### *Sargassum echinocarpum*

Na diabetes, uma das consequências da hiperglicemia é a discrepância entre a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os níveis de efetores do sistema antioxidante endógeno, culminando em estresse oxidativo. O aumento na produção das EROs pode estar associado a desequilíbrios metabólicos, a indução de enzimas produtoras de radicais livres e a danos causados



à função mitocondrial. O estresse oxidativo é um fator importante na progressão da diabetes e suas complicações, pois pode ocasionar danos às células beta e também promover a resistência à insulina (ZHANG *et al.*, 2020).

Dentre os efetores do sistema antioxidante endógeno, destacam-se as enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) e a glutatona (GSH). No interior das células, essas substâncias agem protegendo as proteínas e o DNA dos danos causados pelos radicais livres. Contudo, nas células beta pancreáticas, o sistema antioxidante é escasso e, portanto, a vulnerabilidade destas células é alta em condição de estresse oxidativo. Na diabetes, os danos causados às células são evidenciados pelo aumento nos níveis de biomarcadores clássicos de estresse oxidativo, como o malondialdeído (MDA) e marcadores apoptóticos (YARIBEYGI *et al.*, 2020).

Os antioxidantes reduzem o estresse oxidativo e a disfunção endotelial no diabetes, prevenindo a vasculopatia. O *Sargassum echinocarpum* contém compostos fenólicos que se comportam como moduladores enzimáticos e são capazes de eliminar EROs. O floroglucinol, por exemplo, um importante composto fenólico, contribui com a eliminação de radicais de oxigênio e na indução de enzimas antioxidantes (FIRDAUS, 2010).

Em seu estudo, Firdaus *et al.* (2010), avaliaram a quantidade e a atividade de enzimas antioxidantes e registraram sua redução em ratos diabéticos induzidos por STZ em comparação com o grupo controle normal. Após tratamento com o extrato de *S. equinocarpum* (450 mg/kg), houve o aumento da atividade de SOD, CAT e glutatona peroxidase (GSH-px) em 142,3%, 141,8% e 163,4%, respectivamente.

#### *Sargassum hystrix*

O extrato etanólico de *S. hystrix* obtido por Gotama, Husni e Ustad (2018) foi capaz de prevenir os danos às células beta-pancreáticas nos animais após indução de diabetes com STZ. A análise histopatológica revelou que o número de células necróticas no pâncreas foi menor nos animais tratados com a dose de 400 mg/kg, cujo o efeito foi bastante similar ao da glibenclamida.

#### *Sargassum longiotom*

Selvaraj e Palanisamy (2014) verificaram que os níveis das enzimas marcadoras citosólicas AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) e ALP (fosfatase alcalina) aumentaram nos ratos diabéticos não tratados. No entanto, quando o extrato de *S. longiotom* (200 mg/kg) foi administrado, os valores das enzimas foram reduzidos em 16,2% para AST, 25,19% para ALT e 35,82% para ALP. Nesse prisma, torna-se evidente que o extrato etanólico de *S. longiotom* foi capaz de reduzir e prevenir as lesões hepáticas associadas ao diabetes.

#### *Sargassum wightii*

Raji *et al.* (2023) investigaram as alterações dos níveis de marcadores funcionais hepáticos, renais e cardíacos em ratos diabéticos com hipertensão. A administração de 10 mg/kg VO de fucoxantina purificada extraída do *S. wightii* manteve o nível de enzimas hepáticas (AST, ALT, ALP,  $\gamma$ -glutamilttransferase e lactato desidrogenase), bilirrubina, albumina e proteína total, bem como os níveis de uréia, ácido úrico e creatinina na normalidade. Resultados semelhantes foram obtidos com o tratamento de camundongos diabéticos com extrato metanólico de *S. wightii*, os quais apresentaram redução significativa dos níveis de AST, ALT, uréia e creatinina sérica após 15 dias de tratamento (RENITTA *et al.*, 2020).

A fucoxantina purificada extraída de *S. wightii* por Raji *et al.* (2023) também demonstrou atividade antioxidante *in vivo*. Os ratos diabéticos e hipertensos apresentaram redução no nível de antioxidantes como vitamina C, GSH, SOD, GPx e CAT no tecido muscular cardíaco, tecido hepático, pancreático e dos rins. A administração de fucoxantina aumentou a expressão gênica desses efetores antioxidantes nos tecidos dos ratos tratados.

