

Efeito do extrato aquoso de *Allium sativum* L. sobre parâmetros bioquímicos de ratas com diabetes induzido por *Streptozotocin*

KISS, A.C.I.; TAKAKU, M.; DAMASCENO, D.C.*; CAMPOS K.E.; SINZATO, Y.K.; LIMA, P.O.; VOLPATO, G.T.

Laboratório de Pesquisa Experimental de Ginecologia e Obstetrícia, Depto. de G.O., Faculdade de Medicina de Botucatu-Universidade Estadual Paulista-Unesp, CEP: 18618-000, Botucatu-SP, Fone/Fax: (14) 3811-6181, *damasceno@fmb.unesp.br

RESUMO: Muitas plantas são utilizadas no Brasil como hipoglicemiantes mesmo sem confirmação científica. O objetivo do presente trabalho foi estudar a influência do tratamento com *Allium sativum*, planta conhecida popularmente como alho, sobre parâmetros bioquímicos em ratas com diabetes induzido por *streptozotocin*. Ratas Wistar receberam 40 mg kg⁻¹ de *streptozotocin* (STZ). Administração oral do extrato aquoso de *A. sativum* foi dada para animais diabéticos em 2 doses: 200 e 400 mg kg⁻¹ (n=6 animais/grupo). As ratas diabéticas que receberam água destilada constituíram o grupo controle. Após 28 dias de tratamento, as ratas foram anestesiadas e mortas por decapitação para coleta do sangue para determinações bioquímicas e retirada de amostras de fígado para dosagem de glicogênio hepático. O tratamento com *Allium sativum* nas doses de 200 e 400 mg kg⁻¹ não alterou as concentrações de proteínas totais, glicogênio hepático, triglicérides e VLDL, mas promoveu redução nas taxas de colesterol total (controle=280,5 ± 30,9; *A. sativum* 200 mg kg⁻¹ =169,9 ± 19,5 e *A. sativum* 400 mg kg⁻¹ =148,4 ± 26,6 mg dL⁻¹) e de LDL (controle=128,8 ± 25,3; *A. sativum* 200 mg kg⁻¹ = 41,4 ± 16,2 e *A. sativum* 400 mg kg⁻¹ = 42,0 ± 26,0 mg dL⁻¹). O extrato de alho também apresentou efeito benéfico na redução de 13,0% no nível glicêmico utilizando a maior dose. No entanto, o extrato reduziu as concentrações de HDL nas duas doses testadas (controle= 81,4 ± 30,2; *A. sativum* 200 mg/kg= 49,6 ± 14,3 e *A. sativum* 400 mg kg⁻¹ = 41,7 ± 16,1 mg dL⁻¹), apresentando efeito prejudicial com relação à queda dessa lipoproteína. Portanto, o extrato de alho mostrou-se eficiente nas condições experimentais analisadas, podendo ser utilizado como terapia complementar a pacientes diabéticos.

Palavras-chave: *Allium sativum*, alho, *streptozotocin*, ratos Wistar, diabetes, mellitus experimental, plantas medicinais

ABSTRACT: Effect of *Allium sativum* L. (Garlic) aqueous extract on biochemical parameters of the Streptozotocin-induced diabetic rats. Many plants, even without scientific confirmation, are used in Brazil as hypoglycemic. The objective of the present work was to study the influence of the *Allium sativum* treatment, plant known popularly as garlic, on characteristic biochemical parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. Female Wistar rats were injected with 40 mg kg⁻¹ streptozotocin (STZ). Oral administration of an aqueous extract of *A. sativum* was given to the diabetic animals in 2 doses: 200 and 400 mg kg⁻¹ (n=6 animals/group). Diabetic rats given distilled water constituted the control group. After 28 days of treatment, the female rats were anesthetized and died by decapitation for collection of the blood for biochemical determinations and retreat of liver samples for hepatic glycogen dosage. The treatment with *Allium sativum* in the doses of 200 and 400 mg kg⁻¹ alter no concentrations of total proteins, hepatic glycogen, triglycerides and VLDL, but it promoted reduction in the total cholesterol rate (control=280.5 ± 30.9; 200 mg kg⁻¹ *A. sativum* =169.9 ± 19.5 and 400 mg kg⁻¹ *A. sativum* =148.4 ± 26.6 mg dL⁻¹) and LDL (control=128.8 ± 25.3; 200 mg kg⁻¹ *A. sativum* = 41.4 ± 16.2 and 400 mg kg⁻¹ *A. sativum* = 42.0 ± 26.0 mg dL⁻¹). The extract presented beneficial effect because it decreased 13.0% of glycemia in the highest dose. Therefore, the of garlic extract reduced the HDL concentration in two tested doses (control= 81.4 ± 30.2; 200 mg kg⁻¹ *A. sativum* = 49.6 ± 14.3 and 400 mg kg⁻¹ *A. sativum* = 41.7 ± 16.1 mg dL⁻¹), presenting impaired effect. Thus, the garlic extract showed efficiency in the analyzed experimental conditions, and it could be used as complementary therapy to diabetic patients.

