JOÃO LEONEL JOSÉ

"ANÁLISE DOS EFEITOS DAS DIFERENTES FRAÇÕES DO PAROTIN SOBRE A HIPERGLICEMIA DE RATOS DIABÉTICOS EXPERIMENTAIS".

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, para o Concurso de Habilitação à Docência Livre na Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica do Departamento de Ciências Fisiológicas.

P I R A C I C A B A

1 9 8 7

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

1150054550
FOP
UNICAMP J772a

JOÃO LEONEL JOSÉ

"ANÁLISE DOS EFEITOS DAS DIFERENTES FRAÇÕES DO PAROTIN SOBRE A HIPERGLICEMIA DE RATOS DIABÉTICOS EXPERIMENTAIS".

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, para o Concurso de Habilitação à Docência Livre na Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica do Departamento de Ciências Fisiológicas.

P I R A C I C A B A
1 9 8 7

À memória de meu Pai,

Muita Saudade

À minha mãe, que, com amor e sacrifícios, me ensinou a lutar por ideais dignos;

A minha esposa Neyde, que, com o seu entusiasmo e carinho vencemos todas as dificuldades surgidas;

A meus filhos, Sandra Márcia e Lucas, os mais importantes frutos do meu futuro.

Aos Professores Doutores:

Décio Teixeira
Alcides Guimarães
que sem os seus estímulos, colaboração e amizade, bem fincadas na terra, eu não teria concluído este trabalho de Tese.

Aos Professores Doutores:

Samir Tufic Arbex;
Amado Leonísio de Azevedo;
Maria de Lourdes G. da Gama;
José Ranali;
Thales Rocha de Mattos Filho
Eduardo Dias de Andrade;
Jonas Vaz de Arruda;
companheiros de trabalho, convívio e amizade, minha gratidão.

AGRADEÇO

ao Prof. Dr. Antonio Carlos Neder, pela lealdade companheirismo e dedicação;

ao Prof. Dr. Simonides Consani, Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela desinteressada colaboração;

ao Prof. Dr. Jaime Aparecido Cury, pelas sugestões e uso do laboratório;

ao Prof. Dr. Roberto Simionato de Moraes, pela programação e orientação estatística;

aos Funcionários do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Srs. Carlos A. A. Feliciano e Ulisses de Oliveira Martins, pela colaboração técnica e Sta. Suzete Regina de Barros Tobias, pela dedicação e presteza nos serviços datilográficos;

ao Prof. Dr. Fausto Berzin que sempre me incentivou na minha formação profissional;

ao Masaaki Yamamoto, Ph. D. Manager, Pharmaceutical and manufaturing Technology of the Teikoku Hormone MFG. Co., Ltda., pelo fornecimento do Parotin.

ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Pinheiro, pelas sugestões e fornecimento das frações do Parotin.

C O N T E Ú D O

CAPÍTULO I

1- INTRODUÇÃO 1

CAPÍTULO II

2- PROPOSIÇÃO 6

CAPÍTULO III

3- REVISTA DA LITERATURA 8

3.1- Glândulas Salivares - Princípios Ativos 8

3.2- Relação entre Glândulas Salivares e Pâncreas 10

3.3- Diabetes Experimentais 13

CAPÍTULO IV

4- MATERIAL E MÉTODOS 16

4.1- Constituição dos Grupos Experimentais 16

4.2- Indução de Ratos Diabéticos e seu Tratamento 19

4.3- Fracionamento do Parotin 19

4.4- Dosagens Glicêmicas 20

4.5- Tratamento Estatístico 21

CAPÍTULO V

5- RESULTADOS 25

CAPÍTULO VI

6- DISCUSSÃO 47

CAPÍTULO VII

7- CONCLUSÕES 56

CAPÍTULO VIII

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 58

CAPÍTULO IX

9- RESUMO 72

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

1- INTRODUÇÃO

A interrelação das atividades entre as glândulas salivares e o pâncreas, mais objetivamente ligado ao contrôle da glicemia, tem sido amplamente estudada por numerosos pesquizadores (FERRANNINI (1911); FARRONI (1911); GOLJANITZKI (1924); MANSFELD & SZIRTES (1928); SEELIG (1928); De TAKATS (1930); HIKI (1930 a 1934); AUNAP (1931); ROSENFELD (1933); OGATA (1934); FERRETI (1936); DOBREFF (1936); BIRNKRANT (1941); BIRNKRANT & SHAPIRO (1942).

Todavia, após a cristalização do Parotin (ITO & MIZUTANI (1952), bem como os conhecimentos das suas propriedades fisico-química, despertaram a atenção de outros pesquizadores, no intento de estudarem as suas eventuais atividades biológicas.

Desse modo, também relacionado ao metabolismo de carbohidratos, AONUMA & YOSHIMURA (1954), observaram em coelhos, após a administração do Parotin, uma diminuição dos níveis séricos de fosfato e piruvato.

TADOKORO et alii (1955) notou que o Parotin aumentava a curva de tolerância à glicose de cães após a injestão de glicose.

Os trabalhos GODLOWSKI E CALANDRA (1960), GODLOWSKI (1968) e GODLOWSKI, GAZDA & WITHERS (1971), mostraram a importância das glândulas submandibulares e sublinguais frente a sensibilidade da insulina e na tolerância à glicose, postulando que estas glândulas salivares produzem um fator inibidor da insulina, pois em animais sialoadenectomiza

dos há um significante aumento da sensibilidade à insulina e uma marcada diminuição de tolerância à glicose. Extratos das glândulas, fracionadas e dializadas, injetadas endovenosamente causavam inibição da ação insulínica em sêres humanos.

HALMOS & SMOMOGYI (1962) realçaram um sinergismo entre pâncreas e glândulas salivares, comprovando a presença de uma hipertrofia compensadora das parótidas ao curso da hipofunções das ilhotas de Langerhans.

A administração intramuscular de Parotin em camundongos normais, numa concentração de 0,30 mg cada 3 dias, num total de 10 injeções, durante um período de 24 a 30 dias, promoveu alteração tanto no pâncreas exócrino, quanto no endócrino. tais modificações foram mais evidentes nas ilhotas de Langerhans que se mostraram hiperplásicas e hipertróficas. Quanto ao nível glicêmico, notou-se uma acentuada diminuição, apesar do aumento da vascularidade e do número de células das adrenais (FLEMING, 1962).

Confirmando os dados anteriores, onde se postula a estreita relação entre a hipertrofia e hiperplasia das glândulas salivares e diabetes, DAVIDSON; LEIBEL & BERRIS (1969) reconheceram que o aumento das glândulas parótidas precedem, em inúmeros casos, o diabetes.

HOSHINO et alii (1976) propondo-se a estudar os efeitos da ligação bilateral dos ductos salivares, sobre a glicemia de camundongos diabéticos, concluiram que o efeito hipoglicêmico foi mais acentuado e significante somente quando ambos os ductos, parótida e submandibular, eram simulta

neamente ligados; esses resultados foram interpretados como consequência da ausência do fator inibidor da insulina.

Por outro lado, procurando analizar os efeitos da ausência das glândulas parótidas, sôbe a glicemia e a taxa de glicogênio hepático em ratos jovens, GUIMARÃES et alii (1979), observaram uma significativa hiperglicemia, e uma diminuição do teor do glicogênio hepático.

TEIXEIRA, (1979) estudando os efeitos das diferentes concentrações do princípio ativo (Parotin) sôbre a hiperglicemia, consumo de oxigênio e incorporação de glicose pelo tecido adiposo do epidídimo de ratos normais e diabéticos concluiu que, efetivamente, o Parotin promove a redução da hiperglicemia de animais diabéticos, e que seu efeito sôbre a incorporação da glicose e consumo de oxigênio é tão efetivo como a insulina.

A administração intraperitonial de uma única dose de Parotin (0,30 mg/100g de pêso) em ratos diabéticos trouxe o nível glicêmico próximo à normalidade, enquanto a concentração de glicogênio hepático tornou-se aumentada, sugerindo que êsse princípio ativo pode atuar com um efeito sinérgico à ação da insulina ou atuar em nível de receptor facilitando o transporte de glicose ou ainda promove alterações na atividade ou na síntese da glicoquinase hepática (GUIMARÃES et alii, 1980).

Mais recentemente, TEIXEIRA, GUIMARÃES e CURY (1985), analizando os efeitos do Parotin nas concentrações de 0,10 , 0,20 , 0,30 , 0,40 e 0,50 mg/100g de pêso corporal sôbre a glicemia de ratos diabéticos experimentais, con

cluiram que a melhor atividade do Parotin em diminuir a hiperglicemia, situa-se entre 0,40 e 0,50 mg, e que essas doses não apresentaram efeitos colaterais visíveis.

CAPÍTULO II

PROPOSIÇÃO

2- PROPOSIÇÃO

Nota-se que o Parotin e as substâncias semelhantes (S. Parotin, Saliva Parotin-A e Uroparotin), são proteínas naturais que apresentam diversas atividades biológicas. No entanto este produto comercial fabricado e fornecido pelo Laboratório TEIKOKO HORMONE MFC. CO., Ltda. Japan, é impuro e apresenta várias bandas proteicas quando separadas eletroforéticamente em poliacrilamida.

Desse modo, propusemo-nos neste trabalho a:

1 - Fracionar e purificar as diferentes bandas do Parotin;

2 - Determinar a curva glicêmica em animais normais e diabéticos experimentais;

3 - Analisar a ação das diferentes frações do Parotin sôbre a glicemia de animais diabéticos, bem como a associação das suas Frações.

CAPÍTULO III

REVISTA DA LITERATURA

3- REVISTA DA LITERATURA

3.1 - GLÂNDULAS SALIVARES - PRINCÍPIOS ATIVOS

As glândulas salivares são conhecidas por conterem numerosos peptídeos com ações biológicas.

Desse modo, COHEN (1960) observou um fator de crescimento (NGF) extraído das glândulas submandibulares de camundongos, que estimula, seletivamente, o crescimento e a diferenciação das células nervosas. O mesmo COHEN (1962), isolou um polipeptídeo, também das glândulas submandibulares de camundongos machos adultos, capaz de acelerar a erupção dental e a abertura dos olhos em animais recém-nascidos. Esse polipeptídeo recebeu o nome de Fator de crescimento Epidermal (EGF), tendo sido demonstrados os seus efeitos biológicos sobre os tecidos epiteliais de várias outras espécies animais (COHEN & ELLIOT, 1963; ANGELETTI et alii, 1960; ANGELETTI, LEVI MONTALCIN & CALISSANO, 1968).

Outros fatores específicos foram isolados como proteínas purificadas de extratos de glândulas submandibulares de camundongos machos, tais como: fator de indutor da granulação (ANGELETTI et alii, 1965); fator que afeta os tecidos de origem mesodérmicas "IN VITRO" (ATTARDI et alii, 1965); fator que estimula as células mesenquimais (WEIMAR e HARAGUCHI, 1955); fator que causa atrofia dos tecidos linfóides (TAKEDA et alii, 1967) Fator letal (HOSHINO & LIN, 1968, 1969); fator inibidor da insulina (GODLOWSKI & CALANDRA, 1960; GODLOWSKI, 1962; HOSHINO et alii, 1976). Foram

ainda isolados das glândulas salivares de animais uma substância que recebeu o nome de "Sialotonina" (BARTON et alii, 1976) e fatores com atividades semelhantes às da calcitonina (SEYAMA, MORI & NIINOBE, 1972), da renina (MICHELAKIS et alii, 1974).

Além dêssas evidências experimentais que suportam a teoria de que as glândulas salivares, efetivamente, desempenham funções endócrinas, outros trabalhos tem demonstrado as relações funcionais dessas glândulas com o metabolismo dos carboidratos.

