

# Extrato etanólico das folhas de *Raphanus sativus* L. var. oleifera Metzg (nabo forrageiro): efeitos anti-hiperglicêmico, antidislipidêmico e antioxidante em ratos com Diabetes Mellitus tipo 1

Ethanol extract from the leaves of *Raphanus sativus* L. var. oleifera Metzg (nabo forrageiro): effects antihyperglycemic, anti-dyslipidemic and antioxidant in type 1 diabetic rats

DOI 10.17648/2446-4775.2019.654

Silva, Amanda Basílio<sup>1</sup>; Lopes, Gabriela Dias Siqueira<sup>1</sup>; Neves, Thamiris Vilas Boas<sup>1</sup>; Barros, Gérsika Bitencourt Santos<sup>1</sup>; Reis, Luís Felipe Cunha dos<sup>2</sup>; Salles, Bruno Cesar Correia<sup>3</sup>; Cerdeira, Cláudio Daniel<sup>1,4</sup>; Moraes, Gabriel de Oliveira Isac<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Faculdade de Medicina, Rodovia 179, Km 0, s/n, Trevo, CEP: 37130-000, Alfenas, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de Alfenas-UNIFAL, Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, CEP: 37130-000, Alfenas, MG, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Faculdade de Biomedicina, Rodovia 179, Km 0, CEP: 37132-440, Alfenas, MG, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade Federal de Alfenas-UNIFAL, Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) Departamento de Bioquímica (DBq), Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Prédio E, Sala 207 C, CEP: 37130-000, Alfenas, MG, Brasil.

<sup>5</sup>Universidade Federal de Alfenas-UNIFAL, Instituto de Química, Laboratório de Ressonância Magnética, Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, CEP: 37130-000, Alfenas, MG, Brasil.

\*Correspondência: [daniel.cerdeira.84@gmail.com](mailto:daniel.cerdeira.84@gmail.com)

## Resumo

Diabetes Mellitus (DM) ainda representa um sério problema de saúde pública, carente de novas alternativas terapêuticas. Plantas estão entre as possíveis fontes de novos compostos com ação anti-hiperglicêmica ou servindo como fitoterápicos. Neste estudo, avaliou-se o efeito anti-hiperglicêmico do extrato etanólico das folhas de *Raphanus sativus* (nabo forrageiro) administrado por gavagem (dose oral de 300 mg/kg/dia) em ratos Wistar com DM tipo 1 induzido por aloxana, durante 90 dias. A efetividade deste tratamento em prevenir danos oxidativos hepáticos (avaliação de oxidação proteica), e ação sobre outros biomarcadores das funções hepática, renal e do perfil lipídico também foram avaliados. Após três meses de tratamento, os ratos diabéticos tratados com *R. sativus* tiveram uma marcante diminuição na glicemia de jejum, comparados aos ratos diabéticos não tratados ( $p < 0,05$ ). Além disso, este tratamento preveniu tanto a oxidação proteica no fígado como o aumento dos níveis de triglicérides sérico ( $p < 0,05$ ). Portanto, demonstrou-se um marcante efeito anti-hiperglicêmico de *R. sativus* (a uma baixa dose) e as extensivas

ações em prevenir típicas complicações do DM, tais como os danos oxidativos e dislipidemia, demonstrando que esta planta apresenta um potencial terapêutico.

**Palavras-chave:** Danos oxidativos, Dislipidemia, Plantas.

## Abstract

Diabetes mellitus (DM) is still a serious public health problem, lacking new therapeutic alternatives. Plants are among the possible sources of new compounds with ant hyperglycemic activity or they serve as herbal medicines. In this study, we evaluated the ant hyperglycemic effect of the ethanolic extract from the leaves of *Raphanus sativus* ("nabo forrageiro"), administered by gavage (at an oral dose of 300 mg/kg/day for 90 days) to Wistar rats with alloxan-induced type 1 DM. The effectiveness of this treatment in preventing hepatic oxidative damage (evaluation of protein oxidation), as well as its action on biomarkers of hepatic and renal functions, and lipid profile, were also evaluated. Ninety days after treatments, *R. sativus*-treated diabetic rats had an outstanding decrease in fasting glycemia, compared to untreated diabetic rats ( $p < 0.05$ ). Moreover, this treatment prevented both protein oxidation in the liver and an increase in serum triglyceride levels ( $p < 0.05$ ). Therefore, we demonstrated a marked ant hyperglycemic effect of *R. sativus* (at a low dose) and its extensive actions in preventing typical DM complications, such as oxidative damage and dyslipidemia, demonstrating that this plant presents a therapeutic potential.

