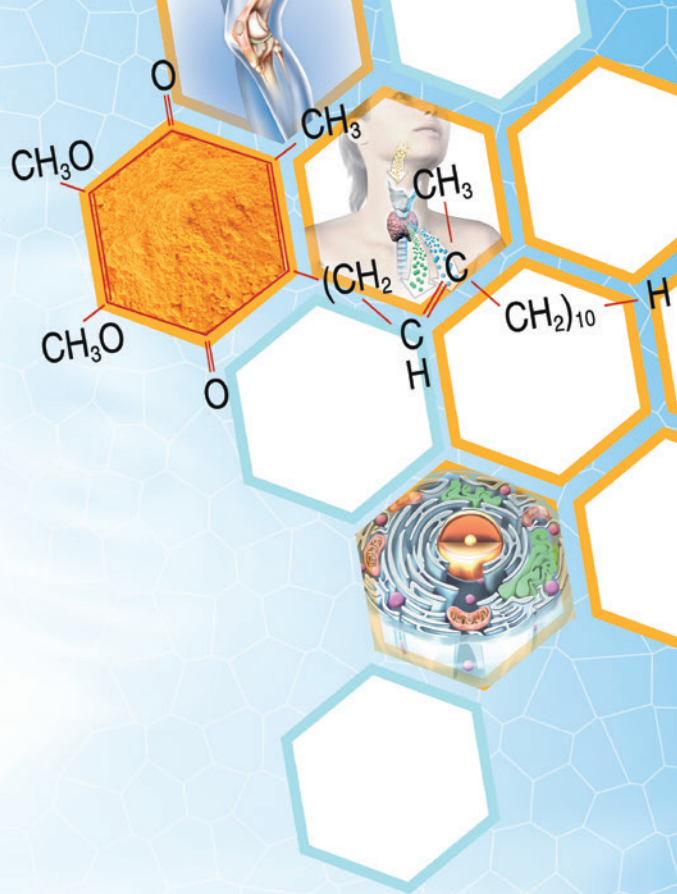




MANUAL

de Pesquisa Científica



MANUAL DE PESQUISA CIENTÍFICA

Elaborado por:

Douglas Hunter, Ph. D.
Christian Dan Sindberg, M.Sc
Lars Steenberg, M.Sc.
Solvej Moesgaard

Pharma Nord

Sadelmagervej 30 – 32
DK-7100 Vejle
Denmark

Telefone: (+45)-75857400

Fax: (+45)-75858540

www.pharmanord.com

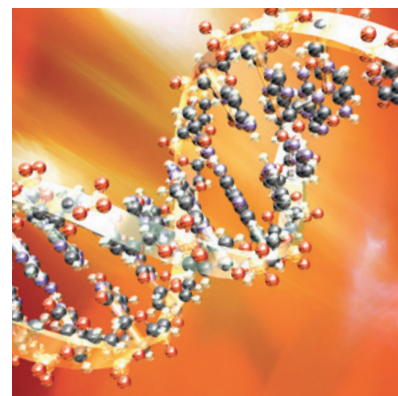
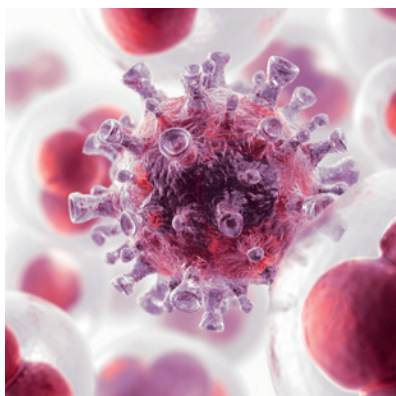
Este manual destina-se exclusivamente a consulta por profissionais
de saúde, não devendo ser distribuído ao público em geral.

Pharma Nord Portugal

Telefone: 21 413 11 30

portugal@pharmanord.com

www.bioactivo.pt



ÍNDICE

por áreas de investigação	6
Introdução.....	7
BioActivo Alho	8
BioActivo Arroz Vermelho.....	12
BioActivo Biloba e BioActivo Biloba Forte	18
BioActivo Cardio	24
BioActivo Caroteno	35
BioActivo Crómio	39
BioActivo Glucosamina Duplo / Plus	49
BioActivo Magnésio.....	56
BioActivo Melatonina.....	65
BioActivo Multivitaminas	73
BioActivo Ómega-7.....	78
BioActivo Q10 Forte	83
BioActivo Selénio	106
BioActivo Selénio+Zinco	128
BioActivo Vitamina C.....	142
BioActivo Vitamina D e Vitamina D Forte	152
Prelox	159



ÍNDICE POR ÁREAS DE INVESTIGAÇÃO

Articulações

BioActivo Glucosamina Duplo / Plus	49
BioActivo Magnésio.....	56
BioActivo Selénio	106
BioActivo Selénio+Zinco	128

Ansiedade e stress

BioActivo Magnésio.....	56
-------------------------	----

Exposição solar

BioActivo Caroteno	35
BioActivo Selénio	106
BioActivo Selénio+Zinco	128

Circulação cerebral e periférica

BioActivo Biloba e BioActivo Biloba Forte	18
---	----

Cansaço

BioActivo Multivitaminas	73
BioActivo Q10 Forte	83

Colesterol, triglicéridos e homocisteína

BioActivo Alho	8
BioActivo Arroz Vermelho.....	12
BioActivo Cardio	24

Desconforto menstrual

BioActivo Cardio	24
------------------------	----

Diabetes

BioActivo Crómio	39
BioActivo Magnésio.....	56

Doença inflamatória intestinal

BioActivo Cardio	24
BioActivo Vitamina D e Vitamina D Forte	152

Envelhecimento

BioActivo Cardio	24
BioActivo Q10 Forte	83
BioActivo Selénio	106
BioActivo Selénio+Zinco	128
BioActivo Vitamina C.....	142
BioActivo Vitamina D e Vitamina D Forte	152

Enxaquecas

BioActivo Cardio	24
BioActivo Magnésio.....	56
BioActivo Q10 Forte	83

Controlo de peso

BioActivo Crómio	39
------------------------	----

Exercício físico

BioActivo Magnésio.....	59
BioActivo Multivitaminas	73
BioActivo Q10 Forte	83
BioActivo Selénio	106
BioActivo Selénio+Zinco	128

Sexualidade

BioActivo Ómega 7	78
Prelox	159

Função cognitiva

BioActivo Biloba e BioActivo Biloba Forte	18
BioActivo Cardio	24
BioActivo Vitamina D e Vitamina D Forte	152

Hipertensão arterial

BioActivo Alho.....	8
BioActivo Magnésio.....	56
BioActivo Q10 Forte	83

Insónias

BioActivo Magnésio.....	56
BioActivo Melatonina.....	65

Ossos

BioActivo Magnésio.....	56
BioActivo Vitamina D e Vitamina D Forte	152

Sistema imunitário

BioActivo Multivitaminas	73
BioActivo Selénio	106
BioActivo Selénio+Zinco	128
BioActivo Vitamina C.....	142
BioActivo Vitamina D e Vitamina D Forte	152

Tiróide

BioActivo Selénio.....	106
BioActivo Selénio+Zinco	128

INTRODUÇÃO

A NECESSIDADE DE SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS

Nos dias de hoje, os consumidores estão cada vez mais conscientes dos cuidados que devem ter com a alimentação, para uma saúde e bem-estar geral. Os investigadores na área da nutrição sabem que é importante, para além de uma alimentação equilibrada, acrescentar suplementos de vitaminas, minerais e ácidos gordos essenciais. Por vezes é difícil saber se o nosso regime alimentar é devidamente equilibrado. Os legumes que comemos podem ter sido cultivados em solos deficientes em minerais, ou o seu teor em vitaminas pode ter diminuído devido a armazenamento prolongado. Contudo, os suplementos alimentares não devem ser usados como substitutos de um regime alimentar variado e equilibrado ou de um estilo de vida saudável.

SERÁ QUE TODOS OS SUPLEMENTOS ALIMENTARES SÃO IGUALMENTE EFICAZES?

A intensidade com que as pessoas absorvem os nutrientes presentes nos suplementos alimentares está sujeita a variações consideráveis, devido a diferenças na biodisponibilidade. Muitos consumidores têm consciência deste facto,

quando recorrem a outros produtos. A gama BioActivo, da Pharma Nord, apoia-se em documentação científica, onde se comprova que cada produto se encontra biologicamente activo quando ingerido. Na Pharma Nord, cada produto da gama BioActivo é desenvolvido e continuamente avaliado de forma a garantir o mais elevado grau de qualidade.

A EMPRESA

A Pharma Nord é uma empresa dinamarquesa que fabrica, comercializa e desenvolve suplementos nutricionais de alta qualidade de efeito preventivo, segundo as normas BFP (Boas Práticas de Fabrico). A eficácia dos produtos é baseada em documentação científica, que tem vindo a ser desenvolvida através da cooperação com cientistas internacionais e universidades de todo o mundo.

A empresa foi constituída em 1981 e tem filiais em praticamente todos os países da Europa, sendo neste momento líder de mercado em quase todos os países onde se encontra. A Pharma Nord está no mercado de farmácia em Portugal desde Abril de 2004, com uma linha de produtos reconhecidos internacionalmente com a marca BioActivo. A gama BioActivo satisfaz os requisitos dos consumidores pela sua qualidade, biodisponibilidade e documentação científica.



BIOACTIVO ALHO

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Alho

2. COMPOSIÇÃO

Um comprimido, com revestimento entérico, contém 300 mg de pó de alho, fornecendo 4,5 mg de alicina (que corresponde a 2,1 mg de alicina).

3. APRESENTAÇÃO

60 comprimidos revestidos.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Áreas de investigação

- Hipertensão
- Hiperlipidemia
- Aterosclerose
- Circulação sanguínea
- Infecções respiratórias

4.2 Recomendação

Tomar 1 a 3 comprimidos por dia, à refeição.

Esta quantidade de alho é equivalente a ½ – 1 dente de alho ou 1,8 – 2,7 g de alho fresco [A-1549, A-2120, A-2506, A-5115, B-5751].

4.3 Contra-indicações

Nenhuma conhecida [Agência do Medicamento Dinamarquesa (Danish Medicines Agency)].

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Cirurgia: Recomenda-se a não administração de preparações com alho 1 a 2 semanas antes de uma intervenção cirúrgica. O alho tem um efeito inibi-



dor da agregação plaquetária [A-6742, A-6783].

4.5 Interações

Anticonvulsivantes: A administração de alho pode aumentar os tempos de hemorragia, embora a evidência seja circunstancial [A-6742, A-6862, Danish Medicines Agency].

4.6 Gravidez e aleitamento

Pode ser administrado durante a gravidez e aleitamento [A-6862, Danish Medicines Agency].

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se espera que BioActivo Alho afete a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

O odor do alho pode ser sentido no hálito e na pele [B-5158, A-6742]. Em casos raros, podem ocorrer irritação gastrointestinal e reações alérgicas [B-5840, A-6862].

4.9 Segurança

O alho é considerado seguro pela FDA (Food and Drug Administration, EUA) [A-5892], é também considerado uma intervenção relativamente inofensiva [A-6160], e geralmente bem tolerado [B-5158]. Não foram reportados efeitos tóxicos [A-6862].

4.10 Sugestão de associação BioActivo Cardio

A administração conjunta de alho e óleos de peixe tem um efeito benéfico na concentração sérica de lípidos e lipoproteínas, pelo efeito combinado de diminuição das concentrações de colesterol total, colesterol LDL e de triacilglicerol, e diminuição da razão colesterol total/HDL e da razão colesterol LDL/HDL [A-3873]. Consulte também as características de BioActivo Cardio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Apesar do efeito do alho nas lipoproteínas ter sido completamente investigado, pouco se sabe sobre os mecanismos de ação do alho. Os estudos in vitro e em animais indicam que as substâncias alicina e alhoeno inibem a síntese do colesterol e aumentam a eliminação dos esteróis [A-2506, B-5751]. A alicina inibe a enzima HMG-CoA-redutase, que está envolvida na síntese do colesterol [A-6742]. Pensa-se que o efeito benéfico do alho na concentração sanguínea de triglicéridos se deve ao aumento da hidrólise de triglicéridos e à redução

da síntese de lípidos, devendo-se esta última ao aumento da actividade da enzima lipase e à inactivação das enzimas envolvidas na síntese de lípidos [B-5751].

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A alina é convertida em alicina pela enzima alinase. A alicina é uma das diversas substâncias activas do alho [Agência de Medicamentos Dinamarquesa (Danish Medicines Agency)].

6. INFORMAÇÃO SOBRE O PRODUTO

6.1 Informação geral

O BioActivo Alho é um suplemento natural produzido a partir do pó de alho seco no qual se mantém a actividade da enzima. É produzido de modo a conservar as substâncias activas do alho fresco que possuem efeitos benéficos na saúde. Cada comprimido contém 300 mg de pó de alho, cujo conteúdo em aminoácido alina está estandardizado. Cada comprimido contém 4,5 mg de alina, equivalente a 2,1 mg de alicina (considerando uma taxa de conversão de 98%).

O BioActivo Alho contém pó de alho produzido a partir de fatias secas de dentes de alho preparadas cuidadosamente de modo a conservar o conteúdo em alina e alinase. Quando o comprimido é ingerido e completamente dissolvido no intestino, a alinase é activada e converte a alina em alicina. Algumas preparações com pó de alho reclamam a inexistência de odor, que se deve ao facto de o conteúdo em alina se ter degradado em compostos activos e voláteis durante o processo de fabrico.

Os comprimidos de BioActivo Alho têm um revestimento entérico para que atravessem o estômago e apenas se dissolvam no intestino delgado. Deste modo, a conversão em alicina não se inicia antes do comprimido atingir o intestino. Logo, o odor potencial a alho do BioActivo Alho está reduzido. Além disso, a dissolução retardada do comprimido impede que o conteúdo em alina e alinase se degrade e seja inactivado no estômago.

6.2 Investigação

As preparações de alho foram utilizadas em numerosos ensaios clínicos controlados, geralmente em doses de 600 – 900 mg diárias. Algumas meta-análises e revisões fornecem um resumo dos efeitos clínicos e da segurança. Num artigo de resumo, Kistorp & Laursen (2002) classificam a evidência de várias indicações do alho. A hipertensão foi colocada na categoria 1a (mais alta) e a aterosclerose na categoria 1b. O efeito do alho na hipercolesterolemia foi considerado incerto [A-6742].

Hipertensão

Silagy & Neil (1993) identificaram 8 ensaios de alho e hipertensão com dados de 415 indivíduos. A diminuição global da pressão sanguínea sistólica em indivíduos tratados com alho foi 7,7 mm Hg maior do que em indivíduos a receber placebo. Igualmente, a diminuição conjunta da pressão sanguínea diastólica foi 5,0 mm Hg maior nos indivíduos tratados com alho [A-3202]. Numa revisão sistemática, Linde et al. (2001) verificaram que o efeito do alho na pressão sanguínea era, pelo menos, ligeiro. [A-6621]. Kistorp & Laursen (2002) classificaram a evidência na hipertensão como categoria 1a [A-6742].

Hiperlipidemia (colesterol/triglicéridos)

De acordo com o Resumo das Características dinamarques de BioActivo Alho, e as monografias E da Comissão Alemã, OMS e ESCOP, o alho é um produto natural que pode ser utilizado na prevenção da hiperlipidemia [A-6862, Agência de Medicamentos Dinamarquesa (Danish Medicines Agency)].

Warshafsky et al. (1993) incluíram 5 ensaios com dados de 365 indivíduos numa meta-análise. Foi observada uma redução de 9% (0,59 mmol/l) do colesterol total sérico com alho comparado com placebo [A-2506]. Silagy & Neil (1994) incluíram 16 ensaios com dados de 952 indivíduos na sua meta-análise, e encontraram uma redução de 12% (0,77 mmol/l) de colesterol total com alho comparado com placebo. As preparações com pó de alho seco também diminuam

significativamente os triglicéridos em 13% (0,31 mmol/l) comparando com placebo [A-2504].

Uma revisão sistemática de Linde et al. (2001) mostra que o alho tem um efeito modesto de diminuição dos lípidos a curto prazo [A-6621]. Stevinson et al. (2000) incluíram 13 ensaios com dados de 796 indivíduos na sua meta-análise. Foi demonstrado que o alho reduziu o nível de colesterol total mais significativamente que o placebo; a diferença na média ponderada foi 0,41 mmol/l [A-6160]. Kistorp & Laursen (2002) classificaram a indicação pela evidência como incerta [A-6742].

Existe uma tendência de diminuição da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e do aumento da lipoproteína de elevada densidade (HDL) em pessoas que tomam alho, traduzindo-se numa alteração favorável da razão HDL:LDL [B-5158].

Aterosclerose

Num ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego e controlado com placebo, com 152 indivíduos, o pó de alho (900 mg/dia) reduziu significativamente o aumento do tamanho da placa de ateroma em 5 – 18% durante um período de observação de 48 meses. Alguns indivíduos chegaram a verificar uma ligeira regressão. Estes resultados indicam não só uma função preventiva, mas também uma possível função terapêutica [A-5732]. De acordo com as monografias da ESCOP e OMS, o alho é eficaz na profilaxia da aterosclerose [A-6862]. Kistorp & Laursen (2002) classificaram a evidência do alho no tratamento da aterosclerose como categoria 1b [A-6742].

Constipação/Infecções

Num ensaio duplamente cego e controlado com placebo com 146 voluntários, a administração de um suplemento de 1 cápsula de alho diariamente durante 12 semanas demonstrou significativamente menos constipações do que no grupo placebo (24 vs. 65). O grupo placebo registou significativamente mais dias de confronto viral (366 vs. 111), e uma duração significativamente mais longa dos sintomas (5,01 vs. 1,52 dias). Os indivíduos que receberam alho tinham menos probabilidade de

ter uma constipação ou recuperaram mais rapidamente quando infectados [A-6800].

O alho tem um largo espectro de actividade antimicrobiana. Foram demonstradas a actividade antibacteriana in vitro e in vivo e a actividade antiviral in vitro [B-5158, A-6864]. Um estudo controlado com placebo indicou protecção contra a incidência de infecções virais respiratórias agudas nas crianças [A-6863]. As monografias E da Comissão Alemã referem que o alho tem uma acção antibacteriana e antimicótica [B-5840]. De acordo com a monografia ESCOP, o alho é eficaz em infecções do tracto respiratório superior e situações de catarro [A-6862].

Outros efeitos

O alho aumenta a fibrinólise e inibe a agregação trombocitária. Linde et al. (2001) consideraram os resultados disponíveis na actividade fibrinolítica e agregação plaquetária como promissores, mas insuficientes para permitir que se desenvolvam conclusões sólidas [B-5840, A-6621]. Também se descobriu que o alho tem um efeito na prevenção do cancro [A-1545, A-1555, A-1657, A-6862, A-6943], no entanto são necessárias mais e melhores investigações antes de se formularem conclusões. Um estudo aleatorizado e controlado com 80 doentes com doença arterial oclusiva periférica demonstrou que a administração de um suplemento de 800 mg de pó de alho seco diariamente por 12 semanas aumenta significativamente a distância percorrida sem dor em 28,5%, quando comparado com placebo [A-3974].

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A-1545 Chen J: The antimutagenic and anticarcinogenic effects of tea, garlic and other natural foods in China: a review; *Biomed. Environ. Sci.* 1992 5(1): 1-17.

A-1549 Turner M: Garlic and circulatory disorders; *J. R. Soc. Health* 1990 110(3): 90-93.

A-1555 Dausch JG, Nixon DW: Garlic: a review of its relationship to malignant disease; *Prev. Med.* 1990 19(3): 346-361.

A-1657 Wattenberg LW, Hanley AB, Barany G, Sparnins VL et al.: Inhibition of carcinogenesis by some minor dietary constituents; *Int. Symp. Princess Takamatsu Cancer Res. Fund* 1985 16: 193-203.

A-2120 Vorberg G, Schneider B: Therapy with garlic: results of a placebocontrolled, double-blind study; *Br. J. Clin. Pract. Symp. Suppl.* 1990 69: 7-11

A-2504 Silagy C, Neil A: Garlic as a lipid lowering agent - a meta-analysis; *J. R. Coll. Physicians Lond.* 1994 28(1): 39-45.

A-2506 Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL: Effect of garlic on total serum cholesterol. A meta-analysis; *Ann. Intern. Med.* 1993 119(7 Pt 1): 599-605.

A-3202 Silagy CA, Neil HA: A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure; *J. Hypertens.* 1994 12(4): 463-468.

A-3873 Adler AJ, Holub BJ: Effect of garlic and fish-oil supplementation on serum lipid and lipoprotein concentrations in hypercholesterolemic men; *Am. J. Clin. Nutr.* 1997 65: 445-450.

A-3974 Kiewewetter H, Jung F, Jung EM, Blume J et al.: Effects of garlic coated tablets in peripheral arterial occlusive disease; *Clin. Investig.* 1993 71(5): 383-386.

A-5115 Jain AK, Vargas R, Gotzkowsky S, McMahon FG: Can garlic reduce levels of serum lipids? A controlled clinical study; *American Journal of Medicine* 1993 94(6): 632-635.

B-5158 Bradley PR, ed.: British Herbal Compendium, Vol. 1: A handbook of scientific information on widely used plant drugs; *British Herbal Medicine Association* 1992, pp. 1-239.

A-5732 Koscielny J, Klussendorf D, Latza R, Schmitt R et al.: The anti-atherosclerotic effect of Allium sativum; *Atherosclerosis* 1999 144(1): 237-249.

B-5751 Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD: Herbal medicines: a guide for health-care professionals; *London: The Pharmaceutical Press* 1996, pp. 1-296.

B-5840 Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Grenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister RS: The complete German commission E monographs, *American Botanical Council, Austin, Texas*; 1998, pp. 1-685.

A-5892 O'Hara M, Kiefer, Farrell K, Kemper K: A review of 12 commonly used medicinal herbs; *Arch. Fam. Med.* 1998 7: 523-536.

A-6160 Stevenson C, Pittler MH, Ernst E: Garlic for treating hypercholesterolaemia: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Intern. Med.* 2000 133: 420-429.

A-6621 Linde K, Riet G, Hondras M, Vickers A, Saller R, Melchart D: Systematic reviews of complementary therapies – an annotated bibliography. Part 2: Herbal medicine; *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2001 1: 1-12.

A-6742 Kistorp TK, Laursen SB: Naturlægemedler – evidens og lægemiddelinteraktioner i klinisk praksis; *Ugeskr. Læger* 2002 164(36): 4161-4165.

A-6783 Hodges PJ, Kam PCA: The peri-operative implications of herbal medicines; *Anaesthesia* 2002 57: 889-899.

A-6862 Lardos A, Kreuter MH: Garlic; *R & D Department, Flachsmann AG, Zurich* 1999; pp. 1-9. Website: http://www.askic.co.jp/Garlic/Garlic_index.html, 1999; pp. 1-9.

A-6863 Andrianova IV, Sobenin IA, Sereda EV, Borodina LI, Studenikin MI: Effect of long-acting garlic tablets "allicor" on the incidence of acute respiratory viral infections in children; *Ter. Arkh.* 2003 75: 53-56 (abstract).

A-6943 Fleischauer AT, Poole C, Arab L: Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000 72: 1047-1052.

A-7684 Rahman K, Lowe GM: Garlic and cardiovascular disease: a critical review; *J Nutr.* 2006 136 3 Suppl 736S-740S.

A-8235 Josling P: Preventing the common cold with a garlic supplement: a double-blind, placebo-controlled survey; *Adv. Ther.* 2001 18: 189-193

A-9442 Ried K, Fakler P: Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure: mechanisms of action and clinic; *Integr Blood Press Control* 2014 71-82

A-9443 Gao C, Jiang X, Zhao Z: Drug Metabolism and Pharmacokinetics of Organosulfur Compounds from Garlic; *Drug Metabolism & Toxicology* 2013

A-9444 Ried K, Frank OR, Stocks NP, Fakler P: Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis; *BMC Cardiovasc Disord* 2008 13

A-9445 Rohner A, Ried K, Sobenin IA, Bucher HC: A systematic review and meta-analysis on the effects of garlic preparations on blood pressure; *Am J Hypertens* 2015 28 414-23

A-9446 Stabler SN, Tejani AM, Huynh F, Fowkes C: Garlic for the prevention of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients; *Cochrane Database Syst Rev* 2012 CD007653

A-9447 Ried K, Toben C, Fakler P: Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis; *Nutr Rev* 2013 71 282-99

A-9448 Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS: Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process; *Exp Clin Cardiol* 2002 40-53

A-9449 Lau BH: Suppression of LDL oxidation by garlic; *J Nutr* 2001 131 3s 985S-8S

A-9450 Orekhov A: Direct anti-atherosclerotic therapy preventing intracellular cholesterol retention; *Health* 2013 7A 11-18

A-9451 Karuppiah P, Rajaram S: Antibacterial effect of *Allium sativum* cloves and *Zingiber officinale* rhizomes against multiple-drug resistant clinical pathogens; *Asian Pac J Trop Biomed* 2012 597-601

A-9452 Dini C, Fabbri A, Geraci A: The potential role of garlic (*Allium sativum*) against the multi-drug resistant tuberculosis pandemic: a review; *Ann Ist Super Sanita* 2011 47 465-73

A-9453 Feldberg RS, Chang SC, Kotik AN, Nadler M: In vitro mechanism of inhibition of bacterial cell growth by allicin.; *Antimicrob Agents Chemother* 1988 32 12 1763-8

A-9454 Smyth AR, Cifelli PM, Ortori CA, Righetti K: Garlic as an inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing in cystic fibrosis--a pilot randomize; *Pediatr Pulmonol* 2010 45 356-62

A-9455 Yalindag-Ozturk N, Ozdamar M, Cengiz P: Trial of garlic as an adjunct therapy for multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia; *J Altern Complement Med* 2011 17 379-80

A-9456 Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M: Garlic for the common cold.; *Cochrane Database Syst Rev* 2014 11 CD006206

A-9457 El-Sabban F, Abouazra H: Effect of garlic on atherosclerosis and its factors.; *East Mediterr Health J* 2008 14 195-205

A-11048 Kansara MB, Jani AJ: Possible interactions between garlic and conventional drugs: a review; *Pharmaceutical and Biological Evaluations* 2017 73-81

A-11049 Ried K: Garlic lowers blood pressure in hypertensive subjects, improves arterial stiffness and gut microbiota: A review and meta-analysis.; *Exp Ther Med* 2020 19 1472-1478

A-11050 Sun YE, Wang W, Qin J: Anti-hyperlipidemia of garlic by reducing the level of total cholesterol and low-density lipoprotein: A meta-analysis.; *Medicine (Baltimore)* 2018 97 18 e0255

A-11051 Percival SS: Aged Garlic Extract Modifies Human Immunity.; *Journal of Nutrition* 2016 146 433S- 436S

BIOACTIVO ARROZ VERMELHO

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Arroz Vermelho

2. COMPOSIÇÃO

1 comprimido contém: 315 mg de Arroz vermelho fermentado com a levedura *Monascus purpureus* (contendo 10 mg de Monacolina K).

3. APRESENTAÇÃO

60 e 150 comprimidos.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Indicação

Manutenção de níveis de colesterol normais

4.2 Recomendação

Tomar 1 comprimido por dia à refeição. Os comprimidos devem ser tomados de preferência após o jantar. Durante a noite a síntese endógena de colesterol é mais elevada.

4.3 Contra-indicações

Não recomendado a pessoas com idade inferior a 20 anos, salvo por indicação médica.

Não deve ser utilizado por pessoas com alergia ou hipersensibilidade a qualquer constituinte da Levedura de Arroz Vermelho (*Monascus Purpureus*).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não deve ser utilizado por pessoas com doença hepática ou com elevado risco de doença hepática doença renal, perturbações tiroideias, perturbações

músculo-esqueléticas, infecções graves, ou transplantadas.

4.5 Interações

O BioActivo Arroz Vermelho pode interagir com: álcool, ciclosporina, inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4), toranja, gemfibrozil, niacina, hipericão e estatinas. Também pode interagir com plantas medicinais e suplementos hepatotóxicos. [Fonte: Mayo Clinic Staff. (2017). Red Yeast Rice. Disponível em <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-red-yeast-rice/art-20363074>]

4.6 Gravidez e aleitamento

Não deve ser utilizado por mulheres grávidas, que estejam a tentar engravidar, ou a amamentar.

4.7 Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é de esperar que um comprimido por dia de BioActivo Arroz Vermelho

afecte a capacidade de condução de veículos ou de utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A levedura de arroz vermelho pode causar efeitos adversos ligeiros e/ou temporários [Fonte: Mayo Clinic Staff. (2017). Red Yeast Rice. Disponível em <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-red-yeast-rice/art-20363074>] como: desconforto abdominal, obstipação, diarreia, azia, aerocolia, cefaleias ou tonturas. Se os efeitos forem persistentes, recomenda-se a cessação da toma do BioActivo Arroz Vermelho.

4.9 Segurança

A levedura de arroz vermelho presente no BioActivo Arroz Vermelho é fabricada sem solventes orgânicos, sendo constantemente testada quanto à ausência de metais pesados, conteúdo microbiológico e ausência de citrinina – uma nefrotoxina existente



em algumas matérias-primas de arroz vermelho [A-8935]. A matéria-prima de BioActivo Arroz Vermelho contém apenas monacolíns naturais.

Numa revisão sistemática e meta-análise de 2019, os investigadores compilaram os dados de 53 ensaios controlados aleatórios, abrangendo 112 grupos de tratamento com 8535 participantes. A análise dos dados globais mostrou que a administração de monacolina K não estava associada a maior risco de perturbações músculo-esqueléticas; além disso, a administração de monacolina K estava associada a menor risco de perturbações não músculo-esqueléticas e a menor risco de efeitos adversos graves, comparativamente aos grupos controlo. A meta-análise mostrou que a administração de levedura de arroz vermelho na redução do colesterol, parece ser bem tolerada e segura em doentes com hipercolesterolemia moderada [A-10517].

Em 2017, uma meta-análise de 15 estudos, abrangendo um total de 8713 participantes, mostrou não haver alterações significativas na função

hepática e renal associadas à toma de formulações de levedura de arroz vermelho; em 10 estudos não se observaram alterações significativas no biomarcador de lesão muscular - creatina quinase [A-10505].

Estudos conduzidos com levedura de arroz vermelho numa população asiática revelaram apenas alguns efeitos adversos ligeiros e raros, como tonturas e mal-estar gastrointestinal [A-8937]. Um estudo escandinavo confirmou o bom perfil de segurança em pessoas caucasianas [A-8931].

Numa revisão sistemática e meta-análise de 20 estudos envolvendo a levedura de arroz vermelho, publicada em 2015, constatou-se que a incidência de lesão hepática e renal não divergia entre os grupos de tratamento e controlo. A revisão revelou apenas uma ligeira incidência de reacções adversas nesses estudos [A-10507].

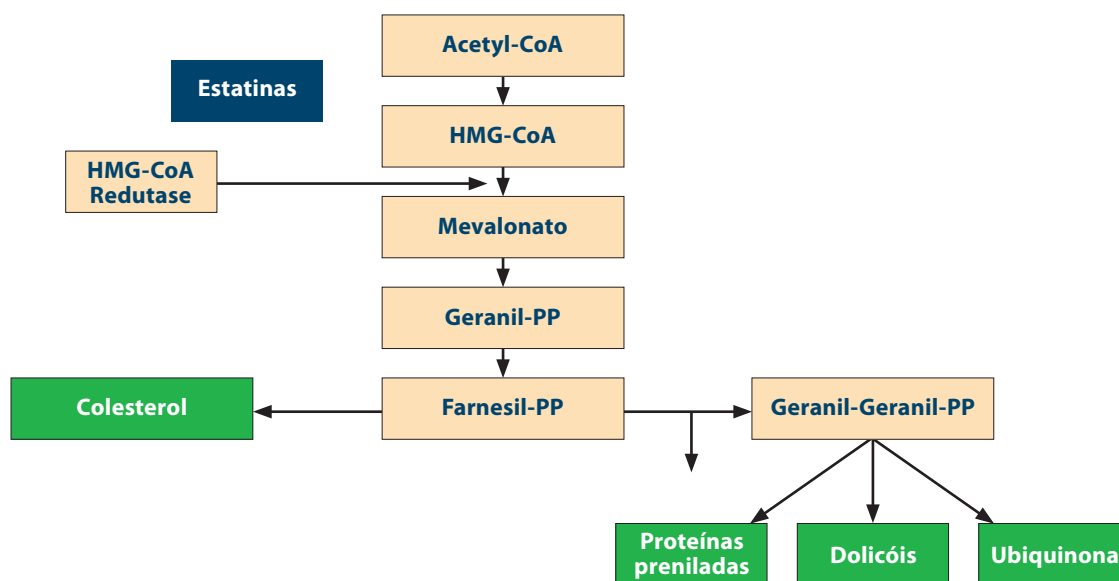
Uma revisão de 2019 mostrou que a levedura de arroz vermelho, tanto isolada, como em associação a outras substâncias, em baixa dose (3 mg monacolina K/dia) ou em dose elevada

(10 mg monacolina K/dia) foi bem tolerada por doentes com dislipidemia, com poucas ou nenhuma reacções adversas [A-10509]. Globalmente, a revisão mostrou que a maior parte dos efeitos adversos ligeiros da levedura de arroz vermelho, relatados, também está frequentemente associada às estatinas [A-10509].

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Informação geral

BioActivo Arroz Vermelho visa controlar o nível de colesterol, um importante factor de risco de doença cardiovascular. A monacolina K, molécula com uma estrutura molecular semelhante à lovastatina, é o ingrediente activo de BioActivo Arroz Vermelho. A monacolina K inibe a actividade da redutase da coenzima A do 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG-CoA), que transforma a HMG-CoA em mevalonato, o precursor do colesterol.



A inibição da biossíntese da Coenzima Q10 (ou ubiquinona) é um efeito inesperado e indesejável; se uma pessoa a tomar um suplemento de levedura de arroz vermelho manifestar perturbações músculo-esqueléticas, deverá ser ponderada a suplementação concomitante com BioActivo Q10 Forte [A-2403].

Em certas situações, algumas estirpes de *Monascus* produzem um constituinte tóxico, a citrinina. A citrinina tem acção nefrotóxica, hepatotóxica e carcinogénica. Usam-se métodos químicos para eliminar a citrinina e preservar a monacolina K da levedura de arroz vermelho. A matéria-prima de BioActivo Arroz Vermelho é constantemente testada quanto à presença de citrinina.

5.2 Farmacocinética

O parecer científico da EFSA (Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar) sobre a Segurança das Monacolinhas do Arroz Vermelho concluiu que a monacolina K, na forma de lactona, é idêntica à lovastatina, o ingrediente activo de diversos medicamentos homologados na UE para o tratamento de hipercolesterolemia, e que a toma de monacolinhas, através de suplementos alimentares de levedura de arroz vermelho, pode proporcionar uma dose de monacolina K aproximada às doses terapêuticas de lovastatina [A-10511].

O Grupo de Peritos da EFSA considerou ainda que [A-10511]:

- As esterases transformam rapidamente a lovastatina administrada por via oral na sua forma activa, hidroxiácido (HA). Na levedura de arroz vermelho, a monacolina K (lactona) e a monacolina K (hidroxiácido) estão em equilíbrio, sendo que a respectiva proporção depende sobretudo do nível de pH. Com um pH baixo, a monacolina K lactona é a forma preponderante, ao passo que em condições neutras e básicas a monacolina K hidroxiácido é a forma predominante.
- A absorção no intestino depende de vários parâmetros (dose, taxa de diluição, trânsito intestinal

e absorção através da mucosa intestinal, etc.). No ser humano, são absorvidos até 31% da dose.

- Ao entrar nos enterócitos, a lovastatina é metabolizada por diversos sistemas enzimáticos, que existem em maior quantidade no intestino delgado.
- Dado o seu grande efeito de primeira passagem e baixa solubilidade, a lovastatina intacta apresenta uma baixa biodisponibilidade sistémica de 5%.
- A lovastatina e a lovastatina HA estão ligadas às proteínas plasmáticas.
- A oxidação dependente do citocromo P4503A na posição 60 é a principal via de primeira passagem da lovastatina no ser humano, ao passo que a hidroxilação na posição 3 da cadeia lateral é a via secundária.
- Os metabolitos hepáticos da lovastatina são inibidores activos da redutase da HMG-CoA.
- Verifica-se excreção biliar de metabolitos polares não identificados da lovastatina.
- Após administração oral de lovastatina marcada com ¹⁴C em pessoas, 9,6% e 83,2% da radioactividade administrada foram excretados na urina e nas fezes, respectivamente.
- A biodisponibilidade da lovastatina aumenta em 30-50% quando administrada à refeição.
- Devido à intervenção da isoforma CYP3A4 no metabolismo da monacolina, há o risco de efeitos adversos, devido a interacções com outros medicamentos e alimentos, em indivíduos a tomar extracto de levedura de arroz vermelho.
- Num estudo, os níveis séricos de lovastatina e ácido de lovastatina foram duas a cinco vezes mais elevados com a suplementação de extracto de levedura de arroz

vermelho do que em voluntários a quem se administrou uma dose idêntica de lovastatina em comprimidos. Contudo, outros estudos de farmacocinética obtiveram-se dados divergentes. A Agência Francesa para a Segurança e Saúde Alimentar, Ambiental e do Trabalho (ANSES) refere que a cinética da monacolina K e a sua forma ácida são lineares após administração de uma dose única de levedura de arroz vermelho.

- Não há acumulação significativa após múltiplas doses. A concentração sérica máxima de ambas as formas de monacolina K, lactona e hidroxiácido, fortemente ligadas às proteínas plasmáticas humanas (mais de 95%), é atingida duas horas após administração [A-10513].
- A absorção intestinal da monacolina K presente na levedura de arroz vermelho é superior à absorção intestinal da lovastatina pura. Além disso, quando a monacolina K presente na levedura de arroz vermelho é ingerida, a sua concentração máxima e a área debaixo da curva aumentam e o tempo até à concentração máxima diminui, comparativamente aos mesmos parâmetros observados com a lovastatina comercial. [A-10513].

Schacter [A-10512] também apresenta informações de farmacocinética relativamente à lovastatina:

- A lovastatina é absorvida rapidamente após administração oral, atingindo a concentração sérica máxima (T_{máx}) em 4 horas e tem uma curta semi-vida de eliminação de 3 horas ou menos [A-10512].
- Estima-se que a biodisponibilidade da lovastatina seja inferior a 5%. A lovastatina tem uma semi-vida de três horas e é excretada sobretudo nas fezes (apenas 10% são excretados na urina) [A-10512].

- Os suplementos de levedura de arroz vermelho devem ser administrados de preferência à noite, quando a taxa de síntese endógena de colesterol é mais elevada [A-10512].
- A lovastatina é absorvida com mais eficácia quando tomada com alimentos, e tudo indica que o efeito hipolipemiante da lovastatina não é afectado quer o medicamento seja tomado ao jantar ou ao deitar [A-10512].
- A lovastatina é relativamente hepato-selectiva no que toca à inibição da redutase da HMG-CoA, o que é positivo tendo em conta que a produção endógena de colesterol ocorre maioritariamente no fígado.
- A lovastatina é um composto relativamente lipofílico. A difusão passiva através das membranas celulares dos hepatócitos é essencialmente responsável pela eficaz captação na primeira passagem da lovastatina [A-10512].
- A lovastatina é metabolizada pela família de enzimas do citocromo P450 (CYP450), formada por mais de 30 isoenzimas. A isoenzima CYP3A4 metaboliza a maior parte dos fármacos no ser humano, incluindo a lovastatina [A-10512].
- A eliminação da lovastatina faz-se predominantemente por via biliar depois de ser metabolizada no fígado. A disfunção hepática é, por isso, um factor de risco de miopatia induzida por estatinas, pelo que todos os fabricantes recomendam prudência na prescrição de estatinas a doentes com história de doença hepática [A-10512].

6. INFORMAÇÕES SOBRE O PRODUTO

6.1 Informação geral

A levedura de arroz vermelho é produzida por fermentação de arroz branco com a levedura *Monascus purpureus*. Há muitos anos que a levedura de arroz vermelho é utilizada na medicina tradicional chinesa, sendo também um ingrediente alimentar usado para temperar, dar cor e conservar os alimentos. Na América do Norte e na Europa, a levedura de arroz vermelho tem sido usada como uma alternativa às estatinas em doentes com hipercolesterolemia ligeira a moderada [A-10096].

A levedura de arroz vermelho contém várias substâncias designadas de monacolinhas, das quais se destaca a monacolina K que é quimicamente idêntica à lovastatina. A monacolina K inibe a actividade da redutase da coenzima A do hidroximetilglutaril (HMG-CoA), reduzindo a biossíntese do colesterol [A-10096].

O efeito de redução do colesterol LDL (lipoproteínas de baixa densidade) e do colesterol total surge, geralmente, ao fim de 8 semanas de suplementação. Verhoeven et al demonstraram que os níveis de colesterol LDL baixaram, em média, 22%, e os níveis de colesterol total baixaram, em média, 15%. Os adultos que participaram no estudo tomaram diariamente 10 mg de levedura de arroz vermelho, durante 8 semanas [A-10516].

