

AÇÃO DO COGUMELO *PLEUROTUS OSTREATUS* SOBRE A REGULAÇÃO GLICÊMICA EM CAMUNDONGOS C57BL/6 SAUDÁVEIS

FABRÍCIO TABELIÃO DEGRANDIS¹; KAREN MARTIRENA MONKS DA SILVA²;
TAÍS KÖPP DA SILVEIRA³; PAULO CAVALHEIRO SCHENKEL⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – fabriciodegra@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – martirenakaren@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – taisropp@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – schenkel.paulo@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O reino fungi abrange muitas espécies, sendo que algumas são comumente utilizadas de forma empírica na medicina, principalmente em países asiáticos (CHANG; WASSER, 2018). Dentro desse reino, encontram-se os cogumelos, alimentos funcionais por seus compostos bioativos com diversos efeitos positivos a saúde. Mais especificamente, os cogumelos da espécie *Pleurotus ostreatus* (*P. ostreatus*) parecem ter grande potencial antiinflamatório, anti-hipertensivo, antinociceptivo, hipocolesterolemizante, antioxidante e antitumoral (BARBOSA et al., 2020; DICKS; ELLINGER, 2020; WONG et al., 2020). De fato, estudos em humanos (DICKS; ELLINGER, 2020) e animais (NAGUIB et al., 2014; ZHU et al., 2019) já demonstram seu potencial como coadjuvante no tratamento de diversas doenças.

Seu potencial hipoglicemiante e antidiabético fazem do *P. ostreatus* um composto potencial no controle do metabolismo glicídico, despertando o interesse na sua utilização no tratamento da resistência insulínica e da diabetes mellitus (MUSZYŃSKA et al., 2018; SHEN et al., 2019). Outrossim, a regulação de marcadores inflamatórios exercida pelos cogumelos parece também exercer um papel importante em mitigar a resistência insulínica (MIRABELLI et al., 2020; TSIGALOU et al., 2021). Contudo, muitas lacunas ainda estão abertas, precisando ser estabelecido a forma mais segura de utilizarmos cogumelos como suplementos ou no tratamento de doenças. Portanto, o presente estudo tem como objetivo principal determinar a influência da administração do extrato do cogumelo *P. ostreatus* em diferentes concentrações sobre a glicemia basal e a sensibilidade à insulina em camundongos C57BL/6 saudáveis.

2. METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida nas dependências do Laboratório de Fisiologia Cardiovascular do Departamento de Fisiologia e Farmacologia e no Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas, ambos localizados no Campus Capão do Leão. Todos os procedimentos deste estudo foram aprovados pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEa/UFPEl – n°. 24735-2020).

Foram utilizados 32 camundongos C57BL/6 machos com aproximadamente 60 dias, distribuídos em oito caixas contendo quatro animais em cada caixa.

O extrato de *P. ostreatus* foi diluído em solução de NaCl 0,9% e administrado, conforme os grupos abaixo, diariamente (entre 9-10h) por gavagem intragástrica durante 4 semanas ininterruptas. Os animais foram randomicamente divididos em 4 grupos experimentais (n=8/ cada):

1. Controle (C): camundongos tratados com veículo (solução fisiológica (NaCl 0,9 %); 2. *P. ostreatus* 500 mg/kg (*P. ostreatus* 500): camundongos tratados com 500 mg/kg do extrato; 3. *P. ostreatus* 1000mg/kg (*P. ostreatus* 1000): camundongos tratados com 1000 mg/kg do extrato; 4. *P. ostreatus* 2000mg/kg (*P. ostreatus* 2000): camundongos tratados com 2000 mg/kg do extrato.

Os animais foram pesados semanalmente para mensuração do peso corporal em balança de precisão. A ingestão de ração e de água foi mensurada por caixas e normalizada dividindo o valor pelo número de animais. Ou seja, foi feita uma estimativa das ingestões individuais. Ao final do período de tratamento, foi realizado o Teste de Tolerância a Insulina (TTI) por meio da aplicação de uma injeção intraperitoneal de insulina (0,5U/kg de peso corporal) após 4h de jejum. Os níveis de glicose sanguínea foram mensurados utilizando glicosímetro (AccuChek Active, Roche DiagnosticR, USA) nos seguintes tempos: 0, 5, 20, 35 e 60 minutos após a injeção de insulina.. Também foi medida a constante de decaimento da glicemia (KITT). Essa foi calculada conforme descrito previamente descrito por Bonora et al. (1989)(BONORA et al., 1989), tomando como base a variação relativa da glicemia entre os tempos 5 e 20 min do TTI.

Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). As análises foram realizadas usando o *software Graph Pad Prism 6*. ANOVA com medidas repetidas foi utilizada para análise do peso corporal, consumo alimentar, consumo de água e curvas glicêmicas. Foi utilizado o teste de Bonferroni como complementar as análises de variância, aceitando o nível de significância de 5%.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quanto ao peso corporal, o mesmo não apresentou variações significativas ao longo das quatro semanas de tratamento. A ingestão alimentar média por camundongo no início do experimento foi de 1,56g por dia. Na análise por grupos, observou-se que o grupo tratado com *P. ostreatus* 500mg/kg apresentou menor consumo alimentar ao final da primeira semana, quando comparado com os grupos controle e *P. ostreatus* 2000mg/kg. Na segunda semana, observou-se que o grupo *P. ostreatus* 1000mg/kg apresentou menor consumo alimentar em relação ao controle e *P. ostreatus* 2000mg/kg. A ingestão de água média por camundongo no início do experimento foi de 3,03mL por dia. Observou-se que a ingestão de água foi significativamente menor no grupo *P. ostreatus* 2000mg/kg ao final da primeira semana em relação aos demais tempos experimentais.

Quando submetidos ao TTI, foi observada variação da glicemia ao longo do tempo ($P < 0,0001$). Os grupos *P. ostreatus* 500mg/kg e *P. ostreatus* 2000mg/kg apresentaram elevação significativa da glicemia aos 5 min em relação as respectivas glicemias no início do teste. Aos 20 min, a glicemia foi reduzida significativamente no grupo *P. ostreatus* 500mg/kg em relação ao respectivo grupo aos 5 min, sugerindo maior sensibilidade à insulina nesse grupo em relação ao grupo controle. Nossos resultados corroboram com os achados de Jayasuriya et al. (2012) (JAYASURIYA et al., 2012) que mostraram que a mesma dose foi a que apresentou melhor ação hipoglicemiante, bem como na hemoglobina glicada.

Ao analisarmos a constante de velocidade de decaimento da glicemia (KITT) observou-se elevação aparente nos grupos *P. ostreatus* 500mg/kg e *P. ostreatus* 1000mg/kg, embora não significativas. Cabe salientar que no presente estudo foi realizado jejum prévio de 4h para análise da atividade aguda do *P. ostreatus* na glicemia, enquanto períodos de 2-3 vezes maiores de jejum foram realizados em

outros estudos (ZHANG et al., 2016; CHEN et al., 2017). É possível que em períodos mais prolongados a diferença na glicemia observada no presente estudo tivesse sido significativa, embora período superior a 4h de jejum seja desaconselhado pelas comissões de ética em experimentação animal. Ainda que não significativos, os resultados do presente estudo vão ao encontro de estudos prévios que verificaram ação hipoglicemiante de diversos cogumelos, geralmente associada com sua capacidade de inibir as enzimas α -amilase e α -glicosidase (XIONG et al., 2018). Como mecanismos propostos para ação hipoglicemiante dos cogumelos em geral, além dos supracitados, podemos destacar a estimulação da secreção de insulina pelas células β pancreáticas e a translocação/expressão do GLUT4 para membrana plasmática de várias células (ZHANG et al., 2016).