**Keywords:** Oxidative damage, Dyslipidemia, Plants.

---

## Introdução

Diabetes mellitus (DM) é um grupo de doenças endócrinas e metabólicas, marcadamente caracterizadas por alterações no metabolismo da glicose. Atualmente, o DM ainda permanece como um sério problema de saúde pública, sendo mundialmente associado a altas taxas de morbimortalidade. Entre as complicações relacionadas ao DM, a dislipidemia e as alterações que envolvem danos oxidativo renais e hepáticos são notórias, agravando as condições dos afetados e aumentando as taxas de mortalidade<sup>(1,2)</sup>.

Diante do exposto, além da instituição de hábitos de vida saudáveis para o paciente com DM, incluindo uma alimentação adequada e a prática regular de exercícios físicos, novas alternativas terapêuticas que possam controlar a glicemia e paralelamente prevenir as complicações associadas à doença são essenciais. Estas alternativas podem ser pesquisadas em fontes naturais, como as de origem vegetal, que são uma notória fonte de fitoterápicos e/ou de novos compostos na busca por terapias medicamentosas mais efetivas e seguras<sup>(2-4)</sup>.

Dentre estas fontes vegetais, *Raphanus sativus* L. var. oleifera Metzg (família Brassicaceae) é popularmente conhecida no Brasil como "nabo forrageiro", uma planta distribuída ao longo do Brasil e no mundo, com amplo uso na medicina popular e culinária. Diversas bioatividades são descritas para *R. sativus*, principalmente para suas folhas e raiz, incluindo as antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana, além do extrato da folha apresentar ausência de toxicidade aguda em camundongos<sup>(5)</sup>. Portanto, este estudo avaliou a atividade anti-hiperglicêmica do extrato etanólico das folhas de *R. sativus* e, a associada efetividade em prevenir danos oxidativos hepáticos, bem como a ação desta planta sobre outros biomarcadores das funções hepática, renal e do perfil lipídico.

## Material e métodos

### Aspectos éticos

Todos os experimentos envolvendo animais foram conduzidos de acordo com as recomendações do “*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*”<sup>(6)</sup>. Este estudo foi previamente aprovado pelo comitê de ética institucional sobre o uso de animais (Parecer Nº 28A/2015). Este estudo não envolve qualquer espécie ameaçada de extinção e/ou protegida e nenhuma permissão específica foi requerida quanto ao uso do material vegetal.

### Coleta e identificação do material vegetal

As folhas de *R. sativus* foram coletadas na comunidade de Bárbaras, Alfenas/MG, Brasil (21°27'10"S 45°56'43"W). A identificação taxonômica do material vegetal foi realizada no herbário UALF da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), onde uma amostra foi depositada (#2279).

### Preparo do extrato etanólico das folhas de *R. sativus*

As folhas de *R. sativus* foram arranjadas em camadas e submetidas à secagem em estufa com circulação de ar a 45°C até a completa secagem (quando o peso constante de 10 g foi alcançado) e pulverizadas em moinho de facas. O extrato etanólico foi obtido através do método de maceração. Após o intumescimento de 500 g do pó das folhas com o líquido extrator (álcool: água 7:3 v/v) durante 30 minutos, fora do percolado, mais extrator (álcool 70%) foi empacotado com a mistura. O empacotamento foi feito de uma forma mais homogênea possível, evitando a formação de bolhas ou buracos no conteúdo alocado dentro. O álcool 70% foi gradualmente adicionado até cobrir o pó e a mistura foi deixada por 21 dias em maceração, com agitação diária. Após esta etapa, a mistura foi submetida ao processo de rota-*evaporação* sob uma pressão reduzida (500 mmHg) e temperatura de 50°C para concentrar o extrato (remoção do álcool) e, finalmente, liofilizada para completa remoção da água. O extrato seco obtido foi apropriadamente armazenado e, quando do uso, solubilizado em água destilada para administração por gavagem aos animais.

## Parte experimental

### Animais

Foram utilizados 45 ratos Wistar (*Rattus norvegicus*), machos, adultos (6–9 semanas), com peso corporal inicial variando entre 250-300 g, fornecidas pelo Biotério da Unifenas/Alfenas. Os animais foram submetidos a um período de aclimação por 10 dias, alojados em gaiolas coletivas (três animais por gaiola), em temperatura controlada (25 ± 1°C) em um ambiente com ciclo claro/escuro de 12 h, recebendo alimentação específica para espécie (ração comercial) e água potável *ad libitum*.

