

Efeitos antidiabéticos de plantas medicinais

Waleska C. Dornas,¹ Tânia T. de Oliveira,² Rosana G. R. Dores,¹ Mary Helen A. Fabres,²
Tanus J. Nagem^{*1}

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Ouro Preto, Campus Universitário Morro do Cruzeiro,
35400-000 Ouro Preto-MG, Brasil,

²Departamento de Bioquímica e Biologia Celular, Universidade Federal de Viçosa, Av. P.H. Rolfs, s/n,
36571-000 Viçosa-MG, Brasil

RESUMO: *Diabetes mellitus* (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia que tem impacto significativo em seus pacientes. Sua incidência está crescendo rapidamente conduzindo para aumento no custo dos cuidados da doença e de suas complicações. O tratamento envolve, além de controle dietético e atividade física, o uso de fármacos que ocasionam efeitos colaterais para atingir ações farmacológicas desejadas. Entretanto, produtos de plantas são, frequentemente, considerados menos tóxicos e com menos efeitos colaterais que drogas sintéticas e amplamente utilizadas pela população. Nesse trabalho várias espécies de plantas utilizadas experimentalmente ou na medicina popular, agindo de diferentes formas de modo a controlar glicemia e/ou inibir sintomas e complicações características da diabetes serão revisadas para avaliação de seus supostos efeitos terapêuticos.

Unitermos: Diabetes, glicose, hipoglicemia, colesterol, estresse oxidativo.

ABSTRACT: “*Antidiabetic effects of the medicinal plants*”. *Diabetes mellitus* (DM) is a chronic metabolic disease characterized by hyperglycemia that has a significant impact for their patients. Its incidence is raising leading to an increase in the cost of the cares of the disease and of its complications. The treatment involves, besides dietary control and physical activity, the use of drugs that cause side effects to reach wanted pharmacological actions. However, products of plants are, frequently, considered less poisonous and with fewer side effects than synthetic drugs and widely used by the population. In this paper, several species of plants, used experimentally or in the popular medicine, acting by different ways to control glycemia and/or to inhibit symptoms and characteristic complications of the diabetes, they will be reviewed for evaluation of their supposed therapeutic effects.

Keywords: Diabetes, glucose, hypoglycaemia, cholesterol, oxidative stress.

INTRODUÇÃO

Diabetes é uma desordem metabólica caracterizada pelo aumento de glicemia (hiperglicemia), decorrente da falta de insulina ou incapacidade desta exercer adequadamente seus efeitos nos tecidos-avulsos, e, cronicamente está associada à disfunção e falência de vários órgãos, especialmente dos olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (American Diabetes Association, 2006).

Para conviver com a doença há necessidade de um controle rigoroso da glicemia, uma vez que ainda não existe cura. Intervenções medicamentosas mostram efeitos positivos, porém o custo elevado e os efeitos colaterais de diversas drogas têm despertado o interesse de pesquisadores em conhecer os efeitos de substâncias naturais na redução dos níveis de glicose sanguínea, visto que muitos indivíduos escolhem a suplementação

dietética e terapias alternativas como as ervas medicinais (Rates, 2001).

Antes do advento da insulina exógena e hipoglicemiantes orais, o uso de plantas medicinais era a principal forma de controle da diabetes, pois são importantes fontes de substâncias potencialmente terapêuticas (Gray & Flatt, 1999). Várias espécies vegetais têm sido estudadas como benéficas no controle da diabetes (Tabela 1). Alguns de seus princípios ativos agem aumentando a liberação de insulina, modificando o metabolismo da glicose, inibindo fatores hiperglicemiantes, inibindo ou estimulando a síntese de enzimas ou ainda atenuando as complicações da diabetes. Dentre os compostos ativos antidiabéticos têm-se destacados polissacarídeos, proteínas, esteróides, terpenóides, alcalóides, flavonóides, glicosídeos, triterpenos, óleos, vitaminas, saponinas, peptídeos e aminoácidos (Abdel-Hassan et al., 2000).

Atividade hipoglicemiante

Diferentes mecanismos são evidenciados em plantas para reduzir níveis de glicose. Há plantas que exibem propriedades similares aos fármacos pertencentes à conhecida classe das sulfoniluréias como glibencamida em que o efeito hipoglicêmico ocorre pelo estímulo do aumento da produção de insulina pelas células- β pancreáticas como observado pelo tratamento com *Enicostemma littorale* Blume (Maroo et al., 2002) e *Gmelina asiatica* Linn. (Kasiviswanath et al., 2005) que exercem atividade hipoglicemiante e anti-hiperglicemiante devido inibição dos canais ATPase de K^+ nas células- β pancreáticas.

Outras plantas melhoram a ação periférica da insulina sugerindo aumento significativo do estímulo da insulina ao disponibilizar glicose para consumo tecidual, diminuindo a concentração de glicose sanguínea que alcançam faixas consideradas normais, e, assim, reduzindo requerimento de insulina. Esses dados são vistos em estudos atuais como no tratamento com extrato de *Panax ginseng* sp. (Xie et al., 2005), *Eugenia jambolana* Lam. (Sharma et al., 2003), *Cleomeo felina* L. (Nagarajan et al., 2005), *Smallantus sonchifolius* Poepp (Aybar et al., 2001), *Scoparia dulcis* L. (Latha & Pari, 2004), dentre outros.

As principais características de DM além de hiperglicemia são polidipsia, poliúria e polifagia. *Inula japonica* Regel. diminuiu glicose sanguínea e esses sintomas em camundongos com diabetes induzida por aloxano, além de reduzir albumina glicada e aumentar insulina plasmática (Shan et al., 2006). Esse efeito antihiperglicêmico do extrato é mais eficiente que o da droga metformina, biguanida em que o aumento da ação da insulina ocorre pelo acréscimo de transportadores de glicose, inibindo a gliconeogênese e aumentando o metabolismo de glicose no fígado.

