

## Cardiolife

### NARINGINA 98% PARA SAÚDE CARDIOVASCULAR

Muitas linhas de investigação sugerem que a suplementação de naringina é benéfica para o tratamento da obesidade, diabetes, hipertensão e síndrome metabólica, com ações anti-inflamatória e antioxidante. Ela é o principal flavonoide glicosídeo presente nas frutas do gênero *Citrus* e que caracteriza o seu sabor amargo. A naringina (40,5,7-trihydroxyflavone 7-rhamnoglucoside,  $C_{27}H_{32}O_{14}$ , PM: 580,5) é moderadamente solúvel em água. Quando ingerida, a naringina é quebrada pela microbiota do intestino até a forma aglicona chamada naringenina e posteriormente absorvida.

A insuficiência cardíaca é o resultado patológico da hipertrofia cardíaca. O recente aumento no consumo de frutose na dieta aumenta a prevalência de doenças cardiovasculares, tais como a hipertrofia cardíaca, trazem preocupação para os profissionais da saúde pública. A mitocôndria, que compreende 30% do volume de cardiomiócitos, tem papel importante na modulação dos processos celulares redox-dependente, tais como metabolismo e apoptose.

A aterosclerose, por sua vez, é a principal razão para doenças cardiovasculares e uma das principais causas de morte mundialmente. A hiperlipidemia pode ser a causa da doença aterosclerótica e lesões no endotélio que podem levar a disfunção cardiovascular e afetar outros órgãos tais como cérebro e rins. A hiperlipidemia em cachorros, por exemplo, tem sido associada com muitas complicações clínicas tais como pancreatite, resistência à insulina, aumento da atividade de enzima hepática, tonturas, mudanças comportamentais, neuropatias periféricas e anormalidades oculares.

Já é sabido que alguns flavonoides são capazes de reduzir as concentrações lipídicas aumentadas. Vários estudos comprovam que a naringina reduz os lipídeos plasmáticos em modelos experimentais de hiperlipidemia e obesidade, em animais alimentados com dieta com alto teor de colesterol, em animais com dieta de alto teor de carboidratos e gordura e em animais *knockout* para receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL). O mecanismo de ação da naringina na redução do colesterol envolve a inibição da enzima hepática HMG-CoA redutase, responsável pela síntese de colesterol.

#### Descrição

**Cardiolife** é um nutracêutico obtido a partir do fruto de *Citrus grandis Osbeck* (pomelo) e padronizado em 98% de naringina (HPLC), obtido por processo de extração etanol-água. É 100% natural, não GMO (geneticamente modificada), livre de alérgenos, não irradiado e adequado para dietas vegetariana, vegana e para celíacos.

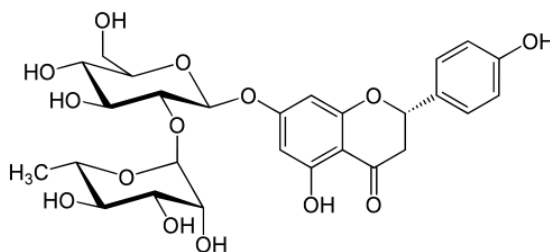


Figura - Fórmula estrutural da naringina.

#### Mecanismo de ação

**Cardiolife** é um flavonoide inibidor natural da HMG-CoA redutase, enzima hepática responsável pela síntese de colesterol, e enzima ACAT (acil-CoA:colesterol aciltransferase). Também aumenta adiponectina, adipocina com efeito protetor contra a aterosclerose, além de modular a resposta inflamatória endotelial e funções da parede vascular. Além disso, aumenta enzimas antioxidantes SOD, catalase e glutathione peroxidase.

- **Redução da atividade da enzima HMG-CoA redutase no fígado**

Ao reduzir a atividade da enzima HMG-CoA redutase no fígado, a naringina reduz os níveis de colesterol LDL.

