

VazGuard™

Bergamot Phytosome®

Manutenção dos níveis saudáveis de colesterol

Eficaz no tratamento da Síndrome Metabólica



Níveis séricos de colesterol elevados, triglicérides e LDL estão frequentemente associados a um aumento na incidência de aterosclerose e doença arterial coronariana. A estratégia terapêutica mais eficaz contra essas doenças é baseada na administração de estatinas, no entanto, alguns pacientes, especialmente aqueles com síndrome metabólica, não conseguem atingir seus alvos de LDL recomendados com a terapia com estatina, além de poderem causar muitos efeitos colaterais graves.

A síndrome metabólica (SM) é um agrupamento de numerosas anormalidades metabólicas relacionadas à idade que, juntas, aumentam o risco de doença cardiovascular (DCV) e diabetes do tipo 2. Eles incluem obesidade, que é considerada uma causa e não uma consequência de distúrbios metabólicos, pressão alta, glicemia alta e dislipidemia (CAMERON A, 2010). Em particular, concentrações aumentadas de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), colesterol total e triglicérides constituem o principal perfil de risco patogênico. Além disso, as condições de resistência à insulina, tais como tolerância à glicose diminuída ou “pré-diabetes” são muitas vezes acompanhados por baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) que amplificam o risco de DCV.

Estudos recentes destacam uma relação entre fatores dietéticos e síndrome metabólica, mas as características de uma dieta ideal para prevenir ou tratar a SM ainda precisam ser melhor esclarecidas. Evidências experimentais e epidemiológicas crescentes sugerem que os polifenóis da dieta, em particular flavonoides, podem desempenhar um papel importante na melhora do pré-diabetes devido às suas propriedades de ação múltipla na neutralização dos mecanismos fisiopatológicos que levam aos desenvolvimentos da SM (JUUTILAINEN A, 2008; HU FB, 2002).

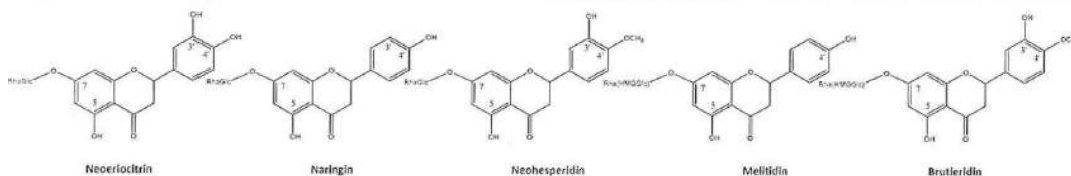
Vários estudos científicos destacam uma forte correlação entre dietas ricas em flavonoides e redução do risco cardiovascular. Em particular, a *Citrus bergamia* Risso, também conhecida como bergamota, mostrou um grau significativo de atividades hipocolesterolêmicas e antioxidantes. Além disso, essa fruta atrai considerável atenção devido à sua composição peculiar de flavonoides, uma vez que contém algumas flavonas que podem atuar como estatinas naturais. Este efeito ocorre em níveis múltiplos, incluindo um aumento do metabolismo das lipoproteínas no nível hepático (JANDA E, 2013). Estudos mostram que a administração do suco de bergamota em ratos alimentados com dieta hipercolesterolêmica reduz significativamente a esteatose hepática, embora o mecanismo ainda não esteja claro (MOLLACE V, 2011).

Assim, estudos publicados dos flavonoides da bergamota como reguladores metabólicos oferece uma grande oportunidade para a triagem e descoberta de novos agentes terapêuticos.

VAZGUARD™ (Bergamot Phytosome®) é um nutracêutico 100% natural para saúde cardiovascular. VAZGUARD™ é a fração padronizada de polifenóis da bergamota, originárias do sul da Itália, formulada para otimizar a absorção biológica de polifenóis da bergamota.

VAZGUARD™ é a fração de polifenóis da bergamota formulada com o sistema de liberação Phytosome® para otimizar a absorção biológica de polifenóis, que normalmente são caracterizadas por baixa solubilidade em água e solventes orgânicos.

VAZGUARD™ demonstrou ser eficaz no suporte de níveis sanguíneos saudáveis de colesterol total, LDL, HDL, triglicérides e glicose (MOLLACE V, 2018).



Benefícios de VAZGUAR™

- ✓ Redução dos parâmetros lipídicos;
- ✓ Modulação da síndrome metabólica
- ✓ Redução da esteatose hepática;
- ✓ Aumento do HDL
- ✓ Redução de triglicérides
- ✓ Redução de LDL denso (pró-aterogênico)
- ✓ Controle da glicemia
- ✓ Atividade antioxidante
- ✓ Atividade antiinflamatória



Composição de VAZGUARD™

VAZGUARD™ contém um alto teor de flavonas:

- ✓ Neoeriocitrina
- ✓ Naringina
- ✓ Neohesperidina

Apresenta um conteúdo padronizado exclusivo de flavonoides glicosídicos do tipo estatina:

- ✓ Melitidina
- ✓ Brutieridina

Outras flavonas importantes:

- ✓ Rutina
- ✓ Neodiosmina
- ✓ Rhoifolina
- ✓ Poncirina

Outras substâncias:

- ✓ Ácido ascórbico
- ✓ Pectinas

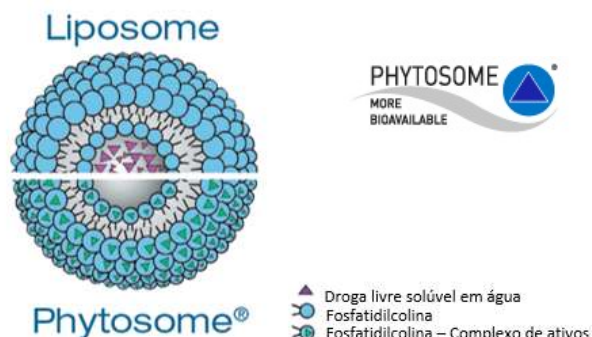
Tecnologia Phytosome® Indena - o segredo da alta biodisponibilidade e efetividade de VAZGUARD™.