#### *Sargassum fusiforme*



Wu *et al.* (2021) investigaram as alterações histológicas hepáticas e cardíacas em camundongos diabéticos. O tratamento com 100 mg/kg VO do extrato etanólico de *S. fusiforme* revelou uma estrutura cardíaca normal nos ratos tratados, enquanto os ratos não tratados apresentaram estruturas miofibrilares desordenadas e atípicas, núcleos descentralizados e distribuições celulares irregulares. Quanto aos hepatócitos, os animais que obtiveram a administração de *S. fusiforme* revelaram ausência de vacúolos de gordura, núcleo e citoplasma bem definidos e proeminentes, bem como ovóides regularmente arranjados. Portanto, é evidente que a administração do *S. fusiforme* foi capaz de prevenir as lesões hepáticas decorrentes da DMT2 e reduzir eventos cardiovasculares indesejáveis.

No estudo de Li *et al.* (2021), o polissacarídeo extraído de *S. fusiforme* em coadministração com acarbose foi capaz de melhorar parâmetros renais e hepáticos em ratos diabéticos tipo 2. Houve aumento dos níveis de uréia e creatinina nos ratos após indução de diabetes com STZ, indicando lesão renal em consequência da hiperglicemia. Em comparação com os animais tratados apenas com acarbose, a coadministração com polissacarídeo foi capaz de reduzir os níveis de uréia e creatinina em 38,33% e 24,62%, respectivamente, demonstrando que a associação tem uma capacidade superior em reverter a disfunção renal associada a DMT2 em ratos. Além disso, também houve redução dos níveis de ALT e AST, de 21,56% e 9,78%, respectivamente, em relação aos animais tratados apenas com acarbose. Corroborando com os resultados bioquímicos, as análises histopatológicas demonstraram que o tratamento reverteu as injúrias no tecido renal e a atrofia das ilhotas pancreáticas.

O alginato extraído de *S. fusiforme* demonstrou reduzir, através de análises histopatológicas, a inflamação em tecido hepático, bem como injúrias causadas pela diabetes aos tecidos musculares esquelético e cardíaco de camundongos diabéticos. A lesão a esses tecidos está associada à hiperglicemia e ao estresse oxidativo, sendo que o tratamento com alginato diminuiu os níveis plasmáticos de MDA e aumentou significativamente a atividade das enzimas antioxidantes CAT e SOD no fígado e no plasma dos animais tratados (LIU *et al.*, 2021).

Os polissacarídeos extraídos de *S. fusiforme*, a exemplo do alginato, possuem diversas atividades farmacológicas que podem auxiliar no tratamento da diabetes e da dislipidemia associada. As frações de polissacarídeos extraídos por Jia *et al.* (2022) demonstraram melhorar os sintomas da diabetes e o perfil lipídico sérico em ratos diabéticos e com dislipidemia. Além disso, o tratamento melhorou a função hepática e renal dos animais, o que foi evidenciado pela diminuição de AST, ALT, creatinina e ureia e aumento dos níveis de SOD e GSH-Px.

### *Sargassum polycystum*

Motshakeri *et al.* (2013) investigaram os efeitos protetores do extrato de *S. polycystum* no rim, fígado e pâncreas de ratos diabéticos. No estudo *in vivo*, enquanto os ratos não tratados demonstraram atrofia e lesões graves no núcleo e citoplasma, aqueles que foram administrados oralmente com 150 mg/kg e 300 mg/kg do extrato aquoso e etanólico do *S. polycystum* apresentaram redução na degeneração das ilhotas pancreáticas e diminuição das células necróticas. O efeito restaurador na morfologia hepática também foi observado, através da ausência da deposição de glicogênio e gordura, ausência de edema e lesões. Quanto ao tecido renal, os ratos tratados revelaram uma arquitetura normal do corpúsculo renal e dos túbulos renais, ausência de edema e degenerações hidrópicas. A atividade protetora sobre o fígado, os rins e o pâncreas está relacionada, possivelmente, à presença de pigmentos antioxidantes e polissacarídeos sulfatados. Sendo assim, é evidente a capacidade do *S. polycystum* de atenuar possíveis complicações micro e macrovasculares da DMT2.