Key words: *Allium sativum*, garlic, hypoglycemic, streptozotocin, rats winstar, diabetes, mellitus experimental, medicinal plants

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus é uma síndrome caracterizada por hiperglicemia que altera o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Esta doença está aumentando rapidamente e consome grandes quantidades de recursos em todos os países. No diabetes tipo 1, o pâncreas perde sua capacidade de sintetizar insulina e, portanto, a glicose sanguínea não é captada pelas células para ser usada como fonte energia. No diabetes tipo 2, ocorre resistência à insulina em combinação com uma deficiência relativa na secreção de insulina, desta forma, estes pacientes não precisam de insulina para alcançar um controle satisfatório do diabetes (Verge et al., 1995; American Diabetes Association, 2004).

Plantas são utilizadas na medicina popular com a finalidade de tratar o *Diabetes mellitus* (Volpato et al., 2002) e representa uma alternativa viável para o controle desta doença. Nos países em desenvolvimento, mais de 80% da população usam a medicina tradicional (acupuntura, terapias manuais e plantas medicinais) como cuidado básico da saúde, seja por tradição cultural ou por falta de alternativas (World Health Organization, 2005).

É comum o pensamento de que as plantas medicinais de uso tradicional já foram testadas e homologadas, devido ao seu uso prolongado na espécie humana. Por isso, são considerados medicamentos eficazes e que não apresentam efeitos colaterais comuns quando comparados aos produtos sintéticos, não necessitando de avaliação. A automedicação milagrosa com plantas medicinais chega ao extremo de substituir terapias em doenças graves especialmente nos países em desenvolvimento, como por exemplo, plantas utilizadas como hipoglicemiantes ou antidiabéticas (Lapa et al., 1999).

A espécie *Allium sativum* L. é conhecida popularmente como alho e é utilizada como antidiabético. É cultivada em muitos países, sendo ingrediente de grande importância na culinária. Além de ser utilizada como alimento, esta planta é utilizada principalmente em países subdesenvolvidos (Brasil e Índia) como antihipertensivo, antiinflamatório, antibiótico, antisséptico, vermífugo, antigripal e diurético (Watt & Breyer-Brandwijk, 1962). Cientificamente, o alho apresenta atividade antibacteriana (Cutler & Wilson, 2004); melhora da absorção intestinal (Nagae et al., 1994); ação fibrinolítica (Robbers et al., 1996); estimula a secreção de insulina (Augusti & Sheela, 1996); reduz as taxas de lipídios (Augusti et al., 2001); previne e promove o tratamento de aterosclerose (Durak et al., 2002); atua como antioxidante (Ichikawa et al., 2003); inibe agregação plaquetária (Cooper et al., 2003); atua como espermicida (Chakrabarti et al., 2003); previne o câncer (Thomson & Ali, 2003) e é antihipertensivo

(Al-Qattan et al., 2003).

Visto que muitos pacientes relatam o uso indiscriminado de alho como terapia alternativa, o objetivo do presente trabalho foi investigar os efeitos do extrato de bulbo de *Allium sativum* (alho) sobre os parâmetros bioquímicos em animais com diabetes grave induzido por *streptozotocin*.

MATERIAL E MÉTODO

1. Animais

Foram utilizadas ratas adultas da linhagem Wistar, pesando aproximadamente 220g, fornecidas pelo Biotério Central do Campus Universitário de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp).