Assim, SILVERMAN & DUNBAR, (1974) e LAWRENCE et alii (1975) isolaram um fator hiperglicemiante das glândulas submandibulares de ratos, camundongos e coelhos, que denominaram "glucagon salivar" com pêso molecular de aproximadamente 70.000. Injeção endovenosa dêsse fator promove um efeito comparável ao obtido pela administração de glucagon pancreático. Essas observações foram confirmadas por SMITH et alii (1979), que através das técnicas de imunocitoquímicas e radioimuno-ensaios identificaram o glucagon das glândulas submandibulares com importante participação no metabolismo de carboidratos.

Mais recentemente, tem-se demonstrado que as glândulas parótidas de ratos e humanos contêm um peptídeo denominado de "Insulin Like". (LAWRENCE, KIRSTEINS & MILTON, 1976). MURAKAMI; TANIGUCHI & BABA (1982) descreveram que a substância "Insulin Like" das glândulas parótidas do rato e dos seres humanos é cromatograficamente similar a insulina pancreática e que apresentam funções específicas na homeos

tase da glicose.

Estudos imunoquímicos do peptídeo semelhante a insulina, revelaram que a população de células que produzem a insulina nas glândulas parótidas são aquelas encontradas principalmente ao longo dos ductos intercalares e em menor quantidade nos ácinos, e que não foram observadas imunoreatividade nos ductos estriados e secretores.

Notaram ainda que embora o Streptozotocin promova uma marcada depleção no nível de insulina pancreática, as células imunoreativas da insulina das glândulas parótidas são isentas de sua citotoxidade (PHILLIP, SMITH & PATEL 1984).

Do mesmo modo, TEIXEIRA, GUIMARÃES e CURY (1985) analizando o efeito do nível glicêmico de ratos diabéticos experimentais, tratados com doses crescentes de Parotin (0,1 a 0,5 mg por 100 g de pêso corporal), observaram que o melhor resultado era obtido com a concentração de 0,40 mg, a qual diminuiu até 70% o nível glicêmico durante 36 horas após a sua administração.

3.2 - RELAÇÃO ENTRE GLÂNDULAS SALIVARES E PÂNCREAS

Vários estudos indicam que alguns peptídeos produzidos pelas glândulas salivares são similares, se não idênticos, àqueles produzidos pelas células endócrinas das ilhotas pâncreáticas e trato gastrointestinal.

MANSFELD & SZIRTES (1928) observaram que após a ligação dos ductos das glândulas parótidas de cães ocorria

uma hipoglicemia e com a remoção dessas glândulas, o nível glicêmico voltava ao normal. Posteriormente, notaram que cães pancreatectomizados e com os ductos ligados, o diabete poderia ser controlado. A total extirpação do pâncreas dos animais com os ductos da parótida ligados, produzia graves diabetes como ocorre nos animais normais, concluiram então que a ação era indireta ou seja, as glândulas parótidas estavam produzindo uma substância que estimulava o pâncreas para o aumento de sua função.

De TAKÁTS (1930); ZIRMMERMAN (1932) além de confirmarem essas observações, descreveram uma série de casos onde os sintomas do diabetes e a curva de tolerância a glicose, foram melhoradas, após a ligação dos ductos das glândulas parótidas.

A hipertrofia das glândulas parótidas de diabéticos poderia ser um mecanismo compensador, isto é, as parótidas assumiriam as funções pâncreáticas na elaboração de uma substância semelhante à Insulina (DOBREFF, 1936; HALMOS & SOMOGIY, 1962; DAVIDSON; LEIBEL & BERRIS, 1969; GARCIA , BLACKARD & TRAILL, 1971; STEINBERG & GWINUP, 1972; DONATH & SEIFERT, 1975; e RUZZOTTO, 1981).

A ação anti-insulínica do extrato de glândulas parótidas ficam evidenciadas pelos achados de PARHOM, BABES & PETREA, (1957) quando encontraram uma prolongada hiperglicemia após a sua administração em pacientes portadores de hiperinsulinismo.

GODLOWSKI (1968) e GODLOWSKI, GAZDA & WITHERS (1971) verificaram o papel das glândulas submandibulares na

homeostase da Insulina e notaram que na ausência das glândulas salivares em cães levou a um aumento da ação da insulina e consequentemente rápida remoção de glicose sanguínea, confirmando a existência de um fator inibidor da insulina produzida pelas glândulas submandibulares.

Diversos estudos tem demonstrado que o diabetes experimental em ratos causam alteração no fluxo e na composição da saliva (CONNER, IRANPOIER e MILLS, 1970) e alterações funcionais nas glândulas salivares, incluindo diminuição no crescimento glandular (LIU & LIN, 1969), e na síntese e conteúdo das proteínas secretoras (ANDERSON & SHAPIRO, 1980; ANDERSON, 1983).

MÜLLER et alii (1974) e MIYATA; YAMAMOTO & YAMAGUCHI (1976) descreveram que a concentração plasmática de glucagon permaneceu normal em pacientes que se submeteram à pancreatectomia, sugerindo a existência de fontes extra-pancreática compensadoras.

Outros pesquizadores (NICOLAU, ROSA & FAVA de MORAES, 1969; SZY MZY, SWIATKOWSKA, JACHIMOWICZ, 1971; MURIKAMI, 1974; KNULL, 1979 e HATAKEYAMA, HIRAMATSU & NINAMI , 1980) tem descritos significantes diferenças metabólicas nas glândulas salivares de ratos diabéticos aloxânicos.

Mais recentemente HAND & WEISS (1984), estudando os efeitos do Streptozotocin (65 mg/Kg) sôbe as glândulas Parótidas de ratos, além de observarem alterações funcionais nos ácinos e ductos estriados, sugerem que a estrutura normal e funcional das Parótidas depende em parte da presença de insulina.

WILLIAMS (1984) afirmou e descreveu os neurotransmissores, hormônios e outras moléculas reguladoras que afetam as funções do pâncreas e glândulas salivares, comprovando a existência de uma complexa regulação entre ambos os orgãos.

3.3 - DIABETES EXPERIMENTAIS

A ação diabetogênica da aloxana permitiu o desenvolvimento nos estudos do diabétes melitos.

JACCOB (1937), foi o primeiro a notar uma hiperglicemia em coelhos após a administração endovenosa da aloxana.

Posteriormente, DUNN, SHEERHAN & McLETCHIE (1943); DUNN & McLETCHIE (1943); GOMORI & GOLDNER (1943) demonstraram que a aloxana, quando injetada intraperitonialmente ou endovenosamente provocara em coelhos, ratos e cães, uma específica e acentuada necrose das ilhotas de Langerhans do pâncreas com o desaparecimento completo das células beta, vacualização do epitélio do ducto pancreático, acarretando hiperglicemia mais acentuada em coelhos e ratos.

A administração de aloxana em coelhos, apresenta uma fase hipoglicêmica, e uma segunda hiperglicêmica, análoga àquela encontrada no diabetes melito humano, com glicossúria, cetonúria e hiperlipemia (BAILEY & BAILEY (1945).

Todas as espécies animais são sensíveis a ação diabetogênica da aloxana. Todavia, a sensibilidade varia com a dieta (MARTINEZ, 1945); com o pêso corporal (BRUCK

MANN, 1946); com a espécie animal e com a via de aplicação (LUKENS, 1948).

A sintomatologia do animal aloxanizado apresenta 3 fases distintas: - a primeira, muito rápida, mostrando uma hiperglicemia devido a ação direta da aloxana no fígado; a segunda também rápida, caracterizada por uma diminuição do nível de glicose sanguínea, devido a incapacidade do fígado em continuar fornecendo glicose e a terceira, frequentemente mais duradoura, onde a hiperglicemia predominante é devido as lesões produzidas nas células Beta pancreáticas.

SOLOMON, BULKLEY & MAYER (1974) notaram, em camundongos e ratos, que a administração intra peritonial de uma única dose de aloxana, numa concentração entre 150 e 170 mg/Kg de pêso corporal, induzia uma hipoglicemia por volta da vigéssima hora após a administração; e que a glicosúria e a hiperglicemia (400 a 500 mg%) apareciam 48 horas após, persistindo por um período de aproximadamente 6 mêses.

CAPÍTULO IV

MATERIAL E MÉTODOS

4- MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente trabalho, foram utilizados 40 ratos fêmeas (Rattus norvegicus, albinus, Wistar), adultos jovens, com a idade variando entre 2 e 3 meses, pesando, aproximadamente, entre 180 e 250 gramas no início da experimentação.

Esses animais foram alimentados antes e durante o período experimental, com ração balanceada padrão* e água "ad libitum".

4.1 - CONSTITUIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS:

Para a seleção dos Grupos experimentais, os ratos foram separados casualmente e redistribuidos em 5 grupos (TABELA I):

GRUPO I - Controles normais - composto de 5 animais que receberam, via intraperitoneal, dose única de solução fisiológica no mesmo volume dos demais grupos, sofrendo apenas a intervenção da coleta de sangue e dosagens glicêmicas.

GRUPO II - Diabéticos Experimentais - constituído de 5 animais, nos quais foram administrados, previamente, dose única de aloxana** e a semelhança do

* Ração Balanceada Ceres, Piracicaba

** Monoidrato de aloxana - Carlo Erba

Grupo anterior, somente receberam solução fisiológica no dia do experimento e a seguir submetidos à coleta de sangue para as dosagens da glicemia.

GRUPO III - Diabéticos Experimentais + Frações do Parotin* formado de 20 animais diabéticos redistribuídos em 4 sub-grupos. Os 5 animais de cada sub-grupo, receberam, respectivamente, no dia do experimento, dose única da fração 1, 2, 3 e 4 de Parotin***, via intraperitoneal, numa concentração de 0,40 mg/100g de pêso corporal em um volume médio de 0,5 ml. (TEIXEIRA, GUIMARÃES & CURY, 1985).

GRUPO IV - Diabéticos Experimentais + Associação das Frações 1 e 3 - constituído de 5 animais diabéticos, os quais receberam, pela mesma via, as frações 1 e 3 do Parotin, numa concentração de 0,40 mg/100g de pêso corporal para cada fração, num volume máximo de 1,0 ml.

GRUPO V - Diabéticos Experimentais + Associação das 4 Frações do Parotin - composto de 5 animais diabéticos. Em cada animal, à semelhança do Grupo ante

* Parotin - Teikoku Hormone MFG CO., Ltda. Japan

rior, foram administrados as 4 frações de Paro tin, numa concentração de 0,40 mg/100g, de pêso para cada fração, num volume máximo de 1,0 ml.

TABELA I: Distribuição dos Animais em Grupos e Tratamento:

GRUPOS	SUB-GRUPOS	Nº DE ANIMAIS	TRATAMENTO
I		05	Controles - Sôro fisiológico
II		05	Diabéticos Experimentais - Aloxana
III	1	05	Diabéticos Experimentais - Aloxana + Fração 1
	2	05	Diabéticos Experimentais - Aloxana + Fração 2
	3	05	Diabéticos Experimentais - Aloxana + Fração 3
	4	05	Diabéticos Experimentais - Aloxana + Fração 4
IV		05	Diabéticos Experimentais - Aloxana + Fração 1 + 3
V		05	Diabéticos Experimentais - Aloxana + Fração 1 + 2 + 3 + 4

4.2 - INDUÇÃO DE RATOS DIABÉTICOS E SEU TRATAMENTO:

Para a produção de ratos diabéticos, dos Grupos II, III, IV e V, foi administrada, após jejum de 12 horas, via intraperitoneal, aloxana em solução salina hipotônica (NaCl 0,45% p/v) na quantidade de 150 mg/Kg de pêso corporal (SOLOMON; BULKLEY & MAYER, 1974).

Aproximadamente 60 minutos após a administração da droga diabetogênica, o alimento foi restituído e, com a finalidade de prevenir eventuais hipoglicemias, deixou-se à disposição dos animais uma solução de glicose a 15%, a qual foi retirada depois de 12 horas.

Decorridas 48 horas os animais foram submetidos ao teste da glico-fita* e naqueles que apresentavam glicosúria, foram administrados, via sub-cutânea, insulina protamino-zíncica**, na concentração de 1,0 u/Kg de pêso, durante 3 dias.

