Berganina®

Previne doenças cardiovasculares

Diferenciais de BERGANINA®

- Reduz o risco cardiovascular
- Previne a aterosclerose
- Reduz 24,7% do colesterol total
- Reduz 26,8% LDL-c
- Reduz 32,7% de triglicerídeos
- Promove 25,9% HDL-c
- Combate à síndrome metabólica



Considerações iniciais

Espécies cítricas, em especial as da família *Rutaceae*, gênero *Citrus,* são famosas por suas aplicações em formulações fitoterápicas com apelo promotor do metabolismo lipídico e glicídico, por consequente auxílio natural no manejo do peso corporal e combate dos fatores associado às comorbidades da síndrome metabólica.

BERGANINA® é um fitoativo pertencente a este poderoso gênero botânico, com diversos estudos que sustentam sua aplicação e segurança no combate dos fatores que predispõem os indivíduos a obesidade e queda de sua qualidade de vida. BERGANINA® é duplamente padronizada em flavonoides (38%) e naringenina (10%), cujos estudos relacionam em

específico a atividade hipolipemiante e cardioprotetora do extrato dos frutos da laranja Bergamota (*Citrus bergamia* Risso et Poiteau) (PERNA et al., 2019).

Indicações e ações farmacológicas

Como assinalado por pesquisadores, doenças cardiovasculares estão entre as afecções mais prevalentes na sociedade moderna, repercutindo em altos índices de mortalidade decorrente do agravo desta condição. Maus hábitos alimentares, estresse, etilismo e tabagismo, problemas de diagnóstico e gestão da saúde pública, se somam para influenciar negativamente a saúde cardiovascular levando em último caso, a morte (LOPEZ et al., 2006; NELSON et al., 2013)

No contexto das práticas integrativas e complementares em saúde, diversos governos, profissionais e mesmo pacientes, vem se conscientizando do papel dos fitoativos na proteção/ promoção da saúde. Incentivando pesquisas cada vez mais específicas e descobrindo novas espécies/ fitoativos responsáveis por combater estes males.

Neste sentido, diversas preparações da laranja bergamota (Extrato, suco, óleo essencial, fração fenólica) foram estudas e apontadas como possuidoras de benefícios a saúde cardiovascular e óssea, além de reduzir inflamações, doenças de pele, alterações de humor, dor e ansiedade. Ao todo, 31 estudos, 20 quais em seres humanos, reuniram ao todo 1709 indivíduos, relacionando todos estes benefícios a um baixo perfil de toxicidade de seus fitoconstituintes. Em humanos, estes estudos evidenciam principalmente efeitos positivos sobre os quadros de hiperlipidemia (diminuição do colesterol, triglicerídeos, LDL, promoção do HDL) somados a efeitos reguladores do peso corporal (PERNA et al., 2019).

Efeito hipolipemiante

O poder hipolipemiante observado nos diferentes estudos sobre a espécie de BERGANINA® se deve em parte a fração fenólica de seus fitoconstituintes, em específico o

fitoativo naringenina especialmente padronizado neste extrato em 10%. Os autores discutem que os polifenois podem atuar como inibidores da HMG-CoA redutase, mimetizando os efeitos já explorados por fármacos como as estatinas. Curiosamente, os pesquisadores também observaram que a suplementação com os compostos isolados e responsáveis por esta ação, não foram suficientemente fortes na redução dos valores séricos de lipídios, atentando a comunidade quanto à necessidade de uma atuação conjunta dos fitoconstituintes desta espécie, e de diferentes mecanismos de ação como: antioxidação, ativação AMPK entre outros, para a derivação dos efeitos hipolipêmiantes (JANDA et al., 2016). Esta observação reitera o pilar da fitoterapia de se trabalhar fitoativos de maneira sinérgica, além de ressaltar o potencial terapêutico de BERGANINA® que não só se encontra padronizado em naringenina, como também nos demais flavonoides de constatada importância terapêutica.

