

## **Estudo da *Persea americana* no controle do *Diabetes mellitus*: revisão sistemática**

*Persea americana* study in the control of *Diabetes mellitus*: systematic review

Estudio de *Persea americana* en el control de la *Diabetes mellitus*: revisión sistemática

Recebido: 10/04/2022 | Revisado: 21/04/2022 | Aceito: 22/04/2022 | Publicado: 26/04/2022

### **Vivian Brito Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7866-8110>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [vivian.brito@ufma.br](mailto:vivian.brito@ufma.br)

### **Clariano Pires de Oliveira Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6726-4786>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [clarianoneto@gmail.com](mailto:clarianoneto@gmail.com)

### **Maylla Luanna Barbosa Martins Bragança**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6402-3899>  
Universidade Federal do Tocantins, Brasil  
E-mail: [mayllabmartins@gmail.com](mailto:mayllabmartins@gmail.com)

### **Suzanne Silva Barros Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5855-6541>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [suzixbarros@hotmail.com](mailto:suzixbarros@hotmail.com)

### **Darci Ramos Fernandes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8950-3111>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [Darci.fernandes@huufma.br](mailto:Darci.fernandes@huufma.br)

### **Mara Alessandra Pereira Moreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7391-2658>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [maraalessandrappm@hotmail.com](mailto:maraalessandrappm@hotmail.com)

### **Shirley Martins**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4827-0272>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [shirma2015@gmail.com](mailto:shirma2015@gmail.com)

### **Maria do Socorro de Sousa Cartágenes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2300-5248>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [scartagenes@gmail.com](mailto:scartagenes@gmail.com)

### **Manuel dos Santos Faria**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0732-668X>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [mfaria1949@gmail.com](mailto:mfaria1949@gmail.com)

### **Fernanda Ferreira Lopes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5818-412X>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [Fernanda.f.lopes@gmail.com](mailto:Fernanda.f.lopes@gmail.com)

## **Resumo**

**Introdução:** Diabetes mellitus (DM) é uma doença prevalente que representa um dos grandes desafios para saúde pública. O uso de plantas medicinais vem sendo usada no controle do diabetes como a *Persea americana*. Desse modo, este trabalho tem como objetivo fazer a coletânea do conhecimento científico sobre a espécie vegetal *P. americana* no controle do DM por meio de uma revisão sistemática. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de estudos in vivo e em vitro, segundo recomendações do protocolo PRISMA, nas seguintes etapas: 1) elaboração da pergunta norteadora ocorreu partir do acrônimo PICO (P – População e/ou Problema, I - Intervenção, C - Comparação e O – Outcome /desfechos) com definição dos descritores; 2) amostragem (seleção dos artigos) obedecendo critérios para inclusão/exclusão; 3) busca dos artigos nas bases de dados Scopus, PubMed/MEDLINE e BVS (BIREME); 4) amostragem (seleção dos artigos); 5) definição das informações a serem extraídas dos trabalhos revisados; 6) síntese do conhecimento evidenciado nos artigos analisados. **Resultados:** Dos 12 artigos selecionados, oito eram estudos experimentais in vivo e 4 estudos experimentais in vitro. Foram usados modelos de animais diabéticos como ratos Goto-Kakizaki e os modelos induzidos com estreptozocina e aloxana. Os estudos mostraram uma redução da glicemia com o uso de extratos de *P. americana* por diferentes vias fisiopatológicas. **Conclusão:** A *P. americana* pode

contribuir para a redução do controle do DM podendo ser precursora de novas substâncias com atividade farmacológica e definida como grande potencialidade de transformação de uma futura droga antidiabética.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus; *Persea*; Hipoglicemia.

### Abstract

Background: Diabetes mellitus (DM) is a prevalent disease that represents one of the great challenges for public health. The use of medicinal plants has been used in the control of diabetes such as *Persea americana*. Thus, this work aims to collect scientific knowledge about the plant species *P. americana* in the control of DM through a systematic review. Methods: This is a systematic review of in vivo and in vitro studies, according to the recommendations of the PRISMA protocol, in the following steps: 1) elaboration of the guiding question occurred from the acronym PICO (P - Population and/or Problem, I - Intervention, C - Comparison and O - Outcome/outcomes) with definition of descriptors; 2) sampling (selection of articles) following inclusion/exclusion criteria; 3) search for articles in Scopus, PubMed/MEDLINE and VHL (BIREME) databases; 4) sampling (selection of articles); 5) definition of the information to be extracted from the reviewed works; 6) synthesis of knowledge evidenced in the analyzed articles. Results: Of the 12 articles selected, eight were experimental in vivo studies and 4 were experimental in vitro studies. Diabetic animal models such as Goto-Kakizaki rats and models induced with streptozocin and alloxan were used. The studies showed a reduction in glycemia with the use of *P. americana* extracts through different pathophysiological pathways. Conclusion: *P. americana* can contribute to the reduction of DM control and may be a precursor of new substances with pharmacological activity and defined as a great potential for transforming a future antidiabetic drug.

**Keywords:** Diabetes mellitus; *Persea*; Hypoglycemia.

### Resumen

Introducción: La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad prevalente que representa uno de los grandes desafíos para la salud pública. En el control de la diabetes se ha utilizado el uso de plantas medicinales como la *Persea americana*. Así, este trabajo tiene como objetivo recopilar el conocimiento científico sobre la especie vegetal *P. americana* en el control de la DM a través de una revisión sistemática. Métodos: Se trata de una revisión sistemática de estudios in vivo e in vitro, de acuerdo con las recomendaciones del protocolo PRISMA, en los siguientes pasos: 1) elaboración de la pregunta guía ocurrida a partir de las siglas PICO (P - Población y/o Problema, I - Intervención, C - Comparación y O - Resultado/resultados) con definición de descriptores; 2) muestreo (selección de artículos) siguiendo criterios de inclusión/exclusión; 3) búsqueda de artículos en las bases de datos Scopus, PubMed/MEDLINE y BVS (BIREME); 4) muestreo (selección de artículos); 5) definición de la información a extraer de los trabajos revisados; 6) síntesis de conocimientos evidenciados en los artículos analizados. Resultados: De los 12 artículos seleccionados, ocho eran estudios experimentales in vivo y 4 eran estudios experimentales in vitro. Se utilizaron modelos animales diabéticos como ratas Goto-Kakizaki y modelos inducidos con estreptozocina y aloxano, los estudios mostraron una reducción de la glucemia con el uso de extractos de *P. americana* a través de diferentes vías fisiopatológicas. Conclusión: *P. americana* puede contribuir a la reducción del control de la DM y puede ser precursora de nuevas sustancias con actividad farmacológica y definida como un gran potencial para transformarse en un futuro fármaco antidiabético.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus; *Persea*; Hipoglucemia.