Em modelo genético de animais com DM tipo 2, camundongo KK-Ay tratado com *Tithonia diversifolia* Hemsl. não há redução dos níveis de glicose sanguínea em animais normais tratados, ao contrário da atividade hipoglicêmica observada após sete horas de administração ou em doses repetidas em camundongos diabéticos (Miura et al., 2005). Já *Helicteres isora* L. em ensaio com células HEK293 em domínio de ligação do receptor PPAR γ (Gama Receptor Ativador da Proliferação de Peroxisomo) melhora sensibilidade à insulina *in vivo*, embora não mostre atividade significativa para sensibilizar insulina

sintética (Chakrabarti et al., 2002).

Flavonóides presentes em *Cephalotaxus sinensis* Rehder & EH Wilson. facilitam a translocação de GLUT-4 reduzindo significativamente a glicose sanguínea (Li et al., 2007). Semelhantemente extratos de semente de *Trigonella foenum-graecum* L. (FSE) facilitam o controle da homeostase da glicose em camundongos diabéticos, sendo esse efeito comparado aos efeitos da administração de insulina. FSE induz rápido efeito estimulatório, dose dependente, sobre consumo de glicose celular pela ativação da resposta celular que leva a translocação de GLUT4 para a superfície celular, indicando que essa espécie contém fatores que podem agir independentemente da insulina para aumentar o consumo de glicose mediado pelo transportador GLUT-4. Ativa também a fosforilação da tirosina, sugerindo que adipócitos e fígado possam ter sítios alvos de FSE, e, que esta exerça seus efeitos pela ativação das vias sinalizadoras de insulina (Vijayakumar et al., 2005).

A deficiência de insulina resulta em diminuição da atividade enzimática de glicoquinase, hexoquinase e fosfofrutoquinase (Grover et al., 2002). Extratos de *Cleomeo felina* L. assim como glibenclâmida aumentam a atividade das enzimas hexoquinase e lactase desidrogenase que são reduzidas pelo tratamento com aloxano na indução da diabetes (Nagarajan et al., 2005). A diminuição da atividade da glicose-6-fosfatase e o aumento do glicogênio no fígado e no músculo esquelético são importantes indicadores de DM, estando estes reduzidos quando comparado a grupos controles. Contudo, a atividade antihiperglicêmica de *Tamarindus indica* L. aumenta o conteúdo de glicogênio muscular e hepático pela diminuição da atividade da glicose-6-fosfatase diminuindo, assim, glicemia (Maiti et al., 2005).

A inibição da alfa-glicosidase intestinal retarda a absorção de carboidrato da dieta pelo bloqueio da digestão do amido no intestino e reduz os picos glicêmicos pós-prandiais. Assim como essa ação é obtida com os fármacos acarbose e miglitol, extrato de flores de *Cassia auriculata* L. demonstra potente efeito inibidor de α -glicosidase proporcionando efeito antihiperglicêmico em ratos (Abensudara, 2004). Extrato aquoso da flor de *Eugenia operculata* Roxb. também mostrou *in vitro* efeito inibitório sobre α -glicosidase, maltase e sucrase, além de sugerir pelos resultados *in vivo* que esta melhora a diabetes (Mai & Chuyen, 2007). Em camundongos KKA y obesos geneticamente

hiperglicêmicos, o efeito hipoglicêmico do extrato de *Cyclocarya paliurus* Batalin. pode ser visto pela maior supressão da atividade da enzima α -glicosidase que o efeito da epicatequina, flavonóide com atividade anti-hiperglicêmica (Kurihara et al., 2003).

Atividade no estresse oxidativo

Extrato de etanol de *Puerariae radix* Lobatae pode atenuar o desenvolvimento de diabetes induzida por estreptozocina em ratos em função de seu efeito antioxidante demonstrado por Kang et al., (2005). Em estudo *in vitro* as células expostas a H_2O_2 exibem aspecto morfológico de apoptose, como fragmentação nuclear. Contudo, células pré-tratadas com extrato etanólico de *Puerariae radix* reduzem o número de células apoptóticas e o conteúdo de DNA. Além disso, há aumento da atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), indicando que esse extrato pode afetar efetivamente a eliminação de O_2^- e H_2O_2 .

O aumento de malondialdeído (MDA) na progressão da diabetes pode ter participação no dano tecidual associado a DM. Tratamento com extrato etanólico de *Puerariae radix* aparentemente atenua o nível de MDA, protegendo contra a ação citotóxica de estreptozocina (Kang et al., 2005), bem como extrato aquoso de *Aspalathus linearis* Burm. f. também causa redução nas concentrações de MDA, particularmente no plasma, embora não ocasiona mudanças nos parâmetros glicose, hemoglobina glicosilada e frutamina sangüínea (Ulicná et al., 2006).

Outras plantas como *Terminalia chebula* (Gaertner) Retz., *Terminalia bellerica* (Gaertner) Roxb., *Emblica officinalis* Gaertn. e seus extratos como cultivares, nomeado *Triphala*, podem ser parcialmente responsáveis pela atividade antioxidante, dependendo dos radicais e concentrações necessárias para inibir geração de superóxido, radicais hidroxilas e peroxidação lipídica destas. Além disso, produzem inibição da diabetes induzida por aloxano em ratos pela redução dos níveis de glicose sérica (Sabu & Kuttan, 2002).

