
Gymnema Sylvestre: Planta medicinal com potencial antidiabético e hipolipemiante

RICARDO GALLETTO (UNINGÁ)¹

RESUMO

A utilização das plantas, pelo homem, com finalidade terapêutica vem de épocas remotas. A grande incidência do *diabetes mellitus* e das dislipidemias, como fatores de risco para doença aterosclerótica coronária, faz com que pesquisadores de todo o mundo procurem novas alternativas de tratamento para os pacientes diabéticos e/ou dislipidêmicos. Assim se enquadram as plantas medicinais com possíveis efeitos antidiabéticos e/ou hipolipemiantes, entre elas a *Gymnema sylvestre*, cuja literatura é extensa e relativamente favorável à sua utilização para tal finalidade, sendo bem conhecida sua constituição química e sugeridos vários mecanismos para sua ação antidiabética.

Palavras-Chave: *Gymnema sylvestre*. *Diabetes mellitus*. Plantas medicinais.

INTRODUÇÃO

A prática de se utilizar espécies vegetais pelo homem, para as mais diversas finalidades, seja como alimento, seja como medicamento ou veneno, parece ser algo tão antigo quanto a própria existência do homem. No desenvolvimento das diversas civilizações milenares nota-se que sempre existiu uma estreita relação entre o homem e as plantas, sendo que o homem teve necessidade de adquirir conhecimento destas por meio de tentativa e erro. (DAVID; DAVID, 2002).

¹ Professor Mestre, Faculdade Ingá –UNINGÁ

Com o passar do tempo, o homem começou a sistematizar a utilização das plantas e organiza-las e classifica-las, assim como as patologias. Na civilização egípcia antiga encontramos os papiros Ebers e o Edwin Smith, ambos datados de 1550 a.C. Na Roma Antiga viveu Dioscórides, grande estudioso das plantas medicinais, que se preocupou não somente em como realizar o plantio (incluído o tipo de solo, condições climáticas e estações do ano) e a colheita da planta, mas também como conservar tal droga vegetal, itens relevantes e indiscutivelmente importantes nos estudos de farmacognosia (PITA, 1998).

Surgiram então, estudos mais aprimorados sobre as drogas vegetais, ao mesmo tempo em que se firmava a utilização destas em produtos caseiros mantidos pela crença popular. Na atualidade, as plantas medicinais podem contribuir notavelmente para o aprimoramento da medicina tradicional, além de constituir um campo inesgotável de novos conhecimentos científicos e geradores de riquezas.

Entre as patologias mais intensamente estudadas em todo o mundo, encontra-se o *diabetes mellitus* (DM), principalmente por ser um dos fatores de risco para a doença aterosclerótica coronária (DAC), juntamente com as dislipidemias, obesidade e hipertensão. O DM pode ser definido como uma desordem metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica, descrita pela primeira vez no papiro Ebers. Esta desordem inclui alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos que, por sua vez, podem ser decorrentes da deficiência total ou parcial de insulina, seja na sua síntese, secreção ou ação.

O tratamento do DM tipo 1 é realizada com a insulinoterapia, pois esta é causada pela deficiência total do hormônio. A reposição de insulina em pacientes portadores do diabetes tipo 2 (deficiência insulínica parcial) é feita em cerca de 20% dos pacientes, sendo que 80% do total faz uso dos fármacos conhecidos como antidiabéticos orais. No entanto, nem sempre a insulina promove o controle ideal da glicemia proporcionando um incentivo ao desenvolvimento de novas combinações e/ou tipos de insulinas como a glargina (WILLIAMS; PICKUP, 1999). De modo semelhante, pesquisadores estudam o desenvolvimento de fármacos antidiabéticos para o tratamento do DM tipo 2, onde incluimos as

sulfoniluréias e glinidas (estimulantes da secreção de insulina), as biguanidas e glitazonas (aumentam a ação da insulina endógena) e a acarbose (inibidor da enzima α -glicosidase) (GALLETTO, 2003).

Neste contexto, a literatura vem apresentando uma gama de estudos referentes a produtos naturais com atividade biológica e que apresentam potencial antidiabético e/ou hipolipemiante. Deste modo, destaca-se a *Gymnema sylvestre* R. Br. (GS), planta trepadeira nativa das florestas tropicais das regiões central e sul da Índia, pertencente à família *Asclepiadaceae*, usada desde a antiguidade para o tratamento do DM. A GS é conhecida como *mesharingi*, sendo popularmente chamada de *gurmar*. Também é referida como *sugar destroyer* (destruidor de açúcar) pelos seus efeitos em baixar a glicemia (SILVA et al. 2004).