- **Redução da atividade da enzima ACAT**

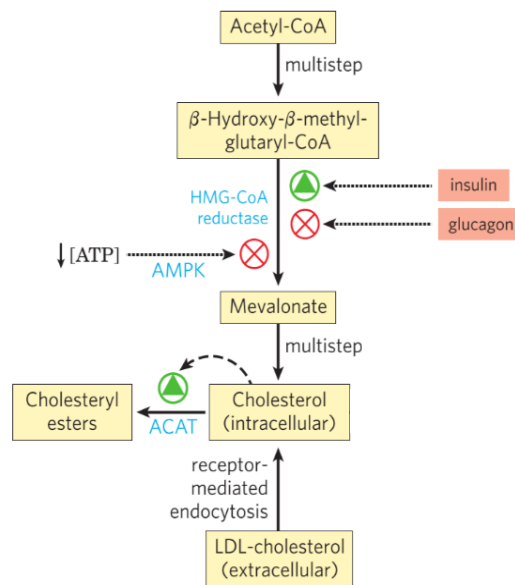
A enzima ACAT (acil-CoA:colesterol aciltransferase) esterifica a função -OH do colesterol com uma molécula de ácido graxo tornando o colesterol ainda mais lipofílico e adequado para armazenamento e transporte via lipoproteínas plasmáticas.

- **Ativação da AMPK**

A AMPK é uma enzima envolvida na regulação da homeostase energética das células. Ao ser ativada, estimula a oxidação de ácidos graxos para produção de energia, além de limitar o mecanismo de síntese do colesterol.

- **Inibição da via de sinalização Rho**

Ao inibir esta via, a naringina ativa PPAR- $\alpha$  e induz HDL apoA-I.



## Indicações

**Cardiolife** é indicado para o controle do metabolismo do colesterol e saúde cardiovascular graças a sua ação antioxidante e anti-inflamatória. Ele pode ser uma alternativa para pacientes com intolerância às estatinas.

## Aplicações

- Saúde cardiovascular: redução de colesterol total, LDL, triglicérides e aumento de adiponectina;
- Melhora do *status* antioxidante na saúde cardiovascular;
- Abordagem natural para o manejo da hipercolesterolemia;
- Manejo da hipercolesterolemia para pacientes com intolerância às estatinas;
- Manejo da hipercolesterolemia para aumentar a concentração plasmática de lovastatina, visto que a naringina reduz a estabilidade da lovastatina com as enzimas pepsina e quimotripsina, aumentando a concentração do fármaco no sangue.

## Outras aplicações:

- Redução de peso
- Redução de medidas: cintura e quadril
- Manejo de síndrome metabólica
- Aumento da atividade das enzimas endógenas antioxidantes superóxido dismutase e catalase

## Dose

Para humanos, a dose recomendada de **Cardiolife** é de 100 a 200 mg ao dia. Para uso veterinário, a dose é baseada nos estudos toxicidade e estudos em coelhos e ratos. Recomenda-se iniciar com a dose de 5mg/kg.

## Segurança

O consumo de naringina foi considerado seguro e bem tolerado. Um estudo mostrou que, embora a naringina inibe a agregação plaquetária, essa substância não afeta o processo normal de coagulação em experimentos animais. Estudos em ratos confirmaram que a naringina tomada oralmente age no metabolismo do colesterol e triglicerídeos sem causar danos hepáticos.

### **Estudos de toxicidade em cachorros Beagle**

A dose única de 5g/kg de naringina não produziu toxicidade oral aguda em cachorros Beagle, portanto, a LD50 para dose oral única para cachorros machos e fêmeas é superior a 5g/kg. Nos estudos de toxicidade oral crônica de 6 meses e subcrônica de 13 semanas, doses diárias de 20, 100 e 500 mg/kg de naringina foram bem toleradas e não produziram letalidade ou sintomas clínicos tóxicos e mudanças em ambos os sexos de cachorros em qualquer *endpoint* medido. É proposto que o NOAEL para naringina é superior a 500mg/kg/dia após administração diária oral para os cachorros Beagle por 3 e 6 meses (Li et al., 2020).