A tecnologia Phytosome®, exclusiva da Indena, melhora a biodisponibilidade dos ingredientes ativos quando administrada por via oral. Em meio aquoso, um Phytosome® assumirá uma forma micelar, formando uma estrutura semelhante a um lipossoma.

A biodisponibilidade de flavonoides, tanto na forma aglicônica quanto glicosídica, é relatada como sendo baixa devido à absorção limitada, metabolismo pré-sistêmico elevado e rápida eliminação. Algiconas e glicosídeos flavonoides, uma vez ingeridos, atingem o intestino delgado intactos e depois são metabolizados nos metabólitos metilados, glucuronidados ou sulfatados. Flavonoides ou metabólitos flavonoides que atingem o cólon são geralmente metabolizados por enzimas locais e depois absorvidos. Este valor está na base de uma farmacocinética não linear e deve ser levado em conta ao avaliar a relação entre os efeitos bioquímicos *in vitro*, as dosagens orais e os níveis plasmáticos (<https://www.phytosome.info/bio.html>).

Phytosome® VS Lipossomo:

Embora existam diferenças fundamentais semelhantes entre um Phytosome® e um lipossoma, nos lipossomas, os ingredientes são dissolvidos na parte central da cavidade, com possibilidade limitada de interação molecular entre o lipídeo circundante e uma substância hidrofílica. Pelo contrário, em um Phytosome®, que é uma dispersão sólida de um extrato em uma matriz fosfolipídica dietética (lecitina não transgênica da soja), o ingrediente pode de alguma forma ser comparado a uma parte integral da membrana lipídica. Além disso, nos lipossomas o teor de fosfolipídeo é muito superior, cerca de cinco vezes a do Phytosome®, tornando esta forma de entrega não adequada para dosagens clinicamente realistas orais para compostos naturais.



Isso significa que a formulação Phytosome® não apenas aumenta a tolerabilidade e a absorção do ingrediente ativo, mas também melhora sua eficácia.



Mecanismo de ação

Os componentes de VAZGUARD™ possuem atividade hipoglicemiantes natural, atuando como estatina, antioxidante e antiinflamatório, oferecendo suporte de níveis sanguíneos saudáveis de colesterol total, LDL, HDL, triglicérides e glicose. O efeito hipoglicemiante ocorre em níveis múltiplos, incluindo um aumento do metabolismo das lipoproteínas no nível hepático (JANDA E, 2013). Estudos mostram que a administração do suco de bergamota em ratos alimentados com dieta hipercolesterolêmica reduz significativamente a esteatose hepática, embora o mecanismo ainda não esteja claro (MOLLACE V, 2011).

O mecanismo de ação em pacientes acometidos por doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) se dá pelo aumento da lipólise e o aumento da oferta de ácidos graxos livres para o fígado (CHOUDHURY J, 2004).

Na tecnologia Phytosome®, VAZGUARD™ se torna totalmente biodisponível, promovendo um efeito terapêutico em menor tempo de uso.

Fração polifenólica da bergamota (BPF) na Síndrome Metabólica (SM):

A definição clínica da SM do Programa Nacional de Educação do Colesterol para Adultos III (NCEPATP III) requer a presença de pelo menos três dos cinco fatores de risco que incluem obesidade abdominal, triglicérides plasmáticos elevados, HDL plasmático baixo, pressão alta e glicemia alta em jejum (LEIGHTON F, 2006).

Estudos mostram que a bergamota tem demonstrado aumentar a excreção de esteróis fecais em ratos, contribuindo assim para o seu efeito hipolipêmico e hipoglicêmico subsequentemente encontrado em pacientes em tratamento com BPF (VINSON JA, 2002).

Uma contribuição especial para a resposta hipolipêmica da BPF parece estar relacionada às propriedades moduladoras da naringina e da neohesperidina. De fato, existe evidência de que a hesperetina dietética reduz o acúmulo hepático de triglicérides (TG) e isso está associado à redução da atividade das enzimas sintéticas de TG, como a fosfatidato fosfohidrolase. Além disso, estudos *in vitro* sugerem que a naringenina e a hesperetina diminuem a disponibilidade de lipídeos para a montagem de lipoproteínas contendo apoB, um efeito mediado por atividades reduzidas de acil CoA: colesterol aciltransferases (ACAT) (CHA JY, 2001; WILCOX LJ, 2001).

É importante ressaltar que o BPF é rico em brutieridina e melitidina, que são derivados 3-hidroxi-3-metilglutaril da hesperetina e naringenina, respectivamente. Além disso, o derivado glicosídeo clássico da naringenina, que é naringina, tem demonstrado inibir a HMG-CoA redutase hepática (KIM HJ, 2004). Portanto, é provável que a melitidina e a brutieridina, em conjunto com a naringina e outros glicosídeos de flavona presentes em BPF, possam ser responsáveis pela potência impressionante do BPF na redução dos níveis de colesterol.

Mecanismos antioxidantes e antiinflamatórios bem documentados e regulados pelos flavonoides cítricos, como o aumento da atividade da superóxido dismutase e catalase e a proteção da vitamina E plasmática, podem atenuar a superprodução de espécies reativas de oxigênio na parede vascular, restaurando a função endotelial desequilibrada, também observada em pacientes sob tratamento com BPF (JEON SM, 2001).

Outro benefício potencial do BPF está relacionado à sua atividade hipoglicemiante. Entre os poucos estudos sobre os efeitos hipoglicemiantes dos flavonoides, foi demonstrado que a naringenina, similarmente a outros polifenóis, aumentou significativamente a atividade da AMP quinase (AMPK) e a captação da glicose nas células musculares e no fígado (HWANG JT, 2009; ZYGMUNT K, 2010). A atividade hipoglicêmica da sensibilidade à insulina e tolerância à glicose foi demonstrada em modelos animais em SM. Com base nesses achados, uma dieta comum com BPF representa uma abordagem nutracêutica para o melhor controle dos estados pré-diabéticos em pacientes com SM, diminuindo o colesterol plasmático e lipídeos, melhorando a vasorreatividade dependente de NO (óxido nítrico) e reduzindo a glicose no sangue.