O consumo de suplementos de levedura de arroz vermelho aumentou, especialmente entre os doentes intolerantes à terapêutica convencional com estatinas, devido a mialgias associadas a estes fármacos. Vários ensaios clínicos demonstraram que a levedura de arroz vermelho é segura, eficaz e bem tolerada; contudo, os estudos são pequenos e de curta duração [A-10096].

6.2 Investigação

Meta-análises

Uma meta-análise de 2017, analisou os resultados de 15 artigos publicados acerca do efeito da levedura de arroz vermelho nos níveis de colesterol em adultos. Onze dos artigos descreviam ensaios controlados e aleatórios, um artigo descrevia um estudo-piloto aberto, e um artigo descrevia um ensaio clínico aberto. Os últimos dois artigos revistos já eram meta-análises publicadas anteriormente. Os 13 estudos abrangeram um total de 1246 participantes; as duas meta-análises acrescentaram 7467 participantes [A-10505].

Os dados globais mostraram uma diminuição significativa dos níveis de colesterol LDL e do colesterol total, com a suplementação com levedura de arroz vermelho, em todos os ensaios clínicos. Não se observaram alterações significativas da função hepática e renal, e 10 estudos não registaram alterações significativas nos níveis de creatina quinase [A-10505]. A determinação da creatina quinase é usada para detectar sinais de lesão muscular.

Uma revisão sistemática de 2015 e meta-análise de 20 estudos mostraram que a suplementação com levedura de arroz vermelho está associada a uma diminuição, clínica e estatisticamente significativa, de 1,02 mmol/litro do colesterol LDL. A incidência de lesão hepática e renal foi de 0-5%, não sendo o risco diferente entre os grupos de tratamento e de controlo. Os investigadores concluíram que a levedura de arroz vermelho pode ser uma alternativa, segura e eficaz, de tratamento da dislipidemia e de redução do risco cardiovascular em doentes intolerantes às estatinas [A-10508].

Em 2014, os investigadores analisaram um total de 13 ensaios controlados com placebo e aleatórios, abrangendo 804 participantes. Os dados mostram que os suplementos de levedura de arroz vermelho tiveram efeito hipolipemiante significativo no colesterol total, triglicéridos e colesterol LDL, mas não tiveram efeito significativo no aumento do colesterol HDL, compa-

rativamente ao placebo. Em nenhum dos 13 ensaios clínicos houve relatos de efeitos adversos graves. Os investigadores concluíram que a levedura de arroz vermelho é uma opção eficaz e relativamente segura na dislipidemia [A-10510].

Vários estudos revistos em 2006 por Liu et al, compararam os efeitos da levedura de arroz vermelho com os medicamentos para o colesterol. A eficácia é semelhante à pravastatina, sinvastatina, lovastatina, atorvastatina ou fluvastatina, e superiores ao nicotinato e óleos de peixe [A-8937].

Ensaio clínico

Efeitos nos Níveis de Colesterol

Um dos maiores estudos com a levedura de arroz vermelho, publicado em 2008, envolveu 4870 participantes chineses com doença cardíaca coronária. Metade dos participantes tomaram extracto de levedura de arroz vermelho (2 x 0,6 g/dia) e outra metade tomou placebo, durante um período de 4 anos e 6 meses. O tratamento baixou o colesterol LDL e os triglicéridos e aumentou significativamente o colesterol HDL. Após o período de tratamento, verificou-se uma redução significativa de 45% dos eventos coronários major, incluindo enfarte do miocárdio não-fatal e morte por doença coronária. A mortalidade diminuiu significativamente em 33% [A-8936].

Num estudo norueguês controlado com placebo, duplamente cego e aleatório, publicado em 2010, os doentes foram seleccionados aleatoriamente para tomarem suplementos de levedura de arroz vermelho ou placebo durante 16 semanas. Após 16 semanas de tratamento, os doentes que receberam suplementos de levedura de arroz vermelho registaram redução significativa do colesterol LDL (23%) e do colesterol total (15,5%), comparativamente com os que receberam placebo. Por outras palavras, os investigadores noruegueses observaram uma redução do colesterol LDL na amostra de caucasianos [A-8931] idêntica à observada na amostra de chineses [A-8936].

Em 2016, investigadores realizaram um estudo de intervenção controlado

com placebo, duplamente cego, com apenas 3 mg de monacolina K como ingrediente activo. Os 142 participantes do estudo, não tratados com estatinas, com hipercolesterolemia diagnosticada, foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: um recebeu um suplemento de levedura de arroz vermelho (3 mg de monacolina K e 200 microgramas de ácido fólico por dia) o outro recebeu placebo. Após 12 semanas, os participantes do grupo que recebeu suplemento activo registaram uma diminuição significativa do colesterol LDL, colesterol total e homocisteína. No grupo placebo não se registaram alterações significativas. Não se observaram alterações nos outros parâmetros, nem intolerância ou ocorrência de reacções adversas graves. Os investigadores concluíram que uma dose diária de 3 mg de monacolina K de levedura de arroz vermelho reduz a concentração de colesterol LDL, que é um factor de risco de doença cardiovascular [A-10515].

Num ensaio clínico controlado com placebo, duplamente cego e aleatório, publicado em 2013, os investigadores seleccionaram 52 médicos e respectivos cônjuges, com nível de colesterol total > 200 mg/dl. Foi administrado extracto de levedura de arroz vermelho ou placebo durante 8 semanas. O arroz vermelho reduziu, em média, o colesterol LDL em 36 mg/dl (22%) e o colesterol total em 37 mg/dl (15%). A redução do colesterol LDL foi estatisticamente significativa comparativamente ao grupo placebo, no qual não se observou redução do colesterol total nem do colesterol LDL. Além disso, os investigadores não observaram uma diferença evidente entre os dois grupos relativamente ao aumento da CK (creatina quinase) ou aos efeitos secundários relatados. A formulação de levedura de arroz vermelho foi eficaz na redução do colesterol total e LDL [A-10513].

A melhor demonstração do efeito da levedura de arroz vermelho nos níveis de colesterol está publicada nas meta-análises de 2017 e 2015, descritas anteriormente [A-10505; A-10508]. Os resultados do ensaio clínico relativos ao efeito hipolipemiante significativo da suplementação com levedura de arroz vermelho e as implicações clínicas

são igualmente apresentados numa revisão de 2015 [A-10096].

Efeitos na Função Endotelial

Num ensaio clínico controlado com placebo, duplamente cego e aleatório, de 2016, foram seleccionados 40 não-fumadores, com níveis de colesterol moderadamente elevados, para tratamento com placebo ou com um suplemento contendo levedura de arroz vermelho (10 mg de monacolina) e 30 mg de Coenzima Q10, durante 6 meses. Os participantes seleccionados para o grupo de tratamento activo apresentaram melhorias significativas nos níveis de colesterol LDL, na reactividade endotelial e na rigidez arterial [A-10424].

Efeitos na Fadiga Muscular

Num estudo de 2017, que comparou os efeitos da levedura de arroz vermelho e das estatinas na fadiga muscular e no nível de lípidos séricos, em doentes com dislipidemia e com risco cardiovascular baixo a moderado, os investigadores seleccionaram 60 doentes e distribuíram-nos aleatoriamente para receberem sinvastatina (n = 33) ou levedura de arroz vermelho (n = 27) durante 4 semanas. Em seguida, avaliaram o grau de fadiga muscular, a actividade física, o perfil lipídico e o perfil de segurança [A-10506].

Após 4 semanas de tratamento, o grau de fadiga muscular tinha aumentado significativamente em doentes tratados com sinvastatina, mas não se observou alteração significativa em doentes que receberam levedura de arroz vermelho. Além disso, o nível de actividade física diminuiu significativamente em doentes do grupo de sinvastatina, comparativamente ao grupo de levedura de arroz vermelho. Observou-se efeito hipolipemiante semelhante nos dois grupos. O perfil de segurança não foi afectado depois dos tratamentos. Os investigadores concluíram que, entre os doentes com dislipidemia e com risco cardiovascular baixo a moderado, a levedura de arroz vermelho causou menos efeitos secundários, como fadiga, e teve efeito hipolipemiante sobreponível ao da sinvastatina [A-10506].

Efeitos em doentes com Síndrome Metabólica

Num estudo controlado com placebo, duplamente cego e aleatório, de 2017, os investigadores seleccionaram 49 doentes com síndrome metabólica para receberem extracto de levedura de arroz vermelho/azeite (extracto de levedura de arroz vermelho-azeite; 10,82 mg de monacolíns e 9,32 mg de hidroxitirosol) ou placebo, durante 8 semanas. Os dados do estudo mostraram que o extracto de levedura de arroz vermelho/azeite reduziu significativamente os níveis de lipoproteína associada a fosfolipase A2 (um biomarcador do risco de doença cardiovascular) e reduziu de forma acentuada o colesterol LDL oxidado. Os investigadores concluíram que a redução da deterioração oxidativa pode levar a redução do risco de doença cardiovascular em doentes com síndrome metabólica [A-10507].

Síndrome metabólica é o termo médico para um conjunto de factores de risco cardiovascular, incluindo obesidade abdominal, pré-diabetes, hipertensão, dislipidemia.

Hidroxitirosol é um composto fenólico extraído das folhas da oliveira como subproduto durante a produção de azeite. O hidroxitirosol é um composto antioxidante potente, sendo o principal responsável pelo efeito antioxidante observado neste estudo.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A-10609 Song J, Luo J, Ma Z, Sun Q. Quality and Authenticity Control of Functional Red Yeast Rice-A Review. *Molecules* 2019 24 10 E1944

A-10517 Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP, Bruckert E. Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2019 143 1-16

A-10516 Verhoeven V, Lopez Hartmann M, Remmen R, Wens J. Red yeast rice lowers cholesterol in physicians – a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *BMC Complement Altern Med* 2013 13 178

A-10515 Heinz T, Schuchardt JP, Moller K, Hadji P. Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention. *Nutr Res* 2016 36 10 1162-1170

A-10514 Kasliwal RR, Bansal M, Gupta R, Shah S. ESSENS dyslipidemia: A placebo-controlled, randomized study of a nutritional supplement containing red yeast rice in subjects with newly diagnosed dyslipidemia. *Nutrition* 2016 32 7-8 767-76

A-10513 ANSES French Agency for Food Health and Safety. Opinion on the risks associated with the presence of “red yeast rice” in food supplements. ANSES Opinion Request No 2012-SA-0228 2014 1- 34.

A-10512 Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005 19 117-25

A-10511 EFSA Journal. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA Journal* 2018 16 5368

A-10510 Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One* 2014 e98611

A-10509 Farkouh A, Baumgartel C Mini-review: medication safety of red yeast rice products. *Int J Gen Med* 2019 12 167-171

A-10508 Gerards, M. C., Terlou, R. J., Yu, H., Koks, C. H. W., & Gerdes, V. E. A. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain – a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2015, 240(2), 415–423.

A-10507 Hermans, N., Van der Auwera, A., Breynaert, A., Verlaet, A., De Bruyne, T., Van Gaal, L., Verhoeven, V. A red yeast rice-olive extract supplement reduces biomarkers of oxidative stress, OxLDL and Lp-PLA2, in subjects with metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*, 2017, 18(1), 302.

A-10506 Xue, Y., Tao, L., Wu, S., Wang, G., Qian, L., Li, J., ... Ji, K. Red yeast rice induces less muscle fatigue symptom than simvastatin in dyslipidemic patients: a single center randomized pilot trial. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2017, 17(1), 127.

A-10505 Peng D, Fong A & van Pelt A. The Effects of Red Yeast Rice Supplementation on Cholesterol Levels in Adults. *AJN*, 2017, 117(8): 46-54.

A-10424 Cicero, A. F. G., Morbini, M., Rosicci, M., D'Addato, S., Grandi, E., & Borghi, C. Middle-Term Dietary Supplementation with Red Yeast Rice Plus Coenzyme Q10 Improves Lipid Pattern, Endothelial Reactivity and Arterial Stiffness in Moderately Hypercholesterolemic Subjects. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 2016, 68(3), 213–219.

A-10096 Burke FM. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 2015 17 495

A-10005 Mannarino MR, Ministrini S, Pirro M. Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Intern Med* 2014 25 592- 9

A-9990 Okuyama, H., Langsjoen, P. H., Hamazaki, T., Ogushi, Y., Hama, R., Kobayashi, T., & Uchino, H. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2015, 8(2), 189-199.

A-9902 Cicero AF, Derosa G, Parini A, Maffioli P. Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects *Nutr Res* 2013 33 622-8

A-8937 Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, et al.: Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a; *Chin Med* 2006, Nov 23.; 1; 4

A-8936 Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, et al.: Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events; *Am J Cardiol* 2008 101; 12; 1689-93

A-8935 Cunningham E: Is red yeast rice safe and effective for lowering serum cholesterol? *J Am Diet Assoc* 2011; 111; 324

A-8931 Boggsrud MP, Ose L, Langslet G, Ottestad I, et al. (2010). HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol – a randomized placebo; *Scand Cardiovasc J* 44 197-200

A-8878 Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M, Hoppeler H, et al.: Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia.; *J Pathol* 2006 210 94-102

A-8849 Hamilton SJ, Chew GT, Watts GF: Coenzyme Q10 improves endothelial dysfunction in statin-treated type 2 diabetic patients.; *Diabetes Care* 2009 32, no. 5, pp. 810-2

A-8310 Affuso F, Mercurio V, Ruvo A, Fazio S: A Nutraceutical Combination Improves Insulin Sensitivity in Patients with Metabolic Syndrome.; *World Journal of Cardiology* 2012 77-83

A-7870 Edwards IR, Star K, Kiuru A: Statins, neuromuscular degenerative disease and an amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome; *Drug Saf.* 2007 30, no. 6, pp. 515-25.

A-7581 Golomb BA, Kane T, Dimsdale JE: Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs.; *QJM.* 2004 97, no. 4, pp. 229-35.

A-2403 Bargossi AM, Grossi G, Fiorella PL, Gaddi A et al.: Exogenous CoQ10 Supplementation Prevents Plasma Ubiquinone Reduction Induced by HMG-CoA Reductase Inhibitors; *Mol Aspects Med* 1994 15s, pp. s187-s193

BIOACTIVO BILOBA e BIOACTIVO BILOBA FORTE

1. NOME DOS PRODUTOS

BioActivo Biloba
BioActivo Biloba Forte

2. COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de BioActivo Biloba e Biloba Forte, contém respectivamente 60 mg e 100 mg de extracto de folhas secas da árvore ginkgo biloba, padronizado de acordo com as seguintes percentagens das substâncias activas:

- flavona-glicósidos ginkgo (24%)
- terpeno-lactonas (6%)

3. APRESENTAÇÃO

60 e 150 comprimidos.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Áreas de investigação

- Circulação cerebral
- Demência
- Circulação periférica
- Claudicação intermitente
- Acufeno e capacidade de audição alterada

4.2 Recomendação

BioActivo Biloba: 2 comprimidos por dia, numa refeição.

BioActivo Biloba Forte: 1 comprimido por dia, à refeição

4.3 Contra-indicações

Ver 4.9. Segurança.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Por razões de segurança, recomenda-se geralmente que os doentes descontinuem a utilização do extracto de ginkgo biloba pelo menos 2 semanas



antes de uma cirurgia. Ver 4.9. Segurança.

4.5 Interações

Ver 4.9. Segurança.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem estudos disponíveis sobre os efeitos de BioActivo Biloba / Biloba Forte durante a gravidez e aleitamento, pelo que não se recomenda a utilização do produto nestas fases, salvo por indicação médica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se espera que BioActivo Biloba / Biloba Forte afectem a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em geral, não houve relatórios de efeitos indesejáveis nestes ensaios, além da rara referência a desconforto gastrointestinal ligeiro; além disso, as

referências desta natureza foram registadas tão frequentemente no grupo placebo como no grupo que tomou Ginkgo biloba [5].

4.9 Segurança

A administração de um ou dois comprimidos de BioActivo Biloba / Biloba Forte pode ser considerada segura [5]. A quantidade de substâncias activas no BioActivo Biloba / Biloba Forte é da mesma ordem de magnitude da quantidade utilizada nas formulações de ginkgo biloba utilizadas frequentemente na década passada em França, Alemanha e Holanda. A quantidade de substâncias activas é também, aproximadamente, equivalente à quantidade utilizada num número elevado de ensaios clínicos.

Deve ter-se em conta que existiram relatórios isolados que referem um aumento da hemorragia, relacionado com a utilização do extracto de ginkgo biloba. Vale defender, numa carta para

a revista Lancet em Julho de 1998, que existe uma associação provável entre um caso de hemorragia subaracnoideia, num doente com 61 anos, e a utilização de extracto de ginkgo biloba [45]. Na resposta, publicada na mesma revista em Outubro de 1998, Skogh refutou a afirmação de Vale e refere que não se espera que a utilização de extracto de ginkgo biloba, nas quantidades mencionadas por Vale (i.e., 40 mg 3-4 vezes por dia, durante 6 meses), tenha algum efeito no factor de activação plaquetária (PAF) e na tendência para hemorragia [44].

Skogh não considera que existam relatórios convincentes da associação entre a utilização de extracto de ginkgo biloba e o aumento da tendência para hemorragia. Em estudos focados na segurança do extracto de ginkgo biloba, não se verificaram sinais de alteração do tempo de hemorragia, como o aumento da tendência para hematomas [23,43]. No entanto, por razões de segurança, recomenda-se geralmente que os doentes descontinuem a utilização do extracto de ginkgo biloba, pelo menos, 2 semanas antes de uma cirurgia.

Num estudo elaborado com 24 homens e mulheres, sob tratamento estável de anti-coagulantes, a administração de BioActivo Biloba Forte (100 mg por dia) durante 4 semanas não teve influência no efeito da varfarina de modo estatisticamente significativo [Winther, na imprensa].

5. INFORMAÇÃO SOBRE O PRODUTO

5.1 Informação geral

Na medicina tradicional chinesa, a asma e a bronquite são tratadas com chá das folhas da árvore ginkgo biloba. Hoje, as formulações padronizadas de extracto de ginkgo biloba são utilizadas na medicina convencional com indicações diversas.

Mecanismo de acção: Os efeitos do extracto de ginkgo biloba, que estão descritos na secção seguinte, são geralmente atribuídos à melhoria da micro-circulação no cérebro e outros órgãos. As substâncias activas presentes no extracto parecem afectar o factor de activação plaquetária (PAF) e o equilíbrio tromboxano/prostaciclina no organismo [38], de modo a reduzir o risco de complicações trombóticas, mas possivelmente também a aumentar o tempo de hemorragia (mais informações na secção Segurança).

O extracto de ginkgo biloba contém, além disso, substâncias com efeito antioxidante que, em estudos em animais, inibiram a deterioração oxidativa das células relacionada com a idade [6]. A função do ginkgo biloba como antioxidante está descrita em diversos estudos [39-42].

As substâncias activas, responsáveis pelos efeitos benéficos do BioActivo Biloba / Biloba Forte pertencem, na sua maioria, a grupos de compostos únicos na planta ginkgo biloba:

- flavona-glicósidos ginkgo
- terpeno-lactonas [2-3]

5.2 Investigação

Não está ainda estabelecido se todos os compostos, ou apenas alguns, contribuem para o mecanismo de acção que leva o extracto de ginkgo biloba a ter um efeito benéfico na saúde humana. Doses entre 80 e 240 mg por dia foram utilizadas na maior parte dos estudos publicados. Um estudo elaborado em 1996 demonstrou que uma administração única oral de 240 mg produzia um efeito mais rápido e mais longo, em termos de activação electrofisiológica avaliada no sistema nervoso central, do que doses de 40 ou 120 mg podiam produzir [11].

Claudicação intermitente: Schneider conduziu uma meta-análise em 1992, de cinco ensaios controlados com placebo, com extracto de ginkgo biloba em doentes com dificuldades em andar [15]. A meta-análise demonstrou um aumento estatisticamente significativo na distância percorrida em doentes tratados, com pelo menos 120 mg de extracto de ginkgo biloba, durante 4 a 6 semanas.

Desde 1992, foram elaborados e publicados quatro estudos aleatorizados, duplamente cegos e controlados com placebo, sobre a influência do extracto de ginkgo biloba na distância percorrida em doentes idosos. Três dos quatro estudos demonstraram efeitos positivos estatisticamente significativos no tratamento; o quarto falhou na demonstração de qualquer efeito.

Autor, Ref. n.º	Número de doentes	Duração do estudo	Tipo de estudo	Dosagem (mg/dia)	Efeitos
Bauer, [8]	42	6 meses	Aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo	120	Aumento da distância máxima, Aumento da distância sem dor
Blume, [9]	60	6 meses	Aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo	120	Aumento da distância máxima, Aumento da distância sem dor
Drabaek, [10]	18	3 meses	Duplamente cego, cruzado	120	Sem efeito, comparando com placebo
Peters, [14]	111	6 meses	Aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo	120	Aumento da distância máxima, Aumento da distância sem dor

Num dos estudos (Bauer), os investigadores seguiram os doentes durante três anos adicionais e registaram uma melhoria continuada durante todo este tempo [8].

Insuficiência cerebral: Kleijnen e Knipschild publicaram uma revisão de estudos, adequadamente desenhados, envolvendo a utilização do extracto de ginkgo biloba em idosos diagnosticados com distúrbios das funções cognitivas [21]. A situação designa-se geralmente “insuficiência cerebral” e caracteriza-se por sintomas a longo prazo, tais como redução da atenção, falha de memória, dificuldade de concentração, períodos de confusão, fadiga mental, etc., sem qualquer explicação médica clara para a etiologia desta situação. Kleijnen e Knipschild concluíram, com base em oito estudos adequadamente desenhados e elaborados, seleccionados de um total de 40 estudos publicados, que a administração oral de 120 mg de extracto de ginkgo biloba, diariamente, durante pelo menos 4 a 6 semanas, tem uma influência positiva nestes sintomas. Uma meta-análise de 1994 de sete estudos clínicos semelhantes,

demonstrou igualmente efeitos positivos estatisticamente significativos [19]. Num estudo elaborado com 24 homens e mulheres, sob tratamento estável de anti-coagulantes, a administração de BioActivo Biloba Forte (100 mg por dia) durante 4 semanas não teve influência no efeito da varfarina de modo estatisticamente significativo [Winther, na imprensa].

Em 1998, foram publicados os resultados de um estudo dinamarquês, aleatorizado, duplamente cego e controlado com placebo, sobre o efeito do extracto de ginkgo biloba na insuficiência cerebral [31]. 60 participantes idosos, diagnosticados com degeneração cognitiva ligeira a moderada, receberam placebo, 40 mg ou 80 mg de extracto de ginkgo biloba, três vezes por dia durante 3 meses. Os lapsos de atenção, memória e capacidade de concentração dos participantes, avaliados antes do início do ensaio e no final dos três meses, melhoraram significativamente nos participantes que receberam 3 x 40 mg de extracto de ginkgo biloba diariamente. Também se verificou uma melhoria no grupo que recebeu 3 x 80 mg de extracto diariamente, mas o resultado não foi

estatisticamente significativo.

Em geral, nos estudos envolvendo insuficiência vascular cerebral foram prescritos 120 – 160 mg de extracto, em dose única diária ou repartidos até 3-4 administrações diárias. O período de intervenção varia geralmente entre 3 a 6 meses [25].

Demência: Diversos estudos centram o efeito do extracto de ginkgo biloba na demência do tipo demência senil ligeira a moderada ou doença de Alzheimer. Em vários ensaios controlados, com doses de 80 – 240 mg de extracto de ginkgo biloba por dia, ocorreu um aumento estatisticamente significativo da função cognitiva, memória e atenção, bem como uma melhoria do comportamento social, entre doentes com demência [16,18,20,23,24]; um único estudo controlado fracassou na demonstração de qualquer efeito significativo [29]. O efeito positivo foi confirmado numa meta-análise elaborada em 1998 [26], que verificou que o tratamento com ginkgo biloba resulta em pequenas mas significativas melhorias.

Autor, Ref. n.º	Número de doentes	Dosagem	Duração do estudo	Efeitos
LeBars, [23]	202	3 x 40 mg/dia	52 semanas	Melhoria da função cognitiva e social durante 6 – 12 meses
Hofferberth, [18]	216	3 x 80 mg/dia	3 meses	Melhoria da memória e atenção
Kanowski, [20]	156	240 mg/dia	24 semanas	Melhoria da memória e atenção
Maurer, [24]	20	240 mg/dia	3 meses	Melhoria da memória e atenção
van Dongen, [29]	214	160 mg/dia e 240 mg/dia	24 semanas	Sem diferença estatisticamente significativa do placebo

Devido à sua eficácia na redução dos sintomas de degeneração relacionados com a idade, o extracto de ginkgo biloba é um dos produtos mais frequentemente prescritos na Alemanha e França [5], e o extracto foi aprovado pelas autoridades de saúde da Alemanha (“Bundesgesundheitsamt”) para o tratamento da demência [4].

Acufeno e capacidade de audição alterada: O extracto de ginkgo biloba é muitas vezes utilizado em alterações da audição e acufenos, com sucesso variado. Diversos ensaios controlados com placebo demonstraram efeitos positivos significativos do extracto de ginkgo biloba nestes sintomas [34-37], enquanto outros demonstraram pouco ou nenhum efeito. A causa destes

resultados tão diferentes não foi ainda estabelecida, mas pode dever-se ao facto de o extracto de ginkgo biloba apenas ser eficaz em determinadas formas de acufeno. Num estudo, controlado com placebo, envolvendo 99 doentes com acufeno, publicado em 1997, os investigadores avaliaram o volume do ruído gerado no acufeno, utilizando um audiograma. Verificaram uma

redução estatisticamente significativa do ruído, de 5 a 10 dB [38], nos ouvidos dos doentes que receberam 3 x 40 mg de extracto de ginkgo biloba durante pelo menos 8 semanas.

5.3 Investigação específica do produto

Num estudo elaborado com indivíduos idosos saudáveis no Reino Unido (média de idade = 64 anos), que participaram em diversos exercícios de cognição, verificou-se que os doentes que utilizaram BioActivo Biloba, e não outros produtos com extracto de ginkgo biloba, mostraram, de facto, uma melhoria superior no bem-estar, numa atitude positiva em relação ao envelhecimento e na memória [22].

Num estudo elaborado com 24 homens e mulheres, sob tratamento estável de anti-coagulantes, a administração de BioActivo Biloba Forte (100 mg por dia) durante 4 semanas não teve influência no efeito da varfarina de modo estatisticamente significativo [Winther, na imprensa].

6. REFERÊNCIAS

6.1 Referências específicas do produto

A-2613 Kyriazis M: Cognitive Exercises Improve Mental Well-Being in Healthy Elderly People; 3. Europ. Congr. Gerontol. 1995 1076

A-5789 Winther K: En dobbeltblind, randomiseret, placebo-kontrolleret fase IV overkrydset interaktionsundersøgelse; Unpublished research report 1999 1-13

A-6688 Engelsen J, Nielsen JD, Winther K: Effect of coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients; Thromb Haemost 2002 87 1075-6.

A-7075 Mantle D, Wilkins RM, Gok MA: Comparison of antioxidant activity in commercial Ginkgo biloba preparations; J Altern Complement Med 2003 625-9.

6.2 Referências seleccionadas

A-1530 Dumont E, Petit E, Tarrade T, Nouvelot A: UV-C irradiation-induced peroxidative degradation of microsomal fatty acids and proteins: protection by an extract; Free Radic Biol Med 1992 13 197-203

A-1531 Schneider B: Ginkgo-b. bei peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten: Meta-Analyse von kontrollierten klinischen Studien.; Arzneimittelforschung 1992 42 428-36

A-1533 Braquet P, Hosford D: Ethnopharmacology and the development of natural PAF antagonists as therapeutic agents.; J Ethnopharmacol 1991 32 1-3 135-9

A-1538 Jung F, Mrowietz C, Kiesewetter H, Wenzel E: Effect of Ginkgo biloba on fluidity of blood and peripheral microcirculation in volunteers.; Arzneimittelforschung 1990 40 589-93

A-1539 Pincemail J, Dupuis M, Nasr C, Hans P, et al.: Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of Ginkgo biloba extract.; Experientia 1989 45 708-12

A-1540 Kleijnen J, Knipschild P: Drug profiles: Ginkgo biloba; Lancet 1992 340 1136-9

A-1623 Kleijnen J, Knipschild P: Ginkgo biloba for cerebral insufficiency.; Br J Clin Pharmacol 1992 34 352-8

B-1674 DeFeudis FV: Ginkgo biloba extract (EGb 761): pharmacological activities and clinical applications; Elsevier 1991

A-1964 Apaydin KC, Agar A, Yargicoglu P, Oguz Y: The effects of oxygenated free radicals on VEP spectral components in experimental diabetes.; Int J Neurosci 1993 Nov 1993 73 1-2 129-37

A-1966 Doly M, Droy-Lefaix MT, Braquet P: Oxidative stress in diabetic retina.; EXS 1992 1992 62 299- 307

A-2019 Holgers KM, Axelsson A, Pringle I: Ginkgo biloba extract for the treatment of tinnitus.; Audiology 1994 33 85-92

A-2115 Bauer U: 6-Month double-blind randomised clinical trial of Ginkgo biloba extract versus placebo in two parallel groups in patients; Arzneimittelforschung 1984 34 716-20

A-2116 Eckmann F, Schlag H: Kontrollierte Doppelblind-Studie zum Wirksamkeitsnachweis von Tebonin forte bei Patienten mit zerebrovaskulär; Fortschr Med 1982 100 31-32 1474-8

A-2119 Robak J, Gryglewski RJ: Flavonoids are scavengers of superoxide anions.; Biochem Pharmacol 1988 37 837-41

A-2169 Hoffmann F, Beck C, Schutz A, Offermann P: Ginkgoextrakt Egb 761 (Tebonin)/HAES versus Naftidrofuryl(Dusodril)/HAES. Eine randomisierte Studie zur Hörsturztherapie; Laryngorhinootologie 1994 73 149-52

A-2222 Meyer B: Etude multicentrique randomisee placebo du traitement des acouphenes par l'extrait de Ginkgo biloba; Presse Med 1986 15 31 1562-4

A-2613 Kyriazis M: Cognitive Exercises Improve Mental Well-Being in Healthy Elderly People; 3. Europ.

Congr. Gerontol. 1995 1076

A-3565 Winther K: Ginkgo biloba enhances the ability to concentrate and remember in elderly volunteers with moderately reduced; Abstract, Intl. Neurological Congress, Rome 1996

A-3678 Drabæk, Petersen JR, Mehlsen J, Winther KF, et al.: Effekten af ginkgo biloba-ekstrakt hos patienter med claudicatio intermittens; Ugeskr L 1996 158 27 3928-3931

A-3792 Haase J, Halama P, Horr R: Wirksamkeit kurzdauernder Infusionsbehandlungen mit Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761 bei Demenz vom vaskulär; Z Gerontol Geriatr 1996 29 302-9

A-3793 Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, et al.: Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia; Pharmacopsychiatry 1996 29 47-56

A-3988 Hofferberth B: The efficacy of EGb 761 in patients with senile dementia of the Alzheimer type: a double-blind, placebo-controlled study; Human Psychopharmacology 1994 215-22

A-4073 Mehlsen J: Naturl; Praktisk L 1996 13 1-4

A-4238 Auguet M, Delafloffe S, Hellegouarch A, Clostre F: Bases pharmacologiques de l'impact vasculaire de l'extrait de Ginkgo biloba.; Presse Med 1986 15 31 1524-8

A-4379 LeBars PL, Katz MM, Berman N, Schatzberg AF, et al.: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia; JAMA 1997 278 1327-32

A-4953 Sastre J, Millan A, Garcia de la Asuncion J, Pla R, et al.: A Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents mitochondrial aging by protecting against oxidative stress.; Free Radical Biology & Medicine 1998 24 298-304

A-5050 Itil TM, Eralp E, Tsambis E, Stein U, et al.: Central nervous system effects of ginkgo biloba, a plant extract; American Journal of Therapeutics 1996 63-73

A-5378 Peters H, Kieser M, Holscher U: Demonstration of the efficacy of ginkgo biloba special extract EGb 761 on intermittent claudication--a placebo-controlled; Vasa 1998 27 106-110

A-5379 Blume J, Kieser M, Holscher U: Placebo-controlled double-blind study of the effectiveness of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in trained patients; Vasa 1996 25 265-74

A-5384 Bauer U: Ginkgo biloba extract, EGb 761, and its effects on the arteries of the leg; Advances in Ginkgo biloba Extract Research 1994 121-33e

A-5499 Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA: The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease.; Arch Neurol 1998 55 11 1409-15

- A-5503 Morgenstern C, Biermann E:** Ginkgo biloba special extract EGb 761 in the treatment of tinnitus aurium; *Fortschritte der Medizin* 1997 115 IV 7-11
- A-5506 Itil T, Martorano D:** Natural substances in psychiatry (Ginkgo biloba indementia).; *Psychopharmacol Bull* 1995 31 147-58
- A-5507 Moreau JP, Eck CR, McCabe J, Skinner S:** Absorption, distribution et elimination de l'extrait marquée de feuilles de Ginkgo biloba chez le rat.; *Presse Med* 1986 15 31 1458-61
- A-5509 Vale S:** Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba[letter] [see comments]; *Lancet* 1998 352 9121 36
- A-5624 Winther K, Randlov C, Rein E, Mehlsen J:** Effects of Ginkgo biloba extract on cognitive function and blood pressure in elderly subjects; *Current Therapeutic Research* 1998 59 12 881-888
- A-5741 Maurer K, Ihl R, Dierks T, Frolich L:** Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type.; *J Psychiatr Res* 1997 31 645-55
- A-5789 WINTHER K:** En dobbeltblind, randomiseret, placebo-kontrolleret fase IV overkrydset interaktionsunders; Unpublished research report 1999 1-13
- B-5871 van Dongen M:** Efficacy of Ginkgo biloba in dementia and cognitive decline; Maastricht: Doctoral thesis 1999 1-192
- A-5873 Hopfenmuller W:** Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit eines Ginkgobiloba-Spezialextraktes. Meta-Analyse von 11 klinischen Stu; *Arzneimittelforschung* 1994 44 1005-13
- A-6688 Engelsen J, Nielsen JD, Winther K:** Effect of coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients.; *Thromb Haemost* 2002 87 1075-6.
- A-7075 Mantle D, Wilkins RM, Gok MA:** Comparison of antioxidant activity in commercial Ginkgo biloba preparations.; *J Altern Complement Med* 2003 625-9.
- A-7944 Zeng X, Liu M, Yang Y, Li Y, et al.:** Ginkgo biloba for acute ischaemic stroke.; *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 CD003691.
- A-8497 Mahadevan S, Park Y:** Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses.; *J Food Sci*. 2008 73 R14-9.
- A-9088 Biggs ML, Sorkin BC, Nahin RL, Kuller LH:** Ginkgo biloba and risk of cancer: secondary analysis of the Ginkgo Evaluation of the Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study; *Pharmacoevidemiol Drug Saf* 2010 19 694-8
- A-9395 Kennedy DO, Scholey AB, Drewery L, Marsh VR:** Electroencephalograph effects of single doses of Ginkgo biloba and Panax ginseng in healthy young vol; *Pharmacol Biochem Behav* 2003 75 701-9
- A-9396 Ude C, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M:** Ginkgo biloba extracts: a review of the pharmacokinetics of the active ingredients.; *Clin Pharmacokinet* 2013 52 727-49
- A-9397 Heinonen T, Gaus W:** Cross matching observations on toxicological and clinical data for the assessment of tolerability and; *Toxicology* 2015 327 95-115
- A-9398 Diamond BJ, Bailey MR:** Ginkgo biloba: indications, mechanisms, and safety.; *Psychiatr Clin North Am* 2013 36 73-83
- A-9399 Kellermann AJ, Kloft C:** Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic; *Pharmacotherapy* 2011 31 490-502
- A-9400 Commission E:** Ginkgo BilobaL., folium monograph;
- A-9401 European Medicines Agency:** Community herbal monograph on Ginkgo biloba L., folium; 2014
- A-9402 Nicolai SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH:** Ginkgo biloba for intermittent claudication.; *Cochrane Database Syst Rev* 2013 CD006888
- A-9403 Birks J, Grimley Evans J:** Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia.; *Cochrane Database Syst Rev* 2009 CD003120
- A-9404 Shi C, Liu J, Wu F, Yew DT:** Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: from action mechanisms to medical practice.; *Int J Mol Sci* 2010 11 107-23
- A-9405 Hilton MP, Zimmermann EF, Hunt WT:** Ginkgo biloba for tinnitus.; *Cochrane Database Syst Rev* 2013 CD003852
- A-9406 Zhang SJ, Xue ZY:** Effect of Western medicine therapy assisted by Ginkgo biloba tablet on vascular cognitive impairment; *Asian Pac J Trop Med* 2012 661-4
- A-9407 Santos RF, Galduroz JC, Barbieri A, Castiglioni ML:** Cognitive performance, SPECT, and blood viscosity in elderly non-demented people using Ginkgo biloba.; *Pharmacopsychiatry* 2003 36 127-33
- A-9408 Mashayekh A, Pham DL, Yousem DM, Dizon M:** Effects of Ginkgo biloba on cerebral blood flow assessed by quantitative MR perfusion imaging: a pilot; *Neuroradiology* 2011 53 185-91
- A-9409 Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G:** Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAg); *Lancet Neurol* 2012 11 10 851-9
- A-9410 Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G:** Treatment for mild cognitive impairment: systematic review.; *Br J Psychiatry* 2013 203 255-64
- A-9411 Evans JR:** Ginkgo biloba extract for age-related macular degeneration.; *Cochrane Database Syst Rev* 2013 CD001775
- A-10678 Brondino N, De Silvestri A, Re S, Lanati N:** A Systematic Review and Meta-Analysis of Ginkgo biloba in Neuropsychiatric Disorders: From Ancient Tradition to Modern-Day Medicine.; *Evid Based Complement Alternat Med* 2013 2013 915691
- A-10679 Hashiguchi M, Ohta Y, Shimizu M, Maruyama J:** Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia.; *J Pharm Health Care Sci* 2015 14
- A-10682 Zhang HF, Huang LB, Zhong YB, Zhou QH:** An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia.; *Front Aging Neurosci* 2016 276
- A-10683 Zuo W, Yan F, Zhang B, Li J:** Advances in the Studies of Ginkgo Biloba Leaves Extract on Aging-Related Diseases.; *Aging Dis* 2017 812-826
- A-10684 Mei N, Guo X, Ren Z, Kobayashi D:** Review of Ginkgo biloba-induced toxicity, from experimental studies to human case reports.; *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol* 2017 35 1-28
- A-10685 Bent S, Goldberg H, Padula A, Avins AL:** Spontaneous bleeding associated with Ginkgo biloba: a case report and systematic review of the literature.; *J Gen Intern Med* 2005 20 657-61
- A-10686 Mahmoudian-Sani MR, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Asadi-Samani M, Yang Q:** Ginkgo biloba in the treatment of tinnitus: An updated literature review.; *Int Tinnitus J* 2017 21 58-62
- A-10688 IARC, International Agency for Research on Cancer:** Some Drugs and Herbal Products; IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2016 108 1-438
- A-10689 Barton DL, Burger K, Novotny PJ, Fitch TR:** The use of Ginkgo biloba for the prevention of chemotherapy-related cognitive dysfunction in women receiving adjuvant treatment for breast cancer.; *Support Care Cancer* 2013 21 1185-92
- A-10692 Strike SC, Carlisle A, Gibson EL, Dyal SC:** A High Omega-3 Fatty Acid Multi-nutrient Supplement Benefits Cognition and Mobility in Older Women: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study.; *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016 71 236-42
- A-10694 Horsch S, Walther C:** Ginkgo biloba special extract EGb 761 in the treatment of peripheral arterial occlusive disease.; *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004 42 63-72

A-10697 Park Y, Woo SH, Seo SK, Kim H:
Ginkgetin induces cell death in breast cancer cells via downregulation of the estrogen receptor.; *Oncol Lett* 2017 14 5027-5033

A-10698 Vardy J, Dhillon HM, Clarke SJ, Olesen I: Investigation of herb-drug interactions with ginkgo biloba in women receiving hormonal treatment for early breast cancer.; *Springerplus* 2013 126

A-10707 Oh S-M & Chung K-H. Estrogenic activities of Ginkgo biloba extracts. *Life Sciences*; 2004, 74: 1325-1335

BIOACTIVO CARDIO

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Cardio

2. COMPOSIÇÃO

As cápsulas contêm ômega-3 na forma de ácidos gordos livres provenientes de óleo de peixe, vitamina B12 e ácido fólico.

