

COLLIV

A escolha natural para o fígado saudável

Identificação

Grau: Farmacêutico () Alimentício (X) Cosmético () Reagente P.A. ()

Uso: Interno (X) Externo ()

Especificação Técnica/Denominação Botânica: Extrato padronizado da semente do urucum (*Bixa orellana* L.).

Equivalência: Não aplicável.

Correção:

Teor: Não aplicável.

Umidade / perda por dessecação: Não aplicável.

Fórmula Molecular: Não aplicável.

Peso Molecular: Não aplicável.

DCB: Não aplicável.

CAS: Não aplicável.

INCI: Não aplicável.

Aparência Física: Grânulos de fluxo livre de cor vermelho alaranjada.

Composição: Complexo de bioativos oleaginosos extraído e encapsulado sob a tecnologia **ProSynergy**, proveniente das sementes de Urucum, amido modificado derivado do milho.

Descrição

A esteatose hepática, popularmente conhecida como gordura no fígado, é um problema de saúde que acontece quando há a presença de um infiltrado de células de gordura no tecido hepático. Quando este índice chega a 5% ou mais, o quadro deve ser tratado o mais brevemente possível. Se não tratada corretamente, a esteatose hepática pode provocar, a médio e longo prazo, uma inflamação capaz de evoluir para quadros mais graves de hepatite gordurosa, cirrose hepática e até câncer.

Nesses casos, o fígado não só aumenta de tamanho, como também adquire um aspecto amarelado, e tem sua funcionalidade comprometida. Para situações mais críticas, o transplante muitas vezes, pode ser a única indicação. Mas em sua maioria, o quadro é reversível com mudanças de estilo de vida, adotando-se hábitos mais saudáveis. A esteatose hepática é inicialmente assintomática e sua evolução pode levar inclusive à morte, por isso se torna cada dia mais importante este cuidado precoce com a saúde.

Quando avaliamos ativos naturais é essencial analisar o perfil fitoquímico completo encontrado em cada parte da planta, pois cada substância tem sua importância biológica, e faz-se necessário entender que não é à toa que as relações de proporção são diversas. Portanto ao buscar em sabedoria popular tratamentos tradicionais e adicionarmos ciência nisso, é importante lembrar que substâncias isoladas proporcionam benefícios, mas quando combinadas conforme encontradas naturalmente em suas fontes, as entregas clínicas podem ser muito superiores.



O **Brasil** possui uma flora riquíssima, são centenas de plantas que apresentam a capacidade de melhorar condições de saúde e até mesmo de reduzir alguns sintomas de patologias associadas. É imprescindível então pensarmos na extração dos ativos na mesma proporção que são encontrados na planta, e garantir que este processo de extração preserve cada composto, mantendo a sinergia entre si.

Pensando nisso, a **Infinity Pharma** em parceria com um centro de pesquisa brasileiro, desenvolveu e lança seu mais novo ativo, **Colliv**, a opção natural para a saúde do fígado! Um complexo oriundo do Urucum, cujo processo **ProSynergy** de obtenção, mantém a preservação de todos os seus componentes fitoquímicos em suas devidas proporções, garantindo sinergia para uma melhor performance clínica.

Para estabelecermos padrões de qualidade, alguns marcadores importantes para os efeitos clínicos são determinados, e sua avaliação lote a lote é realizada, a fim de garantir que mesmo com as possíveis variações naturais, o produto terá sempre o mesmo perfil químico.

Colliv possui como marcadores os isômeros γ e δ de tocotrienol e geranilgeraniol e quantidade inferior a 1% de carotenoides expressos na forma de bixina. Este complexo apresenta características únicas, que não estão presentes nos suplementos comerciais derivados da semente do urucum comuns, pois seu processo de obtenção **ProSynergy** garante a preservação de seus compostos, proporcionando a vantagem do efeito sinérgico (entourage) destes bioativos.

O processo **ProSynergy** utiliza forma de extração e purificação com CO₂ supercrítico que proporciona maior preservação das características originais da planta uma vez que não são submetidos a altas temperaturas, mantendo a sinergia natural de compostos encontrados na semente de urucum, além de produzir produtos de qualidade livres de solventes e de substâncias tóxicas. A utilização de CO₂ no estado supercrítico não pode ser comparada a outras técnicas de extração, pois trata-se de uma técnica rápida e limpa, de menor custo, sem causar danos ambientais. Desta forma garantimos não apenas uma qualidade superior do produto obtido, mas também a segurança e responsabilidade ambiental desde o processo.