2. Preparo do extrato e dose de administração

O alho, *Allium sativum* L. (Liliaceae), foi adquirida no mercado municipal de Botucatu. Os bulbos (40 gramas) foram triturados em 200 mL de água destilada no liquidificador durante cinco minutos, obtendo-se uma concentração final de 200 mg mL⁻¹. O extrato foi então dividido em alíquotas que foram mantidas em freezer até o momento do consumo.

3. Seqüência experimental

Foi dividida em 3 períodos: de adaptação, diabetogênese e de tratamento (Damasceno et al., 2002a). A seqüência experimental realizada foi:

Adaptação Δt = 8 dias	Diabetogênese Δt = 8 dias	Tratamento Δt = 28 dias
--------------------------	------------------------------	----------------------------

3.1. Período de adaptação

As ratas foram adaptadas no Laboratório de Pesquisa Experimental de Ginecologia e Obstetrícia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp, durante 8 dias, permanecendo em gaiolas de polietileno, forradas com maravalha, com capacidade máxima de 5 animais, sob condições controladas (21° ± 4°C, fotoperíodo de 12 horas). Água e ração foram oferecidas *ad libitum*. Após o período de adaptação, as ratas foram sorteadas para compor os grupos experimentais.

3.2. Período de diabetogênese

Após o período de adaptação, o diabetes foi induzido através de injeção intravenosa (veia da cauda) de *streptozotocin* (SIGMA Chemical Company, St. Louis, MO) diluída em tampão citrato (0,01M), pH 6,0, na dose de 40 mg kg⁻¹ de peso (Calderon et al., 1992).

A observação de ingestão excessiva de água (polidipsia) e de ração (hiperfagia), aumento no grau de umidade da forração das gaiolas, traduzindo

excesso de diurese dos animais e a perda ou manutenção do peso foram interpretados como indícios de hiperglicemia.

No 8º dia após a injeção de *streptozotocin*, a glicemia foi determinada coletando-se uma gota de sangue por punção com agulha na parte distal da cauda da rata. Quando os níveis glicêmicos foram superiores a 200 mg dL⁻¹, iniciou-se o período de tratamento (Calderon et al., 1992; Damasceno et al., 2002b; Damasceno et al., 2004).

3.3. Período de tratamento

Após o período de diabetogênese, as ratas foram distribuídas em gaiolas individuais para compor os grupos experimentais. Para avaliação indireta do diabetes, as ratas foram pesadas em dias alternados para controle de ganho de peso e observadas quanto ao comportamento, ingestão hídrica e de ração.

O tratamento com a planta teve duração máxima de 28 dias. A dose utilizada no tratamento foi de 200 mg kg⁻¹ (Baluchnejadmojarad et al., 2003) e 400 mg kg⁻¹, administrada por via intragástrica (*gavage*).

4. Grupos experimentais

Divididos em três diferentes grupos:

-Diabético controle (controle, n=6): constituído por ratas diabéticas que receberam água destilada com volume similar ao recebido pelos animais dos grupos tratados com o extrato;

-Diabético tratado 200 mg kg⁻¹ (tratado 200 mg kg⁻¹, n=6): constituído por ratas diabéticas que receberam 200 mg de *A. sativum* por kg de peso corpóreo;

-Diabético tratado 400 mg kg⁻¹ (tratado 400 mg kg⁻¹, n=6): constituído por ratas diabéticas que receberam 400 mg de *A. sativum* por kg de peso corpóreo.

5. Morte dos animais

No 29º dia de experimento, as ratas foram anestesiadas com pentobarbital sódico (Hypnolâ a 3%) e, em seguida, foi realizado dessangramento. Três mililitros (mL) de sangue de cada rata foram coletados em tubos não heparinizados, centrifugados a 3500 rpm durante dez minutos a 4°C. O soro obtido foi armazenado para determinações bioquímicas. Também foram retiradas amostras de fígado (500 mg), colocadas em solução de hidróxido de sódio a 30% e mantidas em freezer a -80°C para dosagem de glicogênio hepático.