Óleo de peixe	500 mg
Conteúdo em EPA	185 mg
Conteúdo em DHA	115 mg
Vitamina B12	1 µg
Ácido fólico	100 µg

3. APRESENTAÇÃO

60 cápsulas de gelatina mole.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Áreas de investigação

- Doença cardiovascular
- Triglicéridos séricos elevados
- Afecções do tubo neural
- Homocisteína plasmática elevada
- Gravidez
- Artrite reumatóide e inflamação
- Desconforto menstrual

4.2 Recomendação

1 a 4 cápsulas por dia, dependendo do consumo de peixes gordos. Geralmente, são utilizadas nos estudos clínicos doses equivalentes a 3 a 10 cápsulas de BioActivo Cardio.

Estima-se que há 200 anos, a razão entre ácidos gordos ômega-3 e ôme-



ga-6 nas dietas normais era 1:1-2 e nos dias de hoje a razão é de 1:10-40. O aumento acentuado na incidência de diversas doenças designadas doenças da civilização – hipertensão, aterosclerose e diabetes – pode dever-se a esta alteração [A-6108, A-6731].

VRN

Óleo de peixe: A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que 1 a 2% da energia devem ser fornecidos por ácidos gordos ômega-3 e recomenda uma razão de ômega-3:ômega-6 de 1:2,5-8 [B-6929].

Ácido fólico: Adultos: 400 µg/dia de equivalentes de folatos da dieta (DFE*); grávidas e mães em aleitamento: 600 µg/dia e 500 µg/dia de DFE, respectivamente.

*1 µg DFE = 0,6 µg de ácido fólico de suplementos administrados à refeição ou 0,5 µg de ácido fólico administrados com o estômago vazio [B-6107].

Vitamina B12: Adultos: 2,4 µg/dia; grávidas e mães em aleitamento: 2,6 µg/dia e 2,8 µg/dia, respectivamente. Aconselha-se que as pessoas com mais de 50 anos recebam vitamina B12 de suplementos, pois podem não ter capacidade de absorver eficazmente a vitamina B12 dos alimentos [B-6105].

4.3 Contra-indicações

Nenhuma conhecida.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Cirurgia: o óleo de peixe pode aumentar o tempo de hemorragia [A-6731] (ver também a tabela 1).

Anemia perniciosa (deficiência em vitamina B12): o ácido fólico pode mascarar os sintomas da anemia perniciosa [B-6105]. Doses baixas de ácido fólico (200 a 400 µg/dia) não mascaram a deficiência em vitamina [B-6946].

Epilepsia: o ácido fólico em doses elevadas deve ser administrado em doentes epiléticos tratados com outros medicamentos apenas depois da consulta do médico especialista, uma vez que o ácido fólico pode interagir com a medicação anticonvulsivante [B-6105, B-5535, A-2283]. As doses orais de ácido fólico podem aumentar a frequência de ataques nos doentes epiléticos (estudos não controlados) – não foi demonstrado em estudos controlados [B-5535, B-6105]. Ver também a secção 4.5.

Arritmia e ICD: o óleo de peixe parece exercer um efeito anti-arritmico (ver secção 5.1), contudo, um estudo publicado no JAMA (Junho 2005) de-

monstrou que o óleo de peixe pode ser pró-arritmico em doentes com arritmia ventricular e implante de cardioversores desfibriladores (ICD) [A-7435]. A administração de suplementos com óleo de peixe não está recomendada em doentes com arritmia ventricular e ICD.

Angina de peito estável: O estudo de Burr et al. 2003, também conhecido como DART II, demonstrou um aumento do risco de morte cardíaca em doentes com angina de peito estável [A-7437].

4.5 Interações

Óleo de peixe

Anticoagulantes: o óleo de peixe pode aumentar o seu efeito [B-6731].

Ácido fólico

AINEs: doses elevadas de AINEs (3,900 mg/dia) podem desenvolver actividade antifolato [B-6105].

Anticonvulsivantes: os anticonvulsivantes podem inibir a absorção do folato [B-6105]. Doses muito elevadas de ácido fólico na sua forma oxidada (PGA) podem ser tóxicas para o sistema nervoso; podem inverter os efeitos anti-epilépticos do fenobarbital, fenitoína e primidona; e provocar ataques em doentes sob efeito de terapêutica anticonvulsivante [B-5535].

Metotrexato (medicamento para a artrite reumatóide): recomenda-se do-

ses extra de ácido fólico (1 mg/dia) devido à possível deficiência em folato e porque se demonstrou que o ácido fólico reduz os efeitos indesejáveis deste medicamento [B-6105].

Medicamentos com actividade anti-folato: as seguintes substâncias podem reduzir a actividade do folato: pirietamina, trimetoprim, triantereno, trimetrexato, sulfassalazina [B-6105].

Zinco: doses muito elevadas de ácido fólico podem ter um efeito negativo na absorção/estado do zinco, embora os estudos recentes indiquem que a administração de ácido fólico não altera o estado do zinco [B-6801, B-5535].

Fibra dietética do farelo de trigo: a fibra do farelo de trigo pode diminuir a biodisponibilidade de determinadas formas de folato em certas situações. Parece que muitas outras formas de fibra dietética não apresentam o mesmo efeito [B-6105].

Etanol: o álcool pode prejudicar a absorção do folato e aumentar a sua excreção [B-6105].

4.6 Gravidez e aleitamento

BioActivo Cardio pode ser administrado a grávidas e mães em período de aleitamento.

A quantidade máxima ingerida tolerável (UL) do ácido fólico é 1 mg/dia em

suplementos, i.e. em adição ao folato dos alimentos [B-6105].

Alguns países e a Organização Mundial de Saúde recomendam a administração de suplementos de ácido fólico em mulheres em idade fértil, de modo a reduzir o risco de defeitos do tubo neural [B-5535, A-6746]. O ácido fólico é particularmente importante durante as 3 primeiras semanas de gravidez, uma vez que o tubo neural é formado e fechado neste período [A-6667]. O ácido fólico também demonstrou reduzir o risco de baixo peso à nascença [A-6347]. A administração de suplementos de óleos de peixe demonstrou o aumento do peso à nascença, o prolongamento da duração da gravidez [A-1406, A-1407, A-1886] e o aumento da inteligência da criança aos 4 anos de idade [A-6924].

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se espera que BioActivo Cardio altere a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

- Distúrbios gastrointestinais
- Hemorragia clínica
- Sabor a peixe (minimizado se as cápsulas forem tomadas à refeição)
- Agravamento da glicemia
- Aumento do colesterol LDL
- (Para mais informação, veja a tabela 1 e a secção 4.9)

Tabela 1: Risco de efeitos indesejáveis após ingestão de ácidos gordos ómega-3

Dose diária de ácidos gordos ómega-3	Distúrbios gastrointestinais	Hemorragia clínica	Sabor a peixe	Agravamento da glicemia	Aumento do colesterol LDL
Até 1 g	Muito baixo	Muito baixo	Baixo	Muito baixo	Muito baixo
1 a 3 g	Moderado	Muito baixo	Moderado	Baixo	Moderado
> 3 g	Moderado	Baixo	Provável	Moderado	Provável

^a Normalmente, apenas em doentes com alteração da tolerância à glucose e diabetes.

^b Normalmente, apenas em doentes com hipertrigliceridemia [A-6731].

4.9 Segurança

Óleo de peixe

De acordo com a FDA (Food and Drug Administration, EUA), a administração de ácidos gordos ómega-3 marinhos até 3 g/dia são geralmente considerados seguros (GRAS - Gene-

rally Recognized As Safe). Esta decisão considera o controlo da glicemia em doentes diabéticos, a predisposição para hemorragia e os efeitos no colesterol LDL [A-6731] (ver tabela 1). Doses muito elevadas (13-15 g/dia) de ácidos gordos ómega-3 são consumidos há

mais de 1000 anos na Gronelândia [A-6108, A-6731].

Vitaminas A e D

Estas vitaminas foram removidas, pelo que não há risco de sobredosagem.

Metais pesados, valor de peróxido

Investigações realizadas pelas autoridades dinamarquesas demonstram que existem níveis muito baixos (abaixo do limite de detecção) de metilmercúrio nos óleos de peixe no mercado dinamarquês [A-6721]. BioActivo Cardio apresenta um conteúdo baixo em metais pesados e um valor de peróxido baixo. Foi adicionada vitamina E (alfa-tocoferol) ao óleo de peixe para prevenir a oxidação das ligações duplas dos ácidos gordos.

O conteúdo elevado em mercúrio no peixe pode atenuar o efeito cardiovascular protector do consumo de peixe. Alguns peixes (por exemplo, tubarão, peixe espada, cavala, peixe paleta, atum, halabote, lúcio, perca, lúcio-perca, escolar preto, raia) possuem um elevado conteúdo em mercúrio e não são recomendados, ou são recomendados em pequenas quantidades, a grávidas e mães em aleitamento e crianças [A-6210, A-6721, A-6731].

PCB e dioxinas

Investigações na Noruega e Dinamarca demonstraram que 100 g de salmão (que fornece 3 g de ómega-3) contém aproximadamente 20 vezes mais PCBs e dioxinas do que 9 cápsulas de BioActivo Cardio (fornecendo 3 g de ómega-3). De acordo com a investigação norueguesa, um indivíduo com 60kg pode tomar 826 cápsulas de BioActivo Cardio ou comer 500 g de salmão por semana antes de atingir doses (máximas) toleráveis de PCB e dioxinas. As autoridades dinamarquesas consideraram tolerável uma administração correspondente a 165-661 cápsulas de BioActivo Cardio ou 100-400 g de salmão por semana para um indivíduo de 60 kg [A-6721].

Ácido fólico e vitamina B12

De acordo com as quantidades máximas ingeridas toleráveis do Instituto de Medicina (Institute of Medicine's Tolerable Upper Intake Levels (ULs)), o ácido fólico é seguro em doses de 1 mg/dia de suplementos (excluindo o folato da alimentação). O ácido fólico é considerado não tóxico. A razão principal de tão baixa dose relativa do ácido fólico deve-se à sua capacidade de mascarar a deficiência em vitamina B12 [B-3855, B-6105]. BioActivo Cardio contém vitamina B12 que ajuda

a assegurar um estado adequado de vitamina B12. A FDA não determinou qualquer UL para a vitamina B12, cuja toxicidade é muito baixa [B-6105].

4.10 Sugestão de associações

BioActivo Alho e BioActivo Arroz Vermelho

A administração conjunta de alho e óleos de peixe tem um efeito benéfico na concentração sérica de lípidos e lipoproteínas, pelo efeito combinado de diminuição das concentrações de colesterol total, colesterol LDL e de triacilglicerol e diminuição da razão colesterol total/HDL e da razão colesterol LDL/HDL [A-3873]. Consulte também as características de BioActivo Alho e BioActivo Arroz Vermelho.

BioActivo Selénio + Zinco

A administração de elevadas doses de ácidos gordos polinsaturados (por ex, ácidos gordos ómega-3) pode aumentar a necessidade de protecção antioxidante. Estudos sugerem que sobretudo a vitamina E e o selénio podem ser importantes [A-6054, A-6400].

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Óleo de peixe

Os ómega-3 desempenham uma função importante nos lípidos estruturais de membrana, especialmente no tecido nervoso e na retina. Os ómega-3 estão incorporados nas membranas fosfolipídicas, competindo com outros ácidos gordos, e onde possuem efeitos nos eicosanoides. O EPA (ácido eicosapentanoico) é conhecido por estimular eicosanoides biologicamente menos activos do que o ácido araquidónico. Uma dieta ocidental típica origina uma predominância de ácido araquidónico como precursor dos eicosanoides. Tal leva a uma resposta invulgarmente exagerada, por exemplo, na resposta inflamatória [A-3775, A-3776, B-5963, A-6169].

Doença cardiovascular

Diversos estudos indicam que os ácidos gordos ómega-3 possuem um efeito anti-arritmico/anti-fibrilador

(função alterada do canal iónico de membrana: principalmente Na⁺ e Ca²⁺) e uma acção antitrombótica por inibição da síntese de tromboxano A2 a partir de ácido araquidónico nas plaquetas. Esta prostaglandina provoca agregação plaquetária e vasoconstricção. Consequentemente, o óleo de peixe aumenta o tempo de hemorragia [A-2768, A-6108, A-6169, A-6634, A-6721]. Também foi reportado que o óleo de peixe possui efeitos anti-ateroscleróticos e anti-inflamatórios, diminui os triglicéridos, os níveis de VLDL e fibrinogénio, inibe as citocinas e a expressão genética de moléculas de adesão e melhora a compliance arterial e função endotelial [A-6169, A-6634, A-6731]. Acredita-se que a acção hipotrigliceridémica do óleo de peixe nos humanos se deve principalmente à redução da síntese hepática de triglicéridos e, portanto, à diminuição da secreção de lipoproteínas ricas em triglicéridos pelo fígado para a circulação, mais do que uma depuração aumentada de VLDL [A-6170] (Ver também a secção 4.4).

Ácido fólico e vitamina B12

O ácido fólico é essencial para a divisão celular e a homeostase devido à função indispensável das coenzimas do folato na síntese dos ácidos nucleicos, regeneração da metionina e na conversão, oxidação e redução das unidades de carbono necessárias ao metabolismo e regulação normais [A-6202]. A vitamina B12 é importante para o estado e funções hematológicas como coenzima na reacção de transferência metílica que converte a homocisteína em metionina e na reacção que converte a L-metilmalonil Co-A em succinil-CoA [B-6105].

Doença cardiovascular

O mecanismo pelo qual a homocisteína elevada pode aumentar o risco de desenvolvimento de doença vascular não é claro, no entanto foram propostas várias hipóteses [A-6202, B-6105]. O ácido fólico e a vitamina B12 actuam na metilação da homocisteína, a vitamina B6 e o ácido fólico actuam na aquisição (e redução a grupos metilo) das unidades de carbono da serina, e a vitamina B6 está envolvida no catabolismo da homocisteína [A-6202].

O ácido fólico reduz a homocisteína sanguínea em aproximadamente 25% [A-5727, A-6734, A-6735], sendo as doses elevadas mais eficazes [A-6838].

Defeitos do tubo neural (DTNs)

O mecanismo exacto pelo qual o ácido fólico reduz o risco de DTNs não é conhecido. Pode superar uma deficiência metabólica na produção de proteínas ou na síntese de ADN aquando da formação e fecho do tubo neural. A falta de folato provoca a diminuição da síntese de ARN e ADN, resultando na diminuição da proliferação celular e diminuição da síntese de proteínas e mielina. A síntese de mielina é necessária à formação do tubo neural. Outras hipóteses também são sugeridas [B-6105, B-3855].

5.2 Propriedades farmacocinéticas Óleo de peixe

O óleo de peixe está normalmente disponível na forma de triglicéridos, que devem ser degradados pela enzima lipase antes dos seus ácidos gordos essenciais serem libertados e absorvidos. BioActivo Cardio constitui uma formulação especial de óleo de peixe que contém ácidos gordos livres e não triglicéridos. A ingestão de ácidos gordos livres do BioActivo Cardio não está dependente da acção enzimática da lipase. Sabe-se que os ácidos gordos livres são absorvidos 1,6 vezes melhor que os triglicéridos e 5 vezes melhor que os derivados éster dos triglicéridos [A-803, A-5218].

Ácido fólico

O ácido fólico do BioActivo Cardio apresenta-se na forma monoglutamato de folato, que é a forma de folato mais rapidamente absorvida [B-6105]. O ácido fólico dos suplementos alimentares (quando tomados à refeição) é absorvido aproximadamente 1,7 vezes melhor que o folato dos alimentos [A-5253, B-6105]. O ácido fólico tem uma biodisponibilidade de 85% enquanto o folato dos alimentos tem cerca de 50% [B-6105]. O folato dos alimentos é instável e uma parte é perdida durante a preparação dos alimentos [B-3677].

Vitamina B12

A fracção e a dose oral de vitamina B12 que é absorvida diminui à medida que a dose aumenta, embora a quantidade absoluta absorvida aumente com o au-

mento da administração. São retidos aproximadamente 50% de uma dose de 1 µg, 20% de uma dose de 5 µg e apenas 5% de uma dose de 25 µg. A vitamina B12 livre é melhor absorvida do que a vitamina B12 dos alimentos [B-6105]. Aconselha-se que os indivíduos com mais de 50 anos recebam vitamina B12 de suplementos, uma vez que podem não ter capacidade de absorver eficazmente a vitamina B12 dos alimentos [B-6105].

6. INFORMAÇÃO SOBRE O PRODUTO

6.1 Informação geral

O óleo de peixe é obtido através de cavala, anchovas, sardinhas e arenque pescados na costa do Peru.

Fundamento

Investigações na Dinamarca mostraram que aproximadamente 50% da população se alimenta de pouco ou nenhum peixe [B-3030]. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que 1 a 2% da energia devem ser fornecidos por ácidos gordos ómega-3 e recomenda uma razão de ómega-3:ómega-6 de 1:2,5-8 [B-6929]. Estima-se que há 200 anos, a razão entre ácidos gordos ómega-3:ómega-6 nas dietas normais era 1:1-2 e nos dias de hoje a razão é de 1:10-40. O aumento acentuado na incidência de diversas doenças designadas da civilização – hipertensão, aterosclerose e diabetes – pode dever-se a esta alteração [A-6108, A-6731].

A adição de vitamina B12 e ácido fólico ao óleo de peixe concede uma nova dimensão aos efeitos benéficos bem estabelecidos dos suplementos de óleo de peixe.

Sabe-se que o óleo de peixe + vitamina B12 é melhor do que o óleo de peixe isolado ou óleo de foca na redução das dores menstruais em mulheres jovens [A-5722].

O ácido fólico e a vitamina B12 são capazes de reduzir o conteúdo sanguíneo em homocisteína, um factor de risco no desenvolvimento da doença cardiovascular [A-6734, A-6735]. Demonstrou-se que a combinação

de vitamina B12 e ácido fólico como suplemento alimentar é significativamente mais eficaz que o ácido fólico isolado na redução do nível sanguíneo de homocisteína [A-5341, A-6592].

Foi demonstrado que o ácido fólico reduz a incidência de defeitos do tubo neural [A-3025, B-3855, A-6746].

A deficiência em vitamina B12 é comum nos idosos, particularmente nos que moram em instituições [B-5535]. Cerca de 10-30% dos idosos podem não ter capacidade de absorver eficazmente a vitamina B12 natural dos alimentos. Recomenda-se que todos os indivíduos com mais de 50 recebam vitamina B12 adicional de um suplemento [B-6105].

Óleo de peixe vs Óleo de linhaça

Demonstrou-se que os óleos vegetais ricos em ácido alfa-linoleico (ómega-3) possuem efeitos benéficos na doença cardiovascular, embora os dados não sejam tão convincentes como os do óleo de peixe [B-6929, A-6731]. Tal pode dever-se ao facto de apenas uma pequena proporção (0,2-15%) do ácido alfa-linoleico ser convertido em EPA e DHA. Pensa-se que alguns dos efeitos benéficos do óleo de peixe intervêm através da acção do EPA nos eicosanoides [A-6731].

6.2 Investigação

Na revisão do texto seguinte, o leitor deve estar consciente de que os resultados de investigação apresentados são geralmente atingidos com doses mais elevadas de óleo de peixe do que as doses recomendadas na embalagem de BioActivo Cardio. A recomendação das doses em ácidos gordos ómega-3 em diferentes indicações pode encontrar-se nos artigos/estudos científicos [por exemplo A-5722, A-6108, A-6731]. A tabela 2 mostra um sumário de algumas destas indicações.

Tabela 2: Doses diárias recomendadas de ômega-3

Mortalidade cardíaca e por outras causas	0,5 – 4 g
Diabetes (redução da angiopatia)	1 – 2 g
Triglicéridos elevados	1 – 4 g
Hipertensão	3 – 4 g
Nefropatia IgA	12 g
Desconforto menstrual	1,7 g
Prematuridade	2,7 g
Artrite Reumatóide, anti-inflamatório	2,6 – 6 g
Colite ulcerosa	5,4 g

Baseado nas recomendações dos artigos científicos [A-5722, A-6108, A-6731]

Doença cardiovascular e óleo de peixe

De acordo com a OMS, existe evidência de que o óleo de peixe pode diminuir o risco de doença cardiovascular [B-6929]. O efeito do peixe ou do óleo de peixe tem aproximadamente 50% de redução na morte cardiovascular, etc. [A-6108, A-6731, A-6916, A-6851]. De acordo com os resultados do estudo GISSI (ver abaixo), a administração de suplementos de óleo de peixe pode poupar a vida a 5,7 indivíduos por cada 1000 tratados por ano. Para comparação, estima-se que as estatinas poupem 5 indivíduos por cada 1000 tratados por ano [A-6921].

Diversas revisões de estudos epidemiológicos e ensaios de intervenção concluíram que o consumo de óleo de peixe pode ter um efeito protector no desenvolvimento de doença coronária [A-5211, A-5436, A-6731]. Adicionalmente, existem razões para acreditar que o óleo de peixe pode ser benéfico no combate da doença isquémica e pode proteger do desenvolvimento de arritmia cardíaca, morte cardíaca súbita [A-5211, A-6108, A-6634, A-6731] e placas ateroscleróticas [A-6731, A-6770]. O estudo Physicians' Health Study demonstrou que o risco de morte súbita foi reduzido em 81% quando os homens no mais alto grau de administração de ômega-3 foram

comparados com os homens no mais baixo grau [A-6677]. Uma análise Cochrane de 2004 questiona o efeito do óleo de peixe (ver abaixo). Embora a análise Cochrane tenha questionado o efeito do óleo de peixe, um novo artigo dinamarquês recomenda o peixe ou o óleo de peixe em doentes cardíacos com doença isquémica [A-7438]. Uma revisão sistemática de 2005 conclui que as estatinas e os ácidos gordos ômega-3 são as intervenções mais favoráveis de diminuição de lípidos, reduzindo os riscos de mortalidade cardíaca e global (ver abaixo) [A-7506].

Estudo de Intervenção GISSI

Num estudo de intervenção de 3 anos e meio, controlado e aleatorizado, envolvendo 11 500 doentes italianos que sofriam de enfarte do miocárdio agudo recente, foi demonstrada uma redução significativa do risco de 10% nos parâmetros de avaliação final do estudo (mortalidade total, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral) nos doentes a tomar óleo de peixe (866 mg de ômega-3 por dia). A diminuição do risco foi atribuída à redução da mortalidade total e redução da mortalidade cardiovascular de 20 e 30%, respectivamente [A-5401]. Novas análises dos resultados do estudo demonstraram que o efeito protector surgiu precocemente (após 3 meses) e explica-se principalmente pela diminuição da morte súbita, que está reduzida em 45% nos doentes a tomar óleo de peixe [A-6634].

Análise de Cochrane 2004

A conclusão de Hooper et al. foi "Não é claro que as gorduras ômega-3 da dieta ou de suplementos alterem a mortalidade total, eventos cardiovasculares combinados ou cancro em indivíduos com, ou em risco de, doença cardiovascular ou na população em geral. Não existe evidência de que se deve recomendar a interrupção da ingestão de fontes ricas em gorduras ômega-3, mas são necessários ensaios de elevada qualidade adicionais para confirmar indicações do efeito protector das gorduras ômega-3 na saúde cardiovascular. Não existe uma clara evidência de que as gorduras ômega-3 possuam uma eficácia diferente consoante as fontes, de peixe ou plantas, dieta ou suplementos, dose ou presença de placebo" [B-7283]. A conclusão da análise

Cochrane difere das recomendações, por exemplo, da OMS e da Associação Americana do Coração e outras meta-análises ou revisões sistemáticas, devido principalmente a um estudo recente (o estudo DART II).

Revisão sistemática 2005

Uma revisão sistemática de 2005 demonstrou que, comparada com os grupos controlo, a razão do risco para a mortalidade global era 0,87 para as estatinas e 0,77 para os ômega-3. Foram também investigados outros tratamentos, mas concluiu-se que as estatinas e os ácidos gordos Ω -3 são a intervenção mais favorável na diminuição dos lípidos com riscos reduzidos de mortalidade global e cardiovascular [A-7506].

Doença cardiovascular e ácido fólico/vitamina B12

Ellis (2003) estimou que cerca de 350 000 mortes podiam ter sido prevenidas, na última década no Reino Unido, se a população tivesse recebido um suplemento de ácido fólico [A-6844]. A combinação de ácido fólico e vitamina B12 demonstrou, numa meta-análise de 12 estudos, a redução da concentração sanguínea de homocisteína numa média de 32% [A-5727]. A redução da homocisteína é provavelmente mais eficaz com ácido fólico e vitamina B12 do que com ácido fólico isolado [A-5341, A-6592].

Outra meta-análise, incluindo resultados de 30 estudos prospectivos e retrospectivos, demonstrou que a redução de 25% do nível sanguíneo de homocisteína normal (cerca de 3 mmol/L ou 0,41 mg/L) está associada a uma diminuição de 11% do risco de doença isquémica e de 19% do risco de acidente vascular cerebral [A-6734]. Uma terceira meta-análise, incluindo 92 estudos, demonstrou que a diminuição das concentrações de homocisteína em 3 mmol/L (conseguido por aumento da ingestão de ácido fólico) reduz o risco de doença isquémica em 16%, de trombose venosa profunda em 25%, e de acidente vascular cerebral em 24%. A diminuição da homocisteína sérica reduziu o risco num ensaio controlado e aleatorizado de doentes com doença cardíaca e em doentes com homocistinúria [A-6735].

Swiss Heart Study

Neste estudo, aleatorizado e controlado, 553 doentes com angioplastia de pelo menos 1 estenose coronária receberam ácido fólico (1 mg/dia), vitamina B12 (400 µg/dia) e vitamina B6 (10 mg/dia), ou placebo por 6 meses. O parâmetro de avaliação final composto (morte, enfarte do miocárdio não fatal, repetição necessária da revascularização) foi significativamente menor ao fim de 1 ano nos doentes a receber terapêutica para redução da homocisteína (Risco Relativo (RR) = 0,68), devido principalmente à redução da taxa da revascularização da lesão-alvo (RR = 0,62). Concluiu-se que a “terapêutica para redução da homocisteína com ácido fólico, vitamina B12 e vitamina B6 diminui significativamente a incidência de efeitos indesejáveis major após intervenção coronária percutânea” [A-6700].

Triglicéridos séricos elevados

O efeito hipotrigliceridémico dos ácidos gordos ómega-3 está bem estabelecido. Numa revisão dos estudos em humanos, foi referido que aproximadamente 4 g/dia de óleo de peixe diminui a concentração sérica de triglicéridos em 25-30%, com aumento do colesterol LDL de 5-10% e do colesterol HDL de 1-3% [A-6731]. A menor quantidade de ómega-3 para baixar significativamente os triglicéridos séricos parece ser aprox. 1 g/dia, como fornecido numa dieta à base de peixe. A utilização de óleo de peixe que fornece tão pouco como 0,21 g de EPA e 0,12 g de DHA diariamente baixou os triglicéridos séricos em hiperlipidémicos [A-6170]. Existe uma relação dose-resposta entre a ingestão de ómega-3 e o efeito de diminuição dos triglicéridos. A trigliceridemia pós-prandial é particularmente sensível ao consumo crónico de ómega-3, com a ingestão de pequenas quantidades (<2 g/dia) a produzir reduções significativas. Tanto o EPA como o DHA parecem possuir propriedades de redução dos triglicéridos [A-6731].

Defeitos do tubo neural (DTNs)

Wald estimou que 100 000 casos de gravidez com defeitos do tubo neural podiam ser prevenidas todos os anos, se a farinha fosse enriquecida com ácido fólico a nível mundial [A-6844]. Vários países, e a Organização

Mundial de Saúde, recomendam que as mulheres em idade fértil tomem suplementos de ácido fólico (0,4 mg/dia e 5 mg se a mulher teve um bebé com DTN), de modo a reduzir o risco de defeitos do tubo neural [B-5535, B-3855, A-6746]. Os EUA e o Canadá adicionaram ácido fólico à farinha para fornecer uma estimativa de 0,1-0,2 mg/dia [A-6746, A-6748]. A incidência das formas mais comuns de DTNs varia mundialmente desde menos de 1 a aproximadamente 9 por cada 1000 nascimentos, com maior incidência no Reino Unido e na Irlanda [B-6105]. A ingestão de ácido fólico é particularmente importante durante os 3 primeiros meses de gravidez, uma vez que o tubo neural se forma e fecha neste período [A-6667].

Wald et al. (2001) avaliaram a eficácia do ácido fólico e concluíram que um aumento na ingestão de aprox. 0,2 mg/dia pode reduzir os DTNs em cerca de 20%. Um aumento de 0,4 mg/dia reduz o risco em cerca de 36%, 1 mg/dia em aprox. 57%, enquanto um comprimido de 5 mg diariamente reduz o risco em cerca de 85% [A-6746]. Wald et al. concluíram que os níveis adicionados de ácido fólico e a dose diária recomendada dos suplementos de ácido fólico de 0,4 mg são baixos, e que mais defeitos do tubo neural podiam ser prevenidos se as doses fossem aumentadas. A adição não substitui a necessidade de tomar um suplemento (comprimidos). Mulheres que planeiem engravidar devem tomar 5 mg de ácido fólico suplementar diariamente, em vez da dose de 0,4 mg actualmente recomendada. Não são conhecidos, nem se suspeita, de quaisquer efeitos indesejáveis do ácido fólico na dose proposta de 5 mg diários (mascarar a deficiência em vitamina B12 não é actualmente um efeito indesejável do ácido fólico). O ácido fólico não tem contra-indicações, embora as mulheres com epilepsia devam monitorizar o seu tratamento anticonvulsivante [A-6746].

Artrite reumatóide

Um workshop de peritos concluiu que o consumo de ácidos gordos ómega-3 polinsaturados pode melhorar os sintomas da artrite reumatóide [A-5408]. Diversas revisões e meta-análises também concluíram que o

consumo de óleo de peixe pode levar a uma melhoria moderada dos sintomas da artrite reumatóide [A-3778, A-4231, A-4699, A-5440, A-6108, A-6169, A-6923]. Num estudo controlado e aleatorizado, indivíduos belgas receberam 6 g de óleo de peixe (2,6 g de ómega-3) diariamente durante 12 meses. Foram demonstradas melhorias clínicas significativas, bem como uma redução significativa na quantidade de medicamentos necessários aos doentes com artrite reumatóide [A-4231].

Dores menstruais

Diversos estudos demonstraram que o óleo de peixe pode reduzir a gravidade das dores menstruais (dismenorreia) [A-3347, A-5203]. Este efeito mostrou ser maior quando vitamina B12 é associada ao óleo de peixe [A-5722]. Ver também as secções 6.3 e 7.1.

Cancro

Óleo de peixe

Estudos epidemiológicos sugerem que o aumento da ingestão de peixe ou de óleo de peixe está associado a uma diminuição do risco de diversas formas de cancro, particularmente as relacionadas com o sistema digestivo [A-6356]. A incidência do cancro da próstata foi 2 a 3 vezes menor em homens que consomem quantidades moderadas a elevadas de peixe quando comparados com os que não consomem peixe [A-6457].

Ácido fólico

O ácido fólico pode reduzir a incidência de determinados tipos de cancro, embora tal ainda não esteja comprovado. Os resultados mais promissores são referidos no cancro colorrectal, do pulmão, do esófago e do estômago e na leucemia linfoblástica infantil [B-6105, A-5910, B-6573, A-6667].

Doença de Chron/Colite ulcerosa

Foi demonstrada uma melhoria clínica e uma redução na quantidade necessária de medicamentos em doentes com doenças inflamatórias, doença de Chron e colite ulcerosa, a receber suplementos de óleo de peixe [A-3987, A-5438, A-5443, A-6108, A-6917, A-6928]. Embora os estudos comparativos sugiram que o medicamento, sulfasalazina, é superior ao óleo de peixe no tratamento dos doentes com colite ulcerosa activa ligeira a mode-

rada [A-6922], o óleo de peixe pode ser um importante adjuvante.

Outros efeitos

O efeito do óleo de peixe na fibrose quística [A-6920] e outras situações inflamatórias, tais como psoríase, dermatite atópica e nefrite lúpica não é ainda claro [A-595, A-596, A-597, A-5440, A-6927]. Embora os resultados sejam limitados, alguns estudos sugerem que o óleo de peixe pode desempenhar uma função importante na prevenção e/ou tratamento da demência [A-6915], degeneração macular relacionada com a idade [A-6925], esclerose múltipla [A-6355, A-6920, A-6928], depressão [A-6766], esquizofrenia [A-6919], fibrose quística, enxaquecas, dislexia, distúrbio de falta de concentração, dispraxia [A-6601, A-5230, A-4730] e doenças auto-imunes como o lúpus e a nefropatia [A-6169, A-6928].

6.3 Investigação específica do produto

Triglicéridos

Um estudo finlandês demonstrou que o nível sanguíneo de triglicéridos diminui com o aumento do consumo de peixe e/ou um suplemento (BioActivo Cardio) contendo ácidos gordos ômega-3 EPA e DHA, ou consumir o ácido gordo DHA isolado. Foi demonstrada a melhoria do nível de colesterol HDL2, com o maior efeito atribuído ao ácido gordo DHA [A-3642].

Dores menstruais

Num estudo duplamente cego, aleatorizado e controlado com placebo, com 86 mulheres dinamarquesas saudáveis que sofriam de complicações menstruais, a associação de ômega-3 e vitamina B12 (5 BioActivo Cardio por dia) aliviou as dores menstruais e reduziu a frequência e gravidade dos sintomas, tais como náuseas, dores de cabeça, tonturas, distúrbios gastrointestinais e irritabilidade. A suplementação com ômega-3 e vitamina B12 em associação demonstrou ser consideravelmente mais eficaz do que o óleo de peixe isolado [A-5722].

Pancreatite aguda

Num estudo aleatorizado, controlado com placebo, com 28 indivíduos húngaros apresentando pancreatite aguda, a adição de 3,3 g diárias de

ácidos gordos poliinsaturados ômega-3 (BioActivo Cardio) durante 5 a 7 dias a uma fórmula entérica isocalórica estandardizada resultou numa diminuição significativa da duração da alimentação jejunal e do tempo de internamento [A-7511].

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Double-blinded, mono-preparation trials

A-4437 Vidgren HM; Ågren JJ; Schwab U; Rissanen T; Hanninen O; Uusitupa M: *Incorporation of n-3 fatty acids into plasma lipid fractions, and erythrocyte membranes and platelets during dietary supplementation with fish, fish oil, and docosahexaenoic acid-rich oil among healthy young men.*

Lipids: 32:7:697-705 (1997)

The effects of n-3 fatty acid supplementation in the form of fresh fish, fish oil, and docosahexaenoic acid (DHA) oil on the fatty acid composition of plasma lipid fractions, and platelets and erythrocyte membranes of young healthy male students were examined. Altogether 59 subjects (aged 19-32 yr, body mass index 16.8-31.3 kg/m²) were randomized into the following diet groups: (i) control group; (ii) fish diet group eating fish meals five times per week: 0.38 ± 0.04 g eicosapentaenoic acid (EPA) and 0.67 ± 0.09 g DHA per day; (iii) DHA oil group taking algae-derived DHA oil capsules (1.68 g/d DHA in triglyceride form); and (iv) fish oil group (1.33 g EPA and 0.95 g DHA/d as free fatty acids) for 14 wk. The fatty acid composition of plasma lipids, platelets, and erythrocyte membranes was analyzed by gas chromatography. The subjects kept 4-d food records four times during the study to estimate the intake of nutrients. In the fish diet, in DHA oil, and in fish oil groups, the amounts of n-3 fatty acids increased and those of n-6 fatty acids decreased significantly in plasma lipid fractions and in platelets and erythrocyte membranes. A positive relationship was shown between the total n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) and EPA and DHA intake and the increase in total n-3 PUFA and EPA and DHA in all lipid fractions analyzed. DHA was preferentially incorporated into phospholipid (PL) and triglyceride (TG) and there was very little uptake in cholesterol ester (CE), while EPA was preferentially incorporated into PL and CE. The proportion of EPA in plasma lipids and platelets and erythrocyte membranes increased also by DHA supplementation, and the proportion of linoleic acid increased in platelets and erythrocyte membranes in the DHA oil group as well. These results suggest retroconversion of DHA to EPA and that DHA also interferes with linoleic acid metabolism.

A-3642 Ågren JJ; Hanninen O; Julkunen A; Fogelholm L; Vidgren H; Schwab U; Pynnönen O; Uusitupa M: *Fish diet, fish oil and docosahexaenoic acid rich oil lower fasting and postprandial plasma lipid levels: Eur J Clin Nutr: 50:765-771 (1996)*

Objective: The present study was carried out

to clarify the effects of fish diet, fish oil and docosahexaenoic acid (DHA) rich oil on fasting and postprandial lipid levels in healthy male students. Design: The study was a randomized single-blind study with a control and three study groups. Setting: The study was carried out in the Departments of Physiology and Clinical Nutrition of University of Kuopio. Subjects: Healthy male volunteers were recruited for the study from the university student population. Fifty-nine subjects entered and 55 completed the study. Interventions: For 15 weeks the subjects in the fish diet group ate 4.3 ± 0.5 fish containing meals per week and those in the fish oil and DHA-oil groups ate 4 g oil per day. Fish diet provided 0.38 ± 0.04 g eicosapentaenoic acid (EPA) and 0.67 ± 0.09 g DHA, fish oil 1.33 g EPA and 0.95 g DHA and DHA-oil (EPA-free) 1.68 g DHA per day. Results: Fasting plasma triglyceride levels decreased in all test groups in 14 weeks when compared to the control group (P < 0.05). Total plasma cholesterol levels did not change, but the HDL2/HDL3-cholesterol ratio increased in all test groups by over 50% (P < 0.05). The postprandial total and chylomicron triglyceride responses, measured as areas under the response curve, were lowered in 15 weeks by the fish diet and fish oil (P < 0.05), the same tendency (P < 0.1) being seen in DHA-oil group. Conclusions: These results show that both fasting and postprandial triglyceride concentrations can be decreased with moderate intakes of long-chain n-3 fatty acids either from a fish diet or fish oil and that also pure DHA has a hypotriglyceridemic effect. Sponsorship: This study was granted by the Ministry of Agriculture and Forestry and Academy of Finland and supported by Amica Restaurants (Helsinki, Finland), Martek Biosciences Corporation (Columbia, ML) and Pharma Nord ApS (Vejens, Denmark).

Double-blinded, multi-preparation trials

A-5723 Deutch B; Jørgensen EB; Hansen JC: *N-3 PUFA from fish-oil or seal-oil reduce atherogenic risk indicators in Danish women: Nutrition Research: 20:8:1065-1077 (2000)*

In a previous pilot study among healthy young Danes, intakes of 5 and 10 gram seal-oil per day significantly reduced serum triglycerides but did not significantly influence cholesterol, HDL or LDL. The aim of the present study was to test and compare this effect of seal-oil with intake of fish oil capsules in a controlled study. The study was designed as a double blind, placebo controlled clinical trial, in which 78 young women were given 5 capsules a day of either fish-oil, fish-oil with B12, seal-oil, or placebo consisting of "average" Danish fat, during a 3-4 months intervention period followed by an 8 weeks washout period. The participants answered questionnaires about dietary habits, other lifestyle factors and anthropometric parameters. The compliance was followed by blood and gluteal fat lipid profiles. After about three months of treatment, there were clear reductions in plasma triglycerides and atherogenic risk indices. In a paired sample t-test, the effects of fish-oil were significant p<0.05 and seal-oil borderline significant p=0.09. In addition, fish oil significantly reduced total serum-cholesterol. Multiple regression analysis showed that the reductions in TG and atherogenic risk index were strongly correlated to

concomitant increases of n-3/n-6 in gluteal fat, an association which was independent of the type of marine oil used. The results of this clinically controlled trial thus confirm the previous pilot study findings and suggest that dietary supplements with fish- or seal-oil, enriched with, or in combination with B12 vitamin can substantially reduce atherogenic risk indices and triglyceride levels in healthy young normolipidemic females.

A-5722 Deutch B; Jørgensen EB; Hansen JC: *Menstrual discomfort in Danish women reduced by dietary supplements of omega-3 PUFA (fish-oil or seal-oil) and B12:*

Nutrition Research: 20:5:621-631 (2000)

In a previous epidemiological survey among Danish women, menstrual pain prevalence (dysmenorrhea) was found to be inversely associated with dietary fishoil content (n-3 fatty acid and B12 vitamin intake). The findings supported a hypothesis that menstrual cramps, which are prostaglandin mediated, can be influenced by dietary fatty acids and suggested a potential use of fishoil supplements as treatment or prevention of dysmenorrhea. The aim of the study was to test this hypothesis. The study was designed as a double blind, placebo controlled trial, in which 78 dysmenorrheic young women were given 5 capsules a day of either fish- oil, fish-oil with B12, seal-oil, or placebo consisting of averages of Danish fat, during a 3-4 months intervention period covering at least 3 menstrual periods. The compliance was followed by blood and gluteal fat lipid profiles. After about three months of treatment there was significant reduction in the number of reported menstrual symptoms and interference with daily activities in all three groups receiving the marine oils, $p < 0.05$. There were highly significant reductions in reported pain grade (categorical and visual analog scales) by fish-oil with B12, and borderline significant effects of fish-oil alone and of seal-oil. Fish-oil with B12 was consistently better than the other treatments and at a higher level of significance $p < 0.01$, and its symptom reducing effects lasted for at least three months of washout period. The results of this clinically controlled trial thus confirm the previous epidemiological findings and suggest that dietary supplements with fish- or seal-oil, enriched with, or in combination with B12 vitamin can substantially reduce menstrual discomfort.