Ao compararmos os efeitos demonstrados por **Colliv** com produtos já existentes no mercado considerados fonte de tocotrienol ou de tocoferol isolados, observamos efeitos superiores, no que diz respeito ao acúmulo de gordura no fígado, adiposidade e perfil lipídico. Tais resultados indicam ação sinérgica do complexo Geranilgeraniol-Tocotrienol e seus outros fitocompostos.

Colliv é pioneiro em demonstrar ação sinérgica positiva do complexo natural preservado da semente de urucum no controle dos fatores de risco de desenvolvimento da doença hepática gordurosa metabólica (DHGM), como obesidade e suas complicações metabólicas.

Aplicações

- Diminui o acúmulo de gordura no fígado.
- Reduz 29% os níveis de triglicérides.
- Modula os níveis das enzimas hepáticas.
- Redução da adiposidade.

Indicações

- Doença hepática gordurosa metabólica (DHGM);
- Reduz gordura visceral;
- Manejo de comorbidades;

Vias de Administração / Posologia ou Concentração: Via oral em dose de 700 mg, 1 (uma) hora antes do almoço.

Observações Gerais: Não recomendado o uso de cápsulas transparentes devido à fotossensibilidade do insumo.



Farmacologia

Mecanismo de Ação: Dentre os principais efeitos biológicos do **Colliv** destaca-se a ação em hepatócitos:

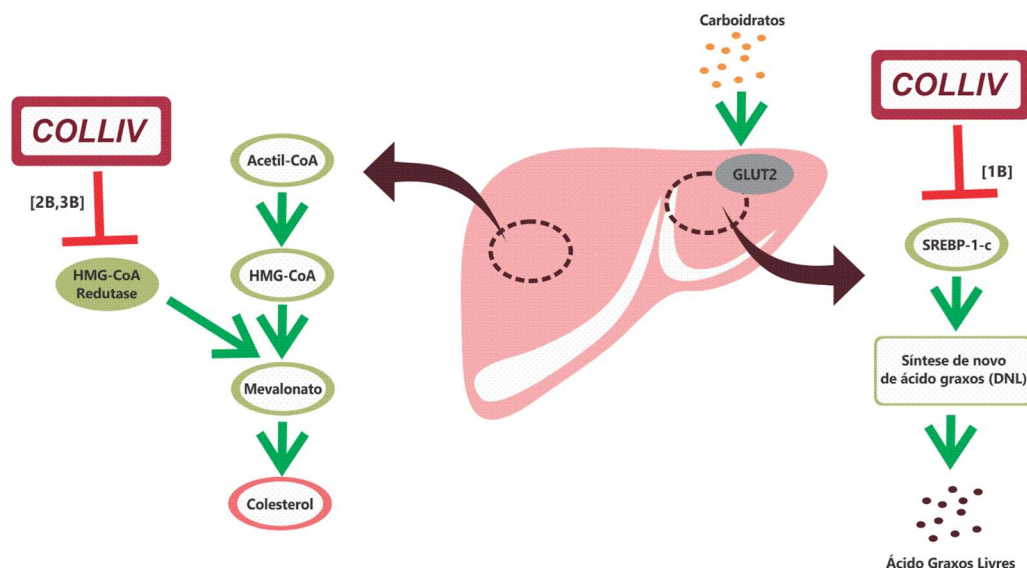


Figura 1: Rotas metabólicas do **Colliv**. [1B] Muto, Chie, et al. "Gamma-tocotrienol reduces the triacylglycerol level in rat primary hepatocytes through regulation of fatty acid metabolism." *Journal of clinical biochemistry and nutrition* 52.1 (2013): 32-37. [2B] Pervez, Muhammad Amjad, et al. "Hepato-Protective Effects of Delta-Tocotrienol and Alpha-Tocopherol in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Regulation of Circulating MicroRNA Expression." *International Journal of Molecular Sciences* 24.1 (2022): 79. [3B] Schumacher, Marc M., et al. "The prenyltransferase UBIAD1 is the target of geranylgeraniol in degradation of HMG CoA reductase." *Elife* 4 (2015): e05560.

