



## **USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS**

### **USE OF HERBAL MEDICINE IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS**

*Leonardo Vieira Lucho<sup>1</sup>, Cleverson Martins<sup>2</sup>*

#### **Resumo**

A diabetes mellitus, doença crônica com capacidade de provocar alterações no metabolismo de glicose, proteínas e lipídios, possuindo os tipos 1 e 2 e gestacional, diferenciando principalmente por deficiências na produção de insulina ou por adquirir resistência à insulina, e pela idade do portador da doença. Com um tratamento que não é barato, e possíveis efeitos colaterais, devido aos fármacos existentes para cura e prevenção da diabetes, existem outras opções que podem ajudar em sua medicação, como a fitoterapia, uma forma de terapia antiga e que já é disseminada mundialmente, que possui um custo mais acessível e vem apresentando resultados positivos no tratamento da diabetes. Este trabalho tem como objetivo revisar o uso de plantas medicinais no tratamento da diabetes mellitus, sendo mais específico a tipo 2 e atentar ao uso incorreto e desatencioso das plantas, sem fazer as devidas consultas. Para realização desse trabalho, foi realizada uma revisão da literatura sobre o tema nos últimos 10 anos. Como observado, a utilização desses produtos pode ajudar no tratamento da diabetes, e existem uma extensão de plantas com efeitos hipoglicemiantes que podem oferecer uma melhora nas condições da diabetes, e prevenir suas possíveis complicações. As ações antioxidantes ligadas aos flavonóides, encontrado em diversas plantas são os principais fatores na procura de possíveis recursos terapêuticos para a diabetes, atribuída aos radicais em sua estrutura. Com isso, mesmo apresentando dados significativos que podem ajudar no tratamento da diabetes, suas ações e eficácia ainda precisam ser mais estudadas, para ter total segurança na utilização desses fármacos.

**Palavras-chave:** Fitoterápicos. Diabetes Mellitus tipo 2. Plantas hipoglicemiantes. Plantas Medicinais. Plantas antidiabetogênicas.

#### **Abstract**

Diabetes mellitus, a chronic disease capable of causing alterations in glucose, protein, and lipid metabolism, encompasses types 1 and 2, as well as gestational diabetes, primarily differentiated by deficiencies in insulin production or acquiring insulin resistance, and by the age of the disease carrier. With a treatment that is not inexpensive and potential side effects due to the existing pharmaceuticals for the cure and prevention of diabetes, there are other options that can aid in medication, such as herbal therapy, an ancient form of treatment that is already widely disseminated worldwide, which offers a more accessible cost and has been showing positive results in the treatment of diabetes. This work aims to review the use of medicinal plants in the treatment of diabetes mellitus, focusing more specifically on type 2, and to draw attention to the incorrect and inattentive use of plants without proper consultation. For the realization of this work, a literature review on the subject in the last 10 years was conducted. As observed, the use of these products can aid in the treatment of diabetes, and there is a wide range of plants with hypoglycemic effects that can offer an improvement in diabetes conditions and prevent its potential complications. The antioxidant actions linked to flavonoids, found in various plants, are the main factors driving the search for possible therapeutic resources for diabetes, attributed to the radicals in their structure. Thus, despite presenting significant data that can aid in the treatment of diabetes, their actions and efficacy still need to be further studied to ensure total safety in the use of these pharmaceuticals.

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: leolucho92@gmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: cleverson.martins@utp.br



**Keywords:** Phytotherapy. Type 2 Diabetes Mellitus. Hypoglycemic plants. Medicinal Plants. Antidiabetogenic Plants.

## 1 Introdução

A diabetes mellitus é uma doença crônica que provoca alterações em todo o sistema, devido a perda de homeostase da glicose, altera o metabolismo da glicose, proteínas e lipídios. E os tratamentos para diabetes, em sua maioria não são baratos, os fitoterápicos são opções que podem ser mais econômicas, com boa eficácia e dependendo do uso, seguro (KAUR, 2016).