A-7511 Lasztity N; Hamvas J; Németh É; Antal M et al.: *Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis - a prospective randomized clinical trial.*

Clinical Nutrition, 24; 198-205 (2005)

BACKGROUND: In acute pancreatitis (AP) administration of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) might change the course of the disease through modulation of eicosanoid synthesis. **PATIENTS AND METHODS:** In a prospective, randomized clinical trial from 28 patients with moderate-severe AP, 14 received n-3 PUFAs (fish oil) enterally (3.3g/day for 5-7 days). Measurement of erythrocyte superoxide-dismutase (SOD) activity, serum total antioxidant status (TAS), vitamin A and E, fatty acids, C-reactive protein, transthyretin concentrations were performed at admission, day 3, 7 and 14. **RESULTS:** The n-3 to n-6 LCP-PUFA ratios increased significantly in serum lipids of the patients receiving n-3 PUFA sup-

plementation, whereas remained unchanged in the controls. Supplementation resulted in significant decrease in length of hospitalization (13.07 $\pm$ 6.70 vs. 19.28 $\pm$ 7.18 days, $P < 0.05$) and jejunal feeding (10.57 $\pm$ 6.70 vs. 17.57 $\pm$ 10.52, $P < 0.05$). Complications developed in 6/14 (42%) of treated and 9/14 (64%) of control patients. The SOD activity was significantly higher at day 3 in the supplemented group ($P < 0.05$), but there were no significant differences between the two groups in other antioxidants and acute phase reactants. **CONCLUSION:** The use of enteral formula enriched with n-3 PUFAs in the treatment of AP seems to have clinical benefits based upon the shortened time of jejunal feeding and hospital stay.

A-6914 Sunesen VH, Weber C, Holmer G: *Lipophilic antioxidants and polyunsaturated fatty acids in lipoprotein classes: distribution and interaction.*

Eur J Clin Nutr. Feb;55(2):115-23 (2001).

OBJECTIVE: To study the lipoprotein distribution of supplemented coenzyme Q10 (CoQ10), vitamin E, and polyunsaturated fatty acids (PUFA). **DESIGN:** Balanced three-period cross-over study. **SETTING:** University research unit. **SUBJECTS:** Eighteen apparently healthy free-living non-smoking volunteers (nine women, nine men), mean age 26 $\pm$ 3 y, recruited among the university students; no dropouts. **INTERVENTIONS:** Three supplementation periods of 10 days: 100 mg/day CoQ10, 350 mg/day D- α -tocopherol, and 2 g/day concentrated fish oil. Fasting venous blood samples were collected twice before the first period and then after each period. Plasma and isolated lipoproteins were analysed for cholesterol, triacylglycerol, α - and γ -tocopherol, CoQ10, and fatty acid composition. **RESULTS:** Significant ($P < 0.05$) increase in CoQ10 and α -tocopherol occurred in all lipoprotein classes after supplementation. CoQ10 was primarily incorporated into low-density lipoprotein (LDL). α -tocopherol and fish oil n-3 PUFAs had similar patterns. They were equally distributed between LDL and high-density lipoprotein (HDL), with a smaller part in VLDL. The total sum of PUFA was unchanged following all supplementations, but fish oil increased the amount of n-3 fatty acids at the expense of n-6 fatty acids. **CONCLUSION:** Lipoprotein distribution of CoQ10 is markedly different from that of α -tocopherol, suggesting that they may be metabolised by distinct routes. α -Tocopherol is distributed similarly to n-3 fatty acids, thus providing protection on location for the oxidatively labile PUFAs.

A-2445 Nordkild PK; Graff J; Jørgensen HE; Fugleberg S: *Fish oil and antioxidant supplements reduce erythropoietin requirement in haemodialysis patients letter:*

Nephrol Dial Transplant: 8:6:569 (1993)

Patients with chronic renal failure were treated with fish oil and antioxidants in an open pilot trial. Results indicated that the adjuvant treatment can reduce needs for the expensive conventional medication erythropoietin with approximately 25%.

A-2408 Lockwood K; Moesgaard S; Hanioka T; Folkers K: *Apparent Partial Remission of Breast Cancer in 'High Risk' Patients Supplemented with Nutritional Antioxidants, Essential Fatty Acids and Coenzyme Q10*

Mol Aspects Med: 15:s231-s240 (1994)

Thirty-two typical patients with breast cancer, aged 32-81 years and classified 'high risk' because if tumor spread to the lymph nodes in the axilla, were studied for 18 months following an Adjuvant Nutritional Intervention in Cancer protocol (ANICA protocol). The nutritional protocol was added to the surgical and therapeutic treatment of breast cancer, as required by regulations in Denmark. The added treatment was a combination of nutritional antioxidants (Vitamin C: 2850 mg, Vitamin E: 2500 iu, β -carotene 32.5 iu, selenium 387 μ g plus secondary vitamins and minerals), essential fatty acids (1.2 g gamma linolenic acid and 3.5 g n-3 fatty acids) and Coenzyme Q10 (90 mg per day). (All nutritional preparations supplied by Pharma Nord, Denmark) The ANICA protocol is based on the concept of testing the synergistic effect of those categories of nutritional supplements, including vitamin Q10, previously having shown deficiency and/or therapeutic value as single elements in diverse forms of cancer, as cancer may be synergistically related to diverse biochemical dysfunctions and vitamin deficiencies. Biochemical markers, clinical condition, tumor spread, quality of life parameters and survival were followed during the trial. Compliance was excellent. The main observations were: (1) none of the patients died during the study period. (the expected number was four.) (2) none of the patients showed signs of further distant metastases. (3) quality of life was improved (no weight loss, reduced use of pain killers). (4) six patients showed apparent partial remission.

A-661 Madsen PH; Dyerberg J: *Fiskeolieprodukter. Indhold af n-3 fedtsyrer og oxidative nedbrydningsprodukter:*

Ugeskr Læger: 152:18:1290-3 (1990)

Comparison of commercially available fish oil products in Denmark. The authors' main concern is the low concentration of active ingredients (n-3 fatty acids) in several products. The contents of oxidation products were also measured.

A-595 Bittiner SB, Tucker WF, Cartwright I, Bleehen SS: *A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis;* Lancet 1988 1, no. 8582, pp. 378-80.

A-596 Maurice PD, Allen BR, Barkley AS, Cockbill SR et al.: *The effects of dietary supplementation with fish oil in patients with psoriasis;* Br. J. Dermatol. 1987 117, no. 5, pp. 599-606.

A-597 Bjørneboe A, Søyland E, Bjørneboe GE, Rajka G et al.: *Effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis;* Br. J. Dermatol. 1987 117, no. 4, pp. 463-9.

A-803 el Boustani S, Colette C, Monnier L, Descomps B et al.: *Enteral absorption in man of eicosapentaenoic acid in different chemical forms;* Lipids 1987 22, no. 10, pp. 711-4.

A-1406 Lancet (editorial): *Fish oils in pregnancy;* Lancet 1992 339, no. 8805, pp. 1327-8.

A-1407 Olsen SE, Sørensen JD, Secher NJ, Hedegaard M et al.: *Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration;* Lancet 1992 339, no. 8800,

pp. 1003-7.

A-1886 Olsen SF, Sørensen JD, Secher NJ, Hedegaard M et al.: Fiskeolietilskud og graviditetsvarighed; Ugeskr Læger 1994 156, no. 9, pp. 1302-1307.

A-2768 Christensen JH, Gustenhoff P, Korup E, Aarøe J et al.: Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction; BMJ 1996 312, pp. 677-78.

B-3030 Danskernes kostvaner 1995; Levnedsmiddelstyrelsen 1996, pp. 1-298.

A-334 Harel Z, Biro FM, Kottenhahn RK, Rosenthal SL: Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents; Am. J. Obstet. Gynecol. 1996 174, pp. 1335-38.

A-3642 Ågren JJ, Hänninen O, Julkunen A, Fogelholm L et al.: Fish diet, fish oil and docosahexaenoic acid rich oil lower fasting and postprandial plasma lipid levels; Eur. J. Clin. Nutr. 1996 50, pp. 765-771.

A-3775 Kremer JM: Effects of modulation of inflammatory and immune parameters in patients with rheumatic and inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids; Lipids 1996 31 Suppl, pp. S243-7.

A-3776 DeLuca P, Rothman D, Zurier RB: Marine and botanical lipids as immunomodulatory and therapeutic agents in the treatment of rheumatoid arthritis; Rheum. Dis. Clin. North Am. 1995 21, no. 3, pp. 759-77.

A-3873 Adler AJ, Holub BJ: Effect of garlic and fish-oil supplementation on serum lipid and lipoprotein concentrations in hypercholesterolemic men; Am. J. Clin. Nutr. 1997 65, pp. 445-450.

A-3987 Stenson WF, Cort D, Rodgers J, Burakoff R et al.: Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis; Ann. Intern. Med. 1992 116, no. 8, pp. 609-14.

A-4231 Geusens P, Wouters C, Nijs J, Jiang Y et al.: Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A 12-month, double-blind, controlled trial; Arthritis Rheum. 1994 37, no. 6, pp. 824-9.

A-4437 Vidgren HM, Ågren JJ, Schwab U, Rissanen T, et al.: Incorporation of n-3 fatty acids into plasma lipid fractions, and erythrocyte membranes and platelets during dietary supplementation with fish, fish-oil, and DHA-rich oil in healthy young men; Lipids 1997 32 697-705

A-4699 James MJ, McClelland LG: Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis; Semin. Arthritis Rheum. 1997 27, no. 2, pp. 85-97.

A-4730 Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL: Essential fatty acid metabolism in boys with attention deficit hyperactivity disorder; Am J Clin Nutr 1995 62, 61-68.

A-5203 Deutch B: Menstrual pain in Danish women correlated with low n-3 polyunsaturated fatty acid intake; European Journal of

Clinical Nutrition 1995 49, no. 7, pp. 508-16.

A-5211 Landmark K: [Fish, fish oils, arrhythmias and sudden death]; Tidsskrift for Den Norske Laegeforening 1998 118, no. 15, pp. 2328-31.

A-5218 Lawson LD, Hughes BG: Human absorption of fish oil fatty acids as triacylglycerols, free acids, or ethyl esters; Biochemical and Biophysical Research Communications 1988 152, pp. 328-35.

A-5230 Stordy J: Dyslexia, attention deficit disorder, dyspraxia: do fatty acid supplements help?; Dyslexia Review 1997 2, 5-7.

A-5401 Marchioli R, Tognoni G, GISSI Prevention Study, Valagussa F: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction; Lancet 1999 354, pp. 447-455.

A-5408 de Deckere EA, Korver O, Verschuren PM, Katan MB: Health aspects of fish and n-3 polyunsaturated fatty acids from plant and marine origin; Eur. J. Clin. Nutr. 1998 52, no. 10, pp. 749-53.

A-5436 Connor SL, Connor WE: Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? American Journal of Clinical Nutrition 1997 66, no. 4 Suppl, pp. 1020S-1031.

A-5438 Burke A, Lichtenstein GR, Rombeau JL: Nutrition and ulcerative colitis. Baillieres Clinical Gastroenterology 1997 11, no. 1, pp. 153-74.

A-5440 Endres S, De Caterina R, Schmidt EB, Kristensen SD: n-3 polyunsaturated fatty acids: update 1995. European Journal of Clinical Investigation 1995 25, no. 9, pp. 629-38.

A-5443 Bartels M, Nagel E, Pichlmayr R: What is the role of nutrition in ulcerative colitis? A contribution to the current status of diet therapy in treatment of inflammatory bowel diseases; Langenbecks Archiv fur Chirurgie 1995 380, no. 1, pp. 4-11.

A-5722 Deutch B, Jørgensen EB, Hansen JC: Menstrual discomfort in Danish women reduced by dietary supplements of omega-3 PUFA (fish-oil or seal-oil) and B12; Nutrition Research 2000 20, no. 5, pp. 621-631.

A-5963 James MJ, Gibson RA, Cleland LG: Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production; Am. J. Clin. Nutr. 2000 71 (suppl), no. 1 (s), pp. 343s-8s.

A-6054 Valk EE, Hornstra G: Relationship between vitamin E requirement and polyunsaturated fatty acid intake in man: a review; Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2000 70, no. 2, pp. 31-42.

A-6108 Helin P: Fiskeolie – medicin eller kosttilskud; Månedsskr Prakt Lægegern 2000 Juni 2000, pp. 775-781.

A-6169 Connor WE: Importance of n-3 fatty acids in health and disease; Am. J. Clin. Nutr.

2000 71, no. 1 Suppl, pp. 171S-5S.

A-6170 Weber P, Raederstorff D: Triglyceride-lowering effect of omega-3 LC-polyunsaturated fatty acids: a review; Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2000 10, no. 1, pp. 28-37.

A-6210 Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssonen K, Lakka TA et al.: Fish Oil-Derived Fatty Acids, Docosahexaenoic Acid and Docosapentaenoic Acid, and the Risk of Acute Coronary Events; Circulation 2000 102, no. 22, pp. 2677-2679.

A-6355 Nordvik I, Myhr KM, Nyland H, Bjerve KS: Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients; Acta. Neurol. Scand. 2000 102, no. 3, pp. 143-9.

A-6356 de Deckere EA: Possible beneficial effect of fish and fish n-3 polyunsaturated fatty acids in breast and colorectal cancer; Eur. J. Cancer Prev. 1999 8, no. 3, pp. 213-21.

A-6400 Schafer K, Behne D, Kyriakopoulos A, Grune T et al.: Effect of selenium on antioxidant defense and phospholipid fatty acid metabolism in rats fed diets enriched in fish oil; 2001. (Abstract).

A-6457 Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, Ahlbom A et al.: Fatty fish consumption and risk of prostate cancer; Lancet 2001 357, no. 9270, pp. 1764-6.

A-6601 Richardson AJ, Puri BK: A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties; Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002 26, 233-39.

A-6634 Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C et al.: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis; Circulation 2002 105, no. 16, pp. 1897-903.

A-6677 Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM et al.: Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death; N. Engl. J. Med. 2002 346, no. 15, pp. 1113-8.

A-6721 Various: Assorted information on PCBs and dioxins in fish and fish oil including Forbrugerrådets test of fish oil preparations; 2002.

A-6731 Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: Fish consumption, fish oil, omega-3 Fatty acids, and cardiovascular disease; Circulation 2002 106, no. 21, pp. 2747-57.

A-6766 Peet M, Horrobin DF: A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression; Arch. Gen. Psychiatry 2002 59, no. 10, pp. 913-9.

A-6770 Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K et al.: Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled

trial; Lancet 2003 361, no. 9356, pp. 477-85.

A-6851 Christensen JH: n-3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death: emphasis on heart rate variability; Ugeskr. Laeger 2003 165, no. 20, pp. 2112-3.

A-6914 Sunesen VH, Weber C, Holmer G: Lipophilic antioxidants and polyunsaturated fatty acids in lipoprotein classes: distribution and interaction; Eur. J. Clin. Nutr. 2001 55(2):115-23.

A-6915 Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K et al.: Fish, meat, and risk of dementia: cohort study; BMJ 2002 325, no. 7370, pp. 932-3.

A-6916 Christensen JH, Skou HA, Fog L, Hansen V et al.: Marine n-3 fatty acids, wine intake, and heart rate variability in patients referred for coronary angiography; Circulation 2001 103, no. 5, pp. 651-7.

A-6917 Graham TO, Kandil HM: Nutritional factors in inflammatory bowel disease; Gastroenterol Clin. North Am. 2002 31, no. 1, pp. 203-18.

A-6919 Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA: Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia; Cochrane Database Syst. Rev. 2003, no. 2, pp. CD001257.

A-6920 Beckles Willson N, Elliott TM, Everard ML: Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis; Cochrane Database Syst Rev 2002, no. 3, pp. CD002201.

A-6921 Langer J: Fiskeolie; <http://www.aku-doc.com/fiskeolie.htm> 2003.

A-6922 Dichi I, Frenhane P, Dichi JB, Correa CR et al.: Comparison of omega-3 fatty acids and sulfasalazine in ulcerative colitis; Nutrition 2000 16, no. 2, pp. 87-90.

A-6923 Rennie KL, Hughes J, Lang R, Jebb SA: Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence; J. Hum. Nutr. Diet. 2003 16, no. 2, pp. 97-109.

A-6924 Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD et al.: Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ; Pediatrics 2003 111, no. 1, pp. e39-44.

A-6925 Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L et al.: Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration; Arch. Ophthalmol. 2001 119, no. 8, pp. 1191-9.

A-6927 Mayser P, Grimm H, Grimminger F: n-3 fatty acids in psoriasis; British J. Nutrition 2002 87, no. S1, pp. S77-82.

A-6928 Simopoulos AP: Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases; J. Am. Coll. Nutr. 2002 21, no. 6, pp. 495-505.

B-6929 FAO/WHO: Diet, Nutrition and the prevention of chronic disease: report of a joint WHO/FAO expert consultation; WHO technical report series; 916 2003, pp. 1-108

A-6934 Institute of Medicine: Dietary fats: Total fat and fatty acids; In: Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids, National Academy Press, Washington D.C., USA, pp. 1-936, 2002.

B-7283 Hooper et al.: Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease (Review); Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD003177, pp. 1-170.

A-7435 Raitt MH et al.: Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial; JAMA 2005; 293: 2884-91.

A-7437 Burr ML et al.: Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial; Eur J Clin Nutr 2003; 57: 193-200.

A-7438 Schmidt EB: Marine n-3 polyumættede fedtsyrer og iskæmisk hjertesygdom; Ugeskr Laeger 2005; 18: 1940-42.

A-7506 Studer M et al.: Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality – a systematic review; Arch Intern Med 2005, 165; 725-30.

A-7511 Lasztity N et al.: Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis – a prospective randomized clinical trial; Clinical Nutrition 2005, 24; 198-205.

A-7701 Vanschoonbeek K, Feijge MA, Saris WH, de Maat MP, et al.: Plasma triacylglycerol and coagulation factor concentrations predict the anticoagulant effect of dietary fish oil in over; J Nutr. 2007 137 7-13.

A-8040 Clarke R, Birks J, Nexø E, Ueland PM, et al.: Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults; Am J Clin Nutr. 2007 86 1384-91.

A-8879 Warstedt K, Furuhjelm C, Duchon K, Falth-Magnusson K, et al.: The effects of omega-3 fatty acid supplementation in pregnancy on maternal eicosanoid, cytokine and; Pediatr Res (Epub ahead of print) 2009

A-8880 Furuhjelm C, Warstedt K, Larsson J, Fredriksson M, et al.: Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy; Acta Paediatr 2009

A-8964 de Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, et al.: Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in; Int J Geriatr Psychiatry 2011

A-9100 Furuhjelm C, Warstedt K, Fageras M, Falth-Magnusson K, et al.: Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega-3; Pediatr Allergy Immunol 2011 22 505-14

A-9121 Agren JJ, Vaisanen S, Hanninen O, Muller AD: Hemostatic factors and platelet aggregation after a fish-enriched diet or fishoil or docosahexaenoic acid supplementation; Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1997

57 4-5 419-21

B-9256 Nordic Council of Ministers: Nordic Nutrition Recommendations 2012 Integrating nutrition and physical activity; ISBN 978-92-893-2670-4 2012

A-9390 Lee JH, O Keefe JH, Lavie CJ, Marchioli R: Omega-3 fatty acids for cardioprotection; Mayo Clin Proc 2008 83 324-32

A-9391 Mozaffarian D, Wu JH: Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clin; J Am Coll Cardiol 2011 58 20 2047-67

A-9392 Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyrus D: Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events; Cochrane Database Syst Rev 2015 CD006612

A-9393 Morrell MJ: Folic Acid and Epilepsy; Epilepsy Curr 2002 31-34

A-9394 Calo L, Martino A, Tota C: The anti-arrhythmic effects of n-3 PUFAs; Int J Cardiol 2013 170

A-9885 Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J: Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of 21 independent prospective cohort studies; BMJ 2013 346 f3706

A-9896 Sheppard JD Jr, Singh R, McClellan AJ, Weikert MP: Long-term Supplementation With n-6 and n-3 PUFAs Improves Moderate-to-Severe Keratoconjunctivitis Sicca; Cornea 2013 32 10 1297-304

A-10056 Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, Toner CD: Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids; J Nutr 2009 139 804S-19S

A-10708 Weitz D, Weintraub H, Fisher E, Schwartzbard AZ: Fish oil for the treatment of cardiovascular disease; Cardiol Rev 2010 18 258-63

A-10709 NIH Office of Dietary Supplements: Omega-3 Fatty Acids; <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids> 2019 Epub

A-10710 Hu Y, Hu FB, Manson JE: Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127,477 Participants; J Am Heart Assoc 2019 19 e013543

A-10711 Yanai H, Masui Y, Katsuyama H, Adachi H: An Improvement of Cardiovascular Risk Factors by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids; J Clin Med Res 2018 10 281-289

A-10712 Hidayat K, Yang J, Zhang Z, Chen GC: Effect of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on heart rate: a meta-analysis of randomized controlled trials; Eur J Clin Nutr 2018 72 805-817

A-10713 Tribulova N, Szefflova Bacova B, Egan Benova T, Knezl V: Omega-3 Index and Anti- Arrhythmic Potential of Omega-3 PU-

A-10715 DiNicolantonio JJ, O Keefe JH, Wilson W: Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis.; *Open Heart* 2018 e000668

A-10721 Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W: Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer.; *N Engl J Med* 2019 380 23-32

A-10722 Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q: Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis.; *Transl Psychiatry* 2019 190

A-10723 Su KP, Tseng PT, Lin PY, Okubo R: Association of Use of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids with Changes in Severity of Anxiety Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis.; *JAMA Netw Open* 2018 e182327

A-10724 Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Bernabei F: Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplementation for Treatment of Dry Eye Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials.; *Cornea* 2019 38 565-573

A-10725 Bae JH, Kim G: Systematic review and meta-analysis of omega-3-fatty acids in elderly patients with depression.; *Nutr Res* 2018 50 1-9

A-10726 Lawrenson JG, Evans JR: Omega 3 fatty acids for preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration.; *Cochrane Database Syst Rev* 2015 CD010015

A-10727 Marton LT, Goulart RA, Carvalho ACA, Barbalho SM: Omega Fatty Acids and Inflammatory Bowel Diseases: An Overview.; *Int J Mol Sci* 2019 20 19

A-10728 Lee YH, Bae SC, Song GG: Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis.; *Arch Med Res* 2012 43 356-62

A-10729 Akintoye E, Sethi P, Harris WS, Thompson PA: Fish Oil and Perioperative Bleeding.; *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018 11 11 e004584

A-10730 Jackson JC, Mozaffarian D, Graves AJ, Brown NJ: Fish Oil Supplementation Does Not Affect Cognitive Outcomes in Cardiac Surgery Patients in the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-Operative Atrial Fibrillation (OPERA) Trial.; *J Nutr* 2018 148 472-479

A-10731 Vinding RK, Stokholm J, Sevelsted A, Sejersen T: Effect of fish oil supplementation in pregnancy on bone, lean, and fat mass at six years: randomized controlled trial.; *BMJ* 2018 362 k3312

A-10732 Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal WV: Omega-3 Fatty Acid supplementation during pregnancy.; *Rev Obstet Gynecol* 2008 162-9

A-10733 Du S, Jin J, Fang W, Su Q: Does Fish Oil Have an Anti-Obesity Effect in Overweight/Obese Adults? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.; *PLoS One* 2015

A-10734 Ma T, Liaset B, Hao Q, Petersen RK: Sucrose counteracts the anti-inflammatory effect of fish oil in adipose tissue and increases obesity development in mice.; *PLoS One* 2011 e21647

A-10845 Li ZH, Zhong WF, Liu S, Byers Kraus V: Associations of habitual fish oil supplementation with cardiovascular outcomes and all-cause mortality.; *BMJ* 2020 368 m456

BIOACTIVO CAROTENO

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Caroteno

2. COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de BioActivo Caroteno contém 9 mg de beta-caroteno, que correspondem a 1800 µg de Vitamina A (225% VRN).

A substância activa encontra-se dissolvida em óleo de soja, integrada numa cápsula de gelatina mole.

3. APRESENTAÇÃO

60 cápsulas.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Áreas de investigação

Protecção da pele contra os efeitos oxidativos dos raios solares.

4.2 Recomendação

Tomar 1 cápsula por dia. As cápsulas devem ser tomadas à refeição, engolidas inteiras sem mastigar, acompanhadas de um copo de água. Deve-se começar a tomar BioActivo Caroteno cerca de 1 mês antes da exposição solar para que a pele receba uma protecção antioxidante. Deve continuar a tomar-se ao longo de todo o período de exposição solar.

4.3 Contra-indicações

Os grandes fumadores (mais de 20 cigarros/dia) devem evitar a ingestão de suplementos de beta-caroteno isolado enquanto continuarem a fumar. Ver 4.9. Segurança.



4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nenhuma.

4.5 Interações

Não são conhecidas interações para as doses recomendadas de BioActivo Caroteno.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem estudos disponíveis sobre os efeitos de BioActivo Caroteno durante a gravidez e aleitamento, pelo que não se recomenda a utilização do produto nestas fases, salvo por indicação médica.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se espera que BioActivo Caroteno afecte a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A administração de doses elevadas de beta-caroteno (30 mg ou mais, por dia) durante longos períodos pode dar uma cor amarelada à pele, que é inofensiva e desaparece quando se finaliza a ingestão de quantidades elevadas de beta-caroteno.

É pouco possível que ocorra uma sobredosagem de beta-caroteno, uma vez que o organismo apenas converte a quantidade de beta-caroteno na vi-

tamina A que necessita. Mesmo em situações de administração de quantidades elevadas de beta-caroteno, não existe risco de toxicidade de vitamina A. O beta-caroteno, por si só, não é tóxico.

4.9 Segurança

O beta-caroteno é reconhecido como um antioxidante completamente seguro, que pode ser administrado em doses elevadas sem qualquer risco de efeitos tóxicos. Os resultados de dois grandes estudos de intervenção, nos quais os suplementos de beta-caroteno desempenham uma função, criaram, no entanto, dúvidas consideráveis sobre este assunto. Estes estudos demonstraram que podem ocorrer interações entre a ingestão de beta-caroteno e doses elevadas de cigarros (20 ou mais cigarros por dia). Em estudos conduzidos em ratos, que ingeriram doses elevadas de beta-caroteno, verificou-se que os suplementos de beta-caroteno levaram ao aumento da quantidade de enzimas nas células do pulmão, que convertem determinadas substâncias presentes no fumo do tabaco em substâncias carcinogénicas [34].

Uma revisão dos resultados do Ensaio Finlandês ATBC [41] e do Ensaio Americano CARET [42], publicados nas revistas The Lancet [43] e The New

England Journal of Medicine [44], reforçaram a conclusão precoce dos investigadores de que os grandes fumadores (mais do que 20 cigarros por dia) devem evitar tomar suplementos com doses elevadas de beta-caroteno, enquanto continuarem a fumar [43], devido ao aumento do risco de cancro do pulmão e doença coronária fatal [29]. Os participantes dos dois ensaios, o ATBC e CARET, receberam suplementos de beta-caroteno em doses duplas e triplas, respectivamente, da quantidade contida numa cápsula de BioActivo Caroteno: 20 mg (ATBC) e 30 mg (CARET).

Também importante a este respeito, é o facto de os fumadores ligeiros, i.e., 5 – 19 cigarros por dia, não demonstrarem o mesmo risco aumentado de cancro do pulmão com suplementos de beta-caroteno no ensaio ATBC e o facto dos antigos fumadores parecerem protegidos do cancro de pulmão sob suplementos de beta-caroteno e vitamina A no ensaio CARET [43].

Por outro lado, um segundo grande ensaio de intervenção americano, de longo prazo, o Physicians' Health Study, não demonstrou um aumento do risco do cancro de pulmão em médicos que receberam 50 mg de beta-caroteno todos os dias durante 12 anos [17]. O Physicians' Health Study demonstrou, além disso, que os médicos homens, que ingeriram 50 mg de beta-caroteno todos os dias durante 12 anos, aumentaram a actividade das células NK (natural killer), quando comparados com os colegas que receberam placebo [31]; no entanto, não se verificou um efeito perceptível dos suplementos de beta-caroteno nas funções imunitárias mediadas pelos linfócitos T [32]. Análises mais recentes indicam que os suplementos de beta-caroteno podem reduzir o risco de cancro da próstata em pessoas com baixas concentrações plasmáticas de beta-caroteno [13].

Um ensaio de intervenção aleatorizado, conduzido na província Linxian na China, demonstrou uma redução do risco de cancro do pulmão entre participantes que fumavam e ingeriram um “suplemento múltiplo antioxidante” com vitamina E, selénio e 15 mg de beta-caroteno [40].

Um ensaio duplamente cego, controlado com placebo e cruzado, conduzido com homens saudáveis não fumadores, que tomaram 15 mg de beta-caroteno diariamente durante 26 dias, demonstrou que os suplementos de beta-caroteno melhoram as actividades imunitárias por mediação celular do organismo [18].

De momento, parece ser possível concluir que:

- 1) O beta-caroteno, como suplemento isolado em doses elevadas para fumadores, foi associado ao aumento do risco de pulmão e doença cardíaca fatal; os fumadores inveterados devem evitar a ingestão de suplementos de beta-caroteno isolado enquanto continuarem a fumar.
- 2) Não existem razões para considerar que suplementos de beta-caroteno isolado provoquem efeitos prejudiciais em não fumadores.
- 3) Beta-caroteno, como parte de um suplemento antioxidante composto por diversos antioxidantes diferentes, parece ter um efeito benéfico em fumadores e não fumadores.

5. INFORMAÇÃO SOBRE O PRODUTO

5.1 Informação geral

O beta-caroteno é um nutriente importante, mas não essencial, que pertence à família dos carotenóides, que consiste em aproximadamente 500 substâncias diferentes. O beta-caroteno é uma das cerca de 60 substâncias que pode ser convertida em retinol (vitamina A) no organismo, e as necessidades do organismo em vitamina A podem ser cobertas adequadamente pela ingestão de beta-caroteno ou retinol.

Na dieta, a vitamina A encontra-se principalmente na carne, enquanto o beta-caroteno pode ser encontrado principalmente nas cenouras, brócolos, espinafres e outros vegetais. Em muitas zonas do mundo, o beta-caroteno é a única fonte de vitamina A.

BioActivo Caroteno é um suplemento nutricional que contém beta-caroteno numa solução estável e vegetal, com um valor de peróxido baixo e um prazo de validade longo. A formulação é produzida de modo a misturar o beta-caroteno numa matriz oleosa que mantém o beta-caroteno estável. Este tipo de beta-caroteno demonstrou ser bem absorvido em ensaios clínicos [8]. O beta-caroteno é melhor absorvido quando está dissolvido num óleo vegetal [45].

5.2 Investigação

O beta-caroteno é reconhecido como um antioxidante poderoso que, isolado ou em associação com vitamina C, vitamina E e selénio, protege as células e os tecidos dos efeitos prejudiciais dos radicais livres que podem deteriorar as membranas celulares e os cromossomas [4,21,22,23]. O beta-caroteno é particularmente vantajoso na neutralização da forma activa do oxigénio, conhecida como “singlet de oxigénio” e que produz os radicais livres de oxigénio [3,5,10].

O beta-caroteno demonstrou um efeito protector da pele quando esta é exposta aos raios ultravioletas do sol [14,15,24,25,27] e demonstrou a melhoria do sistema imunitário [10,11,18,23,31,35,36]. Além disso, o beta-caroteno e outros carotenóides, associados a outros antioxidantes como a vitamina C e vitamina E, podem prevenir o desenvolvimento de cataratas, por neutralização dos radicais livres que se formam quando os olhos estão expostos à luz solar. Estes radicais livres atacam as proteínas do cristalino [21,37,38,39].

5.3 Investigação específica do produto

Em estudos alemães, o BioActivo Caroteno não demonstrou qualquer efeito particular na prevenção do stress oxidativo provocado pela luz ultravioleta [A-1432,A-2272]. BioActivo Caroteno foi também utilizado, em formulação múltipla, num ensaio envolvendo o tratamento adjuvante de doentes dinamarquesas com cancro da mama, com coenzima Q10 e outros antioxidantes [A-2589].

6. REFERÊNCIAS

6.1 Referências específicas do produto

A-2408 Lockwood K, Moesgaard S, Hanioka T, Folkers K: Apparent Partial Remission of Breast Cancer in 'High Risk' Patients Supplemented with Nutr. Antioxidants, EFA & CoQ10; Mol Aspects Med 1994 15s s231-s240

A-9054 Hertz N, Lister RE, Hertz N, Lister RE: Improved survival in patients with end-stage cancer treated with coenzyme Q(10); J Int Med Res 2009 37 1961-71

6.2 Referências selecionadas

A-730 Ziegler RG: A review of epidemiologic evidence that carotenoids reduce the risk of cancer.; J Nutr 1989 119 116-22

A-835 Bendich A: Symposium conclusions: biological actions of carotenoids.; J Nutr 1989 119 135-6

A-836 Bendich A: Carotenoids and the immune response.; J Nutr 1989 119 112-5

A-839 Burton GW: Antioxidant action of carotenoids.; J Nutr 1989 119 109-11

A-929 Krinsky NI: Effects of carotenoids in cellular and animal systems.; Am J Clin Nutr 1991 53 1 Suppl 238S-246S

A-1847 Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, et al.: Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations.; J Natl Cancer Inst 1993 85 1483-1492

A-1848 Heinonen O, Albanes D, et al.: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers; New England Journal of Medicine 1994 330 15 1029-35

A-2217 Lavy A, Ben Amotz A, Aviram M: Preferential inhibition of LDL oxidation by the all-trans isomer of beta-carotene in comparison with 9-cis beta-carotene; Eur J Clin Chem Clin Biochem 1993 31 83-90

A-2256 Otterstein A, Pietschmann A, Kuklinski B, Nagel R: Antioxidative Properties; 1. Dresden Selen-symposium 1992 13

A-2408 Lockwood K, Moesgaard S, Hanioka T, Folkers K: Apparent Partial Remission of Breast Cancer in 'High Risk' Patients Supplemented with Nutr. Antioxidants, EFA & CoQ10; Mol Aspects Med 1994 15s s231-s240

A-2469 DeLeo VA: Prevention of skin cancer.; J Dermatol Surg Oncol 1988 14 902-6

A-2470 Fuller CJ, Faulkner H, Bendich A, Parker RS, et al.: Effect of beta-carotene supplementation on photosuppression of delayed-type hypersensitivity in normal young men.; Am J Clin Nutr 1992 56 684-90

A-2473 Mathews-Roth MM: Antitumor activity of beta-carotene, canthaxanthin and phytoene.; Oncology 1982 39 33-7

A-2474 Mathews-Roth MM, Krinsky NI: Carotenoids affect development of UV-B induced skin cancer.; Photochem Photobiol 1987 46 507-9

A-2635 Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Li B: Lung Cancer and Vitamin Supplementation (letter); New England Journal of Medicine 1994 331 614

A-2931 Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, et al.: Lack of effect of long-term supplementation with betacarotene on the incidence of malignant neoplasms and; New England Journal of Medicine 1996 334 18 1145-1149

A-2932 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, et al.: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease; New England Journal of Medicine 1996 334 18 1150-1155

A-2946 Canfield LM, Forage JW, Valenzuela JG: Carotenoids as cellular antioxidants.; Proc Soc Exp Biol Med 1992 200 260-5

A-3592 Rowe PM: CARET and ATBC refine conclusions about beta-carotene; Lancet 1996 348 1369

A-3606 Von Eggers Doering W, Pietrzik K, DeGrand D, Krinsky NI, et al.: Antioxidant vitamins, cancer and cardiovascular disease (Correspondence); New Engl J Med 1996 335 14 1065-

A-3679 Seddon JM, Christen WG, Manson JE, LaMotte FS, et al.: The use of vitamin supplements and the risk of cataract among US male physicians.; Am J Public Health 1994 84 788-92

A-3680 Sperduto RD, Hu TS, Milton RC, Zhao JL, et al.: The Linxian cataract studies. Two nutrition intervention trials.; Arch Ophthalmol 1993 111 1246-53

A-3681 Hankinson SE, Stampfer MJ, Seddon JM, Colditz GA, et al.: Nutrient intake and cataract extraction in women: a prospective study.; BMJ 1992 305 6849 335-9

A-4108 Hughes DA, Wright AJ, Finglas PM, Peerless AC, et al.: The effect of beta-carotene supplementation on the immune function of blood monocytes from healthy male nonsmokers; J Lab Clin Med 1997 129 309-17

A-5154 Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati LC, et al.: The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate; Annals of Internal Medicine 1998 129 1-8

A-5449 Wang XD, Liu C, Bronson RT, Smith DE, et al.: Retinoid signaling and activator protein-1 expression in retinoids given beta-carotene supplements and exposed to tobacco; J Natl Cancer Inst 1999 91 60-6

A-5534 Paolini M, Cantelli-Forti G, Perocco P, Pedulli GF, et al.: Co-carcinogenic effect of beta-carotene [letter]; Nature 1999 398 6730 760-1

B-6801 Russel R, Munro IC, Murphy S, Young VR, et al.: Dietary Reference Intakes for vitamin A and K, chromium, zinc...; Institute of Medicine 2001 1-773

B-6802 Young VR, Garza C, Krinsky N, Munro IC, et al.: Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, Selenium and carotenoids; Institute of Medicine 2000 1-506

B-9256 Nordic Council of Ministers: Nordic Nutrition Recommendations 2012 Integrating nutrition and physical activity; ISBN 978-92-893-2670-4 2012

A-9297 Goralczyk R: Beta-carotene and lung cancer in smokers: review of hypotheses and status of research.; Nutr Cancer 2009 61 767-74

A-9416 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources: Statement on the safety of beta-carotene use in heavy smokers; EFSA Journal 2012 10 12 2953

A-9417 Tang G, Serfaty-Lacrosniere C, Camilo ME, Russell RM: Gastric acidity influences the blood response to a beta-carotene dose in humans.; Am J Clin Nutr 1996 64 622-6

A-9418 Kostic D, White WS, Olson JA: Intestinal absorption, serum clearance, and interactions between lutein and beta-carotene when administered; Am J Clin Nutr 1995 62 604-10

A-9419 Novotny JA, Harrison DJ, Pawlosky R, Flanagan VP: Beta-carotene conversion to vitamin A decreases as the dietary dose increases in humans.; J Nutr 2010 140 915-8

B-9420 EFSA - Scientific Committee on Food: Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals; 2006

A-9421 Hughes DA: Effects of carotenoids on human immune function.; Proc Nutr Soc 1999 58 713-8

A-9422 Pinazo-Duran MD, Gomez-Ulla F, Arias L, Araiz J: Do nutritional supplements have a role in age macular degeneration prevention? J Ophthalmol 2014 2014 901686

A-9423 Ruhl R: Effects of dietary retinoids and carotenoids on immune development.; Proc Nutr Soc 2007 66 458-69

A-9424 Ross AC: Vitamin A and retinoic acid in T cell-related immunity.; Am J Clin Nutr 2012 96 1166S-72S

A-9425 Tang G: Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans.; Am J Clin Nutr 2010 91 1468S-1473S

A-9426 Haskell MJ: The challenge to reach nutritional adequacy for vitamin A: beta-carotene bioavailability and conversion; Am J Clin Nutr 2012 96 1193S-203S

A-9427 Brown MJ, Ferruzzi MG, Nguyen ML, Cooper DA: Carotenoid bioavailability is higher from salads ingested with full-fat than with fat-reduced salad; Am J Clin Nutr 2004 80 396-403

A-9428 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and All: Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin A; EFSA Journal 2009 1221

A-9429 Field CJ, Johnson IR, Schley PD: Nutrients and their role in host resistance to infection.; J Leukoc Biol 2002 71 16-32

A-9430 Chew EY: Nutrition effects on ocular diseases in the aging eye.; Invest Ophthalmol Vis Sci 2013 54 14 ORSF42-7

A-9431 A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E.; Arch Ophthalmol 2001 119 10 1417-36

A-9432 Chew EY, Clemons TE, Agron E, Sperduto RD: Long-term effects of vitamins C and E, beta-carotene, and zinc on age-related macular degeneration: A; Ophthalmology 2013 120 1604-11.e4

A-9433 Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye; JAMA 2013 309 19 2005-15

A-9434 Godic A, Poljsak B, Adamic M, Dahmane R: The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment.; Oxid Med Cell Longev 2014 2014 860479

A-9435 Stahl W, Sies H: beta-Carotene and other carotenoids in protection from sunlight.; Am J Clin Nutr 2012 96 1179S-84S

A-9436 Bayerl Ch: Beta-carotene in dermatology: Does it help?; Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat 2008 17 160-2, 164-6

A-9437 MacKay D, Miller AL: Nutritional support for wound healing; Altern Med Rev 2003 359-77

A-9438 Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D: Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies.; Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004 13 40-8

A-9439 Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E: Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials; Int J Cancer 2010 127 172-84

A-9789 Li FJ, Shen L, Ji HF: Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and beta-carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis; J Alzheimers Dis 2012 31 253-8

A-9798 Stahl W, Sies H: beta-Carotene and other carotenoids in protection from sunlight.; Am J Clin Nutr 2012 96 1179S-84S

A-9799 Haskell MJ: The challenge to reach nutritional adequacy for vitamin A: beta-carotene bioavailability and conversion; Am J Clin Nutr 2012 96 1193S-203S

A-11060 NIH Office of Dietary Supplements: Vitamin A; National Institutes of Health 2020 1-15

BIOACTIVO CRÓMIO

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Crómio

2. COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 100 µg de crómio, que corresponde a 400 mg de levedura enriquecida com crómio (ChromoPrecise).