A esteatose hepática é caracterizada pelo acúmulo de lipídios no fígado como uma consequência na desregulação entre a captação, metabolismo e exportação de lipídios dos hepatócitos. O excesso de carboidratos, captado pela GLUT₂, pode promover lipogênese a partir da ação da proteína SREBP-1-c contribuindo para o acúmulo de ácidos graxos no fígado. Nesse sentido, o **Colliv** atua na inibição da proteína SREBP-1-c, diminuindo a conversão de carboidratos em ácidos graxos. Adicionalmente, o acúmulo de Acetil-CoA pode ser convertido em colesterol através da ação da enzima HMG-CoA redutase elevando os níveis de colesterol no fígado. **Colliv** apresenta potencial inibição da enzima HMG-CoA redutase, contribuindo para a regulação do metabolismo lipídico no fígado.

Efeitos Adversos: Nenhum evento adverso foi relatado durante o estudo nas doses indicadas. Nenhum dos indivíduos interrompeu o estudo devido a eventos adversos.

Contraindicações / Precauções: Não recomendado o uso em pacientes sensíveis aos componentes da composição, em gestantes e/ou lactantes.

Estudos pré-clínicos

Ensaio em Animais

No estudo pré-clínico de **Colliv** foram utilizados camundongos, machos, adultos e foram distribuídos ao acaso em 4 grupos conforme descrito na Tabela 1.

As dietas foram formuladas de acordo com as recomendações do American Institute of Nutrition. O tratamento foi realizado por gavagem dos produtos testes: **Colliv**, composto comerciais Tocopherol-delta e Tocotrienol-delta, além disto, houve um controle magro e um controle gordo. A dose de tratamento foi estabelecida em 50 mg/kg de peso corporal de tocotrienol ou 50 mg/kg de peso corporal tocotrienol+geranilgeraniol.

Para enzimas hepáticas foi realizada a determinação das enzimas: fosfatase alcalina, ALT (Alanina aminotransferase) e AST (Aspartato aminotransferase) por meio de kits comerciais.

Tabela 1- Descrição dos grupos experimentais

Identificação	Descrição	Justificativa
M	Os animais receberam dieta padrão durante todo período experimental	Controle magro – animal saudável.
G	Os animais receberam dieta high-fat (HF) durante todo período experimental	Controle gordo – animal obeso
COLLIV	Os animais receberam dieta high-fat (HF) e serão tratados por 42 dias com COLLIV .	Verificar os efeitos do longo tratamento com COLLIV
T	Os animais receberam dieta high-fat (HF) durante 4 semanas, então a dieta foi mantida e os animais foram tratados por 21 dias com Tocotrienol – delta comercial (Isolado).	Controle de comercial tocotrienol. Objetivo comparar resultados ao tocotrienol isolado do urucum.

Os compostos foram diluídos em óleo de soja no volume de 50 µl, grupos controles também foram gavados com o veículo.

O tratamento com **Colliv** reduziu a adiposidade dos animais tratados. Eles apresentaram menor percentual de gordura, calculado pela soma do peso do tecido adiposo epididimal, retroperitoneal, mesentérico e marrom (Figura 2).

O tratamento com **Colliv** reduziu em torno de 55 % a adiposidade dos animais tratados em relação ao grupo obeso (G), promovendo resultados similares ao grupo magro (M).

Tecido Adiposo Total

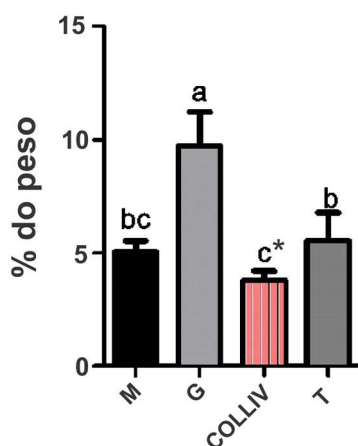


Figura 2. Tecido adiposo total. M = controle negativo/ magro, G = controle positivo / gordo, COLLIV= tratado com **COLLIV**, T = tratado com tocotrienol comercial.

O tratamento com o **Colliv** reduziu os níveis de triglicerídeos (Figura 3).

