BANABA LEAF

(LAGERSTROEMIA SPECIOSA EXTRACT)

1% COROSOLIC ACID

PROMOTOR NÍVEIS SAUDÁVEIS DE INSULINA

ATIVIDADE ANTI-OBESIDADE

COADJUVANTE NO TRATAMENTO DO CÂNCER

PHD COMÉRCIO IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA
RUA ESTEVÃO BAIÃO, 748 – CAMPO BELO – SÃO PAULO – SP – BRASIL – ZIP CODE 04624-002
CNPJ. 55.717.565/0001-86 – IE. 111.477.560.111 – MS ANVISA AFE 1.08.597-3
WWW.PHDIMPORT.COM.BR – TEL. (55) 11 - 5542.4000 - (55) 11 – 5542.9000

BANABA LEAF

(LAGERSTROEMIA SPECIOSA EXTRACT)

1% COROSOLIC ACID

NOME CIENTÍFICO: *Lagerstroemia speciosa L*

NOME COMUM: Banaba

FAMÍLIA: Lythraceae

DOSAGEM USUAL: 250 mg, 1 a 2 vezes ao dia.

1) INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes

Diabetes é uma doença amplamente e seriamente reconhecida como uma das principais causas de morte e incapacidade no mundo. O Diabetes, muitas vezes leva a doenças cardíacas, ganho de peso, cegueira, derrame, insuficiência renal, amputações e lesões nervosas. Atualmente, existem diversos tipos de drogas antidiabéticas prescritas para diminuir os níveis de açúcar no sangue e para retardar o desenvolvimento do Diabetes. No entanto, estas drogas causam vários efeitos adversos, tais como insuficiência cardíaca, hipoglicemia, insuficiência renal e ganho de peso. Devido aos vários efeitos colaterais relatados ao longo dos anos, muitos cientistas têm procurado drogas que venham substituir os antidiabéticos orais. [1],[2],[3],[4],[5],[6]

Tipos de Drogas Antidiabéticas:

Sulfunilureias

Podem causar hipoglicemia. A maioria dos pacientes se tornam resistentes a estes medicamentos ao longo do tempo, e pode exigir ajustes de dose ou até mesmo o uso de insulina.

Inibidores da Alfa-Glicosidase

Geralmente são bem tolerados e não causam hipoglicemia. Seus efeitos adversos mais comuns são problemas gastrointestinais, incluindo flatulência, diarréia e dor abdominal.

Tiazolidinedionas

Geralmente são bem toleradas, mas eles são estruturalmente relacionada com a troglitazona – causadora de problemas na função hepática. Pesquisas demonstraram que depois de 1 a 16 meses de terapia com pioglitazona e rosiglitazona, alguns pacientes desenvolveram edema grave e sinais de insuficiência cardíaca congestiva.

1.2 *Lagerstroemia speciosa L*

Planta cultivada no Sudeste Asiático, Índia e Filipinas.

É um árvore de médio porte , podendo chegar a 20 m de altura. Seu tronco e galhos possuem cascas lisas e escamosas. Suas folhas são caducifólias, ovais a elípticas com 8-15 cm de comprimento e 3-7 cm de largura, com ápice agudo. As flores são produzidas em panículas eretas com 20-40 cm de comprimento e cada flor com seis pétalas que variam da coloração branca ao roxo com 2-3,5 cm de comprimento.

Seu principal ingrediente químico ativo, é um composto triterpênico pentacíclico chamado ácido corosólico. [7],[8],[9],[10]

1.3 Ácido Corosólico

Substância extraída da *Lagerstroemia speciosa.* Existem estudos científicos *in vitro* e estudos experimentais em animais (ratos), particularmente devido à sua influência sobre o açúcar no sangue, podendo assim ter uma influência sobre o

diabetes. É encontrado em muitas plantas, particularmente Banaba, mas também na casca de amêndoa, *Weigela subsessilis*, *Perilla frutescens*, *Campsis grandiflora* e outras ervas. É um triterpeno pentacíclico e inibe a fosforilase glicogênio. [11]