## 1. Introdução

O Diabetes mellitus (DM) caracteriza-se um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos o qual apresenta em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação ou na secreção de insulina (Association, 2019). A fisiopatologia do DM2 é multifatorial e envolve mecanismos complementares como a resistência periférica à ação da insulina (principalmente em tecidos muscular e adiposo e no fígado), defeito progressivo na secreção pancreática de insulina, resistência à ação e redução na secreção de incretinas gastrintestinais e aumento da reabsorção tubular renal de glicose (Moini, 2019).

Esta doença metabólica, a longo prazo, quando não adequadamente tratada, pode levar a complicações crônicas incapacitantes como retinopatia, nefropatia, neuropatia e vasculopatia (Sun et al., 2022). Além disso, constitui um importante problema de saúde pública, devido a elevada prevalência, morbimortalidade e do alto custo econômico gerado pelo tratamento (Stokes & Preston, 2017).

Muitos estudos foram realizados para uma melhor compreensão da complexa patogênese do DM2, resultando no desenvolvimento de terapias para redução da glicose com mecanismos de ação complementares, expandindo e facilitando opções de tratamento. Nos últimos 20 anos muitos mais opções de tratamento foram introduzidas, incluindo agonistas do

receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) que vão agir levando ao aumento da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas mediante a absorção de glicose dos alimentos no trato gastrointestinal, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), atuam diminuindo a degradação do GLP- 1 pela DPP-4 e inibidores do cotransportador 2 de sódio / glicose (SGLT2), agem diminuindo a reabsorção renal de glicose. Esses agentes podem ser usados individualmente ou em combinação com tratamentos bem estabelecidos, como biguanidas (diminui a gliconeogênese hepática e melhoram a ação periférica da insulina), sulfoniluréias (estimulam a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas) e tiazolidinedionas (sensibilizadores da ação de insulina) (Tahrani et al., 2016). Grande número de espécies de plantas vem sendo citadas na literatura como adjuvantes no tratamento do DM, atuando tanto no tratamento da doença como atenuando seus sintomas e possíveis consequências. A metformina, uma biguanida que é a medicação de escolha no tratamento do DM2, é originária de uma planta, a *Galega officinalis* (LaMoia & Shulman, 2021).

A espécie vegetal *Persea americana*, conhecida popularmente como abacateiro, é cultivado em quase todos os Estados do Brasil, tornando-se um dos maiores produtores de abacate no mundo. É uma árvore oriunda do sudeste do México, se estendeu por todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo. Pertence à família Lauraceae, com mais de 50 gêneros e cerca de 3.000 espécies distribuídas mundialmente. Suas folhas são lisas, ceráceas, coloração verde escura, com formato oval-oblongas, de margens inteiras e onduladas, seu fruto é uma baga, de cor verde, composta por uma única grande semente, tem forma de drupa esférica, rodeada por uma polpa oleosa e amarelada. Seus compostos farmacologicamente ativos vêm sendo amplamente estudados na fitoterapia por sua importante qualidade nutricional e efeitos medicinais na saúde humana (Dreher & Davenport, 2013; Lacerda et al., 2015).

Estudos sobre o extrato de sua folha mostraram que possui efeitos para tratamento de doenças renais, hipertensão arterial, além de atividades hipoglicemiante, antibacteriana, analgésica, anti-inflamatória, anti-fúngica e antioxidante (Dzeufiet et al., 2014; Nagaraj et al., 2010), bem como utilizando as sementes e cascas de *P. americana* constataram propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Adeyemi et al., 2002; Serafini et al., 2010). Há registro que o extrato hidroalcoólico das folhas de *P. americana* possui propriedades antidiabéticas e possivelmente atua na regulação da absorção de glicose no fígado e nos músculos (del Toro-Equihua et al., 2016). Enquanto os extratos aquosos e metanólicos das folhas de *P. americana* apresentaram ação e hipocolesterolemiantes em ratos submetidos a um tratamento oito semanas (Tabeshpour et al., 2017).

Considerando a elevada frequência global de DM, e a necessidade do controle glicêmico por meio de fármacos e sendo a fitoterapia uma opção diante da farta flora brasileira, resolveu-se realizar este trabalho com o objetivo de fornecer uma compreensão da situação atual da pesquisa científica sobre a utilização de *P. americana* no controle do DM.

## 2. Metodologia

### 2.1 Desenho do estudo

Foi realizada uma revisão sistemática segundo recomendações do protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses (PRISMA) (Galvão et al., 2015).

### 2.2 Questão da pesquisa

A formulação da pergunta ocorreu partir do acrônimo PICO 16 (P – População e/ou Problema, I - Intervenção, C - Comparação e O – Outcome / defechos), representado no Quadro 1.

A pergunta elaborada nesta pesquisa consiste em: A *P. americana* atua no controle do diabetes?

**Quadro 1** – Estratégia de busca de acordo com o acrônimo PICO.

Estratégia	Descrição
<b>P</b>	Diabetes Mellitus
<b>I</b>	Uso da <i>Persea americana</i>
<b>C</b>	Diferentes apresentações da <i>P. americana</i>
<b>O</b>	Mensuração de parâmetros relacionados ao DM Redução da glicemia

Fonte: Santos et al. (2007).

### 2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos os estudos experimentais in vivo e in vitro. Os modelos de animais diabéticos utilizados foram os de rato Goto-Kakizaki e os modelos induzidos com estreptozocina e aloxana, com o uso de *P. americana* em alguma fase do estudo, comparando ou não com um controle positivo. Foram excluídos estudos de editoriais, descrições, relatos e estudos de caso.

### 2.4 Estratégia de busca

A pesquisa eletrônica foi conduzida por pares, considerando todos os artigos publicados nos últimos dez anos até setembro de 2020, sem restrição de idiomas, nas bases de dados Scopus, PubMed/MEDLINE e BVS (BIREME). Inicialmente, o estudo foi conduzido em PubMed/MEDLINE usando os seguintes descritores: “*Persea*” OR “*Persea americana*” OR “abacate” OR “abacateiro” OR “Lauráceas” AND “Diabetes” OR “Diabetes mellitus” OR “resistência à insulina” OR e “intolerância à glicose”. A estratégia de busca foi personalizada de acordo com a base de dados utilizada.