No estresse oxidativo, ratos alimentados com *Rhus verticiflua* Stokes, *Sophora* e *Paeonia suffruticosa* Grp. mostram diminuição nas concentrações de TBARS (Substância reativa de ácido tiobarbitúrico) no sangue em relação aos ratos diabéticos controles. Extrato de *Sophora japonica* L. e *Paeonia suffruticosa* Grp. não reduz níveis glicêmicos, mas diminui níveis sangüíneos

de TBARS, indicando que esses extratos inibem a peroxidação lipídica por espécies de oxigênio reativo (ROS) ao contrário do efeito de *Rhus verticiflua* que também é capaz de diminuir glicose sangüínea em animais diabéticos (Jung et al., 2006).

Como na diabetes o estresse oxidativo coexiste com redução na capacidade antioxidante, a qual pode aumentar os efeitos deletérios de ROS, o sistema de defesa que protege o organismo de danos por radicais livres inclui nutrientes antioxidantes e enzimas. Oleuropeína, além de aumentar a expressão de enzimas antioxidantes como glutathione peroxidase (GPx), GSH reductase, superóxido dismutase, catalase e reduzir glicose e MDA no plasma, também mostra restauração dos níveis de glutathione, β -caroteno e vitamina E e A, já que a elevação na concentração de glicose pode deprimir a defesa natural de agentes antioxidantes (Al-Azzawie & Alhamdani, 2006).

Aloe vera Linné. apresenta efeitos antioxidantes examinados bioquimicamente e morfológicamente no fígado. Encontram-se efeitos antioxidativos com a diminuição de GSH (Glutathione), LPO (Peroxidação lipídica), NEG (Glicosilação não enzimática) e efeito protetor contra hepatotoxicidade produzido pela diabetes em exame histológico. ALT (Alanina transferase) e ALP (Alcalina fosfatase), marcadores de dano hepático, mostram diminuição em relação ao controle diabético no tratamento com gel de *Aloe vera*, mas somente o tratamento com gel e não polpa da folha foi capaz de reduzir ALP (Can et al., 2004). Em outro estudo, tratamento com extrato de gel de *Aloe vera* e glibenclamida aumentam a atividade de SOD, CAT, GPx e Glutathione-S-transferase nos tecidos do rim e fígado (Rajasekaran et al., 2005).

Xantina oxidase é conhecida como uma das maiores fontes de geração de ROS na patogênese das complicações diabéticas. *Laminaria japonica* Kelp. reduz significativamente a atividade da xantina oxidase e sugere prevenção de atrasar o início das complicações vasculares em diabetes, além do que, seu pré-tratamento significativamente restaura os níveis de atividade de GSH e GSH reductase indicando que esta pode eliminar ROS produzidos por estreptozocina ou aumentar a utilização eficiente de GSH, e, dessa forma, reduzir os níveis de peroxidação lipídica no fígado de ratos diabéticos (Jin et al., 2004).

Atividade nas complicações diabéticas

Na nefropatia diabética, ratos apresentam hipertrofia renal, poliúria, albumina urinária e clearance de creatinina maior em grupos com diabetes induzida por estreptozocina do que em grupo controle, o que pode ser explicado por hiperfiltração glomerular, e, em função do efeito catabólico visto em diabetes (Grover et al., 2003).

Por outro lado, o aumento do clearance de creatinina com o tratamento com *Zea mays* L. é inibido, além de diminuir peso do rim e tender a reduzir excreção de albumina urinária, embora efeito anti-hiperglicemiante não foi confirmado (Suzuki et al., 2005).

A administração de extratos das plantas *Momordica charantia* L. e *Eugenia jambolana* Lam. previnem o aumento do volume urinário, excreção de albumina urinária, hipertrofia renal e não altera o soro de creatinina em camundongos com diabetes induzida por estreptozocina (Grover et al., 2001), ao contrário do tratamento com chá da *Smallantus sonchifolius* Poepp. e Hendl. que, melhoram o clearance em animais diabéticos e não apresenta albuminúria em ratos diabéticos tratados (Aybar et al., 2001).

Tanóides presentes em *E. officinalis* Gaertn. são potentes inibidores de aldose reductase, enzima limitante da via dos polióis ao catalisar a reação em que a glicose é transformada em sorbitol. Durante a hiperglicemia, níveis de glicose aumentam enormemente no tecido onde a glicose entra independentemente de insulina (retina, rim e nervos periféricos) e é metabolizada pela via dos polióis (Suryanarayana et al., 2004), via esta responsável pelo desenvolvimento de retinopatia diabética.

Sorbitol desidrogenase (SDH) catalisa a conversão de sorbitol a frutose na presença de NAD. Como a atividade de SOD é elevada na diabetes, a glicosilação é favorecida, já que a frutose é dez vezes melhor substrato que a glicose para glicosilação. A elevação da atividade de SDH observada em ratos diabéticos ocorre devido ao aumento da biodisponibilidade de sorbitol, e, o tratamento com *Scoparia dulcis* L. reduz atividade de SDH além de diminuir a glicemia (dose dependente) e hemoglobina glicosilada (Latha & Pari, 2004), o que pode prolongar o início do desenvolvimento de complicações diabéticas.

Nas complicações vistas no perfil lipídico na diabetes a hiperglicemia e hiperlipidemia coexistem freqüentemente. No entanto, algumas plantas também podem prevenir ou amenizar alterações no metabolismo

lipídico.

Extrato de *Cleomeo felina* L. diminuiu concentrações de colesterol, triacilgliceróis, fosfolípidos e colesterol LDL e VLDL, e, aumentou as concentrações de colesterol HDL ($P < 0,01$), além de reduzir a atividade de HMGCoA reductase, fosfatase alcalina e fosfatase ácida plasmática que são consideravelmente aumentadas em ratos diabéticos (Nagarajan et al., 2005). *Heliotropium zeylanicum* Burm. f. também mostrou diminuição de triacilglicerol e colesterol em ratos com diabetes induzida por estreptozocina (Murugest et al., 2006), além de *Helicteres isora* L. que reduziu triacilglicerol em camundongos db/db, e, em animais normais e em hamster tratados com dieta rica em gordura que também diminuiu triacilglicerol, colesterol total, LDL, e VLDL e aumentou HDL (Chakrabarti et al., 2002).