Após a suspensão da administração da insulina, e a reconstatação do estado hiperglicêmico, os animais que apresentavam glicemia superior a 250 mg foram mantidos em jejum de 12 horas e utilizados no experimento.

4.3 - FRACIONAMENTO DO PAROTIN:

A amostra comercial do Parotin, de procedência

* Glico-Fita - Eli Lilly do Brasil Ltda.
** Insulina - protamino - zíncica - Eli Lilly do Brasil Ltda.

japonesa (Teikoku Hormone MFG.CO. Ltda. Japan) foi dissolvida em tampão tris-HCl 0,05 M pH 7,6 e cromotografada em coluna de Deae-Celulose equilibrada com o mesmo tampão.

A eluição foi feita com gradientes de concentração de cloreto de sódio 0,1M, 0,3M e 0,6M respectivamente.

A purificação final das frações foi realizada por cromatografia em Deae-sephadex e por eletroforese preparativa.

Foram obtidas 4 frações denominadas respectivamente as Frações 1, 2, 3 e 4 cuja pureza foi feita pela eletroforese em gel de poliacrilamida (Pinheiro, 1985).

4.4 - DOSAGENS GLICÊMICAS:

Os animais pertencentes aos 5 grupos, após jejum de 12 horas, foram submetidos às dosagens glicêmicas pelo método de ortotuluidina (Dubowisky (1962).

Essas dosagens foram realizadas nos intervalos de 0, 3, 6 e 12 horas, sendo que a 1ª dosagem foi denominada de tempo zero (0) que serviu de referencial para as dosagens subsequentes.

Os animais que na 1ª dosagem apresentavam glicemia superior a 250 mg/100ml de sangue foram selecionados e incorporados nos grupos diabéticos.

Os animais dos grupos I e II a partir do tempo zero, receberam solução fisiológica e os ratos dos grupos III, IV e V receberam as respectivas doses das diferentes frações de Parotin (TABELA 1).

0,4 -> dar 0,3 ml.

O sangue, para as determinações glicêmicas, foi coletado, por sucção, da ponta da cauda dos ratos e colocado em contato com solução anticoagulante de citrato de sódio a 3,8 %.

As leituras foram realizadas em espectrofotometro (Spectronic - 20 - Bausch e Lomb) com comprimento de onda de 630 nM de absorvância e os valores glicêmicos (mg/100ml de sangue) foram obtidos a partir da curva padrão.

Durante o período experimental todos os animais foram mantidos em gaiolas individuais e alimentados com 15g de ração/dia/rato, consideradas o suficiente para manter o seu metabolismo em equilíbrio.

4.5 - TRATAMENTO ESTATÍSTICO:

Os dados obtidos dos diferentes grupos foram submetidos às análises estatísticas, usando-se os esquemas de análise de variância de ensaios inteiramente casualizados, ou seja:

C.variação	GL
Tratamentos	nº de tratamento - 1
Resíduo	diferença (GL total - GL tratamentos
Total	(nº de trat. X nº de rep.) - 1

Para as comparações das médias (duas e duas) foi usado o teste de Tuckey ao nível de 5% de probabilidade, de

terminando-se as diferenças mínimas significativas através do $\Delta = q \frac{s}{\sqrt{r}}$

onde:

Δ = diferença mínima significativa

q = valor da amplitude total estudentizada

s = estimativa do desvio padrão residual

r = número de repetições

CAPÍTULO V

RESULTADOS

5- RESULTADOS

Observando os valores glicêmicos individuais dos animais controles normais nos diferentes intervalos de tempo (TABELA II) nota-se que as médias glicêmicas permaneceram, desde o início, tempo zero, até o final do período experimental (12 horas), dentro dos padrões fisiológicos, variando entre 108.8 ± 10.3 e 116.0 ± 8.2.

TABELA II : Glicemia dos Animais Controles Normais.

RATOS / TEMPO e HORAS	1	2	3	4	5	MÉDIAS ± $S_{\bar{x}}$
0	110	115	110	90	115	108.0 ± 10.3
3	109	120	110	100	105	108.8 ± 7.4
6	115	130	115	110	110	116.0 ± 8.2
12	110	120	110	95	110	109.0 ± 9.0

Valores glicêmicos individuais (mg%) dos animais do Grupo I, suas médias e respectivos desvios padrões ($S_{\bar{x}}$), nos diferentes intervalos de tempo.

Ao analisar os dados expressos na tabela III, verifica-se que os animais diabéticos experimentais, que serviram de controle (Grupo II), apresentaram uma hiperglicemia acentuada durante toda fase experimental com os seus valores médios glicêmicos variando entre 460.0 ± 21.5 no tempo zero e 484.0 ± 15.5 após 12 horas.

TABELA III : Glicemia dos Animais Controles Diabéticos.

RATOS / TEMPO e HORAS	1	2	3	4	5	MÉDIAS ± $S_{\bar{x}}$
0	430	460	475	450	485	460.0 ± 21.5
3	455	490	465	470	470	470.0 ± 12.7
6	480	525	450	490	470	483.0 ± 27.7
12	470	510	480	475	485	484.0 ± 15.5

Valores Glicêmicos individuais (mg%) dos animais diabéticos do Grupo II, suas médias e respectivos desvios padrões ($S_{\bar{x}}$), nos diferentes intervalos de tempo.

Por outro lado, os animais diabéticos experimentais, os quais receberam 0,40 mg/100 g de pêso corporal da Fração 1 do Parotin (Grupo III_1), os valores glicêmicos médios antes da administração do Parotin, tempo zero, era de 422.0 ± 150.2, e as médias dos valores glicêmicos após 3,0, 6,0 e 12 horas da administração da Fração 1 foram respectivamente de 244.0 ± 140.0 ; 324.0 ± 91.0 e 345.0 ± 88.3 (TABELA IV e GRAF. 1).

TABELA IV : Glicemia dos Animais Diabéticos que receberam a Fração 1 do Parotin.

RATOS / TEMPO e HORAS	1	2	3	4	5	MÉDIAS ± $S_{\bar{x}}$
0	375	300	255	580	600	422.0 ± 150.2
3	190	120	175	255	480	244.0 ± 140.0
6	240	325	219	340	500	324.0 ± 91.0
12	261	376	259	359	470	345.0 ± 88.3

Valores Glicêmicos individuais (mg%) dos animais diabéticos do Grupo III (sub-grupo I) suas médias e respectivos desvios padrões ($S_{\bar{x}}$) antes (Tempo 0) e após a administração de 0,40 mg/100 g de pêso corporal da Fração 1 do Parotin.

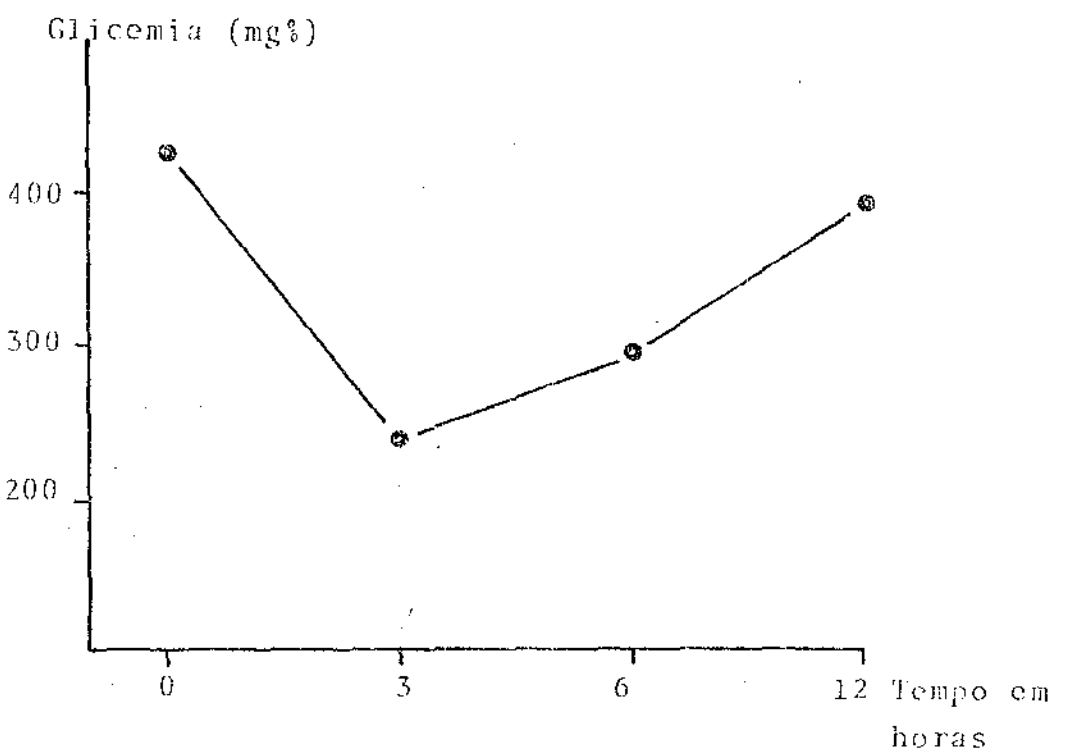

Gráfico 1: valores médios da glicemia (mg%) de animais diabéticos, que receberam injeção I.P. da Fração 1 do Parotin (0,40 mg/100g de pêso).

A análise de variância para cada tempo (TABELA VIII), onde foram comparados os animais diabéticos (Grupo II) contra os animais que receberam a Fração 1 do Parotin (Grupo III_1), mostra que os níveis glicêmicos médios dos animais diabéticos diferem significantemente dos animais do Grupo III_1). O teste de Tuckey revelou que somente no intervalo de tempo de 3,0 horas, (TABELA IX) apresentou diferenças significativas. Nesta tabela são comparados as médias 2 a 2 através do teste de Tuckey ao nível de 5% de probabilidade.

Os animais componentes do Grupo III_2, diabéticos que receberam a Fração 2 do Parotin, mostraram uma glicemia média de 245.6 $\pm$ 72.9 no tempo zero e após a administração da Fração 2 de Parotin evidenciaram valôres médios glicêmicos, respectivamente, no período experimental de 3,0, 6,0 e 12 horas, de 196.4 $\pm$ 62.1, 232.0 $\pm$ 96.2 e 293.6 $\pm$ 105.0. (TABELA V e GRÁF. 2)

A análise de variância mostrou que há diferenças significativas entre os Grupos II e III_2, (TABELA VIII), e o teste de Tuckey (TABELA IX) evidenciou diferenças significativas ao nível de 5% de probabilidade, quando comparadas com as médias do grupo diabético experimental (Grupo II), em todos os intervalos de tempos estudados.

TABELA V : Glicemia dos Animais Diabéticos que receberam a Fração 2 do Parotin.

RATOS / TEMPO e HORAS	1	2	3	4	5	MÉDIAS $\pm S_{\bar{x}}$
0	352	292	292	197	195	~~245.6~~ 306 $\pm$ 12.9
3	258	172	102	209	241	196.4 $\pm$ 62.1
6	378	244	110	218	210	232.0 $\pm$ 96.2
12	417	327	126	306	292	293.6 $\pm$ 105

Valores Glicêmicos individuais (mg%) dos animais diabéticos do Grupo III (sub-grupo 2) suas médias e respectivos desvios padrões ($S_{\bar{x}}$) antes (Tempo 0) e após a administração de 0,40 mg/100 g de pêso corporal da Fração 2 do Parotin.