6. Análise Bioquímica

6.1. Determinação da Glicose Sangüínea

Nas manhãs do 0, 7, 14, 21 e 29º dia do experimento, os níveis de glicemia foram monitorados

por leitura de glicofita (One Touch® Ultra Lifescan - Johnson & Johnson company), contendo sangue obtido por punção da parte distal da cauda da rata. Esta fita foi então introduzida em glicosímetro específico (One Touch® Ultra Lifescan - Johnson & Johnson company), expressando os valores de glicemia em miligramas por decilitro (mg dL⁻¹).

6.2. Determinação de triglicérides, colesterol total, lipoproteínas de densidade alta (HDL), baixa (LDL) e muito baixa (VLDL)

Triglicérides, colesterol total e HDL foram determinadas por método enzimático, utilizando kits da marca Wienerá para todas as amostras de soro (Young, 2000). LDL e VLDL foram determinadas por fórmula proposta por Friedwald et al. (1972).

6.3. Determinação de glicogênio hepático

A determinação de glicogênio hepático foi realizada pela técnica proposta por Dubois et al. (1956).

6.4. Determinação de proteínas totais

As concentrações de proteínas totais foram determinadas por método colorimétrico utilizando kits da marca Wienerá para todas as amostras de soro (Young, 2000).

7. Análise estatística

Os resultados foram expressos como média ± desvio-padrão. Os dados foram analisados por Análise de Variância (ANOVA) seguida pelo Student-Newman-Keuls (Zar, 1999). Foi considerado como nível de significância estatística, o limite de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADO E DISCUSSÃO

Os animais diabéticos tratados com as doses de 200 e 400 mg kg⁻¹ de *Allium sativum* apresentaram os mesmos graus de sintomas físico-metabólicos que os animais diabéticos controle em relação ao consumo de ração, ingestão hídrica e ganho de peso corpóreo (dados não mostrados).

O nível médio de glicemia durante o experimento no grupo diabético controle foi de aproximadamente 400 mg dL⁻¹, similar aos grupos tratados, caracterizando o diabetes grave. O grupo de ratas diabéticas tratadas com 200 mg kg⁻¹ do extrato de *A. sativum* não mostrou redução significativa na glicemia ao longo do experimento. No entanto, os animais tratados com a dose de 400 mg kg⁻¹ apresentaram queda de 13% no nível de glicose sangüínea somente no 29º dia de experimento em relação ao primeiro dia de tratamento, mostrando um efeito benéfico do extrato de alho (FIGURA 1), embora a glicemia não atingisse níveis de normalidade (120 mg dL⁻¹). Esses dados confirmam trabalhos prévios

que verificaram atividade antidiabética do alho em animais com diabetes induzido por aloxana (Augusti & Sheela, 1996; El-Demerdash et al., 2005) e *streptozotocin* (Swanston-Flatt et al., 1990; Anwar & Meki, 2003). Sugere-se que um aumento da dose ou do tempo de tratamento com este extrato poderia diminuir ainda mais a taxa glicêmica.

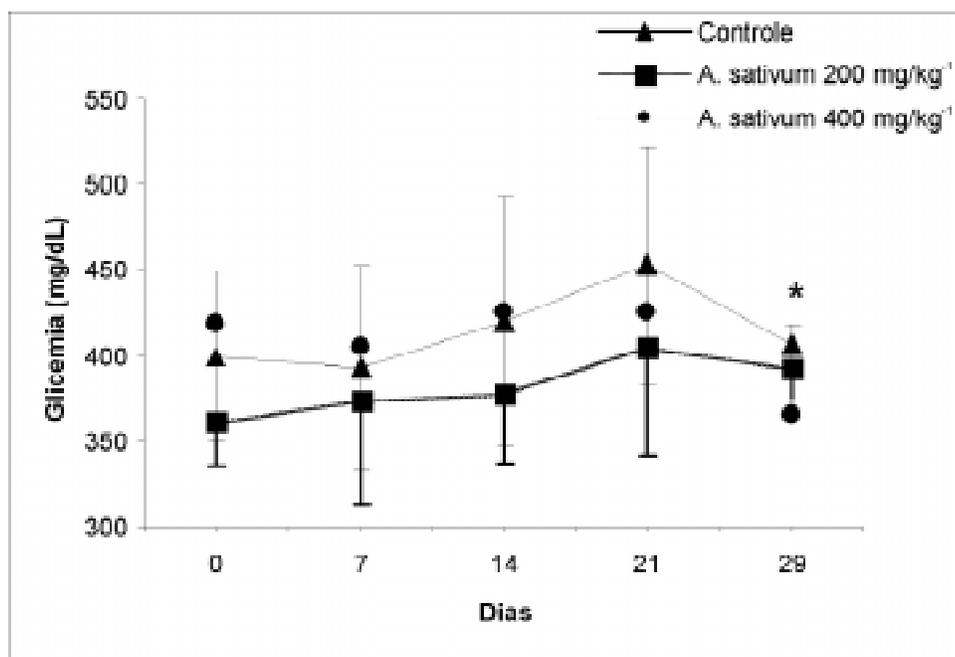
Augusti & Sheela (1996) verificaram que um constituinte do alho denominado S-alil cisteína sulfóxido promoveu melhora significativa no aproveitamento da glicose pelas células de ratos diabéticos, tendo demonstrado atividade quase tão intensa quanto à insulina e a glibenclamida. Essa atividade antidiabética pode ser explicada pelo fato desse composto exercer um controle maior sobre a peroxidação lipídica do que as outras duas substâncias citadas, além de apresentar um efeito estimulante da secreção de insulina. Desta forma,