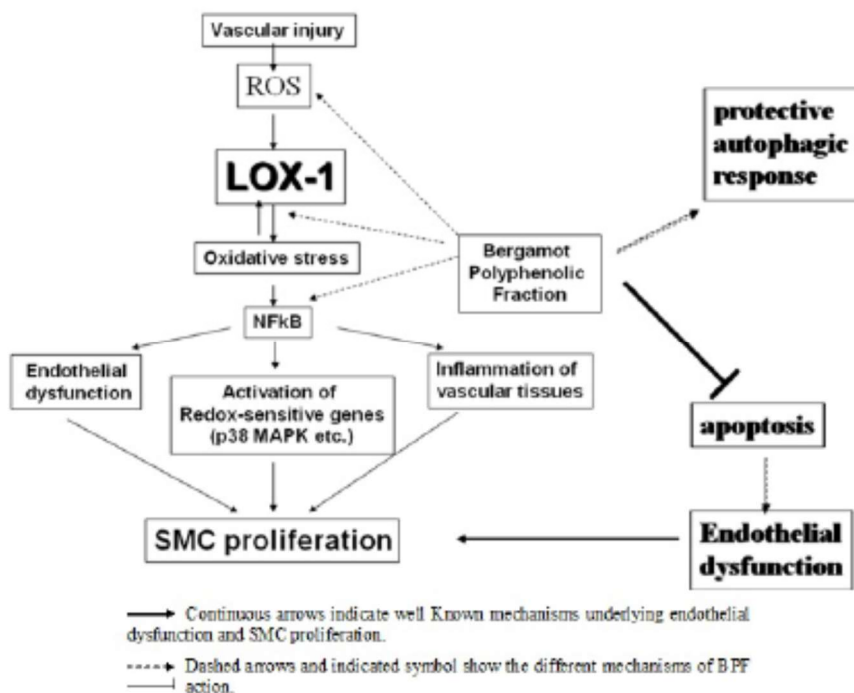


Figura 1: Mecanismo de ação proposto para o efeito vasoprotetor pleiotrópico induzido pela BPF.

Resultados de eficácia

1. Efeito da fração polifenólica derivada da bergamota (BPF) em pequenas partículas densas de LDL e doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes com síndrome metabólica (GLIOZZI M, 2014).

Estudo realizado com 107 indivíduos por um período de 120 dias.

A ocorrência de Síndrome Metabólica (SM) representa um fator de risco independente para o desenvolvimento de estados de doença cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Além disso, tanto o tamanho das partículas de LDL quanto a disfunção hepática identificada como doença hepática gordurosa não alcoólica representam importantes biomarcadores para o desenvolvimento do risco cardiometabólico em pacientes com SM. O presente estudo avalia o efeito da fração polifenólica de bergamota (BPF) em pacientes com SM e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).

107 pacientes participaram do estudo (IRCCS - San Raffaele/Roma). Todos mostraram evidências ultrassonográficas de doença hepática gordurosa não alcoólica e pelo menos três dos cinco critérios previamente identificados para o diagnóstico de SM. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um recebendo placebo e o outro recebendo BPF 650mg duas vezes ao dia por 120 dias consecutivos. No grupo que recebeu BPF 650mg duas vezes ao dia, foi encontrada uma redução significativa da glicose plasmática em jejum, colesterol LDL sérico e triglicérides, juntamente com um aumento do colesterol HDL. Este efeito foi acompanhado por redução de biomarcadores ultrassonográficos e metabólicos da doença hepática gordurosa não alcoólica. Além disso, uma redução significativa de pequenas partículas densas de LDL, detectadas por espectroscopia de RMN de prótons, foi encontrada após o tratamento com BPF. Em conclusão, nossos dados confirmam o efeito benéfico do extrato de bergamota em pacientes com SM, um efeito destacado pela redução significativa de pequenas partículas de LDL e pela melhora dos biomarcadores de DHGNA. Isto sugere um potencial papel preventivo dos derivados da bergamota na redução do risco cardiometabólico, embora o mecanismo ainda não seja claro.

Resultados

Os níveis basais mostraram um IMC elevado combinado com hiperlipidemia mista (colesterol total elevado e hipertrigliceridemia). O colesterol LDL elevado foi associado com colesterol HDL reduzido e glicose sérica elevada em jejum, sugerindo a ocorrência de SM. Os elevados biomarcadores lipêmicos e glicêmicos foram acompanhados por alterações nas transaminases e no teste de esteatose, sugerindo que a SM foi acompanhada por doença hepática gordurosa não alcoólica. Além disso, biomarcadores inflamatórios foram encontrados elevados em pacientes no início, sugerindo que a SM combinada com disfunção hepática foi acompanhada por um estado inflamatório.

Em pacientes tratados com BPF (650 mg administrados por via oral duas vezes ao dia antes das refeições) por 120 dias consecutivos, foi encontrada uma redução significativa do colesterol total, LDL-C e triglicérides séricos (Tabela



1). Este efeito foi acompanhado por redução significativa da glicose sérica, transaminases, gama-glutamil-transferase, teste de esteatose (steato) e biomarcadores inflamatórios tais como TNF- α e CRP.

Além disso, foi encontrado um rearranjo substancial das partículas de lipoproteínas em comparação com o perfil basal (Tabela 2). De fato, como medido usando RMN, dados detectados em pacientes após 120 dias de tratamento com BPF mostraram mudanças relevantes nos diâmetros médios das partículas para VLDL, LDL e HDL (P <0,05 para todos) em comparação com os níveis basais (Tabela 2).