BERGANINA® também se relaciona ao significativo potencial evidenciado por Mollace, V. e colaboradores na redução de colesterol total, triglicerídeos e mesmo glicose sérica em humanos (MOLLACE et al., 2011). Este estudo em particular é considerado chave para o entendido das ações oferecidas pela suplementação com os fitoativos da laranja bergamota – BERGANINA® reforçando clinicamente os resultados encontrados em modelos anteriores. Ao todo, 237 pessoas foram divididas de forma randomizada e controlada por placebo, em grupos referentes à patologia que apresentavam. Grupo A: 104 com hipercolesterolemia isolada (cLDL ≥130mg/dL); Grupo B: 42 pacientes com hiperlipidemia (hipercolesterolemia e hipertriceridemia) e Grupo C: 59 pacientes com síndrome metabólica – hiperlipidemia mista associada a glicemia elevada (≥110 mg/dL). Os resultados desta forma levantados foram expressos na **tabela 1.** Quanto ao mecanismo de ação, o mesmo estudo clínico observou-se uma redução significativa do ácido mevalônico em amostras de urina nos indivíduos suplementados. A quantificação desta molécula serve como indicador da atividade da enzima HMG-CoA redutase, cujo papel na biossíntese de colesterol já está muito bem estabelecido e sua consequente inibição é explorada terapeuticamente.

Variação de colesterol total, cLDL e cHDL, TG e glicemia (%Δ) em pacientes sujeitos a suplementação com os fitoativos de BERGANINA® em 30 dias

Grupos dos pacientes	Subgrupo	Colesterol total	Colesterol LDL	Colesterol HDL	Triglicerídeos	Glicemia de jejum
		Variação média (%Δ)				
Hipercolesterolemia isolada	Tratado	- 20.7	- 23.0	+ 25.9	N. A.	N. A.
	Placebo	- 0.4	- 1.7	+ 0.5	N. A.	N. A.
Hiperlipidemia mista	Tratado	- 21.9	- 25.3	+ 17.3	- 28.2	N. A.
	Placebo	- 0.5	- 0.5	- 1.3	+ 0.1	N. A.
Síndrome metabólica	Controle	- 24.7	- 26.8	+ 16.5	- 32.7	- 18.9
	Controle	+ 0.5	- 0.5	+ 2.9	0.0	- 0.5

Tabela 1. Diferença estatística significante entre a média dos valores de cada grupo tratado com os fitoativos de **BERGANINA®** em relação ao seu respectivo controle ($p<0.01$). (Adaptado de: MOLLACE et al., 2011).

A mesma suplementação foi apontada pelos pesquisadores como uma alternativa terapêutica complementar, aos pacientes hipercolesterolêmicos, mas que de alguma forma, apresentam sensibilidade às estatinas. Dos 237 pacientes deste estudo, 32 apresentaram este perfil, sendo selecionados para composição deste novo grupo de análise. Neste sentido, após o abandono das estatinas convencionais e início da suplementação, observou-se o decréscimo de 25% do colesterol total, 27,6% do cLDL, com concomitante acréscimo de 23,8% sobre o cHDL em 30 dias. A suplementação foi ainda responsável por melhorar a vasodilatação prejudicada pela hiperglicemia e hiperlipidemia nestes pacientes, resultando numa melhora global da saúde cardiovascular com consequente diminuição do risco de eventos adversos à doença de base. Mostrou-se ainda particularmente segura dentro destes limites posológicos, sem adversidades referidas significantes – além de leve

pirose gástrica (17 pacientes), e sem sinais toxicológicos levantados pelas análises comparativas dos níveis de ALT, AST, CK, ureia e creatinina séricas.

Redução do risco cardiovascular

O efeito hipolipidêmico foi encontrado conjuntamente a reduções nos biomarcadores utilizados para detectar os danos provocados pelo estresse oxidativo nos vasos sanguíneos (como o malondialdeído, o receptor sensível a oxyLDL: LOX-1, e proteína quinase do tipo B (Akt), evidenciando um potencial positivo e multifatorial da espécie de BERGANINA® sobre as condições presentes em pacientes com dislipidemia e sobre manejo conjunto com estatinas (GLIOZZI et al., 2013). Ainda, a espécie vegetal de BERGANINA® foi observada ativando a via reguladora da oxidação lipídica mitocondrial AMPK – um eixo regulador central da energia e termogênese, estando envolvida no metabolismo da glicose e dos ácidos graxos (PERNA et al., 2019).