O consumo sem consulta pode apresentar nenhum efeito, ou nos piores casos, causar efeitos tóxicos. As plantas medicinais levam a ideia do “se é natural, não faz mal”, que pode ser perigoso, principalmente quando essas plantas possuem princípio ativo, que podem causar efeitos adversos pelo uso indiscriminado das plantas (LIMA et al., 2022).

Além de diferentes modos de preparos, existem outras preocupações que devem ser observados ao tentar fazer uso das plantas in natura, como a coleta, a parte utilizada da planta, conservação daquele produto, tudo isso pode afetar no efeito final (BRASIL, 2010).

Esse trabalho tem como principal interesse, apresentar algumas plantas que possuem efeitos hipoglicemiantes e o possível tratamento da diabetes mellitus tipo 2, identificando seus princípios ativos e seus demais potenciais.

As plantas discutidas apresentam flavonoides e saponinas que ajudam na inibição da absorção da glicose, com efeitos antidiabéticos e antioxidantes, sendo presente nas plantas, como por exemplo a Pata-de-Vaca (canferol e quercetina) e a Gimnema (oleanane e dammarane).

## 2 Metodologia

Foram utilizados artigos publicados nos últimos 10 anos, obtidos através das plataformas PUBMED, LILACS e SCIELO, trabalhado no período de fevereiro de 2023 até junho de 2024. As palavras utilizadas para obtenção dos dados foram: fitoterápicos, diabetes mellitus tipo 2, plantas hipoglicemiantes, delfinidina, plantas medicinais e plantas antidiabetogênicas. Os critérios de exclusão selecionados para esse trabalho foram: diabetes mellitus tipo 1 e plantas sem efeito hipoglicemiantes.

## 3 Discussão

### 3.1 Diabetes

A diabetes mellitus possui diversas classificações, sendo as principais a diabetes tipo 1, tipo 2 e gestacional. Essas classificações são importantes pois permite a direção para o tratamento adequado, sendo de acordo com suas complicações crônicas e comorbidades (RODACKI et al., 2022).



A mais comum dentre as diabetes é a tipo 2, que é mais associada a obesidade e envelhecimento. É caracterizada por deixar o portador de diabetes resistente à insulina e causar deficiência parcial de secreção de insulina pelas células beta e pancreáticas (RODACKI et al., 2022).

A liberação e a ação da insulina precisam corresponder exatamente às necessidades metabólicas. Por isso, os processos moleculares que regulam a produção e a liberação de insulina, além da resposta dos tecidos à insulina, devem ser estritamente controlados. Assim, falhas em qualquer um desses processos podem causar um desequilíbrio metabólico, resultando na patogênese do diabetes tipo 2 (GALICIA-GARCIA et al., 2020).

### 3.1.1 Diagnóstico de Diabetes Tipo 2

O principal meio de diagnóstico da diabetes é estabelecido pela identificação da hiperglicemia, sendo pela glicemia plasmática de jejum, teste de tolerância oral à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (A1c) (COBAS et al., 2021).

Em casos que o paciente é assintomático, se apenas um dos testes apresentar alteração, eles devem ser repetidos para realizar a confirmação, sendo que os resultados são glicemia plasmática de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, glicemia de duas horas após sobrecarga de 75 g de glicose igual ou superior a 200 mg/dl ou a hemoglobina glicada igual ou maior a 6,5% (COBAS et al., 2021).

### 3.2 Plantas Medicinais

O uso de plantas medicinais já é documentado desde as civilizações antigas, como na china que prescreveu a *Artemisia annua* pela primeira vez contra a malária, tendo sido escrita no “Wushi'er Bingfang” durante a dinastia Han (ALVES, 2013).