Em particular, o BPF foi capaz de **diminuir a concentração média de partículas LDL em 51%**, aumentar o LDL grande em 38% e **diminuir o LDL pequeno em 35%**. Além disso, o tratamento de 120 dias com BPF **levou a um aumento de 20% das partículas totais de HDL**, principalmente devido ao aumento de HDL grande (P = 0,05 vs níveis basais).

O efeito benéfico do tratamento de pacientes com SM associada à DHGNA com o BPF foi confirmado pelos dados obtidos quando se estuda o padrão ultrassonográfico da DHGNA. De fato, o **índice hepatorenal foi significativamente reduzido** de $2,8 \pm 0,4$ para $1,5 \pm 0,5$ (P <0,05) pelo tratamento com BPF mostrando uma redução do aspecto do fígado. Isto sugere que o tratamento de pacientes que sofrem de DHGNA leve a grave associada à SM com BPF (650 mg duas vezes ao dia por 120 dias consecutivos) leva à redução do padrão ultrassonográfico hepático de esteatose.

Nenhum efeito colateral relacionado ao tratamento com BPF foi descrito em geral no período do estudo, confirmando assim os dados sobre o perfil de segurança do extrato de bergamota anteriormente mostrado pelo nosso e outros grupos.

Tabela 1. Dados demográficos, hematológicos e ultrassonográficos obtidos no início e após o tratamento com BPF (650mg 2x ao dia por 120 dias consecutivos) em 107 pacientes que sofrem de síndrome metabólica (SM) e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).

Os dados estão expressos como média \pm SD para cada valor; um valor de P < 0,05 entre os valores no início e após o tratamento com BPF foi considerado significativo*).

Biomarcadores hematológicos, inflamatórios e ultrassonográficos	Linha de base	BPF
Pacientes submetidos a BPF (650mg 2x dia) – 120 dias consec.	107	--
Idade	56 ± 12	--
Sexo (M/F)	64/43	--
IMC (Kg/m ²)	29.4 ± 2.01	28.2 ± 1.53
Glicemia em jejum (mg/mL)	118 ± 1.4	$98 \pm 0.8^*$
Colesterol total (mg/dL)	245 ± 8.3	$182 \pm 7.1^*$
LDL-C (mg/mL)	162 ± 4.3	$101 \pm 1.8^*$
HDL-C (mg/mL)	38 ± 3.8	$49 \pm 4^*$
Triglicérides (mg/mL)	232 ± 5.1	$160 \pm 4.8^*$
Teste steato	0.74 ± 0.12	$0.44 \pm 0.09^*$
ALT (U/L)	54 ± 5.4	$36 \pm 5.3^*$
AST (U/L)	52 ± 6.4	$41 \pm 5.2^*$
Y-GT (IU/L)	38 ± 5.2	$29.33 \pm 1.1^*$
Proteína C-reativa de alta sensibilidade (Hs-CRP mg/dL)	1.2 ± 0.8	$0.94 \pm 0.6^*$
TNF- α (pg/mL)	14.4 ± 1.9	$10.7 \pm 1.7^*$
Índice hepatorenal	2.8 ± 0.4	$1.5 \pm 0.5^*$

A melhora do teste steato e do índice hepatorenal em pacientes com SM e DHGNA após o tratamento com BPF fornece uma estimativa quantitativa da esteatose e leva à conclusão de que a BPF melhora tanto a função hepática quanto os sinais de inflamação hepática crônica, confirmada pela redução do TNF- α e Proteína C-reativa de alta sensibilidade (CRP). A elevação leve a moderada das aminotransferases séricas (ALT e AST) encontrada em nossos pacientes no início do estudo representa a anormalidade mais comum encontrada em pacientes com DHGNA. Seus níveis séricos foram significativamente reduzidos após a BPF, confirmando os dados obtidos com o teste de esteatose e o índice hepatorenal, comprovando assim, que BPF oferece um efeito hepatoprotetor.



Tabela 2. Lipoproteína no plasma – tamanho e concentração de partículas em pacientes com SM e DHGNA na linha de base e após 120 dias consecutivos de tratamento com BPF 650mg 2x ao dia.

Os dados estão expressos como média \pm SD para cada valor; um valor de $P < 0,05$ entre os valores no início e após o tratamento com BPF foi considerado significativo*.

Diâmetro plasmático da lipoproteína plasmática - nm	Linha de base	BPF
VLDL	55.3 \pm 6.4	44.5 \pm 5.2*
LDL	22.6 \pm 1.7	18.0 \pm 0.8*
HDL	7.5 \pm 0.8	9.6 \pm 0.9*
Partículas de lipoproteína plasmática, nmol/L		
Total VLDL	83 \pm 14	54 \pm 12*
VLDL grande	4.2 \pm 2	1.8 \pm 1.3*
VLDL médio	31 \pm 9	14 \pm 8*
VLDL pequeno	38 \pm 3.8	49 \pm 4*
LDL total n	1477 \pm 75	1293 \pm 101*
LDL	77 \pm 16	38 \pm 10*
LDL grande	424 \pm 87	653 \pm 95*
LDL pequeno	986 \pm 105	612 \pm 98*
HDL total	30 \pm 2	36 \pm 3*
HDL grande	5 \pm 3	15 \pm 4*
HDL médio	7 \pm 4	7 \pm 3
HDL pequeno	18 \pm 5	14 \pm 4*

Em conclusão, os dados mostram que a fração polifenólica derivada da bergamota administrada em pacientes com SM e DHGNA **leva à melhora concomitante do perfil sérico lipêmico e glicêmico e à redução substancial da esteatose hepática**. Este efeito, juntamente com uma redução de LDL pró-aterogênico pequeno denso e HDL anti-aterogênico de alta densidade, mostra o potencial do extrato de bergamota para reduzir o risco cardiometabólico em pacientes com esclerose múltipla e síndrome metabólica.