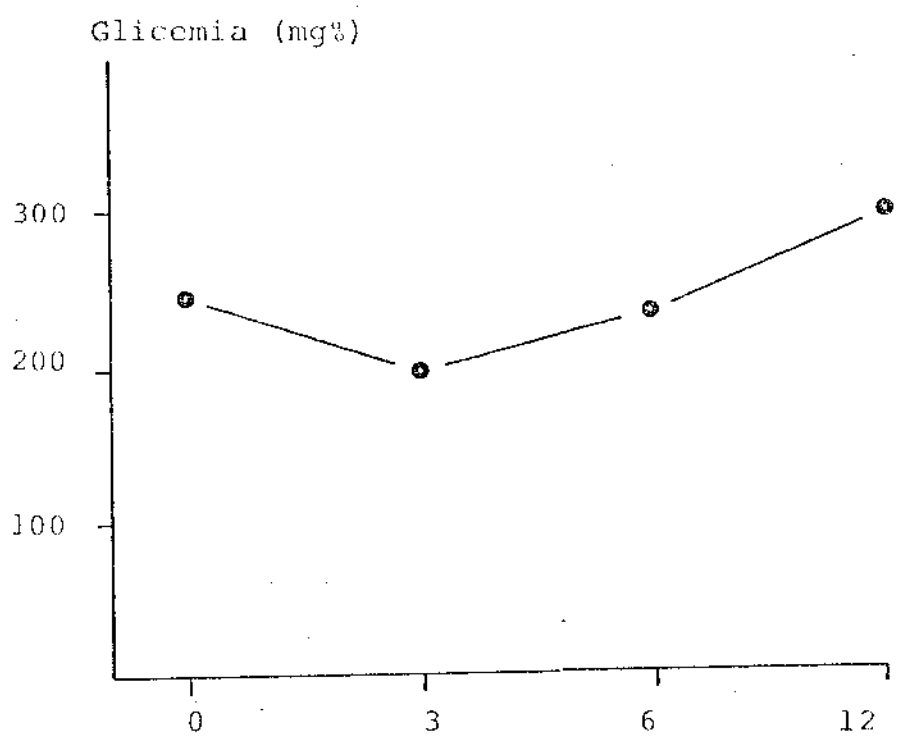

Gráfico 2: valores médios da glicemia (mg%) de animais diabéticos que receberam injeção I.P. da Fração 2 do Parotin (0,40 mg/100g de pêso).

Quanto aos resultados dos animais diabéticos (Grupo III_3), nos quais foram administradas as Frações 3 de Parotin, os seus valores individuais e médios podem ser observador na TABELA VI e Gráfico 3.

TABELA VI : Glicemia dos Animais Diabéticos que receberam a Fração 3 do Parotin.

RATOS / TEMPO e HORAS	1	2	3	4	5	MÉDIAS ± $S_{\bar{x}}$
0	551	493	406	406	609	493.0 ± 89.3
3	377	353	319	336	371	351.2 ± 24.1
6	319	355	270	200	237	272.6 ± 62
12	369	348	266	209	254	289.2 ± 67.1

Valores Glicêmicos individuais (mg%) do Grupo III (sub-grupo 3) dos animais diabéticos, suas médias, respectivos desvios padrões ($S_{\bar{x}}$) antes (Tempo zero) e após a administração de 0,40 mg/100 g de pêso corporal da Fração 3 do Parotin.

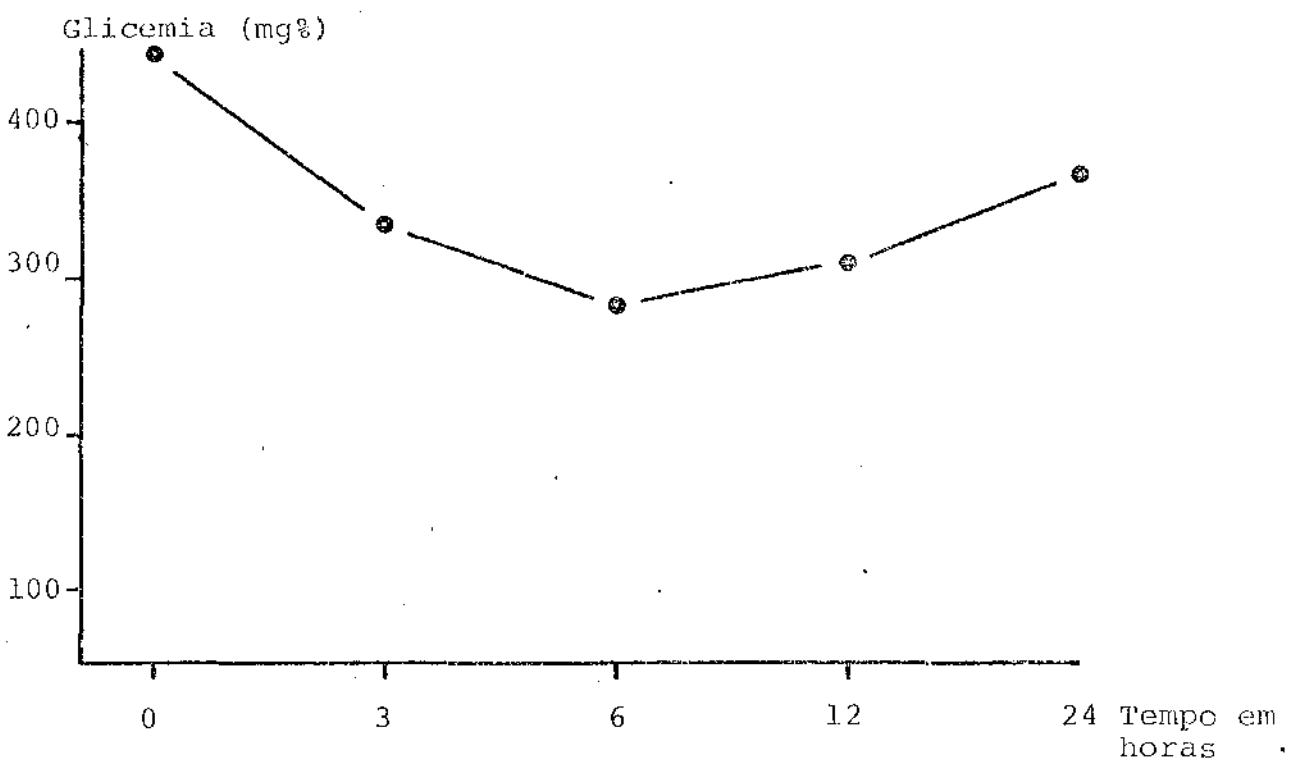

Gráfico 3: valores médios da glicemia (mg%) de animais diabéticos que receberam injeção I.P. da fração 3 do Parotin (0,40 mg/100g de pêso).

A análise de variância (TABELA VIII) demonstrou que existe diferença significativa, ao nível de 1% de probabilidade entre as médias glicêmicas dos animais do Grupo II e III_3.

Por outro lado, o teste de Tuckey revelou que antes da administração da droga (Tempo zero) os valores médios glicêmicos dos animais do Grupo III_3 era de 493.0 ± 89.3, e quando comparadas com os animais do Grupo II, no mesmo intervalo de tempo, não há diferenças significantes (TABELA IX). Entretanto, após a administração do Parotin, somente os intervalos de tempo de 6,0 e 12 horas mostraram uma diminuição da glicemia, significativamente ao nível de 5% de probabilidade, quando comparadas com o Grupo II.

Os valores glicêmicos individuais e médios dos animais do Grupo III_4, bem como os valores da análise de variância e do teste de Tuckey, podem ser observados nas TABELAS VII, VIII e IX (Gráfico 4). A análise de Tabela VIII revela a existência de uma diferença significativa entre os Grupos II e III_4.

A análise da Tabela mostra que tanto os animais diabéticos do Grupo II (460.0 ± 21.5), quanto os diabéticos do Grupo III_4, não apresentaram diferenças significativasem nível de 5% de probabilidade no Tempo zero (387.8 ± 47.3).

Todavia, nos períodos de tempo 3,0 e 6,0 horas nota-se uma diminuição nos valores glicêmicos (288.2 ± 49.1 e 325.0 ± 81.3) respectivamente o que tornou-se significativa ao comparar com o Grupo II nos mesmos intervalos de tempo.

TABELA VII : Glicemia dos Animais Diabéticos que receberam a Fração 4 do Parotin.

RATOS / TEMPO e HORAS	1	2	3	4	5	MÉDIAS $\pm S_{\bar{x}}$
0	360	369	472	364	374	387.8 ± 47.3
3	356	247	324	249	265	288.2 ± 49.1
6	351	234	450	301	289	325.0 ± 81.3
12	330	250	800	300	306	337.2 ± 95.5

Valores Glicêmicos individuais (mg%) dos animais diabéticos do Grupo III (sub-grupo 4), suas médias e respectivos desvios padrões ($S_{\bar{x}}$) antes (Tempo zero) e após a administração de 0,40 mg/100 g de pêso corporal da Fração 4 do Parotin.

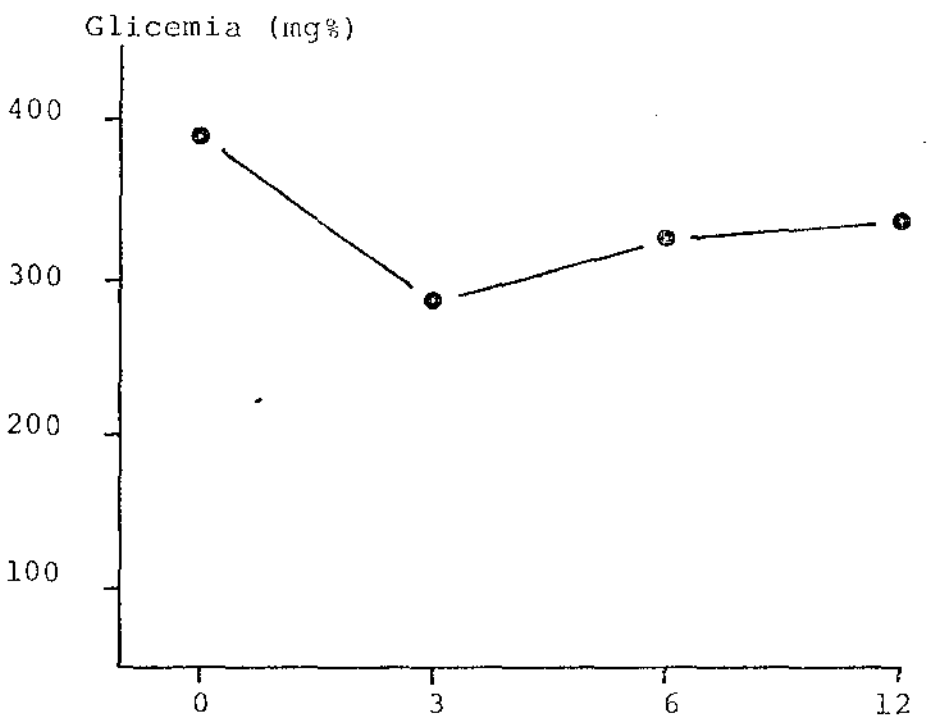

Gráfico 4: valores médios da glicemia (mg%) de animais diabéticos, que receberam injeção I.P. da Fração 4 do Parotin (0,40 mg/100g de peso).

TABELA VIII : Valores de F e coeficiente de variação (C.V.) para a média dos níveis glicêmicos, nos diferentes intervalos de tempo, dos animais Diabéticos (Grupo II) e Diabéticos que receberam as Frações 1, 2, 3 e 4 do Parotin (Grupo III).

INTERVALOS DE TEMPO (HORAS)	F	C.V.
0	5.54 **	22.66
3	10.53 **	23.59
6	7.07 **	24.09
12	4.76 **	23.17

** Significativo ao nível de 1% de probabilidade.

A representação dos resultados dos Grupos I, II, III, IV e V podem ser analizadas pelo Gráfico 5, onde - pode se observar a permanência de um platô nos valores dos animais dos Grupos I e II e entremeando-os encontra-se as variações glicêmicas provocadas pela ação das diferentes frações do Parotin.