100 µg de crómio correspondem a 250% do Valor de Referência do Nutriente (ver 4.9 Segurança).

3. APRESENTAÇÃO

60 comprimidos.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Áreas de investigação

- resistência à insulina
- diabetes
- hiperglicemia gestacional e induzida por esteróides

4.2 Recomendação

A recomendação diária é 1 a 2 comprimidos, tomados à refeição. Em regra, são utilizadas em ensaios clínicos doses diárias de 200 a 400 µg de crómio.

4.3 Contra-indicações

Alergia a levedura: Pessoas alérgicas a levedura não devem tomar BioActivo Crómio, já que o produto contém pequenas quantidades de levedura.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Insuficiência renal: Pessoas com a função renal comprometida devem consultar o seu médico antes de to-



mar BioActivo Crómio. O crómio é principalmente excretado na urina.

Diabetes: Recomenda-se que as pessoas com diabetes monitorizem os seus níveis de glucose no sangue (glicemia) quando começam a tomar BioActivo Crómio, uma vez que a administração de suplementos de crómio pode reduzir ou alterar as necessidades de insulina ou outra medicação hipoglicemiante.

4.5 Interações

Insulina e outros medicamentos hipoglicemiantes: Pensa-se que o crómio aumenta a eficácia da insulina, pelo que as pessoas a tomar insulina ou medicação hipoglicemiante podem ter necessidade de ajustar as doses desta medicação.

4.6 Gravidez e aleitamento

Na dose diária recomendada, BioActivo Crómio pode ser recomendado a mulheres grávidas ou a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se espera que BioActivo Crómio afecte a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis referidos por pessoas a tomar suplementos de cró-

mio são geralmente ligeiros e passageiros e incluem:

Perturbações gastrointestinais: dores de estômago, náuseas, indigestão, obstipação, diarreia.

Perturbações do sistema nervoso: cefaleias, tonturas

Perturbações cutâneas e dos tecidos subcutâneos: exantema, prurido

4.9 Segurança

A fonte de crómio (levedura enriquecida em crómio) do BioActivo Crómio contém crómio na mesma forma química (Cr3+) que a que se encontra naturalmente nos alimentos. O crómio sob a forma de Cr3+ tem baixa toxicidade, sem observação de efeitos secundários em administrações de 1000 a 2000 µg/dia [B-7394]. Não foram referidos efeitos adversos numa revisão de 15 estudos aleatórios e controlados [A-6741].

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A função biológica exacta do crómio

não está completamente determinada. Acredita-se que o crómio potencia a acção da insulina por influenciar a sua interacção com os receptores de insulina [A-6384, A-6385, A-7579, B-9256]. A insulina é principalmente responsável pela regulação do metabolismo da glucose, mas também desempenha funções no metabolismo dos lípidos devido à relação entre hiperglicemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia [A-3848, A-7579, B-9256]. Têm sido atribuídas outras funções fisiológicas ao crómio (p. ex., no funcionamento da tiróide e no metabolismo proteico), se bem que não se conheça ao certo o mecanismo de acção do crómio e a sua importância biológica [A-5875]. Contudo, uma revisão recente concluiu que ensaios em células e animais mostravam que “o crómio potencia a acção da insulina, aumenta a via de sinalização da insulina, atenua os reguladores negativos da sinalização da insulina, aumenta a actividade AMPK, hiperactivando a captação de glucose celular, e atenua o stress oxidativo” [A-9386].

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A absorção do crómio é baixa (cerca de 2,5% [B-7394]) e desce à medida que aumenta a ingestão de crómio [A-5875]. O crómio orgânico tem melhor absorção que o crómio inorgânico, embora a sua eficácia de absorção permaneça baixa [A-3911, A-6744]. O Crómio é absorvido no intestino por difusão passiva e, provavelmente, também por difusão activa [A-5875]. O crómio é excretado essencialmente através da urina, e em pequenas quantidades através de cabelo, suor e, no caso de compostos de crómio orgânico, através da bília [A-5875, B-9256]. Estudos em diabéticos constataram que doses de crómio orgânico (crómio na levedura de cerveja) várias vezes mais pequena do que as de crómio inorgânico (como cloreto de crómio) originavam aumentos sobreponíveis do nível de crómio no sangue, cabelo e eritrócitos [A-229, A-6744]. Um parecer científico emitido pela EFSA em 2012 refere que Chromo-Precise tem uma biodisponibilidade potencialmente 10 vezes superior à do cloreto de crómio [EFSA Journal 2012;10(11):2951].

6. INFORMAÇÃO SOBRE O PRODUTO

6.1 Informação geral

Ingestão de crómio e níveis de crómio no organismo

Devido à incerteza sobre como se manifesta a deficiência em crómio em humanos, não se conhecem as necessidades efectivas em crómio [B-1714]. Em Portugal, o valor de referência para o crómio são 40 µg/dia (Anexo I do Decreto-Lei n.º 54/2010 de 28 de Maio). A análise da dieta na Escandinávia, EUA, Reino Unido e Nova Zelândia sugere que a ingestão de crómio varia geralmente entre 30 – 40 µg/dia [A-3, A-4710, A-5875]. Os alimentos refinados geralmente são pobres em crómio, e os alimentos ricos em açúcares simples não só têm baixo teor de crómio como também provocam perda de crómio [B-9256]. É difícil avaliar a taxa de crómio, visto que os níveis no sangue ou nos tecidos não são considerados marcadores fidedignos. Esta situação também significa que, actualmente, não se sabe se um eventual efeito benéfico da suplementação com crómio se deve somente a correcção da carência marginal ou se se deve ao efeito farmacológico de doses suprafisiológicas.

Formas de crómio no organismo e em suplementos

Nos primeiros estudos acerca da função biológica do crómio, constatou-se que a levedura de cerveja revertia a resposta diminuída a nível de glucose no sangue, aumentado em ratinhos com deficiência em crómio [A-6384]. Estudos subsequentes indicavam que o crómio, presente na levedura de cerveja, era responsável por este efeito. A substância que contém crómio na levedura de cerveja, à qual se atribui o efeito benéfico no metabolismo da glucose, foi denominada Factor de Tolerância à Glucose (GTF). Supunha-se que o GTF continha crómio, ácido nicotínico e os aminoácidos glicina, cisteína e ácido glutâmico, se bem que nunca tinha sido isolada nem sintetizada uma molécula com esta estrutura e capaz de reverter a insulinoresistência [A-5875, A-6384]; contudo, um

estudo recente relatou progressos na identificação da molécula [A-9389].

Estudos anteriores, que utilizaram levedura de cerveja [A-227, A-229, A-6980, A-6984, A-6985], e estudos subsequentes, que utilizaram estirpes específicas de levedura de crómio enriquecido [A-5939, A-6752, A-6986], constataram efeitos benéficos no metabolismo da glucose. Não se conhecem as formas de crómio presentes nestas leveduras, mas supõe-se que sejam compostos orgânicos. Também não se sabe se estes compostos são responsáveis directos pela melhoria observada no metabolismo da glucose (ou seja, se são um factor de tolerância à glucose) ou se são simplesmente uma fonte de crómio que pode ser utilizada em processos que regulam o metabolismo da glucose. Um estudo in vitro, que utilizou adipócitos isolados de ratinhos com défice de crómio, constatou que o GTF de levedura não tinha actividade intrínseca (ou seja, interacção directa com a insulina ou receptores da insulina), antes servia de fonte de crómio [A-6384]. A mesma função também foi atribuída ao picolinato de crómio (composto de crómio presente em suplementos, mas não no organismo) [A-6384]. Assim, parece que alimentação e suplementos de crómio funcionam como fonte de crómio que pode ser incorporada em moléculas de crómio biologicamente activas, sendo candidata a chamada substância de ligação ao crómio de baixo peso molecular (CrBPM), também conhecida por cromodulina [A-6384, A-6385].

BioActivo Crómio contém crómio na forma de levedura enriquecida em crómio, produzida por cultura de uma estirpe específica da levedura presente no fermento de padeiro (*Saccharomyces cerevisiae*) num meio de crescimento enriquecido com crómio. À medida que a levedura cresce, vai absorvendo o crómio inorgânico do meio e converte a maioria em compostos orgânicos de crómio. No final do período de cultura, a levedura é recolhida e inactivada por tratamento com calor. O meio de crescimento é padronizado e processo de cultura rigorosamente controlado para que os lotes se encontrem consistentemente dentro das especificações. A levedura

enriquecida com crómio padronizada produzida pela Pharma Nord designa-se ChromoPrecise.

Controlo da glicemia e função do crómio

O nível de glucose no sangue é regulado essencialmente pela hormona insulina, segregada pelo pâncreas quando o açúcar no sangue aumenta e interrompida pelo fígado quando o açúcar no sangue diminui. Deste modo, a glucose no sangue é geralmente mantida num intervalo óptimo e são evitados os efeitos indesejáveis associados à hiperglicemia e hipoglicemia (glucose elevada e baixa no sangue). O controlo do açúcar no sangue pode ser prejudicado se o nível de crómio for inadequado, mesmo quando a insulina está presente em quantidades normais ou em excesso [A-5875]. A evidência que defende uma função do crómio no funcionamento correcto da insulina é fornecida por referência de sintomas graves de diabetes em doentes em nutrição parentérica total sem adição de crómio [A-6749]. A administração de grandes quantidades de insulina exógena comprovou-se ineficaz, enquanto a administração de suplementos de crómio reduziu de tal modo os sintomas diabéticos que deixou de ser necessário o tratamento com insulina exógena. Pensa-se que o crómio actua por potenciação da eficácia da insulina, i.e., não tem uma função directa no controlo da glucose no sangue, mas aumenta a acção da insulina [A-5875, A-6382, A-6384, A-6385]. Foi proposta a ligação do crómio a uma molécula designada cromodulina, também conhecida como substância de baixo peso molecular de ligação ao crómio (LMWCr) [A-6198, A-6382, A-6384, A-6385]. Uma vez activada pela ligação ao crómio, a cromodulina liga-se ao receptor da insulina e aumenta a actividade desta.

6.2 Investigação

Estudos em animais e humanos utilizaram várias formas de crómio: estudos anteriores utilizaram cloreto de crómio ou levedura de cerveja, enquanto estudos mais recentes utilizam levedura enriquecida em crómio, picolinato de crómio e outros compostos orgânicos de crómio. Como parece que estas formas de crómio não têm

uma actividade intrínseca, mas apenas servem como fonte de crómio, os resultados de cada forma podem ser considerados como aplicáveis ao crómio em geral. Tal presume que o crómio é absorvido e metabolizado, eficazmente e de igual modo, nas várias formas. Foi sugerido que a absorção e metabolismo do picolinato de crómio difere das outras formas de crómio, e que o picolinato de crómio também pode ser prejudicial [A-5612, A-6198, A-6384]. Apesar de se ter questionado a segurança do picolinato de crómio [A-5358, A-5359, A-5875], os ensaios clínicos sugerem que o picolinato de crómio é geralmente seguro [A-6741, A-6815].

Resistência à insulina

A resistência à acção da insulina (i.e., eficácia reduzida da insulina) antecede o desenvolvimento de diabetes, provavelmente por vários anos. O primeiro sinal detectável de resistência à insulina é um aumento na concentração de insulina no sangue [A-6749], uma vez que o organismo tenta superar a redução da eficácia da insulina por aumento da quantidade segregada. Apesar da produção aumentada de insulina, o controlo da glucose no sangue vai diminuindo gradualmente, originando níveis elevados de glucose no sangue em jejum e depois das refeições. Foi sugerido que a ingestão de uma dieta pobre em crómio está associada à redução da tolerância à glucose e à hiperglicemia de jejum [A-3840]. Foi proposto que o aumento da ingestão de crómio pode assegurar a eficácia óptima da insulina e melhorar o controlo da glicemia [A-442, A-3845, A-6749].

Uma meta-análise de 2002 [A-6741] de ensaios controlados não demonstrou qualquer efeito benéfico do crómio nas concentrações sanguíneas de glucose e insulina em indivíduos não diabéticos, contudo apenas foram incluídos 2 estudos envolvendo indivíduos com tolerância alterada à glucose [A-6752, A-6955]. Um estudo subsequente, em que os indivíduos com alteração da tolerância à glucose receberam 400 µg/dia de crómio (como picolinato de crómio) duas vezes ao dia ou placebo durante 3 meses, não demonstrou melhorias nos níveis sanguíneos de glucose, insulina ou lípidos [A-7537].

Em geral, não é claro se a suplementação de crómio tem efeito benéfico no controlo glicémico de sujeitos com insulinoresistência. Contudo, Hua e colegas estabeleceram que é provável que o crómio aumente a sinalização insulínica em sujeitos pré-diabéticos [A-9386].

Como a suplementação com crómio é segura, as pessoas com insulinoresistência podem experimentar tomar ~100-200 µg/dia de crómio durante 2-3 meses.

Hiperglicemia diabética

A diabetes mellitus tipo II caracteriza-se por redução da eficácia da insulina que resulta numa diminuição da quantidade de glucose mediada por insulina e, consequentemente, em hiperglicemia em jejum e depois das refeições – mesmo na presença de níveis elevados de insulina no sangue. Demonstrou-se que o nível de crómio no sangue está mais baixo e a excreção renal de crómio é maior em diabéticos tipo II, comparando com controlo [A-5855, A-6397]. Foi proposto que a baixa ingestão de crómio pode contribuir para o desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes tipo II, e que a situação pode agravar os níveis de crómio devido à deterioração da função renal. A reabsorção tubular renal do crómio filtrado é eficiente (80 – 95% [A-5875]), mas pode diminuir se houver falência renal. Os suplementos de crómio são propostos como uma medida de redução do risco ou extensão de hiperglicemia em diabéticos tipo II. A redução da resistência à insulina em diabéticos tipo II pode permitir o adiamento da introdução da terapêutica com substâncias hipoglicemiantes e/ou insulina.

O efeito dos suplementos de crómio na hiperglicemia diabética foi avaliado em vários ensaios, aleatorizados e controlados, e estudos com desenho menos rigoroso (por exemplo, abertos, não controlados, observacionais). Os resultados destes estudos foram avaliados em diversas revisões qualitativas [A-5875, A-6749, A-6970, A-6971]. Uma meta-análise quantitativa de 2002, que combina resultados de 38 diabéticos tipo II de 3 estudos controlados não demonstrou que os suplementos de crómio melhorassem significativamente os níveis sanguí-

neos de glucose ou insulina [A-6741]. A meta-análise excluiu resultados adicionais de 155 diabéticos tipo II de um quarto estudo, uma vez que os participantes eram Chineses e os seus níveis de crómio não eram definidos. Neste estudo, os indivíduos receberam 200 ou 1000 µg/dia de crómio (como picolinato de crómio) ou placebo durante 4 meses [A-4948]. As 1000 µg/dia de crómio originaram uma diminuição significativa do nível de glucose em jejum e após um teste de glucose. O nível de insulina em jejum, a tolerância após um teste de glucose e a hemoglobina glicosilada (HbA1c) reduziram significativamente nas duas doses de crómio.

Diversos outros ensaios, aleatorizados e controlados, de suplementos de crómio na hiperglicemia diabética não foram incluídos na meta-análise ou foram publicados posteriormente. Num estudo, 23,3 µg/dia de crómio, como levedura do fermento de padeiro, ou 200 µg/dia de crómio, como cloreto de crómio, durante 8 semanas diminuíram significativamente os níveis de glucose no sangue, em jejum e pós-prandial em 78 Árabes com diabetes tipo II [A-6744]. Pelo contrário, a administração de suplementos com 200 µg/dia de crómio (como picolinato de crómio) não melhorou a glucose no sangue ou a hemoglobina glicosilada em jejum [A-6973].

Um dos estudos mais interessantes sobre suplementos de crómio e hiperglicemia diabética envolveu 833 diabéticos tipo II Chineses a receber 500 µg/dia de crómio (como picolinato de crómio) durante 10 meses [A-6403]. Apesar do desenho aberto e de não ter grupo controlo, o estudo foi considerado digno de ser mencionado, devido à sua dimensão e resultados. Todos os participantes tomaram medicamentos hipoglicemiantes e/ou insulina, no entanto as alterações possíveis à medicação durante o estudo não são referidas. Tanto a glucose no sangue em jejum como pós-prandial diminuíram significativamente após 1 mês de suplemento, e mantiveram-se estáveis nos 2 a 10 meses seguintes. Foi demonstrada uma melhoria do controlo de glucose no sangue em >90% dos indivíduos. Após o primeiro mês, foram referidas melhorias nos sintomas de

sede excessiva, urina excessiva e fadiga em cerca de 86% dos indivíduos. Efeitos semelhantes foram referidos em homens e mulheres.

Diabetes mellitus tipo I

Demonstrou-se que os diabéticos tipo I absorvem aproximadamente duas vezes mais o crómio ingerido, mas também excretam mais de duas vezes mais crómio, do que os indivíduos saudáveis [A-6749]. Também se demonstrou que alguns diabéticos tipo I possuem níveis baixos de crómio nos tecidos e cabelo, o que pode reflectir os baixos níveis de crómio. Foi proposto que os mecanismos de controlo metabólico na diabetes tipo I tentam compensar a deficiência em crómio por aumento da absorção, mas o crómio absorvido não é eficazmente retido [A-6749]. Diversos pequenos estudos e relatórios de casos descrevem os efeitos benéficos dos suplementos de crómio (por exemplo, necessidade reduzida de insulina, diminuição da hemoglobina glicosilada) em pessoas com diabetes tipo I [A-6749]. Tal pode ser explicado pelo facto do crómio potenciar a acção da insulina exógena (injectada), do mesmo modo que o proposto para a insulina produzida pelo organismo.

Num estudo controlado que incluía 21 diabéticos tipo I, 4 meses de suplemento de crómio não tiveram qualquer efeito nos níveis de glucose ou insulina em jejum e pós-prandial ou nas necessidades de insulina [A-229]. No entanto, pode ser relevante que os indivíduos receberam 150 µg de crómio em formulações de cloreto de crómio ou de levedura de fermento de padeiro que apenas forneciam 6 µg de crómio. Num estudo aberto que incluía 48 diabéticos tipo I, os suplementos, com 200 µg/dia de crómio (como picolinato de crómio) durante 10 dias, originaram uma resposta positiva (i.e., melhoria da taxa de metabolização da glucose num teste de sensibilidade à insulina) em 71% dos indivíduos [A-6765].

A diabetes mellitus tipo 2 caracteriza-se por eficácia reduzida da insulina que conduz à diminuição da absorção da glucose mediada pela insulina e, consequentemente, hiperglicemia em jejum e pós-prandial – mesmo na presença de níveis plasmáticos de

insulina elevados. Constatou-se que o nível de crómio no sangue era inferior e a excreção de crómio na urina era superior nos diabéticos tipo 2 comparativamente aos sujeitos saudáveis [A-5855, A-6397]. Tem sido alvitrado que o baixo aporte de crómio pode contribuir para o desenvolvimento de insulinoresistência e da diabetes tipo 2, e que a própria patologia pode afectar os níveis de crómio, devido a comprometer a função renal. A reabsorção do crómio filtrado pelos tubos renais é eficaz (80-95% [A-5875]), mas é de esperar que diminua com lesão renal. A suplementação com crómio tem sido sugerida como uma medida para reduzir o risco ou o grau de hiperglicemia em diabéticos tipo 2. A redução da insulinoresistência em diabéticos tipo 2 pode permitir a introdução de hipoglicemiantes e/ou adiar a insulino terapia.

O maior estudo até à data que avaliou os efeitos da suplementação com crómio na hiperglicemia diabética envolveu 833 chineses com diabetes tipo 2 que tomaram 500 µg/dia de crómio (na forma de picolinato de crómio) durante 10 meses [A-6403]. Apesar de ser um estudo aberto e sem grupo de controlo, merece ser mencionado pela sua dimensão e conclusões. Todos os participantes tomaram medicamento hipoglicemiante e/ou insulina, embora não sejam referidas eventuais alterações da medicação durante o estudo. A glucose no sangue em jejum e pós-prandial diminuiu significativamente após 1 mês de suplementação e manteve-se estável durante os 2 a 10 meses seguintes. Observou-se melhoria do controlo da glucose no sangue em >90% dos participantes. Ao fim do primeiro mês, 86% dos participantes relataram melhoria dos sintomas de polidipsia (sede excessiva), poliúria (micção excessiva) e fadiga. Homens e mulheres relataram efeitos semelhantes.

Num estudo, em que 36 pessoas obesas com diabetes tipo 2 foram seleccionadas aleatoriamente para tomar 200 µg/dia de crómio (como BioActivo Crómio) duas vezes por dia, ou placebo, durante 17 semanas, observou-se alteração significativa da glucose no sangue em jejum a favor do grupo de crómio, bem como tendência para maior diminuição da insulina em jejum no grupo de crómio compara-

tivamente ao grupo placebo (-16,2% vs -9,5%) [A-7603]. Outras medidas de controlo glicémico não revelaram alterações dependentes do tratamento (mais informação em 6.3). Um estudo posterior do mesmo grupo também constatou redução significativa da glicemia em jejum e da hemoglobina glicada após 8 semanas de suplementação [A-9220].

Num estudo, em que 53 pessoas obesas com diabetes tipo 2 mal controlada (HbA1c >8% e necessidade de insulina >50 unidades/dia) foram seleccionadas aleatoriamente para receberem 500 ou 1000 µg/dia de crómio (na forma de picolinato de crómio), ou placebo, durante 6 meses, não se observaram alterações dependentes do tratamento na hemoglobina glicada (HbA1c) nem na dose diária total de insulina [A-7655]. Num estudo subsequente, realizado pelo mesmo grupo, em que 57 diabéticos tipo 2 foram seleccionados aleatoriamente para receberem 200 µg/dia de crómio (como BioActivo Crómio) duas vezes por dia, ou placebo, durante 6 meses, não se observaram alterações dependentes do tratamento na glicemia em jejum, na hemoglobina glicada (HbA1c) ou na sensibilidade à insulina (HOMA-IR) [A-7750]. A hemoglobina estava dentro dos valores normais, mas a glucose em jejum estava elevada, o que mostra potencial para melhoria deste parâmetro com suplementação com crómio.

Wang e colegas (2007) examinaram 73 indivíduos com diabetes tipo 2, na tentativa de identificar que características metabólicas e clínicas podem condicionar a resposta de um indivíduo à suplementação com crómio [A-8031]. Mediram-se os valores basais da hemoglobina glicada, das provas de tolerância à glucose oral, do peso e da massa gorda corporal, e da sensibilidade à insulina. Em seguida, os indivíduos foram seleccionados aleatoriamente para receberem 1.000 µg de crómio (na forma de picolinato de crómio) ou placebo durante 6 meses. A taxa de resposta ao tratamento (definida como um aumento da sensibilidade à insulina) foi de 63% no grupo de crómio comparativamente a 30% no grupo de controlo. A eliminação total da glucose mediada pela insulina foi o único parâmetro que se constatou estar substancialmente

associado à resposta clínica ao crómio. Embora a insulinoresistência tenha sido o factor principal que condicionou a resposta à suplementação com crómio, ela apenas representou 40% da resposta. Segundo os autores, factores genéticos poderão contribuir grandemente para explicar a variação dos restantes 60% da resposta à suplementação com crómio. Os níveis de crómio não foram avaliados.

Num estudo de acompanhamento [A-9285], em que 137 sujeitos com diabetes tipo 2 foram examinados e a sua resposta à suplementação com crómio foi avaliada, os investigadores constataram que um subgrupo (definido como indivíduos que fizeram suplementação e registaram um aumento de 10% ou mais na sensibilidade à insulina), que consistiam em 46% dos indivíduos que fizeram suplementação, apresentavam melhoria estatisticamente superior na sensibilidade à insulina, na glucose no sangue em jejum e na hemoglobina glicada.

Não se sabe ao certo que factores determinam se um indivíduo beneficia com a suplementação com crómio, como um meio de reduzir a hiperglicemia, mas a evidência indica que especialmente os indivíduos com maior aumento do açúcar no sangue em jejum e da hemoglobina glicada, bem como sensibilidade mais reduzida à insulina, poderão ter mais benefícios do que os indivíduos com valores mais normais.

Globalmente, ainda não se sabe quais as pessoas com hiperglicemia diabética que poderão beneficiar com a suplementação com crómio. A suplementação com crómio é segura, pelo que as pessoas com diabetes poderão experimentar tomar 100 a 200 µg/dia de crómio durante 2-3 meses. Podem tomar-se doses mais elevadas sob supervisão do médico. As pessoas a fazer medicação para a diabetes devem medir o nível de açúcar (glucose) no sangue ao iniciar a toma de crómio, uma vez que pode ser necessário ajustar a dose.

Hiperglicemia gestacional e induzida por corticóides

As alterações no metabolismo da glucose materna durante a gravidez, para manter o fornecimento de glucose ao feto em desenvolvimento (essencialmente insulinoresistência ligei-

ra), em alguns casos podem evoluir para diabetes gestacional [A-6749, A-6956]. Num pequeno ensaio, em que 30 mulheres com diabetes gestacional receberam 0,4 ou 8 µg/kg/d de crómio (na forma de picolinato de crómio) durante 8 semanas, observou-se melhoria na tolerância à glucose, hiperglicemia mais baixa e pequena diminuição da hemoglobina glicada, com maior efeito com a dose mais elevada [A-6956]. Contudo, estudos cruzados não encontraram correlação entre os níveis séricos de crómio e a diabetes gestacional [A-7537, A-9384]

A administração de corticóides (esteróides) pode levar a insulinoresistência [A-6749, A-6956]. Num estudo aberto, administraram-se 200 µg de crómio (na forma de picolinato de crómio) 3 vezes/dia durante 2 semanas, a 50 doentes com diabetes induzida por corticóides não controlada (que não respondiam de modo satisfatório a hipoglicemiantes e/ou insulina, e com glucose no sangue em jejum >13,9 mmol/l) [A-6957]. Antes de se iniciar a suplementação com crómio, reduziram-se os hipoglicemiantes em 50%. A glucose no sangue em jejum e 2 horas pós-prandial diminuiu para menos de 8,3 e 10,0 mmol/l, respectivamente, em 47 doentes.

Hipoglicemia

Dois estudos examinaram o efeito do crómio na hipoglicemia. A suplementação com 200 µg/dia de crómio (na forma de cloreto de crómio) ou placebo, durante 3 meses, em 8 mulheres com sintomas de hipoglicemia reactiva, reduziu significativamente o grau de hipoglicemia a seguir a prova de tolerância à glucose oral [A-442]. Também foi relatada melhoria dos sintomas de hipoglicemia, como tremores, sudção e visão desfocada. Num estudo aberto, não-controlado, a suplementação com 125 µg/dia de crómio (na forma de levedura de crómio enriquecido) durante 3 meses, em 20 sujeitos com hipoglicemia sintomática, reduziu a hipoglicemia a seguir à prova de tolerância à glucose oral em metade dos indivíduos [A-148] (ver mais pormenores em 6.3).

Perfil sanguíneo lipídico

As alterações desfavoráveis ao metabolismo dos lípidos estão associadas

à resistência à insulina e à diabetes [A-3848, B-5535]. Foi sugerido que a hiperinsulinemia devida à resistência à insulina leva a um aumento nos triglicéridos plasmáticos e a uma redução do colesterol HDL plasmático [A-3848], ambos associados a um risco aumentado de aterosclerose [A-59, A-3847, A-4948]. Muitos dos estudos sobre o efeito do crómio no metabolismo da glucose em indivíduos saudáveis e pessoas com resistência à insulina ou diabetes também avaliam os lípidos no sangue (colesterol total, colesterol HDL e LDL, triglicéridos). Os resultados têm sido inconsistentes, com alguns estudos a mostrar melhorias em pelo menos um ou mais parâmetros (por exemplo, A-3210, A-3503, A-3847, A-4948, A-6744, A-6973), enquanto outros não demonstram qualquer melhoria significativa em alguns ou em todos os parâmetros avaliados (por exemplo, A-233, A-442, A-3210, A-3847, A-6752, A-6772, A-6778, A-6973, A-6977, A-6981, A-6988). A resposta inconsistente pode reflectir diferenças nos níveis de crómio dos indivíduos e/ou o desenho dos diversos estudos. A maior parte dos estudos utiliza picolinato de crómio. Um estudo que utiliza levedura de crómio não demonstrou qualquer melhoria no colesterol sérico total, colesterol HDL ou ácidos gordos livres [A-6752].

Um estudo, em que 36 pessoas obesas com diabetes tipo 2 foram seleccionadas aleatoriamente para receberem 200 µg/dia de crómio (BioActivo Crómio) duas vezes/dia, ou placebo, durante 17 semanas, não observou alterações dependentes do tratamento nos lípidos sanguíneos em jejum (colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos) [A-7603]. O colesterol total basal dos sujeitos (5,6 mmol/l) estava dentro dos valores normais, o que pode ter limitado a possibilidade de o estudo detectar eventuais efeitos positivos da suplementação com crómio nos lípidos sanguíneos.

Um estudo em que 53 pessoas obesas com diabetes tipo 2 mal controlada (HbA1c >8% e necessidade de insulina >50 unidades/dia) foram seleccionadas aleatoriamente para receberem 500 ou 1.000 µg/dia de crómio (na forma de picolinato de crómio), ou placebo, durante 6 meses [A-7655], numa análise da relação entre aumento da

concentração do crómio no sangue e os vários parâmetros de lípidos sanguíneos, constatou fraca relação, embora estatisticamente significativa (diminuição), do colesterol total e colesterol LDL.

Num estudo subsequente, pelo mesmo grupo, em que 57 pessoas com excesso de peso e diabetes tipo 2 foram seleccionadas aleatoriamente para receberem 400 µg/dia de BioActivo Crómio ou placebo, durante 6 meses, não se constataram alterações dependentes do tratamento nos lípidos sanguíneos totais (colesterol total, colesterol LDL e HDL, e triglicéridos) [A-7750]. Contudo, os valores basais dos parâmetros estavam completamente dentro da normalidade (p. ex., o colesterol total era ~4,5 mmol/l), o que limitou a possibilidade de o estudo detectar eventuais efeitos positivos da suplementação com crómio.

Numa meta-análise recente [A-9383], que incluiu 15 estudos, entre eles os 3 atrás referidos, os autores constataram que a suplementação com crómio não teve qualquer efeito no colesterol total, baixou significativamente os triglicéridos, não teve efeito significativo no colesterol LDL, mas aumentou o colesterol HDL.

Em geral, não é claro se a suplementação com crómio tem efeito benéfico no perfil dos lípidos sanguíneos, embora as melhorias observadas em certos estudos pareçam indicar que é desejável taxa de crómio ideal, e que o efeito poderá ser mais acentuado em indivíduos com piores níveis basais.

Excesso de peso e composição corporal

Devido ao papel da insulina na regulação da glucose e no metabolismo lipídico, a suplementação com crómio pode ajudar no controlo do peso e ter efeitos positivos na composição corporal. O efeito benéfico do crómio, proposto, no metabolismo da glucose pode diminuir a tendência para hipoglicemia que pode levar à compulsão por alimentos doces, frequentemente calóricos.

Uma revisão Cochrane avaliou o efeito da suplementação com crómio no excesso de peso, em doses de 200 µg/dia a 1.000 µg/dia, num total de 622 sujeitos, em 9 ensaios, constando que a suplementação com crómio, comparativamente ao placebo, levou a uma

perda de peso de 1,1 kg. Contudo, a evidência foi considerada de baixa qualidade e não se observou efeito dose-dependente [A-9382].

Um pequeno estudo controlado, em que mulheres afro-americanas com excesso de peso e a fazer dieta moderada receberam 200 µg/dia de crómio (na forma de picolinato de crómio) 3 vezes/dia durante 8 semanas, verificou perda significativa de gordura e preservação da massa muscular [A-6658]. Por oposição, num estudo controlado, em que 44 mulheres com obesidade moderada e a seguir um plano de exercícios receberam 400 µg de crómio (na forma de picolinato de crómio) durante 12 semanas, não se observou qualquer efeito no peso ou na composição corporal [A-6778]. Outros estudos, alguns dos quais implicavam a prática de exercício, não constataram efeito positivo na composição corporal [A-5939, A-6955, A-6958, A-6959, A-6962, A-6972].

Num estudo bem controlado em mulheres a fazerem alimentação equilibrada com aporte energético controlado, a suplementação com 200 µg/dia de crómio (na forma de picolinato de crómio), ou placebo, durante 12 semanas, não produziu qualquer diferença no peso ou na gordura corporal [A-8033]. Estas conclusões indicam que a suplementação com crómio, por si só, não reduz o peso corporal, em circunstâncias de energia controlada. Num estudo piloto de 2013 [A-9381], constatou-se que a suplementação com crómio reduziu o número de episódios de consumo exagerado de alimentos, e uma análise de sensibilidade mostrou que os 2 grupos de suplementação perderam peso comparativamente ao placebo. Os autores afirmaram que, dado o tamanho pequeno da amostra, o poder estatístico é limitado.

Além disso, num estudo [A-9380], a suplementação com crómio, 1.000 µg/dia, teve efeito positivo nos níveis de fome, na ingestão de alimentos sem restrições, na compulsão alimentar, e originou tendência para perda de peso, comparativamente ao placebo. Baseados num estudo de confirmação em ratinhos, os autores põem a hipótese de os efeitos do crómio poderem ser causados, em parte, por efeito directo no cérebro.

Stress oxidativo em diabéticos

Um estudo controlado, em que 23 sujeitos com euglicemia, 20 com hiperglicemia ligeira e 21 com hiperglicemia grave receberam 1.000 µg/dia de crómio (como levedura de crómio enriquecido) ou placebo, durante 6 meses, constatou evidência de redução do stress oxidativo nos sujeitos diabéticos, mas aumento nos sujeitos não-diabéticos [A-7102].

Um estudo em que 36 pessoas obesas com diabetes tipo 2 foram seleccionadas aleatoriamente para receber 200 µg/dia de BioActivo Crómio (1 comprimido duas vezes/dia), ou placebo, durante 17 semanas, verificou que a actividade de glutathione peroxidase de sangue total e glutathione reduzida eritrocitária tinham aumentado ligeiramente no grupo de crómio e diminuído no grupo placebo, produzindo alteração significativa a favor do grupo de crómio [A-7603]. A capacidade antioxidante total plasmática, dialdeído malónico no plasma, e superóxido dismutase nos eritrócitos não revelaram alterações dependentes do tratamento.

6.3 Investigação específica do produto

Clausen (1988) - Biol. Trace Elem. Res: 17 : 229-236 (A-148)

Num estudo aberto, não-controlado, 20 sujeitos com sintomas de hipoglicemia receberam 125 µg/dia de crómio como levedura de crómio enriquecido (ChromoPrecise), durante 3 meses [A-148]. Numa prova de tolerância à glucose oral, realizada um mês depois de terminada a suplementação, verificou-se que a parte negativa da curva de glucose (isto é, a parte da curva abaixo do nível de glucose normal em jejum) tinha diminuído em 11 sujeitos (69%), não se alterara em 2 sujeitos, e tinha aumentado em 3 sujeitos, em comparação com o nível basal. Em resposta a um questionário, 7 doentes (47%) relataram diminuição da sensibilidade ao frio depois da suplementação com crómio, tendo a sensibilidade ao frio desaparecido completamente em 2 sujeitos.

Gaede P, et al (2003) N Engl J Med 348 383-93 (A-6888)

O estudo avaliou o efeito de intervenção multifactorial, intensiva e dirigida, comparativamente com o tratamento convencional de diversos factores de risco de doença cardiovascular, em

doentes com diabetes tipo 2 e microalbuminúria.

Os doentes foram distribuídos aleatoriamente, sendo que oito receberam tratamento convencional, de acordo com as orientações médicas, e 80 receberam tratamento intensivo com implementação gradual de alteração do comportamento e terapêutica farmacológica dirigida a hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia e microalbuminúria, juntamente com prevenção secundária de doença cardiovascular com aspirina, BioActivo Multivitaminas (2 comprimidos por dia) e BioActivo Crómio (1 comprimido por dia).

A diminuição dos valores da hemoglobina glicada, da tensão arterial sistólica e diastólica, dos níveis séricos de colesterol e triglicéridos medidos após jejum durante a noite, e da taxa de excreção de albumina na urina no grupo de terapêutica intensiva foi muito superior à do grupo de terapêutica convencional. Os doentes que receberam terapêutica intensiva também apresentavam risco significativamente inferior de doença cardiovascular (taxa de risco, 0,47; intervalo de confiança 95 por cento, 0,24 a 0,73), nefropatia (taxa de risco, 0,39; intervalo de confiança 95 por cento, 0,17 a 0,87), retinopatia (taxa de risco, 0,42; intervalo de confiança 95 por cento, 0,21 a 0,86) e neuropatia autónoma (taxa de risco, 0,37; intervalo de confiança 95 por cento, 0,18 a 0,79).

Em conclusão, a intervenção intensiva dirigida a múltiplos factores de risco em doentes com diabetes tipo 2 e microalbuminúria reduz o risco de ocorrências cardiovasculares e microvasculares em cerca de 50 por cento.

Racek et al. (2006) Biol. Trace Elem. Res. 109 : 215-230 (A-7603)

Foram seleccionadas aleatoriamente 36 pessoas (27 mulheres, 9 homens) com diabetes tipo 2 para receberem 200 µg/dia de crómio (como BioActivo Crómio) duas vezes por dia, ou placebo, durante 17 semanas. Os sujeitos tinham uma idade média de 61 anos e IMC médio de 34. A diabetes, em geral, estava bem controlada (hemoglobina glicada (HbA1c) basal de 7,4%): em 29 casos apenas com dieta, os sujeitos restantes utilizaram anti-diabéticos orais. A suplementação com crómio aumentou significativamente

o nível de crómio no sangue (sérico) relativamente ao placebo, se bem que em nenhum dos sujeitos tenha ultrapassado o limite superior de referência de 0,5 µg/l. A glucose no sangue em jejum aumentou no grupo de controlo e diminuiu no grupo de crómio, o que originou alteração significativa a favor do grupo de crómio. Os níveis séricos de hemoglobina glicada (HbA1c), proteínas glicadas, e insulina em jejum não divergiam muito entre os grupos de tratamento, embora parecesse haver tendência para maior diminuição da insulina em jejum no grupo de crómio comparativamente ao grupo placebo (-16,2% vs -9,5%). Não se verificaram alterações dependentes do tratamento nos lípidos sanguíneos em jejum (colesterol total, colesterol LDL e HDL, triglicéridos, e apolipoproteínas A-1 & B). Verificou-se tendência para maior perda de peso no grupo de crómio do que no grupo placebo (-1,3 kg vs -0,3 kg). Os autores referiram que os valores normais no limite superior ou apenas ligeiramente aumentados dos vários parâmetros que reflectem controlo glicémico e metabolismo lipídico podem ter limitado a possibilidade de o estudo detectar efeitos benéficos da suplementação com crómio. Relativamente aos marcadores de stress oxidativo, tanto a actividade de glutathione peroxidase de sangue total como a glutathione reduzida nos eritrócitos aumentaram ligeiramente no grupo de crómio e diminuíram no grupo placebo, originando alteração significativa a favor do grupo de crómio. A capacidade antioxidante total plasmática, dialdeído malónico no plasma, e superóxido dismutase nos eritrócitos não mostraram alterações dependentes do tratamento. Nenhum dos sujeitos saiu do estudo devido a efeitos adversos. Não se observaram alterações indesejáveis em nenhum dos parâmetros laboratoriais que reflectem homeostasia da glucose e lipídica, ou do stress oxidativo, no grupo de crómio comparativamente ao grupo placebo.

Kleefstra et al. (2007) - Diabetes Care 30 (5) 1092-1096 (A-7750)

Seleccionaram-se aleatoriamente 57 pessoas (22 mulheres, 35 homens) com diabetes tipo 2 para receberem 200 µg/dia de crómio (como BioActivo Crómio) duas vezes/dia, ou placebo, du-

rante 6 meses. Os sujeitos tinham uma idade média de 67 anos e IMC médio de 30. A diabetes, em geral, estava bem controlada (hemoglobina glicada (HbA1c) basal de 7,1%) com antidiabéticos orais. Um sujeito de cada grupo de tratamento saiu do estudo, devido a efeitos adversos gastrointestinais ligeiros, e outro sujeito saiu do grupo de crómio, para acompanhamento, devido a AVC. Não se observaram diferenças dependentes do tratamento em nenhum dos parâmetros avaliados (hemoglobina glicada (HbA1c), glucose plasmática em jejum, sensibilidade à insulina (HOMA-IR), lípidos sanguíneos (colesterol total, LDL e HDL, triglicéridos), IMC, gordura corporal e tensão arterial). Os valores normais no limite superior ou apenas ligeiramente aumentados dos vários parâmetros que reflectem controlo glicémico (excluindo a glucose em jejum que estava vincadamente aumentada) e metabolismo lipídico podem ter limitado a possibilidade de o estudo detectar efeitos benéficos da suplementação com crómio. Os autores referiram que a taxa de crómio dos participantes não foi avaliada, pelo que poderá haver pessoas do estudo com taxa de crómio relativamente normal.

