



Efeitos Antidiabéticos de Plantas Medicinais do Género *Salvia*

Universidade do Minho
Escola de Ciências
Departamento de Biologia

Araujo, R.; Azevedo, M.; Lima, C. F.;
Fernandes-Ferreira, M.; Almeida, M. J.; Pereira-Wilson, C.

Universidade do Minho, Escola de Ciências – Campus de Gualtar, 4710-057 Braga, Portugal

INTRODUÇÃO

O número de casos da *Diabetes mellitus* (DM) está a aumentar em todo o mundo. A Organização Mundial de Saúde estimou cerca de 300 milhões de diabéticos para o ano de 2025 [1]. A DM é uma das maiores causas de morbilidade e mortalidade sendo um importante fator de risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. É referida como a principal causa de problemas renais, de cegueira em adultos, e de amputação de membros. O aumento dos casos da diabetes Tipo 2 (cerca de 90 a 95% dos casos de diabetes), deve-se a uma combinação de fatores, entre os quais se destacam o aumento da esperança de vida, o estilo de vida sedentário e o aumento da obesidade associada a uma alimentação altamente energética. Estes doentes sofrem de baixa tolerância à glicose, em consequência de resistência à insulina. Uma vez que é difícil controlar as complicações graves associadas à diabetes depois da doença deflagrar, torna-se desejável desenvolver esforços no sentido de encontrar modos de prevenir a diabetes [2]. Daí o interesse crescente no estudo dos efeitos de produtos naturais provenientes de plantas às quais a medicina popular atribui efeitos antidiabéticos [3; 4]. Entre estas plantas destaca-se a *Salvia officinalis*, cujo estudo dos extractos resultou a actual metformina. Também há várias espécies do género *Salvia*, em particular a *S. fruticosa*, *S. officinalis* e *S. lavandulifolia* se atribuem efeitos antidiabéticos.

Um efeito antidiabético, que resulte numa melhoria da tolerância à glicose, pode produzir-se a diferentes níveis: ao da secreção de insulina, ao da resposta periférica à insulina, ao da absorção da glicose ao nível do intestino e, ao nível do fígado, sobre a gluconeogénese ou a síntese de glicogénio.

Este trabalho, apresenta o resultado do estudo dos efeitos de extractos caracterizados de *Salvia officinalis* e de *Salvia fruticosa*, tais como o chá, como tradicionalmente utilizado, e o da fracção de óleos essenciais (OE) sobre: a) os níveis de glicose plasmática, após o teste de tolerância à glicose (*ip GTT*); b) a modulação dos efeitos das hormonas insulina e glucagon no metabolismo da glicose em hepatócitos de rato. A metformina foi utilizada como composto de referência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

"in vivo"

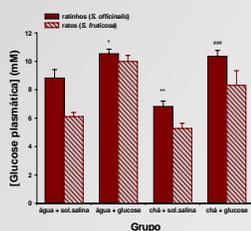


Figura 1 – Efeito do chá, de plantas do género *Salvia*, na concentração da glicose plasmática em resposta ao *ip GTT*. * p<0,05; ** p<0,01; ### p<0,001.

* Significativamente diferente do grupo água+sol. salina; # Significativamente diferente do grupo chá+sol. salina;

MÉTODOS

Ratos e ratinhos foram submetidos a um teste de tolerância à glicose (injeção *ip* de glicose 30% (p/v) em salina fisiológica (*ip GTT*)), após duas semanas de tratamento com chá (água como controlo), da respectiva planta em estudo. Amostras de sangue de todos os indivíduos foram recolhidas 45 minutos após a *ip GTT* e, a glicose plasmática foi monitorizada através do método Glucofix (A. Menarini).

Um outro grupo de animais submetidos ao mesmo tratamento com chá/água, foram utilizados para o isolamento de hepatócitos. Os hepatócitos obtidos por perfusão *in situ* do fígado com colagenase, foram cultivados em *Minimum Essential Medium Eagle* (MEM), a duas concentrações diferentes de glicose (11 e 22mM).