A administração de **Colliv** promoveu a redução dos níveis de triglicerídeos (mg/mL) significativamente em comparação ao grupo obeso.

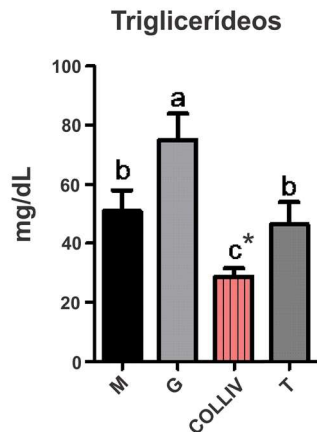


Figura 3. Triglicerídeos. M = controle negativo/ magro, G = controle positivo / gordo, COLLIV = tratado com **COLLIV**, T = tratado com tocotrienol comercial.

Outros estudos também demonstraram melhora no quadro de hipertrigliceridemia e redução no LDLc em camundongos com diabetes suplementados, o mecanismo sugerido é a redução no estresse oxidativo e na resposta inflamatória.

As atividades das enzimas hepáticas foram analisadas como forma de avaliar a função hepática e alguma sinalização de possível toxicidade que poderá orientar futuros experimentos. Os resultados não sugerem qualquer efeito tóxico (Figura 4). Estudos precedentes demonstram inclusive efeito hepatoprotetor do **Colliv**. Podemos dizer que **Colliv** modula os níveis de enzimas hepáticas.

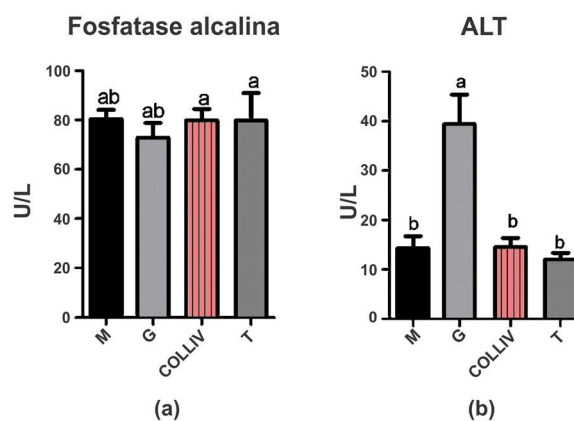


Figura 4. a) Fosfatase Alcalina e b) ALT - aminotransferase de alanina. M = controle negativo/ magro, G = controle positivo / gordo, COLLIV = tratado com **COLLIV**, T = tratado com tocotrienol comercial.

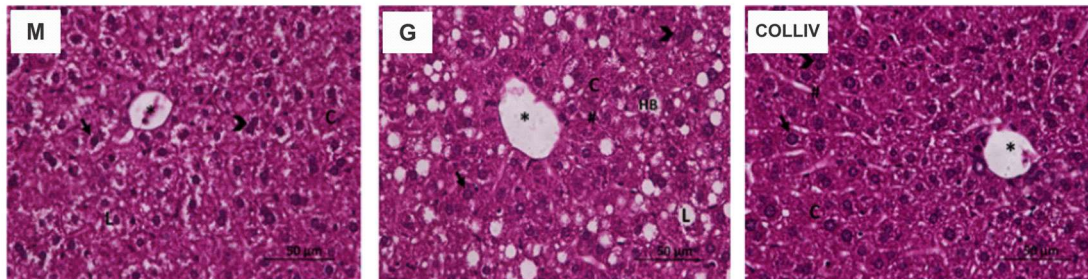


Figura 5. Fotomicrografias representativas de fígado de animais controle e tratados, coradas com Hematoxilina e Eosina em um aumento de 400 vezes. *: veia centrolobular; #: capilares; C: citoplasma; L: Lipídeo; HB: hepatócitos balonizados; Seta: hepatócito mononucleado; Cabeça de seta: hepatócito binucleado. M = controle negativo/ magro, G = controle positivo / gordo, COLLIV = tratado com **COLLIV**. Barra de escala = 50 µm.