### Conclusão

As macroalgas do gênero *Sargassum* estão descritas na literatura como uma promissora fonte de metabólitos secundários com grande aplicabilidade no setor farmacêutico. Seus compostos bioativos foram associados a atividade anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, antitumoral, hipoglicemiante, entre outras. Neste trabalho, foram reunidos os dados da literatura disponível



sobre a atividade antidiabética do *Sargassum*. Foi possível observar a eficácia da administração das 13 espécies descritas nesta revisão frente a diferentes modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*. Os extratos e/ou compostos isolados dos sargaços (fucoxantina, fucoidan e alginato) atuaram na redução dos sintomas da diabetes (polifagia, polidipsia, perda de peso, fadiga), na melhora da tolerância à glicose, da resistência à insulina, do perfil lipídico e das alterações histopatológicas nos animais tratados. Algumas espécies, como *S. wightii*, *S. fusiforme* e *S. polycystum* também apresentaram bons resultados em ensaios *in vitro*, como por exemplo, a inibição de enzimas do metabolismo dos carboidratos.

As atividades dos extratos foram associadas a presença de polissacarídeos e outras moléculas, como a fucoxantina, um potente antioxidante. Sendo assim, sua atuação em diferentes mecanismos fisiopatológicos reforça a capacidade do sargaço ser utilizado como terapia coadjuvante natural e acessível para o tratamento da diabetes e suas complicações. A compilação de pesquisas quanto à toxicidade do sargaço e a dose de uso segura para humanos ainda é escassa, sendo necessário, neste caso, mais estudos translacionais para comprovar sua usabilidade com segurança. Esses dados não só revelam o potencial do gênero *Sargassum* na terapêutica da diabetes, como também servem de fomento para a pesquisa de alternativas naturais que não apenas as plantas, para o tratamento de doenças crônicas recorrentes como a *diabetes mellitus*.

## Referências

- ALI, M. Y.; KIM, D. H.; SEONG, S. H.; KIM, H.; JUNG, H. A.; CHOI, J. S.  $\alpha$ -Glucosidase and Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitory Activity of Plastoquinones from Marine Brown Alga *Sargassum ser-ratifolium*. **Marine Drugs**, vol. 15, n. 368, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/md15120368>. Acesso em: 15 de out. de 2023.
- ALLOUBANI, A.; NIMER, R.; SAMARA, R. Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review. **Current Cardiology Reviews**, vol. 17, n. 6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1573403x16999201210200342>. Acesso em: 06 de jan. de 2024.
- ALP, M.; MISTURINI, A.; SASTRE, G.; GÁLVEZ-LLOMPART, M. Drug screening of  $\alpha$ -amylase inhibitors as candidates for treating diabetes. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, 4, jul. 2023. v. 27(15), p. 2249-2260.
- BIZZARO, G.; VATLAND, A. K.; PAMPANIN, D. M. The One-Health approach in seaweed food production. **Environment International**, 22, out. 2021. v. 158, n. 106948, p. 1-13.
- CATARINO, M. D.; SILVA-REIS, R.; CHOUH, A.; SILVA, S.; BRAGA, S. S.; SILVA, A. M. S.; CARDORO, S. M. Applications of Antioxidant Secondary Metabolites of *Sargassum* spp. **Marine Drugs**, 9, mar. 2023. v. 21(3), n. 172, p. 1-32.
- COLE, J. B.; FLOREZ, J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature Reviews Nephrology**, 12 de maio de 2020, v. 16, p. 377-390. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>. Acesso em: 28 de nov. de 2023.
- DIN, N. K. S.; ALAYUDIN, A. S. M.; SOFIAN-SENG, N.; RAHMAN, H. A.; RAZALI, N. S. M.; LIM, S. J.; MUSTAPHA, W. A. W. Brown Algae as Functional Food Source of Fucoxanthin: A Review. **Foods**, 27, jul. 2022. v. 11, n. 2235.
- DOWNEY, A. M.; CAIRO, C. W.  $\alpha$ -Bromophosphonate analogs of glucose-6-phosphate are inhibitors of glucose-6-phosphatase. **Carbohydrate Research**, vol. 381, p. 123-132, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carres.2013.08.003>. Acesso em: 07 de jan. de 2024.