### **Naringina – Evidências na Proteção Cardiovascular em Animais**

#### **Estudos em animais**

**Naringina reduz colesterol e melhora agregação plaquetária:** Um estudo (Xiao et al., 2014) investigou os efeitos da naringina na agregação plaquetária e liberação em coelhos hiperlipidêmicos e nos mecanismos envolvidos. O grupo tratamento recebeu 60, 30 ou 15 mg/kg de naringina ao dia, durante 14 dias, após ter sido alimentado com uma dieta rica em gordura/colesterol por 4 semanas. Os resultados mostraram que o flavonoide reduziu significativamente o colesterol total e melhorou a agregação plaquetária e inibiu a liberação excessiva de P-selectina e PF4 (fator plaquetário) nos coelhos hiperlipidêmicos, o que sugere que o efeito antiplaquetário da naringina possa ser pela sua habilidade em regular níveis de colesterol sanguíneo e [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> nas plaquetas. Além disso, não houve sangramento nestes animais.

**Naringina reduz colesterol de maneira quantitativa comparável à lovastatina:** Outros dois estudos apresentaram benefícios extras da suplementação com o flavonoide. Em um deles, conduzido por Kim e colaboradores (2004) os animais foram tratados com naringina ou lovastatina (fármaco da classe das estatinas que atua como inibidor de HMG-CoA redutase) (0,02 g/100 g). De maneira estatisticamente significativa, ambos reduziram o colesterol plasmático total, inibiram a enzima HMG-CoA redutase hepática e aumentaram a excreção de esteróis. Entretanto, quanto à atividade das enzimas antioxidantes hepáticas, apenas o grupo tratado com naringina teve aumento significativo da atividade de todas as enzimas avaliadas: superóxido dismutase, catalase e glutatona redutase. O grupo tratado com lovastatina teve somente uma enzima antioxidante com atividade aumentada, a glutatona redutase. Isso demonstra o efeito adicional da naringina no estresse oxidativo. Já no estudo em humanos conduzido por Jung e colaboradores (2003), a suplementação de 400mg de naringina diariamente por indivíduos hipercolesterolêmicos foi capaz de reduzir a concentração plasmática de colesterol total, colesterol LDL, além de aumentar a atividade enzimática da superóxido dismutase e catalase.

**Efeito protetor na hipertrofia cardíaca induzida por frutose:** Um estudo usando modelos *in vitro* e *in vivo* mostrou que o tratamento com naringina suprimiu a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a disfunção mitocondrial em cardiomiócitos expostos a frutose e consequentemente reduziu a hipertrofia destas células ao regular a via de sinalização AMPK-mTOR. Além disso, a naringina combateu a apoptose dos cardiomiócitos induzida por frutose e esta função foi relacionada a habilidade de inibir a sinalização p53 ATM mediada dependente de EROs. Os resultados deste estudo colocam a naringina como uma estratégia terapêutica para prevenção de doenças cardiovasculares.

*Sci Rep. 2018 Jun 21;8(1):9464.*

Outros resultados de naringina na saúde cardiovascular:

- Redução de lesões ateroscleróticas
- Redução de colesterol total, E-selectina solúvel e ICAM-1
- Melhora de função endotelial



- Supressão de produção aumentada de EROs
- Inibição de via NF-KB
- Redução da fibrose cardíaca e estresse oxidativo
- Aumento da atividade da SOD
- Aumento de fluxo sanguíneo coronário após reperfusão e atividade da SOD
- Inibição de COX-2.