sugerimos que, pelo fato do *streptozotocin* causar uma degranulação parcial nas células beta-pancreáticas, o tecido endócrino ainda secreta pequenas quantidades de insulina e o extrato de alho, contendo S-alil cisteína sulfóxido, estaria mimetizando a ação insulínica nos tecidos periféricos no grupo tratado com 400 mg kg⁻¹.

Pelo fato do diabetes ser uma patologia que altera o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios (American Diabetes Association, 2004), foi realizada a determinação de proteínas totais nos diferentes grupos experimentais. Nossos resultados mostraram que não houve diferenças nas taxas protéicas nos animais tratados com alho comparados ao grupo controle, indicando que o tratamento não promoveu degradação no metabolismo de proteínas (TABELA 1).

O acúmulo de glicogênio hepático no fígado

FIGURA 1. Avaliação do efeito do extrato aquoso de *Allium sativum* L. sobre a glicemia de ratas com diabetes induzido por *streptozotocin*.



* p<0,05

TABELA 1. Médias e respectivos desvios-padrão dos parâmetros bioquímicos de ratas diabéticas tratadas ou não com 200 e 400 mg kg⁻¹ do extrato de *Allium sativum*.

Variáveis	Controle (n = 7)	200 mg/kg ⁻¹ (n = 6)	400 mg/kg ⁻¹ (n = 6)
Proteínas Totais (g dL ⁻¹)	7,1 ± 1,0	8,0 ± 1,9	9,0 ± 1,5
Glicogênio Hepático (mg/g tecido)	9,99 ± 4,5	12,5 ± 3,75	9,6 ± 4,0
Triglicérides (mg dL ⁻¹)	351,8 ± 81,9	394,9 ± 107,7	322,9 ± 88,4
Colesterol (mg dL ⁻¹)	280,5 ± 30,9	169,9 ± 19,5*	148,4 ± 26,6*
HDL (mg dL ⁻¹)	81,4 ± 30,2	49,6 ± 14,3*	41,7 ± 16,1*
LDL (mg dL ⁻¹)	128,8 ± 25,3	41,4 ± 16,2*	42,0 ± 26,0*
VLDL (mg dL ⁻¹)	70,4 ± 16,4	79,0 ± 21,5	64,6 ± 17,7

*p<0.05

tem a finalidade de manter a concentração de glicose no sangue. A insulina aumenta a síntese de glicogênio assim como o glucagon aumenta sua degradação. No diabetes, como existe deficiência de insulina, ocorre glicogenólise acelerada (Macedo & Carvalho, 2003). Os animais tratados com extrato aquoso de *Allium sativum* não apresentaram diferença significativa na concentração de glicogênio hepático quando comparados aos animais do grupo controle, mostrando que o tratamento com o alho não exerceu efeitos significativos sobre esse parâmetro (Tabela 1).

