

Efeito da *Gymnema sylvestre* na elevação da lipidemia após administração de gordura de origem animal em ratos wistar

Elizete Rosa dos Santos Silva¹, Roberto Barbosa Bazotte², Marcio dos Santos Vasconcelos¹ e Márcia Regina Batista^{1*}

¹Departamento de Ciências Morfofisiológicas, ²Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5.790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil. *autor para correspondência: mrbatista@uem.br

RESUMO. Neste trabalho investigamos a influência da *Gymnema sylvestre* (Gs) na elevação da lipidemia após administração de gordura de origem animal em ratos machos Wistar (230g-250g). Os animais, em jejum por 22 horas, foram divididos em 5 grupos que receberam via intragástrica às 8h os seguintes tratamentos: 1) 2mL de gordura suína Batavo®/kg de peso corpóreo (GSB); 2) GSB + 500mg/kg de peso corpóreo de Gs (Gs 500mg); 3) GSB + 1g/kg de peso corpóreo de Gs (Gs 1g); 4) Gs 500mg; 5) Gs 1g. Os animais foram sacrificados 30min após a administração destas substâncias. Não observamos diferenças significativas na concentração sérica de lipídeos totais, triglicerídeos e colesterol total nos ratos que receberam GSB na ausência ou presença de Gs 500mg ou Gs 1g. Portanto, nossos resultados sugerem que a Gs não afeta a absorção intestinal de lipídeos.

Palavras-chave: *Gymnema sylvestre*, absorção de lipídeos, ratos Wistar.

ABSTRACT. The influence of *Gymnema sylvestre* on the elevation of blood levels of lipids after administration of animal fat in male wistar rats. The aim of the present experiment was to investigate the influence of *Gymnema sylvestre* (Gs) on the elevation of blood levels of lipids after administration of animal fat in male Wistar rats (230–250g). The animals, which were fasted for 22h, were separated in five groups that received (8:00 a.m) intragastric administration of: 1) 2ml of pork fat Batavo® /kg of body weight (PFB); 2) PFB+500mg/kg of Gs body weight (Gs 500mg); 3) PFB + 1g/kg of Gs body weight (Gs 1g); 4) Gs 500mg; 5) Gs 1g. The animals were sacrificed 30min after the administration of these substances. No significant differences were verified in the serum concentration of total lipids, triglycerides and cholesterol in the animals, which received PFB in the presence or absence of Gs 500mg or Gs 1g. Therefore, the results showed that Gs could not affect the intestinal absorption of lipids.

Key words: *Gymnema sylvestre*, lipids absorption, wistar rats.

Introdução

Gymnema sylvestre (Gs) é uma planta da família Asclepiadacea conhecida como *mesharingi*, sendo popularmente chamada de *gurnar* (Sahu *et al.*, 1996). É uma planta tropical que cresce nas florestas da Índia e, nesse país, tem sido usada há mais de 2000 anos no tratamento do Diabetes mellitus (DM). Este uso popular foi parcialmente comprovado em estudos realizados em humanos e animais de laboratório (Baskaran *et al.*, 1990; Shanmugasundaran *et al.*, 1990; Chattopadhyay, 1999).

Desde 1887, muitos investigadores têm tentado isolar o princípio ativo das folhas da Gs. Estudos de Kurihara (1969) identificaram o ácido gimnêmico como sendo o principal componente. Em 1992, Liu *et al.* isolaram cinco princípios ativos no estado puro, a partir de uma extração com água quente das folhas de

Gs. Estes compostos foram denominados de ácido gimnêmico I, IV, V, VIII e IX, e eram constituídos por uma mistura de glicosídeos de triterpeno.

O ácido gimnêmico foi caracterizado como o principal constituinte e vem sendo utilizado em estudos na inibição da absorção intestinal de glicose em humanos e animais, principalmente em ratos diabéticos (Khare *et al.*, 1983; Baskaran *et al.*, 1990).

Estudos de Hirata *et al.*, em 1992, sugeriram que a inibição da absorção intestinal de glicose pelo ácido gimnêmico era devido a uma inibição do transportador de glicose dependente de sódio, embora o exato mecanismo ainda seja desconhecido.

Outros estudos mostraram elevação da permeabilidade da membrana das ilhotas de Langerhans com conseqüente liberação de insulina (Persaud *et al.*, 1999). Além disso, durante a suplementação de pacientes diabéticos tipo 2 com ácido

gimnêmico IV, verificou-se elevação da insulinemia, redução da glicemia e hemoglobina glicada e também nas doses dos medicamentos antidiabéticos utilizados por estes pacientes. Entre eles, 5 pacientes conseguiram controlar a glicemia apenas com a suplementação do ácido gimnêmico IV, sendo sugerido a ocorrência de uma regeneração das células beta (Baskaran *et al.*, 1990).