1.4 Mecanismo de Ação Banaba Extract:

A) Inibidores de Alfa-Glicosidase e Alfa-Amilase

Ácido Corosólico, componente ativo do Banaba Extract demonstrou ter atividade contra alfa-glicosidase e contribui para atividade inibidora de alfa-amilase 26, 38 Ao inibir a ação enzimáticas da alfa-glucosidase e a alfa-amilase, as moléculas de carboidratos não sofrem degradação, dessa forma elas não são absorvidas e são enviados diretamente ao intestino para serem eliminados pelas fezes, sendo uma alternativa segura para diabéticos que precisam diminuir as taxas de glicose no sangue e também para auxiliar nas dietas de emagrecimento. [17]

B) Ativação GLUT4

GLUT4 atua nas células musculares e de gordura, principais locais de reserva da glicose, ele é o responsável pelo metabolismo de glicose na célula. Exerce um papel fundamental na regulagem da concentração de glicose no sangue, visto que o Diabetes tipo 2 é desencadeado por deficiências na cadeia de processos celulares que envolvem o GLUT4, cuja ação é estimulada pela insulina. Banaba Extract induz a translocação do GLUT4 para a membrana plasmática, aumentando assim a captação de glicose. [18], [19]

C) Regulação da Frutose-2,6-bifosfato

A frutose-2 ,6-bifosfato (F-2 ,6-BP) desempenha um papel crítico na produção de glucose hepática, regulando a gliconeogênese e glicólise no fígado. Ácido corosólico aumentou a produção de F-2 ,6-BP, juntamente com uma diminuição dos níveis intracelulares de AMPc, tanto na presença como na ausência de forscolina em hepatócitos isolados, estimulando a glicólise e inibindo a gliconeogênese. [20],[21]

D) Facilitadores do Transporte de Glicose

Banaba Extract possui como constituinte químico principal o ácido corosólico, mas também apresenta alguns tipos de elagitaninos como Flosin B, Lagertroemin e Reginin A que demonstraram através de estudos sua atividade como transportadores de glicose ou seja "insulin-like".[22],[23]

2) ESTUDOS CIENTÍFICOS

2.1 Efeito do ácido corosólico sobre os níveis plasmáticos de glicose

Pesquisadores japoneses realizaram estudo duplo-cego cruzado com 31 indivíduos, onde foram administrados por via oral cápsulas contendo 10 mg de ácido corosólico (CRA) ou placebo, 5 minutos antes do teste de tolerância realizado com 75 g de glicose oral (TOTG).

Dezenove indivíduos apresentavam diabetes, sete apresentavam intolerância a glicose, um encontrava-se em glicemia de jejum, e quatro apresentavam tolerância normal à glicose de acordo com os critérios da OMS de 1998.

Resultados: não houve diferenças significativas nos níveis de glicose no plasma, antes e 30 minutos após a administração. Indivíduos tratados com CRA apresentaram menores níveis de glicose a partir de 60 minutos até 120 minutos e alcançaram significância estatística em 90 minutos.

Conclusão: evidenciou-se que o ácido corosólico (CRA) possui efeito redutor sobre os níveis plasmáticos de glicose *in vivo* em seres humanos. [12]

2.2 Efeitos antidiabéticos do ácido corosólico em camundongos diabéticos do tipo KK-Ay.

Pesquisadores japoneses realizaram estudos em camundongos portadores de Diabetes tipo 2 para evidenciar os efeitos antidiabéticos do ácido corosólico (CA). Após dose única oral de 2 mg/Kg, houve redução dos níves de glicose sanguínea, níveis plasmáticos de insulina e também houve redução da glicose sanguínea no teste de resistência insulínica.

Conclusão: estes resultados suportam a hipótese de que o CA melhora o metabolismo da glicose, reduzindo a resistência à insulina. Portanto CA pode ser útil para o tratamento de diabetes do tipo 2. [13]

2.3 Efeito do ácido corosólico na dieta rica em colesterol e esteatose hepática em camundongos KK-Ay diabéticos.

Pesquisadores japoneses realizaram estudo para evidenciar os efeitos do ácido corosólico (CA) na dieta rica em colesterol e na esteatose hepática em camundongos do tipo KK-Ay. Foram preparadas 2 tipos de dieta rica em colesterol:

Dieta 1: com 0,023% de CA

Deita 2: sem 0,023% de CA

Camundongos KK-Ay foram divididos em 3 grupos e alimentados com uma dieta normal (controle), com a dieta 1 (CA-camundongo) ou dieta 2 (HC-camundongo) durante 10 semanas. CA inibiu no grupo (CA-camundongo) o nível médio de colesterol no sangue em 32% (P <0,05) e o teor de colesterol no fígado em 46% (P <0,05) em comparação com o grupo controle e (HC-camundongo) após 10 semanas do início do consumo alimentar. Agudamente, CA inibiu o nível de colesterol arterial média 4 h após a administração de um cocktail de alta colesterol em um ensaio de colesterol de carga-por via oral, em comparação com a de ratinhos de controlo (P <0,05). Estes resultados sugerem que a CA tem alguns efeitos directos sobre o processo de absorção do colesterol no intestino delgado. CA pode inibir a actividade de colesterol aciltransferase, que actua na re-esterificação do colesterol no intestino delgado, na diabetes do tipo 2. [14]

2.4 Ácido corosólico inibe a proliferação celular de glioblastoma por ativação da supressão de transdutor de sinal e ativador de transcrição-3 e do fator nuclear-kappa B em células tumorais e associados a tumores macrófagos

Tumores macrófagos de fenótipo M2 promovem a proliferação do tumor e estão associados com um mau prognóstico em pacientes com glioblastoma.
Neste estudo, o ácido corosólico inibiu significativamente a expressão de CD163 - um dos marcadores de fenótipo de macrófagos M2, e também suprimiu a secreção de IL-10 - uma das citocinas anti-inflamatórias preferencialmente produzidos por macrófagos M2, sugerindo a supressão da polarização de macrófagos M2. Além disso, o ácido corosólico inibiu a proliferação de células de glioblastoma e U373 e T98G, e a ativação de transdutor de sinal e ativador de transcrição -3 (STAT3) e fator nuclear-kappa B (NF-kB) em ambos os macrófagos humanos e células de glioblastoma.
Conclusão: estes resultados indicam que o ácido corosólico suprime a polarização M2 de macrófagos e proliferação de células de tumor por inibição tanto STAT3 e ativação de NF-kB e portanto, o ácido corosólico pode ser considerado como um tratamento coadjuvante em potencial para a prevenção e tratamento de tumores. [15]

2.5 Atividade Anti-obesidade dos extratos de *Lagerstroemia speciosa L.* em estudo com camundongos fêmeas obesas do tipo KK-Ay.

Neste estudo, camundongos fêmea do tipo KK-Ay que estavam apresentando um ganho de peso corporal considerável foram utilizadas para evidenciar os efeitos anti-obesidade do extrato de banaba.

Camundongos fêmeas do tipo KK-Ay foram alimentadas com uma dieta controle e uma dieta teste contendo 5% de um extrato de banaba por 12 semanas. Nenhum grupo apresentou as alterações na ingesta da dieta durante o período experimental. Ganho de peso e tecido adiposo parametrial foram reduzidos significativamente no grupo de dieta com banaba. Os níveis de glicose no sangue não foram suprimidos no grupo dieta banaba, mas hemoglobina A1C encontrou-se suprimida no final da experiência. Ausência de efeitos sobre os lípidos séricos foram observados, mas o extrato de ratos alimentados com banaba mostrou diminuição significativa (65%) no nível de lipídeos hepáticos totais. Esta diminuição foi devido a uma redução na acumulação de triglicerídeos. Estes resultados sugerem que banaba exerceu um efeito benéfico sobre camundongos fêmeas obesas do tipo KK-Ay. [16]

3) REFERÊNCIAS:

1. Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'; *Obes Rev.* 2000;2:57–91

2. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106:473–81.

3. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001;414:799–806

4. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature.* 2000;404:635–43.

5. Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature.* 2001;414:821–7

6. Zhang B, Moller DE. New approaches in the treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Chem Biol.* 2000;4:461–7

7. Flora of Pakistan: *Lagerstroemia speciosa*

8. Huxley, A., ed. (1992). *New RHS Dictionary of Gardening* 3: 10.

9. P. Campagna. Farmaci vegetali. Minerva Medica ed. Torino 2008

10. Philippine Institute of Traditional and Alternative Health Care

11. Murakami C, Myoga K, Kasai R, Ohtani K, Kurokawa T, Ishibashi S, et al. Screening of plant constituents for effect on glucose transport activity in Ehrlich Ascites tumor cells. *Chem Pharm Bull.* 1993;41(12):2129–31

12. Fukushima M, Matsuyama F, Ueda N, Egawa K, Takemoto J, Kajimoto Y, et al. Effect of corosolic acid on postchallenge plasma glucose levels. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;73:174–7.

13. Miura T, Ueda N, Yamada K, Fukushima M, Ishida T, Kaneko T, et al. Antidiabetic effects of corosolic acid in KK-Ay diabetic mice. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(3):585–7.

14. Takagi S, Miura T, Ishihara E, Ishida T, Chinzei Y." Effect of corosolic acid on dietary hypercholesterolemia and hepatic steatosis in KK-Ay diabetic mice." Biomed Res. 2010 Aug;31(4):213-8.

15. Fujiwara Y, Komohara Y, Ikeda T, Takeya M; "Corosolic acid inhibits glioblastoma cell proliferation by suppressing the activation of signal transducer and activator of transcription-3 and nuclear factor-kappa B in tumor cells and tumor-associated macrophages."; Cancer Sci. 2011 Jan;102 (1):206-11.

16. Suzuki Y, Unno T, Ushitani M, Hayashi K, Kakuda T. Antiobesity activity of extracts from Lagerstroemia speciosa L. leaves on female KK-Ay mice. *J Nutr Sci Vitaminol.* 1999;45(6):791–5.

17.Suzuki Y, Hayashi K, Sakane I, Kakuda T (2001) Effect and mode of action of banaba (Lagerstroemia speciosa L) leaf extracts on postprandial blood glucose in rats. J Japan Soc Nutr Food Sci 54, 131-137

18. .Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F (2004) Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 dia-betes. Diabetes 53, 294-305.

19. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Rizza RA, Coenen-Schimke JM, Nair KS (2003) Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. Diabe-tes 52, 1888-1896.

20. Miura T, Itoh Y, Kaneko T, Ueda N, Ishida T, Fuku-shima M, Matsuyama F, Seino Y (2004) Corosolic acid induces GLUT4 translocation in genetically type 2 dia-betic mice. Biol Pharm Bull 27, 1103-1105.

21. Yamada K, Hosokawa M, Fujimoto S, Fujiwara H, Fu-jita Y, Harada N, Yamada C, Fukushima M, Ueda N, Kaneko T, Matsuyama F, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N (2008) Effect of corosolic acid on gluconeogenesis in rat liver. Diabetes Res Clin Pract 80, 48-55.

22. Murakami C, Myoga K, Kasai R, Ohtani K, Kurokawa T, Ishibashi S, Dayrit F, Padolina WG, Yamasaki K (1993) Screening of plant constituents for effect on glucose transport activity in Ehrlich ascites tumour cells. Chem Pharm Bull 41, 2129-2131.

23. Hayashi T, Maruyama H, Kasai R, Hattori K, Takasuga S, Hazeki O, Yamasaki K, Tanaka T (2002) Ellagitan-nins from Laegerstromia speciosa as activators of glucose transport in fat cells. Planta Med 68, 173-175.