***Gymnema Sylvestre*: Química e Atividades Biológicas**

A literatura científica referente à GS é relativamente extensa, destacando estudos envolvendo a elucidação, a caracterização e o isolamento de estruturas e substâncias extraídas da GS, entre elas: gimnemageninas, gimnemasaponinas (I-V), gimnemasídeos (I-VII), gimnemasinas (A-D) e gurmarina. Encontra-se também: compostos nitrogenados, alcalóides, gimnemaminas e conduritol. Os ácidos gimnêmicos são citados como sendo a classe de constituintes químicos mais importantes encontrados na GS, apresentando-se com uma estrutura química básica de saponina triterpenóide. São quase vinte tipos de ácidos gimnêmicos (I-XVIII) diferenciados pelos radicais existentes, sendo os de maior importância os ácidos gimnêmicos I-IV (**Figura 1**). Estes componentes foram isolados e caracterizados de um extrato aquoso de folhas da GS (PORCHEZHIAN ; DOBRIYAL, 2003).

Em se tratando das atividades farmacológicas da GS descritas na literatura, além das propriedades antidiabéticas e hipolipemiantes já citadas, existem pesquisas investigando a inibição dos receptores gustativos ao sabor doce pela gurmarina (polipeptídeo extraído das folhas da GS) (SUTTIRSRI; LEE; KINGHORN, 1995), propriedades antialérgicas e antivirais (SAWABE et al.1992), propriedade anti-hipertensiva (PREUSS et al. 1998), ação moluscicida (BRUSTOLIN; CORTEZ, 2000), antídoto para envenenamento por picada de cobra

(KINI et al. 1982 apud PORCHEZHIAN; DOBRYIAL, 2003) e ação antimicrobiana (SATDIVE; ABHILASH; FULZELE, 2003).

Também são encontradas outras plantas do mesmo gênero, por exemplo a *G. inodorum* (SHIMIZU et al. 1997b) e a *G. yunnanense* (XIE et al. 2003), que são pouco conhecidas e possuem menos estudos referentes às ações antidiabéticas quando comparadas à GS.

No que se refere às propriedades antidiabéticas da GS, esta tem sido descrita em **ratos** (PRAKASH; MATHUR; MATHUR, 1986; SHANMUGASUNDARAM et al. 1990a; SUGIHARA et al. 2000), em **coelhos** (SHANMUGASUNDARAM et al. 1983) e em **humanos** (SHANMUGASUNDARAM et al. 1990b)

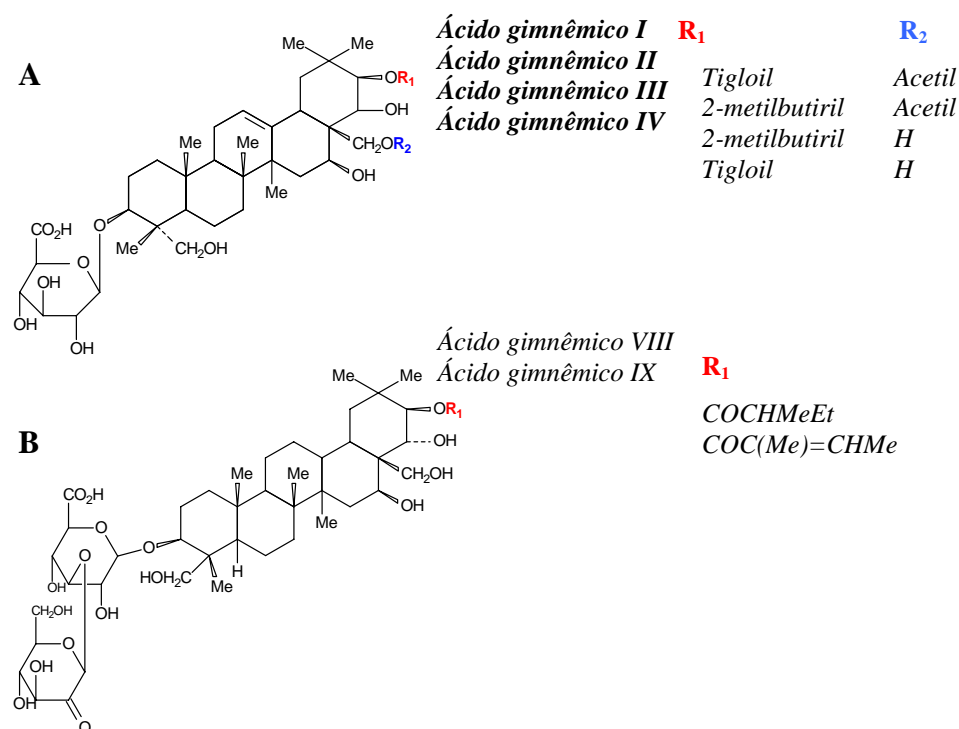


Figura 1 – Estrutura dos ácidos ginnêmicos: A) ácidos ginnêmicos I-IV (mais importantes e com maior atividade); B) ácidos ginnêmicos VIII e IX.

