

Nitrochalconas sintéticas com atividade hipoglicemiante *in vivo*.

Louise Domeneghini Chiaradia (PG)^{1*}, Alessandra Mascarello (PG)¹, Rosangela Guollo Damazio (PG)², Ana Paula Zanatta (PG)², Luisa Helena Cazarolli (PG)², Fátima Regina Mena Barreto Silva (PQ)², Ricardo José Nunes (PQ)¹, Rosendo Augusto Yunes (PQ)¹. <louisedc@gmail.com>

¹Depto de Química, ²Depto de Bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

Palavras Chave: chalconas, diabetes, hiperglicemia

Introdução

O *diabetes mellitus* é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizado por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção ou ação da insulina nos tecidos, causando anormalidades no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas.¹ A secreção da insulina pelo pâncreas é estimulada pelos altos níveis de glicose sanguínea,² quando a insulina é secretada, promove a captação de glicose, estocagem e rápida utilização pelos tecidos corporais. Insulina e agentes hipoglicemiantes orais (terapia combinada) são os principais tratamentos para o diabetes tipo I e tipo II, respectivamente.

Muitas pesquisas têm reportado as diferentes propriedades biológicas de chalconas naturais e sintéticas.³ Em um estudo prévio realizado pelo nosso grupo de pesquisas, encontramos chalconas derivadas do 3,4-metilenodioxibenzaldeído com efeito hipoglicêmico.⁴ Aqui, verificamos o efeito anti-hiperglicêmico *in vivo* de nitrochalconas sintéticas.

Resultados e Discussão

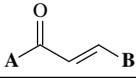
As chalconas foram preparadas por condensação aldólica entre acetofenonas e aldeídos, em condições básicas (usando metanol como solvente, em agitação magnética à temperatura ambiente por 24 h). Os compostos (10mg/Kg) foram dissolvidos em óleo de milho e administrados oralmente a ratos Wistar albinos machos hiperglicêmicos, previamente tratados com glicose (4g/Kg). Amostras de sangue foram coletadas logo após o tratamento e 15, 30, 60 e 180 min depois. Após centrifugação, as amostras foram usadas para determinar os níveis séricos de glicose pelo método da glicose oxidase.⁵ O hipoglicemiante oral glipizida (10mg/Kg) foi utilizado para comparação da atividade.

Os resultados da Tabela 1 mostram que as chalconas **1**, **5** e **6**, com grupamentos nitro nas posições 3, 4' e 3', respectivamente, apresentaram um significativo efeito hipoglicêmico. Entretanto, a chalcona **2** (com o grupo nitro em posição 4), não foi efetiva na redução da glicemia, sugerindo que a posição dos substituintes e o anel onde estão, são responsáveis pela ação destes compostos. A chalcona **3**, com grupos 3,4-metilenodioxo nos anéis A e B, não modificou o perfil da curva de tolerância

à glicose, reforçando a importância da presença de um substituinte nitro nos anéis para a atividade biológica das chalconas. Estudou-se também o efeito do composto **4** (com o grupo nitro na posição 2'), que não alterou a glicemia, reafirmando que os substituintes nitro nas posições 3' e 4' são essenciais para o efeito anti-hiperglicêmico.

As chalconas **5** e **6** (10mg/Kg) também foram administradas a ratos diabéticos (diabetes induzida por injeção de aloxano a 5%, que provoca a destruição das células β pancreáticas, produtoras de insulina). Amostras de sangue foram coletadas e os níveis séricos de glicose determinados logo após o tratamento e 1, 2 e 3h depois. Não foi verificada alteração da glicemia, o que indica que as chalconas podem estar agindo pela estimulação da secreção da insulina de células β funcionais.

Tabela 1. Efeito das chalconas e da glipizida (10mg/Kg) nos níveis séricos de glicose em ratos hiperglicêmicos.

			Redução dos níveis de glicose séricos, comparados com o controle hiperglicêmico (%)		
	Anel A (')	Anel B	15 min	30 min	60 min
1	3,4-OCH ₂ O-	3-NO ₂	22,0	31,0	14,0
2	3,4-OCH ₂ O-	4-NO ₂	na	na	na
3	3,4-OCH ₂ O-	3,4-OCH ₂ O-	na	na	na
4	2-NO ₂	3,4-OCH ₂ O-	na	na	na
5	4-NO ₂	3,4-OCH ₂ O-	18,6	24,5	ns
6	3-NO ₂	3,4-OCH ₂ O-	24,2	28,5	18,2
GP			13,0	26,0	26,0

GP = glipizida; na = não ativo; ns = não significativo.

Conclusões

Seis chalconas foram sintetizadas e estudadas na curva oral de tolerância à glicose em ratos hiperglicêmicos, onde **1**, **5** e **6** apresentaram efeito de redução da glicemia melhor que a glipizida em 15 e 30 min após o tratamento. Estas nitrochalconas podem ser usadas como protótipos para o desenvolvimento de novos hipoglicemiantes orais.

Agradecimentos

UFSC, CAPES e CNPq.

¹ O'Brien, R. M.; Granner, D. K.. *Physiol Rev*, **1996**, 76, 1109-1161.

² Henquin, J.C. *Diabetes*, **2004**, 53, 48-58.

³ Dimmock, J. R.; et al. *Curr Med Chem*. **1999**, 6(12),1125-49. Ni, L.; et al. *Expert Opin Ther Patents*. **2005**, 14(12), 1669-1691.

⁴ Alberton, E. H.; et al. *Chem Bio Int*, **2008**, 171, 355-362.

⁵ De Sousa, E; et al. *J Nat Prod*, **2004**, 67, 829-833.