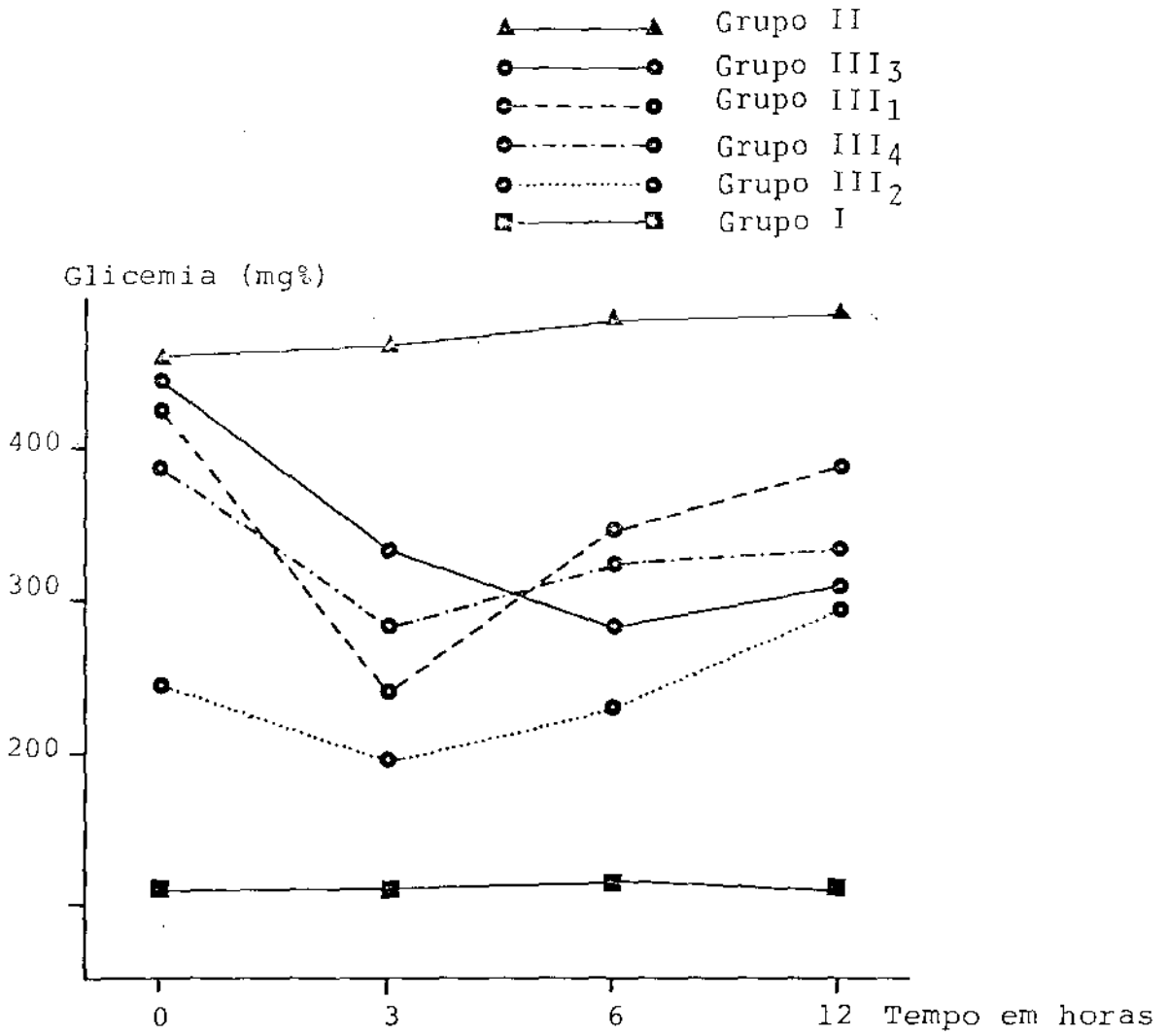

Gráfico 5: valores médios da glicemia (mg%) dos animais diabéticos dos grupos experimentais e que receberam injeção I.P. das Frações 1 , 2 , 3 e 4 do Parotin (0,40 mg/100g de pêso) em relação ao grupo diabético e ao grupo controle.

TABELA IX : Glicemia Média dos Animais dos Grupo II e Grupo III e seus respectivos Sub-grupos.

TEMPO (HORAS) / TRATAMENTO	0	3	6	12
DIABÉTICOS	A ± 460,00 21.5	A ± 470,00 12.7	A ± 483,00 27.7	A ± 484,00 15.5
PAROTIN F.1	A ± 422,00 150.2	BC ± 244,00 140	AB ± 324,80 91.0	AB ± 345,00 88.3
PAROTIN F.2	B ± 245,60 72.9	C ± 196,40 62.1	B ± 232,00 96.2	B ± 293,60 105
PAROTIN F.3	A ± 493,00 89.3	AB ± 351,20 24.1	B ± 276,20 62	B ± 289,20 67.1
PAROTIN F.4	AB ± 387,80 47.3	BC ± 288,20 49.1	B ± 325,00 81.3	AB ± 337,20 95.5
ERRO PADRÃO DA MÉDIA	40,70	32,70	36,13	36,24
DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (5%)	172,60	138,70	153,20	153,70

Valores médios das dosagens glicêmicas (mg%) dos animais controles diabéticos e dos animais diabéticos que receberam diferentes Frações de Parotin (F_1; F_2; F_3; F_4) e analizados em diferente intervalos de tempo.

Os tratamentos seguidos de mesma letra não diferem significativamente ao nível de 5% de probabilidade entre si.

Os animais diabéticos do Grupo IV, que receberam, respectivamente 0,40 mg/100g de pêso corporal das frações 1 e 3 do Parotin, mostraram níveis glicêmicos e médios, respectivamente nos intervalos de tempo 0, 3, 6 e 12 horas de 287.4 ± 68.8; 188.8 ± 34.6; 222.4 ± 73.1 e 229.8 ± 68.1, (TABELA X e GRÁF. 6). Esses dados calculados para o teste F através da análise de variância e o coeficiente de variação demonstraram que diferenciou significativamente, a nível de 1% de probabilidade, dos valores glicêmicos médios dos animais do Grupo II (TABELA XII).

TABELA X : Glicemia dos Animais Diabéticos que receberam as Frações 1 e 3 do Parotin.

RATOS / HORAS	1	2	3	4	5	MÉDIAS ± $S_{\bar{x}}$
0	245	319	197	376	300	± 287.40 68.8
3	197	194	131	225	197	± 188.8 34.6
6	175	202	195	352	188	± 222.4 73.1
12	180	205	208	350	206	± 229.8 68.1

Valores Glicêmicos individuais (mg%) dos animais diabéticos do Grupo IV, suas médias e respectivos desvios padrões ($S_{\bar{x}}$) antes (Tempo zero) e após a administração de 0,40 mg/100g de pêso corporal das Frações 1 + 3 do Parotin.

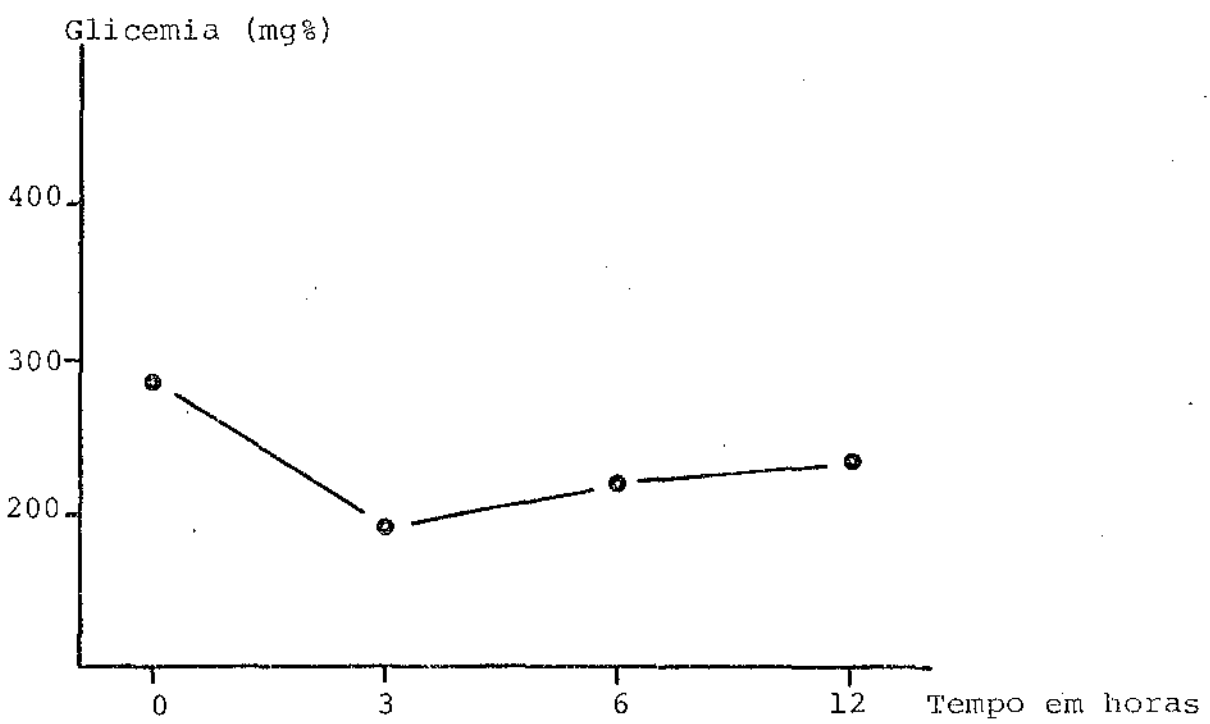

Gráfico 6: valores médios da glicemia (mg%) de animais diabéticos que receberam injeção I.P. das frações 1 e 3 do Parotin. (0,40 mg/100g - de pêso de cada Fração).

Do mesmo modo, o teste de Tuckey, (TABELA XIII), mostrou que existe diferenças significativas a nível de 5% de probabilidade, entre os animais do Grupo II e os animais do Grupo IV, em todos os intervalos de tempo estudados.

Os valores glicêmicos individuais e médios dos animais do Grupo V, que receberam as Frações 1 + 2 + 3 + 4 do Parotin, podem ser observados na TABELA XI e Gráfico 7 . As médias dos níveis de glicemia nos respectivos intervalos de tempo de 0, 3, 6 e 12 horas foram 377.4 $\pm$ 87.5 ; 216.4 $\pm$ 38.7 ; 215.4 $\pm$ 27.3 e 305.8 $\pm$ 58.4, respectivamente.

TABELA XI : Glicemia dos Animais Diabéticos que receberam as Frações 1, 2, 3 e 4 do Parotin.

RATOS / HORAS	1	2	3	4	5	MÉDIAS $\pm S_{\bar{x}}$
0	255	494	390	343	405	377.4 $\pm$ 87.5
3	198	181	275	236	192	216.4 $\pm$ 38.7
6	235	191	181	240	230	215.4 $\pm$ 27.3
12	255	300	355	244	375	305.8 $\pm$ 58.4

Valores Glicêmicos individuais (mg%) dos animais diabéticos do Grupo V, suas médias e respectivos desvios padrões ($S_{\bar{x}}$) antes (Tempo zero) e após a administração de 0,40 mg/100 g de pêso corporal de cada Fração do Parotin.