### 2.5 Triagem e seleção

Foram encontrados 122 artigos potencialmente relevantes nas bases de dados: 61 no Scopus, 33 no PubMed/MEDLINE e 28 no BVS (BIREME). Após a exclusão de artigos duplicados, títulos e resumos foram lidos e identificados como possíveis artigos relevantes, com posterior análise da lista de referências dos artigos incluídos e os artigos foram lidos por completo, ficando na seleção final com 12 artigos. Estes passos foram executados por dois revisores (V.B.S. e M.L.B.M.B.) e em caso de discordância um terceiro revisor foi consultado e a revisão foi feita em consenso.

### 2.6 Extração e análise de dados

Foi utilizado o Protocolo do Instituto Joanna Briggs e obtidas as informações: autor, ano de publicação, local do estudo, desenho do estudo, amostra, critérios de inclusão e exclusão, diagnóstico, desfechos clínicos; e principais achados como definições de caso e controle, características da amostra e análises estatísticas (W. M. dos Santos et al., 2018). Para facilitar a comparação dos resultados de diferentes estudos, uma tabela com o resumo dos resultados foi usada para identificar os desfechos clínicos da doença sistêmicas e os detalhes do diagnóstico.

### 2.7 Avaliação da qualidade dos estudos

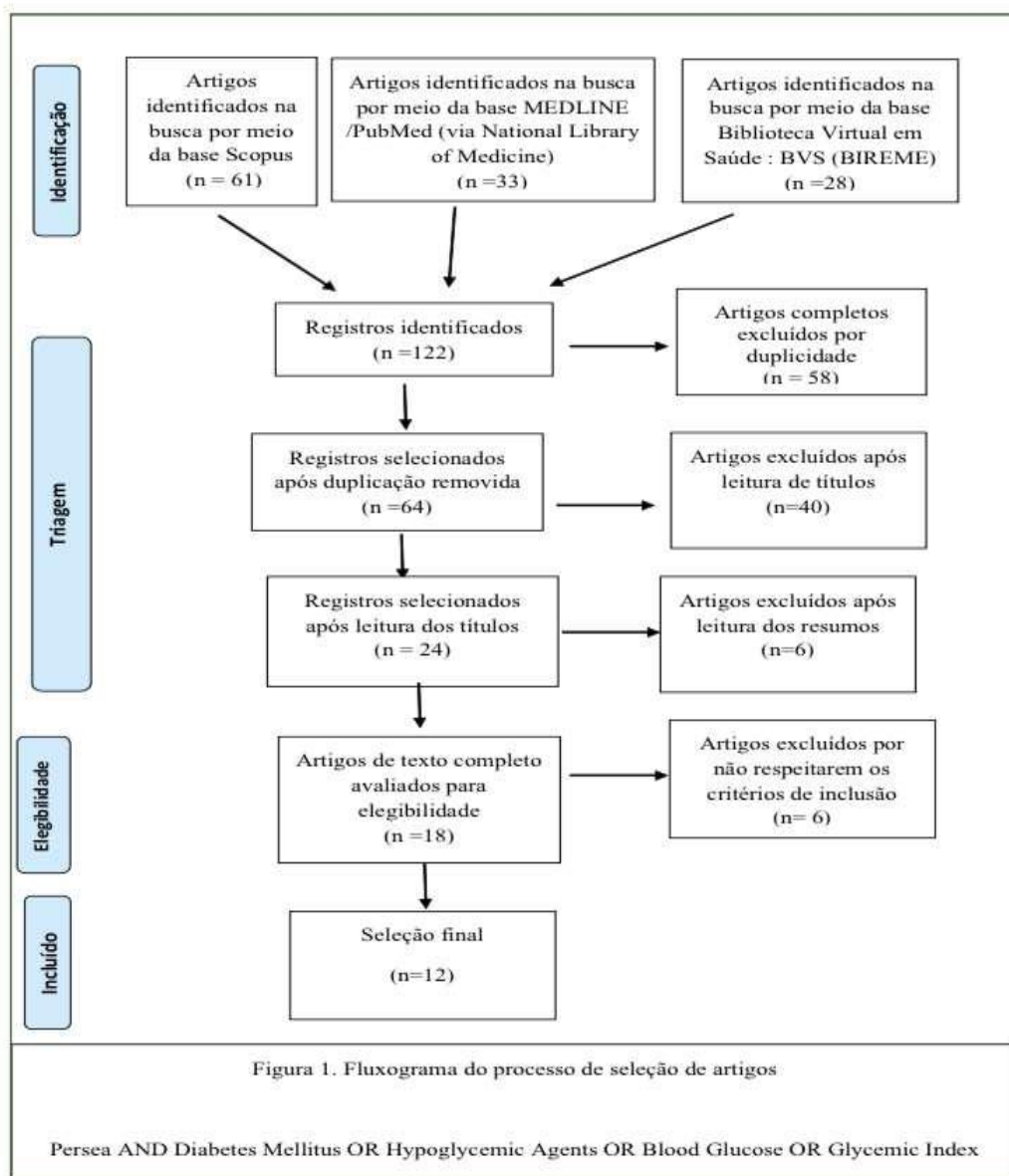
A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi independentemente atribuída por dois revisores (V.B.S. e M.L.B.M.B.) por meio do “Study Quality Assessment Tools” desenvolvido pela National Institutes of Health and National Heart, Lung, and Blood Institute (Health, 2014). Os revisores selecionaram "sim", "não" ou " não aplicável" em resposta a cada item da ferramenta para classificar o artigo como sendo de "boa", "razoável" ou "baixa" qualidade. Somente artigos

classificados como de “boa” qualidade publicados nos últimos dez anos foram incluídos e qualquer discordância entre os revisores foi resolvida após discussão.

### 3. Resultados

A busca eletrônica revelou 122 estudos potencialmente relevantes, nas três bases de dados: 61 no Scopus, 33 no PubMed/MEDLINE e 28 no BVS (BIREME). A Figura 1 ilustra que do total inicial de 122 artigos, 58 foram excluídos por duplicidade, 40 após leitura de títulos e 6 após a leitura dos resumos, restando 18 artigos de texto completo avaliados para elegibilidade, sendo que 6 artigos não respeitaram os critérios de inclusão, ficando a seleção final com 12 artigos, conforme fluxograma do processo de seleção dos artigos (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Autores.