*Eur J Pharmacol. 2020 Nov 15;887:173535.*

## **Estudos clínicos em Humanos Estudos de eficácia e segurança**

### **1. A suplementação com naringina reduziu a gordura corporal em 6%, o colesterol total em 16%, o colesterol LDL em 26%, além de promover perda de peso de 5kg.**

Foi publicado recentemente na revista *International Journal of Vitamin and Nutrition Research* um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, conduzido em 28 indivíduos (homens e mulheres com idade entre 30 e 60 anos) sofrendo de obesidade grau 1 (IMC: 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>) e dislipidemia (colesterol total: 200-400 mg/dl). O grupo tratado recebeu 450 mg/dia de naringina em cápsula pela manhã durante 90 dias. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da administração de naringina nos níveis de colesterol sérico e peso corporal. Para cada paciente foi elaborada uma ficha médica e amostras de sangue foram coletadas em duas ocasiões: início do estudo (linha de base) e após 90 dias (final do tratamento) para obter os seus valores finais.

O peso corporal e outros parâmetros antropométricos foram medidos. Além disso, o perfil lipídico e a toxicidade renal e hepática foram analisados, bem como os níveis de adiponectina (adipocina capaz de regular o metabolismo corporal e aumentar a sensibilidade dos tecidos à insulina). 100% dos 28 pacientes completaram o estudo com sucesso e com adesão ao tratamento superior a 90%. A tabela e a figura a seguir destacam os principais resultados encontrados neste estudo.

O grupo tratado com naringina obteve os seguintes resultados:

- redução de porcentagem de gordura de 6%;
- redução de 16% de colesterol total;
- redução de colesterol LDL em 26%;
- perda de peso de 5 kg;
- Redução de medidas: -3,8 cm de quadril e -3,2 de cintura.

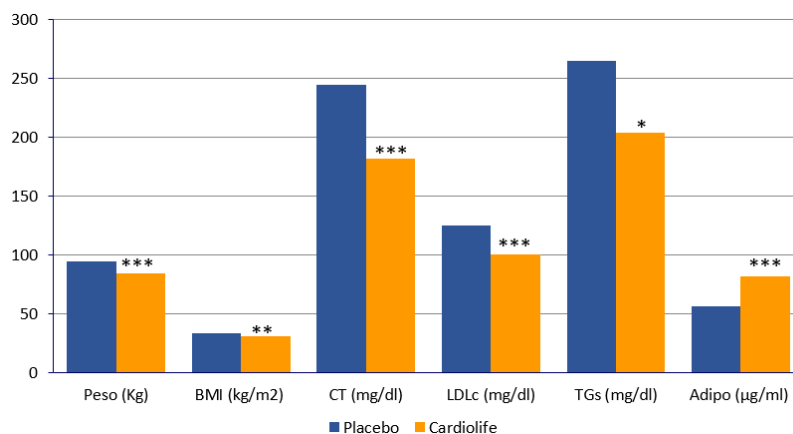
Além deste resultado, quando comparado ao grupo placebo, o grupo naringina obteve resultados estatisticamente significativos para todos os demais parâmetros avaliados: peso, triglicérides e adiponectina.

Como conclusão, este estudo confirma que a suplementação oral de naringina melhora distúrbios de caráter metabólico e o perfil lipídico em pacientes com dislipidemia, sem alterar os níveis de creatinina, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). A melhora no perfil lipídico foi encontrada por diminuição estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ) de colesterol total e LDL. Em adição a estes efeitos benéficos, a naringina apresenta efeito positivo sobre a obesidade por redução de peso corporal, valor do IMC e melhoria do perfil metabólico ajudando a aumentar os níveis séricos de adiponectina.