FIRDAUS, M.; ASTAWAN, M.; MUCHTADI, D.; WRESDIYATI, T.; WASPADJI, S.; KARYONO, S. S. Prevention of endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats by *Sargassum echinocarpum* extract. **Medical Journal of Indonesia**, vol. 19, n. 1, p. 32-35, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.13181/mji.v19i1.382>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

FIRDAUS, M.; NURDIANI, R.; ABADI, A. F.; REGINA, E. M. *Sargassum polycystum* juice alleviates the syndrome on the type 2 diabetic rats. **International Symposium on Marine Science and Fisheries**, vol. 860, n. 012065, 2021. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/860/1/012065/meta>. Acesso em: 30 de nov. de 2023.

FIRDAUS, M.; PRIHANTO, A. A.  $\alpha$ -AMYLASE AND  $\alpha$ -GLUCOSIDASE INHIBITION BY BROWN SEAWEED (*Sargassum* sp) EXTRACTS. **Research Journal of Life Science**, vol. 1, n. 1, 2014. Disponível : <http://rjls.ub.ac.id/>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

FITTON, J. H.; STRINGER, D. N.; PARK, A. Y.; KARPINIEC, S. S. Therapies from Fucoïdan: New Developments. **Marine Drugs**, 9, out. 2019. v. 17, n. 571.

GOTAMA, T. L.; HUSNI, A.; USTADI. Antidiabetic Activity of *Sargassum hystrix* Extracts in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Preventive Nutrition and Food Science**, vol. 23, n. 3, p. 189-195, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3746/pnf.2018.23.3.189>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

HOSSAIN, U.; DAS, A. K.; GHOSH, S.; SIL, P. C. An overview of the role of bioactive  $\alpha$ -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. **Food and Chemical Toxicology**, 9, set. 2020. v. 145, n. 111738, p. 1-15.

HWANG, P.; HUNG, Y.; TSAI, H.; CHIEN, S.; KONG, Z. The brown seaweed *Sargassum hemiphyllum* exhibits  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity and enhances insulin release in vitro. **Cytotechnology**, vol. 67, p. 653-660, 2014. Disponível: <https://doi.org/10.1007/s10616-014-9745-9>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

HARDING, J. L.; PAVKOV, M. E.; MAGLIANO, D. J.; SHAW, J. E.; GREGG, E. W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. **Diabetologia**, vol. 62, p. 3-16, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

JIA, R.; WU, J.; LUO, D.; LIN, L.; CHEN, C.; XIAO, C.; ZHAO, M. The Beneficial Effects of Two Polysaccharide Fractions from *Sargassum fusiforme* against Diabetes Mellitus Accompanied by Dyslipidemia in Rats and Their Underlying Mechanisms. **Foods**, vol. 11, n. 1416, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/foods11101416>. Acesso em: 28 de nov, de 2023.

KANE, J. P.; PULLINGER, C. R.; GOLDFINE, I. D.; MALLOY, M. J. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. **Current Opinion in Pharmacology**, vol. 61, p. 21-27, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.08.013>. Acesso em: 06 de jan. de 2024.

KUMAR, T. V.; LAKSHMANASENTHIL, S.; GEETHARAMANI, D.; MARUDHUPANDI, T.; SUJA, G.; SUGANYA, P. Fucoïdan – A  $\alpha$ -glucosidase inhibitor from *Sargassum wightii* with relevance to type 2 diabetes mellitus therapy. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 72, n. 2015, p. 1044-1047, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.10.013>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

LAMOIA, T. E.; SHULMAN, G. I. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. **Endocrine**



Reviews, vol. 42, n. 1, p. 77-96, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2023.100247>. Acesso em: 13 de out. de 2023.

LEANDRO, A.; PEREIRA, L.; GONÇALVES, A. M. M. Diverse Applications of Marine Macroalgae. **Marine Drugs**, 24, dez. 2019. v. 18(1), n. 17, p. 1-15.

LETOCHA, A.; MIASTKOWSKA, M.; SIKORA, E. Preparation and Characteristics of Alginate Microparticles for Food, Pharmaceutical and Cosmetic Applications. **Polymers**, vol. 14, n. 3834, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym14183834>. Acesso em: 25 de ago. de 2023.

LIM, P.; BLEICH, D. Revisiting cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes and dyslipidemia. **International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention**, vol. 14, n. 200141, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2022.200141>. Acesso em: 06 de jan. de 2024.

LIN, J.; JIAO, G.; KERMANSHAHI-POUR, A. Algal Polysaccharides-Based Hydrogels: Extraction, Synthesis, Characterization, and Applications. **Marine Drugs**, vol. 20, n. 306, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/md20050306>. Acesso em: 01 de nov. de 2023.