### Indução de DM tipo 1

Para indução do DM tipo 1, resumidamente, os animais foram previamente mantidos em jejum por 12 horas, com água fornecida *ad libitum*. A seguir, os animais receberam uma dose única (130 mg/kg de peso) de uma solução de aloxana monoidratada (Sigma-Aldrich Inc, St Louis, MO, USA), via intraperitoneal. Uma hora e meia após a injeção, a alimentação foi reintroduzida aos animais. Após 7 dias, foi realizada a

pesagem e determinação da glicemia capilar de cada animal. Aqueles animais que obtiveram e sustentaram uma glicemia superior a 250 mg/dl foram considerados diabéticos<sup>(7)</sup>.

### Desenho experimental

Ratos sem DM (saudáveis) não tratados foram usados como controle, conforme demonstrado no grupo 1 da **TABELA 1**. Após indução do DM tipo 1, como acima descrito, os ratos diabéticos foram mantidos com dieta padrão e água *ad libitum*, e divididos em mais dois grupos experimentais (**TABELA 1**), um não tratado e outro tratado com uma dose oral de 300 mg/kg/dia do extrato etanólico das folhas de *R. sativus*, administrado pelo processo de gavagem, durante 90 dias. Os consumos de água e ração, bem como o acompanhamento do peso dos ratos, foram avaliados neste intervalo.

**TABELA 1:** Detalhamento dos grupos experimentais utilizados no presente estudo.

	Grupo experimental	Nº inicial de animais/ Nº final de animais	Injeção administrada/ Indução do DM (Sim/Não)	Dieta	Tempo de Tratamento/ Tipo de Tratamento
1	Ratos sem DM	15/10	Salina/Não	Padrão*	90 dias/Placebo
2	Ratos diabéticos	15/5	Aloxana (130 mg/kg) /Sim	Padrão	90 dias/Placebo
3	Ratos diabéticos + Extrato	15/10	Aloxana (130 mg/kg) /Sim	Padrão	90 dias/Extrato (300 mg/kg/dia)

Legenda: \*Ração comercial + água *ad libitum*

### Obtenção das amostras biológicas

Após os três meses de tratamento, os animais foram mantidos em jejum por 12 horas e, em seguida anestesiados usando Isoflurano a 5% e o sangue foi coletado por punção cardíaca. Para obtenção do soro, as amostras de sangue coletadas em tubos siliconizados (sem aditivo) foram centrifugadas a 1500 g por 10 minutos, em temperatura ambiente, e o soro foi separado, sendo imediatamente utilizado para a determinação da glicemia de jejum, da função renal, da função hepática e do perfil lipídico. Em seguida, os animais foram submetidos à eutanásia e o fígado retirado. Para o preparo do homogeneizado de fígado, o órgão foi homogeneizado a 4 °C em tampão fosfato (PBS, pH 7,2) 0,1 M na proporção 5 mL/g de órgão. O homogeneizado foi centrifugado a 3000 g, por 10 min a 4 °C, sendo posteriormente utilizado o sobrenadante<sup>(8)</sup>.

### Avaliação da glicemia de jejum, do colesterol total e frações, de creatinina e AST

As concentrações de glicose, triglicerídeos, colesterol total e frações (lipoproteína de alta densidade [HDL]) foram determinados no soro por método enzimático colorimétrico de ponto final. Os níveis séricos de creatinina foram determinados pelo método de Jaffé modificado utilizando um kit adquirido comercialmente, cujo procedimento de medição foi calibrado com o material de referência SRM 914 do *National Institute of Standards and Technology* (NIST), tornando os resultados rastreáveis ao método definitivo (espectrometria de massas com diluição isotópica). As concentrações da enzima aspartato aminotransferase (AST) foram determinadas no soro, por método cinético UV<sup>(9)</sup>.

### Determinação de carbonilação proteica

Para a determinação das proteínas carboniladas, o ensaio espectrofotométrico com 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) foi utilizado, baseado na reação do DNPH com as proteínas carboniladas<sup>(10,11)</sup>. Neste ensaio, 500

$\mu\text{L}$  das alíquotas do homogeneizado de fígado em PBS mais 500  $\mu\text{L}$  da solução de DNPH (10  $\mu\text{M}$ ) foram incubadas por 1 h, com gotejamento de 500  $\mu\text{L}$  da solução de ácido tricloroacético (TCA, 20%), até a precipitação completa. 500  $\mu\text{L}$  da solução Etanol/Acetato de Etila foram, em seguida, adicionados à mistura e, esta foi então centrifugada a 600g por 10 minutos. Ao *pellet* resultante foi adicionado novamente 500  $\mu\text{L}$  da solução Etanol/Acetato de Etila e foi feita uma nova centrifugação (600 g, 10 minutos). Finalmente, o *pellet* foi dissolvido com 1000  $\mu\text{L}$  de Guanidina 6M. A taxa da variação na absorbância foi medida espectrofotometricamente a 370 nm. Para comparação, a concentração proteica total foi determinada pelo método de Bradford (utilizando-se albumina sérica bovina (BSA) como padrão da curva de calibração) e os resultados expressos em nmol proteínas carb./ mg proteínas totais<sup>(12)</sup>.