A partir de um extrato alcoólico de folhas de GS, Shanmugasundaram et al. (1990a) obteve duas frações, GS3 e GS4, sendo que a fração GS4 foi obtida através da purificação de GS3. Desta maneira, o tratamento crônico de ratos *Wistar* adultos não diabéticos ou portadores de DM induzido por estreptozotocina (SZT) com as frações GS3 e GS4, na dose de 20 mg/dia/rato (como o peso dos ratos era variável entre 120-150 g, a dose variou de, aproximadamente, 130-160 mg/kg), promoveu maior tolerância à glicose o que foi atribuído a um aumento da secreção de insulina. Demonstrou-se ainda que o aumento da liberação da insulina contribuiu para o controle da glicemia pós-refeição. Ainda em relação ao trabalho citado, pode-se afirmar que o uso das frações GS3 e GS4 aumentou, significativamente, o número de ilhotas de Langerhans e também das células β -pancreáticas, concluindo-se que a redução da glicemia foi decorrente da regeneração das células β -pancreáticas.

Dando continuidade a seu estudo, Shanmugasundaram et al. (1990b) fez administração oral de 400 mg/dia (2 cápsulas de 200 mg, 2 vezes ao dia) de GS4 (mesma fração obtida no trabalho descrito acima) em 27 pacientes diabéticos tipo 1 e que faziam terapia com insulina. Observou-se redução da glicemia de jejum, da hemoglobina glicosilada, de proteínas plasmáticas glicosiladas e do requerimento de insulina, após um período de 10 a 12 meses de tratamento. Além disso, também houve redução dos lipídeos séricos. Os resultados encontrados em ambos os trabalhos realizados por Shanmugasundaram et al. segundo os investigadores, foram decorrentes do aumento endógeno de insulina pela possível regeneração das células β -pancreáticas residuais.

Em seqüência aos estudos anteriormente descritos, Baskaran et al. (1990) empregou a mesma fração GS4 (400 mg/dia), já descrita acima, em 22 pacientes, desta vez em pacientes portadores de DM tipo 2. Estes foram divididos em 2 grupos: um grupo era tratado com medicamentos antidiabéticos orais da classe das sulfoniluréias (glibenclamida e tolbutamida) associados à GS, enquanto o outro grupo recebeu apenas o tratamento com os medicamentos antidiabéticos orais clássicos. Após um período de 18-20 meses, verificou-se uma redução significativa da glicemia, da hemoglobina glicosilada e de proteínas plasmáticas glicosiladas. Houve também uma redução ou suspensão das doses dos medicamentos antidiabéticos orais que estavam em uso concomitante com

a suplementação de GS. Estes resultados foram atribuídos à regeneração das células β -pancreáticas, com aumento na síntese e secreção de insulina.

Shimizu et al. (1997a), a partir de um extrato etanólico (75%) de folhas de GS obteve nove frações (f1-f9) obtidas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). As frações f2 (na dose de 30 mg/kg) e f4 (nas doses de 10 ou 50 mg/kg) promoveram maior tolerância à glicose (TTG) nos tempos de 15 e 30 minutos após ingestão de uma solução de sacarose em ratos da linhagem *Sprague-Dawley*. Ainda no mesmo trabalho o autor investiga a absorção intestinal de glicose em intestino isolado de cobaias. Os resultados demonstram maior inibição da absorção intestinal de glicose pelas frações f2 e f4, sendo sugestivo um teor de ácido gimnêmico mais elevado nestas frações.

Kar et al. (1999) administrou um extrato etanólico obtido a partir de folhas de GS, na dose de 250 mg/kg, e demonstrou significativa melhora no TTG em ratos, sendo observado que, uma hora após a administração do extrato com uma sobredose de glicose, a glicemia encontrava-se bem abaixo daquela encontrada no grupo controle. Além disso, o extrato hidroalcoólico (etanol 70%) de folhas de GS, nas doses de 50, 100, 200 e 400 mg/kg, apresentou redução dose-dependente da glicemia em ratos normais e diabetizados com STZ (CHATTOPADHYAY, 1999).

De acordo com Okabayashi et al. (1990), a administração aguda ou crônica (32-35 dias) de um extrato aquoso de folhas de GS (1 g/kg) em ratos não-diabéticos e diabetizados com STZ, após jejum de 18 horas, promoveu uma maior tolerância à sobrecarga de glicose (1 g/kg). No entanto, não houve efeito significativo na concentração de insulina imuno-reativa (IRI), sugerindo uma interferência na absorção intestinal de glicose.

Por outro lado, Tominaga et al. (1995) demonstrou que a administração, durante 7 dias, de um extrato de folhas de GS administrado na dose de 120 mg/kg/dia, via oral, não melhorou a resistência à insulina em ratos diabetizados com STZ.