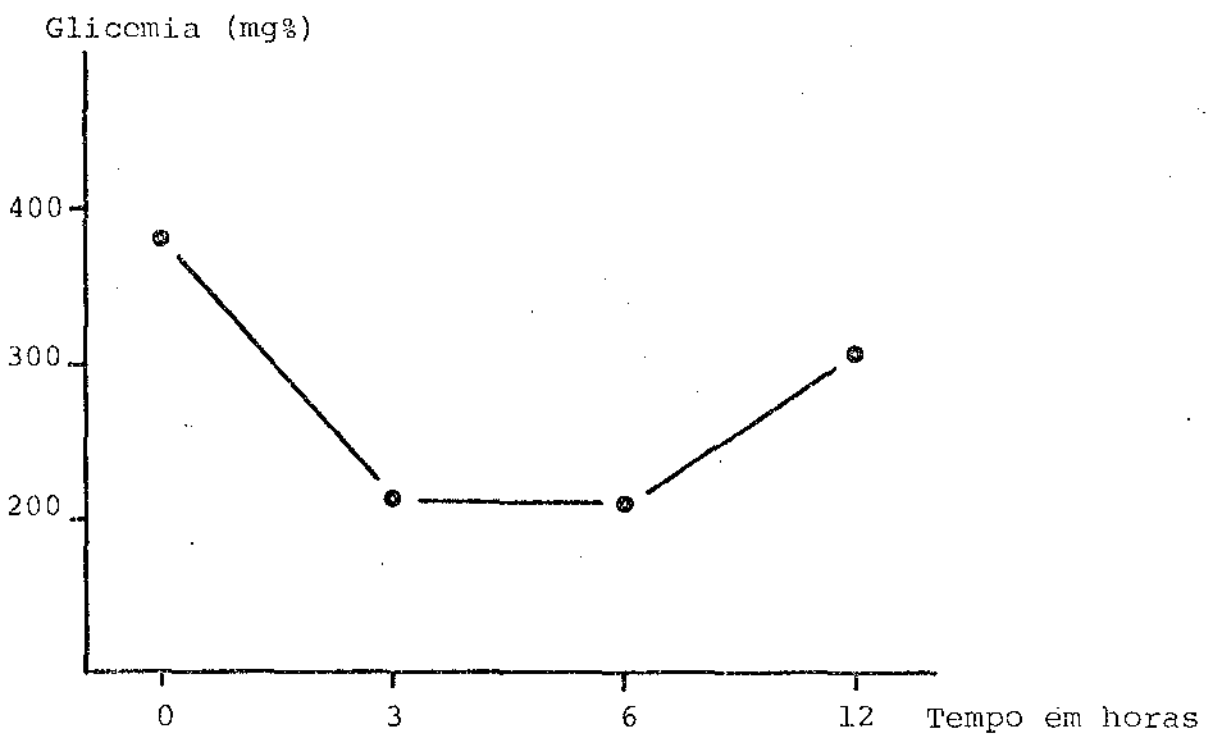

Gráfico 7: valores médios da glicemia (mg%) de animais diabéticos que receberam injeção I.P. das frações 1, 2, 3 e 4 do Parotin (0,40 mg/100g de pêso).

Esses valores calculados para o teste F e coeficiente de variação (C.V.) através da análise de variância (TABELA XII) mostraram que existe diferenças significativas, ao nível de 1% de probabilidade, entre os grupos diabéticos (Grupo II) e os animais diabéticos que receberam todas as Frações do Parotin (Grupo II).

TABELA XII : Valores calculados para o teste F através da análise de variância e o coeficiente de variação (C.V.) dos dados obtidos da glicemia dos animais diabéticos e tratados com as combinações das Frações 1 + 3 e 1 + 2 + 3 + 4 do Parotin e comparados com o Grupo II.

INTERVALOS DE TEMPOS (HORAS)	F	C.V.
0	8.68 **	17.47
3	125.70 **	10.60
6	50.83 **	15.58
12	13.89 **	27.85

** Significativo ao nível de 1% de probabilidade.

Da mesma forma, os dados obtidos pelo teste de Tuckey (TABELA XIII) evidenciaram, que para cada tempo, em que foram comparados os animais diabéticos (Grupo II) juntamente com os animais que receberam as Frações 1 + 2 + 3 e 4 do Parotin, diferem significativamente, a nível de 5% de probabilidade entre si, em todos os intervalos de tempos preconizados.

TABELA XIII : Glicemia Média dos Animais dos Grupos IV e V.

TEMPO (HORAS) / TRATAMENTO	0	3	6	12
DIABÉTICOS	A ± 460,00 21.5	A ± 470,00 12.7	A ± 483,00 27.7	A ± 484,00 15.5
PAROTIN $F_1 + F_3$	B ± 287,40 68.8	B ± 188,80 34.6	B ± 222,40 73.1	B ± 229,80 68.1
PAROTIN $F_1 + F_2 + F_3 + F_4$	B ± 377,40 87.5	B ± 216,40 38.7	B ± 215,40 27.3	B ± 305,80 58.4
ERRO PADRÃO DA MÉDIA	37,82	17,84	27,61	50,66
DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (5%)	110,46	52,12	80,64	147,96

Valores médios das dosagens glicêmicas (mg%) dos animais controles diabéticos e dos animais que receberam diferentes Frações de Parotin ($F_1 + F_3$) e ($F_1 + F_2 + F_3 + F_4$) e analisados em diferentes intervalos de tempo.

Os tratamentos seguidos de mesma letra (TABELA XIII) não diferem significativamente ao nível de 5% de probabilidade entre si.

CAPÍTULO VI

DISCUSSÃO

6- Discussão

Para que os efeitos das diferentes frações do Parotin sejam perfeitamente analisados, é indispensável a comparação dos níveis glicêmicos dos animais intactos e diabéticos experimentais, considerados grupos controles, com aqueles que receberam as frações isoladas e as respectivas associações do Parotin.

Ao analisar os valores glicêmicos dos animais do Grupo I, nota-se que durante o período experimental, todos os ratos mantiveram-se dentro dos padrões fisiológicos de 90 a 120 mg% de glicose.

Por outro lado, nos animais diabéticos controles (Grupo II), verifica-se um ligeiro aumento da glicemia (TABELA III e GRÁF. 5) a partir do tempo zero. Esse fato, possivelmente, seja devido ao "stress" dos animais durante manipulação na coleta de sangue, o que acarreta grandes descargas de catecolaminas com consequente glicogenólise e elevação da glicemia (BEST & TAYLOR'S, 1976).

Os resultados referentes aos valores glicêmicos médios dos animais do Grupo II e daqueles que receberam as Frações 1, 2, 3 e 4 do Parotin, mostraram que no tempo zero, efetuando-se a Fração 2, nas demais não se observa diferenças significativas (TABELA IX).

A análise de variância (TABELA VIII) e o teste de Tuckey dos resultados obtidos entre os animais do Grupo II e III_1, revelam que existe diferenças significativas entre ambos e que o efeito da Fração 1 sobre a glicemia dos a

nimais diabéticos mostrou ser mais efetiva no intervalo de tempo de 3,0 horas, com uma diminuição de 43%, e a partir daí a tendência foi de elevá-la novamente, sem entretanto, alcançar os índices, do tempo zero, demonstrando que o efeito maior é logo após a sua administração, porém não desaparecendo ao longo do período estudado de 12 horas onde ainda reside um efeito em diminuir a glicemia em 20%, quando comparada com o nível de glicose do tempo zero (Gráfico 1 e 5).

Quanto aos resultados da Fração 2 do Parotin, o tratamento estatístico demonstra que existe diferenças significativas entre os valores médios glicêmicos dos Grupos II e III, em todos os intervalos de tempo (TABELA VIII e Gráfico 2 e 5). No entanto, o teste de Tuckey revela que não há diferenças significativas entre as médias glicêmicas do Grupo III_2, quando compara entre si os valores obtidos nos intervalos de tempo de 0, 6 e 12 horas, havendo portanto efeito significativo somente nos intervalos de 3,0 horas (TABELA IX), onde a diminuição de glicemia foi de 20%. Nos intervalos de 6 horas a diminuição foi de 6% e o seu efeito no tempo de 12 horas desapareceu.

Esse fato, deve-se talvez devido os animais diabéticos desse grupo apresentarem um nível glicêmico mais baixo que os demais.

Na comparação dos animais do Grupo II e aqueles que receberam a Fração 3 do Parotin, as mesmas análises demonstram que existe diferenças significativas entre ambos em todos intervalos de tempo. Observa-se também, que os efeitos dessa Fração, nos níveis sanguíneos de glicose, foram mais in

tensos e duradouros, demonstrando uma diminuição de 30, 44 e 42% nos intervalos de 3, 6 e 12 horas respectivamente, e que mesmo após 12 horas da sua administração a média glicêmica era diminuída em quase 50% (TABELA IX e Gráficos 3 e 5).

A análise de variância dos resultados obtidos dos grupos II e III_4 mostra que existe diferença significativa entre ambos, porém ao analisar os dados oferecidos pelo teste de Tuckey encontra-se que não há diferenças significativas entre os valores glicêmicos adquiridos dos animais do Grupo III_4 no tempo zero e demais intervalos (3, 6, e 12 horas) quando comparados entre si, onde a queda da glicemia foi discreta com percentuais de 26, 17 e 13% respectivamente.

Desse modo, si considerar o tempo zero como contrôle, os efeitos da Fração IV demonstra não haver participado significativa na redução da glicemia de animais diabéticos, porém se a comparação for feita com o Grupo II, a redução da glicemia mostra ser significativa.

Após ter analisado os efeitos individuais das diferentes Frações do Parotin sobre a hiperglicemia de animais diabéticos experimentais, observou-se também os efeitos das associações das Frações 1 + 3 e das Frações 1 + 2 + 3 + 4.

A associação das Frações 1 e 3 foi executada após uma análise dos efeitos individuais de todas frações, onde as mesmas mostraram ser as mais efetivas em diminuir a glicemia. Assim os dados oferecidos pelos resultados e pela a

nálises estatísticas indicam que há diferenças significativas entre os Grupos II e IV (TABELAS XII e XIII e Gráfico 6) em todos os intervalos de tempos estudados.

Desse modo, os animais do Grupo IV, que receberam respectivamente as Frações 1 e 3 do Parotin indicam uma redução de 35, 24 e 21 por cento respectivamente no intervalos de tempos de 3, 6 e 12 horas, mostrando, quando comparados com os efeitos isolados da Fração 1 e 3, que não há adição de efeitos, pelo contrário as referidas frações perdem um pouco da sua atividade biológica. Esse fato, deve-se talvez pela competição em nível de receptores celulares.

Por outro lado, os efeitos das associações das Frações 1 + 2 + 3 + 4 (Grupo V), apresentaram estatisticamente o melhor resultado quando comparado com o Grupo II (TABELAS XI, XII e XIII e Gráfico 7).

Pode-se verificar que a atividade da somatória de todas as frações apresentou uma queda de 43% no intervalo de 3,0 horas, mantendo-se o mesmo percentual no tempo de 6,0 horas e os valores glicêmicos médios após 12,0 horas de sua administração era diminuído ainda em 20%.

Do exposto e pela análise de todos os dados obtidos, os melhores efeitos obtidos tanto das frações individualizadas, quanto das associações do Parotin sobre a diminuição da glicemia, ocorreram com as Frações 1 e 3 separadamente e com as associações de todas as Frações.

Os resultados demonstram que a atividade biológica das Frações do Parotin isolados ou associados, sobre o metabolismo de carboidratos, embora em menores proporções

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

daquelas observadas por GUIMARÃES (1976) e TEIXEIRA (1979), GUIMARÃES et alii (1980) e TEIXEIRA et alii (1985), se mantêm, mostrando que os produtos secretados pelas glândulas salivares podem ser considerados como fontes extra pancreáticas, na homeostase da glicemia.

A interação das glândulas salivares e/ou seus princípios ativos com o nível glicêmico, tanto em animais normais quanto em diabéticos tem sido demonstrado por diversos pesquisadores (MANSFELD & SZIRTES, 1928; SEELIG, 1928; e De TAKÁTS, 1930; GODLOWSKI & CALANDRA, 1960; GODLOWSKI, CAZDA & WITHERS, 1971; HOSHINO et alii, 1976; WILLIAMS, 1984) que além de detectarem uma melhora nos sintomas clínicos do diabetes com as ligações dos ductos ou parotidectomia, postularam a existência de um fator ou fatores que teriam a função de inibir a ação da insulina, comprovando a veracidade de uma complexa regulação entre pâncreas e glândulas salivares.

Os nossos resultados, quanto a atividade das Frações do Parotin em diminuir a glicemia, são concordes com aqueles encontrados nos trabalhos de AoNUMA & YOSHIMURA , (1954); TADOKORO et alii, (1955); FLEMING, (1962); GUIMARÃES et alii (1979 e 1980); TEIXEIRA (1979) e TEIXEIRA, GUIMARÃES E CURY (1985) que também descreveram a ação hipoglicemiante do Parotin.