A redução nos níveis de insulina ativa a lipase, fazendo com que esta enzima hidrolise os triglicérides armazenados em ácidos graxos e glicerol para a corrente sanguínea. Em animais com diabetes induzido por *streptozotocin*, mimetizando o diabetes tipo 1 em humanos, ocorre diminuição de insulina e aumento das taxas de triglicérides (Umrani & Goyal, 2002; Blanco-Dolado et al., 2002; Campos et al., 2003). O extrato aquoso de *Allium sativum*, independente das doses empregadas, não reduziu a hipertrigliceridemia, corroborando com Berthold et al. (1998), pois também verificaram que as concentrações de triglicérides não foram alteradas após o tratamento com *A. sativum* (Tabela 1).

Portadores de hipercolesterolemia tratados com *A. sativum* tiveram queda nas taxas de colesterol, sugerindo efeito benéfico do alho, o que não foi observado em indivíduos normais (Spigelski & Jones, 2001). Baluchnejadmojarad et al. (2003) verificaram que ratos *Wistar* tratados com 100 mg/kg de extrato aquoso de alho por oito semanas tiveram redução nas taxas de colesterol, associando este resultado à inibição da degradação das lipoproteínas derivadas de ésteres de colesterol. Em nosso trabalho, os animais diabéticos tratados com alho apresentaram diminuição significativa nas concentrações de colesterol (*A. sativum* 200 mg kg⁻¹ = 169,9 ± 19,5 e *A. sativum* 400 mg kg⁻¹ = 148,4 ± 26,6 mg dL⁻¹) comparados com animais do grupo controle (280,5 ± 30,9 mg dL⁻¹) (Tabela 1). Existem evidências de que o alho possui um componente denominado ajoeno responsável pela inibição da biossíntese de colesterol (Ferri et al., 2003), e este composto pode ter sido responsável pela queda nas taxas de colesterol neste em nosso experimento.

Lipoproteínas plasmáticas são complexos constituídos por proteínas e lipídios. Elas transportam lipídios e participam de seu metabolismo. O HDL (lipoproteína de densidade alta) é sintetizado no fígado e intestino delgado, contém pouco colesterol e sua função é recolher o colesterol remanescente no organismo e levá-lo para o fígado, onde será metabolizado na forma de sais biliares. Neste trabalho, as concentrações de HDL diminuíram com o tratamento (controle = 81,4 ± 30,2; *A. sativum* 200 mg kg⁻¹ = 49,6 ± 14,3 e *A. sativum* 400 mg kg⁻¹ =

41,7 ± 16,1 mg dL⁻¹) (Tabela 1), diferindo de dados de literatura que verificaram aumento nas taxas de HDL (Slowing et al., 2001; Durak et al., 2004) ou ausência de efeito (Turner et al., 2004). Sugere-se que, pelo fato dos níveis de colesterol terem diminuído nos animais tratados com extrato de alho, o HDL não teve sua função totalmente explorada no recolhimento de colesterol. Sendo assim, se a síntese de colesterol está inibida por substâncias contidas no alho, não há necessidade de grandes quantidades de HDL para capturar o colesterol livre da corrente sanguínea e transportá-lo ao fígado.

Sendo as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) responsáveis pelo transporte de triglicérides, sua concentração aumenta à medida que ocorre hipertrigliceridemia. Neste trabalho, como o tratamento não alterou as concentrações de triglicérides, os níveis de VLDL também não sofreram alteração. O LDL (lipoproteína de densidade baixa) representa o estágio final do catabolismo da VLDL e é a lipoproteína primária envolvida na aterosclerose. Muitos estudos enfatizam os efeitos antiateroscleróticos de *A. sativum* (Orehov & Grünwald, 1997; Ackermann et al., 2001; Brace, 2002). Nossos resultados foram similares aos encontrados na literatura (Slowing et al., 2001; Spigelski & Jones, 2001), pois o LDL diminuiu significativamente nos grupos de animais tratados com *A. sativum* (aproximadamente 68%) (Tabela 1).