Chattopadyay (1998) verificou que uma fração de extrato alcoólico de folhas de GS (500 mg/kg) reduziu, consideravelmente, o glicogênio hepático de ratos hiperglicêmicos, propondo que alguns fatores podem estar influenciando este resultado, como a estimulação direta da

liberação de glicose para compensar o aumento da captação periférica de glicose.

A ação anti-hiperglicemiante da fração saponínica e de 5 glicosídeos triterpênicos (ácido gimnêmico I-IV e gimnemasaponina V) derivados do extrato metanólico de folhas de GS em ratos diabéticos foram investigados, sendo que a fração saponínica (60 mg/kg) reduziu a glicemia 24 horas após a sua administração via intraperitoneal. Ácido gimnêmico IV foi a única fração que diminuiu a glicemia 6 horas após a administração nos ratos diabéticos; houve também aumento dos níveis plasmáticos de insulina. Em ratos normais não houve redução da glicemia e nem a suposta inibição da atividade enzimática da α -glicosidase nas bordas em escova da membrana de células intestinais (SUGIHARA et al. 2000).

Estudos *in vitro*, empregando células β -pancreáticas de ratos, sugerem que a fração GS4 e outras duas frações (F2 e F43), obtidas por cromatografia, aumenta a secreção da insulina por aumento da permeabilidade da membrana citoplasmática devido à presença de saponinas glicosídicas (entre elas o ácido gimnêmico VIII) encontradas nesta fração, possibilitando a formação de poros na membrana citoplasmática que facilitaria o influxo de íons cálcio (Ca^{2+}) estimulando a secreção de insulina (PERSAUD et al. 1999).

De acordo com a literatura, observamos que os mecanismos pelos quais a GS produz efeito antidiabético incluem: regeneração das células β -pancreáticas (BASKARAN et al. 1990; SHANMUGASUNDARAM et al. 1990a; SHANMUGASUNDARAM et al. 1990b), inibição da absorção de glicose (HIRATA; ABE; IMOTO, 1992; SHIMIZU et al. 1997a; YOSHIKAWA et al. 1997a; YOSHIKAWA; MURAKAMI; MATSUDA, 1997b), estímulo da secreção de insulina (PERSAUD et al. 1999; SUGIHARA et al. 2000) e aumento da tolerância à glicose (KAR; CHOUDHARY; BANDYOPADHYAY, 1999). Mais recentemente, GHOLAP; KAR (2004) sugeriu o possível efeito hipoglicemiante de várias plantas medicinais, entre elas a GS, através do controle sérico de cortisol.

Além disso, trabalhos descrevem o feito na redução dos lipídeos sanguíneos (WANG et al. 1998; SHIGEMATSU et al. 2001b). Wang et al. (1998) investigou o efeito do ácido gimnêmico na absorção de ácido

oléico pelo método de perfusão intestinal em ratos. Os resultados mostram que o ácido gimnêmico é um potente inibidor da absorção de ácido oléico no intestino e que esta inibição é dose-dependente e reversível. A inibição desta absorção é muito semelhante à inibição da absorção de glicose. Já Shigematsu et al. (2001b), mostrou que o efeito de um extrato de GS, administrado oralmente uma vez ao dia (33 mg/kg), em ratos alimentados com dieta de alto ou baixo teor de gordura, por três semanas, foi investigado e revelou influência no metabolismo de lipídeos. Como resultado, o extrato de GS não influenciou no ganho de peso corpóreo ou na ingestão de alimento dentro do período experimental. Porém, ocorreu aumento da excreção de esteróides neutros e ácidos nas fezes de ambos os grupos tratados com o extrato de GS. Houve diminuição da concentração sérica do colesterol total e do triacilglicerol. A atividade da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) estava aumentada. Os estudos descritos anteriormente foram realizados empregando uma mistura de glicosídeos, uma fração denominada GS4, extrato alcoólico de folhas e o ácido gimnêmico. Entretanto, outra forma a qual se emprega a GS, inclusive no Brasil, são cápsulas contendo folhas secas e pulverizadas de GS comercializadas nas farmácias e ervanarias constituindo, provavelmente, um dos produtos comerciais mais populares à base de plantas medicinais empregadas no tratamento do DM. No entanto, são poucas as evidências científicas que oferecem subsídios ao emprego desta formulação no tratamento de pacientes diabéticos.

Pode-se mencionar como exemplo, um primeiro estudo em que a administração oral de folhas secas pulverizadas de GS na dose de 250 mg/kg, não só regulou a glicemia em coelhos diabetizados com aloxana (ALO), mas também aumentou a atividade de enzimas do metabolismo da glicose, proporcionando uma melhor utilização desta substância (SHANMUGASUNDARAN et al. 1983). Em um segundo estudo, a administração oral das folhas pulverizadas de GS (500 mg/rato) por 10 dias preveniu significativamente a hiperglicemia induzida pela administração, via intravenosa, de nitrato de berílio (substância química que inibe a enzima hexoquinase) em ratos normais (PRAKASH; MATHUR; MATHUR, 1986).