Para os testes de activação da gluconeogénese, os animais foram submetidos a um jejum de 15 horas antes do isolamento dos hepatócitos, que em seguida foram incubados em DMEM medium 5.6mM glicose e suplementado com 1mM piruvato e 10mM de lactato.

Oleo essencial de *Salvia officinalis*, extraído e caracterizado conforme descrito por Lima et al, 2004 [5], foi dissolvido em DMSO e adicionado às culturas na presença/ausência das hormonas pancreáticas, insulina e glucagon.

As diferenças significativas nos diferentes grupos entre ratos-água e ratos-chá, foram determinadas através dos testes estatísticos *Two Way ANOVA* seguido de um *post-test Student-Newman-Keuls test*, enquanto as referentes aos grupos de tratamento (dentro da mesma situação: água/chá), foram determinadas pelo *paired t-test*.

"in vitro"

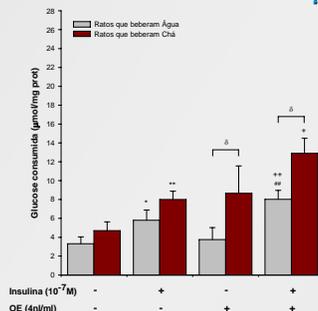


Figura 2 – Efeito de 24h de exposição de culturas primárias de hepatócitos de ratos-água e de ratos-chá, em meio de 11 mM de glicose, à hormona insulina (10⁻⁷M) e ao óleo essencial (OE) de *S. officinalis* (4nl/ml) (média ± erro padrão), n=4. * p<0,05; ** p<0,01; + p<0,05; ++ p<0,01; ## p<0,01.

* Significativamente diferente do respectivo controlo; + Significativamente diferente do grupo Insulina; # Significativamente diferente do grupo OE; § Efeito significativo do chá.

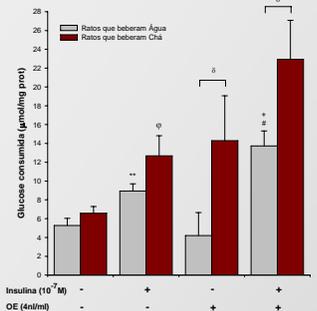


Figura 3 – Efeito de 24h de exposição de culturas primárias de hepatócitos de ratos-água e de ratos-chá, em meio de 22 mM de glicose, à hormona insulina (10⁻⁷M) e ao óleo essencial (OE) de *S. officinalis* (4nl/ml) (média ± erro padrão), n=4. * p<0,01; + p<0,05; # p<0,05.

* Significativamente diferente do respectivo controlo; + Significativamente diferente do grupo Insulina; # Significativamente diferente do grupo OE; § Efeito significativo do chá; ¶ P=0,0573, relativamente ao respectivo controlo.

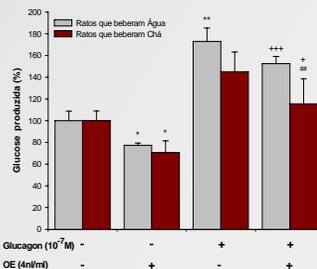


Figura 4 – Produção de glicose em consequência de 24h de exposição de culturas primárias de hepatócitos de ratos-água e de ratos-chá (após 24h de pré-cultura), em meio de 5.6 mM de glicose, à hormona glucagon (10⁻⁷M) e ao óleo essencial (OE) de *S. officinalis* (4nl/ml) (média±erro padrão), n=5. (Ratos-água: 100% = 6,4 ± 0,6 µmol de glicose/mg prot.; Ratos-chá: 100% = 6,2 ± 0,6 µmol de glicose/mg prot.). * p<0,05; ** p<0,01; + p<0,05; +++ p<0,001; ### p<0,01.

* Significativamente diferente do respectivo controlo; + Significativamente diferente do grupo Glucagon; # Significativamente diferente do grupo OE.