Extrato de folha de *Ananas comosus* L. atenuou aumento de triacilglicerol em camundongo com administração aguda de frutose indicando inibição da síntese de triacilglicerol endógeno. Todavia, em outro modelo que induz hipercolesterolemia, Triton WR-1339, camundongos tratados com a planta não tiveram aumento de lipídeos plasmáticos em 24h, indicando que *Ananas comosus* ativa a enzima lipase, além de inibir HMGCoA reductase inibindo a síntese de colesterol endógeno (Xie et al., 2007).

Em condições normais, a insulina ativa a enzima lipase para hidrolisar triacilglicerol. Porém, deficiência de insulina resulta em falha na ativação da enzima, e, dessa forma, ocorre hipertrigliceridemia. O significativo controle dos níveis de lipídios com o extrato aquoso em ratos diabéticos pode ser atribuído diretamente à melhora nos níveis de insulina como observado nos tratamentos com *Annona squamosa* L. (Shirwaikar et al., 2004), *Tamarindus indica* L. (Maiti et al., 2005) e *Eugenia jambolana* Lam. (Sharma et al., 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Naturalmente, nesse contexto, o Brasil com a sua enorme biodiversidade, pode contribuir no desenvolvimento de novos medicamentos produzidos a partir de plantas medicinais para o tratamento da diabetes. No entanto, apesar da riqueza da flora e da ampla utilização de plantas medicinais pela população, existe consenso sobre a insuficiência de estudos científicos na promoção da investigação das propriedades terapêuticas de espécies vegetais.

O uso de plantas medicinais ou preparações dessas nos cuidados com a saúde preconiza manejo adequado, conhecimento dos princípios ativos, padronização, estabilidade, controle de qualidade e biodisponibilidade, além de estudos toxicológicos e clínicos que provem eficácia e segurança nos tratamentos crônicos, uma vez que normalmente as plantas são utilizadas de forma pouca criteriosa.

Assim, a necessidade de se pesquisar é primordial para que as plantas medicinais possam ser utilizadas em programas de saúde e não somente consideradas apenas como matéria-prima, mas ponto de partida para a descoberta de novas moléculas, e também como recurso natural potencialmente ativo na forma de fitoterápicos padronizados e eficazes.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq, Capes (bolsas), Fapemig, Rede Toxifar pelos auxílios financeiros.

Tabela 1. Plantas com atividade antidiabética.

Planta	Parte da planta utilizada/dosagem	Principais constituintes	Modelo testado	Duração do tratamento	Efeito	Referência
<i>Aloe vera</i> (Liliaceae)	Extrato alcoólico do gel da folha (300mg/Kg) Extrato da polpa (500mg/Kg) e gel da folha (63mg/Kg)	Antraquinona glicosídica, Polissacarídeos, Aloeresinas, Glicomanans e B-Sitosterol.	Estudo <i>in vitro</i> Ratos Wistar com diabetes induzida por injeção i.p. de STZ (55mg/Kg) Ratos Wistar com diabetes induzida por injeção i.p. de STZ (100mg/Kg)	21 dias 14 dias	↓ Glicemia e HbA _{1c} , TBARS e H ₂ O ₂ ↑ Hemoglobina e GSH ↑ SOD e CAT GPx e GST no fígado e no rim ↑ GSH e glicosilação não enzimática em extrato da polpa ↓ Glicosilação não enzimática em extrato gel e peroxidação lipídica em extrato com polpa e danos teciduais hepáticos ↓ Atividade de ALP ↑ ALP em extrato com polpa e ↓ ALT	Rajasekaran et al., 2005 Can et al., 2004
<i>Ananas comosus</i> (Bromeliaceae)	Extrato etanólico da folha (0,4-0,2g/Kg) e (0,01µg/ml)	Ácido p-coumárico l-O-p, coumaroilglicerol, Ácido caféico e l-O-cafeoilglicerol..	Camundongos alimentados c/ frutose Camundongos c/ dieta ↑ gordura Camundongo Triton WR 1339 Ratos Wistar com diabetes induzida por Aloxano i.p. (150mg/Kg)	3 dias 7 dias	Inibiu o ↑ de triacilglicerol Colesterol atingiu níveis normais Inibiu ↑ de lipídios Inibiu atividade de HMGCoA reductase	Xie et al., 2007
<i>Annona squamosa</i> (Annonaceae)	Extrato aquoso da folha (250-500mg/Kg)	Esteróides, Alcalóides Saponinas, Terpenos, Taninos, Substâncias fenólicas, Carboidratos, Óleo volátil e Mucilagens.	Ratos Wistar com diabetes induzida por injeção i.p. de STZ (65mg/Kg) pós nicotinamida i.p. (110mg/Kg)	12 dias	↑ Glicogênio hepático e insulina plasmática Não há reações tóxicas no estudo ↓ Glicemia no teste tolerância à glicose (animais normais) ↓ TBARS pancreático Não há efeito hipoglicêmico (animais normais) ↓ Glicemia (animais doentes), colesterol total e triacilglicerol	Shirwaikar et al., 2004