Os estudos selecionados foram realizados em países da América Latina (Carvajal-Zarrabal et al., 2014; Lima et al.,

2012; Marrero-Faz et al., 2014; Ortiz-Avila et al., 2013, 2015, 2017), África (Ezejiyor et al., 2013; Kouamé et al., 2019; Oboh et al., 2014; Rao & Adinew, 2011) e Ásia (Elya et al., 2015; Njateng et al., 2018). Oito eram estudos experimentais in vivo e 4 estudos experimentais in vitro. Os modelos de animais diabéticos utilizados foram o de rato Goto-Kakizaki (Guest, 2019) e os modelos induzidos com estreptozocina (Furman, 2021) e aloxana (Macdonald Ighodaro et al., 2017). Foram avaliados os efeitos hipoglicemiantes dos extratos de folha, semente, fruto e óleo. Os compostos fitoquímicos isolados foram taninos, flavonoides, alcaloides, saponinas, terpenos e ácido oleico.

A atividade antidiabética foi avaliada por meio da inibição da  $\alpha$ -glucosidase, inibição da DPP4, inibição da proteína tirosina fosfatase 1B, fosforilação da PKB, melhorada função mitocondrial e recuperação histológica da célula  $\beta$ -pancreática.

Os estudos mostraram uma consistente redução da glicemia com o uso de extratos de *P. americana* por diferentes vias fisiopatológicas. Na Tabela 1 verifica-se a síntese dos dados dos artigos incluídos.

**Tabela 1 – Síntese dos dados dos artigos incluídos.**

Autor/ano	Local	Objetivos	Tipo de estudo	Descrição da amostra	Parte da planta usada/extrato	Componente ativo	Resultado
1 Elya et al., 2015	Indonésia	Detectar atividade inibitória de $\alpha$ -amilase, $\alpha$ -Glucosidase e DPP- IV de plantas	Experimental in vitro	Ensaios de atividade das enzimas $\alpha$ -amilase, $\alpha$ -glucosidase e DPP-IV de plantas	Extrato de semente	Tanino e glicosídeo	-Inibição da $\alpha$ -glucosidase superior à acarbose - Inibição da $\alpha$ -amilase - Inibição da DPP-IV
2 Lima et al., 2012	Brasil	Avaliar o efeito do extrato hidroalcoólico das folhas de <i>P. americana</i> no tratamento de DM e investigar seus possíveis mecanismos de ação.	Experimental in vivo	Ratos machos Wistar ( <i>Rattus norvegicus albinus</i> ) com DM induzido por estreptozotocina (28 dias de tratamento)	Extrato da folha	Flavonoides	- Redução persistente de glicose plasmática - Sem efeitos sobre os níveis de insulina - Capacidade de reduzir os distúrbios do metabolismo da glicose (fosforilação PKB) e melhora do perfil hepático.
3 Njateng et al., 2018	Paquistão	Determinar o potencial do extrato metanólico da folha de <i>P. americana</i> para inibir $\alpha$ glucosidase, $\beta$ glucosidase, glucoamilase, aldose redutase e atividades de aldeído redutase.	Experimental in vitro	Ensaios de atividade de enzimas extraídas da mucosa de intestinos de ratos machos diabéticos	Extrato da folha	Compostos fenólicos e anéis de benzeno	- Inibição da $\alpha$ - glucosidase superior à acarbose - Inibição da aldeído-redutase com redução de complicações crônicas
4 Ortiz-Avila et al., 2017	México	Testar os efeitos do óleo de <i>P. americana</i> na glicemia, níveis de ROS, peroxidação lipídica e status de glutatona em mitocôndrias renais de ratos Goto-Kakizaki diabéticos tipo 2	Experimental in vivo	Ratos Wistar machos e ratos diabéticos Goto- Kakizaki – 2 meses (3, 6 e 12 meses de tratamento), DM induzido por estreptozotocina	Polpa do fruto	Antioxidantes lipofílicos e ácidooleico	- Atividade antioxidante, redução de ERO - Diminuição da peroxidação de lipídios - Aumento da glutatona - Diminuição da glicemia - Modulação dos efeitos do GLP-1 e GLUT-4
5 Kouamé et al., 2019	Costa do Marfim	Estudar a atividade antidiabética dos extratos de folhas de <i>P. americana</i> em um rato com DM2	Experimental in vivo	Ratos Wistar machos ( <i>Rattus norvegicus</i> ) com DM2 induzido por nicotinamida e estreptozotocina	Extratos aquoso, etanólico e metanólico de folhas de <i>P. americana</i>	Alcaloides, flavonoides, taninos e saponinas	- Redução da glicemia em 37,4%, com melhor resultado comparado a glibenclamida - Recuperação parcial das ilhotas pancreáticas
6 Ortiz-Avila et al., 2013	México	Testar o óleo de <i>P. americana</i> na atenuação das alterações na transferência de elétrons no complexo III induzida por DM por um mecanismo relacionado com o aumento da resistência à peroxidação lipídica	Experimental in vivo	Ratos Wistar machos pesando entre 300 -350 g, (90 dias de tratamento), DM induzido por estreptozotocina	Polpa do fruto	Carotenóides	- Não normalização dos níveis de insulina e glicemia - Elevação de colesterol e triglicéridos superior no grupo controle
7 Carvajal-Zarrabal et al.,	México	Avaliar o efeito da suplementação de óleo de <i>P. americana</i> comparado ao	Experimental in vivo	Ratos machos sprague-Dawley desmamados, 3	Polpa do fruto	Ácidos oléicos e linoleicos	- Efeito semelhante ao azeite de oliva