Em particular, o fitoativo naringenina particularmente padronizado em BERGANINA®, demonstrou exercer efeito hipolipidêmico potente, reduzindo o índice aterogênico em diferentes modelos animais (JUNG et al., 2004; KIM et al., 2004; KIM et al., 2006). Em um destes estudos, camundongos alimentados com dieta hipercalórica (alta concentração de gordura e açúcar) por 6 meses, apresentaram um aumento de 5 vezes nos triglicérides plasmáticos (TG) e aumento de 8 vezes nos níveis de colesterol em jejum, comparado com os animais do grupo controle.

Esses animais desenvolveram aterosclerose extensa no seio aórtico, com uma área de placa 10 vezes maior em comparação com o controle. A adição do fitoativo conjuntamente a dieta hipercalórica, foi capaz de diminuir significativamente o colesterol e o TG em 50%, consequentemente reduzindo o risco aterosclerótico e lesões em mais de 70%.

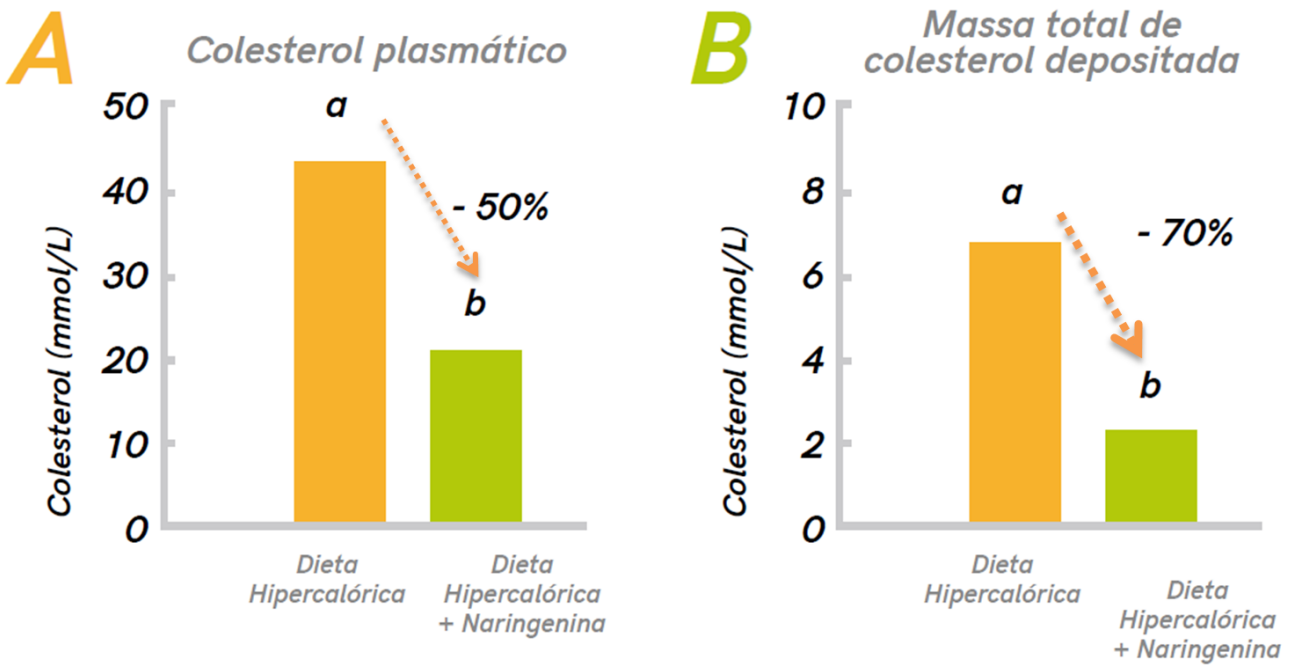


Figura 1. Impacto sobre a redução do colesterol plasmático (A) e massa total depositada na aorta (B) ao longo de 6 meses, entre grupos alimentados com dieta hipercalórica e dieta hipercalórica suplementada com o fitoativo de **BERGANINA®** (figuras adaptadas de: MULVIHILL et al., 2010).

Estes achados recentes corroboram com as demais avaliações que sugerem um potencial cardioprotetor dos fitoativos da espécie da laranja Bergamota - BERGANINA®. Sendo assim providenciais na prevenção do dano vascular, formação de placas ateroscleróticas e consequente exacerbação dos efeitos deletérios originados por estes, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.