Pode-se verificar na Figura 5, no controle negativo/magro que a morfologia hepática se apresenta prevalentemente normal, com cordões de hepatócitos, em formato poligonal e com grande área de citoplasma, distribuídos radialmente em torno da veia centrolobular. São verificados hepatócitos tanto binucleados como mononucleados, com presença ocasional de lipídeos em forma de microvesículas. Porém no grupo G - controle positivo/gordo um aumento do acúmulo de lipídeos foi verificado, o que compromete a organização normal do parênquima hepático, uma vez que os lipídeos estão dispostos prevalentemente em macrovesículas. Ocasionalmente, observou-se células com grande acúmulo de lipídeos, caracterizando o fenômeno chamado de "hepatócitos balonizados" (descritos como células inchadas e com pouco citoplasma, substituídas por gotas de gorduras, com núcleo periférico). Por fim, o grupo tratado com **Colliv** apresentou morfologia hepática típica, demonstrando sua capacidade em diminuir o acúmulo de gordura no fígado.

Estudos clínicos

A doença hepática gordurosa metabólica (DHGM) é a doença hepática mais frequente no mundo, atingindo quase 25% da população. Compreende um espectro de manifestações hepáticas associadas a distúrbios metabólicos e cardiovasculares, como obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes tipo 2 (DM2).

A doença hepática gordurosa metabólica é reconhecida como a expressão hepática da síndrome metabólica, e o conceito atual está demonstrado na Figura 6.

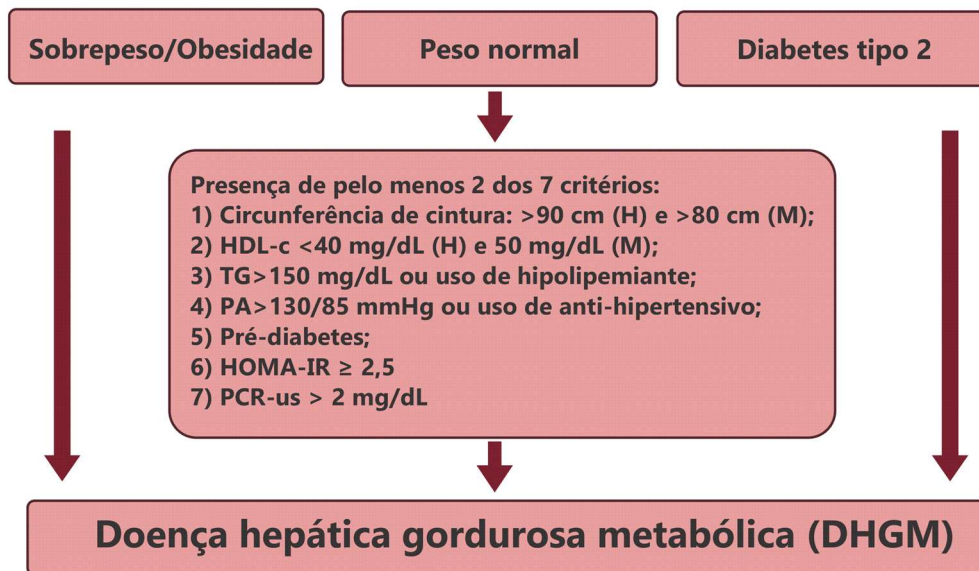


Figura 6. Fatores de risco para o surgimento de doença hepática gordurosa metabólica (DHGM) Fonte: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes

Nesse sentido, o estudo clínico randomizado, controlado com placebo, duplo-cego teve como objetivo avaliar o efeito crônico da ingestão de **Colliv** no controle de peso e no perfil metabólico de indivíduos com excesso de peso corporal. Foram estudados 40 indivíduos de ambos os sexos, adultos (20-65 anos), com excesso de peso-sobrepeso, obesidade grau I e grau II (IMC entre 27,00 e 39,99 Kg/m²).

Após a seleção, todos os participantes receberam 1 cápsula de placebo diariamente durante 1 semana (T- 1). Após este período foram divididas aleatoriamente em dois grupos (n = 20 participantes por grupo), que fizeram a ingestão diária de uma cápsula do produto/placebo durante 12 semanas, conforme detalhado a seguir:

GRUPO 1 = **Colliv**: grupo experimental que recebeu dose de 700 mg/dia do Colliv.

GRUPO 2 = Controle: grupo que recebeu cápsulas com placebo.