	2014		azeite de oliva sobre marcadores bioquímicos e função hepática associada a uma condição induzida em ratos através da administração de sacarose na água potável.		semanas de idade, pesando 240± 16 g (16 semanas de tratamento)			- Sem significância estatística nos níveis de glicose
8	Ezejiolor et al., 2013	Nigéria	Avaliar os efeitos hipoglicêmicos da <i>P. americana</i> em ratos diabéticos induzidos por estreptozocina (SPZ)	Experimental in vivo	Trinta ratos Wistar albinos machos adultos induzidos ao DM por injeção intraperitoneal de aloxana para induzir hiperglicemia.	Extratos fenólicos de folhas e partes de frutas (casca, polpa e semente)	Alcalóides, saponinas, taninos, flavonóides e resinas	- Efeito hipoglicêmico comparado à glibenclamida - Efeito histopatológico restaurador
9	Oboh et al., 2014	Nigéria	Investigar o efeito inibidor do extrato fenólico de folhas e frutas de abacate ( <i>P. americana</i> ) em algumas enzimas-chave ligadas ao DM	Experimental in vitro	Ensaio de atividade das enzimas $\alpha$ -amilase e $\alpha$ -glucosidase	Extrato fenólico de folhas e partes de frutas (casca, polpa e semente)	Compostos fenólicos	- Inibição de $\alpha$ -amilase, $\alpha$ -glucosidase produzidas pela peroxidação lipídica no pâncreas - O extrato da folha teve um potencial inibidor significativo contra $\alpha$ -glucosidase
10	Marrero-Faz et al., 2014	Cuba	Explorar um dos mecanismos subjacentes que mediam eficácia da <i>P. americana</i> como antidiabético	Experimental in vitro	Ensaio de inibição da proteína tirosina fosfatase (PTP1B)	Extrato aquoso das folhas da planta	Taninos	- Atividade inibitória na Proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B) que explica o mecanismo subjacente ao efeito antidiabético
11	Ortiz-Avila et al., 2015	México	Investigar se o óleo de <i>P. americana</i> atenua os efeitos deletérios do DM sobre o estado oxidativo das mitocôndrias hepáticas	Experimental in vivo	Ratos Wistar machos com DM induzidos pela estreptozocina	Polpa do fruto	Antioxidantes lipofílicos e ácido oleico	- Melhora na função mitocondrial com atenuação dos efeitos deletérios no estresse oxidativo no fígado de ratos diabéticos - Normalização do aumento de lipídios causados pelo DM
12	(Rao & Adinew, 2011)	Etiópia	Avaliar o potencial antioxidante e estimulador de insulina do extrato da <i>P. americana</i> em modelo experimental de ratos em estado hiperglicêmico induzido pela estreptozocina.	Experimental in vivo	Ratos Wistar machos com DM induzido por estreptozocina	Extrato de etanol da fruta	Alcalóides, flavonóides, triterpenóides, minerais e vitaminas	- Redução nos níveis de glicemia comparáveis aos efeitos da gliclazida - Potencial efeito oxidante

Fonte: Pubmed/MEDLINE e BVS (BIREME)



#### 4. Discussão

O DM é uma doença metabólica caracterizada pelo aumento da glicose plasmática (hiperglicemia) que pode ser resultante de defeitos na ação e/ou secreção da insulina (Moini, 2019). Devido ao aumento da sua incidência e prevalência, muitas pesquisas tentam encontrar terapias para controlá-la, assim com suas complicações (Danaei et al., 2011). Folhas de *P. americana* têm sido utilizadas no tratamento de diabetes em países subdesenvolvidos da África e da América Latina, com algum potencial efeito anti-hiperglicemiante (Antia et al., 2005). Extratos tanto da semente quanto da folha de *P. americana* apresentam baixa toxicidade e genotoxicidade, permitindo que os mesmos possam ser usados para fins farmacêutico, alimentício ou cosmético (Padilla-Camberos et al., 2013). Assim, este estudo buscou fornecer uma compreensão da situação atual da pesquisa científica sobre a utilização de *P. americana* no controle do DM através de estudos experimentais.

Muitos estudos têm sido realizados sobre os efeitos antidiabéticos da *P. americana* em diferentes modelos experimentais (in vivo e vitro). Lima et al. investigaram as propriedades hipoglicêmicas da *P. americana* e observou que a administração oral do extrato hidroalcoólico das folhas (300 mg/kg/dia por 4 semanas) em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (SZD) reduziu os níveis de glicose no sangue com melhora do perfil metabólico dos animais. O mecanismo proposto desse efeito poderia ser a regulação da captação de glicose no fígado e músculos por meio da ativação de Akt / PKB e, conseqüentemente, restaurar o balanço energético intracelular. Tal ação foi atribuída a presença de flavonoides no extrato. Estudo de Rao e Adinew em 2011 com ratos que receberam extrato etanólico de *P. americana* (300 mg/kg/dia por 4 semanas), mostrou uma diminuição da glicemia e da hemoglobina glicosilada (HbA1c), ureia sanguínea e creatinina sérica, aumento nos níveis de insulina plasmática e efeito hepatoprotetor atribuído a presença de ativos fitoquímicos alcaloides, flavonoides e terpenoides.

Os extratos aquoso, etanólico e metanólico da folha de *P. americana* foram estudados por Kouamé et al. com resultados interessantes. Os autores observaram uma redução significativa da glicemia (até 37,4%) em ratos diabéticos tratados com o extrato da folha quando comparado com um grupo controle tratado com glibenclamida. Esse efeito pode ser atribuído a presença de polifenóis, flavonoides, alcaloides, taninos, esteróis, terpenos e cumarinos, implicados em muitas vias fisiopatológicas, tais como a redução da absorção intestinal de glicose por meio da inibição da  $\alpha$ -glucosidase e aumento do uso periférico de glicose pela translocação de GLUT4 no músculo estriado. Além disso, a nível histológico, os animais tratados com *P. americana* apresentaram uma recuperação parcial das células  $\beta$ -pancreáticas, implicando em melhor produção de insulina. Um dado adicional encontrado foi a redução na concentração de lipídios, com melhora do perfil aterogênico comum do DM.

Resultados semelhantes já haviam sido observados por Ezejioforet et al. Este estudo foi realizado com extrato aquoso de semente de *P. americana*, em que foi verificada uma hipoglicemia significativa atribuída a reversão do dano histopatológico em ratos diabéticos induzidos por aloxana. O efeito na hipoglicemia foi comparável aos efeitos da glibenclamida.

Efeito hipoglicêmico e hipercolesterolêmico de extratos de folha de *P. americana* (10 mg/kg por 8 semanas) foram investigados em ratos com dieta rica em colesterol. Os extratos aquosos e metanólicos induziram a uma diminuição do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade (LDL), enquanto as concentrações plasmáticas de lipoproteína de alta densidade (HDL) aumentaram significativamente (Brai et al., 2007). Tal efeito é atribuído a presença de fitoesteróis, uma substância de origem vegetal cuja estrutura é muito semelhante ao colesterol, promovendo a inibição da absorção intestinal de colesterol. Além disso, são capazes de substituir gorduras saturadas por insaturadas, levando a diminuição do colesterol total e do LDL, e aumento do HDL. Esta poderia ser uma abordagem alternativa no tratamento da aterosclerose (Salgado et al., 2008).