Krol E, et al. (2010): Biol Trace Elem Res, DOI 10.1007/s12011-010-8917-5 (A-8928).

Este estudo clínico tinha como objectivo avaliar a eficácia da suplementação com levedura de crómio (Cr) nos índices de massa corporal, hidratos de carbono, lípidos e minerais em doentes diabéticos tipo 2. Vinte adultos diabéticos tipo 2 (11 homens e 9 mulheres com idades entre 37-63 anos) receberam suplemento de levedura de padeiro de crómio em doses de 500 µg Cr/pessoa/dia, ou placebo, durante 8 semanas, em ensaio cruzado, duplamente cego e controlado com placebo. Verificou-se que o Cr de suplemento não teve influência na massa corporal, no perfil lipídico sanguíneo, nos níveis de resistina, e nos níveis de Zn, Fe e Cu séricos e no cabelo, mas aumentou a concentração de Cr sérico (em 116%) e no cabelo (em 20,6%) e melhorou alguns índices sanguíneos de hidratos de carbono (aumento significativo no índice da função celular em 18,8%) em doentes diabéticos tipo 2. Em conclusão, a levedura de crómio tem fraco

potencial hipoglicémico, mas não tem influência na massa corporal, no perfil bioquímico do sangue, e nos níveis de micronutrientes em diabéticos tipo 2.

Muzik P, et al. (2011): Chromium supplementation in diabetic dogs and cats; EJCAP (Veterinari Lekar) 21 (1); 62-67 (A-9138).

O artigo faz uma sinopse da diabetes em cães e gatos em geral e trata em pormenor a importância da acção do crómio no tratamento de doentes diabéticos. Na última secção, descrevem-se os resultados da suplementação com crómio em 17 cães diabéticos. Os níveis de glicemia de todos os animais inicialmente tratados com insulina só são estatisticamente sobreponíveis aos níveis glicémicos depois de se adicionar BioActivo Crómio à terapêutica. Está documentado efeito positivo estatisticamente significativo da suplementação com crómio em cães diabéticos tratados com insulina. A diminuição do nível de glucose pode explicar-se pela actividade insulínica elevada ou como redução da resistência à insulina mediada pela suplementação com crómio.

Racek et al. (2013) Biol. Trace Elem. Res. 155(1) : 1-4 (A-9220)

O crómio é necessário para a função normal da insulina, e os valores baixos têm sido associados a insulinoresistência. O objectivo do estudo era observar o efeito da suplementação com crómio na glicemia em jejum, na hemoglobina glicada (HbA1c) e nos lípidos séricos em doentes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a fazer insulino terapia. Onze doentes, seleccionados aleatoriamente, com DM2 e a fazer insulino terapia receberam uma dose diária de 100 µg de levedura de crómio durante o primeiro período de suplementação de 2 semanas. No segundo período de suplementação, a dose foi duplicada e prolongada durante as 6 semanas seguintes. A terceira fase consistiu num período washout de 6 semanas. Depois de cada período, compararam-se os níveis de glicemia em jejum e HbA1c com os valores correspondentes no fim do período anterior. Compararam-se os valores séricos de triglicéridos, colesterol total, HDL e LDL, após suplementação, com os valores basais. A glicemia em jejum diminuiu significativamente após o

primeiro período de suplementação com crómio ($p < 0,001$), e observou-se tendência para mais redução após o segundo período de suplementação. Além disso, a HbA1c diminuiu significativamente em ambos os períodos ($p < 0,02$ e $p < 0,002$, respectivamente). Oito semanas depois de se suspender a suplementação com crómio, os níveis de glicemia em jejum e HbA1c regressaram aos valores pré-intervenção. As concentrações séricas dos lípidos não foram influenciadas de maneira significativa pela suplementação com crómio. A suplementação com crómio poderá ser benéfica em doentes com DM2 tratada com insulina, muito provavelmente devido a baixa insulinoresistência, levando a melhoria da tolerância à glucose. Estes achados carecem de confirmação em estudo mais alargado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1 Referências específicas do produto

A-148 Clausen J (1988). Chromium induced clinical improvement in symptomatic hypoglycemia. Biol. Trace Elem. Res: 17: 229-236.

A-6888 Gaede P, et al (2003): Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.; N Engl J Med 348 383-93.

A-7603 Racek J, et al. (2006). Influence of chromium-enriched yeast on blood glucose and insulin variables, blood lipids, and markers of oxidative stress in subjects with type 2 diabetes mellitus. Biol. Trace Elem. Res. 109: 215-230.

A-7750 Kleefstra N, et al. (2007). Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a Western population. Diabetes Care 30(5) 1092 – 1096.

A-8928 Krol E, et al. (2010): Effects of Chromium Brewer's Yeast Supplementation on Body Mass, Blood; Biol Trace Elem Res, DOI 10.1007/s12011-010-8917-5.

A-9138 Muzik P, et al. (2011): Chromium supplementation in diabetic dogs and cats; EJCAP (Veterinari Lekar) 21(1); 62-67.

A-9220 Racek J, et al. (2013). Effect of Chromium-Enriched Yeast on Fasting Plasma Glucose, Glycated Haemoglobin and Serum Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Insulin. Biol. Trace Elem. Res. 155(1): 1-4

A-9979 Nussbaumerova B, Rosolova A H, Krizek M, Seřna F, et al.: Chromium Supplementation Reduces Resting Heart Rate in Patients with Metabolic Syndrome and Impaired Glucose Tolerance.; *Biol Trace Elem Res* 2018 183 192-199

7.2 Referências selecionadas

A-3 Bibow K, et al. (1984). A study of trace elements in Norwegian diets by the duplicate portion technique.; *Näringsforskning* 3: 84-88.

A-59 Newman HAI, et al. (1978). Serum chromium and angiographically determined coronary artery disease. *Clin. Chem.* 24(4): 541-544.

A-227 Offenbacher EG & Pi-Sunyer FX (1980). Beneficial effect of Cr-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects. *Diabetes* 29: 919-925.

A-229 Rabinowitz MB, et al. (1983). Effects of Cr and yeast supplements on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic men. *Diabetes Care* 6: 319-327.

A-233 Anderson RA, et al. (1983). Chromium supplementation of human subjects: effects on glucose, insulin and lipid variables. *Metab.* 32: 894-899.

A-442 Anderson RA, et al. (1987). Effects of supplemental chromium on patients with symptoms of reactive hypoglycemia. *Metab.* 36(4): 351-355.

B-1714 National Research Council (1989). RDA – Recommended dietary allowances – 10th edition; National Academy Press.

A-3210 Lefavi RG, et al. (1993). Lipid-lowering effect of a dietary chromium (III) nicotinic acid complex in male athletes. *Nutr. Res.* 13: 239-249.

A-3503 Abraham AS, et al. (1992). The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. *Metab.* (1992) 41(7): 768-771.

A-3840 Anderson RA, et al. (1991). Supplemental chromium effects on glucose, insulin, glucagon, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 54(5): 909-916.

A-3845 Anderson RA (1992). Chromium, glucose tolerance, and diabetes. *Biol. Trace Elem. Res.* 32: 19-24.

A-3847 Press RI, et al. GW (1990). The effect of chromium picolinate on serum cholesterol and apolipoprotein fractions in human subjects. *West. J. Med.* 152(1): 41-45.

A-3848 Reaven GM (1992). The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. *Metab.* 41(5,S1): 16-19.

A-3911 Anderson RA, et al. (1996). Dietary chromium effects on tissue chromium concentrations and chromium absorption in rats. *J. Trace Elem. Exptl. Med.* 9: 11-25.

A-4710 Anderson RA (1997). Chromium as an essential nutrient for humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 26(1, Pt. 2): S35-41.

A-4948 Anderson RA, et al. (1997). Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 46(11): 1786-1791.

A-5358 Cerulli J, et al. (1998). Chromium picolinate toxicity. *Ann. Pharmacother.* 32(4): 428-431.

A-5359 Reading SA (1996). Chromium picolinate. *J. Florida Med. Assn.* 83(1): 29-31.

B-5535 Modern Nutrition in Health and Disease, 9th edition. Eds.: Shils ME, Olsen JA, Shike M & Ross JC. (1999). Williams & Wilkins, Baltimore, USA.

A-5612 Speetjens JK, et al. (1999). The nutritional supplement Chromium (III) tris(picolinate) cleaves DNA. *Chem. Res. Toxicol.* 12(6): 483-487.

A-5839 Ludwig DS, et al. (1999). Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA* 282(16): 1539-1546.

A-5855 Morris BW, et al. (1999). Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 13: 57-61

A-5875 Lukaski HC (1999). Chromium as a supplement. *Ann. Rev. Nutr.* 19: 279-302.

A-5939 Bahadori B, et al. (1997). [Effect of chromium yeast and chromium picolinate on body composition of obese, non-diabetic patients during and after a formula diet]. *Acta Med. Austriaca.* 24(5): 185-187.

A-6198 Vincent JB (2000). The biology of chromium. *J. Nutr.* 130: 715-718.

A-6382 Davies CM & Vincent JB (1997). Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochem.* 36: 4382-4385.

A-6384 Vincent JB (2000). Elucidating a biological role for chromium at a molecular level. *Acc. Chem. Res.* 33: 503-510.

A-6385 Vincent JB (2000). Quest for the molecular mechanism of chromium action and its relationship to diabetes. *Nutr. Rev.* 3(1): 67-72.

A-6397 Ding W, et al. (1998). Serum and urine chromium concentrations in elderly diabetics. *Biol. Trace Elem. Res.* 63(3): 231-237.

A-6403 Cheng N, et al. (1999). Follow-up survey of people in China with type 2 diabetes mellitus consuming supplemental chromium. *J. Trace Elem. Exptl. Med.* 12: 55-60.

A-6658 Crawford V, et al. (1999). Effect of niacin-bound chromium supplementation on body composition in overweight African-American women. *Diabetes, Obesity Metab.* 1: 331-337.

A-6741 Althuis MD, et al. (2002). Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 148-155.

A-6744 Bahijiri SM, et al. (2000). The effect of inorganic chromium and brewer's yeast supplementation on glucose tolerance, serum lipids and drug dosage in individuals with type 2 diabetes. *Saudi Med. J.* 21(9): 831-837.

A-6749 Anderson A (2000). Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes Metab.* 26(1): 22-27.

A-6752 Uusitupa MI, et al. (1992). Chromium supplementation in impaired glucose tolerance of elderly: effects on blood glucose, plasma insulin, C-peptide and lipid levels. *Br. J. Nutr.* 68(1): 209-216.

A-6765 Ravina A, et al. (1995). Clinical use of the trace element chromium (III) in the treatment of diabetes mellitus. *J. Trace Elem. Exptl. Med.* 8: 183-190.

A-6778 Volpe SL, et al. (2001). Effect of chromium supplementation and exercise on body composition, resting metabolic rate and selected biochemical parameters in moderately obese women following an exercise program. *J. Am. Coll. Nutr.* 20(4):293-306.

A-6815 Pittler MH, et al. (2003). Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 27(4): 522-529.

A-6955 Joseph LJ, et al. (1999). Effect of resistance training with or without chromium picolinate supplementation on glucose metabolism in older men and women. *Metab.* 48(5): 546- 553.

A-6956 Jovanovic L, et al. (1999). Chromium supplementation for women with gestational diabetes. *J. Trace Elem. Exptl. Med.* 12: 91-98.

A-6957 Ravina A, et al. (1999). Control of steroid-induced diabetes with supplemental chromium. *J. Trace Elem. Exptl. Med.* 12: 375-378.

A-6958 Campbell WW, et al. (2002). Effects of resistive training and chromium picolinate on body composition and skeletal muscle size in older women. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 12(2): 125-135.

A-6959 Walker LS, et al. (1998). Chromium picolinate effects on body composition and muscular performance in wrestlers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30(12): 1730-1737.

A-6962 Campbell WW, et al. (1999). Effects of resistance training and chromium picolinate on body composition and skeletal muscle in older men. *J. Appl. Physiol.* 86(1): 29-39.

A-6972 Amato P, et al. (2000). Effects of chromium picolinate supplementation on insulin sensitivity, serum lipids, and body composition in healthy, nonobese, older men and women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 55(5): M260-263.

- A-6973 Lee NA & Reasner CA (1994).** Beneficial effect of chromium supplementation on serum triglyceride levels in NIDDM. *Diabetes Care*. 17(12): 1449-1452.
- A-6977 Wilson BE & Gony A (1995).** Effects of chromium supplementation on fasting insulin levels and lipid parameters in healthy, non-obese young subjects. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 28(3): 179-184.
- A-6980 Offenbacher EG, et al (1985).** The effects of inorganic chromium and brewer's yeast on glucose tolerance, plasma lipids, and plasma chromium in elderly subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 42(3): 454-461.
- A-6981 Uusitupa MI, et al. (1983).** Effect of inorganic chromium supplementation on glucose tolerance, insulin response, and serum lipids in noninsulin-dependent diabetics. *Am. J. Clin. Nutr.* 38(3): 404-410.
- A-6984 Mirsky N (1993).** Glucose tolerance factor reduces blood glucose and free fatty acids levels in diabetic rats. *J. Inorg. Biochem.* 49(2): 123-128.
- A-6985 Flatt PR, et al. (1989).** Failure of glucose tolerance factor-containing Brewer's yeast to ameliorate spontaneous diabetes in C57BL/KsJ DB/DB mice. *Diabetes Res.* 10(3): 147- 151.
- A-6986 Davies DM, et al. (1985).** The isolation of glucose tolerance factors from brewer's yeast and their relationship to chromium. *Biochem. Med.* 33(3): 297-311.
- A-6988 Grant AP & McMullen JK (1982).** The effect of brewers yeast containing glucose tolerance factor on the response to treatment in Type 2 diabetics. A short controlled study. *Ulster Med. J.* 51(2): 110-114.
- A-7102 Cheng H-H, et al. (2004).** Antioxidant effects of chromium supplementation with type 2 diabetes mellitus and euglycemic subjects. *J. Agric. Food Chem.* 52: 1385-1389.
- A-7537 Gunton JE, et al. (2005).** Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity, or lipid profile. *Diabetes Care* 28(3): 712-713.
- A-7579 Vincent JB (2004).** Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc. Nutr. Soc.* 63(1): 41-47.
- A-7655 Kleefstra N, et al. (2006).** Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes in an obese Western population. *Diabetes Care* 29(3) 521-525.
- A-8031 Wang ZQ, et al. (2007).** Phenotype of subjects with type 2 diabetes mellitus may determine clinical response to chromium supplementation. *Metab. Clin. Exp.* 56: 1652- 1655.
- A-8033 Lukaski HC, et al. (2007).** Chromium picolinate supplementation in women: effects on body weight, composition, and iron status. *Nutrition* 15(6): 1473-1483.
- B-9256 Nordic Council of Ministers (2012):** Nordic Nutrition Recommendations 2012 Integrating nutrition and physical activity; ISBN 978-92-893-2670-4
- A-9380 Anton, et al. (2008).** Effects of chromium picolinate on food intake and satiety. *Diabetes Technol Ther.* 10(5):405-12
- A-9381 Brownley KA et al (2013):** A double-blind, randomized pilot trial of chromium picolinate for binge eating disorder: results of the Binge Eating and Chromium (BEACH) study; *J Psychosom Res* 75 36-42.
- A-9382 Tian H, Guo X, Wang X, He Z (2013):** Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults.; *Cochrane Database Syst Rev* 11
- A-9383 Saksomboon N, Poolsup N, Yunnanakorn A (2014):** Systematic review and meta- analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes; *J Clin Pharm Ther* 39 292-306
- A-9384 Woods SE, Ghodsi V, Engel A, Miller J (2008):** Serum chromium and gestational diabetes.; *J Am Board Fam Med* 21 153-7
- A-9385 Cefalu WT, Rood J, Pinsonat P, Qin J (2010):** Characterization of the metabolic and physiologic response to chromium supplementation in subjects; *Metabolism* 59 755-62
- A-9386 Hua Y, Clark S, Ren J, Sreejayan N (2012):** Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance.; *J Nutr Biochem* 23 313-9
- A-9389 Chen Y, Watson HM, Gao J, Sinha SH:** Characterization of the organic component of low-molecular-weight chromium-binding substance and its; *J Nutr* 2011 141 1225-32
- A-9473 Peng M, Yang X:** Controlling diabetes by chromium complexes: The role of the ligands.; *J Inorg Biochem* 2015 146 97-103
- A-9793 Wang ZQ, Cefalu WT:** Current concepts about chromium supplementation in type 2 diabetes and insulin resistance.; *Curr Diab Rep* 2010 10 145-51
- A-9804 Bai J, Xun P, Morris S, Jacobs DR Jr:** Chromium exposure and incidence of metabolic syndrome among American young adults over a 23-year follow-up; *Sci Rep* 2015 15606
- A-10012 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS):** Scientific Opinion on ChromoPrecise® cellular bound chromium yeast added for nutritional purposes as a source of chromium in food supplements and the bioavailability of chromium from this source; *EFSA Journal* 2012;10(11): 2951
- A-10018 McIver DJ, Grizales AM, Brownstein JS, Goldfine AB:** Risk of Type 2 Diabetes Is Lower in US Adults Taking Chromium-Containing Supplements.; *J Nutr* 2015 145 12 2675-82
- A-10645 European Food Safety Authority (EFSA):** Health claims related to chromium and contribution to normal macronutrient metabolism, maintenance of normal blood glucose concentrations, etc.; *EFSA Journal* 2010 10 1732
- A-10673 San Mauro-Martin I, Ruiz-Leon AM, Camina-Martin MA, Garicano-Vilar E:** [Chromium supplementation in patients with type 2 diabetes and high risk of type2 diabetes: a meta- analysis of randomized controlled trials.]; *Nutr Hosp* 2016 33 27
- A-10676 Huang H, Chen G, Dong Y, Zhu Y:** Chromium supplementation for adjuvant treatment of type 2 diabetes mellitus: Results from a pooled analysis.; *Mol Nutr Food Res* 2018 62
- A-10677 Tsang C, Taghizadeh M, Aghabagheri E, Asemi Z:** A meta-analysis of the effect of chromium supplementation on anthropometric indices of subjects with overweight or obesity.; *Clin Obes* 2019 e12313
- A-10681 Chatterjee R, Zelnick L, Mukamal KJ, Nettleton JA:** Potassium Measures and Their Associations with Glucose and Diabetes Risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).; *PLoS One* 2016 11 e0157252

BIOACTIVO GLUCOSAMINA DUPLO / PLUS

1. NOME DOS PRODUTOS

BioActivo Glucosamina Duplo
BioActivo Glucosamina Plus

2. COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de BioActivo Glucosamina Duplo contém:

- 500 mg sulfato de glucosamina, 2KCl
- 400 mg extracto de sulfato de condroitina
- 20 mg vitamina C

Cada comprimido de BioActivo Glucosamina Plus contém:

- 500 mg sulfato de glucosamina, 2KCl
- 400 mg extracto de sulfato de condroitina
- 20 mg vitamina C
- 50 µg Selénio

3. APRESENTAÇÃO

60 comprimidos.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Área de investigação

Osteoartrose

4.2 Recomendação

Tomar 2 comprimidos por dia, após uma refeição.

4.3 Contra-indicações

Alergia ao marisco: Pessoas com alergia ao marisco podem desenvolver uma reacção alérgica ao tomar BioActivo Glucosamina Duplo / Plus, uma vez que a glucosamina provém

do marisco. No entanto, na maioria dos casos, as alergias são provocadas por proteínas do marisco, e não pela quitina, um hidrato de carbono de onde é extraída a glucosamina. A literatura científica não apresenta relatos de reacções alérgicas à glucosamina. O BioActivo Glucosamina Duplo / Plus é um produto concentrado e com elevado grau de pureza.

A vitamina C facilita a absorção do ferro da alimentação [A-9225]. Os suplementos de vitamina C podem ser nocivos em pessoas que sofram de síndrome de sobrecarga de ferro, devido a determinadas reacções catalisadoras dos metais. Os suplementos de vitamina C não estão recomendados em pessoas com síndrome de sobrecarga de ferro (p. ex., hemacromatose). A vitamina C não deve ser utilizada por pessoas que sofram de insuficiência renal ou deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) [DMA].

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

BioActivo Glucosamina Duplo / Plus: deve ser utilizado com prudência por pessoas com diabetes mellitus. Estudos em animais de laboratório

demonstraram que doses muito elevadas de glucosamina, administrada por via intravenosa, podem influenciar o metabolismo da glucose e aumentar a resistência à insulina [A-6821, A-6824, A-6872]. Um estudo em animais com um desenho muito semelhante à ingestão humana de glucosamina (ingestão oral, dosagem relevante) não demonstrou quaisquer efeitos adversos no controlo glicémico [A-6822]. Um estudo em humanos, aos quais foi administrada glucosamina intravenosa, demonstrou uma ligeira alteração no metabolismo da glucose, levando a um aumento moderado, mas significativo, da glucose em jejum e agravamento da tolerância à glucose, apenas sob condições de hiperglicemia/hiperinsulinemia [A-6908]. Em dois estudos, com administração de glucosamina oral durante 3 anos, não se verificaram efeitos adversos no metabolismo da glucose ou sensibilidade à insulina [A-5866, A-6376, A-6739]. Num estudo de 3 meses [A-6872], no qual doentes com diabetes tipo II receberam 1500 mg de sulfato de glucosamina diariamente, não foi demonstrado qualquer efeito negativo na hemoglobina glicosilada, um marcador do controlo da glucose



no sangue a longo prazo. Concluiu-se que os suplementos de glucosamina não produzem alterações clinicamente significativas no metabolismo da glucose em doentes com diabetes tipo II. Um médico dinamarquês concluiu que a glucosamina não está contraindicada em pessoas com diabetes [A-6811].

Cancro da próstata: Os níveis de condroitina são superiores nos tecidos cancerígenos da próstata e, quando elevados, indicam um prognóstico reservado [A-6905, A-6906]. Uma revisão sobre segurança afirma que não existe necessidade de evitar a condroitina em situações de risco de cancro da próstata [A-7244].

4.5 Interações

A interacção da glucosamina ou condroitina com outros medicamentos não foi especificamente estudada. Como a glucosamina ou a condroitina podem interagir com outras substâncias, devem tomar-se precauções na administração concomitante de BioActivo Glucosamina Duplo / Plus e outros medicamentos.

Anticoagulantes (ou aspirina diariamente): Recomenda-se que as pessoas a tomar anticoagulantes analisem mais frequentemente o seu tempo de coagulação, após o início da toma de BioActivo Glucosamina Duplo / Plus. A estrutura da condroitina é semelhante à heparina e a associação destes dois pode aumentar o risco de hemorragia em alguns indivíduos [Fundação para a Artrite (Arthritis Foundation) 2003, A-7244].

Aspirina: Estudos indicam que a administração concomitante de aspirina e suplementos de vitamina C pode inibir a absorção da vitamina C [A-4245].

Terapêutica queladora do ferro: As formulações que contêm vitamina C podem aumentar o efeito da terapêutica com deferoxamina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Devido à inexistência de estudos clínicos de glucosamina e condroitina na gravidez e aleitamento, o BioActivo Glucosamina Duplo / Plus não deve ser administrado a grávidas e mães em período de aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O efeito da glucosamina ou condroitina na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas não foi estudado. No entanto, não se espera que o BioActivo Glucosamina Duplo / Plus afecte a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos ensaios clínicos, o tipo e frequência de efeitos adversos da glucosamina são comparáveis aos referidos com placebo [A-6376, A-6565, A-6739, A-6811]. Os efeitos indesejáveis mais comuns referidos pela glucosamina são:

Efeitos gastrointestinais:

- dor de estômago
- náuseas
- indigestão
- obstipação
- diarreia

Efeitos neurológicos:

- dor de cabeça
- sonolência

Efeitos dermatológicos:

- exantema
- prurido
- rubor

4.9 Segurança

Não foi relatada sobredosagem com glucosamina. Em estudos com animais, não foram observados sinais de toxicidade com doses de 2000 – 5000 mg de sulfato de glucosamina por kg de peso corporal. Estudos em humanos, nos quais foi administrada uma dose de 1.500 mg/dia de sulfato de glucosamina, durante 3 anos, demonstraram um perfil de segurança excelente [A-6376, A-6565, A-6739]. Num ensaio clínico de 1 ano, envolvendo a administração de suplementos de 800 mg de sulfato de condroitina diariamente, o número de efeitos adversos não diferiu significativamente do grupo placebo [A-5810]. Duas meta-análises concluíram que a segurança da condroitina e da glucosamina são excelentes [A-6874, A-5995]. Além disso, as recomendações EULAR 2003 e uma revisão sobre segurança, concluíram que a glucosamina e a condroitina são seguras e possuem uma toxicidade muito baixa [A-7040, A-7244].

O risco de efeitos adversos resultantes de aporte excessivo de vitamina C dos alimentos e dos suplementos parece ser muito baixo nas doses mais elevadas (UL) [B-6802]. Uma revisão de ensaios clínicos concluiu que a vitamina C em quantidades até 2000 mg/dia era segura na maioria dos adultos [A-7370].

ULVit C (dose máxima tolerada): 2000 mg/dia em adultos.

4.10 Sugestão de associação

Para potenciar o efeito anti-inflamatório pode ser associado ao BioActivo Selénio+Zinco.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Glucosamina: Estudos demonstraram que o sulfato de glucosamina pode reduzir a dor, reduzir a progressão da osteoartrose e aumentar a mobilidade [A-6565, A-6874]. O mecanismo exacto de activação da glucosamina na osteoartrose não é claro. A glucosamina é uma substância natural e um elemento da constituição dos glucosaminoglicanos (GAG) e das glicoproteínas na substância de base da cartilagem articular. Estudos in vitro demonstraram que a adição de sulfato de glucosamina a condrocitos humanos originava um aumento da síntese de proteoglicanos [A-6565, A-6739].

O sulfato de glucosamina oral distribui-se aos tecidos das articulações e tem propriedades anabólicas [A-6359, A-6739]. A glucosamina inibe a deterioração na osteoartrose e tem um efeito anti-inflamatório, principalmente devido à inibição das enzimas, mas não tem efeito na síntese de prostaglandinas, nem tem efeito analgésico [A-6376, A-6739, A-6811]. Existe evidência de que esta substância reverte alguns efeitos negativos da interleucina 1 no metabolismo da cartilagem. Tais efeitos na cartilagem são responsáveis pelo efeito a longo prazo do sulfato de glucosamina. Pelo contrário, o rápido efeito nos sintomas observado em regimes mais curtos de tratamento, é melhor explicado pelos efeitos anti-inflamatórios moderados,

exercidos pela supressão da formação de radicais superóxido ou inibição da síntese induzida de óxido nítrico e, selectivamente, da via da ciclooxigenase-2 [A-6739].

Condroitina: Estudos demonstraram que o sulfato de condroitina reduz a dor e aumenta a motilidade [A-6874]. O sulfato de condroitina estimula a síntese de proteoglicanos, pode restabelecer os condrocitos na cartilagem, estimula a produção de ácido hialurónico, inibe as enzimas da degradação, inibe os processos imunológicos na artrose e tem um efeito protector na formação de trombos de fibrina nos vasos sanguíneos sinoviais e subcondrais [A-6811]. Zonas carregadas negativamente nas cartilagens articulares derivam dos proteoglicanos de sulfato de condroitina, uma vez que se ligam covalentemente à matriz de colagénio. Tal detém água na matriz e dá origem a propriedades biomecânicas, tais como a força de tensão e elasticidade da cartilagem [A-5803, A-5805, A-5996].

Vitamina C: A vitamina C é um antioxidante que intervém nas reacções redox intracelulares. A vitamina funciona como cofactor em vários processos enzimáticos [A-3117]. A vitamina C é uma das vitaminas antioxidantes mais documentadas. Graças às suas propriedades redox, a vitamina C (ácido ascórbico) pode neutralizar radicais livres, como os radicais peróxido e oxigénio, e impedir a peroxidação lipídica e outras agressões celulares causadas pelos radicais livres [A-2605, A-3385, A-4090].

Para além das suas propriedades antioxidantes, os estudos demonstraram que a vitamina C desempenha um papel crucial na formação de colagénio. O colagénio é parte integrante do tecido conjuntivo que é importante na formação de osso e cartilagem, e como tal tem um papel importante no funcionamento das articulações humanas. Estudos demonstraram que a suplementação com vitamina C ou elevado aporte alimentar de vitamina C podem diminuir a prevalência da osteoartrose, através de efeitos protectores no osso e na cartilagem [A-9262, A-9263], embora tal não tenha sido corroborado por todos os estudos [A-9264].

6. INFORMAÇÃO SOBRE O PRODUTO

6.1 Informação geral

As evidências indicam haver um efeito sinérgico da condroitina e da glucosamina. Vários estudos analisaram o efeito da condroitina e/ou da glucosamina em culturas de células e em estudos in vivo, e constataram que o efeito combinado é superior aos resultados individuais, quando avaliadas a diminuição da sensação de dor e a redução do estreitamento dos espaços interarticulares [A-5803, A-6365, A-9265, A-9266, A-9267, A-9268].

De acordo com Pavelka et al. [A-6739], o sulfato de glucosamina é a primeira substância que satisfaz as necessidades actuais para ser classificada como substância que modifica a estrutura e os sintomas da osteoartrose, em concordância com a definição de organizações científicas, e como reconhecido pelas agências reguladoras.

Uma revisão sistemática Cochrane [A-6565] e dois estudos clínicos de longo prazo (3 anos) [A-6376, A-6739] demonstraram que o sulfato de glucosamina é eficaz e seguro no em situações de osteoartrose e sugerem um efeito melhor ou igual ao dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Os AINEs são considerados como modificadores dos sintomas, mas os dois estudos de 3 anos indicam que o sulfato de glucosamina retarda a progressão da osteoartrose sintomática do joelho [A-6376, A-6739]. Duas meta-análises concluíram que a condroitina e a glucosamina são eficazes na osteoartrose [A-6874, A-5995].

Glucosamina

A glucosamina, um aminossacárido natural, é um constituinte de quase todos os tecidos humanos [A-5804]. A glucosamina tem um tropismo especial pela cartilagem [A-5804] e é um elemento básico da constituição para a biossíntese de glucosaminoglicanos (GAGs) e proteoglicanos, constituintes importantes da cartilagem articular [A-5804, A-5996, A-6811]. A glucosamina provém do marisco.

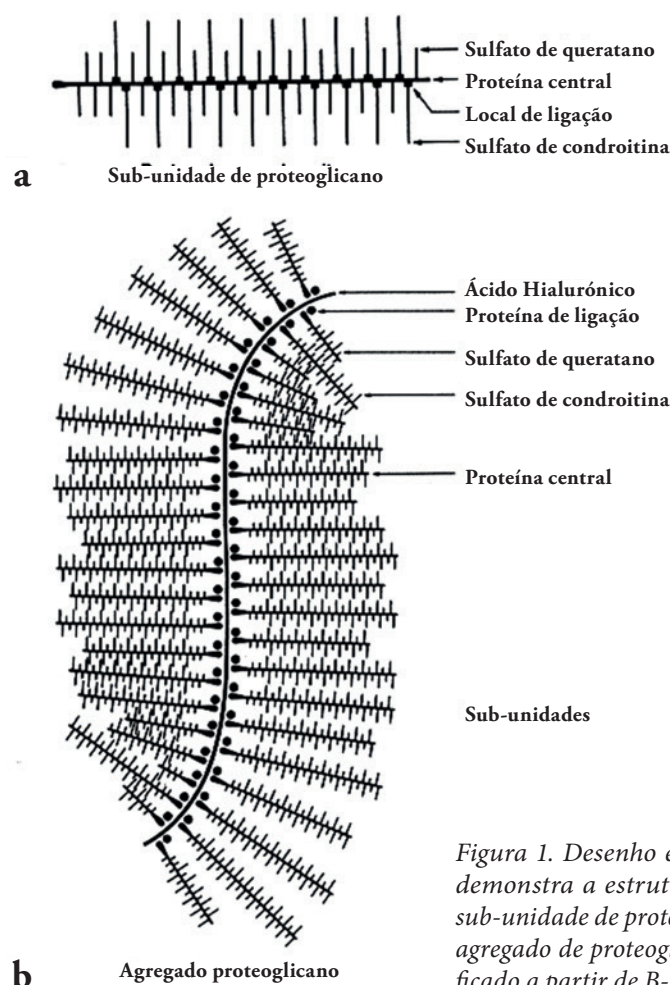


Figura 1. Desenho esquemático que demonstra a estrutura proposta da sub-unidade de proteoglicano (a) e do agregado de proteoglicano (b) [modificado a partir de B-6380].

Na forma sulfato ou cloridrato??

A glucosamina existe em diferentes formas, sendo o sulfato de glucosamina e o cloridrato de glucosamina as duas mais frequentes. O cloridrato é a forma mais estável e, normalmente, com maior concentração de glucosamina. Embora haja cientistas que considerem as duas formas igualmente eficazes, só alguns estudos utilizaram a forma de cloridrato. Por oposição, a forma de sulfato está muito mais documentada, sendo que praticamente todos os estudos bem controlados utilizaram sulfato de glucosamina. Uma revisão Cochrane [A-9273] apenas verificou dois estudos bem controlados que utilizaram cloridrato de glucosamina, que não demonstraram qualquer efeito. Pelo contrário, 18 estudos bem controlados constataram que o sulfato de glucosamina era eficaz. Os únicos estudos de longa duração da glucosamina utilizaram sulfato de glucosamina [A-6376, A-6739].

Alguns cientistas sugerem que o grupo sulfato pode, pelo menos em parte, mediar o efeito terapêutico do sulfato de glucosamina, sendo os restantes sais de glucosamina ineficazes [A-6586]. O enxofre contido no conjugado sulfato, tem uma função importante na síntese de proteoglicanos, uma vez que uma grande parte dos glucosaminoglicanos contém enxofre. A insuficiência de sulfato origina uma redução da síntese de glucosaminoglicanos, e os suplementos de glucosamina podem reverter a deficiência em enxofre. A ligação do sulfato à glucosamina pode, deste modo, comprovar-se importante no efeito benéfico da glucosamina na osteoartrose [A-5804].

Sulfato de condroitina

O sulfato de condroitina é um polímero de repetição da unidade dissacárida N-acetil-D-galactosamina e ácido D-glucorónico, que possui um grupo sulfato localizado no carbono 4 ou 6. Existem aproximadamente 60 unidades repetidas por molécula do sulfato de condroitina [A-5803, A-5996, A-6811]. O sulfato de condroitina, o GAG mais frequente, é uma parte importante da matriz da cartilagem [A-6811]. A figura 1 mostra um desenho esquemático da localização do sulfato de condroitina num

agregado proteoglicano. A fonte do sulfato de condroitina é a cartilagem de tubarão.

Osteoartrose

A osteoartrose, também conhecida como doença articular degenerativa, é a causa principal da incapacidade física, de maior recurso a cuidados de saúde e de perda de qualidade de vida. Estima-se que cerca de 12% da população americana com idade superior a 25 anos (quase 21 milhões de pessoas em 1990) apresenta sinais clínicos e sintomas de osteoartrose [A-5996, A-9273]. Os AINEs são utilizados geralmente para o tratamento sintomático da osteoartrose, mas desenvolvem efeitos indesejáveis major e podem agravar o processo de osteoartrose [A-6359]. A osteoartrose é uma doença pro-

gressiva de evolução lenta caracterizada por um desgaste progressivo da cartilagem articular e remodelação do osso subcondral. Com o tempo, o catabolismo continuado de proteoglicanos e a perda aumentada de glucosaminoglicanos, originam uma abrasão da cartilagem articular e a formação de osso novo na articulação (ver figura 2). Em última análise, tal provoca deterioração funcional da articulação, resultando em saliências dolorosas geralmente observadas em pessoas com osteoartrose. (ver figura 2). O desenvolvimento de graus variáveis de inflamação articular, resulta da maior ou menor libertação de mediadores inflamatórios. As articulações de carga, como os joelhos e a coxofemoral, e as articulações das mãos são as mais afectadas por osteoartrose [A-5808].

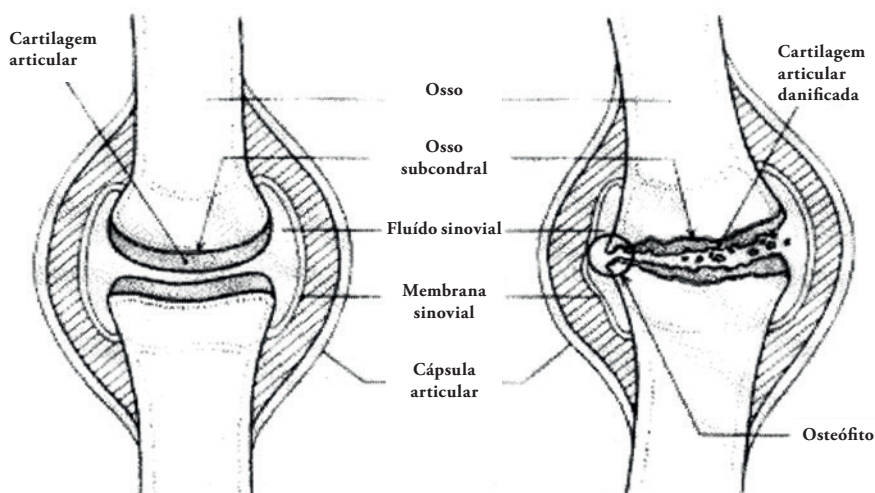


Figura 2. Cartilagem articular normal e com artrose.

6.2 Investigação

Revisão sistemática Cochrane

Numa revisão Cochrane, Towheed et al. (2005; última actualização: 11.11.2008) [A-9273] identificaram 25 ensaios clínicos aleatórios de glucosamina. Eram todos ensaios comparativos, duplamente cegos e aleatórios, que envolveram 4963 adultos com idade média de 60,7 anos (69% eram mulheres). Em 20 ensaios, comparou-se o efeito da glucosamina (18 utilizaram sulfato de glucosamina e 2 utilizaram cloridrato de glucosamina) com um placebo; em 21 dos ensaios administraram-se 1.500 mg/dia por via oral. Cinco dos estudos compa-

raram sulfato de glucosamina com AINEs (ibuprofeno em 3 ensaios, piroxicam num e celecoxib noutro). Em 18 dos ensaios, o sulfato de glucosamina demonstrou maior redução da dor do que o placebo. Nos 2 estudos em que os doentes receberam suplementação com cloridrato de glucosamina, a glucosamina não foi superior ao placebo. Nos 4 ensaios em que se comparou sulfato de glucosamina com AINEs, não se verificou diferença significativa em termos de diminuição da dor, mas a glucosamina foi muito menos susceptível de provocar reacções adversas. Na comparação de glucosamina com placebo, a diminuição da dor foi de 0,047, o que representa um benefício

terapêutico clinicamente moderado. Em 1977, Cohen definiu a dimensão do efeito como pequena (0,20), moderada (0,50), e grande (0,80 ou superior). O valor da função, medida segundo o índice Lequesne, foi de 0,47 na comparação da glucosamina com placebo. Não se verificou diferença nos efeitos adversos entre glucosamina e placebo, e o perfil de segurança da glucosamina, nos 25 ensaios clínicos aleatórios, foi excelente. Towheed e colegas afirmam resumidamente que, nas pessoas com osteoartrite, a glucosamina:

- pode diminuir as dores
- pode melhorar a função física
- não é provável que tenha efeitos secundários

Estudo de 3 anos, publicado na revista The Lancet

Reginster et al. (2001) [A-6376] elaboraram um ensaio aleatorizado, duplamente cego e controlado com placebo, com 212 idosos com osteoartrite do joelho. Os doentes tomaram aleatoriamente para 1.500 mg de sulfato de glucosamina ou placebo, uma vez por dia, durante 3 anos. Após 3 anos, o grupo placebo tem uma média progressiva de perda de espaço na articulação de -0,31mm, enquanto no grupo de sulfato de glucosamina não se verificou perda significativa de espaço na articulação (+0,07), o que é significativamente melhor comparando com o grupo placebo. Os doentes que completaram o tratamento com sulfato de glucosamina tiveram uma melhoria de 20-25% nos sintomas (índice WOMAC), comparando com um ligeiro agravamento dos sintomas no grupo placebo. Não se verificaram diferenças na segurança ou razões para abandono precoce entre os grupos de tratamento e placebo. Os eventos adversos mais comuns são alterações do sistema gastrointestinal, geralmente dor abdominal e distúrbios da defecação.