Em trabalho recente, Galletto (2003) realizou vários experimentos, tanto agudos quanto crônicos, utilizando folhas secas pulverizadas de GS, nas doses de 30 ou 1000 mg/Kg (administração via intragástrica), em

ratos machos da linhagem Wistar, não diabéticos ou diabetizados com ALO. Foi demonstrado que o uso de GS não impediu a elevação da glicemia, trigliceridemia e lipídeos total sanguíneos durante uma refeição balanceada, em ratos não diabéticos. Em outro experimento, Galletto (2003) empregou a acarbose como droga padrão na investigação da ação da GS sobre a elevação da glicemia (ratos não diabéticos) promovida pela amilose e observou que a GS (30 mg/kg), agudamente, inibe a elevação da glicemia promovida pela administração do polissacarídeo, mas não com a mesma eficácia que a provocada pela acarbose. O resultado é reproduzido quando o carboidrato amilose foi substituído pela glicose. Estes resultados sugerem que a GS pode apresentar efeito anti-hiperglicemiante através da inibição da absorção da glicose, o que está de acordo com os dados obtidos por outros estudos empregando GS (HIRATA; ABE; IMOTO, 1992; SHIMIZU et al. 1997a). Entretanto, o efeito da GS descrito anteriormente desapareceu quando a dose de GS é elevada para 1000 mg/kg, sendo que a droga vegetal apresentou cerca de 8,5% de carboidratos não estruturais, interferindo na glicemia basal. Ainda no que se refere à absorção intestinal de glicose, existem estudos que descartam a possibilidade do ácido gimnêmico IV proporcionar inibição da absorção intestinal de carboidratos pela inibição da α -glicosidase; mesmo assim o uso do ácido gimnêmico IV poderia atuar como droga anti-hiperglicemiante (SUGIHARA et al. 2000).

Em contraste, outros pesquisadores (OKABAYASHI et al. 1990) demonstraram maior tolerância à glicose em ratos não-diabéticos empregando a fração GS4 e glicose, ambos na dose de 1000 mg/kg. Assim, entendemos que os diferentes resultados obtidos por Galletto (2003) deve-se ao fato de ter utilizado folhas pulverizadas, ao invés da fração GS4.

Em tratamento sub-crônico e crônico (2 e 4 semanas, respectivamente) com GS, em ratos não diabéticos e diabéticos, Galletto (2003) observou que os animais não alteraram o ganho de peso corpóreo, a ingestão diária de água e ração e os níveis séricos de glicose e de lipídeos. Por outro lado, apesar dos ratos diabéticos que receberam GS durante 2 semanas apresentarem uma redução na concentração sérica de triacilglicerol, esta diferença não é mantida ao final de 4 semanas de tratamento.

Contrapondo-se aos resultados do trabalho anterior, muitos estudos no qual se empregaram extratos e/ou frações de GS em tratamento crônico obtiveram redução significativa da glicemia (BASKARAN et al. 1990; OKABAYASHI et al. 1990; SHANMUGASUNDARAM et al. 1990b). Além disso, dois trabalhos com uso sub-agudo ou crônico, Prakash et al. (1986) e Shanmugasundaram et al. (1983) (respectivamente), demonstram melhora no perfil glicêmico de ratos com hiperglicemia induzida por ALO ou nitrato de berílio.

Silva et al. (2004) investigou a influência da GS, na dose de 500 mg/kg, na elevação da lipidemia após administração de gordura de origem animal em ratos machos Wistar. A gordura animal foi administrada na presença ou ausência da GS, sendo que a colesterolemia, a trigliceridemia e os lipídeos séricos não sofreram mudanças significativas em seus valores, após 30 minutos da administração da gordura.

Em outro experimento de Galletto (2003), agora testando o efeito da GS na absorção intestinal de lipídeos, observou que a GS não influenciou, de maneira significativa, os valores obtidos para o colesterol total, quando a utilizamos em conjunto com uma solução oleosa (SO). Entretanto, estes valores foram ligeiramente mais baixos quando comparados com os valores obtidos para a SO administrada isoladamente. Embora a elevação sérica do triacilglicerol e dos lipídeos totais tenha sido mais discreta no grupo que recebeu GS (refeição simulada no primeiro experimento de Galletto (2003), estes resultados são ofuscados pela nítida piora do perfil lipídico quando a GS é administrada associada ao óleo vegetal. De fato, para este discreto efeito, poderia ser dado pelo fato das saponinas formarem complexos com moléculas de colesterol, dificultando sua absorção intestinal (SCHENKEL; GOSMANN; ATHAYDE, 2003).