Baseando-se no fato do ácido gimnêmico estar influenciando a absorção intestinal da glicose, Terasawa *et al.* (1994) sugeriram que o ácido gimnêmico também poderia afetar a absorção intestinal de lipídeos. Diferente, porém, dos estudos relativos à absorção de glicose, praticamente não há estudos relacionados à possibilidade da *Gs* afetar a absorção de lipídeos. Para alcançar este propósito, este trabalho teve como objetivo investigar a influência da *Gs* na elevação da lipidemia (concentração sérica de lipídios totais, colesterol total e triglicerídeos), após administração de gordura de origem animal, em ratos da linhagem Wistar.

Material e métodos

Ratos machos Wistar pesando entre 230g e 250g foram mantidos em gaiolas individuais com água e ração *ad libitum*, a 23°C e ciclo claro/escuro de 12/12 horas até a véspera do experimento.

Utilizou-se *Gs* do laboratório Herbarium e gordura suína Batavo® (GSB). Como a gordura animal se encontrava sólida à temperatura ambiente, a mesma foi convertida na forma líquida por meio de aquecimento em banho maria, imediatamente antes da administração.

No horário do experimento, os animais se encontravam em jejum de 22h quando foram divididos em 5 grupos de 6 animais que receberam via intragástrica às 8h os seguintes tratamentos: 1. 2mL de gordura suína Batavo®/kg de peso corporal (GSB); 2. GSB + 500mg/kg de peso corporal de *Gs* (*Gs* 500mg); 3. GSB + 1g/kg de peso corporal de *Gs* (*Gs* 1g); 4. *Gs* 500mg; 5. *Gs* 1g.

Os animais foram sacrificados por decapitação (para a coleta de sangue) 30min após o tratamento acima descrito. Esse intervalo de tempo foi baseado em um protocolo prévio que demonstrou um significativo incremento de lipidemia para este período de tempo pós-administração intragástrica de GSB (resultados não apresentados). A partir do sangue coletado, foram realizadas avaliações da concentração sérica de lipídeos totais, colesterol total e triglicerídeos.

As análises estatísticas foram realizadas pelo programa Graph Pad Prism, versão 2.0, onde foram calculadas as médias $\pm$ EPM (erro padrão da média) de todos os dados, e, também, as análises de variância com valor de $p < 0,05$.

Resultados

A elevação da concentração sérica de lipídeos totais (Figura 1), colesterol total (Figura 2) e triglicerídeos (Figura 3) após administração de GSB não foi afetada pela administração concomitante de *Gs*.

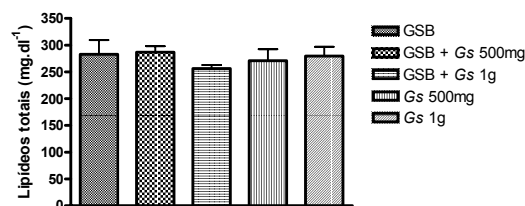


Figura 1. Efeito da *Gymnema sylvestre* (*Gs*) na concentração sérica de lipídeos totais. Animais que receberam 30 minutos antes do experimento: 2mL de gordura suína Batavo®/kg de peso corporal (GSB); GSB + 500mg/kg de peso corporal de *Gs* (*Gs* 500mg); GSB + 1g/kg de peso corporal de *Gs* (*Gs* 1g); *Gs* 500mg ou *Gs* 1g. Os dados obtidos são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média de 6 animais por grupo.

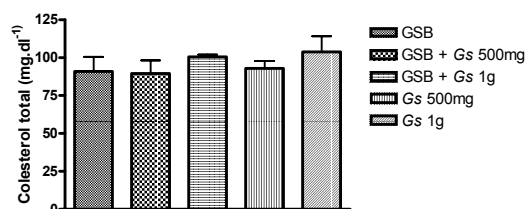


Figura 2. Efeito da *Gymnema sylvestre* (*Gs*) na concentração sérica de colesterol total. Animais que receberam 30 minutos antes do experimento: 2mL de gordura suína Batavo®/kg de peso corporal (GSB); GSB + 500mg/kg de peso corporal de *Gs* (*Gs* 500mg); GSB + 1g/kg de peso corporal de *Gs* (*Gs* 1g); *Gs* 500mg ou *Gs* 1g. Os dados obtidos são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média de 6 animais por grupo.

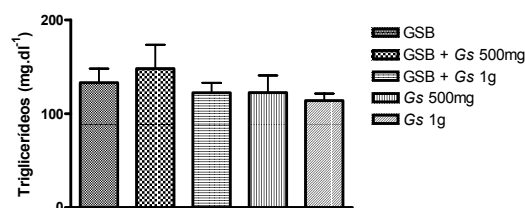


Figura 3. Efeito da *Gymnema sylvestre* (*Gs*) na concentração sérica de triglicerídeos. Animais que receberam 30 minutos antes do experimento: 2mL de gordura suína Batavo®/kg de peso corporal (GSB); GSB + 500mg/kg de peso corporal de *Gs* (*Gs* 500mg); GSB + 1g/kg de peso corporal de *Gs* (*Gs* 1g); *Gs* 500mg ou *Gs* 1g. Os dados obtidos são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média de 6 animais por grupo.