4. CONCLUSÕES

No presente estudo foi confirmado que o cogumelo da espécie *P. ostreatus* aumenta a sensibilidade à insulina e, assim, apresenta grande potencial para ser utilizado na prevenção e/ou tratamento no diabetes mellitus. Neste contexto, a dose de 500mg/kg foi mais efetiva na regulação glicêmica, além de não ter influenciado no ganho de peso, na ingestão alimentar e na ingestão de água ao final de quatro semanas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBOSA, J. R. et al. Obtaining extracts rich in antioxidant polysaccharides from the edible mushroom *Pleurotus ostreatus* using binary system with hot water and supercritical CO₂. **Food Chemistry**, v. 330, 15 nov. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32569930/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.
- BEALE, E. G. Insulin signaling and insulin resistance. In: *Journal of Investigative Medicine*, 1, **Anais...BMJ Publishing Group**, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23111650/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.
- BONORA, E. et al. Estimates of in vivo insulin action in man: Comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 68, n. 2, p. 374–378, 1989. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2645308/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.
- CHANG, S. T.; WASSER, S. P. **Current and future research trends in agricultural and biomedical applications of medicinal mushrooms and mushroom products (Review)** *International Journal of Medicinal Mushrooms* Begell House Inc., , 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30806294/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.
- CHEN, P. H. et al. Molecular Weight Affected Antioxidant, Hypoglycemic and Hypotensive Activities of Cold Water Extract from *Pleurotus citrinopileatus*. **Journal of Food Science**, v. 82, n. 10, p. 2456–2461, 1 out. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28850664/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.
- DICKS, L.; ELLINGER, S. **Effect of the intake of oyster mushrooms (*Pleurotus ostreatus*) on cardiometabolic parameters—a systematic review of clinical trials** *Nutrients* MDPI AG, , 1 abr. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316680/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.
- GOŁĄBEK, K. D.; REGULSKA-IŁOW, B. **Dietary support in insulin resistance:**

An overview of current scientific reports**Advances in Clinical and Experimental Medicine**Wroclaw University of Medicine, , 2019. . Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31756065/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

JAYASURIYA, W. J. A. B. N. et al. Oral hypoglycemic activity of culinary-medicinal mushrooms *pleurotus ostreatus* and *P. cystidiosus* (Higher basidiomycetes) in normal and alloxan-induced diabetic wistar rats. **International Journal of Medicinal Mushrooms**, v. 14, n. 4, p. 347–355, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23510172/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

MATTHAEI, S. et al. Pathophysiology and Pharmacological Treatment of Insulin Resistance*. **Endocrine Reviews**, v. 21, n. 6, p. 585–618, 1 dez. 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11133066/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

MIRABELLI, M. et al. **Mediterranean diet nutrients to turn the tide against insulin resistance and related diseases****Nutrients**MDPI AG, , 1 abr. 2020. . Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290535/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

MUSZYŃSKA, B. et al. **Anti-inflammatory properties of edible mushrooms: A review****Food Chemistry**Elsevier Ltd, , 15 mar. 2018. . Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146352/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

NAGUIB, Y. M. et al. *Pleurotus ostreatus* opposes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in acetaminophen-induced hepato-renal injury. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, n. 1, 15 dez. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25510860/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

SHEN, M. et al. Hypoglycemic effect of the degraded polysaccharides from the wood ear medicinal mushroom *auricularia auricula-judae* (Agaricomycetes). **International Journal of Medicinal Mushrooms**, v. 21, n. 10, p. 1033–1042, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450039/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

TSIGALOU, C. et al. Gut microbiome and Mediterranean diet in the context of obesity. Current knowledge, perspectives and potential therapeutic targets. **Metabolism Open**, v. 9, p. 100081, mar. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33644741/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

WONG, J. H. et al. **Mushroom extracts and compounds with suppressive action on breast cancer: evidence from studies using cultured cancer cells, tumor-bearing animals, and clinical trials****Applied Microbiology and Biotechnology**Springer, , 1 jun. 2020. . Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32274562/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

XIONG, M. et al. Antidiabetic Activity of Ergosterol from *Pleurotus Ostreatus* in KK-Ay Mice with Spontaneous Type 2 Diabetes Mellitus. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 62, n. 3, 1 fev. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080247/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

ZHANG, Y. et al. Antidiabetic effect of polysaccharides from *Pleurotus ostreatus* in streptozotocin-induced diabetic rats. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 83, p. 126–132, 1 fev. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26627601/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

ZHU, B. et al. The hepatoprotective effect of polysaccharides from *Pleurotus ostreatus* on carbon tetrachloride-induced acute liver injury rats. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 131, p. 1–9, 15 jun. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30851331/>>. Acesso em: 28 abr. 2021.