As saponinas, principais substâncias encontradas na GS, como já mencionado anteriormente, apresentam um comportamento anfifílico e capacidade de formar complexos com esteróides, proteínas e fosfolipídeos de membranas, que determinam um número variado de propriedades biológicas, incluindo a ação sobre membranas celulares, alterando sua permeabilidade e causando sua destruição (SCHENKEL; GOSMANN; ATHAYDE, 2003). Isso corrobora os resultados encontrados em literatura quando mencionamos trabalhos referentes à estimulação da secreção *in vitro* de insulina (PERSAUD et al. 1999).

O mecanismo desta ação hipocolesterolemiantes, segundo Schenkel et al. (2003), poderia ser explicado pelo aumento da excreção de colesterol, pela formação de complexos formados com as saponinas encontradas na GS, administrada oralmente, ou pelo aumento da eliminação fecal de ácidos biliares, conduzindo a uma maior utilização do colesterol para a síntese destas substâncias. O estudo realizado por Shigematsu et al. (2001b), anteriormente descrito, apóia esta teoria, uma vez que demonstra melhora do perfil lipídico (colesterol total e triacilglicerol) com aumento da excreção de esteróides e ácidos fecais em ratos tratados com um extrato de GS. Sugere-se ainda, que a formação de complexos entre saponinas e colesterol das membranas das células da mucosa intestinal levaria à esfoliação com perda da função e redução da área de absorção (JOHNSON et al. 1986; CHEEKE, 1996). Desta maneira, a GS poderia ser útil em dietas com o objetivo de reduzir os níveis de colesterol sérico.

Shigematsu et al. (2001a), em seu trabalho utilizou um extrato de GS (33 mg/kg) em ratos *Wistar* alimentados com dieta de alto ou baixo teor de gorduras durante 10 semanas. Os resultados obtidos não demonstraram alterações significativas no perfil lipídico plasmático, assim como nas funções hepática (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e bilirrubina total) e renal (creatinina), albumina sérica e hemograma, sugerindo uma segurança no uso da GS.

Tabela 1 – Principais referências citam a GS como provável planta com potencial antidiabético. *Todos os materiais utilizados, segundo tais referências, foram obtidos de folhas de GS.

Referências	Tipo de Estudo	Dose de GS	Material Utilizado*
Shanmugasundaram, 1983	Coelhos diabéticos com ALO	250 mg/kg	Folhas secas pulverizadas
Prakash, 1986	Ratos hiperglicêmicos induzidos com nitrato de berílio	500 mg/rato (2000 mg/kg)	Folhas secas pulverizadas
Shanmugasundaram, 1990a	Ratos não diabéticos ou diabéticos com STZ	20 mg/rato/dia (130-160 mg/kg)	Frações GS3 e GS4
Shanmugasundaran, 1990b	Humanos (DM tipo 2)	400 mg/dia	Fração GS4
Okabayashi, 1990	Ratos não diabéticos ou diabéticos com STZ	1000 mg/kg	Extrato aquoso

Baskaran, 1990	Humanos (DM tipo 1)	400 mg/dia	Fração GS4
Shimizu, 1997a	Ratos não diabéticos	6-50 mg/kg	Frações f1-f9 (a partir de extrato etanólico)
Chattopadhyay, 1998	Ratos hiperglicêmicos	500 mg/kg	Extrato alcoólico
Chattopadhyay, 1999	Ratos não diabéticos ou diabetizados com STZ	50, 100, 200 e 400 mg/kg	Extrato hidroalcoólico
Kar, 1999	Ratos não diabéticos	250 mg/kg	Extrato etanólico
Persaud, 1999	<i>in vitro</i> (cultura de células - pancreáticas)	Várias concentrações	Frações GS4, F2 e F43
Sugihara, 2000	Ratos diabéticos	60 mg/kg	Substâncias isoladas
Galletto, 2003	Ratos não diabéticos e diabetizados com ALO	30, 1000 mg/kg	Folhas secas pulverizadas

Observa-se desta maneira, que de fato há uma gama de trabalhos que demonstram posição a favor do uso da GS como produto antidiabético potencial, em várias espécies de animais de laboratório, inclusive em humanos. Porém o tipo de material extraído e preparado a partir das folhas da GS e usados nos experimentos, bem como as doses destes materiais, é demasiadamente variado, como se pode verificar na **Tabela 1**, que resume alguns dos principais trabalhos publicados em relação à GS.

Um aspecto que deve ser considerado em relação às plantas medicinais, refere-se aos processos de colheita, secagem, sazonalidade, estabilização e armazenamento, que influem fundamentalmente na qualidade do produto natural, podendo interferir nos resultados obtidos nos estudos pré-clínicos e clínicos (COSTA, 1994).