A composição corporal foi avaliada pelo densitômetro de dupla emissão com fonte de raio-X (GE-Healthcare Lunar DEXA), o qual dispõe de software que permite avaliar os seguintes parâmetros: percentual de gordura corporal total, massa magra corporal total, índice de massa magra apendicular, percentuais de gordura androide e ginoide, relação gordura androide/ginoide e acúmulo de tecido adiposo visceral em massa e volume (a gordura ginoide se acumula nas regiões do quadril, glúteos e regiões femorais. Enquanto isso, a gordura androide a tendência é o acúmulo gordura na região abdominal). Além disso, foram coletadas amostras de sangue para a avaliação de parâmetros bioquímicos e metabólicos, como triglicerídeos e as enzimas hepáticas AST e ALT.

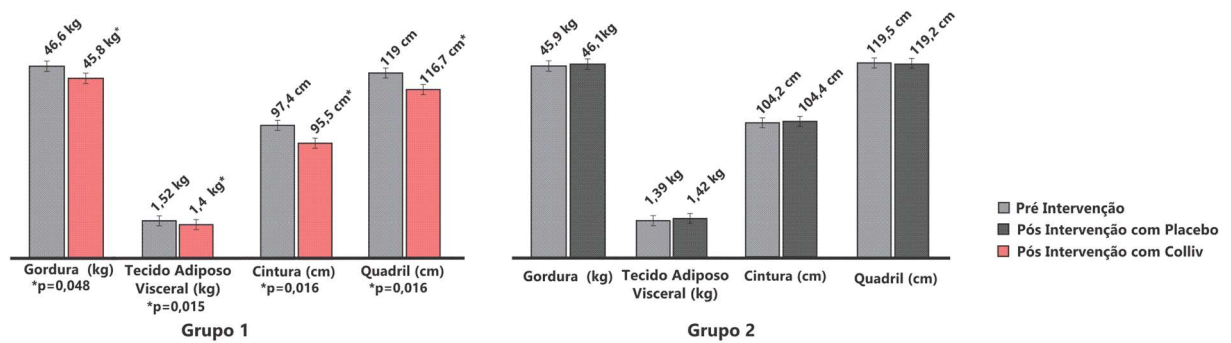


Figura 7. Parâmetros antropométricos de quadril (cm) e cintura (cm), e parâmetros de distribuição de gordura corporal, tecido adiposo visceral (kg) e gordura total (kg), dos grupos experimentais pré intervenção e pós-intervenção com placebo e com o produto **Colliv**, por 12 semanas. *valores de significância estatística em relação os indivíduos tratados (tempo zero) e os indivíduos presentes no grupo placebo.

O grupo tratado com **Colliv** demonstrou melhora de parâmetros antropométricos e metabólicos. Houve redução significativa da circunferência de quadril, e da gordura corporal, conforme evidenciado na Figura 7.

O acúmulo de gordura visceral tem sido associado com a piora de marcadores metabólicos quando comparado com a gordura subcutânea. Estudos com indivíduos obesos tem destacado a associação entre o desenvolvimento de resistência insulínica e o acúmulo de gordura visceral. Neste estudo, foi possível evidenciar que o consumo de **Colliv** proporcionou redução da gordura corporal, e ainda apresentou tendência na redução da gordura visceral, evidencia a sua atuação na regulação dos parâmetros antropométricos avaliados relacionados a doença hepática gordurosa metabólica (DHGM).

A doença hepática gordurosa metabólica (DHGM) é a caracterizada pelo aumento dos níveis de triglicerídeos (TG) séricos e consequente acúmulo de gordura nas células hepáticas. Assim sendo, a administração de **Colliv** proporcionou uma redução dos níveis de triglicerídeos em indivíduos portadores de dislipidemia (valores séricos acima de 175 mg/dL), representando uma queda em 29 % nos níveis de TG circulantes, conforme os resultados apresentados na Figura 8. Além disso, foram analisadas as enzimas TGP e TGO, marcadores de dano hepático, destacando que os níveis dessas enzimas não sofreram alterações negativas durante a administração do **Colliv**.