Parâmetro	Placebo				Naringina			
	Basal	Final	" $\delta$ "	p-value	Basal	Final	" $\delta$ "	p-value
Peso corpóreo (kg)	94,5 ± 14,4	94,6 ± 15,4	0,06	0,97	89,6 ± 18	84,5 ± 17,8	-5,1	<0,001***
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33,5 ± 2,94	33,3 ± 3,23	-0,2	0,89	33 ± 2,89	30,6 ± 3,19	-2,42	<0,001***
Cintura C (cm)	108 ± 14,1	106 ± 15,5	-2,17	0,06	102 ± 13,6	98,7 ± 15,2	-3,78	<0,001***
Quadril C (cm)	108 ± 9,95	107 ± 10,9	-1,07	0,08	110 ± 9,57	106 ± 11,2	-3,21	0,007***
Gordura corporal (%)	36,2 ± 4,55	32,7 ± 6,32	-3,5	0,003**	39,7 ± 4,10	33,8 ± 7,35	-5,93	0,001***
Colesterol total (mg/dl)	222 ± 14,3	245 ± 24,1	23	0,002**	217 ± 12,7	182 ± 20,2	-35,4	<0,001***
Colesterol HDL (mg/dl)	40,7 ± 4,85	40 ± 5,68	-0,71	0,64	43,4 ± 8,09	45,1 ± 10	1,71	0,53
Colesterol LDL (mg/dl)	117 ± 28,2	125 ± 38,3	7,75	0,73	135 ± 18,3	100 ± 17,5	-34,9	<0,001***
Triglicérides (mg/dl)	232 ± 70,9	265 ± 106	33,5	0,035*	217 ± 82,2	204 ± 78,3	-12,3	0,41
Adiponectina (µg/ml)	0,77 ± 0,18	0,56 ± 0,19	- 0,15	0,002**	0,72 ± 0,18	0,82 ± 0,25	0,09	0,09

Medidas antropométricas e hematológicas no início e final do tratamento (após 90 dias) com placebo ou naringina. Os valores são apresentados como média e SD (desvio padrão). " $\delta$ " é derivado da diferença entre a linha de base e o valor final. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  (teste de Wilcoxon para comparação **intragrupo**). BMI: Body Mass Index (índice de massa corpórea); C: circunferência; HDL: High-Density Lipoprotein (lipoproteína de alta densidade); LDL: Low-Density Lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade).



Comparação dos resultados após 90 dias de placebo oral ou naringina. Foram observados efeitos antiobesogênicos e redução de lipídios estatisticamente significativos. Os valores são apresentados como média e DP, desvio padrão. \*  $p < 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ . Os resultados de "p" são obtidos comparando os deltas " $\delta$ " obtidos a partir da diferença entre os valores basais e os valores finais. O teste U de Mann-Withney foi usado. Os valores de adiponectina foram multiplicados por 100 para obtenção de representatividade no gráfico. BMI: Body Mass Index (índice de massa corpórea) TC: colesterol total; c: colesterol; TGs: triglicerídeos; Adipo: adiponectina.

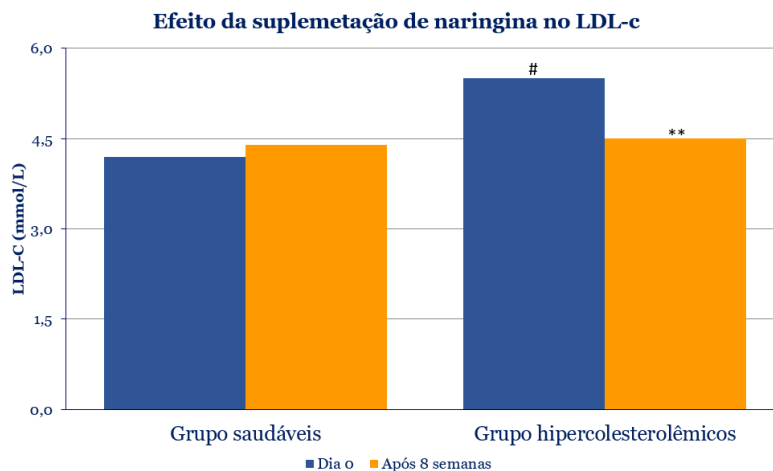
Int J Vitam Nutr Res. 2020 Jun 9:1-7.