Drogas sintéticas que são utilizadas no tratamento de doenças hiperglicemiantes, como miglitol, voglibose, sulfonireias, biguanidas e acarbose são associadas a efeitos colaterais, os pesquisadores têm dado mais atenção a medicina alternativa dos fitoterápicos por ser uma opção que reduza os problemas médicos existentes dos efeitos colaterais e os custos são relativamente baixos (BANSODE, 2017).

Antes e depois da observação da insulina, ervas hipoglicemiantes que foram eram utilizadas e ainda continuam a ser utilizadas, como no caso da metformina, medicamento da classe das biguanidas, notável pelo impacto na redução e prevenção de complicações da diabetes, era purificada da planta *Galega officinalis* (EL-ABHAR, 2014).

A fitoterapia já é uma prática mundialmente disseminada, principalmente nos países em desenvolvimento, encorajada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). E no Brasil, foi lançado pelo Ministério da Saúde, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), oferecendo aos usuários do SUS, a possibilidade de fazer fitoterapia (BRASIL, 2006).



Em 2008 foi publicado o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), com o objetivo de promover o uso dos fitoterápicos com acesso de qualidade e segurança, e desenvolvendo e promovendo a indústria das plantas medicinais e fitoterápicos (GADELHA et al., 2013).

A fitoterapia não é um meio principal no tratamento, o SUS leva como um recurso terapêutico integrativo e complementar à saúde. Por atenção básica, a população atendida faz uso de fitoterápicos sem saber se possui efeitos terapêuticos comprovados, se possui alguma toxicidade, a forma correta do cultivo e/ou preparo ou até mesmo se é indicado ou contraindicado, muitas dessas vezes, fazem o uso por serem plantas e acharem que não podem ser prejudiciais à saúde (FONTENELE et al., 2013).

### 3.3 Plantas com Efeitos Hipoglicemiantes e Derivados

Plantas com efeitos hipoglicêmicos tem como efeito a redução dos níveis séricos de glicose pelos seus mecanismos de ação, sendo ela aumentando a sensibilidade dos sítios de receptores de insulina, eliminação de radicais livres, aumenta a liberação de insulina pelo estímulo das células beta-pancreáticas, ajuda na resistência a hormônios que são responsáveis por elevar a taxa de glicose, aumenta o consumo da glicose e diminui a degradação do glicogênio (ALVARENGA et al., 2017).

De acordo com Ríos et al. (2015), a primeira planta que possui uma descrição do efeito antidiabético foi a Galega officinalis L. (Arruda-caprária), que é prescrita no tratamento de diabetes desde a idade média. Essa planta possui o composto químico Galagine, que sua pesquisa levou ao desenvolvimento da metformina, que é responsável pela redução da glicose no sangue.

Existem mais plantas com benefícios de reduzir a glicose, como a Bauhinia forficata Link (Pata-de-vaca), a Gymnema sylvestre (Gymnema), a Solanum melongen (Berinjela), o Allium cepa L. (Cebola), o Allium sativum (Alho), o Origanum vulgare (Orégano) e o Curcuma longa (Açafrão-da-terra) (VERRENGIA, 2013; XAVIER, 2018).

#### 3.3.1 Pata-de-Vaca

A Bauhinia forficata Link, espécie pertencente à família Fabaceae, cujo nome vem por seu formato lembrar as pegadas de um bovino, é normalmente consumida em forma de chá nas práticas caseiras. Sendo preparada com duas folhas para cada meia xícara de água fervente. Utilizada como método terapêutico para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, apresentando a mesma função do pâncreas, produzindo e liberando a insulina, mantendo os níveis normais e estabilidade dos rins (XAVIER, 2018).

As principais propriedades antidiabéticas ligadas a B. forficata é atribuída aos flavonoides glicosilados, como o canferol e quercetina que estão presentes nas folhas, que resultam na inibição



da  $\alpha$ -glicosidase, enzima que catalisa os carboidratos ao final da digestão (MARQUES et al., 2013).