2. Polifenóis da Bergamota no tratamento da Síndrome Metabólica (GLIOZZI, *et al*, 2014).

Demonstrou-se que a fração polifenólica da bergamota possui efeitos benéficos em pacientes que sofrem de SM, pela melhora do perfil lipêmico e glicêmico e pela melhora da vasodilatação mediada pelo endotélio. Além disso, em pacientes com SM e DHGNA, o BPF reduz substancialmente a esteatose hepática.

Todos estes efeitos são devidos aos ativos presentes na Bergamota que modulam principais proteínas de sinalização envolvidos na patogênese da SM e, por outro lado, contrariar diretamente o estresse oxidativo, reduzindo o risco cardiometabólico em pacientes com SM.

Potenciais benefícios do BPF na redução da dosagem de estatinas

Apesar dos benefícios clínicos significativos fornecidos pelas estatinas, muitos pacientes, em particular aqueles com diabetes ou síndrome metabólica, não atingem suas metas recomendadas de LDL e HDL com estatinas isoladamente. Além disso, as estatinas causam efeitos colaterais relacionados à dose, mais graves, incluindo doença hepática ou miopatia grave em até 22% dos pacientes elegíveis para essa abordagem terapêutica. Isso limita o uso de estatinas e sugere a necessidade de abordagens terapêuticas alternativas e/ou suplementares.

A composição de BPF em naringina, neoeriocitrina e neohesperidina produz efeitos antilipidêmicos em pacientes com hipercolesterolemia pura ou mista. Este efeito é uma redução proeminente tanto do colesterol total como do LDL e um aumento moderado de HDL, sugerindo assim um potencial benefício na redução do risco cardiometabólico. Dada a semelhança estrutural com o substrato da HMG-CoA redutase, a brutieridina e a melitidina demonstraram possuir propriedades semelhantes à estatina, por inibição seletiva da HMG-CoA redutase. A ação direta do BPF na atividade da redutase da HMG-CoA foi confirmada por uma redução significativa do produto final da atividade da redutase da HMG-CoA, o mevalonato (MVA), detectado na urina de pacientes sob tratamento com BPF.

Este efeito do BPF sugere um benefício potencial de atenuar os efeitos colaterais induzidos pela estatina através da coadministração de polifenóis de bergamota e baixa dose de estatinas. De fato, com base nessa hipótese, foi demonstrado que o BPF, administrado por via oral em pacientes com hiperlipidemia mista, permite a redução da dose diária de rosuvastatina, mas mantém os valores lipídicos alvo do tratamento hipolipêmico. Por outro lado, a redução do colesterol sérico em pacientes que tomam BPF e rosuvastatina é acompanhada por uma redução significativa nos níveis de triglicérides, um efeito que não foi encontrado com rosuvastatina isolada, e por uma



elevação adicional de HDL, sugerindo um papel sinérgico da BPF na resposta hipolipemiante induzida pelas estatinas.

O sinergismo significativo do BPF com a rosuvastatina também é demonstrado pela redução adicional observada no MVA urinário em pacientes após tratamento com BPF e doses menores de rosuvastatina.

A resposta hipolipidêmica encontrada em pacientes submetidos ao tratamento com BPF parece estar relacionada às propriedades moduladoras da naringina e da neo-hesperidina. De fato, a hesperetina dietética não apenas reduz o acúmulo hepático de TG, mas também reduz os níveis de apoB, que, juntamente com uma expressão aumentada do receptor de LDL, podem explicar, pelo menos em parte, as propriedades hipocolesterolêmicas do BPF. A naringenina mostra agir em múltiplos níveis na regulação do metabolismo lipídico em pacientes provavelmente aumentando a oxidação de ácidos graxos hepáticos através de um programa de transcrição mediada por coativador alfa / PPAR α do receptor ativador proliferador de peroxissoma (PPAR), impedindo a lipogênese mediada por proteína reguladora de elemento 1c no fígado e músculo reduzindo a hiperinsulinemia de jejum e diminuindo a síntese de colesterol e éster de colesterol. Além disso, a naringina é capaz de reduzir os ácidos graxos derivados de VLDL e endogenamente sintetizados, prevenindo o acúmulo de TG musculares e, finalmente, melhorando a sensibilidade geral à insulina e a tolerância à glicose.

Além de suas propriedades hipolipemiantes, o BPF se associa a estatinas para aumentar a atividade antioxidante. Em particular, foi demonstrado que as estatinas exibem efeitos pleiotrópicos independentes do colesterol, incluindo ações antioxidantes, como a supressão da expressão e atividade da NADPH oxidase, indução de enzimas antioxidantes (SOD1, SOD3 e GPx), prevenção do desacoplamento da eNOS e aumento da expressão e atividade da eNOS. Todas estas propriedades benéficas são limitadas pelos efeitos colaterais bem conhecidos das estatinas; entretanto, essa restrição pode ser superada pelo uso de uma terapia combinada com antioxidantes. De fato, em pacientes com hiperlipidemia mista, observou-se que a administração de BPF aumenta as propriedades antioxidantes da rosuvastatina, induzindo uma redução significativa do estresse oxidativo nos polimorfonucleados circulantes (PMC). Em particular, os níveis de malonildialdeído (MDA), um marcador viável de peroxidação lipídica, no PMC diminuem quando se adiciona o BPF à rosuvastatina.

Além disso, o estresse oxidativo medido no PMC de pacientes com hiperlipidemia, o tratamento com rosuvastatina ou apenas com BPF reduziu a expressão de LOX-1 e Phospho PKB e esses efeitos foram aumentados em pacientes que tomaram ambos os compostos.

Uma vez que a expressão de LOX-1 e PKB são biomarcadores relevantes de viabilidade de células vasculares, é provável que um efeito vasoprotetor adicional ao usar estatinas e BPF possa ser esperado em pacientes com risco cardiometabólico alto ou moderado.