## 2. A suplementação de naringina diária reduz em 14% o colesterol total e o LDL em 17%, além de aumentar enzimas antioxidantes SOD e CAT

Estudo clínico com dois grupos: 30 voluntários com hipercolesterolemia e 30 voluntários saudáveis. Eles receberam cápsulas contendo 400mg/dia de naringina durante 8 semanas.



Resultados: nos voluntários com hipercolesterolemia, a suplementação de naringina reduziu o colesterol total em 14% e o LDL em 17%, sem afetar concentrações de HDL e triglicérides. Também houve redução dos níveis de Apolipoproteína B, aumento da atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT). No grupo controle, não houve efeitos nos lipídeos plasmáticos, apolipoproteínas ou atividade de enzimas antioxidantes.



*Efeito da administração de naringina na concentração plasmática de colesterol LDL (LDL-c) nos grupos controle e hipercolesterolêmico. Os valores são apresentados como média e DP, desvio padrão. # para valores significativamente diferentes entre grupos hipercolesterolêmico e saudáveis pelo teste t de Student ( $p < 0,05$ ). \*\* para valores significativamente diferentes entre antes e depois do tratamento com naringina dentro do grupo pelo teste t de Student ( $p < 0,01$ ).*

*Clin Nutr. 2003 Dec;22(6):561-8.*

### Referências Bibliográficas

1. Park JH, et al. Amelioration of High Fructose-Induced Cardiac Hypertrophy by Naringin. *Sci Rep.* 2018 Jun 21;8(1):9464.
2. De Marco V, Noronha KSM, Casado TC, Nakandakare ER, Florio JC, Santos EZ, Gilor C. Therapy of Canine Hyperlipidemia with Bezafibrate. *J Vet Intern Med.* 2017 May;31(3):717-722.
3. Barajas-Vega JL, Raffoul-Orozco AK, Hernandez-Molina D, Ávila-González AE, García-Cobian TA, Rubio-Arellano ED, Ramirez-Lizardo EJ. Naringin reduces body weight, plasma lipids and increases adiponectin levels in patients with dyslipidemia. *Int J Vitam Nutr Res.* 2020 Jun 9:1-7.
4. Xiao Y, Li LL, Wang YY, Guo JJ, Xu WP, Wang YY, Wang Y. Naringin administration inhibits platelet aggregation and release by reducing blood cholesterol levels and the cytosolic free calcium concentration in hyperlipidemic rabbits. *Exp Ther Med.* 2014 Sep;8(3):968-972.
5. Kim HJ, Oh GT, Park YB, Lee MK, Seo HJ, Choi MS. Naringin alters the cholesterol biosynthesis and antioxidant enzyme activities in LDL receptor-knockout mice under cholesterol fed condition. *Life Sci.* 2004 Feb 13;74(13):1621-34.
6. Jung UJ, Kim HJ, Lee JS, Lee MK, Kim HO, Park EJ, Kim HK, Jeong TS, Choi MS. Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects. *Clin Nutr.* 2003 Dec;22(6):561-8.

7. Li P, Wu H, Wang Y, Peng W, Su W. Toxicological evaluation of naringin: Acute, subchronic, and chronic toxicity in Beagle dogs. Regul Toxicol Pharmacol. 2020 Mar;111:104580
8. Yang L, Nan G, Meng X, Zhang L, Song N, Liu Y, Liu Z, Wang Y, Yang G. Study on the interaction between lovastatin and three digestive enzymes and the effect of naringin and vitamin C on it by spectroscopy and docking methods. Int J Biol Macromol. 2020 Jul 15;155:1440-1449.
9. Heidary Moghaddam R, et al. Naringenin and naringin in cardiovascular disease prevention: A preclinical review. Eur J Pharmacol. 2020 Nov 15;887:173535.

*Última atualização: 18/04/2022 TC*