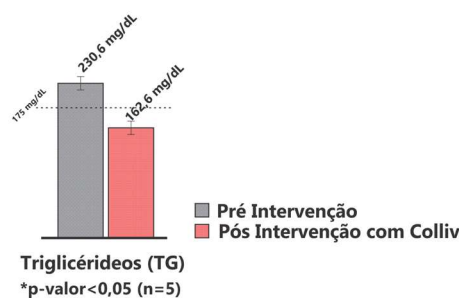


Figura 8. Níveis de triglicerídeos séricos em indivíduos com dislipidemia pré intervenção e pós-intervenção com o produto **Colliv**, por 12 semanas. *valores de significância estatística em relação os indivíduos tratados (tempo zero) e os indivíduos presentes no grupo placebo.

Farmacotécnica

Solubilidade: Dispersível e não solúvel em água e álcool.

Excipiente/Veículo Sugerido/Tipo de Cápsula:

Cápsulas: Excipiente padronizado pela farmácia. Sugerimos usar cápsulas brancas que protegem o ativo da luz.

Orientações Farmacotécnicas: Não recomendado o uso de cápsulas transparentes devido à fotossensibilidade do insumo.

Incompatibilidades: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante:

Acondicionar em recipiente hermeticamente fechado, livre de calor excessivo, umidade, luz e ar.

Conservação / Armazenamento do produto final definido pelo farmacêutico RT da farmácia:

De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final em temperatura ambiente e protegido de calor, luz e umidade, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

Formulações

Uso Oral

Melhora da gordura visceral e redução de peso

Colliv	500mg
Metabody	500mg
Excipiente	qsp 1 cápsula vegetal CleanLabel TSafe

Posologia: Tomar 1 dose antes do almoço ou jantar.

Melhora da gordura visceral e redução de medidas

Colliv	500mg
Meratrim	400mg
Excipiente	qsp 1 cápsula vegetal CleanLabel TSafe

Posologia: Tomar 1 dose antes do almoço ou jantar.

Melhora da gordura visceral e redução do colesterol

Colliv	700mg
Cardiolife	200mg
Excipiente	qsp 1 cápsula vegetal CleanLabel TSafe

Posologia: Tomar 1 dose antes do almoço ou jantar.



Tonificante hepático e digestivo

Colliv	500mg
Carqueja	100mg
Alcachofra	300mg
Excipiente	qsp 1 cápsula vegetal CleanLabel TSafe

Posologia: Tomar 1 dose antes do almoço ou jantar.

Melhora da gordura visceral

Colliv	700mg
Excipiente	qsp 1 cápsula vegetal CleanLabel TSafe

Posologia: Tomar 1 dose antes do almoço ou jantar.

+

Melhora do perfil lipídico

Omega 3	1g
---------	----

Posologia: Tomar 1 cápsula antes do almoço ou jantar.

Referências Bibliográficas

1. Material do Fornecedor. 2023.
2. Ministério da saúde. Acesso em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/esteatose-hepatica>.
3. Wong SK, Chin K-Y, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. Vitamin E As a Potential Interventional Treatment for Metabolic Syndrome: Evidence from Animal and Human Studies. *Frontiers in Pharmacology*. 8(444) (2017).
4. Azlina, M. N., Nafeeza, M. I., & Khalid, B. A. K. (2005). A comparison between tocopherol and tocotrienol effects on gastric parameters in rats exposed to stress. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 14(4), 358.
5. Baliarsingh, S., Beg, Z. H., & Ahmad, J. (2005). T. *Atherosclerosis*, 182(2), 367-374.
6. Budin, S. B., Othman, F., Louis, S. R., Bakar, M. A., Das, S., & Mohamed, J. (2009). The effects of palm oil tocotrienol-rich fraction supplementation on biochemical parameters, oxidative stress and the vascular wall of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clinics*, 64(3), 235-244.
7. Chin, S. F., Ibahim, J., Makpol, S., Hamid, N. A. A., Latiff, A. A., Zakaria, Z., & Ngah, W. Z. W. (2011). Tocotrienol rich fraction supplementation improved lipid profile and oxidative status in healthy older adults: A randomized controlled study. *Nutrition & metabolism*, 8(1), 42.
8. Chin, S. F., Hamid, N. A. A., Latiff, A. A., Zakaria, Z., Mazlan, M., Yusof, Y. A. M., & Ngah, W. Z. W. (2008). Reduction of DNA damage in older healthy adults by Tri E® Tocotrienol supplementation. *Nutrition*, 24(1), 1-10.
9. Fang, F., Kang, Z., & Wong, C. (2010). Vitamin E tocotrienols improve insulin sensitivity through activating peroxisome proliferator-activated receptors. *Molecular nutrition & food research*, 54(3), 345-352.
10. Gwee Sian Khee, S., Yusof, M., Anum, Y., & Makpol, S. (2014). Expression of senescence-associated microRNAs and target genes in cellular aging and modulation by tocotrienol-rich fraction. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.