Efeitos da BPF na esteatose hepática e LDL

O efeito da BPF na redução do colesterol, triglicerídeos e glicose em pacientes que sofrem de SM é acompanhado pela redução do LDL e elevação do HDL. Este efeito benéfico no perfil lipêmico de pacientes que sofrem de SM é também caracterizado por um rearranjo proeminente do perfil de partículas de lipoproteínas encontradas após o tratamento de BPF de 120 dias. De fato, o BPF reduziu o tamanho pequeno das partículas de LDL aterogênicas. Este efeito, combinado com a redução de biomarcadores inflamatórios, sugere que o BPF leva a uma atenuação do risco aterogênico em pacientes com SM.

Recentemente, foi demonstrado que a SM está associada à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). A melhora da função do hepatócito encontrada em pacientes com SM e DHGNA associada após o uso de BPF também pode contribuir na melhoria do perfil de lipoproteínas, atenuando o risco cardiometabólico. Alguns estudos demonstraram que a resistência à insulina quase universalmente induz a DHGNA. A melhora do teste de esteatose e do índice hepatorenal em pacientes com SM e DHGNA após o tratamento com BPF fornece uma estimativa quantitativa da esteatose e leva à conclusão de que o BPF melhora tanto a função hepática quanto os sinais de inflamação crônica do fígado, confirmada pela redução de TNF- α e CRP. Os níveis séricos de aminotransferases séricas (ALT e AST) foram significativamente reduzidos após o tratamento com BPF, confirmando os dados obtidos com o teste de esteatose e o índice hepatorenal.

O mecanismo do efeito hepatoprotetor do BPF ainda precisa ser elucidado. A provável explicação está relacionada às atividades da BPF na inflamação oxidativa e alterações na permeabilidade da membrana do hepatócito provavelmente através da estabilização da estrutura da membrana do hepatócito, evitando assim a entrada de toxinas nas células. Além disso, outro efeito citoprotetor indireto pode ser devido à modulação dos níveis hepáticos de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), possivelmente pela ligação dos ácidos biliares e aumento da taxa de renovação do colesterol sanguíneo e hepático, e para o aumento na excreção de esteróis fecais. Assim, os componentes polifenólicos do BPF, através de diferentes mecanismos, reduzem a acumulação de gordura no fígado, produzindo assim uma melhoria global da função hepática.



3. A fração polifenólica de Bergamota (BPF) aumenta o efeito induzido pela rosuvastatina sobre o LDL-colesterol, a expressão da LOX-1 e a fosforilação da proteína quinase B em pacientes com hiperlipidemia (GLIOZZI M, 2013).

As estatinas são os medicamentos mais prescritos para reduzir o risco cardiometabólico. Além da eficácia bem conhecida de tais compostos tanto na prevenção como no tratamento de distúrbios, alguns pacientes experimentam efeitos colaterais induzidos pela estatina. O objetivo do presente estudo é mostrar que o uso de polifenóis naturais derivados da bergamota pode permitir que pacientes submetidos aos tratamentos com estatinas reduzam as doses efetivas quando atingem os valores lipídicos desejados e a investigação de um efeito aumentado da fração polifenólica (BPF) derivada da bergamota na resposta hipolipemiante e vasoprotetora induzida por rosuvastatina em pacientes com hiperlipidemia mista.

Um estudo prospectivo, aberto, grupo paralelo, controlado por placebo em 77 pacientes com níveis séricos de LDL e triglicerídeos (TG) foi projetado. Os pacientes foram aleatoriamente designados para um grupo controle recebendo placebo (n=15), dois grupos recebendo rosuvastatina administrada por via oral (10 e 20mg/dia por 30 dias; n=16 para cada grupo), um grupo recebendo apenas BPF por via oral (1000mg/dia durante 30 dias; n=15) e um grupo recebeu BPF (1000mg/dia administrado oralmente) mais rosuvastatina (10mg/dia durante 30 dias; n=15).

Ambas as doses de rosuvastatina e BPF reduziram o colesterol total, o LDL, a relação LDL/HDL e o mevalonato urinário em pacientes hiperlipidêmicos, em comparação com o grupo controle. O efeito redutor de colesterol foi acompanhado por reduções do malondialdeído, do receptor oxyLDL LOX-1 e do phosphoPKB, que são todos biomarcadores do dano vascular oxidativo, em células polimorfonucleares periféricas.

O estudo conclui que a adição de BPF ao tratamento com rosuvastatina aumentou significativamente o efeito induzido pela rosuvastatina no perfil lipídico sérico, em comparação com a rosuvastatina em monoterapia. Esse efeito redutor de lipídios foi associado a reduções significativas de biomarcadores usados para detectar danos vasculares oxidativos, sugerindo um potencial de ação múltipla para BPF em pacientes em terapia com estatinas.

4. Suplementação de uma fração polifenólica de bergamota (BPF) na melhora do funcionamento cognitivo em pacientes com esquizofrenia – estudo piloto aberto de 8 semanas (BRUNO A, et al., 2017).

O presente estudo avaliou os efeitos de uma fração polifenólica da bergamota (BPF) na melhora da função cerebral em pacientes com esquizofrenia.

Alguns estudos sugerem que a bergamota pode diminuir a inflamação através da SIRT-1 (Sirtuina 1) que inibe NF- κ B (Fator nuclear-kappa β). Este mecanismo sugere uma melhora na função cerebral em pacientes diagnosticados com esquizofrenia.

20 pacientes ambulatoriais tratados com antipsicóticos de segunda geração assumiram a BPF em uma dose oral diária de 1000mg/diários por 8 semanas. Escala breve de avaliação psiquiátrica, teste de classificação de cartões de Wisconsin (WCST), teste oral de associação de palavras controladas por tarefa de fluência verbal e teste de palavra de Cor Stroop foram administradas.