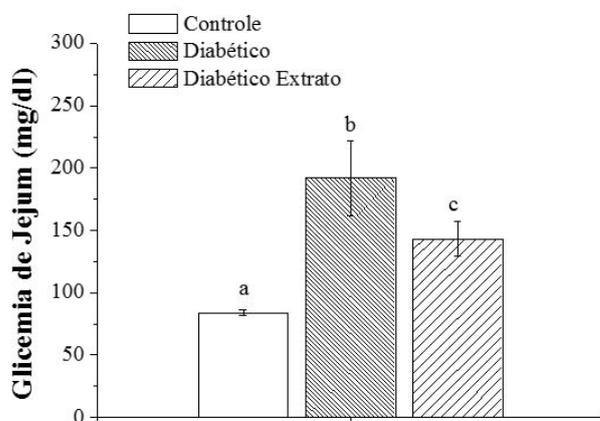
### Análises dos dados

Os resultados representam a média  $\pm$  desvio padrão (DP) de, no mínimo, três experimentos independentes, realizados em triplicata. Análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey para comparações múltiplas das médias foram realizadas usando o software BioEstat (Versão 5.0, Belém, Pará, Brasil, 2007). As médias foram consideradas significativamente diferentes com valores de  $p < 0,05$  ( $\alpha = 0,05$ ).

## Resultados e Discussão

Neste estudo, verificou-se a princípio, o efeito anti-hiperglicêmico do extrato etanólico das folhas de *R. sativus* em ratos com DM tipo 1 (**FIGURA 1**). Após 90 dias de tratamento, tempo necessário para o marcante aparecimento das complicações do DM não controlado (hiperglicemia não controlada), houve uma significativa ( $p < 0,05$ ) diminuição na glicemia de jejum em animais que receberam uma dose diária de 300 mg/kg deste extrato, durante este intervalo de tempo. Em recente estudo<sup>(5)</sup> demonstrou-se que *R. sativus* apresenta um perfil fitoquímico com marcante presença de flavonoides (rutina, quercetina e kaempferol), uma possível ação regenerativa das células  $\beta$  do pâncreas exercida por estes antioxidantes, bem como a promoção de um estímulo para a secreção de insulina podem ser inferidas<sup>(13-15)</sup>. Outra possível explicação, seria a ação de antioxidantes e/ou outros compostos presentes em *R. sativus* favorecendo a captação de glicose pelas células alvo, independente das concentrações séricas de insulina<sup>(16)</sup>.

**FIGURA 1.** Efeito anti-hiperglicêmico do extrato etanólico das folhas de *R. sativus* (300 mg/kg/dia) em ratos com DM tipo 1.



Legenda: Os dados representam a média  $\pm$  DP de, no mínimo, três aferições independentes, realizadas em triplicata. As letras diferentes acima da coluna indicam que as médias foram significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ), de acordo com o teste de Tukey a 5% de significância ( $\alpha=0,05$ ).

Com relação ao peso dos animais, ratos saudáveis apresentaram, em média, maior peso, como visto na **TABELA 2**, não havendo diferenças significativas entre os grupos de ratos diabéticos e aqueles diabéticos tratados com *R. sativus*. Isto demonstra que o tratamento com o extrato desta planta não influenciou o peso dos animais, apesar de promover um marcante efeito anti-hiperglicêmico. O consumo de ração também não foi influenciado pelo tratamento com *R. sativus*, sendo que houve apenas um significativo menor consumo no grupo de ratos não diabéticos. O consumo de água foi significativamente diferente entre os três grupos avaliados. A literatura tem demonstrado que tais variáveis podem ser influenciadas pelas alterações induzidas pelo DM<sup>(17)</sup>.