Reginster et al. concluíram: “Os efeitos combinados de modificação da estrutura e dos sintomas a longo prazo da glucosamina sugerem que pode ser uma substância transformadora na osteoartrite.”

Pavelka e colegas (2002) [A-6739] administraram, por via oral, a 202 doentes com osteoartrite do joelho, sulfato de glucosamina (1.500 mg/dia) ou placebo, num estudo de 3 anos, aleatorizado, controlado com placebo e duplamente cego. No grupo placebo, verificou-se um estreitamento progressivo do espaço na articulação de -0,19 mm. Não houve alteração no grupo de sulfato de glucosamina (+0,04 mm), o que foi uma diferença significativa ($p < 0,001$) comparando com placebo. Os sintomas melhoraram modestamente com a utilização de placebo, mas melhoraram 20-25% com a utilização de sulfato de glucosamina, com diferenças significativas finais no índice Lequesne, índice WOMAC total e sub-escalas de dor, função e rigidez. A segurança foi boa, sem diferenças entre os grupos.

Sulfato de condroitina

Uma meta-análise, publicada na revista JAMA, que incluiu 15 (de 37) estudos aleatorizados, duplamente cegos e controlados com placebo, na osteoartrite, verificou um efeito moderado das formulações de glucosamina e um grande efeito das formulações de condroitina [A-5995]. Concluiu-se que estes compostos possuem eficácia no tratamento dos sintomas da osteoartrite e, igualmente importante, que são seguros. Outra meta-análise verificou uma melhoria de pelo menos 50% nas variáveis do estudo (índice Lequesne e dor) no grupo de sulfato de condroitina comparada com placebo [A-6173]. Também se concluiu que a associação de sulfato de condroitina com analgésicos ou com baixas doses de AINEs é superior aos analgésicos ou AINEs isolados, durante longos períodos, no tratamento da osteoartrite. Além disso, pode conseguir-se a redução da dose diária necessária em analgésicos ou AINEs, mas são necessárias mais investigações em estudos maiores de coorte de doentes durante períodos de tempo mais longos. Num estudo de 1 ano, aleatorizado, duplamente cego e controlado com placebo, 800 mg de sulfato de condroitina, diariamente, reduziram significativamente a dor e aumentaram a mobilidade geral, comparando com placebo [A-5810]. O grupo de sulfato de condroitina teve uma di-

minuição da dor articular em 63%, enquanto a capacidade de mobilidade aumentou em 69%. Os valores para o grupo placebo foram 26% e 19%, respectivamente.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1 Referências específicas do produto

A-10023 Østergaard K, Hviid T, Hyllested-Winge JL. Glukosaminsulfat påvirker ikke plasmaniveauet af kolesterol og triglycerider – en klinisk undersøgelse. Ugeskr Laeger 2007 169 407-10 (See A-7751 for English version) This study was conducted to clarify whether glucosamine sulfate intake by subjects with prolonged joint pain affects fasting plasma levels of cholesterol and triglycerides. Material and Methods: A three-month post-marketing, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted with parallel groups of subjects older than 40 years with joint pain over a longer period of time. Sixty-six patients received either glucosamine sulfate at the recommended daily dose (1,500 mg) or placebo. The primary efficacy parameters were fasting plasma levels of cholesterol (total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol) and triglycerides. The secondary efficacy parameters were patients' self-assessed side effects. Results: There was no significant difference between the glucosamine sulfate and placebo groups relative to cholesterol and triglycerides. There was no difference between the treatment groups in terms of side effects. Conclusion: The results of the study show that glucosamine sulfate intake for the treatment of prolonged joint pain does not affect fasting plasma levels of cholesterol or triglycerides.

A-9025 Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O, Hellum C: Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: A randomized controlled trial. JAMA 2010 304 45-52

CONTEXT: Chronic low back pain (LBP) with degenerative lumbar osteoarthritis (OA) is widespread in the adult population. Although glucosamine is increasingly used by patients with chronic LBP, little is known about its effect in this setting. OBJECTIVE: To investigate the effect of glucosamine in patients with chronic LBP and degenerative lumbar OA. DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial conducted at **Oslo University Hospital Outpatient Clinic, Oslo, Norway**, with 250 patients older than 25 years of age with chronic LBP (>6 months) and degenerative lumbar OA. INTERVENTIONS: Daily intake of 1500 mg of oral glucosamine ($n = 125$) or placebo ($n = 125$) for 6 months, with assessment of effect after the 6-month intervention period and at 1 year (6 months postintervention).

MAIN OUTCOME MEASURES: The primary outcome was pain-related disability measured with the Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ). Secondary outcomes were

numerical scores from pain-rating scales of patients at rest and during activity, and the quality-of-life EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) instrument. Data collection occurred during the intervention period at baseline, 6 weeks, 3 and 6 months, and again 6 months following the intervention at 1 year. Group differences were analyzed using linear mixed-models analysis.

RESULTS: At baseline, mean RMDQ scores were 9.2 (95% confidence interval [CI], 8.4-10.0) for glucosamine and 9.7 (95% CI, 8.9-10.5) for the placebo group ($P = .37$). At 6 months, the mean RMDQ score was the same for the glucosamine and placebo groups (5.0; 95% CI, 4.2-5.8). At 1 year, the mean RMDQ scores were 4.8 (95% CI, 3.9-5.6) for glucosamine and 5.5 (95% CI, 4.7-6.4) for the placebo group. No statistically significant difference in change between groups was found when assessed after the 6-month intervention period and at 1 year: RMDQ ($P = .72$), LBP at rest ($P = .91$), LBP during activity ($P = .97$), and quality-of-life EQ-5D ($P = .20$). Mild adverse events were reported in 40 patients in the glucosamine group and 46 in the placebo group ($P = .48$). **CONCLUSIONS:** Among patients with chronic LBP and degenerative lumbar OA, 6-month treatment with oral glucosamine compared with placebo did not result in reduced pain-related disability after the 6-month intervention and after 1-year follow-up.

A-7751 Østergaard K, Hviid T, Hyllested-Winge J: Glucosamine sulphate and hypercholesterolemia. *Semper* 2007 310 s1-s12 A 3-month post-marketing, randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. This study demonstrates that glucosamine sulphate does not influence blood levels of cholesterol or triglycerides. This is the English-language report of the study published in Danish in A-10023.

7.2 Referências seleccionadas

Arthritis Foundation (2003): <http://www.arthritis.org/> (October 2003)

DMA Summary of Product Characteristics for Bio-C-Vitamin. Danish Medicines Agency.

A-5803 Leffler CT, Philippi AF, Leffler SG, Mosure JC, Kim PD: Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Military Medicine* (1999) 164: 85-91.

A-5804 Deal CL, Moskowitz RW: Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. *Osteoarthritis* (1999) 25: 379-395.

A-5805 Shankland WE: The effects of glucosamine and chondroitin sulfate on osteoarthritis of the TMJ: A preliminary report of 50 patients. *Journal of Craniomandibular Practice* (1998) 16: 230-235.

A-5808 Camara CC, Dowless GV: Glucosamine sulphate for osteoarthritis. *Annals of Pharmacotherapy* (1998) 32: 580-587

A-5810 Uebelhart D, Thonar, EJMA, Delmas PD, Chantaine A, Vignon E: Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis and*

Cartilage (1998) 6 (suppl. A): 39-46.

A-5866 Rovati LC, Annfeld M, Giacobelli G, Schmid K, Setnikar I: Glucosamine in osteoarthritis (correspondence). *Lancet* (1999) 354: 1640.

A-5995 McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT: Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis – A systematic assessment and meta-analysis. *JAMA* (2000) 283: 1469-1475.

A-5996 Towheed TE, Anastassiades TP: Glucosamine and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis (editorial). *JAMA* (2000) 283: 1483-1484.

A-6173 Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Molen JS: A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *Journal of Rheumatology* (2000) 27: 205-211.

A-6359 McAlindon T: Glucosamine for osteoarthritis: dawn of a new era? (editorial). *Lancet* (2001) 357: 247-248.

A-6365 Lippiello L, Woodward J, Karpman R, Hammad TA: In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulphate. *Clinical Orthopaedics* (2000) 381: 229-240

A-6376 Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee, Lejeune E, Bruyere O, Giacobelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C: Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* (2001) 357: 251-256.

B-6380 Geneser F: Histologi, 2. Edition, Munksgaard; Copenhagen 1990, pp. 1-801

A-6565 Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library* (2002) Issue 4, Oxford.

A-6586 Hoffer JL, Kaplan LN, Hamadeh MJ, Grigoriu AC, Baron M: Sulphate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulphate. *Metabolism* (2001) 50: 767-770.

A-6739 Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC: Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis. *Archives of Internal Medicine* (2002) 162: 2113-2123.

A-6811 Angermann P: Glukosamin og kondroitinsulfat ved behandling af slidgigt; Ugeskrift for Læger (2003) 165: 451-454.

A-6821 Baron AD, Zhu J, Zhu J, Weldon H, Maianu L, Garvey TW: Glucosamine induces insulin resistance in vivo by affecting GLUT 4 translocation in skeletal muscle. *Journal of Clinical Investigation* (1995) 96: 2792-2801.

A-6822 Echard BW, Talpur NA, Funk KA, Bagchi D, Preuss HG: Effects of oral glucosamine and chondroitin sulphate alone and in combination on the metabolism of SHR and SD rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*

(2001) 225: 85-91.

A-6823 Setnikar I, Rovati LC: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of Glucosamine Sulphate. *Arzneim-Forsch/Drug Research* (2001) 51(II): 699-725.

A-6824 Shankar RR, Zhu J, Baron AD: Glucosamine infusion in rats mimics the β -cell dysfunction of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* (1998) 47: 573-577.

A-6867 Cohen M, Wolfe R, Mai T, Lewis D: A randomized, double blind, placebo-controlled trial of atropical cream containing glucosamine sulfate, chondroitin sulphate, and camphor for osteoarthritis of the knee; *J Rheumatol* 2003 30 523-8.

A-6872 Scroggie DA, Albright A, Harris MD: The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated haemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine* (2003) 163: 1587-1590.

A-6874 Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY: Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Archives of Internal Medicine* (2003) 163(13): 1514-1522.

A-6905 Ricciardelli C, Quinn DI, Raymond WA, McCaul K, Sutherland PD, Stricker PD, Grygiel JJ, Sutherland RL, Marshall VR, Tilley WD, Horsfall DJ: Elevated levels of peritumoral chondroitin sulfate are predictive of poor prognosis in patients treated by radical prostatectomy for early-stage prostate cancer. *Cancer Research* (1999) 59(10): 2324-2328.

A-6906 Ricciardelli C, Mayne K, Sykes PJ, Raymond WA, McCaul K, Marshall VR, Tilley WD, Skinner JM, Horsfall DJ: Elevated stromal chondroitin sulfate glycosaminoglycan predicts progression in early-stage prostate cancer. *Clinical Cancer Research* (1997) 3(6): 983-992.

A-6908 Monauni T, Zenti MG, Cretti, Daniels MC, Targher G, Caruso, Caputo M, McClain D, Prato SD, Giaccari A, Muggeo M, Bonora E, Bonadonna RC: Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes* (2000) 49: 926-935.

A-7040 Jordan KM et al.: EULAR recommendations 2003: an evidence-based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCIIT); *Ann Rheum Dis* 2003 62: 1145-55.

A-7244 AbdelFattah W, Hammad T: Chondroitin sulfate and glucosamine: A review of their safety profile; *JANA* 2001 3: 16-23.

A-7370 Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T.: Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes.; *Am J Clin Nutr* 2005 81, no. 4, pp. 736-45.

A-7463 Gray HC, Hutcheson PS, Slavin RG: Is glucosamine safe in patients with seafood aller-

gy?; J Allergy Clin Immunol 2004 114 459-60.

A-7661 Stumpf JL, Lin SW: Effect of glucosamine on glucose control.; Ann Pharmacother. 2006 40 694-8.

A-7849 Biggee BA, Blinn CM, Nuite M, Silbert JE, et al.: Effects of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis; Ann Rheum Dis. 2007 66 260-2.

A-7850 Pham T, Cornea A, Blick KE, Jenkins A, et al.: Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance.; Am J Med Sci. 2007 333 333-9.

A-8822 Persiani S, Rotini R, Trisolino G, Rovati LC, et al.: Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine; Osteoarthritis Cartilage. 2007 15 764-72.

A-9225 Grozd D, Larsen Titze T, Svenningsen V, Wistner R: Combining high dose vitamin c with oral iron supplementation for a more effective rise in serum Ferritin among blood donors.; Vox Sanguinis 2011 Vol. 101, pp. 80-352 .

A-9244 Henrotin Y, Chevalier X, Herretero-Beaumont G, McAlindon T: Physiological effects of oral glucosamine on joint health: current status and consensus on future research priorities. BMC Res Notes 2013 115

A-9262 Wang Y, Hodge AM, Wluka AE, English DR, Giles GG, O'Sullivan R, Forbes A, Cicuttini FM.: Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study.; Arthritis Res Ther. 2007;9(4):R66

A-9263 Peregoy J, Wilder FV.: The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study. (2011) Public Health Nutr. Apr;14(4):709- 15.

A-9264 Chaganti RK, Tolstykh I, Javaid MK, Neogi T, Torner J, Curtis J, Jacques P, Felson D, Lane NE, Nevitt MC: High plasma levels of vitamin C and E are associated with incident radiographic knee osteoarthritis. (2014) Osteoarthritis Cartilage. Feb; 22 (2):190-6.

A-9265 Tat SK, Pelletier JP, Vergés J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi H, Lavigne M, Martel- Pelletier J.: Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. (2007) Arthritis Res Ther.;9(6):

A-9266 Graeser AC, Giller K, Wiegand H, Barella L, Boesch Saadatmandi C, Rimbach G.: Synergistic chondroprotective effect of alpha-tocopherol, ascorbic acid, and selenium as well as glucosamine and chondroitin on oxidant induced cell death and inhibition of matrix metalloproteinase-3-studies in cul-

tured chondrocytes.Molecules. (2009) Dec 24;15(1):27-39

A-9267 Lippiello L.: Collagen Synthesis in tenocytes, ligament cells and chondrocytes exposed to a combination of Glucosamine HCl and chondroitin sulfate. Evid Based Complement Alternat Med. (2007) Jun;4(2):219-24

A-9268 Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, Jan S, March L, Edmonds J, Norton R, Woodward M, Day R.: Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. (2014) Ann Rheum Dis. Jan 6

A-9273 Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G.: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. (2005) Cochrane Database Syst Rev. Apr 18;(2)

A-9363 Hochberg Mc, Martel-Pelletier J, Monfort J, Moller I: Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Ann Rheum Dis 2015

A-9477 Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP: Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of Treatment Agents. Am J Sports Med 2015 43 734-44

A-9589 Wangroongsut Y, Tanavalee A, Wilairatana V, Ngarmukos S: Comparable clinical outcomes between glucosamine sulfate-potassium chloride and glucosamine sulfateSodium Chloride in Patients with Mild and Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind Study. J Med Assoc Thai 2010 93 805-11

A-9755 Heisel VJ, Kipshoven C: Die Gonarthrotherapie mit Kristallinem Glucosamin-hemisulfat. MMV-Fortschritte der Medizin Originalen 2011 153 95-100

A-9792 Fierens C, Corthout J: [Glucosamine preparations on the Belgian market: a comparative study]. J Pharm Belg 2012 24-9

A-9812 Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, Peters U: Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations. Am J Epidemiol 2012 176 11 1002-13

A-9934 du Souich P: Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. Pharmacol Ther 2014 142 362-74

A-10023 Ostergaard K, Hviid T, Hyllested-Winge JL: Glukosaminsulfat påvirker ikke plasmaniveauer af kolesterol og triglycerider – en klinisk undersøgelse. Ugeskr Laeger 2007 169 407-10

A-10035 Bruyere O, Altman RD, Reginster

JY: Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. Semin Arthritis Rheum 2016 45 4 Suppl S12-7

A-10439 Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J: An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis. Semin Arthritis Rheum 2014 44 253-63

A-10628 Ogata T, Ideno Y, Akai M, Seichi A: Effects of glucosamine in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol 2018 37 2479-2487

A-10629 National Center for Biotechnology Information. Glucosamine. In: LiverTox 2018 1-8

A-10634 Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ: Chondroitin for osteoarthritis.; Cochrane Database Syst Rev 2015 CD005614

B-10636 Østergaard K: Glucosaminsulfat – spørgsmål og svar vedrørende den nye slidgigtsmedicin. Brøndby Strand, Denmark: Medi-Com 2003 pp. 1-63. Text in Danish language.

A-10637 Butawan M, Benjamin RL, Bloomer RJ: Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement.; Nutrients, 2017; 9(3): 290

BIOACTIVO MAGNÉSIO

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Magnésio.

2. COMPOSIÇÃO

Cada comprimido do BioActivo Magnésio contém 200 mg de magnésio nas seguintes formas: acetato de magnésio (19 mg), carbonato de magnésio (86 mg) e hidróxido de magnésio (95 mg). As três formas são de origem sintética.

BioActivo Magnésio não contém lactose, glúten ou levedura.

BioActivo Magnésio é adequado a vegetarianos.

BioActivo Magnésio contém apenas uma quantidade mínima de hidratos de carbono (açúcar), pelo que pode ser tomado por diabéticos.

2.1 Características da formulação

A formulação de BioActivo Magnésio é o resultado da relação óptima entre:

- 1) quantidade de magnésio elementar;
- 2) dimensão do comprimido;
- 3) biodisponibilidade dos sais presentes no comprimido.

O magnésio elementar puro não é bem absorvido. Daí que os suplementos de magnésio contenham, geralmente, sais de magnésio.

BioActivo Magnésio proporciona uma quantidade elevada de magnésio elementar num comprimido relativamente pequeno.

Ao conceber BioActivo Magnésio, a Pharma Nord tomou a decisão consciente de utilizar certos compostos de magnésio inorgânico – hidróxido de magnésio e carbonato de magnésio – para fornecer mais magnésio elementar em menos espaço.



Em seguida, a Pharma Nord combinou os compostos de magnésio inorgânico com um composto de magnésio orgânico – acetato de magnésio – o que proporciona maior absorção e dissociação dos iões do comprimido no aparelho gastrointestinal. O acetato consegue ionizar 100 miligramas de magnésio elementar no comprimido. A ionização dos restantes 100 miligramas de magnésio depende da acção do ácido gástrico.

A formulação BioActivo Magnésio proporciona um comprimido de dimensão perfeita e excelente biodisponibilidade. BioActivo Magnésio é uma das formulações de magnésio comercializadas em todo o mundo que mais magnésio elementar proporciona por euro.

2.2 Absorção comprovada de BioActivo Magnésio

A absorção de BioActivo Magnésio foi comprovada num estudo clínico em que 118 alcoólicos tomaram dois comprimidos de BioActivo Magnésio por dia (2 x 200 miligramas/dia) ou placebo, por um período de 8 semanas. Nos alcoólicos do grupo de tratamento activo, verificou-se um aumento de 600% das concentrações de magnésio no sangue [A-8289].

Fig. 1 Nos alcoólicos com valores de aspartato aminotransferase (AST) no limite superior do normal, indicativo de eventual lesão hepática, verificou-se um aumento de 600% nas concentrações de magnésio no sangue após suplementação durante 8 semanas [A-8289]. No ponto 6.3 apresenta-se um resumo do estudo.

2.3 Solubilidade do comprimido de BioActivo Magnésio

O magnésio elementar presente em BioActivo Magnésio encontra-se numa matriz que permite a dissolução do comprimido, rápida e completamente, num copo de água.

BioActivo Magnésio dissolvido em água não tem um sabor desagradável; aliás, tem um sabor praticamente neutro.

3. APRESENTAÇÃO

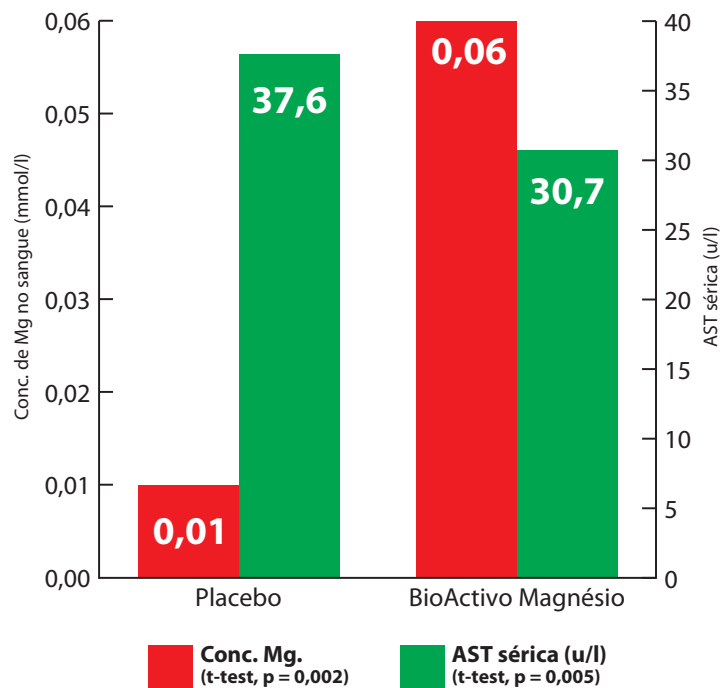
60 e 150 comprimidos.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Áreas de investigação

- Manutenção da concentração de magnésio normal
- Manutenção da função muscular
- Manutenção da saúde óssea
- Redução do risco de doença cardiovascular

Alterações nas concentrações de Magnésio no sangue e marcadores hepáticos após 8 semanas de suplementação com BioActivo Magnésio



Fonte: Poikolainen K, et al. 2008

- Redução do risco de hipertensão
- Redução do risco de diabetes e síndrome metabólica
- Redução do risco de enxaqueca

4.2 Recomendação

Tomar 1 comprimido por dia, fora da refeição em adultos e crianças com idade superior a 11 anos.

Nos ensaios clínicos são usadas, geralmente, doses diárias de 300-600 mg de magnésio.

O National Institutes of Health's Office of Dietary Supplements (2018) propõem uma Dose Diária Recomendada de 420 mg e 320 mg, respectivamente, em homens e mulheres adultos [A-10534].

Na tabela abaixo, apresentam-se os Valores de Referência do Nutriente Magnésio no Adulto, recomendados pela EFSA [A-10557]:

Tabela 2: Resumo dos Valores de Referência do Nutriente magnésio no adulto

	D-A-CH (2015)	NCM (2014)	WHO/FAO (2004)	Afssa (2001)	IOM (1997)	SCF (1993)	NL (1992)	DH (1991)
Idade (anos)	19-< 25	≥ 18	19-65	≥ 20	19-30	≥ 18	≥ 19	≥ 19
Homem (mg/dia)	400	350	260	420	400	150-500(a)	300-350(a)	300
Mulher (mg/dia)	310	280	220	360	310	150-500(a)	250-300(a)	270
Idade (anos)	≥ 25		> 65		≥ 31			
Homem (mg/dia)	350		224		420			
Mulher (mg/dia)	300		190		320			

NCM, Conselho de Ministros Nórdico; NL, Conselho Holandês para a Alimentação e Nutrição.

(a): Aporte adequado/ aceitável.

4.3 Contra-indicações

Ver 4.9 Segurança.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Insuficiência renal: as pessoas com insuficiência renal devem consultar o seu médico antes de tomar doses de BioActivo Magnésio superiores à recomendação diária. Quando os níveis de magnésio excedem as necessidades do organismo, a eliminação ocorre por via renal.

Doença neuromuscular: as pessoas com doença neuromuscular, por ex. miastenia gravis, devem ser vigiadas quando tomam suplementos de magnésio. O magnésio inibe a libertação de acetilcolina, o que pode provocar deterioração neuromuscular.

4.5 Interações

Fibra / fósforo alimentar: os alimentos ricos em fibra (legumes, fruta, cereais) contêm fitato, que pode diminuir a absorção do magnésio pelo intestino, devido à ligação do magnésio aos grupos fosfato no ácido fítico. Contudo, o elevado teor de magnésio destes alimentos, normalmente, compensa a redução da absorção [B-5752, B-7394].

Aporte proteico: o baixo aporte proteico (< 30 g/d) diminui a absorção do magnésio [B-5752, B-7394].

Medicamentos que provocam hipermagnesúria: diversos grupos de medicamentos, especialmente diuréticos, usados no tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca e edema, podem aumentar a eliminação de magnésio pelo rim [B-5752, B-7394, B-7604, A-7619]. A hipermagnesúria também tem sido associada a administração endovenosa de Digoxina [A-10563]. Zanolli et al (2018) estudaram as causas principais de hipermagnesúria [A-10563].

Medicamentos para a hipertensão arterial: a toma concomitante de magnésio com medicamentos para a hipertensão arterial, que são bloqueadores da entrada do cálcio nas células (bloqueadores dos canais de cálcio) poderá provocar descida excessiva da tensão arterial [Fonte: <https://www.rxlist.com>].

Medicamentos que diminuem a coagulação do sangue (Anticoagulantes/Antiplaquetários): a toma concomitante de magnésio com medicamentos que também diminuem a coagulação poderá aumentar a possibilidade de equimoses e hemorragia [Fonte: <https://www.rxlist.com>].

Relação entre o aporte de cálcio e o aporte de magnésio: um elevado aporte de cálcio pode reduzir a concentração de magnésio. Os estudos mostram que a proporção entre o aporte de cálcio e o aporte de magnésio deve ser inferior a 2,8. Actualmente recomenda-se que esta relação seja próxima de 2,0 [A-10561]. Proporções entre aporte de cálcio e aporte de magnésio superiores a 3,0 estão associadas a um aumento do risco de diabetes tipo 2 e cancro colo-rectal [A-10561].

Baixa concentração de vitamina D está associada a doenças crónicas, que representam um problema à escala mundial. O magnésio é um co-factor da biossíntese, transporte e activação da vitamina D. As interações entre o aporte de magnésio e a vitamina D sérica podem contribuir para o risco de doença cardiovascular e cancro colo-rectal [A-10561].

Contudo, os dados epidemiológicos acerca de eventuais interações do magnésio e da vitamina D são muito limitados, daí justificarem-se mais estudos. A recomendação de suplementos de cálcio e vitamina D perante aportes de magnésio insuficientes, pode comprometer a saúde através destas interações [A-10561].

4.6 Gravidez e aleitamento

Grávidas e mulheres a amamentar podem tomar o BioActivo Magnésio na recomendação diária (um comprimido: 200 miligramas de magnésio elementar) ou em doses mais elevadas, após consultarem o médico.

O *Food and Nutrition Board* (FNB) dos E.U.A. não constatou evidência de maior predisposição para efeitos adversos associados a suplementos de magnésio durante a gravidez e o aleitamento. A dose máxima tolerada (UL) de 350 miligramas proposta

pelo FNB para as mulheres, é igual na gravidez e aleitamento [B-5752].

4.7 Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que BioActivo Magnésio afecte a capacidade de condução de veículos ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos adversos

Os efeitos adversos relatados por pessoas que tomam suplementos de magnésio na dose recomendada são, geralmente, ligeiros e passageiros e incluem: diarreia, dor de estômago, cólicas abdominais e náuseas. O magnésio em excesso pode ter efeitos adversos nos sistemas neuromuscular e cardiovascular, especificamente efeitos adversos como rubor, tensão arterial baixa, vasodilatação e hipermagnesemia. Considera-se hipermagnesemia quando as concentrações séricas de magnésio são superiores a 1,1 mmol/litro (2,68 miligramas/dl).

4.9 Segurança

O magnésio proveniente dos alimentos não parece causar efeitos adversos, em parte, porque a absorção diminui quando a dose ingerida aumenta, e, por outro lado, porque os rins eliminam o magnésio em excesso.

As fontes não alimentares de magnésio, como os diversos sais de magnésio utilizados em suplementos alimentares ou medicamentos laxantes e anti-ácidos, podem provocar diarreia, devido às suas propriedades osmóticas. Isto acontece, geralmente, quando são ingeridas doses superiores a ~500 mg/dia. A diarreia pode ser acompanhada de outros efeitos secundários, normalmente efeitos gastrointestinais ligeiros, como dor de estômago, cólicas abdominais e náuseas.

A ingestão de suplemento de magnésio na ordem dos 0,5-5 g/dia não está associada a outros efeitos adversos em pessoas com função renal normal [B-5752, B-7394].

O FNB *Food and Nutrition Board* dos E.U.A. estabeleceu a dose máxima tolerada (UL) de 350 mg/dia de suplemento de magnésio em adolescentes e adultos [B-5752].

4.10 Sugestões de associação

BioActivo Q10 Forte

O magnésio é importante na manutenção da tensão arterial normal. Pode ser tomado juntamente com a Coenzima Q10 para controlar a tensão arterial e reduzir o risco de doença cardiovascular.

BioActivo Cardio

O magnésio tem um papel importante na saúde cardiovascular. O óleo de peixe é, comprovadamente, um dos melhores suplementos para a manutenção da saúde cardiovascular [A-6731].

5. INFORMAÇÕES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O magnésio é o quarto ião de carga eléctrica positiva (catião) mais abundante no organismo e o segundo catião intracelular mais abundante. O magnésio tem influência nos processos fisiológicos do organismo, principalmente, pelo seu papel em mais de 300 reacções enzimáticas que envolvem a produção de energia, condução dos impulsos nervosos, contracção muscular, integridade de membrana celular, secreção hormonal, síntese proteica e metabolismo dos ácidos gordos [A-7618, A-7619].

O magnésio pode ligar-se directamente a enzimas alterando a sua estrutura e/ou ter função catalítica; também se pode ligar ao substrato da enzima, formando um complexo com o qual a enzima interage. Essencialmente, o magnésio, na forma de MgATP, é responsável por levar energia às reacções enzimáticas, aumentando, assim, a sua velocidade. Consequentemente, o magnésio está presente nas células principalmente como MgATP (ATP é a forma universal de energia no organismo) [A-6627, B-7604, A-8260].

O magnésio intervém na manutenção do equilíbrio dos outros catiões principais (sódio, potássio e cálcio) nas células, influenciando muitos dos processos em que estão implicados. Pela sua influência nas bombas iónicas

na membrana celular, o magnésio tem um papel importante na regulação da deslocação dos outros catiões: Na⁺ e Ca²⁺ para fora da célula e K⁺ para dentro da célula [B-7604].

O magnésio também se liga aos ácidos nucleicos, originando alterações físico-químicas no ADN, que afectam a sua manutenção, duplicação e transcrição [B-7604].

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O magnésio total existente no organismo de um adulto é de aproximadamente 25 gramas, dos quais 40-45% se encontram nos músculos e outros tecidos moles (intracelular), 1% no sangue (extracelular) e os restantes 55% encontram-se nos ossos. Cerca de um terço do magnésio ósseo parece estar em equilíbrio com o magnésio plasmático, funcionando como um reservatório que garante a manutenção dos níveis de magnésio plasmático dentro de estreitos limites [B-5752, B-7394].

A absorção do magnésio é inversamente proporcional ao aporte alimentar de magnésio. Estima-se que a absorção seja de 40-60% com aportes até 380 mg/dia, diminuindo para 15-35% com aportes de 550-850 mg/dia. Tudo indica que níveis elevados de fibra alimentar reduzem a fracção de magnésio absorvido. O magnésio é absorvido pelo intestino; a absorção máxima terá lugar na porção distal do jejuno e no íleo.

O magnésio é absorvido por duas formas: 1) por um sistema de captação activo, que pode ficar saturado e 2) por um mecanismo paracelular passivo. A existência dos dois modos de absorção do magnésio explica a diminuição da fracção de magnésio absorvido em situações de aporte mais elevado. Ao que tudo indica, a vitamina D e os seus metabolitos aumentam a absorção de magnésio; contudo, o seu efeito é muito inferior ao efeito na captação de cálcio [B-5752, A-6627, B-7394, B-7604, B-8100].

O rim é o órgão principal que intervém na homeostase do magnésio, sendo que o magnésio em excesso é eliminado na urina. Com baixos aportes de magnésio, a excreção urinária

diminui para conservar as reservas do organismo. Níveis séricos de cálcio elevados podem inibir a reabsorção de magnésio, aumentando, assim, a excreção de magnésio [B-8100].

O consumo excessivo de álcool pode aumentar a excreção de magnésio e pode levar a insuficiência em indivíduos com baixo aporte de magnésio. A maior parte dos alcoólicos tem sintomas de insuficiência de magnésio [B-5752, A-8289]. Vários medicamentos, incluindo os diuréticos, podem aumentar a excreção de magnésio (ver 4.5).

6. INFORMAÇÕES SOBRE O PRODUTO

6.1 Informação geral

Magnésio alimentar

Os alimentos ricos em magnésio e alimentos que são fontes importantes de magnésio, pelo elevado aporte diário, incluem os cereais integrais, legumes verdes, leguminosas, fruta (especialmente banana) e lacticínios. O chocolate preto, nozes e café (exceto o café solúvel) são especialmente ricos em magnésio [A-7328, B-7394]. O processamento dos alimentos reduz o seu teor em magnésio [B-5752].

Insuficiência de magnésio

Estudos realizados nos E.U.A., na Austrália e na Dinamarca constataram que uma percentagem significativa das populações estudadas consumia menos magnésio do que o recomendado [A-5439, B-5752, B-7388]. Um estudo dos E.U.A. constatou que 68% das pessoas consumiam menos magnésio do que a Dose Diária Recomendada (DDR), e que 19% consumiam <50% da DDR [A-7679].

As pessoas de mais idade podem ter um aporte de magnésio inferior ao recomendado, devido a falta de apetite, variedade e produtos disponíveis, e excessivamente cozinhados [B-5752]. O processamento excessivo dos alimentos e a adopção de regimes alimentares ocidentais terão contribuído para uma redução substancial do aporte de magnésio nos países industrializados, durante o século passado [A-10534].

Embora o aumento da absorção e a redução da excreção possam, até certo ponto, compensar o baixo aporte de magnésio alimentar, o baixo aporte prolongado pode levar a concentração de magnésio insuficiente. Restrições alimentares e/ou determinadas perturbações (p. ex. diabetes) ou situações que provocam perda excessiva de magnésio (p. ex. alcoolismo ou utilização de certos fármacos, como diuréticos), podem potenciar este processo [B-5752].

Aporte e recomendações

O aporte alimentar de magnésio diminuiu ao longo do século passado. Nos E.U.A., os relatórios mostram que, actualmente, o aporte de magnésio é metade do aporte em 1900-1908. Quando comparadas com as DDR actuais, as doses, nos E.U.A., representam um défice de 90 a 178 mg/dia, ao passo que, na Europa, representam um défice de 67 a 161 mg/dia [B-8100].

Contudo, estes défices podem ser ainda mais vinculados. Vários investigadores na área da nutrição e nutricionistas são de opinião que a DDR actual é demasiado baixa e que deveria ser de 450 a 500 mg/dia [B-8100].

6.2 Investigação

Estudos epidemiológicos indicam que os indivíduos e as populações com elevado aporte de magnésio (incluindo magnésio da água e suplementos) têm menor risco de desenvolver doenças como: cardiovascular, hipertensão e cancro colo-rectal. Por outro lado, tem sido sugerido que o baixo aporte de magnésio está associado a maior risco de osteoporose, diabetes e cefaleias [A-10560].

Manutenção de Concentração de Magnésio Normal

A incidência de hipomagnesemia reportada nos E.U.A. é de 2%; há motivos para supor que a incidência reportada é inferior à incidência esperada na população em geral. A deficiência em magnésio tem manifestações clínicas típicas [A-10534].

A causa de níveis de magnésio baixos está relacionada com alterações na ingestão, redistribuição e excreção. As manifestações clínicas de hipomagnesemia podem incluir pertur-

bações neuromusculares e do sistema nervoso, doenças cardiovasculares, alteração da homeostase da glucose e complicações diabéticas, e outras perturbações bioquímicas, como hipocalcemia e hipocalcemia [A-10560].

Quando o magnésio sérico é inferior a 0,85 mmol/L e excreção urinária inferior a 80 mg/dia, poderá justificar-se alteração da medicação ou recomendações alimentares para aumentar o aporte de magnésio através da ingestão de legumes crus com elevado teor de magnésio ou suplementos de magnésio [A-10534].

Doença cardiovascular

A depleção de magnésio está associada a disfunção cardíaca, como alterações electrocardiográficas (ECG), arritmias, sístoles prematuras, fibrilhação auricular, taquicardia e fibrilhação ventricular [A-5816]. Não se sabe ao certo, até que ponto a carência de magnésio pode estar envolvida na origem destas doenças, ou se é apenas uma consequência. Tudo indica que os medicamentos, como diuréticos, usados no tratamento da doença cardiovascular reduzem a concentração de magnésio porque aumentam a sua excreção urinária.

Numa revisão sistemática e meta-análise de estudos prospectivos, publicada em 2013, constatou-se que níveis séricos de magnésio elevados estavam significativamente associados a um menor risco de doença cardiovascular. Além disso, observou-se que aportes de magnésio alimentar mais elevados (até cerca de 250 mg/dia) estavam associados a um risco significativamente inferior de doença cardíaca isquémica provocada por deficiente irrigação sanguínea do músculo cardíaco [A-9880].

No estudo ARIC (Risco de Aterosclerose na Comunidade), os investigadores avaliaram os factores de risco e os níveis séricos de magnésio num coorte de indivíduos com idades compreendidas entre 45 e 64 anos (n = 14.232). Após 12 anos de seguimento verificaram-se 264 casos de morte cardíaca súbita. Os indivíduos no quartil superior de magnésio sérico apresentavam um risco significativamente inferior de morte cardíaca súbita. Verificou-

-se uma redução significativa de 38% no risco de morte cardíaca súbita no quartil 4, comparativamente ao quartil 1 da concentração de magnésio sérico [A-10558].

Num estudo em que se seguiram 88.375 enfermeiras, nos E.U.A., ao longo de 26 anos, os investigadores constataram que as enfermeiras no quartil superior do aporte de magnésio e de magnésio sérico, apresentavam um risco 34% e 77% inferior de morte cardíaca súbita (respectivamente), quando comparadas com as enfermeiras no quartil inferior [A-9156].

Num estudo de 7.664 adultos com idades compreendidas entre 20 e 75 anos, na Holanda, que não tinham doença cardiovascular, os investigadores constataram que uma baixa excreção urinária de magnésio (um marcador de baixo aporte alimentar de magnésio) estava associada a maior risco de doença cardíaca isquémica, ao longo de um período de seguimento médio de 10,5 anos [A-9857].

AVC

Numa meta-análise de 7 ensaios prospectivos, num total de 6.477 casos de AVC e 241.378 participantes, os investigadores constataram que suplementar a alimentação com 100 mg/dia de magnésio estava associado a uma diminuição de 8% do risco total de AVC; com maior redução no AVC isquémico comparativamente com o hemorrágico [A-9681].

No *Nurses' Health Study*, um estudo de seguimento de 16 anos com 32.826 participantes, os investigadores realizaram uma sub-análise de 459 casos de AVC isquémico: fizeram a correspondência de 1:1 com indivíduos de controlo quanto a idade, raça/etnia, hábitos tabágicos, data de colheita de sangue, jejum, menopausa e terapêutica hormonal. Constataram que as mulheres no quintil inferior do magnésio sérico tinham um risco relativo de 1,34 de AVC isquémico, comparativamente às mulheres no quintil superior do magnésio sérico. Um novo ajuste para factores de risco não alterou substancialmente as estimativas de risco total de AVC isquémico. Nas mulheres com níveis séricos de magnésio <0,82 mmol/L

o risco de AVC isquémico total era significativamente superior, comparativamente às mulheres com níveis de magnésio $\geq 0,82$ mmol/L [A-9474].

Hipertensão

Uma meta-análise, de 2016, de 34 ensaios controlados aleatórios, abrangendo 2.028 participantes, mostrou que a suplementação com magnésio, numa dose média de 368 mg/dia pela duração média de 3 meses, reduziu significativamente a tensão arterial sistólica em 2,00 mm Hg e a tensão arterial diastólica em 1,78 mm Hg. Os investigadores também constataram que a suplementação com magnésio com uma dose de 300 mg/dia durante 1 mês é suficiente para fazer subir o magnésio sérico e reduzir a tensão arterial [A-9655].

Numa revisão sistemática e meta-análise de 22 ensaios (n=1.173), de 2012, com seguimento de 3 a 24 semanas, os investigadores constataram que os dados agregados de todos os ensaios mostravam uma diminuição da tensão arterial sistólica de 3-4 mm Hg e da tensão arterial diastólica de 2-3 mm Hg. A redução da tensão arterial foi superior com doses de magnésio superiores a 370 mg/dia. Concluíram que a suplementação com magnésio parece permitir uma redução pequena, todavia clinicamente significativa, da tensão arterial [A-9726].

Numa meta-análise, de 2017, de 11 ensaios controlados aleatórios (n=543) que avaliaram o efeito da suplementação com magnésio na tensão arterial de indivíduos com resistência à insulina, pré-diabetes ou outras doenças crónicas, os investigadores constataram que os indivíduos no grupo de suplementação com magnésio apresentavam uma redução da tensão arterial sistólica e diastólica, significativamente superior à dos indivíduos no grupo de controlo. A dose diária variou entre 365 e 450 mg de magnésio. Todos os ensaios reportaram a tensão arterial inicial e no fim do ensaio [A-10041].