Resultados:

Após 8 semanas, a suplementação de BPF melhorou significativamente os “erros preservativos” de WCST (P= 0,004) e o teste de fluência semântica (P=0,004). Além disso, foi observada uma tendência para a melhora de outras variáveis cognitivas (categorias WCST, fluência fonêmica e teste de palavra de cor Stroop).

Os resultados fornecem evidências de que a administração de BPF pode ser proposta como uma estratégia de suplementação potencial para melhorar o resultado cognitivo na esquizofrenia.

5. Eficácia VAZGUARD™ Bergamot Phytosome®

Estudo realizado com 60 voluntários, por um período de 30 dias utilizando VAZGUARD™ (Bergamot Phytosome®), um extrato comum de Bergamota e Placebo.

O tratamento diário com VAZGUARD™ nas doses de 1000mg diários (que significa 400mg de extrato de BPF) por um período de 30 dias, resultou em uma forte redução do colesterol total, LDL, triglicerídeos, glicemia em jejum e aumento significativo de HDL.

Os resultados estão expressos na tabela abaixo:



	Mg/dl	tChol		Triglicérides		LDL		HDL		Glicemia	
		antes	após	antes	após	antes	após	antes	após	antes	após
BPF PHYTO®		277	195	255	164	184	113	41	50	111	101
	SD	15	11	24	11	15	10	2	15	8	3
	$\Delta\%*$		-30%		-36%		-39%		22%		-9%

$\Delta\%*$: diferença em porcentagem entre os valores basais (antes) e os valores obtidos no fim do tratamento com BPF (após).

No mesmo estudo clínico, a eficácia com 1300mg diários de BPF padrão (sem tecnologia Phytosome®) foi avaliada. Os resultados enfatizam o potencial de biodisponibilidade e eficácia de VAZGUARD™ (Bergamot Phytosome®) administrado na dose de 1000mg em relação a 1300mg de BPF padrão em indivíduos com dislipidemia, levando em consideração as vantagens em termos de comparação de 30% e em termos de conteúdo de extrato (70%).

	Mg/dl	tChol		Triglicérides		LDL		HDL		Glicemia	
		antes	após	antes	após	antes	após	antes	após	antes	após
BPF Padrão		275	203	253	161	182	120	42	49	108	100
	SD	15	18	24	13	17	20	3	17	8	2
	$\Delta\%*$		-26%		-36%		-34%		17%		-7%

$\Delta\%*$: diferença em porcentagem entre os valores basais (antes) e os valores obtidos no fim do tratamento com BPF padrão (após).

6. BPF Phytosome® - estudo toxicológico

Estudo de toxicidade oral aguda de 2000mg/Kg de peso corporal realizado em ratos (Limit test, Report RTC A2654). O dossiê toxicológico de BPF: dose aguda via oral, repetida por um período de 90 dias, teste micronúcleo, ensaio de triagem de mutação reversa bacteriana, indução química de aberrações cromossômicas. Os resultados mostram que todos os testes realizados demonstram que não houve qualquer toxicidade evidente, incluindo parâmetros hematológicos, testes comportamentais, avaliação histopatológica dos tecidos do fígado, rim e cérebro. O uso extensivo de BPF em humanos não mostraram efeitos colaterais relevantes até o momento.

Com base nos dados descritos conclui-se:

- VAZGUARD™ (Bergamot Phytosome®) apresenta flavonoides com uma biodisponibilidade 7 vezes maior em comparação com extrato simples, devido a tecnologia exclusiva Phytosome®.
- De acordo com os resultados clínicos piloto, VAZGUARD™ (Bergamot Phytosome®) é altamente efetivo na redução do risco cardiovascular em pacientes acometidos por síndrome metabólica e níveis de colesterol total alto, pela modulação do colesterol total (tChol), LDL, Triglicérides (TG), HDL e glicemia após 30 dias de tratamento.
- Melhora os efeitos nocivos da síndrome metabólica.
- Pode promover a redução das dosagens de estatinas ou até promover a substituição destas, em casos com menor gravidade.
- Possui atividade antioxidante e antiinflamatória.
- Promove melhora na esteatose hepática.
- Pode melhorar a função cognitiva em pacientes saudáveis, idosos e pacientes com esquizofrenia.
- Toxicidade aguda de VAZGUARD™: > 2000mg/Kg.

Indicações e aplicações

VAZGUARD™ Bergamot Phytosome® é indicado para pacientes que apresentam colesterol total alto, síndrome metabólica, colesterol alto genético e como preventivo de doenças cardiovasculares. VAZGUARD™ Bergamot Phytosome® é efetivo para melhorar a glicemia em pacientes acometidos por Diabetes tipo II.

Recomendação de uso



VAZGUARD™ Bergamot Phytosome® é recomendado na dose de 500mg 2 vezes ao dia (1.000mg diários), na forma de cápsulas, pós extemporâneos, iogurte nutricional (Iogovita® / Iogovita® LacFree), chocolate nutricional, entre outras.

Informações de Segurança

VAZGUARD™ Bergamot Phytosome® não possui os efeitos colaterais associados ao uso prolongado de outros tratamentos com estatinas. Por este motivo, pode ser administrado continuamente.

VAZGUARD™ Bergamot Phytosome® é seguro e bem tolerado para uso humano.

Crianças: não existem evidências científicas do uso em crianças.

Uso durante a gravidez e a amamentação: por não haver estudos de segurança neste público, VAZGUARD™ Bergamot Phytosome® deve ser utilizado por gestantes e lactantes à critério médico.

VAZGUARD™ Bergamot Phytosome® não contém glúten e lactose. Não é utilizado nenhum ativo para estabilização do produto, o processo está na tecnologia de separação dos polifenóis veiculados através da tecnologia Phytosome®.

Interações medicamentosas

Não há interações medicamentosas com nenhum tipo de nutriente nem mesmo os fitoterápicos. VAZGUARD™ (Bergamot Phytosome®) pode ser associado à estatinas sintéticas.

Pacientes que utilizam Varfarina devem ser monitorados durante o tratamento com VAZGUARD™.