### 3.3.2 Gymnema

A *Gymnema sylvestre*, uma planta que era utilizada como uma “destruidora do açúcar”, pois quando a folha é mascada, ela suprime a habilidade de sentir o gosto doce. Possui potencial antidiabético e antioxidante, devido a presença de flavonoides, fenóis e outros compostos, como o ácido gimnêmico que reduz o açúcar no sangue, pois suas moléculas preenche os receptores expostos na parte externa do intestino, assim, impedindo o açúcar ser absorvido pelo intestino (LAHA, 2019).

Segundo Laha (2019), a *G. sylvestre* possui vários metabólitos com propriedades hipoglicemiantes, como por exemplo as saponinas oleanane e dammarane. Além das saponinas, outros componentes como antraquinonas, flavonoides e ácidos também demonstram potencial antidiabético.

### 3.3.3 Berinjela

Mais comum ainda, é a *Solanum melongena*, a berinjela, que apresenta em sua composição a delfinidina. Delfinidina é uma antocianina, subclasse dos flavonoides, que inibe a absorção da glicose, aumentando o peptídeo semelhante a glucagon 1 (LAI et al., 2019). Outro composto fenólico importante presente na berinjela é o ácido clorogênico, possuindo função como aumentar a translocação do transportador GLUT4, para a membrana plasmática, assim o transporte da glicose para o músculo esquelético é aumentado e inibe a glicogênese, outras funções importantes desse ácido são melhorar a função endotelial, diminuir a pressão arterial e atrasar a absorção intestinal da glicose (YARMOHAMMADI, 2021).

Um estudo feito por Lai et al. (2019), indicou que a delfinidina protege células  $\beta$ -pancreáticas contra as lesões induzidas pela alta glicose, por meio da regulação da autofagia, pela via de sinalização da AMPK. A taxa de apoptose das células danificadas pela alta glicose aumentou depois do início do tratamento pela delfinidina, atenuando os efeitos negativos do estresse causado pelo alto teor de glicose.

### 3.3.4 Cebola e Alho

O *Allium cepa L.* possui compostos de enxofre, como o *S-alil-L-cisteína sulfóxido* e flavonoides como a rutina e a quercetina, um importante flavonoide com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, sendo responsável pela inibição da  $\alpha$ -glicosidase, e juntamente com a rutina, aumento da captação da glicose, ação da insulina e translocação do GLUT-4 (GOVERNA et al., 2018).



O *Allium sativum* possui alicina, um princípio ativo já é estudado pelos seus efeitos antioxidantes e anti-hipertensivos, mas também possuem estudos mostrando que o consumo do alho pode reduzir a glicemia em jejum e os lipídios em pacientes diabéticos. Testes em animais mostraram que também pode induzir um efeito protetor/regenerativo em células  $\beta$ -pancreáticas (HOSSEINI, 2015).

De acordo com Najafi (2018), O papel antioxidante do *A. sativum* é eliminar os radicais livres e suprime a inflamação. Sua dose e forma de uso afetam resultados. O alho, rico em potássio, também controla a pressão arterial. Possui quercetina, que combate a inflamação, e pode ser combinado com metformina para reduzir ainda mais a glicose. No entanto, mais estudos são necessários para entender completamente seus efeitos.

### 3.3.5 Orégano

*Origanum vulgare* é rico em compostos fenólicos e ésteres, essa planta reduz a incidência da diabetes e consegue preservar a secreção da insulina. Além disso, é estudado que o orégano, ao eliminar espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, alivia a regulação positiva das enzimas antioxidantes. Outros fatores importantes da *O. vulgare*, é a redução da pró-inflamatória que são mediadas pelas células Th17 e através de fatores de transcrição e sinalizações específicas, aumenta o Th2 anti-inflamatório e Linfócitos T reguladores (MAHMOUDIAN-SANI et al., 2017).