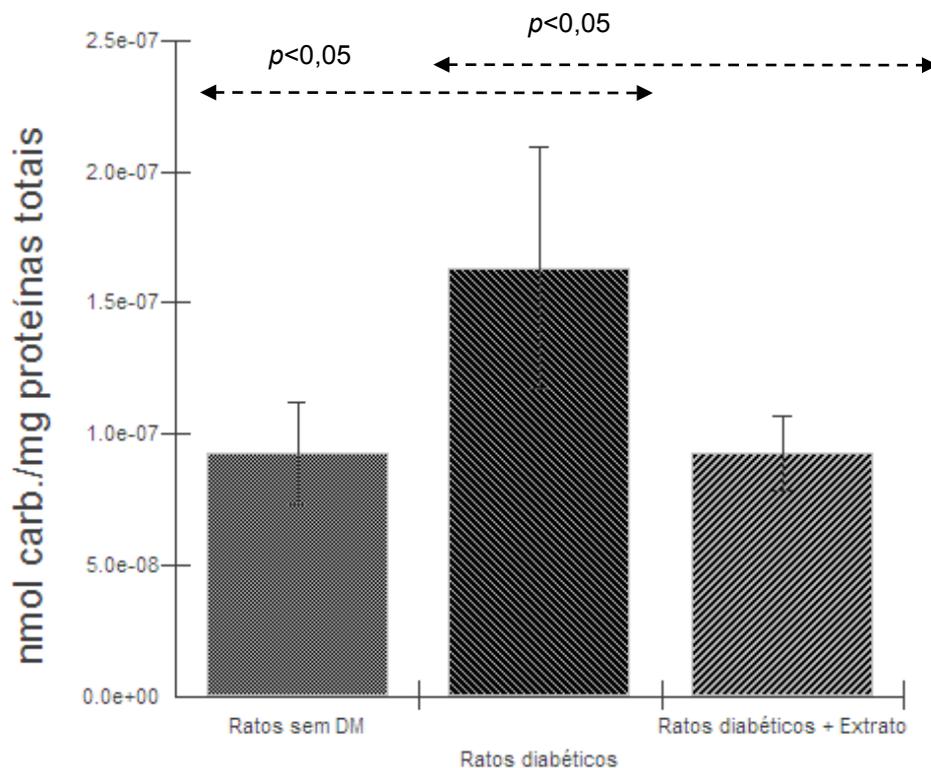
**TABELA 2:** Efeito do extrato etanólico das folhas de *R. sativus* (300 mg/kg/dia) sobre o peso dos ratos, e relação entre os consumos de água e ração nos grupos experimentais durante os 90 dias de tratamento.

	Ratos sem DM	Ratos diabéticos	Ratos diabéticos + Extrato (300 mg/kg/dia)
Peso (g)	321,23±23,11 <sup>a</sup>	277,7±56,9 <sup>b</sup>	256,6±51,8 <sup>b</sup>
Consumo de ração (g)*	16,17±1,91 <sup>a</sup>	29,46±4,47 <sup>b</sup>	27,53±3,33 <sup>b</sup>
Consumo de água (ml)**	53,34±8,15 <sup>a</sup>	145,6±16,2 <sup>b</sup>	127,12±16,61 <sup>c</sup>

Legenda: Os dados representam a média ± DP de até 10 ratos por grupo experimental, avaliados em 16 diferentes dias. Médias seguidas de letras diferentes na mesma linha foram significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ) de acordo com o teste de Tukey a 5% de significância ( $\alpha=0,05$ ). \*O consumo de ração para um rato adulto saudável varia de aproximadamente 15-30 g, mas a polifagia em ratos com DM pode aumentar estes valores; \*\*A polidipsia pode ser notória em ratos com DM.

No DM tipo 1 não controlado, a hiperglicemia pode induzir um quadro de estresse oxidativo, que é considerado uma das grandes complicações crônicas da doença, sendo gerado através do acúmulo de espécies reativas do oxigênio (EROs) de origem mitocondrial, em vários tipos de células, e/ou via o *burst* oxidativo de fagócitos, o que pode levar a danos oxidativos em vários órgãos, principalmente os rins e fígado. Uma maneira fidedigna de avaliar tais danos é através da mensuração de proteínas carboniladas, que são biomarcadores de oxidação proteica<sup>(2,18,19)</sup>. De acordo com estudos<sup>(20)</sup>, produtos avançados de oxidação proteica podem ser, também, formados na interação de EROs com proteínas plasmáticas. Como aqui observado, ratos com DM não tratados apresentaram uma marcante oxidação proteica no fígado após 90 dias, ao passo que tais danos foram prevenidos/atenuados nos ratos com DM que receberam por gavagem 300 mg/kg/dia de *R. sativus* (**FIGURA 2**). Outros danos oxidativos, como a oxidação proteica nos rins e a peroxidação lipídica no fígado e rins<sup>(10)</sup> não foram significativos ( $p > 0,05$ ) em ratos com DM comparados aos saudáveis (Dados não mostrados).