CONCLUSÃO

O tratamento com o extrato de *Allium sativum* nas doses de 200 e 400 mg kg⁻¹ pode ser utilizado como terapia complementar a pacientes diabéticos, pois promoveu melhora no perfil lipídico, especialmente na redução das taxas de colesterol e de LDL, acentuando seu efeito antiaterosclerótico. Além disso, o alho apresentou efeito benéfico na redução da glicemia na maior dose empregada nas condições experimentais analisadas.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao biólogo Carlos Roberto Gonçalves Lima, auxiliar acadêmico responsável pelo Laboratório do Departamento Moléstias Infecciosas e Diagnóstico por Imagem, Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp, pelo auxílio técnico na realização do experimento.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ACKERMANN, R.T. et al. Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors. **Archive of Internal Medicine**, v.161, n.6, p.813-24, 2001.
- AL-QATTAN, K.K. et al. Mechanism of garlic (*Allium sativum*) induced reduction of hypertension in 2K-1C rats: a possible mediation of Na/H exchanger isoform-1.

Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v.69, n.4, p.217-22, 2003.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical Practice Recommendations. Report of the expert comite on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v.27, p.1-10, 2004.

ANWAR, M.M.; MEKI, A.R. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: Effects of garlic oil and melatonin. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology**, v.135, n.4, p.539-47, 2003.

AUGUSTI, K.T. et al. A comparative study on the beneficial effects of garlic (*Allium sativum* Linn), amla (*Embilica officinalis* Gaerth) and onion (*Allium cepa* Linn) on the hyperlipidemia induced by butter fat and beef fat in rats. **Indian Journal of Experimental Biology**, v.39, n.8, p.760-6, 2001.

AUGUSTI, K.T.; SHEELA, C.G. Antiperioxide effect os S-allyl cysteine sulfoxide, an insulin secretagogue, in diabetic rats. **Experientia**, v.52, n.2, p.115-20, 1996.

BALUCHNEJADMOJARAD, T. et al. Beneficial effect of aqueous garlic extract on the vascular reactivity of streptozotocin-diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v.85, p.139-44, 2003.

BERTHOLD, H.K.; SUDHOP, T.; VON BERGMANN, K. Effect of garlic oil preparation on serum lipoproteins and cholesterol metabolism: A randomized controlled trial. **JAMA**, v.279, n.23, p.1900-2, 1998.

BLANCO-DOLADO, L.; MARTIN-HIDALGO, A.; HERRERA, E. Streptozotocin-induced diabetes decreases mammary gland lipoprotein lipase activity and messenger ribonucleic acid in pregnant and nonpregnant rats. **International Journal of Experimental Diabetes Research**, v.24, n.3, p.61-8, 2002.

BRACE, L. Cardiovascular benefits of garlic (*Allium sativum* L). **The Journal os Cardiovascular Nursing**, v.16, n.4, p.33-49, 2002.

CALDERON, I.M.P. et al. Diabete e gravidez experimental em ratas I. Indução do diabete, obtenção e evolução da prenhez. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.7, p.9-14, 1992.

CAMPOS, K.E. et al. Hypoglycaemic and antioxidant effects of onion, *Allium cepa*: Dietary onion addition, antioxidant activity and hypoglycaemic effects on diabetic rats. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v.54, n.3, p.241-6, 2003.

CHAKRABARTI, K.; PAL, S.; BHATTACHARYYA, A.K. Sperm immobilization activity of *Allium sativum* L. and other plant extracts.[erratum appears. **Asian Journal of Anthology**, v.5, n.2, p.131-5, 2003.

COOPER, D.K.C. et al. Inhibition of baboon platelet aggregation in vitro and in vivo by the garlic derivative, ajoene. **Xenotransplantation**, v.10, n.4, p.374-9, 2003.

CUTLER, R.R.; WILSON, P. Antibacterial activity of a new, stable, aqueous extract of allicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **British Journal of Biomedical Science**, v.61, n.2, p.71-4, 2004

DAMASCENO, D.C. et al. Avaliação do efeito hipoglicemiante de *Eugenia jambolana* em ratas diabéticas. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.4, n.2, p.46-54, 2002a.

DAMASCENO, D.C. et al. Oxidative stress and diabetes in pregnancy rats. **Animal Reproduction Science**, v.72, p.235-44, 2002b.

DAMASCENO, D.C. et al. Effect of *Bauhinia forficata* extract in diabetic pregnant rats: maternal repercussions. **Phytomedicine**, v.11, p.196-201, 2004.

DUBOIS, B. et al. Colorimetric method for determination of sugar and related substances. **Annals of Chemistry**, v.28, p.350-6, 1956.