Além disso, outros pesquisadores realçam a participação das glândulas salivares no sinergismo pancreático, onde a hipertrofia com aumento de função das parótidas poderia ser um mecanismo compensador da falta de insulina,

ou na secreção de substâncias com funções hipoglicemiantes (HALMOS & SOMOGIY, 1963; DAVIDSON et alii, 1969; GARCIA et alii, 1971; STEINBERG & GWINUPI, 1972; DONATH & SEIFERT, 1975 e RUSSOTTO, 1981).

Confirmando esses achados, diversos estudos tem revelado que o diabetes experimental em ratos causam alterações no fluxo e na composição da saliva (CONNER; IRANPOTER E MILLS, 1970), bem como inúmeras outras alterações funcionais, tanto na diminuição do crescimento glandular, quanto na síntese e conteúdo das proteínas secretoras (ANDERSON & SHAPIRO, 1983).

Quanto a participação do Parotin como fator biologicamente ativo tem-se encontrado farta literatura (TAKIZAWA, 1954; OGATA, 1955 e ITO, 1960) onde as glândulas parótidas seriam a principal fonte de "hormônio salivar", discretamente auxiliadas pelas submandibulares, sendo que as glândulas sublinguais não integrariam esta função.

Evidentemente, que além do Parotin, BARKA, (1980), descreve, através de uma extensa revisão, 25 princípios ativos encontrados nas glândulas salivares, que de certa forma servem de suporte para a "teoria endócrina das glândulas salivares".

Contudo, dentre os fatores que teriam uma estreita relação com o metabolismo de carboidratos encontra-se o fator hiperglicemiante denominado "glucagen like" descrito e sintetizado por SILVERMAN & DUNBAR, 1974; e LAWRENCE et alii (1975 e 1976). Estas observações foram confirmadas por SMITH et alii (1979) que através da técnica de i

munocitoquímica e radioimuno-ensaio isolaram e identificaram o "glucagon like".

Ultimamente, tem-se discutido muito a respeito da existência de um peptídeo, também encontrado nas glândulas parótidas de ratos humanos que tem ação semelhante a insulina, daí a sua denominação de "Insulin Like" (LAWRENCE, KIRSTEINS & MILTON, 1976).

Através da cromotografia tem-se demonstrado que esse peptídeo "Insulin Like" das glândulas parótidas do rato e dos seres humanos é similar a insulina pancreática e que apresenta funções específicas na regulação da glicemia (MURAKAMI, TANIGUCHI & BABA, 1982) e estudos imunoquímicos revelam que a população de células que produzem a insulina das glândulas parótidas são encontrados principalmente ao longo dos ductos intercalares e em menor quantidade nos ácinos, não havendo participação dos ductos estriados e secretores. (PHILLIP, SMITH & PATEL, 1984). Esses mesmos autores verificaram ainda, que o Streptozotocin embora promova uma acentuada destruição da células beta pancreática, não atinge as células reativas da insulina das glândulas parótidas.

Desse modo, considerando a similaridade da estrutura do "Insulin Like" com a estrutura molecular do Parotin, bem como a fonte de origem, sendo ambas substâncias produzidas em maior proporção pelas Parótidas, seria oportuno levantar a hipótese de tratar-se das mesmas substâncias, com os seus efeitos biológicos agindo a semelhança do "Fator de Crescimento Nervoso" (FRAZIER, ANGELETTI & BRADSHAN, 1972) que é também encontrado no sangue e orgãos periféricos, cu

ja a forma de atuação seria, primariamente como um hormônio, presumívelmente, através do complexo efetor-receptor, em nível de membrana celular e posteriormente alterando os processos metabólicos intra-celular.

Por fim, é interessante ressaltar que a produção do diabetes experimental em ratos, através da aloxana, é usualmente conhecida por produzir necrose irreversível das células beta da ilhotas de Langerhans do pâncreas, que se completa nas 48 horas após a sua administração, persistindo por um período de 180 dias (DUNN et alii, 1943; DUNN & McLETCHIE, 1943; GOMORI & GOLDNER, 1943; GOLDNER & GOMORI, 1943; LAZAROW & PALAY, 1946; CAVALLERO, 1947; RUANGSIRI, 1949 e SOLOMON et alii, 1974).

CAPÍTULO VII

CONCLUSÕES

7- CONCLUSÕES

Nas condições experimentais utilizadas e a análise e discussão dos resultados obtidos, subsidiam as seguintes conclusões:

1- O fracionamento do Parotin promove a identificação de 4 bandas;

2- As Frações do princípio ativo do Parotin apresentam efetivamente, ação em diminuir a hiperglicemia de animais diabéticos aloxânicos;

3- As Frações 1 e 3 isoladas revelam uma ação mais eficaz em diminuir a hiperglicemia de animais diabéticos, que as Frações 2 e 4;

4- As associações das Frações 1 + 3 e a associação das Frações 1 + 2 + 3 + 4 também apresentam funções hipoglicemiantes, embora a associação das Frações 1 + 2 + 3 + 4 tenha apresentado melhor efeito, tanto quando comparados com as Frações individuais, quanto com a associação das Frações 1 + 3.

CAPÍTULO VIII

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01 - ANDERSON, L.C. Effects of alloxan diabetes and insulin in Vivo on rat parotid gland. Am I Physiol 245: G 431, 1983.

02 - ANDERSON, L.C.; SHAPIRO, B.L. The effect of alloxan diabetes and insulin on protein synthesis in the rat submandibular gland. Horm Metab. Res. 12:47, 1980.

03 - ANGELETTI, P.U.; LEVI-MONTALCINI, R.; CALISSANO, P. The nerve growth factor (NGF): Chemical proprierties and metabolic effects. Adv. Enzymol., 31:51,75, 1968.

04 - ANGELETTI, P.U.; SALVI, M.L.; CAPANI, P. & FRATI, L. Granulocytosis-inducing factor from the mouse submandibular gland. Biochim. biophys. Acta III, 344-346, 1965.

05 - AONUMA, S. & YOSHIMURA, K. The studies on the salivary gland hormones. XXXI. Effect of Parotin on serum phosphate and bloode pyrubate. Jap. J. Pharm. Chem., 26:743-58, 1954.

06 - AUNAP, E. Ueber die Bezichungen Zwischen Kerm Ergas

to-Plasma und Mitrochondriender Parotiszellen der Ratte. Z. mikrosk. - anat. Forsch., 24:412-6, 1931.

07 - BAILEY, C.C. & BAILEY, O.T. Production of diabetes mellitus (from necrosis of islets of Langerhans) in rabbits with alloxan. J. Am. med. Ass., 122:1165-6, 1943.

08 - ATTARDI, D.G.; LEVI-MONTALCINI, R.; WENGER, B.S. & ANGELETTI, P.U. Submaxillary gland of mouse: effects of a fraction on tissues of mesodermal origin in vitro. Science, 150:1307-1309, 1965.

09 - BARKA T. Biologically Active Polypeptides in submandibular glands. The journal of Histochemistry and Cytochemistry. Vol. 28. nº 8, pp. 836-859, 1980.

10 - BARTON, S.; KARPINSKI, E.; MORIWAKI, C. & SCHACHTER, M. Sialotonin: vasopressor substance in saliva and submandibular gland of the cat. J. Physiol., 261: 523-533, 1976.

11 - BEST, C.H. & TAYLOR, N.B. As bases fisiológicas da prática médica, ed. por John R. Brobeck. 9.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1976.

12 - BIRNKRANT, W.B. The influence of the parotid gland on

blood sugar. J. Lab. clin. Med., 26:1009-11, 1941.

13 - _____ & SHAPIRO, R. The influence of a parotid extract on the blood sugar and structure of the pancreas of the rat. J. Lab. clin. Med., 27:510-8, 1942.

14 - BRUCKMANN, C. A method for the determination of alloxan. J. biol. Chem., 165:103-13, 1946.

15 - CAVALLERO, C. Applications de la méthode colchicinique à l'étude du diabéte alloxanique, chez le rat. Revue belge Path., 18:323-32, 1947.

16 - COHEN, S. Purification of a nerve growth promoting protein from the mouse salivary gland and its neurocytotoxic antiserum. Proc. natn. Acad. Sci. U.S.A., 46:306-11, 1960.

17 - _____. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in newborn animal. J. biol. chem., 237(5): 1555-62, 1962.

18 - COHEN, S. & ELLIOT, G.A. The stimulation of epidermal queratinization by a protein isolated from the submaxillary gland of the mouse. J. invest. Derm., 40:

1-5, 1963.

19 - CONNER, S.; IRANPOIER, B.; MILLS J. Alteration in parotid salivary flow in diabetes mellitus. Oral - surg. 30:55, 1970.

20 - DAVIDSON, D.; LEIBEL, B.S.; BERRIS, B. A symptomatic-parotid gland enlargement in diabetes mellitus. Ann. intern. Med., 70:31-8, 1969.

21 - De TAKÁTS, G. Ligation of tail of pancreas in juvenile diabetes. Endocrinology, 14:255-62, 1930.

22 - DOBREFF, M. Compensatory hypertrophy of the parotid gland in presence of hypofunction of pancreatic islands. Dt. med. Wschr., 62:67-70, 1936.

23 - DONATH K.; SEIFERT G. Ultrastructural studies of the parotid glands in sialadenosis. Virchows arch (Pathol. Anat.) 365:119, 1975.

24 - DUNN, J.S. & McLETCHIE, N.G.B. Experimental alloxan diabetes in the rat. Lancet 2(6265):384-7, 1943.

25 - _____; SHEEHAN, H.L.; McLETCHIE, N.G.B. Necrosis of islets of Langerhans produced experimentally. Lancet 1(242):484-7, 1943.

26 - FARRONI, B. Funzione endocrina delle glandole salivari ed eliminazione degli zuccheri. Riv. crit. clin. med., 12:577-93, 1911.

27 - FERRANNINI, A. Glycosialorehée de sécrétion interne des glands salivaires. Revue méd., Paris, 31:269-73, 1911.

28 - FERRETI, G. Su due casi di ipertrofia, dele parotidi in diabetici. G. Clin. med., 17:1149, 1936.

29 - FLEMING, H.S. Pancrease and parotin. Endocr. jap., 9: 41-56, 1962.

30 - FRAZIER, W.A.; ANGELETTI, R.H.; BRADSHAW, R.A. Nerve growth factor and insulin. Strutural similarities indicate an evolutionary relationship reflected by physiological action. Science, 176:482-8, 1972.

31 - GARCIA, A.R.; BLACKARD, W.G.; TRAIL, M.L. Submaxillary gland removal: Effects on glucose and insulin homeostasis. Archs Otolar., 93:597-8, 1971.

32 - GODLOWSKY, Z.Z. Endocrine function of submaxillary gland. Archs Otolar., 75:346-63, 1962.

33 - _____. The role of submaxillary glands in homeostase of insulin. Diabetes, 17:325-6, 1968.

GODLOWSKY, Z.Z

34 - _____. & CALANDRA, J.C. Salivary glands as endocrine organs. J. appl. Physiol., 15:100-5, 1960.

35 - GODLOWSKY, Z.Z.; GAZDA, M.; WITHERS, B.T. Ablation of salivary glands as initial step in the management of selected forms of Diabetes Mellitus. Laryngoscope, 81(8):1337-58, 1971.

36 - COLDNER, M.G. & GOMORI, G. Alloxan diabetes in the dog. Endocrinology, 33:297-308, 1943.

37 - GOLJANITZKI, J.A. Zur frage des erzatzes der endokrinen druesen. Arch. Klin. Chir., 130:763, 1924.

38 - GOMORI, G. & GOLDNER, M.G. Production of diabetes mellitus in rats with alloxan. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 54:287-90, 1943.

39 - GUIMARÃES, A.; TEIXEIRA, D.; VIZIOLI, M.R.; VIEIRA, S. Efeitos da parotidectomia sobre o nível glicêmico e o teor de glicogenio hepático. Revta bras. Pesq. méd. Biol., 12(1):53-61, 1979.