**FIGURA 2:** Prevenção da oxidação proteica no fígado promovida pelo extrato etanólico das folhas de *R. sativus* (300 mg/kg/dia) após 90 dias de tratamento dos ratos com DM tipo 1.



Legenda: Os dados representam a média  $\pm$  DP de, no mínimo, três experimentos independentes realizados em triplicata.  $p < 0,05$  (diferenças significativas) de acordo com o teste de Tukey a 5% de significância ( $\alpha=0,05$ ). A administração por gavagem de *R. sativus* (300 mg/dia) aos ratos diabéticos, durante 90 dias, preveniu a oxidação proteica no fígado.

A dislipidemia é uma complicação frequente no DM tipo 1 não controlado e pode também estar relacionado aos hábitos de vida dos afetados<sup>(21,22)</sup>, sendo que atenuar mais esta complicação crônica é um grande desafio durante o tratamento do DM. Neste estudo, observou-se um aumento de triglicérides nos ratos com DM, ao passo que o tratamento oral por três meses com o extrato de *R. sativus* promoveu um significativo efeito preventivo sobre tal aumento (**TABELA 3**). Não houve influência do tratamento com *R. sativus*, na dose usada (300 mg/kg/dia), sobre os níveis de colesterol total nos ratos com DM.

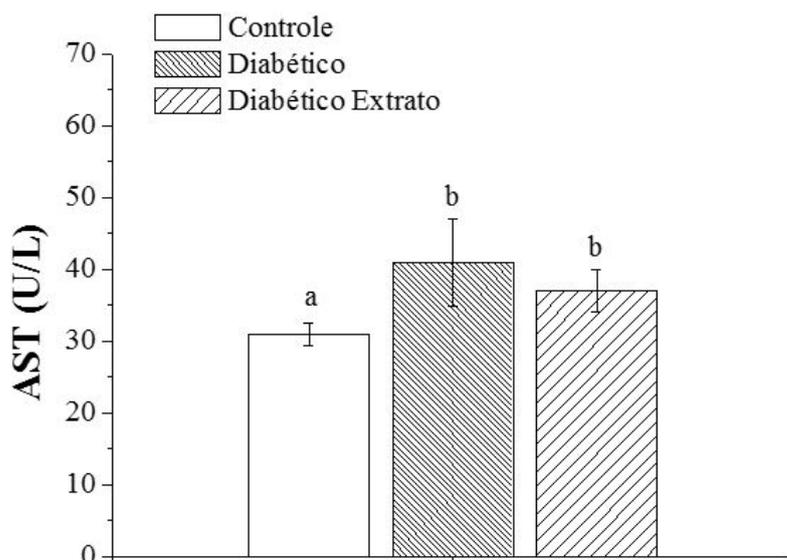
**TABELA 3:** Efeito do extrato etanólico das folhas de *R. sativus* (300 mg/kg/dia) sobre o perfil lipídico de ratos com DM tipo 1, após três meses de tratamento.

Grupos	Triglicerídeos (mg/dl)	Colesterol Total (mg/dl)	HDL colesterol (mg/dl)
Ratos sem DM	56,5 $\pm$ 2,12 <sup>a</sup>	49,6 $\pm$ 3,48 <sup>a</sup>	48,3 $\pm$ 2,84 <sup>a</sup>
Ratos diabéticos	70,2 $\pm$ 5,85 <sup>b</sup>	68,7 $\pm$ 3,13 <sup>b</sup>	61,4 $\pm$ 7,25 <sup>b</sup>
Ratos diabéticos + Extrato (300 mg/kg/dia)	57,3 $\pm$ 6,14 <sup>a</sup>	61,5 $\pm$ 3,25 <sup>b</sup>	60,8 $\pm$ 3,06 <sup>b</sup>

Legenda: Os dados representam a média  $\pm$  DP de, no mínimo, três experimentos independentes realizados em triplicata. Médias seguidas de letras diferentes na mesma coluna foram significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ) de acordo com o teste de Tukey a 5% de significância ( $\alpha=0,05$ ).