LINDSEY, A. P. J.; ISAAC, R.; PRABHA, M. L.; RENITTA, R. E.; CATARINA, A.; SAMROT, A. V.; ABIRAMI, S.; PRAKASH, P.; DHIVA, P. P. Evaluation of Antidiabetic Activity of *Sargassum tenerrimum* in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. **Journal of Pure and Applied Microbiology**, 27, nov. de 2021, vol. 15, n. 4, p. 2462-2472, 2021.

LI, Z.; JIA, R.; WU, J.; LIN, L.; OU, Z.; LIAO, B.; ZHANG, L.; ZHANG, X.; SONG, G.; ZHAO, M. *Sargassum fusiforme* polysaccharide partly replace acarbose against type 2 diabetes in rats. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 170, p. 447-458, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.126>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

LIU, J.; WU, S.; CHENG, Y.; LIU, Q.; SU, L.; YANG, Y.; ZHANG, X.; WU, M.; CHOI, J.; TONG, H. *Sargassum fusiforme* Alginate Relieves Hyperglycemia and modulates Intestinal Microbiota and Metabolites in Type 2 Diabetic Mice. **Nutrients**, vol. 13, n. 2887, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nut13082887>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

MAEDA, H.; HOSOKAWA, M.; SASHIMA, T.; MURAKAMI-FUNAYAMA, K.; MIYASHITA, K. Anti-obesity and anti-diabetic effects of fucoxanthin on diet-induced obesity conditions in a murine model. **Molecular Medicine Reports**, vol. 2 (6), p. 897-902, 2009. Disponível em: [https://doi.org/10.3892/mmr\\_00000189](https://doi.org/10.3892/mmr_00000189). Acesso em: 08 de out. de 2023.

MOTSHAKERI, M.; EBRAHIMI, M.; GOH, Y. M.; OTHMAN, H. O.; HAIR-BEJO, M.; MOHAMED, S. Effects of Brown Seaweed (*Sargassum polycystum*) Extracts on Kidney, Liver, and Pancreas of Type 2 Diabetic Rat Model. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, 11p, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/379407>. Acesso em: 28 de nov. de 2023.

MOUSAVI-NIRI, N.; KHAKPAI, F.; MOHEB-ALIAN, M.; GHANIMATI, E.; ABDOLLAH-POUR, F.; NASEROLESLAMI, M. Nano-Stevia reduces the liver injury caused by streptozotocin (STZ)- induced diabetes in rats by targeting PEPCK/GCK genes, INSR pathway and apoptosis. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, vol. 22, p. 1519-1529, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01278-2>. Acesso em: 07 de jan. de 2024.

MURAKAMI, S.; HIRAZAWA, C.; OHYA, T.; YOSHIKAWA, R.; MIZUTANI, T.; MA, N.; MORIYAMA, M.; ITO, T.; MATSUZAKI, C. The Edible Brown Seaweed *Sargassum horneri* (Turner) C. Agardh Ameliora-





tes High-Fat Diet-Induced Obesity, Diabetes, and Hepatic Steatosis in Mice. **Nutrients**, vol. 13, n. 551, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13020551>. Acesso em: 28 de nov. de 2023.

OJO, O. A.; IBRAHIM, H. S.; ROTIMI, D. E.; OGUNLAKIN, A. D.; OJO, A. B. Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. **Medicine in Novel Technology and Devices**, vol. 19, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2023.100247>. Acesso em: 13 de out. de 2023.

OLIYAEI, N.; MOOSAVI-NASAB, M.; TAMADDON, A. M.; TANIDEH, N. Antidiabetic effect of fucoxanthin extracted from *Sargassum angustifolium* on streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic mice. **Food Science & Nutrition**, vol. 9, n. 7, p. 3521-2529, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/fsn3.2301>. Acesso em: 07 de out. de 2023.

PARK, M. H.; NAM, Y. H.; HAN, J. S. *Sargassum coreanum* extract alleviates hyperglycemia and improves insulin resistance in db/db diabetic mice. **Nutrition Research and Practice**, v. 9, n. 5, p. 472-479, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4162/nrp.2015.9.5.472>. Acesso em: 10 de out. de 2023.