11. Muto, C., Yachi, R., Aoki, Y., Koike, T., Igarashi, O., & Kiyose, C. (2012). Gamma-tocotrienol reduces the triacylglycerol level in rat primary hepatocytes through regulation of fatty acid metabolism. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 12-97.
12. Qureshi, A. A., Sami, S. A., Salser, W. A., & Khan, F. A. (2002). Dose-dependent suppression of serum cholesterol by tocotrienol-rich fraction (TRF25) of rice bran in hypercholesterolemic humans. *Atherosclerosis*, 161(1), 199-207.
13. Zaiden, N., WN, Y., Ong, S., VH, T., Nesaretnam, K., & Shiba, S. (2010). Gamma delta tocotrienols reduce hepatic triglyceride synthesis and VLDL secretion. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 1008090267-1008090267.
14. Zhao, L., Kang, I., Fang, X., Wang, W., Lee, M. A., Hollins, R. R., & Chung, S. (2015). Gamma-tocotrienol attenuates high-fat diet-induced obesity and insulin resistance by inhibiting adipose inflammation and M1 macrophage recruitment. *International Journal of Obesity*, 39(3), 438-446.
15. Nair A.B. e S.A. Jacob. simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*, v. 7, n. 2, p. 27, 2016.
16. Reagan-Shaw S., M. Nihal, N. Ahmad. Dose translation from animal to human studies revisited. *The FASEB journal*, v. 22, n. 3, 2008.
17. Peh HY, Tan WS, Liao W, Wong WS. Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. *Pharmacol Ther.* 162 (2016), p.152-69.
18. Wong SK, Chin K-Y, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. Vitamin E As a Potential Interventional Treatment for Metabolic Syndrome: Evidence from Animal and Human Studies. *Frontiers in Pharmacology.* 8(444) (2017).
19. Sen CK, Khanna S, Rink C, Roy S. Tocotrienols: the emerging face of natural vitamin E. *Vitam Horm.* 76 (2017) p.203-61.
20. Fernandes NV, Yeganehjoo H, Katuru R, DeBose-Boyd RA, Morris LL, Michon R, et al. Geranylgeraniol suppresses the viability of human DU145 prostate carcinoma cells and the level of HMG CoA reductase. *Exp Biol Med (Maywood).* 238(11) (2013), 1265-74.
21. Madan KA, Devaki T. Geraniol, a component of plant essential oils-a review of its pharmacological activities. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 7(4) (2015), p.67-70.
22. Siddiqui S, Khan MR, Siddiqui WA. Comparative hypoglycemic and nephroprotective effects of tocotrienol rich fraction (TRF) from palm oil and rice bran oil against hyperglycemia induced nephropathy in type 1 diabetic rats. *Chem Biol Interact.* 188 (2010), p.651-658.
23. Chisté RC, Mercadante AZ, Gomes A, Fernandes E, Lima JLFdC, Bragagnolo N. In vitro scavenging capacity of annatto seed extracts against reactive oxygen and nitrogen species. *Food chemistry.* 127 (2) (2011) p.419-26.
24. Marcuzzi A, Pontillo A, Leo LD, Tommasini A, Decorti G, Not T, et al. Natural Isoprenoids are Able to Reduce Inflammation in a Mouse Model of Mevalonate Kinase Deficiency. *Pediatric Research.* 64 (2008), 177.
25. Magozzo, Enrico, et al. "Tocotrienols for normalisation of hepatic echogenic response in nonalcoholic fatty liver: a randomised placebo-controlled clinical trial." *Nutrition journal* 12.1 (2013): 1-8.
26. S. Baliarsingh, Z.H. Beg, J. Ahmad, The therapeutic impacts of tocotrienols in type 2 diabetic patients with hyperlipidemia, *Atherosclerosis*, Vol. 182(2), 2005, p. 367-374.

Ultima atualização: 20/12/2023 DB.