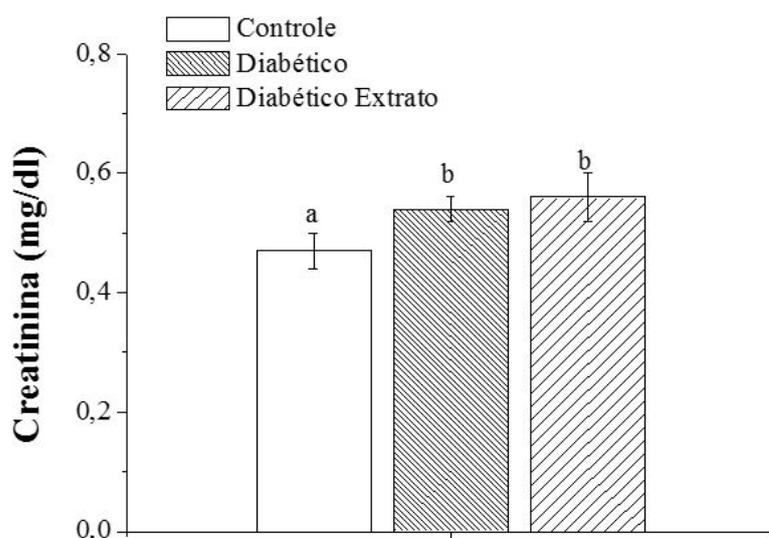
Disfunções e danos hepáticos (como exemplo, as alterações dos níveis de AST) e renais (níveis de creatinina) em pacientes com DM tipo 1 não controlado também são complicações comuns, advindas de diferentes danos a estes órgãos induzidos pela hiperglicemia. Aqui são demonstradas tais alterações (**FIGURAS 3 e 4**), mas o tratamento com *R. sativus* não promoveu uma melhora em estabilizar os níveis normais destes biomarcadores.

**FIGURA 3:** Efeito do extrato etanólico das folhas de *R. sativus* (300 mg/kg/dia) sobre os níveis séricos de AST em ratos com DM tipo 1.



Legenda: As letras diferentes acima da coluna indicam que as médias foram significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ), de acordo com o teste de Tukey a 5% de significância ( $\alpha=0,05$ ).

**FIGURA 4:** Efeito do extrato etanólico das folhas de *R. sativus* (300 mg/kg/dia) sobre os níveis séricos de creatinina em ratos com DM tipo 1.



Legenda: As letras diferentes acima da coluna indicam que as médias foram significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ), de acordo com o teste de Tukey a 5% de significância ( $\alpha=0,05$ ).

Os efeitos positivos do extrato etanólico das folhas de *R. sativus* em controlar o DM tipo 1 e suas complicações, como aqui observados em ratos Wistar, são também notórios, visto que a dose administrada oralmente, para a promoção de tais efeitos (300 mg/kg/dia), é destacada em prévios estudos como não tóxica, conforme evidências<sup>(5)</sup>, de que uma dose diária de 5 g/Kg/dia de *R. sativus* administrada durante 7 dias não induz toxicidade aguda em camundongos. Ainda, o amplo uso desta planta na medicina popular e culinária é destacado. Como sugestões, são essenciais outros estudos que possam investigar o potencial terapêutico de fitoterápicos desta planta e/ou o isolamento de compostos que apresentem efeitos sobre o DM, através de um fracionamento bioquímico, com estabelecimento dos mecanismos subjacentes e um foco maior sobre a segurança quanto ao uso em humanos.

## Conclusão

Neste estudo preliminar, usando um modelo experimental de ratos com DM tipo 1, demonstrou-se um marcante efeito anti-hiperglicêmico do extrato etanólico das folhas de *R. sativus* e as extensivas ações em prevenir típicas complicações do DM, tais como os danos oxidativos e dislipidemia, com uma dose de 300 mg/kg/dia. Estes dados preliminares indicam um potencial terapêutico de *R. sativus* que deve ser mais detalhadamente investigado em outros modelos experimentais, visando elucidar os efeitos sobre as funções hepática e renal e sobre os marcadores lipídicos e de glicêmica, além de análises histopatológicas que possam adicionalmente corroborar nossos achados.

## Agradecimentos

Programa de Bolsas de Iniciação Científica-PROBIC/UNIFENAS.

## Referências

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. 2011; 34(Suplement 1): S62-9. ISSN: 1935-5548. [\[CrossRef\]](#).
2. Silva AR, Cerdeira CD, Brito AR, Salles BCC, Revazi GF, Moraes GOI, et al. Green banana pasta diet prevents oxidative damage in liver and kidney and improves biochemical parameters in type 1 diabetic rats. **Arch Endocrinol Metab**. 2016; 60(4): 355-66. ISSN: 2359-4292. [\[CrossRef\]](#).
3. Martins DM. Exercício físico no controle do diabetes mellitus. Guarulhos, 145p. SP: Phorte e editora, 2000.
4. Adewoye EO, Taiwo VO, Olayioye FA. Anti-oxidant and anti-hyperglycemic activities of *Musa sapientum* root extracts in alloxan-induced diabetic rats. **Afr J Med Med Sci**. 2009; 38(2): 109-117. ISSN: 0002-0028. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#).
5. Paula BF, Reis LFC, Cerdeira CD, Mattedi LC, Veloso CC, Silva MA, et al. Pharmacological evaluation of the anti-inflammatory and antinociceptive effects of the hydroethanolic extract of the leaves of *Raphanus sativus* (L.) var. oleifera metzg in mice. **J Pharm Biol**. 2016; 6(1): 27-33. ISSN: 2249-7560.
6. National Institutes of Health [NIH], Washington DC: The National Academy Press, 2011.