O efeito antidiabético da *P. americana* foi avaliado em um modelo in vitro de pâncreas de rato. Os extratos aquosos de folhas, casca, polpa e sementes de abacate inibiram a  $\alpha$ -amilase (0,164 mg/mL) e  $\alpha$ -glucosidase (0,4 mg/mL). Eles também mostraram atividade sequestradora de radicais livres, considerados como um dos possíveis mecanismos de manejo do DM

(Ajani & Olanrewaju, 2014). Os inibidores da  $\alpha$ -glucosidase são usados no tratamento do DM desde os anos 1980. No entanto possuem um amplo espectro de efeitos adversos, o que diminui o seu uso no tratamento do DM. Muitos compostos fitoquímicos possuem atividade inibitória da  $\alpha$ -glucosidase comprovada (Mata et al., 2013).

Atividade in vitro inibitória da  $\alpha$ -glucosidase também foi verificada por Elya et al, com superioridade ao controle positivo (acarbose). Nesse mesmo estudo, também foi observada uma inibição fraca da enzima DPP4, relacionada a clivagem de GLP-1, uma incretina que atua na liberação de insulina glicose-dependente. A inibição da  $\alpha$ -glucosidase também foi observada em outro estudo com superioridade à acarbose, reforçando o papel da *P. americana* nessa via fisiopatológica. Esse mesmo estudo também encontrou inibição da aldeído e aldose redutase, enzimas relacionadas à presença de complicações crônicas no DM (Njateng et al., 2018).

As folhas de *P. americana* foram examinadas quanto à atividade inibitória da proteína tirosina fosfatase 1B, que é um mecanismo relevante envolvido na resistência à insulina no DM2. Este efeito inibitório do extrato foi dependente da concentração (0,01- 300 $\mu$ g/mL) (Marrero-Faz et al., 2014). Em outro estudo, foi demonstrado que o abacate apresentava baixo índice glicêmico, potente atividade antioxidante, atividades inibidoras de  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glucosidase, que podem ser os possíveis mecanismos de efeito antidiabético da *P. americana* (Oboh et al., 2014). Em um modelo in vitro, foi demonstrado que o abacate afetou a difusão de glicose através do trato gastrointestinal e diminuiu o movimento da glicose em mais de 50% (Gallagher et al., 2003).

A inflamação e o estresse oxidativo estão interrelacionados e são processos envolvidos nos principais mecanismos que levam à manifestação de doenças crônicas não transmissíveis, incluindo doenças cardiovasculares, principalmente por meio do processo de aterosclerose (Stoner et al., 2013). O estudo de Carvajal-Zarrabal et al., evidenciou que o óleo de *P. americana* apresentou uma contribuição significativa no controle da síndrome metabólica, pois reduziu os eventos inflamatórios e obteve resultados positivos nos indicadores bioquímicos, principalmente os cardiovasculares. Tais achados podem ser atribuídos à melhora da hipercolesterolemia, facilitando a prevenção e tratamento da hipertensão, doenças inflamatórias e DM (Brai et al., 2014; Dabas et al., 2013; Musabayane et al., 2007). O ácido graxo oleico monoinsaturado (MUFA) presente em maior quantidade na *P. americana* é o provável responsável pela maioria desses efeitos benéficos antiinflamatório. Embora o mecanismo ainda não tenha sido elucidado, foi sugerido que o ácido oleico pode reduzir as concentrações de marcadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Baer et al., 2004).

O estresse oxidativo é um estado de desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a capacidade antioxidante endógena, sendo que geração excessiva de ERO e peroxidação lipídica são marcas registradas da lesão mitocondrial no fígado diabético. A *P. americana* contém altos níveis de fitoquímicos bioativos lipofílicos, incluindo vitamina E, carotenoides e esteróis que demonstraram possuir atividades antioxidantes e de eliminação de radicais livres (Lee et al., 2004).

O óleo de *P. americana* não apresentou efeito significativo na redução da glicemia, contudo foi capaz de diminuir os níveis de espécies reativas de oxigênio (EROS), peroxidação lipídica, estresse oxidativo, a atividade do complexo III da cadeia de transporte de elétrons e níveis de triglicerídeos no cérebro enquanto melhorava a relação glutatona reduzida/glutatona oxidada e a função mitocondrial cerebral (Ortiz-Avila et al., 2013, 2017). A glutatona é um antioxidante tripeptídeo potente que desempenha um papel importante nas vias de desintoxicação e na redução do estresse oxidativo e do risco de câncer (Wang et al., 2012). Dessa forma, apresenta um grande potencial no que se refere ao manejo de complicações crônicas do DM, como a nefropatia diabética e de outras doenças crônicas não transmissíveis como o câncer. Para além disso, o seu efeito parcial hipoglicemiante pode ser atribuído à secreção aumentada de GLP-1, um potente estimulador da secreção de insulina glicose dependente, e à modulação do transporte de glicose pela GLUT-4 (Rocca et al., 2001; Tirosh et al., 1999).

Embora a *P. americana*, assim como outros produtos à base de plantas, seja seguro e geralmente bem tolerado em

relação a medicamentos sintéticos, as evidências científicas são limitadas para avaliar os diferentes efeitos colaterais. Além disso, mais estudos precisam ser realizados sobre os efeitos metabólicos das diferentes partes do abacate para outros possíveis mecanismos (Tabeshpour et al., 2017).

## 5. Conclusão

Extratos da *P. americana* apresentaram em estudos in vivo e in vitro atividade anti-hiperglicemiante, sendo uma potencial perspectiva para a elaboração de uma futura droga antidiabética. Sua ação na redução da glicemia plasmática se baseia principalmente na diminuição da absorção intestinal de glicose (inibição de  $\alpha$ -glucosidase), ação na via das incretinas (inibição da DPP4), redução dos distúrbios do metabolismo da glicose (fosforilação de PKB), ação na resistência insulínica (inibição da tirosina fosfatase 1B) e reversão do dano à célula  $\beta$ -pancreática.

Apesar dos resultados promissores, ainda há carência de estudos com seres humanos. Dessa pesquisa envolvendo o isolamento de princípios ativos de extratos vegetais são fundamentais para confirmação desses efeitos em humanos.