No que se refere ao tratamento do DM tipo 2, o uso de plantas medicinais para tratar esta doença aumentou muito nos últimos anos (DAY, 1998; GROVER et al. 2002; SHAPIRO; GONG, 2002). No entanto, estudos científicos que avaliam a eficácia destas plantas e sustentam o efeito antidiabético presumido estão ausentes ou requerem investigações científicas mais aprofundadas, o mesmo ocorrendo para tratamento das dislipidemias.

REFERÊNCIAS

BASKARAN, K. et al. Antidiabetic effect of the leaf extract from *Gymnema sylvestre* in insulin-dependent diabetes mellitus patients. **J Ethnopharmacol**, Limerick, v. 30, n. 3, p. 295-305, 1990.

BRUSTOLIN, A.; CORTEZ, D.A.G. Avaliação da atividade moluscicida da *Gymnema sylvestre* R. Br. (Asclepiadaceae). **Acta Scientiarum**, Maringá, vol. 22, no. 2, p. 605-608, 2000.

CHEEKE, P.R. Biological effects of feed and forage saponins and their impacts on animal production. In: WALLER, G.R.; YAMASAKI, K. (ed.) *Saponins used in Food and Agriculture*, New York, Plenum, p. 47-56, 1996.

CHATTOPADHYAY, R.R. Possible mechanism of antihyperglycemic effect of *Gymnema sylvestre* leaf extract, part 1. **Gen Pharmac**, Oxford, v. 31, n. 3, p. 495-496, 1998.

CHATTOPADHYAY, R.R. A comparative evaluation of some blood sugar lowering agents of plant origin. **J Ethnopharmacol**, Limerick, v. 67, n. 3, p. 367-372, 1999.

COSTA, A.F. As plantas medicinais: preparação e conservação. In: _____. *Farmacognosia*. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1994. v. 2.

DAVID, J.P.L.; DAVID, J.M. Plantas Mediciniais. Fármacos Derivados de Plantas. In: _____. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2002.

DAY, C. Traditional plant treatments for diabetes mellitus: pharmaceutical foods. **Br J Nutr**, Cambridge, v. 80, p. 5-6, 1998.

GALLETTO, R. Investigação do potencial antidiabético e hipolipemiante de cápsulas de folhas secas pulverizadas de *Gymnema*® em ratos não diabéticos ou portadores de diabetes induzidos por aloxana. 2003. 54 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual de Maringá.

GHOLAP, S.; KAR, A. Hypoglycaemic effects of some plant extracts are possibly mediated through inhibition in corticosteroid concentration. **Pharmazie**, Berlin, n. 59, v. 11, p. 876-8, 2004.

GROVER, J.K.; YADAV, S.; VATS, V. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. **J Ethnopharmacol**, Limerick, v. 81, n. 1, p. 81-100, 2002.

HIRATA, S.; ABE, T.; IMOTO, T. Effect of crude gymnemic acid on oral glucose tolerance test in human being. **J Yonago Med Assoc**, v. 43, p. 392-396, 1992.

JOHNSON, I.T. et al. Influence of saponins on gut permeability and active nutrient transport in vitro. **J Nutr**, Philadelphia, v. 116, p. 2270, 1996.

KAR, A.; CHOUDHARY, B.K.; BANDYOPADHYAY, N.G. Preliminary studies of the inorganic constituents of some indigenous hypoglycaemic herbs on oral glucose tolerance test. **J Ethnopharmacol**, Limerick, v. 64, p. 179-184, 1999.

OKABAYASHI, Y. et al. Effect of *Gymnema sylvestre*, R.Br. on glucose homeostasis in rats. **Diabetes Res Clin Pract**, Limerick, v. 9, n. 2, p. 143-148, 1990.

PERSAUD, S.J. et al. *Gymnema sylvestre* stimulates insulin release in vitro by increased membrane permeability. **J Endocrinol**, London, v. 163, n. 2, p. 207-212, 1999.

PITA, J.R. **História da farmácia**. Ed. Minerva, Coimbra, 1998.

PORCHEZHIAN, E.; DOBRIYAL, R.M. An overview on the advances of *Gymnema sylvestre*: chemistry, pharmacology and patents. **Pharmazie**, Berlin, v. 58, n. 1, p. 5-12, 2003.

PRAKASH, A.O.; MATHUR, S.; MATHUR, R. Effect of feeding *Gymnema sylvestre* leaves on glucose in beryllium nitrate treated rats. **J Endocrinol**, London, v. 18, n. 2, p. 143-146, 1986.

PREUSS, H.G. et al. Comparative effects of chromium, vanadium and *Gymnema sylvestre* on sugar-induced blood pressure elevations in SHR. **J Am Coll Nutr**, v. 17, n. 2, p. 116-123, 1998.