7. Lerco MM, Spadella CT, Machado JLM, Schellini SA, Padovani CR. Experimental alloxan diabetes-induced: a model for clinical and laboratory studies in rats. **Acta Cir Bras**. 2003; 18(2): 132-42. ISSN: 1678-2674. [[CrossRef](#)].
8. Jones B, Roberts PJ, Faubion WA, Kominami E, Gores GJ. Cystatin A expression reduces bile salt-induced apoptosis in a rat hepatoma cell line. **Am J Physiol**. 1998; 275: G723–G730. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
9. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia: W.B. **Saunders Company**, 1917p.1999. ISBN-13: 978-0721656106.
10. Winterbourn CC, Gutteridge JM, Halliwell B. Doxorubicin-dependent lipid peroxidation at low partial pressures of O<sub>2</sub>. **J Free Rad Biol Med**. 1981; 2: 1119-1122. ISSN: 0748-5514. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
11. Punchard NA, Kelly FJ. IRL Press at Oxford University Press, Ed. 168, 1996.
12. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal Biochem**. 1976; 72: 248–254. [[CrossRef](#)].
13. Kamalakkannan N, Prince PSM. Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**. 2006; 98(1): 97-103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
14. Kappel VD, Cazarolli LH, Pereira DF, Postal BG, Madoglio FA, Buss ZS, et al. Beneficial effects of banana leaves (*Musa x paradisiaca*) on glucose homeostasis: multiple sites of action. **Braz J Pharmac**. 2013; 23(4): 706-715. [[CrossRef](#)].
15. Liu D, Zhen W, Yang Z, Carter JD, Si H, Reynolds KA. Genistein acutely stimulates insulin secretion in pancreatic  $\beta$ -cells through a cAMP-dependent protein kinase pathway. **Diab**. 2006; 55(4): 1043-50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
16. Alpert E, Altman H, Totary H, Gruzman A, Barnea D, Barash V, et al. 4-Hydroxy tempol-induced impairment of mitochondrial function and augmentation of glucose transport in vascular endothelial and smooth muscle cells. **Biochem Pharmacol**. 2004; 67(10): 1985–1995. ISSN: 0006-2952. [[CrossRef](#)].
17. Harkness SE, Wagner JE. **Biologia e clínica de coelhos roedores**. São Paulo: Livraria Roca, 1993. 238p.
18. Omori K, Ohira T, Uchida Y, Carter JD, Si H, Reynolds KA. Priming of neutrophil oxidative burst in diabetes requires preassembly of the NADPH oxidase. **J Leukoc Biol**. 2008; 84(1): 292-301. [[CrossRef](#)].
19. Reis JS, Veloso CA, Mattos RT, Purish S, Nogueira-Machado JA. Oxidative Stress: a Review on Metabolic Signaling in Type 1 Diabetes. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2008; 52(7): 1096-1105. ISSN: 1677-9487. [[CrossRef](#)].
20. Tiwari BK, Pandey KB, Abidi AB, Rizvi SI. Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus. **J Biom**. 2013; Article ID 378790: 1-8. [[CrossRef](#)].

21. Zimmet ZP. Obesity, hypertension, carbohydrate disorders and risk of chronic diseases. **Med J Aust.** 1986; 145: 256-62. [[Link](#)].

22. Kaplan NM. The Deadly Quartet. **Arch Intern Med.** 1989; 149: 1514-20. [[CrossRef](#)].

---

**Histórico do artigo | Submissão:** 28/01/2018 | **Aceite:** 20/05/2018 | **Publicação:** 05/04/2019.

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Como citar este artigo:** Silva AB, Lopes GDS, Neves TVB, Barros GBS, Reis LFC, Salles BCC, et al. Extrato etanólico das folhas de *Raphanus sativus* L. var. oleifera Metzg (nabo forrageiro): efeitos anti-hiperglicêmico, antilipídêmico e antioxidante em ratos com Diabetes Mellitus tipo 1. **Revista Fitos.** Rio de Janeiro. 2019; 13(1): 38-48. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/654>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