Segundo Carvalho et al. (2022), diversos compostos naturais presentes nessas plantas podem atuar sozinhos ou de forma conjunta na redução dos níveis de glicemia. A atividade hipoglicemiante do extrato aquoso de orégano tem sido amplamente documentada, embora os mecanismos propostos variem. Pesquisas in vitro demonstraram que o extrato de orégano possui ação inibitória sobre a enzima alfa-amilase pancreática, que é responsável pela quebra do amido em glicose. Esses resultados indicam que o extrato de orégano pode ser um potencial alimento funcional no manejo do diabetes mellitus tipo II. Em outro estudo, foi observada uma forte ação inibitória de flavonoides sobre a enzima alfa-glicosidase. A inibição dessa enzima resulta na redução da taxa de absorção de glicose pela digestão de carboidratos no intestino, prolongando o tempo de digestão e ajudando a controlar a hiperglicemia pós-prandial e a hiperinsulinemia.

### 3.3.6 Açafrão-da-Terra

A *Curcuma longa* (Açafrão-da-terra), em um de seus componentes ativos como a curcumina, pode reverter quadros de resistência à insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia e outras doenças ligadas a obesidade ou doenças metabólicas, mas que possui o desafio de possuir uma má absorção oral e uma baixa solubilidade (SONG et al., 2014).

Os mecanismos pelos quais a curcumina exerce efeitos benéficos no diabetes podem ser explicados, por exemplo, pela modulação da função das moléculas sinalizadoras, pela regulação



dos níveis de fatores de transcrição (como o TNF- $\alpha$ ), pela diminuição dos ácidos graxos livres, pela atividade do NF- $\kappa$ B, pela peroxidação lipídica e pela inibição de enzimas lisossômicas (KARLOWICZ-BODALSKA et al., 2017).

A curcumina funciona como agente antidiabético devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, que podem influenciar não apenas a atividade das enzimas e dos fatores sanguíneos, mas também aumentar os níveis de glutatona nas células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas, reduzindo assim os danos causados pelo estresse oxidativo (KARLOWICZ-BODALSKA et al., 2017).

## Conclusão

Assim, é visto que existem várias plantas que podem ser de apoio medicinal a pacientes que sofrem com a diabetes mellitus tipo 2, existindo diversas opções que apresentam compostos antidiabetogênicos, em base dos flavonóides e suas ações antioxidantes presentes nas plantas e derivados discutidos nesse trabalho, o biomédico pode influenciar significativamente a prática clínica e o uso das plantas medicinais através de pesquisa, educação, desenvolvimento de protocolos e colaboração interdisciplinar. Essas ações podem melhorar a compreensão e o uso seguro das plantas medicinais no tratamento da diabetes mellitus tipo 2.

## Referências

- ALVARENGA, C. et al. Uso de plantas medicinais para o tratamento do diabetes mellitus no Vale do Paraíba-SP. *Revista Ciência e Saúde On-line*, São Paulo, v.2, n.2, p.36-45, 2017.
- ALVES, L. Produção de Fitoterápicos no Brasil: História, Problemas e Perspectivas. *Rev. Virtual Quim.*, Rio de Janeiro, v.5, n.3, p.450-513, 2013.
- BANSODE, T.; SALALKAR, B. Phytotherapy: Herbal medicine in the management of Diabetes mellitus. *Plant Science Today*, v.4, n.4, p.161-165, 2017.
- BRASIL, Resolução nº 17, de 24 de fevereiro de 2000. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasília: Ministério da Saúde, 2000. Disponível em: <https://bvmsms.saude.gov.br/>. Acesso em: 08 de abril, 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: PNPIC-SUS. 2006. 19p. Disponível em: <https://bvmsms.saude.gov.br/>. Acesso em: 08 de abril, 2024.
- CARVALHO, K. et al. As Propriedades do Óleo Essencial de *Origanum vulgare* e Seus Benefícios Terapêuticos. *SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*. v.7, n.1, p.46-63, 2021.
- COBAS, R. et al. Diagnóstico do Diabetes e Rastreamento do Diabetes Tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br>. Acesso em: 08 de abril, 2024.
- EL-ABHAR, H.; SCHAALAN, M. Phytotherapy in diabetes: Review on potential mechanistic perspectives. *World Journal of Diabetes*, v.5, n.2, p.176-197, 2014.
- FONTENELE, R. et al. Fitoterapia na Atenção Básica: olhares dos gestores e profissionais da Estratégia Saúde da Família de Teresina (PI), Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.18, n.8, p.2385-2394, 2013.