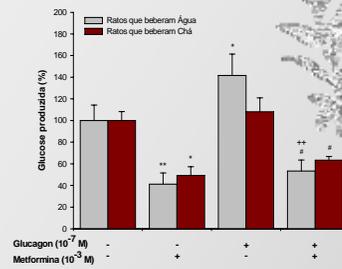


Figura 5 – Produção de glicose em consequência da exposição de culturas primárias de hepatócitos de ratos-água e de ratos-chá (após 3h de pré-cultura), em meio de 5.6 mM de glicose, à hormona glucagon (10⁻⁷M) e à metformina (10⁻³M) (média±erro padrão), n=4. (Ratos-água: 100% = 8,3 ± 1,2 µmol de glicose/mg prot.; Ratos-chá: 100% = 9,5 ± 0,8 µmol de glicose/mg prot.). * p<0,05; ** p<0,01; ++ p<0,01; # p<0,05.

* Significativamente diferente do respectivo controlo; + Significativamente diferente do grupo Glucagon; # Significativamente diferente do grupo Metformina.

O tratamento dos ratos com chá das duas espécies de *Salvia*, não produziu qualquer efeito tóxico, quer *in vivo*, quer *in vitro*.

Os resultados obtidos no *ip GTT*, mostram que o tratamento com chá de ambas as espécies de *Salvia* produz efeitos ao nível da glicose plasmática (Fig. 1). A *Salvia officinalis* reduz significativamente a glicose basal (medida após 3h de jejum) enquanto que a *Salvia fruticosa* parece ser mais eficaz no controlo da glicémia, durante o *ip GTT*. Assim, o efeito da *S. officinalis* parece incidir particularmente sobre o nível de, e o da *S. fruticosa* mais sobre os mecanismos de remoção da glicose plasmática.

Estão em curso estudos relativos aos efeitos da *S. fruticosa* na estimulação da utilização de glicose e síntese de glicogénio com a linha celular HepG2.

Os efeitos da *S. officinalis* foram estudados em culturas primárias de hepatócitos de rato. Hepatócitos isolados de ratos que beberam água ou chá, durante duas semanas, foram submetidos a tratamentos nos quais se variou a concentração de glicose do meio de cultura 11,0mM (Fig.2) e 22,0mM (Fig.3) e se estudou o efeito da insulina e/ou do OE na utilização da glicose do meio. A insulina estimulou o consumo de glicose pelos hepatócitos de ambos os grupos de ratos (água e chá). A incubação com OE não produziu efeitos sobre o consumo de glicose em ratos-água, mas produziu um efeito estimulante do consumo, quantitativamente semelhante ao da insulina, nos ratos-chá. A coincubação de hepatócitos com insulina e OE potenciou significativamente o consumo de glicose, particularmente nos ratos-chá, onde o consumo aumentou de 8,0 para 13,0 µmol glicose/mg proteína, em meio 11,0mM de glicose (Fig.2), e de 12,6 para 23,0 µmol glicose/mg proteína, na presença de 22,0mM de glicose (Fig.3). Estes resultados indicam que a sensibilidade dos hepatócitos à insulina é maior nos ratos-chá, do que nos ratos-água, e que o OE de *S. officinalis* quando incubado com a insulina potencia o efeito desta hormona. Além disso, o OE de *S. officinalis*, por si só, produz sobre o consumo de glicose um efeito quantitativamente equivalente ao da insulina em ratos-chá.

REFERÊNCIAS

1. Lai, L.C. (2002). *Malays J Pathol.*, vol 24 (2), pp:71-76. (Review)
2. Knowler, W.C. et al. (2002). *N Engl J Med*, vol 346 (6), pp: 393-403.
3. Alarcón-Aguilar, F.J., et al. (2000). *Journal of Ethnopharmacology*, vol 72, pp: 21-27
4. Singh, S.N. et al. (2001). *Journal of Ethnopharmacology*, vol 76, pp: 269-277
5. Lima, C.F. et al. (2004). *Toxicology in Vitro* (in press).

AGRADECIMENTOS

M. Azevedo (FRH/BD/12527/2003) e C.F. Lima (FRH/BD/6942/2001) são financiados pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia, Portugal.