## Referências

- Adeyemi, O. O., Okpo, S. O., & Ogunti, O. O. (2002). Analgesic and anti-inflammatory effects of the aqueous extract of leaves of *Persea americana* Mill (Lauraceae). *Fitoterapia*, 73(5), 375–380.
- Ajani, A., & Olanrewaju, B. O. (2014). Avocado pear fruits and leaves aqueous extracts inhibit  $\alpha$ -amylase,  $\alpha$ -glucosidase and snp induced lipid peroxidation—an insight into mechanisms involve in management of type 2 diabetes. *Int J Appl Nat Sci*, 3, 21–34.
- Antia, B. S., Okokon, J. E., & Okon, P. A. (2005). Hypoglycemic activity of aqueous leaf extract of *Persea americana* Mill. *Indian Journal of Pharmacology*, 37(5), 325.
- Association, A. D. (2019). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement\_1), S14–S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Baer, D. J., Judd, J. T., Clevidence, B. A., & Tracy, R. P. (2004). Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(6), 969–973.
- Brai, B. I. C., Adisa, R. A., & Odetola, A. A. (2014). Hepatoprotective properties of aqueous leaf extract of *Persea Americana*, Mill (Lauraceae) 'avocado' against CCL4-induced damage in rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 11(2), 237–244.
- Brai, B. I. C., Odetola, A. A., & Agomo, P. U. (2007). Hypoglycemic and hypocholesterolemic potential of *Persea americana* leaf extracts. *Journal of Medicinal Food*, 10(2), 356–360.
- Carvajal-Zarrabal, O., Nolasco-Hipolito, C., Aguilar-Uscanga, M., Melo Santiesteban, G., Hayward-Jones, P. M., & Barradas-Dermitz, D. M. (2014). Effect of dietary intake of avocado oil and olive oil on biochemical markers of liver function in sucrose-fed rats. *BioMed Research International*, 2014.
- Dabas, D., M Shegog, R., R Ziegler, G., & D Lambert, J. (2013). Avocado (*Persea americana*) seed as a source of bioactive phytochemicals. *Current Pharmaceutical Design*, 19(34), 6133–6140.
- Danaei, G., Finucane, M. M., Lu, Y., Singh, G. M., Cowan, M. J., Paciorek, C. J., Lin, J. K., Farzadfar, F., Khang, Y.-H., Stevens, G. A., Rao, M., Ali, M. K., Riley, L. M., Robinson, C. A., & Ezzati, M. (2011). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet*, 378(9785), 31–40. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60679-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60679-X)
- del Toro-Equihua, M., Velasco-Rodríguez, R., López-Ascencio, R., & Vásquez, C. (2016). Effect of an avocado oil-enhanced diet (*Persea americana*) on sucrose-induced insulin resistance in Wistar rats. *Journal of Food and Drug Analysis*, 24(2), 350–357.
- Dreher, M. L., & Davenport, A. J. (2013). Hass Avocado Composition and Potential Health Effects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(7), 738–750. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.556759>
- Dzuefiet, P. D. D., Mogueo, A., Bilanda, D. C., Aboubakar, B.-F. O., Tédong, L., Dimo, T., & Kamtchouing, P. (2014). Antihypertensive potential of the aqueous extract which combine leaf of *Persea americana* Mill.(Lauraceae), stems and leaf of *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf.(Poaceae), fruits of *Citrus medica* L.(Rutaceae) as well as honey in ethanol and sucrose experimental model. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 1–12.
- Elya, B., Handayani, R., Sauriasari, R., Hasyiyati, U. S., Permana, I. T., & Permatasari, Y. I. (2015). Antidiabetic activity and phytochemical screening of extracts from Indonesian plants by inhibition of alpha amylase, alpha glucosidase and dipeptidyl peptidase IV. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 18(6), 279.
- Ezejiyor, A. N., Okorie, A., & Orisakwe, O. E. (2013). Hypoglycaemic and tissue-protective effects of the aqueous extract of *Persea americana* seeds on alloxan-induced albino rats. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 20(5), 31.