RAJI, V.; LOGANATHAN, C.; RAMESH, T.; THAYUMANAVAN, P. Dual antidiabetic and antihypertensive activity of fucoxanthin isolated from *Sargassum wightii* Greville in in vivo rat model. **Food Science and Human Wellness**, vol. 12 (2013), p. 1693-1700, 2023. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.fshw.2023.02.037>. Acesso em: 10 de out. de 2023.

RAMACHANDRAN, A. Know the signs and symptoms of diabetes. **Indian Journal of Medical Research**, vol. 140 (5), p. 579-581, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311308/>. Acesso em: 13 de out. de 2023.

RENITTA, R. E.; NARAYANAN, R.; PJ, J. C.; SAMROT, A. V. Antidiabetic Potential of Methanolic Extracts of *Sargassum wightii* in Streptozotocin Induced Diabetic Mice. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, vol. 28, n. 101763, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101763>. Acesso em: 07 de out. de 2023.

ROSE, D. R.; CHAUDET, M. M.; JONES, K. Structural Studies of the Intestinal  $\alpha$ -Glucosidases, Maltase-glucoamylase and Sucrase-isomaltase. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, jun. 2018. v. 66, s. 3, p. S11-S13.

RUSHDI, M. I.; ABDEL-RAHMAN, I. A. M.; SABER, H.; ATTIA, E. Z.; ABDELRAHEEM, W. M.; MADKOUR, H. A.; HASSAN, H. M.; ELMAIDOMY, A. H.; ABDELMOHSEN, U. R. Pharmacological and natural products diversity of the brown algae genus *Sargassum*. **Royal Society of Chemistry Advances**, 1, jul. 2020. v. 10, n. 24951, p. 24951-24972.

SANTOS, T. C.; VALE, T. M.; CAVALCANTI, D. N.; MACHADO, L. P.; BARBARINO, E.; MARTINS, R. C. C.; OBANDO, J. M. C. Metabólitos Bioativos e Aplicações Biotecnológicas de Macroalgas do Gênero *Sargassum*: Uma Revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 15 (4), p. 741-758, 2022. Disponível em: <https://s3.sa-east-1.amazonaws.com/static.sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/v15n4a12.pdf>. Acesso em: 08 de set. de 2023.

SANTOS, R. P. C. EFEITOS DA OBESIDADE EM CAMUNDONGOS SOBRE A EXPRESSÃO E EXTINÇÃO DE RESPOSTAS AVERSIVAS NO TESTE DE MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO. 2019. 67 f. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia) - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte, 2019.



SELVARAJ, S.; PALANISAMY, S. Investigations on the anti-diabetic potential of novel marine seaweed *Sargassum longiotom* against alloxan-induced diabetes mellitus: A pilot study. **Bangladesh Journal of Pharmacology**, v. 9, n. 2, p. 194-197, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3329/bjp.v9i2.17304>. Acesso em: 21 de set. de 2023.

VASCONCELOS, A. G.; ARAÚJO, K. V.; SANTANA, L. A. B. POLISSACARÍDEOS EXTRAÍDOS DE ALGAS MARINHAS E SUAS APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS: UMA REVISÃO. **Revista Brasileira de Inovação Tecnológica em Saúde**, v. 5, n. 3, p. 27-51, 2015. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/reb/article/view/5898>. Acesso em: 13 out. 2023.

WU, S.; ZUO, J.; CHENG, Y.; ZHANG, Y.; ZHANG, Z.; WU, M.; YANG, Y.; TONG, H. Ethanol extract of *Sargassum fusiforme* alleviates HFD/STZ-induced hyperglycemia in association with modulation of gut microbiota and intestinal metabolites in type 2 diabetic mice. **Food Research International**, v. 147, n. 2021, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110550>. Acesso em: 28 de nov. de 2023.

XU, B.; XING, A; LI, S. The forgotten type 2 diabetes mellitus medicine: rosiglitazone. **Diabetology International**, vol. 13, n. 1, p. 49-65, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00519-0>. Acesso em: 07 de jan. de 2024.

YARIBEYGI, H.; SATHYAPALAN, T.; ATKIN, S. L.; SAHEBKAR, A. Molecular Mechanism Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. **Hindawi**, vol. 2020, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>. Acesso em: 11 de out. de 2023.

ZHANG, P.; LI, T.; WU, X.; NICE, E. C.; HUANG, C.; ZHANG, Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. **Frontiers in Medicine**, vol. 14, n. 5, p. 583-600, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11684-019-0729-1>. Acesso em: 24 de set. de 2023.