SATDIVE, R.K.; ABHILASH, P.; FULZELE, D.P. Antimicrobial activity of *Gymnema sylvestre* leaf extract. **Fitoterapia**, v. 74, n. 7/8, p. 699-701, 2003.

SAWABE, Y. et al. Inhibitory effects of pectic substances on activated hyaluronidase and histamine release from mast cells. **Biochim and Biophys Acta**, v. 1137, n. 3, p. 274-278, 1992.

SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G; ATHAYDE, M.L. Saponinas. In: SHENKEL, E.P. et al. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5. ed. Porto Alegre; Editora da Universidade–UFRGS, 2003.

SHANMUGASUNDARAM, K.R. et al. Enzyme changes and glucose utilisation in diabetic rabbits: the effect of *Gymnema sylvestre*, R.Br. **J Ethnopharmacol**, Limerick, v. 7, n. 2, p. 205-234, 1983.

SHANMUGASUNDARAM, E.R.B. et al. Possible regeneration of the islets of Langerhans in streptozotocin-diabetic rats given *Gymnema sylvestre* leaf extracts. **J Ethnopharmacol, Limerick**, v. 30, n. 3, p. 265-279, 1990a.

SHANMUGASUNDARAM, E.R.B. et al. Use of *Gymnema sylvestre* leaf extract in the control of blood glucose in insulin-dependent diabetes mellitus. **J Ethnopharmacol, Limerick**, v. 30, n. 3, p. 281-294, 1990b.

SHAPIRO, K.; GONG, W.C. Natural products used for diabetes. **J Am Pharm Assoc**, Washington/DC, v. 42, n. 2, p. 217-226, 2002.

SHIGEMATSU, N. et al. Effect of long term-administration with *Gymnema sylvestre* R. Br. on plasma and liver lipid in rats. **Biol Pharm Bull**, Tokyo, v. 24, n. 6, p. 643-649, 2001a.

SHIGEMATSU, N. et al. Effect of administration with the extract of *Gymnema sylvestre* R. Br. leaves on lipid metabolism in rats. **Biol Pharm Bull**, Tokyo, v. 24, n. 6, p. 713-717, 2001b.

SHIMIZU, K. et al. Suppression of glucose absorption by some fractions extracted from *Gymnema sylvestre* leaves. **J Vet Med Sci**, Tokyo, v. 59, n. 4, p. 245-251, 1997a.

SHIMIZU, K. et al. Suppression of glucose absorption by extracts from the leaves of *Gymnema inodorum*. **J Vet Med Sci**, Tokyo, v. 59, n. 9, p. 753-757, 1997b.

SILVA, E.R.S. et al. Efeito da *Gymnema sylvestre* na elevação da lipídemia após administração de gordura de origem animal em ratos wistar. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 26, n. 3, p. 365-67, 2004.

SUGIHARA, Y. et al. Antihyperglycemic effects of gymnemic acid IV, a compound derived from *Gymnema sylvestre* leaves in streptozotocin-diabetic mice. **J Asian Nat Prod Res**, London, v. 2, n. 4, p. 321-327, 2000.

SUTTISRI, R.; LEE, I. S.; KINGHORN, A.D. Plant-derived triterpenoid sweetness inhibitors. **J Ethnopharmacol**, Limerick, v 47, n. 1, p. 9-26, 1995.

TOMINAGA, M. et al. Effects of Seishin-renshi-in and *Gymnema sylvestre* on insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic rats. **Diabetes Res Clin Pract**, Limerick, v. 29, n. 1, p. 11-7, 1995.

WANG, L.F. et al. Inhibitory effect of gymnemic acid on intestinal absorption of oleic acid in rats. **Can J Physiol Pharmacol**, Ottawa, v. 76, n. 10, p. 1017-1023, 1998.

WILLIAMS, G.; PICKUP, J.C. History of diabetes. In:_____.
Textbook of Diabetes, vol 2, 2. ed. Oxford; Blackwell Science, 1999.

XIE, J.T. et al. Anti-diabetic effects of *Gymnema yunnanense* extract. **Pharmacol Res**, v. 47, n. , p. 323-329, 2003.

YOSHIKAWA, M. et al. Medicinal foodstuffs. IX. The inhibitors of glucose absorption from the leaves of *Gymnema sylvestre* R. Br. (*Asclepiadaceae*): structures of gymnemosides a and b. **Chem Pharm Bull**, Tokyo, vol. 45, no. 10, p. 1671-1676, 1997a.

YOSHIKAWA, M.; MURAKAMI, T.; MATSUDA, H. Medicinal foodstuffs. X. Structures of new triterpene glycosides, gymnemosides-c, -d, -e, and -f, from the leaves of *Gymnema sylvestre* R. Br.: influence of gymnema glycosides on glucose uptake in rat small intestinal fragments. **Chem Pharm Bull**, Tokyo, vol. 45, no. 12, p. 2034-2038, 1997b.