- Furman, B. L. (2021). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols*, 1(4), e78.
- Gallagher, A. M., Flatt, P. R., Duffy, G., & Abdel-Wahab, Y. H. A. (2003). The effects of traditional antidiabetic plants on in vitro glucose diffusion. *Nutrition Research*, 23(3), 413–424.
- Galvão, T. F., Pansani, T. de S. A., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24, 335–342.
- Guest, P. C. (2019). Characterization of the Goto-Kakizaki (GK) rat model of type 2 diabetes. In *Pre-Clinical Models* (pp. 203–211). Springer.
- Health, N. I. of. (2014). National Heart, Lung and Blood Institute. Quality assessment tool for before-after (pre-post) studies with no control group. *Health-Pro. Guidelines. Cohort*. Bethesda, MD: National Institutes of Health.
- Kouamé, N. M., Koffi, C., N’Zoué, K. S., Yao, N., Doukouré, B., & Kamagaté, M. (2019). Comparative antidiabetic activity of aqueous, ethanol, and methanol leaf extracts of *Persea americana* and their effectiveness in type 2 diabetic rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- Lacerda, L. G., da Silva Carvalho Filho, M. A., Bauab, T., Demiate, I. M., Colman, T. A. D., Andrade, M. M. P., & Schnitzler, E. (2015). The effects of heat-moisture treatment on avocado starch granules. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 120(1), 387–393.
- LaMoia, T. E., & Shulman, G. I. (2021). Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*, 42(1), 77–96. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa023>
- Lee, J., Koo, N., & Min, D. B. (2004). Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 3(1), 21–33.
- Lima, C. R., Vasconcelos, C. F. B., Costa-Silva, J. H., Maranhão, C. A., Costa, J., Batista, T. M., Carneiro, E. M., Soares, L. A. L., Ferreira, F., & Wanderley, A. G. (2012). Anti-diabetic activity of extract from *Persea americana* Mill. leaf via the activation of protein kinase B (PKB/Akt) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1), 517–525.
- Macdonald Ighodaro, O., Mohammed Adeosun, A., & Adebayo Akinloye, O. (2017). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*, 53(6), 365–374.
- Marrero-Faz, E., Sanchez-Calero, J., Young, L., & Harvey, A. (2014). Inhibitory effect of *Persea americana* Mill leaf aqueous extract and its fractions on PTP1B as therapeutic target for type 2 diabetes. *Boletín Latinoamericano y Del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 13(2), 144–151.
- Mata, R., Cristians, S., Escandon-Rivera, S., Juarez-Reyes, K., & Rivero-Cruz, I. (2013). Mexican antidiabetic herbs: valuable sources of inhibitors of  $\alpha$ -glucosidases. *Journal of Natural Products*, 76(3), 468–483.
- Moini, J. (2019). *Epidemiology of diabetes*. Elsevier.
- Musabayane, C. T., Moodley, K., Gondwe, M. M., Kamadyaapa, D. R., & Ojewole, J. A. O. (2007). Cardiovascular effects of *Persea americana* Mill (Lauraceae) (avocado) aqueous leaf extract in experimental animals: cardiovascular topic. *Cardiovascular Journal of South Africa*, 18(2), 69–76. <https://doi.org/10.10520/EJC24183>
- Nagaraj, M., Sandhya, V., Supriya, G., Manju, R., Pranitha, K., Shivaji, B., Lalitha, V., & Kiran, B. (2010). Antioxidant and antibacterial activity of avocado (*Persea gratissima* Gaertner.) seed extract. *World Applied Sciences Journal*, 9(6), 695–698.
- Njateng, G. S. S., Zaib, S., Chimi, L. Y., Feudjio, C., Mouokeu, R. S., Gatsing, D., Kuate, J.-R., Adewole, E., & Iqbal, J. (2018). Antidiabetic potential of methanol extracts from leaves of *Piper umbellatum* L. and *Persea americana* Mill. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 8(3), 160.
- Oboh, G., Temitope Isaac, A., Jacobson Akinyemi, A., & Ajani, R. A. (2014). Inhibition of Key Enzymes Linked to Type 2 Diabetes and Sodium Nitroprusside Induced Lipid Peroxidation in Rats’ Pancreas by Phenolic Extracts of Avocado Pear Leaves and Fruit Anti-diabetic potential of *Persea americana*. *Int J Biomed Sci WwW.Ijbs.Org 208 International Journal of Biomedical Science Int J Biomed Sci*, 10(3). [www.ijbs.org](http://www.ijbs.org)
- Ortiz-Avila, O., Figueroa-García, M. del C., García-Berumen, C. I., Calderón-Cortés, E., Mejía-Barajas, J. A., Rodríguez-Orozco, A. R., Mejía-Zepeda, R., Saavedra-Molina, A., & Cortés-Rojo, C. (2017). Avocado oil induces long-term alleviation of oxidative damage in kidney mitochondria from type 2 diabetic rats by improving glutathione status. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 49(2), 205–214.
- Ortiz-Avila, O., Gallegos-Corona, M. A., Sánchez-Briones, L. A., Calderón-Cortés, E., Montoya-Pérez, R., Rodríguez-Orozco, A. R., Campos-García, J., Saavedra-Molina, A., Mejía-Zepeda, R., & Cortés-Rojo, C. (2015). Protective effects of dietary avocado oil on impaired electron transport chain function and exacerbated oxidative stress in liver mitochondria from diabetic rats. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 47(4), 337–353.
- Ortiz-Avila, O., Sámano-García, C. A., Calderón-Cortés, E., Pérez-Hernández, I. H., Mejía-Zepeda, R., Rodríguez-Orozco, A. R., Saavedra-Molina, A., & Cortés-Rojo, C. (2013). Dietary avocado oil supplementation attenuates the alterations induced by type I diabetes and oxidative stress in electron transfer at the complex II-complex III segment of the electron transport chain in rat kidney mitochondria. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 45(3), 271–287.
- Padilla-Camberos, E., Martínez-Velázquez, M., Flores-Fernández, J. M., & Villanueva-Rodríguez, S. (2013). Acute toxicity and genotoxic activity of avocado seed extract (*Persea americana* Mill., cv Hass). *The Scientific World Journal*, 2013.
- Rao, U. S. M., & Adinew, B. (2011). Remnant B-cell-stimulative and anti-oxidant effects of *Persea americana* fruit extract studied in rats introduced into streptozotocin-induced hyperglycaemic state. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 8(3).
- Rocca, A. S., LaGreca, J., Kalitsky, J., & Brubaker, P. L. (2001). Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon-like peptide-1. *Endocrinology*, 142(3), 1148–1155.
- Salgado, J. M., Danieli, F., Regitano-D’arce, M. A. B., Frias, A., & Mansi, D. N. (2008). O óleo de abacate (*Persea americana* Mill) como matéria-prima para a indústria alimentícia. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 28, 20–26. <https://doi.org/10.1590/S0101-20612008000500004>

- Santos, C. M. da C., Pimenta, C. A. de M., & Nobre, M. R. C. (2007). The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508–511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
- Santos, W. M. dos, Secoli, S. R., & Püschel, V. A. de A. (2018). The Joanna Briggs Institute approach for systematic reviews. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 26.
- Serafini, M., Peluso, I., & Raguzzini, A. (2010). Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 273–278.
- Stokes, A., & Preston, S. H. (2017). Deaths Attributable to Diabetes in the United States: Comparison of Data Sources and Estimation Approaches. *PLOS ONE*, 12(1), e0170219-. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170219>
- Stoner, L., Lucero, A. A., Palmer, B. R., Jones, L. M., Young, J. M., & Faulkner, J. (2013). Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry*, 46(15), 1353–1371.
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., & Mbanya, J. C. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119.
- Tabeshpour, J., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2017). Effects of avocado (*Persea americana*) on metabolic syndrome: A comprehensive systematic review. *Phytotherapy Research*, 31(6), 819–837.
- Tahrani, A. A., Barnett, A. H., & Bailey, C. J. (2016). Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(10), 566–592. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.86>
- Tirosh, A., Potashnik, R., Bashan, N., & Rudich, A. (1999). Oxidative Stress Disrupts Insulin-induced Cellular Redistribution of Insulin Receptor Substrate-1 and Phosphatidylinositol 3-Kinase in 3T3-L1 Adipocytes: a putative cellular mechanism for impaired protein kinase b activation and glut4 translocation\*. *Journal of Biological Chemistry*, 274(15), 10595–10602. <https://doi.org/https://doi.org/10.1074/jbc.274.15.10595>
- Wang, M., Zheng, Y., Khuong, T., & Lovatt, C. J. (2012). Effect of harvest date on the nutritional quality and antioxidant capacity in ‘Hass’ avocado during storage. *Food Chemistry*, 135(2), 694–698.