DURAK, I. et al. Effects of garlic extract supplementation on blood lipid and antioxidant parameters and atherosclerotic plaquet formation process in cholesterol-fed rabbits. **Journal of Herbal Pharmacotherapy**, v.2, n.2, p.19-32, 2002.

DURAK, I. et al. Effects of garlic consumption on blood lipid and oxidant/antioxidant parameters in humans with high blood cholesterol. **Journal of Nutrition and Biochemistry**, v.15, n.6, p.373-7, 2004.

EL-DEMERDASH, F.M.; YOUSELF M.I.; EL-NAGA, N.I. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. **Food and Chemical Toxicology**, v.43, n.1, p.57-63, 2005.

FERRI, N. et al. Ajoene, a garlic compound, inhibits protein prenylation and arterial smooth muscle cell proliferation. **British Journal of Pharmacology**, v.138, n.5, p.811-8, 2003.

FRIEDWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative centrifuge. **Clinical Chemistry**, v.18, p.499-502, 1972.

ICHIKAWA, M. et al. Identification of six phenylpropanoids from garlic skin as major antioxidants. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.51, n.25, p.7313-7, 2003.

LAPA, A.J. et al. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: SIMÕES, C.M.O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: Editora UFRGS, 1999. p.181-96.

MACEDO, G.; CARVALHO, E.H. Cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiposmolar. In: BANDEIRA, F. **Endocrinologia e diabetes**. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica, 2003. p.966-78.

NAGAE, S. et al. Pharmacokinetics of the garlic compound S-allylcysteine. **Planta Medica**, v.60, p.214-7, 1994.

OREKHOV, A.N.; GRÜNWARD, J. Effects of garlic on atherosclerosis. **Nutrition**, v.13, n.7/8, p.656-63, 1997.

ROBBERS, J.E.; SPEEDIE, M.K.; TYLER, V.E. **Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology**. 9.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. 337p.

SLOWIING, K. et al. Study of garlic extracts and fractions on cholesterol plasma levels and vascular reactivity in cholesterol-fed rats. **Journal of Nutrition**, v.131, supl.3, p.994-9, 2001.

SPIGELSKI, D.B.; JONES, P.J.H. Efficacy of garlic supplementation in lowering serum cholesterol levels. **Nutrition Reviews**, v.59, n.7, p.236-41, 2001.

SWANSTON-FLATT, S.K. et al. Traditional plant treatment for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. **Diabetologia**, v.33, n.8, p.462-4, 1990.

THOMSON, M.; ALI, M. Garlic [*Allium sativum*]: a review of its potential use as an anti-cancer agent. **Current Cancer Drug Targets**, v.3, n.1, p.67-81, 2003.

TURNER, B.; MOLGAARD, C.; MARCKMANN, P. Effect of garlic (*Allium sativum*) powder tablets on serum lipids, blood pressure and arterial stiffness in normo-lipidemic

volunteers: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. **British Journal of Nutrition**, v.92, p.701-6, 2004.

UMRANI, D.N.; GOYAL, R.K. Beneficial effects of fenoldopam treatment on renal function in streptozotocin-induced diabetic rats. **Clinical and Experimental Hypertension**, v.135, n.4, p.539-47, 2002.

VERGE, C.F. et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relative using a combination of insulin, GAD, and ICA521bdc/IA-2 autoantibodies. **Diabetes**, v. 44, p.1176-9, 1995.

VOLPATO, G.T. et al. Revisão de plantas brasileiras com comprovado efeito hipoglicemiante no controle do

Diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.4, n.2, p.35-45, 2002.

YOUNG, D.S. **Effects of drugs on clinical laboratory tests**. 5.ed. London: AACC Press, 2000. 220p.

WATT, J.M.; BREYER-BRANDWIJK, M.G. **The medical and poisonous plants of Southern and Eastern Africa**. 2. ed. Edinburgh: E & S Livingstone, 1962. 679p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Traditional medicine**: 2005. Available from: <<http://www.who.int/gb>>2005. Acesso em: 7 jan. 2005.

ZAR, J.H. **Bioestatistical analysis**. 4. ed. New Jersey: Prentice Hall, 1999. 929p.