40 - GUIMARÃES, A. Influência da parotidectomia e do Parotin sôbre o metabolismo de carboidratos de ratos jovens. Piracicaba, 1976. (Tese (Doutoramento)- Fac. Odontologia - U.E.C.)

17 41 - GUIMARÃES, A.; TEIXEIRA, D.; EL-GUINDY, M.M.; VIZIOLI, M.R. and CURY, J.A. (1980). Effects of salivary glands active principle (Parotin) on glycaemic level and hepatic glycagen content in alloxan - diabetic rats. Archs Oral Biol. 25, 11-3.

42 - HALMOS, T. & SOMOGYI, B. Investigations on the correlation between human saliva and carbohydrate metabolismo. Nagy Belor. Arch., 15:220-5, 1962.

43 - HAND, A.R. and WEISS, R.E. Effects of streptozotocin Induce Diabetes on the Rat Parotid Gland. Laboratory Investigation vol. 51, Nº. 4. 429, 1984.

44 - HATAKEYAMA, K.; HIRAMATSU, M.; MINANI, N. Reduction of N-acetyl-B-glucosaminidase activity in the submaxillary glands of streptozotocin diabetic mice . J. Biochem, 88:613, 1980.

45 - HIKI; Y.; AKAZAKI, K.; BAN, T.; MIYAZAKI, J.; TAKIZAWA N. Experimental study of salivary glands. Trans. Jap. path. Soc., 22:273-80, 1932.

46 - _____; _____; MIYASAKI, Y.; TAKIZAWA, N.; BAN,T.; YOSHIDA, T.; NISHIMURA, S. On the internal secretion of the salivary gland. Tokio Igakukai zasshi, 47:773-814, 1161-83, 1199-248, 1485-546, 1814-71 , 2283-436, 1933, ibid 48:856-78, 1934.

47 - _____; BAN, T.; AKAZAKI, K.; TAKIZAWA, N.; MIYAZAKI Y. Experimental studies on the salivary gland. Trans. Jap. path. Soc., 20:130-3, 1930.

48 - HOSHINO, K. & LIN, C.D. Transplantability of salivary glands of mice and its lethal effects on the hosts. Anat. Rec., 160:474-5, 1968.

49 - ITO, Y. Parotin: a salivary gland hormone. Ann. N. Y. Acad. Sci., 85:228-310, 1960.

50 - ITO, Y. & MYZUTANI, A. Studies on the salivary gland hormones. J. Pharm. Soc. Japan, 72:239-44, 1952.

51 - JACOBS, H.R. Hypoglicemic action of alloxan. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 37:407-11, 1937.

52 - LAZAROW, A. & PALAY, S.L. The production and course of alloxan diabetes in the rat. J. Lab. clin. Med., 31:1004-15, 1946.

53 - LAWRENCE, A.M; KIRSTEIN, L.; HOJVAT, S.; RUBIN 2; RUBIN.; POLOYAN, V. Salivary gland glucagon: apotent extrapancreatic hyperglycemic factor. Clin. Res. 23:563 A, 1975.

54 - LAWRENCE, A.M.; KIRSTEIN, L. and MITTON, J.: Parotid gland insulin an extrapancreatic source of insulin

in rats. Abstract. Diabetes 1976; 25 (Suppl. 1): 328.

55 - LIU, F.T.Y., and H.S. LIN. Role of insulin in body growth and growth of salivary and endocrine glands in rats. J. Dent. Res. 48:559-567, 1969.

56 - LUKENS, F.D.W. Alloxan diabetes. Physiol. Rev., 28: 303-30, 1948.

57 - MANSFELD, G. & SZIRTES, L. Ueber die beziehungen zwischen aeusserer und innerer sekcretion der druesen. Arch. exp. path. Pharmak., 130:1-28, 1928.

58 - MARTINEZ, C. Accion del aloxano Y dieta. Revta Soc. argent. Biol., 21:332-7, 1945.

59 - MICHELAKIS, A.M.; COHEN, S.; TAYLOR, J.; MURAKAMI, K.& INAGAMI, T. Studies on the characterization of pure submaxilary gland renin. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 147:118-121, 1974.

60 - MÜLLER, W.A.; BRENNAN, M.F.; TAN, M.H.; AOKI, T.T. - (1974) Studies of glucagon secretion in pancreatectomized patients. Diabetes, 23:512-516.

18 (61) - MURAKAMI, K.; TANIGUCHI, H., and BABA, S. Presence of insulin - Like immunoreactivity and its biosynthe

15 - HAUSBERGER, F.X.; MILSTEIN, S.W. and

sis in rat and human parotid gland. Diabetologia 1982; 22:358-61.

62 - NICOLAU, J.; ROSA, R.; FAVA-de-MORAES, F. The effect of alloxan diabetes upon N-acetylneuraminic acid concentration in the submaxillary glands of rats. Acta Physiol. Lat am, 19:106, 1969.

63 - OGATA, T. Ueber die innere sekretion der mundspeicheldrusen. Trans. 9 th Congr. Far. East. Ass. Trop. Med., 2:709-13, 1934. Apud OGATA, T., op. cit. ref. 114.

64 - OGATA, T. The internal secretion of salivary gland. Endocr. Jap., 2:247-61, 1955.

65 - PARHOM, C.I.; BABES, A.E.; PETREA, I. Endocrinologie des glandes salivaires. 1957. Apud GLASMAN, F., op. cit. ref. 53.

66 - PINHEIRO, C.E. Caracterização Química e Biológica das Frações do Parotin. Resumo do X Simpósio Anual da Academia de Ciências do Estado de São Paulo, fls. - 17, 1985.

67 - PHILLIP, H.; SMITH, and D.G. PATEL. Immunochemical studies of the Insulin-Like material in the Parotid Gland of Rats. Diabetes, vol. 33, july 1984.

19 – RECHLER, M.M.; NISSLEY, S.P., KING, G.L.; MOSES, A.C., VAN OBBERGHÉNS-CHILLIN G.

68 - KNULL, H.R. Levels of glycogen, ATP and lactate in control and diabetic rat submandibular and sublingual glands. IRCS Med. Sci. Biochem, 7:565, 1979.

69 - ROSENFELD, G. Speicheldrusen kohlehydratsoffwechsel. Klin. Wschr., 12:711, 1933. Apud BIRNKRANT, W.B., op. cit. ref. 17.

70 - RUANGSIRI, C. Changes in islets of Langerhans in living mice after alloxan administration. Anat. Rec., 105:399-427, 1949.

71 - RUSSOTTO, S.B. Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. Oral surg., 52:594, 1981.

72 - SEELIG, S. Ueber beziehungen zwischen parotis, pankreas, blutzucker und diabetes mellitus. Klin. Wschr., 7:1228-32, 1928.

73 - SOLOMON, J.; BULKLEY, R.J.; MAYER, J. Effect of a low dose of alloxan on blood glucose, islet beta cell granulation, body weight, and insulin resistence of ob/ob mice. Diabetologia, 10:709-15, 1974.

74 - STEINBERG, T. & GWINUP, G. Effect of submaxillary gland extirpation on glucose and insulin tolerance in dogs. Diabetes, 21(6):722-32, 1972.

75 - SEYAMA, Y.; MORI, Y. & NIINOBE, S. A calcitonin-like factor in bovine salivary gland. Yakugaku Zasshi, 90:149-153, 1970.

76 - SEYAMA, Y.; MORI, Y. & NIINOBE, S. A comparison of the mode of action between calcitonin-like factor isolated from salivary gland and calcitonin. Yakuga ku Zasshi, 92:818-822, 1972.

77 - SILVERMAN, H.; DUNBAR, J.C. (1974) The submaxillary gland as a possible source of glucagon. Bull Sinai Hosp Detroit, 22:192-193.

78 - SMITH, S.; MAZUR, A.; VOYLES, N.; BHATHENA, S., and RECANT, L. Is submaxillary gland immunoreactive glucagon important in carbohydrate metabolism? Metabolism 1979; 28:343-47.

79 - SZYMCZYK, T.; B. SWIATKOWSKA, and M. JACHIMOWICZ. Effect of aloxan diabetes on the content of sialic - ands and activity of uridyltransferoses in rat salivary glands. Acta Biochim. Pol. 18:177-185, 1971.

80 - TADOKORO, S.; SUZUKI, S.; NAKAMURA, K.; UCHIYAMA, S.; SHIBATA, K. Salivary glands and carbohydrate metabolism. Naibumpi., 21(6):129-34, 1955.

81 - TAKEDA, T.; YAMASAKI, Y.; YAMABE, H.; SUZUKI, Y.; HAE

BARA, H.; IRINO, T.; GROLIMAN, A. Atrophy of the linphoid tissues of mice induced by extracts of the submaxillary gland. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 126:212-6, 1967.

82 - TAKIZAWA, N. A pathological research on the internal secretion of salivary glands. Acta path. jap., 4: 129-66, 1954.

16 (83) - TEIXEIRA, D. Efeitos do Parotin sôbe a hiperglicemia, Incorporação de glicose e consumo de oxigênio pelo Epidídimo de ratos normais e diabéticos - Tese de Docência Livre - Piracicaba S.P. - Faculdade de Odontologia - Unicamp, 1979.

13 (84) - TEIXEIRA, D.; GUIMARÃES, A.; CURY, J.A. Effects of the active principle from Salivary glands. Arq. Biol. tecnol. , 28(3), 1985.

85 - WILLIAMS, J.A. Regulatory mechanisms in pancreas and salivary acini. Anm Rev. Physiol, 1984; 46:361-75 (64 ref.).

De Acordo com: -

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, Rio de Janeiro. Normas ABNT sobre documentação. Rio de Janeiro, 1978. p. 13-29.

WORLD LIST OF SCIENTIFIC PERIODICALS. 4. ed. London, Butterworths, 1963. 3v.

(94) PINHEIRO, C. E. O Fracionamento do Parotin. Trabalho não publicado, 1985.

C A P Í T U L O I X

R E S U M O

9- RESUMO

O presente trabalho foi realizado com a finalidade de estudar os eventuais efeitos das diferentes frações e suas associações do princípio ativo Parotin, sobre a hiperglicemia de ratos diabéticos experimentais.

Foram utilizados 40 ratas fêmeas (Rattus norvegicus, albinus, Wistar), com 2 a 3 meses de idade, pesando, aproximadamente, entre 180 e 250 gramas.

Os animais foram separados e distribuídos em 5 grupos seguintes:

I - Contrôle (normais)

II - Contrôle Diabéticos Experimentais

III- Diabéticos Experimentais + Frações do Parotin redistribuidos em 4 subgrupos de 5 ratos.

Em cada subgrupo foi administrado, via IP, frações 1, 2, 3 e 4 de Parotin, respectivamente, numa concentração de 0,40 mg/100g de pêso corporal de cada fração.

IV - Diabéticos Experimentais + Associações das Frações 1 + 3 do Parotin, composto de 5 animais que receberam pela mesma via as Frações 1 + 3 do Parotin na mesma concentração do grupo anterior.

V - Diabéticos Experimentais + Associações das Frações 1 + 2 + 3 + 4, constituído de 5 ratos que receberam todas as Frações do Parotin.

Os animais de todos os grupos foram submetidos à primeira dosagem da glicemia que foi considerada tempo ze

ro. Nos animais dos Grupos III, IV e V em seguida eram administrados as respectivas Frações ou associações do Parotin.

A seguir eram feitas dosagens glicêmicas nos intervalos de 3, 6 e 12 horas a partir do tempo zero. Nas condições experimentais utilizados e com a metodologia empregada, concluiu-se que as Frações, bem como as associações delas, apresentam ação em diminuir a hiperglicemia de animais diabéticos por aloxana.

Dentre as Frações utilizadas, as Frações I e III é que mostraram melhor atividade, sem entretanto, superar o efeito da associação das 4 frações na diminuição da glicemia de animais diabéticos.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA