

## 10 especialistas – 10 teses

# Flavonóides da toranja na síndrome metabólica

### Preâmbulo

Hoje em dia, os conceitos de terapia adjuvante e preventiva são muito procurados por médicos e pacientes, especialmente em relação a doenças da civilização crônicas. Estudos epidemiológicos sugerem que um elevado consumo de fitoquímicos, especialmente polifenóis e antioxidantes, está associado a um risco reduzido de uma variedade de doenças crônicas. Os flavonóides da toranja (FT) têm sido particularmente bem estudados e têm um amplo espectro de atividade em sintomas selecionados da síndrome metabólica.

### Teses

- 1) O stress oxidativo e a inflamação desempenham um papel importante no desenvolvimento da obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares [1, 2].
- 2) Os FT atuam como eliminadores radicais livres, supressores de oxigênio e dadores de hidrogênio e podem aumentar a atividade das enzimas antioxidantes e previnem a formação de ERO (Espécies Reativas de Oxigênio) e os danos celulares por elas induzidos [1, 3, 4, 12].
- 3) Estudos in vitro e in vivo mostram que os FT utilizam várias vias de sinalização para controlar a inflamação, tais como a via de sinalização NF-κB, e reduzem a inflamação [1, 5- 8].
- 4) Os FT podem melhorar a dislipidemia e o perfil HDL/LDL, reduzindo os níveis totais de colesterol e triglicéridos [9-17].
- 5) Os FT apresentam efeitos positivos na tolerância à glicose, secreção e resistência à insulina e podem reduzir a produção de glicose no fígado, bem como a absorção intestinal de glicose e melhorar a absorção periférica de glicose. Isto pode reduzir o risco de diabetes tipo II [9, 10, 12, 18, 19].
- 6) A produção excessiva de AGE (Produto Final da Glicação Avançada) e de ERO induzida pela hiperglicemia é um mecanismo importante para danos cardiomiócitos [2, 20, 21]. Os FT podem reduzir os danos miocárdicos através do seu potencial anti-hiperglicémico, anti-hiperlipidémico e antioxidante [9, 22-26].
- 7) Os FT protegem as células endoteliais arteriais e as lipoproteínas do stress oxidativo e da peroxidação lipídica [27]. Desta forma, podem impedir o desenvolvimento de células de espuma e placas fibromusculares e prevenir disfunções endoteliais e aterosclerose [24, 29].
- 8) Ao aumentar a biodisponibilidade do óxido nítrico, os FT atuam como vasorelaxantes e podem baixar a pressão arterial [10, 23, 28].
- 9) Os FT modulam várias vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento da obesidade e diferenciação e proliferação de adipócitos [8], e podem portanto retardar a acumulação e expansão de adipócitos e reduzir o peso corporal [9, 10, 12].
- 10) A capacidade dos FT de reduzir o stress oxidativo, hiperglicemia e inflamação, assim como de melhorar a função endotelial, a pressão arterial e o metabolismo lipídico, apoia a terapia na diabetes melito, arteriosclerose, obesidade, perturbações do metabolismo lipídico e doenças cardiovasculares [1, 9, 15, 18, 22, 29].

### Moderador

**Prof. Dr. André-Michael Beer**, Diretor da Clínica de Naturopatia da Clínica Blankenstein, Hattingen

### Oradores

**Prof. Dr. Dr. Ulrich Borchard**: Presidente do Grupo de Trabalho Europeu sobre Diabetologia, Instituto de Farmacologia e Toxicologia, Universidade de Düsseldorf

**Prof. Dr. Harald Matthes**: Diretor Médico / Diretor Administrativo do Hospital Comunitário de Havelhöhe, Clínica Médica, Hospital Universitário de Charité - Universidade de Medicina de Berlim

**Prof. Dr. Dieter Müller**: Presidente da Liga Europeia para a Autogestão da Terapia Segura do Paciente e. V., especialista em neurologia e neurocirurgia

**Prof. Dr. Dr. Reinhard P. T. Rychlik:** Instituto de Economia Empírica da Saúde (IFEG), Faculdade de Medicina de Ruhr - Universidade de Bochum, especialista do Bundestag alemão e especialista da União Europeia no campo da saúde pública e economia da saúde

**Prof. Dr. Jörg Schulz:** Médico Chefe da Clínica de Medicina Interna III - Geriatria e Clínica de Dia Geriátrica Elblandkliniken, Hospital de Ensino Acadêmico da Universidade Técnica de Dresden, especialista em geriatria, clínica médica e cardiologia

**Prof. Dr. Claus Schulte-Uebbing:** ginecologia, oncologia, imunologia, toxicologia, naturopatia, acupuntura, Munique

**Dr. Dr. Public Health Herbert Stradtman:** médico de medicina interna, nefrologia e reabilitação, Bad Wildungen

**Prof. Dr. Dr. Bernhard Uehleke:** Departamento de Naturopatia Clínica da Charité Universidade de Medicina de Berlim

**Prof. Dr. Burkhard Weisser:** Diretor do Instituto de Desporto e Ciências do Desporto (ISS), Christian-Albrechts - Universidade de Kiel, especialista em medicina interna e medicina desportiva

## Resumo

Os numerosos efeitos dos FT em diferentes „alvos terapêuticos“ na síndrome metabólica mostram que estes podem ser incorporados na gestão do tratamento como um bom componente adjuvante e preventivo. O extrato de sementes de toranja (EST) é uma fonte particularmente rica e concentrada de FT. Porém, o fator decisivo é a qualidade farmacêutica. De acordo com a Comissão de Farmacêuticos Alemães (AMK), o EST não pode ser dispensado com conservantes [30]. Um EST biológico controlado que tem sido testado na prática durante muitos anos é o Citrobiotic, que cumpre este requisito e pode, portanto, ser utilizado na síndrome metabólica.

## Literatura

- [1] Mahmoud AM et al. Review: Beneficial effects of citrus flavonoids on cardiovascular and metabolic health. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 5484138
- [2] Filomeni G et al. Review: Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ.* 2015 Mar; 22(3): 377-88
- [3] Mulvihill EE et al. Review: Citrus flavonoids as regulators of lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Annu Rev Nutr.* 2016 Jul 17; 36(0): 275-99
- [4] Hernandez-Aquino E, Muriel P. Beneficial effects of naringenin in liver diseases: molecular mechanisms. *World Journal of Gastroenterology.* 2018; 24(16): 1679-1707
- [5] Mahmoud AM. Hesperidin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by upregulation of PPAR $\gamma$  and abrogation of oxidative stress and inflammation. *Can J Physiol Pharmacol.* 2014 Sep; 92(9): 717-24
- [6] Liu X et al. The citrus flavonoid naringenin confers protection in a murine endotoxaemia model through AMPK-ATF3-dependent negative regulation of the TLR4 signalling pathway. *Sci Rep.* 2016 Dec 22; 6(0): 39735
- [7] Spagnuolo C et al. Review anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. *Eur J Med Chem.* 2018 Jun 10; 153(0): 105-115
- [8] Yoshida H et al. The citrus flavonoids hesperetin and naringenin block the lipolytic actions of TNF-alpha in mouse adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Apr 9; 394(3): 728-32
- [9] Den Hartogh DJ, Evangelia Tsiani E. Review: Antidiabetic properties of naringenin: A citrus fruit polyphenol. *Biomolecules.* 2019 Mar; 9(3): 99
- [10] Farook VS et al. Metabolites as novel biomarkers for childhood obesity-related traits in Mexican-American children. *Pediatr Obes.* 2015 Aug; 10(4): 320-7
- [11] Jung UJ et al. Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects. *Clin. Nutr.* 2003; 22: 561-568
- [12] Dallas C et al. Clinical study to assess the efficacy and safety of a citrus polyphenolic extract of red orange, grapefruit and orange (Sinetrol-XPur) on weight management and metabolic parameters in healthy overweight individuals. *Phytother. Res.* 2014; 28: 212-218
- [13] Miwa Y et al. Glucosyl hesperidin lowers serum triglyceride level in hypertriglyceridemic subjects through the improvement of very low-density lipoprotein metabolic abnormality. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology.* 2005; 51(6): 460-470
- [14] Miwa Y et al. Effects of glucosyl hesperidin on serum lipids in hyperlipidemic subjects: preferential reduction in elevated serum triglyceride level. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology.* 2004; 50(3): 211-218
- [15] Gorinstein S et al. Red grapefruit positively influences serum triglyceride level in patients suffering from coronary atherosclerosis: studies in vitro and in humans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2006; 54(5): 1887-1892
- [16] Roza JM et al. Effect of citrus flavonoids and tocotrienols on serum cholesterol levels in hypercholesterolemic subjects. *Alternative Therapies in Health and Medicine.* 2007; 13(6): 44-48
- [17] Aptekmann NP, Cesar TB. Long-term orange juice consumption is associated with low LDL-cholesterol and apolipoprotein B in normal and moderately hypercholesterolemic subjects. *Lipids in Health and Disease.* 2013; 12(1): 119
- [18] Knekt P et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr.* 2002 Sep; 76(3): 560-8
- [19] Sattanathan K et al. Beneficial health effects of rutin supplementation in patients with diabetes mellitus. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 2011; 1(8): 227-231
- [20] Fiorentino TV et al. Review hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(32): 5695-703
- [21] Jimenez R et al. The role of Nrf2 Signaling in PPAR $\gamma$ -mediated vascular protection against hyperglycemia-induced oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018(0): 5852706
- [22] Yamada T et al. Frequency of citrus fruit intake is associated with the incidence of cardiovascular disease: the Jichi Medical School cohort study. *Journal of Epidemiology.* 2011; 21(3): 169-175
- [23] Agrawal YO et al. Hesperidin produces cardioprotective activity via PPAR $\gamma$  pathway in ischemic heart disease model in diabetic rats. *PLoS ONE.* 2014; 9 (11, article e111212)
- [24] Yin Y et al. Hesperetin ameliorates cardiac inflammation and cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats by inhibiting NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Bio-medical Research.* 2017; 28(1): 223-229
- [25] You Q et al. Naringin protects cardiomyocytes against hyperglycemia-induced injuries in vitro and in vivo. *The Journal of Endocrinology.* 2016; 230(2): 197-214
- [26] Zhang J et al. Naringenin exhibits the protective effect on cardiac hypertrophy via EETs-PPARs activation in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2018; 502(1): 55-61
- [27] Cavia-Saiz M et al. Antioxidant properties, radical scavenging activity and biomolecule protection capacity of flavonoid naringenin and its glycoside naringin: a comparative study. *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 2010; 90(7): 1238-1244
- [28] Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology.* 2001; 12(1): 41-48
- [29] Huxley RR, Neil HAW. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2003; 57(8): 904-908
- [30] AMK-Information: Vorsicht bei Grapefruitkernextrakten. *Pharm. Ztg.* 1998; 143: 2612