Discussão

Alguns estudos têm demonstrado que a *Gs* afeta a absorção intestinal de glicose (Khare *et al.*, 1983; Baskaran *et al.*, 1990). Os resultados destes estudos demonstraram que a *Gs* atua em nível intestinal,

alterando a absorção de glicose e a insulinemia. Chattopadhyay (1998), empregando extrato de folhas de Gs, observou-se que não houve alteração do glicogênio hepático de ratos normais. Em ratos hiperglicêmicos, porém, o extrato diminuiu significativamente o glicogênio hepático, efeito este intensificado pela administração de insulina. De acordo com estes resultados, o ácido gymnêmico IV em doses de 3mg/kg, 4mg/kg e 13,4mg/kg reduziu a glicemia em animais diabetizados por estreptozotocina (Sugihara *et al.*, 2000).

Por outro lado, a possibilidade da Gs inibir a absorção de lipídeos é menos conhecida, conforme Terasawa *et al.* (1994). Por exemplo, Shigematsu *et al.* (2001) verificaram que a administração de Gs por longos períodos não reduziu o colesterol plasmático. Em contraste, Nakamura *et al.* (1999) demonstraram que doses de 0,05g/kg a 1,0g/kg do ácido gymnêmico aumentam a excreção fecal de colesterol e ácidos biliares. De acordo com estes resultados Wang *et al.* (1998) verificaram que o ácido gymnêmico inibe a absorção intestinal do ácido oléico em ratos, sendo este efeito dependente da dose e reversível.

Entretanto, em contraste com estes estudos, nossos resultados sugerem que a Gs não interfere na absorção intestinal de lipídeos, considerando que a elevação da concentração sérica de lipídeos totais (Figura 1), colesterol total (Figura 2) e triglicerídeos (Figura 3), após administração de GSB, não foi afetada pela administração concomitante de Gs.

A diferença entre os nossos resultados e os obtidos anteriormente, por exemplo, por Nakamura *et al.* (1999) e Wang *et al.* (1998), pode ser explicada pelo fato de que estes autores empregaram ácido gymnêmico enquanto que neste trabalho empregamos pó de folhas secas consumidas pela nossa população.

Assim, podemos concluir que o efeito do ácido gymnêmico sobre a absorção de lipídeos não se estende para as preparações comerciais consumidas por nossa população. De acordo com esta sugestão, observamos recentemente ausência de efeito antidiabético e hipolipidemiante desta mesma preparação comercial de Gs em ratos diabéticos e não diabéticos (Galletto *et al.* 2004).

Referências

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

CHATTOPADHYAY, R. R. Possible mechanism of antihyperglycemic effect of *Gymnema sylvestre* leaf extract,

part I. *Gen. Pharmacol.*, New York, 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.*, Oxon, v. 67, n. 3, p. 367-372, 1999.

GALETTTO, R., et al. Absence of antidiabetic and hypolipidemic effect of *Gymnema sylvestre* in non-diabetic and alloxan-diabetic rats. *Braz. Arch. Biol. Tecnol.*, Curitiba, v. 47, p. 545-551, 2004.

HIRATA, S., et al. Effects of crude gymnemic acid on the oral glucose tolerance test in human being. *J. Yonago Med. Assoc.*, Yonago - Shi, v. 30, p. 392-396, 1992.

KHARE, A. K., et al. Hypoglycemic activity of indigenous drug (*Gymnema sylvestre* "gurmar") in normal and diabetic persons Indian. *J. Physiol. Pharmacol.*, Cracow, v. 27, p. 257-258, 1983.

KURIHARA, Y. Antisweet activity of gymnemic acid A₁ and its derivatives. *Life Sci.*, New York, v. 8, n. 9, p. 537-543, 1969.

LIU, H. M., et al. Isolation and structure elucidation of gymnemic acids, antisweet principles of *Gymnema sylvestre*. *Chem. Pharm. Bull.*, Tokyo, v. 40, n. 6, p. 1366-1375, 1992.

NAKAMURA, Y., et al. Fecal steroid excretion is increased in rats by oral administration of gymnemic acids contained in *Gymnema sylvestre* leaves. *J. Nutr.*, Bethesda, v. 129, n. 6, p.1214-1222, 1999.

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

SAHU N. P., et al. Triterpenoid saponins from *Gymnema sylvestre*. *Phytochemistry*, Oxon, v. 41, n. 4, p. 1181-1185, 1996.

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

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, 2001.

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

TERASAWA, H., et al. Effects of long- term administration of *Gymnema sylvestre* watery-extract on variations of body weight, plasma glucose, serum triglyceride, total cholesterol and insulin in Wistar fatty rats. *Yonago Acta Med.*, Tottoriken, v. 37, p. 117- 127, 1994.

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 & 11, p.1017-1023, 1998.

Received on July 08, 2003.

Accepted on August 25, 2004.