Planta	Parte da planta utilizada/dosagem	Principais constituintes	Modelo testado	Duração do tratamento	Efeito	Referência
<i>Aspalathus linearis</i> (Fabaceae)	Extrato aquoso do chá (300mg/Kg)	-	Ratos Wistar com diabetes induzida por injeção i.v. de STZ (45mg/Kg)	8 semanas	Não altera glicemia, HbA1c e frutossamina ↓ AGE e AOPP ↓ MDA no plasma e cristalino ↓ Discreta de triacilglicerol, colesterol total, uréia e creatinina ↓ Atividade de aminotransferases Sem alteração de albumina plasmática e proteínas totais	Ulicná et al., 2006
<i>Cassia auriculata</i> (Leguminosae)	Extrato metanólico da flor (4,2mg/100mg da planta)	-	Estudo <i>in vitro</i> Ratos Sprague-Dawley	7 semanas	Efeito inibitório sobre enzima α -glicosidase ↓ Resposta glicêmica com ingestão de maltose	Abesundara et al., 2004
<i>Cephalotaxus sinensis</i> (Cephalotaxaceae)	Extrato etanólico da folha (1,26-0,72-0,48-0,06g/Kg)	Alcalóides, Flavonóides, Biflavonóides e Diterpenos.	Estudo <i>in vitro</i> Ratos com diabetes induzida por injeção i.p. de STZ (48mg/Kg)	17 dias	↓ Glicemia (extrato com 0,48g/Kg) ↓ Consumo de comida e água Foram identificados 3 flavonóides apigenina-5-O- $[\alpha$ - γ -ramnopiranosil-(1 \rightarrow 4)-6-O- β - γ -acetilglicopiranosídeo], apigenina e apigenina-5-O- $[\alpha$ - γ -ramnopiranosil-(1 \rightarrow 4)-6-O- β - γ -glicopiranosídeo]. Flavonóides isolados facilitaram translocação de GLUT-4.	Li et al., 2007
<i>Cleome felina</i> (Comperatacea)	Extrato de éter de petróleo e benzeno (300mg/Kg)	Esteróis, Alcalóides, Flavonóides e Açúcares redutores.	Ratos Wistar com diabetes induzida por aloxano (120mg/Kg)	30 dias	↓ Hiperglicemia; ↑ Peso dos animais Restaura níveis de hemoglobina	Nagarajan et al., 2005
<i>Cyclocarya paliurus</i> (Juglandaceae)	Extrato aquoso das folhas (250mg/Kg)	Saponina, Triterpenóide e Ciclocarioside A.	Estudo <i>in vitro</i> Camundongos obesos KK-A ^y	21 dias	Inibe enzima α -glicosidase Não ↓ glicemia pós-administração de 2g de glicose/120min. Continua administração por 3 semanas melhora hiperglicemia.	Kurihara et al., 2003
<i>Embllica officinalis</i> (Euphorbiaceae)	Extrato aquoso do fruto Extrato metanólico do fruto (100mg/Kg)	Tanóides Ácido gallico (epigallocatequina gallate).	Estudo <i>in vitro</i> Ratos Wistar com diabetes induzida por aloxano i.p. (120mg/Kg)	- 11 dias	Inibiu a enzima aldose reductase em cultura de cristalino ↓ Glicemia em ratos normais e diabéticos Inibe radicais superóxidos, hidroxila e peroxidação lipídica	Suryanarayan et al., 2004 Sabu et al., 2002

Planta	Parte da planta utilizada/dosagem	Principais constituintes	Modelo testado	Duração do tratamento	Efeito	Referência
<i>Encostemma littorale</i> (Gentianaceae)	Extrato aquoso da planta (15g/Kg)	-	Ratos Charles-Foster c/ diabetes induzida por Aloxano i.p. (120mg/Kg)	Administração única do extrato	↑ Insulina plasmática (dose dependente) Reverte parcialmente efeito inibitório de Diazoxide 0,25mM ↑ Glicose e insulina plasmática (não requer influxo Ca ⁺⁺)	Maroo et al., 2002
<i>Eugenia jambolana</i> (Myrtaceae)	Extrato aquoso do fruto (200mg)	-	Camundongo albino c/ diabetes induzida por injeção i.p. de STZ 150mg/Kg)	40 dias	Baixa redução de níveis de glicose plasmática Não afeta o peso corporal Previne o aumento do volume urinário, excreção de albumina urinária e hipertrofia renal. Não altera soro de creatinina	Grover et al., 2001
	Extrato etanólico de semente (50 a 200mg/Kg)	-	Coelhos albinos com diabetes induzida por injeção i.v. de Aloxano (80mg/Kg)	15 dias e 30 dias	↓ HbA1c, glicemia de jejum e teste de tolerância à glicose ↑ Insulina plasmática, glicogênio fígado e muscular ↓ Colesterol total, triacilglicerol, LDL, VLDL, lipídios totais ↓ colesterol total / HDL e atividade de HMGCoA reductase e ↑ HDL Melhora histológica das mudanças nos hepatócitos, aorta, coração e pâncreas dos animais doentes	Sharma et al., 2003
<i>Eugenia operculata</i> (Myrtaceae)	Extrato aquoso de flor (500mg/Kg)	Catequina	Estudo <i>in vitro</i> Camundongos IRC normais e ratos Wistar c/ diabetes induzida por STZ (50mg/Kg)	8 semanas	Efeito inibitório sobre enzima α-glicosidase, maltase e sucrase. ↓ Glicose plasmática de jejum 4-6h após administração oral. Efeito antihiperlipicêmico em 8 semanas ↓ Volume de urina	Mai & Chuyen, 2007
<i>Gmelina asiatica</i> (Verbenaceae)	Extrato alcoólico da raiz (100-250-500mg/Kg)	Flavonóides e Ligninas.	Ratos Sprague-Dawley com diabetes induzida por aloxano (150mg/Kg)	Administração única	↓ Glicemia (dose dependente) em animais normais e doentes sendo o mecanismo provável inibição dos canais ATPase de K ⁺ em células beta pancreáticas	Kasiviswanath et al., 2005

Planta	Parte da planta utilizada/dosagem	Principais constituintes	Modelo testado	Duração do tratamento	Efeito	Referência
<i>Helicteres isora</i> (Sterculiaceae)	Extrato etanólico da raiz (300mg/Kg)	-	Estudo <i>in vitro</i> Camundongo albino Swiss Camundongo C57BL/Ks db/db Hamster alimentados com dieta rica em gordura	10 dias	↓ Glicose, insulina plasmática e triacilglicerol em db/db Camundongos normais não diminuem glicose ↓ Triacilglicerol e insulina plasmática ↓ TG, CT, LDL, VLDL e ↑ HDL Melhora da ativação de PPAR γ	Chakrabart et al., 2002
<i>Heliotropium zeylanicum</i> (Boraginaceae)	Extrato metanólico (150 e 300mg/Kg)	-	Estudo <i>in vitro</i> Ratos Wistar com diabetes induzida por injeção i.p. de STZ (65mg/Kg)	14 dias	↓ Glicemia, colesterol total e triacilglicerol ↑ Peso corporal ↓ Consumo de comida e ingestão hídrica	Muruges et al., 2006
<i>Inula japonica</i> (Asteraceae)	Extrato aquoso de flor (1000-500-250mg/Kg)	-	Camundongos com diabetes induzida por injeção de Aloxano i.v. (60mg/Kg)	18 e 20 dias	↓ Glicose sanguínea plasmática e no teste de tolerância à glicose ↓ Triacilglicerol e albumina glicada ↑ Insulina plasmática ↑ Atividade eliminadora de ROS, DPPH, SOD e CAT Previne hipertrofia do rim e não impede atrofia do baço Efeito protetor sobre H ₂ O ₂ , induzir apoptose	Shan et al., 2006
<i>Laminaria japonica</i> (Laminariaceae)	Extrato aquoso do caule (100mg/Kg)	-	Estudo <i>in vitro</i> Ratos Sprague-Dawley com diabetes induzida por injeção i.m. de STZ (55mg/Kg)	5 dias	↓ Glicose sanguínea ↓ Peroxidação lipídica hepática Suprimi atividade da xantina oxidase	Jin et al., 2004
<i>Momordica charantia</i> (Cucurbitaceae) e <i>Mucuna pruriens</i> (Papilionaceae)	Extrato aquoso do fruto (200mg)	-	Camundongo albino com diabetes induzida por injeção i.p. de STZ (150mg/Kg)	40 dias	Baixa redução de glicose plasmática Não altera peso corporal Previne ↑ do volume urinário, albuminúria e hipertrofia renal Não altera soro de creatinina	Grover et al., 2001
<i>Olea europaea</i> (Oleaceae)	Extrato etanólico da folha	Oleuropeína (20mg/Kg)	Coelhos da raça Nova Zelândia com diabetes induzida por Aloxano i.v. (150mg/Kg)	16 semanas	↓ Glicemia e MDA no plasma e no eritrócito Sem alteração do peso corporal ↑ GSH, beta caroteno, alfa tocoferol e ácido ascórbico	Al-Azzawie & Alhamdani, 2006

Planta	Parte da planta utilizada/dosagem	Principais constituintes	Modelo testado	Duração do tratamento	Efeito	Referência
<i>Paeonia suffruticosa</i> (Paeoniaceae)	Extrato etanólico da casca (50 ou 100mg/Kg)	Ácidos fenólicos, Flavonóides, Triterpenóides e Saponinas.	Ratos Sprague-Dawley com diabetes induzida por injeção i.v. de STZ (45mg/Kg)	4 semanas	↓ TBARS ↓ Consumo da comida Suprimiu o ↑ da glicemia Suprimiu perda de peso corporal	Jung et al., 2006
<i>Panax ginseng</i> (Araliaceae)	Extrato de folhas e talo (150 e 300mg/Kg)	-	Camundongo C57BL/6Job/ob	12 dias	↓ Glicemia (dose dependente) e no teste de tolerância à glicose ↓ Peso corporal	Xie et al., 2005
<i>Purariae radix</i> (Fabaceae)	Extrato etanólico (500mg/Kg)	Saponinas	Estudo <i>in vitro</i> Ratos Sprague-Dawley com diabetes induzida por injeção i.v. de STZ (150mg/Kg)	12 dias	Elimina ROS e DPPA ↓ Formação de células apoptóticas ↑ Atividade de SOD e CAT ↓ Glicemia	Kang et al., 2005
<i>Rhus verciflua</i> (Anacardiaceae)	Extrato etanólico da casca (50 e 100mg/Kg)	Ácidos fenólicos, Flavonóides, Triterpenóides e Saponinas	Ratos Sprague-Dawley com diabetes induzida por injeção i.v. de STZ (45mg/Kg)	4 semanas	↓ TBARS ↓ Consumo da comida Suprimiu o ↑ da glicemia e perda de peso	Jung et al., 2006
<i>Scoparia dulcis</i> (Scrophulariaceae)	Extrato aquoso (50-100-200mg/Kg)	-	Ratos Wistar com diabetes induzida por injeção i.p. de STZ (45mg/Kg)	6 semanas	↓ Glicemia (dose dependente) ↑ Insulina plasmática e hemoglobina ↓ Hemoglobina glicosilada e sorbitol desidrogenase ↓ TBARS e H ₂ O ₂ e ↑ GPx GST e GSH	Latha & Pari, 2004
<i>Smallantus sonchifolius</i> (Asteraceae)	Decocção 10% das folhas 4ml/Kg (i.p.) 8ml/Kg (através do tubo gástrico)	-	Ratos Sprague-Dawley com diabetes induzida por injeção i.p. por STZ (35mg/Kg)	30 dias	↓ Glicose plasmática em ratos normais, só 2% no tubo gástrico falha em diminuir Glicemia 8ml/Kg (i.p.) ↓ glicemia no teste de tolerância à glicose ↓ Glicemia e Insulina plasmática em 30 dias Inibição da perda de peso corporal Hipertrofia renal foi melhorada Ausência de perda de albuminúria Melhora do clearance de creatinina	Aybar et al., 2001
<i>Sophora japonica</i> (Fabaceae)	Extrato etanólico da casca (50 ou 100mg/Kg)	Ácidos fenólicos, Flavonóides, Triterpenóides e Saponinas.	Ratos Sprague-Dawley com diabetes induzida por injeção i.v. de STZ (45mg/Kg)	4 semanas	↓ TBARS ↓ Consumo da comida Suprimiu o ↑ da glicemia Suprimiu perda de peso	Jung et al., 2006

Planta	Parte da planta utilizada/dosagem	Principais constituintes	Modelo testado	Duração do tratamento	Efeito	Referência
<i>Tamarindus indica</i> (Caesalpiniaceae)	Extrato aquoso de sementes (80mg) para diabetes branda e (120mg) para diabetes severa	-	Ratos wistar com diabetes induzida por injeção i.m. de STZ (4mg/Kg) para diabetes branda e (7mg/Kg) para diabetes severa	14 dias	↓ Glicose plasmática jejum e glicemia pós-administração i.v. de glicose ↑ Glicogênio hepático e muscular ↓ Atividade de glicose-6-fosfatase ↓ Colesterol total, triacilglicerol, VLDL, LDL, CT/HDL e LDL/HDL ↑ HDL	Maiti et al., 2005
<i>Terminalia bellerica</i> e <i>Terminalia chebula</i> (Combretaceae)	Extrato metanólico do fruto (100mg/Kg)	Ácido gallico (epigallocatequina gallate).	Estudo <i>in vitro</i> Ratos Wistar com diabetes induzida por injeção i.p. de Aloxano (120mg/Kg)	11 dias	↓ Glicemia em ratos normais e diabéticos em 6h pós-administração e em 11 dias Inibe radicais superóxidos, hidroxilas e peroxidação lipídica	Sabu & Kuttan, 2002
<i>Tithonia diversifolia</i> (Asteraceae)	Extrato etanólico 80% (100 a 150mg/Kg)	-	Camundongo KK-A ^y	3 semanas	↓ Glicemia em dose única e administração por 2 e 3 semanas Não houve alteração do peso corporal ↓ Insulina plasmática e no teste de tolerância à insulina	Miura et al., 2005
<i>Trigonella foenum-graecum</i> (Leguminosae)	Extrato aquoso de sementes e folhas (1-5-15mg/Kg ⁻¹)	Alcalóides, Flavonóides glicosídicos e Esteróides.	Estudo <i>in vitro</i> Camundongo albino Swiss	Administração única	↓ Glicemia (dose-dependente) para níveis normais em 4h	Vijayakumar et al., 2005
<i>Zea mays</i> (Poaceae)	Extrato aquoso preparado a partir do cereal (0,2g/dia)	Flavona-C-glicosídeos	Ratos Wistar com diabetes induzida por injeção i.v. de STZ (40mg/Kg)	12 semanas	Não houve diferença no peso dos animais, glicose plasmática, frutossamina e HbA1c ↓ Peso do rim / peso corporal e clearance de creatinina Tendência a ↓ excreção de albumina urinária	Suzuki et al., 2005

DPPH (1,1-Difenil-2-Picrilhidrazil)

AGE Produtos de glicação avançada

REFERÊNCIAS

- Abdel-Hassan IA, Abdel-Barry JA, Mohammeda ST 2000. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol* 71: 325-330.
- Abesundara KJM, Matsuit T, Matsumoto K 2004. α -Glicosidase inhibitory activity of some Sri Lanka plant extracts, one of which, *Cassia auriculata*, exerts a strong antihyperglycemic effect in rats comparable to the therapeutic drug acarbose. *J Agric Food Chem* 52: 2541-2545.
- Al-Azzawie HF, Alhamdani MSS 2006. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci* 78: 1371-1377.
- American Diabetes Association 2006. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 29: S43-S48.
- Aybar M, Riera ANS, Grau A, Sánchez S 2001. Hypoglycemic effect of the water extract of *Smallantus sonchifolius* (yacon) leaves in normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 74: 125-132.
- Can A, Akev N, Ozsoy N, Bolkent S, Arda BP, Yanardag R, Okyar A 2004. Effect of *Aloe vera* leaf gel and pulp extracts on the liver in type-II diabetic rat model. *Biol Pharm Bull* 27: 694-698.
- Chakrabarti R, Vikramadithyan RK, Mullanti R, Sharma VM, Jagadheshan H, Rao YN, Sairam P, Rajagopalan R 2002. Antidiabetic and hypolipidemic activity of *Helicteres isora* in animal models. *J Ethnopharmacol* 81: 343-349.
- Gray AM, Flatt PR 1999. Insulin-releasing and insulin-like activity of the traditional anti-diabetic plant *Coriandrum sativum* (Coriander). *Brit J Nutr* 81: 203-209.
- Grover JK, Vats V, Rathi SS, Dawar R 2001. Traditional Indian anti-diabetic plants attenuate progression of renal damage in streptozotocin induced diabetic mice. *J Ethnopharmacol* 76: 233-238.
- Grover JK, Yadav S, Vats V 2002. Hypoglycemic and antihyperglycemic effect of *Brassica juncea* diet and their effect on hepatic glycogen content and the key enzymes of carbohydrate metabolism. *Mol Cell Biochem* 241: 95-101.
- Grover JK, Yadav SP, Vats V 2003. Effect of feeding *Murraya koeingii* and *Brassica juncea* diet kidney functions and glucose levels in streptozotocin diabetic mice. *J Ethnopharmacol* 85: 1-5.
- Jin DQ, Li G, Kim JS, Yong CS, Kim JA, Huh K 2004. Preventive effects of *Laminaria japonica* aqueous extract on the oxidative stress and xanthine oxidase activity in streptozotocin induced diabetic rat liver. *Biol Pharm Bull* 27: 1037-1040.
- Jung CH, Zhou S, Ding GX, Kim JH, Hong MH, Shin YC, Kim GJ, Ko SG 2006. Antihyperglycemic activity of herb extracts on streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 70: 2556-2559.
- Kang KA, Chae S, Koh YS, Kim JS, Lee JH, You HJ, Hyun JW 2005. Protective effect of *Puerariae Radix* on oxidative stress induced by hydrogen peroxide and streptozotocin. *Biol Pharm Bull* 28: 1154-1160.
- Kasiviswanath R, Ramesh A, Kumar KE 2005. Hypoglycemic and antihyperglycemic effect of *Gmelina asiatica* Linn. in normal and in alloxan induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull* 28: 729-732.
- Kurihara H, Fukami H, Kusumoto A, Toyoda Y, Shibata H, Matsui Y, Asami S, Tanaka T 2003. Hypoglycemic action of *Cyclocarya paliurus* (Batal.) Iljinskaja in normal and diabetic mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 67: 877-880.
- Latha M, Pari L 2004. Effect of an aqueous extract of *Scoparia dulcis* on blood glucose, plasm insulin and some polyol pathway enzymes in experimental rat diabetes. *Braz J Med Biol Res* 37: 577-586.
- Li W, Dai YH, Yu YH, Li L, Wu CM, Luan WW, Meng WW, Zhang XS, Deng YL 2007. Antihyperglycemic effect of *Cephalotaxus sinensis* leaves and GLUT-4 translocation facilitating activity of its flavonoid constituents. *Biol Pharm Bull* 30: 1123-29.
- Mai TT, Chuyen NV 2007. Anti-hyperglycemic activity of an aqueous extract from flower buds of *Cleistanthus operculatus* (Roxb.) Merr and Perry. *Biosci Biotechnol Biochem* 71: 69-76.
- Maiti R, Das UK, Ghosh D 2005. Attenuation of hyperglycemia and hyperlipidemia in streptozotocin induced diabetic rats by aqueous extract of seed of *Tamarindus indica*. *Biol Pharm Bull* 28: 1172-1176.
- Maroo J, Vasu VT, Aalinkeel R, Gupta S 2002. Glucose lowering effect of aqueous extract of *Enicostemma littorale* Blume in diabetes: a possible mechanism of action. *J Ethnopharmacol* 81: 317-320.
- Miura T, Nosaka K, Ishii H, Ishida T 2005. Antidiabetic effect of Nitobegiku, the herb *Tithonia diversifolia*, in KK-Ay diabetic mice. *Biol Pharm Bull* 28: 2152-2154.
- Murugest K, Yeligar V, Dash DK, Sengupta P, Maiti BC, Maity TK 2006. Antidiabetic, antioxidant and hyperlipidemic status of *Heliotropium zeylanicum* extract on streptozotocin induced diabetes in rats. *Biol Pharm Bull* 29: 2202-2205.
- Nagarajan NS, Muruges N, Kumaresan PT, Radha N, Murali A 2005. Antidiabetic and antihyperlipemic effects of *Cleomeo felina*. *Fitoterapia* 76: 310-315.
- Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S 2005. Antioxidant effect of *Aloe vera* gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacol Rep* 57: 90-96.
- Rates SMK 2001. Plants as sources of drugs. *Toxicol* 39: 603-613.
- Sabu MC, Kuttan R 2002. Anti-diabetic activity of medicinal plants and its relationship with their antioxidant property. *J Ethnopharmacol* 81: 155-160.
- Shan JJ, Yang M, Ren JW 2006. Anti-diabetic and hypolipidemic effects of aqueous-extract from the flower of *Inula japonica* in alloxan-induced diabetic mice. *Biol Pharm Bull* 29: 455-459.
- Sharma SB, Nasir A, Prabhu KM, Murthy PS, Dev G 2003. Hypoglycaemic and hypolipidemic effect of ethanolic extract of seeds of *Eugenia jambolana* in alloxan-induced diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol* 85: 201-206.
- Shirwaikar A, Rajendran K, Kumar CD, Bodla R 2004. Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of *Annona squamosa* in streptozotocin-nicotinamide type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 91: 171-175.
- Suryanarayana P, Kumar PA, Saraswat M, Petrash JM, Reddy GP 2004. Inhibition of aldose reductase by tannoid principles of *Embllica officinalis*: Implications for the prevention of sugar cataract. *Molecular Vision* 10: 148-54.
- Suzuki R, Okada Y, Okuyama T 2005. The favorable effect of style of *Zea mays* L. on streptozotocin induced diabetic nephropathy. *Biol Pharm Bull* 28: 919-920.
- Ulicná O, Vancová O, Bozek P, Carsky J, Sebeková K, Boor P, Nakano M, Greksák M 2006. Rooibos tea (*Aspalathus linearis*) partially prevents oxidative stress in

- streptozotocin-induced diabetic rats. *Physiol Res* 55: 157-164.
- Vijayakumar MV, Singh S, Chhipa RR, Bhat MK 2005. The hypoglycaemic activity of fenugreek seed extract is mediated through the stimulation of an insulin signaling pathway. *Brit J Pharmacol* 146: 41-48.
- Xie JT, Wang CZ, Wang AB, Wu J, Basila D, Yuan CS 2005. Antihyperglycemic effects of total ginsenosides from leaves and stem of *Panax ginseng*. *Acta Pharmacol Sin* 26: 1104-1110.
- Xie W, Wang W, Su H, Xing D, Cai G, Du L 2007. Hypolipidemic mechanisms of *Ananas comosus* L. leaves in mice different from fibrates but similar to statins. *J Pharmacol Sci* 103: 267-274.