BERGANINA® e os níveis lipídicos no fígado

A dieta convencional ocidental pode ser definida como hipercalórica e glucídica. Ao ser induzida em animais (6 meses), foi responsável por induzir extensa esteatose hepática. A naringenina, fitoativo presente em BERGANINA®, é responsável por reduzir o estado obeso de pacientes e no fígado foi responsável por combater a esteatose – reduzindo tanto o TG do fígado quanto a massa do éster de colesterol em 80% (JANDA et al., 2016; MULVIHILL et al., 2010).

Efeito hipoglicemiante

Adjacentes aos efeitos hipolipêmiantes, os fitoativos padronizados em BERGANINA® também são relacionadas a um significativo efeito hipoglicemiante. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar este efeito, sendo a ativação AMPK o mais bem explorado pela comunidade científica. A AMPK é um regulador crucial do metabolismo da glicose e dos ácidos graxos em todos os tecidos. Curiosamente o AMPK também é um alvo importante da terapêutica infundida pela metformina - um medicamento antidiabético bem conhecido, pertencente à classe das biguanidas. Certos flavonoides como a naringina (fração glicona da naringenina BERGANINA®) demonstrou ativar esta via moduladora energética AMPK. Além disso, é capaz de transloucar os transportadores específicos GLUT4 para a superfície da célula, aumentando a captação de glicose e consequentemente diminuindo esta na circulação (JANDA et al., 2016; MOLLACE V et al., 2011).

Em suma, a suplementação com o extrato BERGANINA® demonstrou um potencial terapêutico significante no combate da dislipidemia – reduzindo o colesterol e triglicerídeos plasmáticos, reduzindo a formação de placas de ateroma, além de apresentar uma ação adjacente ao controle da glicemia em pacientes pré-diabéticos, reduzindo de 15 – 25% da glicemia. Seus efeitos foram comparados a das estatinas, apresentando, porém uma

tolerabilidade à terapia superior a desta classe de fármacos. Sendo sinalizada pelos autores como importantes alternativas a indivíduos sensíveis a este tipo de tratamento.

Posologia e modo de usar

Ingerir uma dose de 250 mg de BERGANINA®, duas vezes ao dia.

Contraindicações

A administração oral de BERGANINA®, nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. A suplementação com a espécie foi relacionada a uma baixa taxa de pirose gástrica (azia).

*Material destinado ao profissional da saúde (médico, nutricionista ou farmacêutico).

Referências

GIGLIO R V et al. The effect of bergamot on dyslipidemia, **Phytomedicine**, pp. 1–7 (2016).

GLIOZZI M et al. Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatin-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia, **International Journal of Cardiology,** 170, pp. 140–145, (2013).

JANDA E et al. Molecular mechanisms of lipid- and glucose-lowering activities of bergamot flavonoids, **Pharma Nutrition**, 9, (2016).

JUNG U J et al. The hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in C57BL/KsJdb/ db mice. **J. Nutr**.;134, pp. 2499-2503, (2004).

KIM H J et al. Naringin alters the cholesterol biosynthesis and antioxidant enzyme activities in LDL receptor-knockout mice under cholesterol fed condition. **Life Sci**.;74, pp. 1621-1634. (2004).

KIM S Y et al. Naringin time dependently lowers hepatic cholesterol biosynthesis and plasma cholesterol in rats fed high fat and high-cholesterol diet. **J. Med. Food**.;9, pp. 582-586, (2006).

LOPEZ A D et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. **Lancet,** 367(9524), pp. 1747–1757, (2006).

MOLLACE V et al. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: From animal models to human studies, **Fitoterapia** 82, pp. 309–316, (2011).

MULVIHILL E E et al. Naringenin decreases progression of atherosclerosis by improving dyslipidemia in high fat-fed low-density lipoprotein receptor-null mice. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**;30, pp. 742-748, (2010).

NELSON R H et al. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. **Primary Care – Clinics in Office Practice.** 40, pp. 195 – 211, (2013).

PERNA S et al. Efficacy of bergamot: From anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms to clinical applications as preventive agent for cardiovascular morbidity, skin diseases, and mood alterations, **Food Sci. Nutr.**;7, pp. 369–384, (2019).