GADELHA, C. et al. Estudo bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. *Rev. Verde*, v.8, n.5, p.208-212, 2013.

GALICIA-GARCIA, U. et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.*, v.21, n.17, a. 6275, 2020.

GOVERNA, P. et al. Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. *Molecules*, v.23, n.105, p.105-127, 2018.

HOSSEINI, A.; SHAFIEE-NICK, R.; GHORBANI, A. Pancreatic beta cell protection/regeneration with phytotherapy. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.51, n.1, p.1-16, 2015.

KARLOWICZ-BODALSKA, K. et al. Curcuma longa as Medicinal Herb in the Treatment of Diabetic Complications. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, v.74, n.2, p.605-610, 2017.

KAUR, N.; KISHORE, L.; SINGH, R. Attenuating Diabetes: What Really Works?. *Current diabetes reviews*, v.12, n.3, p.259–278, 2016.

LAHA, S.; PAUL, S. *Gymnema sylvestre* (Gurmar): A Potent Herb with Anti-diabetic and Antioxidant Potential. *Pharmacognosy Journal*, v.11, n.2, p. 201-206, 2019.

LAI, D. et al. Delphinidin-induced autophagy protects pancreatic  $\beta$  cells against apoptosis resulting from high-glucose stress via AMPK signaling pathway, *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, v.51, n.12, p.1242–1249, 2019.

LIMA, B. et al. Fitoterapia: toxicidade e desinformação. *Revista Saúde Dinâmica*, v.3, n.3, p.83–97., 2022.

MAHMOUDIAN-SANI, M. et al. A new approach for treatment of type 1 diabetes: Phytotherapy and phytopharmacology of regulatory T cells. *Journal of Renal Injury Prevention*, v.6, n.3, p.158-163, 2017.

MARQUES, G. et al. Estado da arte de *Bauhinia forficata* Link (Fabaceae) como alternativa terapêutica para o tratamento do Diabetes mellitus. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, v.34, n.3, p.313-320, 2024.

NAJAFI, N.; MASOUMI, S. The Effect of Garlic (*Allium Sativum*) Supplementation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *International Journal of Nutrition Sciences*, v.3, n.1, p. 7-11, 2018.

RÍOS, J et al. Natural Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Planta Med*, v. 81, n.12/13, p. 975-994, 2015.

RODACKI, M. et al. Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br>. Acesso em: 08 de abril, 2024.

SANTOS, M.; NUNES, M.; MARTINS, R. Uso empírico de plantas medicinais para tratamento de diabetes. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v.14, n.2, p.327-334, 2012.

SONG, M. et al. Management of Cardiorenal Metabolic Syndrome in Diabetes Mellitus: A Phytotherapeutic Perspective. *Journal of Diabetes Research*, v.2014, p.1-12, 2014.

VERRENGIA, E.; KINOSHITA, S; AMADEI, J. Medicamentos fitoterápicos no tratamento da obesidade. *UNICIÊNCIAS*, v.17, n.1, p.55-57, 2013.

XAVIER, A. Tratamento de diabetes mellitus com plantas medicinais. *Revista da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA*, v.9, p. 603-609, 2018.

YARMOHAMMADI, F.; GHASEMZADEH, M.; HOSSEINZADEH, H. Effect of eggplant (*Solanum melongena*) on the metabolic syndrome: A review. *Iran J Basic Med Sci.*, v.24, n.3, p. 420-427, 2021.