Recomendações farmacotécnicas

VAZGUARD™ Bergamot Phytosome® pode ser aquecido até no máximo 60-70°C.

VAZGUARD™ Bergamot Phytosome® não é solúvel, por isso não é indicada a manipulação na forma líquida. Uma vez que o produto não é solúvel, as formulações líquidas podem ser obtidas por meio suspensões.

Outras formas como chocolate nutricional, biscoitos, o fabricante ainda não tem experiência, por isso é necessário testes prévios para aprovação.

VAZGUARD™ não é solúvel em veículos oleosos.

Excipientes: VAZGUARD™ Bergamot Phytosome® é compatível com qualquer excipiente utilizado na área Farma, tanto para cápsulas como para comprimidos.

Informações de armazenamento

Verificar a informação no rótulo ou certificado de análise do produto.

Referências bibliográficas

<https://www.phytosome.info/bio.html> - último acesso: 25/10/2018.

Cameron A. The metabolic syndrome: validity and utility of clinical definitions for cardiovascular disease and diabetes risk prediction. *Maturitas* 2010; 65:117-121.

Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Similarity of the Impact of Type 1 and Type 2 Diabetes on Cardiovascular Mortality in Middle-Aged Subjects, *Diabetes Care*, 2008; 31: 714-719 - <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-2124>.

Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated Risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1129-1134 - <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.25.7.1129>.

Janda E, Parafati M, Aprigliano S, Carresi C, Visalli V, Sacco I, Ventrice D, Mega T, Vadalá N, Rinaldi S, Musolino V, Palma E, Gratteri S, Rotiroti D, Mollace V. The Antidote Effect of Quinone Oxidoreductase 2 Inhibitor against Paraquat-Induced Toxicity *in Vitro* and *in Vivo*. *British Journal of Pharmacology*, 2013; 168: 46-59 - <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01870.x>.

Mollace V, Sacco I, Janda E, Malara C, Ventrice D, Colica C, Visalli V, Muscoli S, Ragusa S, Muscoli C, Rotiroti D, Romeo F. Hypolipemic and Hypoglycaemic Activity of Bergamot Polyphenols: From Animal Models to Human Studies. *Fitoterapia*, 2008; 82: 309-316. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2010.10.014>.



Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin Resistance and the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Liver Disease*, 2004; 8:575-594. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2004.04.006>.

Gliozzi M, Carresi C, Musolino V, Palma E, Muscoli C, Vitale C, Gratteri S, Muscianisi G, Janda E, Muscoli S, Romeo F, Ragusa S, Mollace R, Walker R, Ehrlich J, Mollace V. The effect of bergamot-derived polyphenolic fraction on LDL small dense particles and non alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. *Advances Biol Chemistry* 2014; 4: 129-137 - <http://dx.doi.org/10.4236/abc.2014.42017>.

Cappello AR, Dolce V, Iacopetta D, Martello M, Fiorillo M, Curcio R, Muto L, Dhanyalayam D. Bergamot (*Citrus bergamia* Risso) flavonoids and their potencial benefits in human hyperlipidemia and atherosclerosis: an Overview, Mini-Review in *Medic Chemistry*, 2015; 15: 000-0001.

Leighton F, Miranda-Rottmann S, Urquiaga I (2006) A central role of eNOS in the protective effect of wine against metabolic syndrome. *Cell Biochem Funct*, 2006; 24: 291-298.

Cha JY, Cho YS, Kim I, Anno T, Rahman SM, et al. Effect of hesperetin, a citrus flavonoid, on the liver triacylglycerol content and phosphatidate phosphohydrolase activity in orotic acid-fed rats. *Plant Foods Hum Nutr*, 2001; 56: 349-358.

Wilcox LJ, Borradaile NM, de Dreu LE, Huff MW Secretion of hepatocyte apoB is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP. *J Lipid Res*, 2001; 42: 725-734.

Vinson JA, Liang X, Proch J, Hontz BA, Dancel J, et al. Polyphenol antioxidants in citrus juices: in vitro and in vivo studies relevant to heart disease. *Adv Exp Med Biol*, 2002; 505: 113-122.

Kim HJ, Oh GT, Park YB, Lee MK, Seo HJ, et al. Naringin alters the cholesterol biosynthesis and antioxidant enzyme activities in LDL receptor knockout mice under cholesterol fed condition. *Life Sci*, 2004; 74: 1621-1634.

Jeon SM, Bok SH, Jang MK, Lee MK, Nam KT, et al. Antioxidative activity of naringin and lovastatin in high cholesterol-fed rabbits. *Life Sci*, 2001; 69: 2855-2866.

Hwang JT, Kwon DY, Yoon SH. AMP-activated protein kinase: a potential target for the diseases prevention by natural occurring polyphenols. *N Biotechnol*, 2009; 26: 17-22.

Zygmunt K, Faubert B, MacNeil J, Tsiani E. Naringenin, a citrus flavonoid, increases muscle cell glucose uptake via AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010; 398: 178-183.

Gliozzi M, Walker R, Mollace V. Bergamot Polyfenols: peliotropic players in the treatment of metabolic syndrome. *J Metabolic Syndr*, 2014; 3:2 - <http://dx.doi.org/10.4172/2167-0943.1000143>.

Gliozzi M, Walker R, Muscoli S, Vitale C, Gratteri S, Carresi C, Musolino V, Russo V, Janda E, Ragusa S, Aloe A, Palma E, Muscoli C, Romeo F, Mollace V. Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatina-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia. *Int J Cardiol*, 2013; 170(2): 140-5.

Bruno A, Pandolfo G, Crucitti M, Cedro C, Zoccali RA, Muscatello MRA. Bergamot polyphenolic fraction supplementation improves cognitive functioning in Schizophrenia data. From na 8-week, Open-Label pilot study, *J Clin Psychopharmacology*, 2017; 37(4): 468-471.

Última atualização: 24/07/2019