Uma meta-análise de 2002, de 20 ensaios clínicos (14 ensaios com doentes hipertensos e 6 ensaios com doentes normotensos), num total de 1220 doentes, mostrou um evidente efeito

dose-dependente do magnésio na tensão arterial. Os dados mostraram que a tensão arterial sistólica e a diastólica diminuíram, respectivamente, 4,3 e 2,3 mmHg por cada aumento de 250 mg/dia do aporte de magnésio [A-8656].

Inflamação

A análise dos dados de um grande estudo populacional, nos E.U.A., mostrou que 68% dos adultos que não tomavam suplemento de magnésio ingeriam menos do que a DDR de magnésio (420 mg/dia nos homens e 320 mg/dia nas mulheres). Estes indivíduos eram cerca de 1,6 vezes mais susceptíveis de terem proteína C reactiva elevada ($>3,0$ mg/l) do que os indivíduos com aporte superior à DDR, após controlo quanto a factores de risco demográfico e cardiovascular [A-7679].

A proteína C reactiva (PCR) é uma citocina pró-inflamatória e um marcador essencial da inflamação. A PCR elevada tem sido associada ao desenvolvimento de vários estados inflamatórios, incluindo doença cardiovascular.

Diabetes

Uma meta-análise de 2011, incluindo 13 estudos coorte prospectivos, que integrou 536.318 participantes e 24.516 casos de diabetes, mostrou relação inversa significativa entre aporte de magnésio e o risco de diabetes tipo 2. A associação manteve-se válida quando os investigadores estabeleceram o controlo quanto a região geográfica, duração do seguimento, sexo e antecedentes familiares de diabetes tipo 2. Na análise de dose-resposta, o risco relativo de diabetes tipo 2 foi de 0,86 por cada 100 mg/dia de incremento do aporte de magnésio. Os investigadores concluíram que a meta-análise fornece evidência científica que sustenta uma relação inversamente significativa entre aporte de magnésio e risco de diabetes tipo 2 [A-10559].

Num estudo em que se seguiram 85.060 mulheres, durante 18 anos, e 42.872 homens, durante 12 anos, o risco de desenvolver diabetes foi 34% inferior no quintil superior, comparativamente ao quintil inferior do aporte de magnésio total. A associa-

ção inversa não estava dependente de outros factores principais de risco da diabetes [A-8648].

Num estudo metabólico, em que homens saudáveis fizeram uma alimentação que fornecia apenas 12 mg de magnésio por dia, constatou-se uma diminuição significativa da sensibilidade à insulina após 3 semanas, comparativamente aos valores iniciais [B-5752]. É possível que o baixo aporte de magnésio aumente o risco de desenvolver diabetes, o que, por sua vez, agrava a concentração de magnésio, ao provocar aumento da eliminação de magnésio pelo rim, devido a glicosúria [A-5752]. Tem-se observado baixa concentração de magnésio nos diabéticos [A-5366].

Num estudo de 2003, em que 63 indivíduos com diabetes tipo 2 e diminuição dos níveis séricos de magnésio foram seleccionados aleatoriamente para receber 640 mg de magnésio, como cloreto de magnésio, ou placebo, durante 16 semanas, verificou-se uma diminuição da hemoglobina glicada (um marcador do controlo da glicemia a longo prazo) significativamente superior no grupo de magnésio [A-8637].

A Associação Americana da Diabetes afirmou (em 2013) que não há evidência suficiente que corrobore que a utilização regular de magnésio melhora o controlo glicémico em diabéticos. A Associação afirmou ainda que não há evidência científica inequívoca de que a suplementação com vitaminas e minerais traga benefícios aos diabéticos que não tenham carências nutricionais subjacentes [Fonte: *National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. (2019) Magnesium. Fact Sheet for Health Professionals*].

Osteoporose

Cerca de metade do magnésio no organismo encontra-se nos ossos, onde constitui a matriz mineral de cálcio (hidroxiapatite). O magnésio intracelular desempenha um papel fundamental na formação e manutenção dos ossos, devido ao seu papel na homeostase de outros minerais, como o cálcio.

Os estudos epidemiológicos, em geral, constataram que o baixo aporte ali-

mentar de magnésio está associado a osteoporose [A-5439, B-5752, A-8260]. Contudo, como os regimes alimentares pobres em magnésio são, normalmente, pobres noutros nutrientes também (ex: cálcio), não se sabe ao certo qual é concretamente o papel do magnésio.

Têm-se verificado baixas concentrações séricas e eritrocitárias de magnésio em indivíduos com osteoporose; contudo, nestes indivíduos, também se têm observado níveis de magnésio ósseo baixos, normais e até elevados [A-8260].

Vários estudos investigaram o efeito de suplementos de magnésio na massa óssea, observando-se, em geral, densidade mineral óssea (DMO) aumentada. A administração de 600 mg/d de magnésio, durante 6-12 meses, a mulheres pós-menopáusicas estava associada a um aumento de 11% da DMO do calcâneo (osso do calcanhar), comparativamente a um aumento de 0,7% nas mulheres do grupo controlo. Contudo, como as mulheres estavam a fazer terapêutica com estrogénios, 500 mg/dia de cálcio e multivitamínicos, não se sabendo ao certo qual o papel da administração de magnésio [B-5752, A-8260].

Noutro estudo, em que 31 mulheres pós-menopáusicas e com osteoporose receberam 250-750 mg diários de magnésio (consoante a tolerância) durante 6 meses, seguidos de 250 mg por mais 18 meses, verificou-se aumento de 2,8% da DMO no rádio distal, após 1 ano. Vinte e duas mulheres apresentaram aumento da DMO, ao passo que 5 não apresentaram qualquer alteração [B-5752, A-8260].

Em 2017, investigadores analisaram associações transversais entre magnésio alimentar e massa do músculo estriado (massa magra), força de preensão manual e densidade mineral óssea (DMO) em 156.575 homens e mulheres, na faixa etária de 39-72 anos, do estudo coorte Biobank do Reino Unido. Calcularam-se a média ajustada de força de preensão manual, % de massa magra, Índice de Massa Corporal (IMC) e densidade mineral do tecido ósseo, segundo os quintis de magnésio alimentar. Verificaram-se diferenças

inter-quintis significativas nos aportes de magnésio tanto em homens como mulheres. Estas associações foram iguais ou superiores às perdas anuais medidas destes resultados musculoesqueléticos, sugerindo, assim, um potencial significado clínico para os aportes de magnésio. O magnésio alimentar pode ter influência na saúde musculoesquelética; é importante na prevenção de sarcopenia, osteoporose e fracturas [A-10565].

Perturbações musculares

Síndrome das pernas inquietas

Os movimentos periódicos das pernas durante o sono são movimentos repetitivos das pernas que, muitas vezes, despertam e perturbam o sono. Num estudo aberto de 10 indivíduos (idade média 57 anos, 6 homens), dos quais 6 tinham formas ligeiras e moderadas do síndrome das pernas inquietas, a suplementação diária, com 300 mg de magnésio à noite (como óxido de magnésio), durante uma média de 5 semanas, reduziu significativamente a síndrome das pernas inquietas e melhorou significativamente a qualidade do sono. Sete dos 10 indivíduos consideraram que ocorreram melhorias a nível do sono e/ou outros sintomas [A-6533].

Cãibras de esforço

Num estudo em 109 indivíduos que participaram num passeio de bicicleta de 160 Km sob calor extremo, 46,5% tiveram cãibras de esforço. As reduções do magnésio sérico foram significativamente mais acentuadas nos indivíduos que manifestaram cãibras. Considerou-se que, se a hipomagnesemia teve influência no desenvolvimento de cãibras, poderá ter ocorrido disfunção relacionada com magnésio na junção nervosa ou junção neuromuscular [A-4111].

Desempenho no exercício

O magnésio intervém em vários processos com influência na função muscular, incluindo a captação de oxigénio, produção de energia e equilíbrio hidro-electrolítico. A maioria dos estudos em humanos centrou-se mais nos efeitos fisiológicos na tensão arterial, frequência cardíaca e captação máxima de oxigénio (VO₂ máx) do que nos desempenhos funcionais directos.

Alguns estudos transversais demonstraram associação positiva entre concentração de magnésio e funcionamento muscular, incluindo força de preensão manual, força na porção inferior da perna, esforço de torção na extensão do joelho, força de extensão do tornozelo, flexão isométrica máxima do tronco, rotação e realização de saltos [A-10564].

As conclusões de estudos de intervenção mostraram que a suplementação com magnésio pode levar a melhoria dos índices funcionais, como seja esforço de torção do quadríceps. Além disso, a suplementação com magnésio pode melhorar a velocidade de marcha e o tempo sentado em mulheres de mais idade [A-10564].

Numa revisão abrangente de 2017, Zhang et al fizeram um resumo da literatura de estudos em pessoas e animais e avaliaram a evidência científica de concentração de magnésio/suplementação e o efeito na prática de exercício [A-10564].

Enxaquecas

Uma meta-análise de 2016, que incluiu 10 estudos controlados aleatórios avaliou os efeitos do magnésio por via oral na profilaxia das enxaquecas (n=789 participantes). O magnésio por via oral aliviou significativamente a frequência e a intensidade das enxaquecas [A-10567].

As concentrações de magnésio sérico são significativamente inferiores em pessoas que sofrem de enxaquecas. A carência de magnésio pode provocar enxaquecas de três maneiras: 1) a deficiência de magnésio pode alterar a libertação de neurotransmissores; 2) a deficiência de magnésio pode causar hiper-agregação plaquetária, e 3) a deficiência de magnésio promove a depressão de disseminação cortical [A-10566].

Num estudo controlado aleatório, 81 indivíduos com idades compreendidas entre 18-65 anos, com diagnóstico clínico de enxaquecas (frequência média de crises 3,6 vezes por mês), foram seleccionados aleatoriamente para receberem 600 mg magnésio (como citrato de magnésio) ou placebo durante 12 semanas. Durante as

semanas 9-12, a frequência das crises de enxaquecas diminuiu em 42% no grupo de magnésio e em 16% no grupo placebo, comparativamente ao valor basal, o que representa uma diferença significativa a favor do grupo de magnésio. Além disso, o consumo de fármacos para o alívio das enxaquecas também diminuiu significativamente no grupo de magnésio. A duração e a intensidade das crises de enxaquecas também tenderam a diminuir com o magnésio comparativamente ao placebo [A-3984]. Estas conclusões estão em consonância com o efeito positivo de 300 mg de magnésio em suplemento, observado numa amostra de estudo de 20 mulheres com enxaquecas mensurais [ver A-3984].

6.3 Investigação específica do produto

O consumo excessivo de álcool pode aumentar a excreção de magnésio e pode conduzir a deficiência de magnésio, especialmente em indivíduos com baixo aporte de magnésio. A maior parte dos alcoólicos tem sintomas de carência de magnésio [B-5752]. O efeito da suplementação diária com 2 comprimidos de BioActivo Magnésio (400 mg magnésio elementar), durante 8 semanas, foi estudado em 58 indivíduos com síndrome de abstinência ou outros sintomas menos graves relacionados com o álcool, mas com níveis séricos da enzima hepática GGT elevados, num estudo controlado aleatório [A-8289].

Após suplementação, constatou-se que os níveis séricos de magnésio eram mais elevados no grupo que recebera BioActivo Magnésio do que no grupo placebo ($p=0,002$), quando controlados quanto ao nível de magnésio sérico basal, consumo de café e adesão. Também se verificou que os níveis da enzima hepática AST eram inferiores no grupo de magnésio comparativamente ao grupo placebo ($p=0,045$) depois de controlados quanto a idade, peso corporal, consumo de álcool basal, alteração subsequente no consumo de álcool e AST basal [A-8289].

Assim, a terapêutica com magnésio pode acelerar a redução de AST em doentes que aderem à suplementa-

ção. Isto pode diminuir o risco de morte por doença hepática alcoólica [A-8289].

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1 Referências específicas do produto

A-8289 Poikolainen K; Alho H. *Magnesium treatment in alcoholics: a randomized clinical trial.* Subst Abuse Treat Prev Policy.: 3:1:1-7 (2008).

Background: Magnesium (Mg) deficiency is common among alcoholics. Earlier research suggests that Mg treatment may help to normalize elevated enzyme activities and some other clinically relevant parameters among alcoholics, but the evidence is weak. Methods: The effect of Mg was studied in a randomized, parallel group, double-blind trial. The patients were first treated for alcohol withdrawal symptoms and then received for 8 weeks either 400 mg of Mg divided into two tablets or matching placebo. Measurements were made at the beginning and in the end of the Mg treatment period. The primary outcome was serum gamma-glutamyl transferase (S-GGT) activity; secondary outcomes included aspartate-aminotransferase (S-AST) and alanine aminotransferase (S-ALT) activity.

Results: The number of randomized patients (completers) was 64 (27) in the treatment and 54 (31) in the control group. In intention-to-treat analyses and in most analyses of study completers, there were no significant differences between the Mg-treated and placebo groups in the outcome variables. When baseline serum Mg level, coffee intake, and the number of unused Mg tablets were controlled for in a multivariate regression model, after-treatment serum Mg levels were found to be higher among the Mg-treated group than in the placebo group (t -test 3.334, $df = 53$, $p = 0.002$). After controlling for age, body weight, baseline alcohol intake, subsequent change in alcohol intake and baseline S-AST, the after-treatment S-AST levels were found to be lower among the Mg-treated group than in the placebo group (t -test 2.061, $df = 49$, $p = 0.045$). Conclusion: Mg treatment may speed up the S-AST decrease in compliant patients. This might decrease the risk of death from alcoholic liver disease.

• Referências seleccionadas

A-10567 Chiu HY, Yeh TH, Huang YC, Chen PY. Effects of Intravenous and Oral Magnesium on Reducing Migraine: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician* 2016 19 E97-112.

A-10566 Xue W, You J, Su Y, Wang Q. The Effect of Magnesium Deficiency on Neurological Disorders: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health* 2019 48 379-387.

A-10565 Welch AA, Skinner J, Hickson M. Dietary Magnesium May Be Protective for Aging of Bone and Skeletal Muscle in Middle and Younger Older Age Men and Women: Cross-Sectional Findings from the UK Biobank Cohort. *Nutrients* 2017 11.

A-10564 Zhang Y, Xun P, Wang R, Mao L. Can Magnesium Enhance Exercise Performance? *Nutrients* 2017 946.

A-10563 Zanolli L, Lentini P, Fatuzzo P. Digoxin and Hypermagnesuria. *Nephron* 2018 138 89-91.

A-10562 Rodriguez-Moran M, Simental Mendia LE, Zambrano Galvan G, Guerrero-Romero F. The role of magnesium in type 2 diabetes: a brief based-clinical review. *Magn Res* 2011 24 156-62.

A-10561 Rosanoff A, Dai Q, Shapses SA. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *Adv Nutr* 2016 25-43.

A-10560 Ahmed F & Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte – A Review. *Medical Sciences* 2019 56 1-13.

A-10559 Dong JY, Xun P, He K, Qin LQ. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2011 34 2116-22.

A-10558 Peacock JM, Ohira T, Post W, Sotoodehnia N. Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2010 160 464-70.

A-10557 EFSA Panel on Dietetic Products. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Magnesium. *EFSA Journal* 2015 13 4186.

A-10534 Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients* 2018 10 1202.

A-10523 Dai Q, Zhu X, Manson JE, Song Y. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2018 108 1249-1258.

A-10522 Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J Am Osteopath Assoc* 2018 118 181-189.

A-10498 ElDerawi WA, Naser IA, Taleb MH, Abutair AS. The Effects of Oral Magnesium Supplementation on Glycemic Response among Type 2 Diabetes Patients. *Nutrients* 2018 11.

A-10415 de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015 95 1-46.

A-10414 Joris PJ, Plat J, Bakker SJ, Mensink RP. Long-term magnesium supplementation improves arterial stiffness in overweight and obese adults: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial. *Am J Clin Nutr* 2016 103 1260-6.

A-10098 Alghobashy AA, Alkholy UM, Talat MA, Abdalmonem N. Trace elements and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018 11 85-92.

- A-10041 Dibaba DT, Xun P, Song Y, Rosanoff A.** The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2017 106 921-929.
- A-9970 Moore-Schiltz L, Albert JM, Singer ME, Swain J.** Dietary intake of calcium and magnesium and the metabolic syndrome in the National Health and Nutrition Survey. *Br J Nutr* 2015 114 924-35.
- A-9932 Dahl C, Sogaard AJ, Tell GS, Flaten TP.** Nationwide data on municipal drinking water and hip fracture: could calcium and magnesium be protection? *Bone* 2013 57 84-91.
- A-9921 Guasch-Ferre M, Bullo M, Estruch R, Corella D.** Dietary magnesium intake is inversely associated with mortality in adults at high cardiovascular disease risk. *J Nutr* 2014 144 55-60.
- A-9917 Wang J, Persuitt G, Olendzki BC, Wedick NM.** Dietary magnesium intake improves insulin resistance among non-diabetic individuals with metabolic syndrome. *Nutrients* 2013 10 3910-9.
- A-9880 Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, de Oliveira Otto MC.** Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013 98 160-73.
- A-9857 Joosten MM, Gansevoort RT, Mukaal KJ, van der Harst P, et al.** Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr* 2013 97 1299-306.
- A-9726 Kass L, Weekes J, Carpenter L, et al.** Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012 66 411-8.
- A-9681 Larsson SC, Orsini N, Wolk A.** Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2012 95 362-6.
- A-9655 Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, Rosanoff A.** Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Hypertension* 2016 68 324-333.
- A-9474 Akarolo-Anthony SN, Jimenez MC, Chiuve SE, Spiegelman D.** Plasma magnesium and risk of ischemic stroke among women. *Stroke* 2014 45 10 2881-6.
- A-9156 Chiuve SE, Korngold EC, Januzzi JL Jr, Gantzer ML, et al.** Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr* 2011 93 253-60.
- A-9008 Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A.** Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010 341 c3691.
- A-8656 Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, et al.** The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens*. 2002 15 691-6.
- A-8648 Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, et al.** Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*. 2004 27 134-40.
- A-8637 Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F.** Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care*. 2003 26 1147-52.
- A-8260 Rude RK, Gruber HE.** Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *J Nutr Biochem*. 2004 15 12 710-6.
- A-8192 Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, et al.** Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 336 7638 262-6. Epub.
- B-8100 Nishizawa Y, Morii H, Durlach J.** New Perspectives in Magnesium Research: Nutrition and Health. Springer-Verlag London Limited 2007.
- A-7679 King DE, Mainous AG 3rd, Geesey ME, Woolson RF.** Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J Am Coll Nutr*. 2005 24 166-71.
- A-7619 Gums JG.** Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health Syst Pharm*. 2004 61 15 1569-76.
- A-7618 Laires MJ, Monteiro CP, Bicho M.** Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci*. 2004 262-76.
- B-7604 Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, et al.** Modern Nutrition in Health and Disease (10th ed). Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- B-7394 Nordic Council Ministers.** Nordic Nutrition Recommendations 2004, 4th ed. – Integrating Nutrition and Physical Activity. Norden, 1994. pp 1-436.
- B-7388 Danskernes kostvaner 2000 – 2002.** Danmarks Fødevareinstitut, 2005. pp 1-165.
- A-6731 Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ.** Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002 106(21): 2747-57.
- A-6627 Ranade VV, Somberg JC.** Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther* 2001 345-57.
- A-6533 Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, et al.** Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep* 1998 21 501-5.
- A-5816 Ford ES.** Serum magnesium and ischaemic heart disease: findings from a national sample of US adults. *Int J Epidemiol* 1999 28 645-51.
- B-5752 Institute of Medicine, Young, VR, Committee Chair.** Dietary reference intakes: for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington D.C.: National Academy Press 1997 1-432
- A-5439 Dreosti IE.** Magnesium status and health. *Nutrition Reviews* 1995 53 9 Pt 2 S23-7.
- A-5366 Johnsen SP, Husted SE, Ravn HB, Christensen CK, et al.** Magnesium-tilskud til patienter med type II diabetes mellitus. *Ugeskr L* 1999 161 945-48.
- A-4111 Williamson SL, Johnson RW, Hudkins PG, Strate SM, et al.** Exertion cramps: a prospective study of biochemical and anthropometric variables in bicycle riders. *Cycling Science* 1993 15-20.
- A-3984 Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R.** Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind trial. *Cephalalgia* 1996 16: 257-63.

BIOACTIVO MELATONINA

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Melatonina

2. COMPOSIÇÃO

Um comprimido contém:

1 mg Melatonina

10 mg Vitamina B3

(sob a forma de ácido nicotínico)



3. APRESENTAÇÃO

60 comprimidos.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Indicações

BioActivo Melatonina contribui para reduzir o tempo necessário para adormecer e para o alívio dos sintomas subjectivos da diferença horária (*jet-lag*).

4.2 Recomendação

Tomar 1 comprimido por dia. Os comprimidos devem ser tomados à noite, aproximadamente 30 minutos antes de ir dormir.

Em situações de *jet-lag*, tomar 1 comprimido antes de deitar no primeiro dia da viagem e nos dias seguintes após a chegada ao destino.

4.3 Contra-indicações

- Doentes a fazerem terapêutica imunossupressora não devem tomar BioActivo Melatonina.
- Os doentes com doenças auto-imunes – esclerose múltipla, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, tiroidite de Hashimoto, doença de Graves, diabetes,

febre reumática – não devem tomar BioActivo Melatonina sem antes consultar o seu médico.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

- Não deve ser tomado por mulheres grávidas, que estejam a tentar engravidar, ou a amamentar.
- Não deve ser utilizado por crianças com idade inferior a 12 anos.

4.5 Interações

Deve consultar o médico antes de tomar BioActivo Melatonina se toma algum destes medicamentos:

Anticoagulantes e antiagregantes plaquetários: a associação da melatonina com este tipo de medicamentos e suplementos pode aumentar o risco hemorrágico.

Anticonvulsivantes: a melatonina pode inibir os efeitos dos anticonvulsivantes.

Medicamentos para a tensão arterial: a melatonina pode agravar a tensão arterial em pessoas a tomar medicamentos para a tensão arterial.

Depressores do SNC: a melatonina utilizada com medicamentos para o sistema nervoso central, como sedativos, ansiolíticos e hipnóticos (que provocam sonolência), pode potenciar o efeito sedativo.

Antidiabéticos: a melatonina pode influenciar a glicemia. Por isso, a utilização de melatonina pode afectar a eficácia dos medicamentos que se destinam a reduzir a glucose no sangue. Contraceptivos: estes medicamentos podem aumentar a sonolência e eventuais efeitos adversos da melatonina. Substratos de citocromo P450 1A2 (CYP1A2) e citocromo P450 2C19 (CYP2C19): A melatonina deve ser usada com precaução em pessoas que tomam medicamentos como diazepam e outros medicamentos que são afectados pelas enzimas do citocromo P450.

Fluvoxamina: a inibidor selectivo de recaptção da serotonina, fluvoxamina, pode aumentar a concentração de melatonina, provocando sonolência excessiva.

Imunossupressores: a melatonina pode estimular a função do sistema imunitário, reduzindo a eficácia da terapêutica imunossupressora.

Medicamentos para baixar o limiar epileptogénico: tomar melatonina com estes medicamentos pode aumentar o risco de convulsões.

[Fonte: Mayo Clinic Staff. (2019). Melatonin. Mayo Clinic. Disponível em <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-melatonin/art-20363071>]

4.6 Gravidez e aleitamento

Não deve ser utilizado por mulheres grávidas, que estejam a tentar engravidar ou a amamentar.

4.7 Condução de veículos e utilização de máquinas

BioActivo Melatonina só deve ser tomado ao deitar. A condução de veículos e a utilização de maquinaria potencialmente perigosa só deve ter lugar quatro a cinco horas após a toma de melatonina.

4.8 Efeitos adversos

Podem ocorrer dores de cabeça, sensação de depressão temporária, sonolência diurna, tonturas, espasmos gástricos e irritabilidade.

4.9 Segurança

Uma revisão, de Dezembro de 2015, de estudos em animais e humanos mostrou que é segura a utilização de curta duração de melatonina, mesmo nas doses máximas. Apenas foram relatados efeitos adversos ligeiros, como tonturas, dores de cabeça, náuseas e sonolência diurna. Nenhum dos estudos sugere que os suplementos de melatonina têm efeitos adversos graves [A-9724].

Além disso, estudos clínicos aleatórios mostraram que a terapêutica de longo prazo com melatonina apenas tinha efeitos adversos ligeiros sobreponíveis aos efeitos adversos ligeiros do placebo. Devido à ausência de estudos, mulheres grávidas e a amamentar não devem tomar suplementos de melatonina [A-9724].

Contudo, a segurança a longo prazo da melatonina em crianças e adolescentes carece de mais investigação. Com base em 19 ensaios controlados aleatórios (abrangendo mais de 800 participantes), o Dr. David Mantle relata que a segurança de curto prazo da terapêutica com melatonina de libertação imediata em crianças está bem documentada [A-10586]. Na sua revisão de 2019, analisou a evidência científica da melatonina, sob a forma de suplementos de libertação imediata, nos distúrbios de fase de sono lento em crianças. Constatou que três meta-análises confirmaram que a suplementação com melatonina era segura em crianças com distúr-

bios de fase de sono lento, em crianças com défice intelectual e crianças com perturbações nervosas e do desenvolvimento [A-10586]. Segundo o Dr. Mantle, uma revisão de 2018 concluiu que não foram reportados efeitos adversos graves em nenhum dos estudos que documentam a utilização de longo prazo (seguimento médio de quatro anos [A-10586].

Aparentemente, a melatonina não tem efeitos tóxicos conhecidos [A-2822, A-3747]. Como a melatonina é uma molécula de produção endógena o organismo desenvolveu mecanismos para eliminar as quantidades em excesso. A administração de melatonina em doses elevadas (300 mg/dia) por períodos prolongados (até 5 anos) não mostrou quaisquer efeitos secundários [A-2822].

Num artigo de revisão de 1997, Arendt relatou que "em adultos com mais de 18 anos, saudáveis, que não estejam grávidas ou a amamentar, sem antecedentes pessoais ou familiares de perturbações psiquiátricas, e que não façam medicação, exceptuando contraceptivos orais e analgésicos ligeiros (se necessário), o único efeito secundário de curto prazo, pela experiência do autor, foi insónia na sequência de toma por via oral de melatonina sintética (5 mg ou inferior, por via oral, de libertação rápida), aprovada para utilização experimental em pessoas e para prescrição personalizada" [A-4848].

Arendt e colegas também constataram que a melatonina e os seus metabolitos não são mutagénicos segundo o teste de Ames [A-4787] e que não é provável que a utilização de melatonina para tratar os sintomas de jet lag tenha efeitos endócrinos indesejáveis [A-4774].

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

A melatonina é a principal hormona segregada pela glândula pineal. A biossíntese e a secreção de melatonina aumentam com a escuridão e são inibidas pela luz. No ser humano, a secreção de melatonina começa assim que o sol se põe, atinge o seu máximo

a meio da noite (entre as 2 e as 4 horas da madrugada) e vai diminuindo progressivamente durante a segunda metade da noite. Quase 80% da melatonina são sintetizados à noite.

Durante a noite, as concentrações séricas de melatonina variam entre 80 e 120 nanogramas por litro. As concentrações séricas de melatonina durante o dia são baixas (10-20 nanogramas por litro). Depois de sintetizada, a melatonina é libertada para a circulação sistémica [A-10576]. A luz artificial à noite interrompe a secreção de melatonina pela glândula pineal.

O Dr. David Mantle relata que as concentrações séricas de melatonina diminuem rapidamente com o aumento da idade. As concentrações séricas médias nocturnas relatadas são as seguintes: adolescentes (63 nanogramas por litro), jovens adultos (46 nanogramas por litro), e idosos (29 nanogramas por litro) [A-10586]. Estas concentrações séricas de melatonina são consideravelmente inferiores às concentrações séricas de melatonina reportadas por Tordjman et al [A-10576].

É entre os 4 e os 7 anos de idade que a biossíntese de melatonina nocturna é mais elevada; a partir desta idade, a biossíntese e a secreção de melatonina sérica nocturna começa a diminuir progressivamente. As concentrações séricas de melatonina diminuem consideravelmente com o aumento da idade [A-10576]. Daí a eventual necessidade de suplementação com melatonina.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

No organismo, a melatonina actua através de diversas vias moleculares. A via mais bem caracterizada é da activação de dois tipos de receptores específicos de membrana: receptores ML1 de grande afinidade e receptores ML2 de baixa afinidade [A-10576]. Os efeitos fisiológicos da melatonina são os seguintes:

Ritmos circadianos: A melatonina regula o ritmo de sono-vigília, os ritmos neuroendócrinos e os ciclos de temperatura corporal através da sua acção nos receptores MT1 e MT2. A toma de suplementos de melatonina induz fadiga, sonolência e menos tempo

necessário até adormecer [A-10576, A-9724, A-3747].

Regulação do sistema imunitário e protecção antioxidante: a melatonina intervém na regulação do sistema imunitário e na neutralização dos radicais livres pela sua acção nos receptores MT3. A melatonina tem efeito imunopotenciador directo no ser humano. Estimula a produção de citocinas, concretamente a produção de interleucinas. A melatonina aumenta a resposta dos linfócitos T *helper*. A acção antioxidante da melatonina contribui para o seu efeito de potenciação do sistema imunitário, além de ter efeito indirecto ao reduzir a formação de óxido nítrico, o que ajuda a diminuir a resposta inflamatória. A melatonina ajuda a proteger o cérebro do stress oxidativo [A-10576, A-3747, A-2822].

Jet lag, trabalho por turnos e insónias: o impacto da melatonina nos ritmos biológicos é a razão pela qual é usada em situações de *jet lag* e insónia ligeira a moderada [A-4678, A-5364]. Além disso, há determinados grupos de pessoas, como os cegos ou pessoas que trabalham por turnos, em que o cérebro não tem percepção da alternância de luz, pelo que o seu "relógio biológico" fica desregulado. Nestas situações é recomendada a toma de um suplemento com melatonina. Num artigo de revisão, Arendt fez um resumo da literatura sobre o tratamento com melatonina em distúrbios do ritmo circadiano [A-5085].

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a melatonina de origem exógena caracteriza-se por absorção rápida mas biodisponibilidade relativamente baixa (< 15%). Os níveis séricos de melatonina atingem o seu máximo no espaço de 30 a 60 minutos após a ingestão. Os níveis séricos de melatonina mantêm-se acima dos níveis endógenos nocturnos por mais de três a quatro horas, com tempos de semi-vida médios de pouco mais de 30 minutos [A-4285, A-5419].

Uma revisão sistemática de 2015, incluiu 22 estudos de farmacocinética da melatonina e mostrou os seguintes dados [A-10072]:

- $T_{\text{máx}}$ foi aproximadamente 50 minutos após a administração oral de formulações de melatonina de libertação imediata.
- $T_{1/2}$ foi de 45 minutos tanto na administração por via oral como endovenosa.
- $C_{\text{máx}}$, área sob a curva, eliminação e volume de distribuição foram bastante variáveis nos diferentes estudos.
- A biodisponibilidade da melatonina por via oral foi de aproximadamente 15%

Efeito da Suplementação com Melatonina na Produção Endógena

Num estudo, 21 trabalhadores do turno da noite tomaram 0,5 miligramas de melatonina ao deitar durante sete dias. Os investigadores fizeram o doseamento de melatonina ao oitavo dia. A terapêutica com melatonina não alterou a extensão de secreção da melatonina endógena. Num outro estudo, uma pessoa cega tomou uma dose diária de 50 miligramas de melatonina ao deitar durante 37 dias. Nesta pessoa, a terapêutica não alterou o perfil de produção da melatonina endógena [A-10584].

Os investigadores estudaram os efeitos do perfil de administração prolongada de melatonina, nos ritmos de produção da melatonina e cortisol endógenos, actigrafia de punho e hormonas da reprodução. No estudo cruzado, duplamente cego, participaram oito homens saudáveis. Administrou-se melatonina de libertação rápida/prolongada (1,5 mg) ou placebo, durante 8 dias, no início de uma oportunidade de sono de 16 horas (das 16 horas às 8 horas) na penumbra. Os comprimidos de melatonina de libertação rápida/prolongada foram concebidos expressamente para o estudo, para fazer subir os níveis de melatonina de imediato e, em seguida, mantê-los elevados até ter lugar a secreção endógena de melatonina [A-10583]. Comparativamente ao placebo, a administração de melatonina antecipou o *timing* dos ritmos de melatonina endógena e cortisol. A actividade diminuiu na primeira metade e aumentou na segunda metade da oportunidade de sono com melatonina; contudo, a actividade total durante as oportunidades de sono e episódios de vigília

não foi afectada. O tratamento com melatonina não afectou a duração do perfil de melatonina, os níveis das hormonas hipofisárias/gonadais (24 h), nem os níveis de sonolência e humor no dia seguinte. A curto prazo, a melatonina de libertação prolongada no momento oportuno irá desfasar os ritmos circadianos e redistribuir a actividade durante uma oportunidade de sono de 16 horas, sem evidência de alterações na duração da secreção ou hormonas hipofisárias/gonadais [A-10583].

Os investigadores estudaram os efeitos de 6 mg de melatonina de libertação imediata, administrada por via oral todos os dias às 17 horas, durante um mês, num estudo controlado com placebo, duplamente cego, nos perfis de secreção nocturna das hormona luteinizante (LH), hormona foliculostimulante (FSH), testosterona e inibina beta em seis adultos do sexo masculino saudáveis. Os dados do estudo mostraram que a administração de longo prazo de melatonina em dose baixa não alterou os padrões de secreção das hormonas da reprodução em homens saudáveis [A-10585].

6. INFORMAÇÃO SOBRE O PRODUTO

6.1 Informação geral

A suplementação com melatonina ajuda a compensar o decréscimo na secreção de melatonina endógena, pela glândula pineal, que ocorre com o avançar da idade. O objectivo principal dos suplementos de melatonina é contribuir para a regulação do ritmo circadiano, para a redução do tempo necessário até adormecer e para o alívio dos distúrbios do sono resultantes de *jet lag* e trabalho por turnos. Outro benefício da suplementação com melatonina é a neutralização dos radicais livres e a redução da extensão dos danos oxidativos (protecção antioxidante).

6.2 Investigação

Alívio dos Distúrbios do Sono e Jet lag

A melatonina regula os ritmos circadianos, como o padrão de sono, a termorregulação, o padrão de actividade e a resposta às mudanças da luz. O impacto da melatonina nos ritmos biológicos é a razão pela qual tem sido usada como uma solução para o jet lag e a insónia ligeira a moderada [A-4678, A-5364]. Além disso, há determinados grupos de pessoas, como os cegos ou pessoas que trabalham por turnos, em que o cérebro não tem percepção da alternância de luz, pelo que o seu "relógio biológico" fica desregulado. Este distúrbio pode ser tratado, com eficácia, com suplementação com melatonina [A-2845]. Num artigo de revisão, Arendt fez um resumo da literatura sobre o tratamento com melatonina de distúrbios do ritmo circadiano [A-5085].

O Dr. David Mantle fez uma revisão de 19 estudos controlados com placebo, duplamente cegos, aleatórios, de suplementação com melatonina em crianças com distúrbio de fase de sono lento. Os estudos abrangem mais de 800 crianças. As doses nocturnas variaram entre um e 10 miligramas, sendo as mais comuns entre três e seis miligramas. Em 18 dos 19 estudos, usou-se um suplemento de melatonina de libertação imediata; no outro estudo, usou-se melatonina de libertação controlada e melatonina de libertação imediata. Os dados dos estudos mostraram uma melhoria de, pelo menos, 30 minutos no tempo necessário até adormecer, o que foi considerado clínico e estatisticamente significativo. Em nenhum dos estudos foram relatados efeitos adversos da suplementação com melatonina. Foram relatados alguns casos de dores de cabeça, rubor facial e náuseas em algumas crianças [A-10586].

Protecção antioxidante

A melatonina é um antioxidante "noturno" eficaz. Entre os antioxidantes, a melatonina tem a particularidade de ser lipossolúvel e hidrossolúvel [A-5639]. Distribui-se rapidamente por todos os compartimentos do organismo. Atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica [A-2823].

Tordjman et al afirmam que a pro-

tecção antioxidante que a melatonina confere ao cérebro, está relacionada com a evidência de que esta hormona tem um potencial terapêutico em doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, e esclerose lateral amiotrófica [A-10576]. O facto de a melatonina se dispersar rapidamente para todos os compartimentos do organismo, o cérebro incluído, é indicativo de que a melatonina pode ter um papel importante no envelhecimento e nas doenças com ele relacionadas [A-2822]. Ao longo da vida, o cérebro, pelo seu elevado consumo de oxigénio, está continuamente exposto à acção tóxica dos radicais livres, o que pode explicar porque é que os sintomas, como perda de memória, tempo de reacção/resposta mais lento e perda de concentração, aumentam com a idade.

A melatonina parece ter especial afinidade para o radical hidroxilo ($\text{OH}^\bullet$) [A-2799, A-2822]. Este radical derivado do oxigénio é considerado o mais agressivo de todos os radicais produzidos durante o metabolismo de oxidação. Nas células, a melatonina administrada por via oral parece concentrar-se especialmente em volta do núcleo [A-2822], onde confere protecção ao ADN contra os danos oxidativos. Reiter fez um resumo da literatura sobre as propriedades captadoras de radicais livres e antioxidantes da melatonina [A-4623, A-5522].

Protecção do cérebro

A melatonina atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e a barreira placentar. Existe evidência de que as anomalias na fisiologia da melatonina, que estão associadas aos distúrbios do sono e à privação de sono, também estão associadas a disfunção cognitiva e às perturbações do desenvolvimento e do humor [A-10576].

Prevenção e Tratamento do Cancro

Li et al (2017) fizeram uma revisão dos resultados de estudos epidemiológicos, experimentais e clínicos da actividade anticancerígena da melatonina, dando especial atenção aos mecanismos de acção. Os mecanismos subjacentes dos efeitos inibidores pre-

venção e tratamento de vários tipos de cancro, como cancro da mama, cancro da próstata, cancro do estômago e cancro colo-rectal [A-10577].

Reiter et al (2017) afirmam que a melatonina actua nas fases inicial, progressiva e metastizante. Além disso, a administração concomitante de melatonina e antineoplásicos convencionais melhora a sensibilidade do cancro à acção inibidora dos fármacos. A evidência mostra que a melatonina consegue actuar em algumas formas de cancro, que eram completamente refractários à terapêutica antineoplásica convencional, sensíveis a estas mesmas terapêuticas. A melatonina inibe os processos moleculares associados às metástases, ao limitar a entrada de células tumorais no sistema vascular e ao impedi-las de criarem neoformações secundárias à distância [A-10578].

Wang et al (2018) analisaram os dados de 20 ensaios controlados aleatórios de suplementação com melatonina no tratamento de tumores. Os estudos avaliaram diversos tumores: 13 estudos de cancro do pulmão, 11 estudos de tumor do sistema digestivo, 7 estudos do cancro da mama, 2 estudos do cancro da próstata, 2 estudos do cancro do rim, 1 estudo do cancro de cabeça e pescoço, 1 estudo do glioma e 2 estudos de melanoma [A-10579].

Nos estudos analisados por Wang et al, as intervenções consistiram:

- grupo de intervenção: melatonina associada a quimioterapia ou a outras terapêuticas experimentais;
- grupo controlo: quimioterapia ou outras terapêuticas experimentais.

A melatonina foi administrada sobretudo na dose de 20 miligramas/dia, por via oral à noite [A-10579]. Wang et al concluíram que a melatonina, como terapêutica adjuvante, pode ser eficaz na melhoria da taxa de remissão e na taxa de sobrevida global destes doentes. Adicionalmente, pode reduzir a taxa de incidência de neurotoxicidade, trombocitopenia e astenia associada à quimioterapia [A-10579].

Wang et al fizeram igualmente uma revisão de 15 ensaios controlados aleatórios do efeito da suplementação com

melatonina na taxa de sobrevida global de doentes oncológicos. No grupo de terapêutica co-adjuvante com melatonina, a taxa de sobrevida global foi de 28,24% (n=294/1.041), ao passo que, no grupo de controlo foi de 14,19% (n=141/994). Comparativamente ao grupo de controlo, a suplementação com melatonina aumentou significativamente a taxa de sobrevida global dos doentes oncológicos [A-10579].

Doenças Cardiovasculares

Sun *et al* (2016) fizeram uma revisão da literatura disponível. Constataram que a melatonina tem efeitos significativos na lesão de reperfusão isquémica, lesão hipoxémica miocárdica crónica intermitente, hipertensão pulmonar, hipertensão, doenças cardíacas valvulares, doenças vasculares e metabolismo lipídico. Contudo, a dose ideal de melatonina para cardioproteção e os mecanismos pelos quais a melatonina confere cardioproteção permanecem desconhecidos [A-10581].

Nduhirabandi e Maarman (2018) fizeram uma revisão dos estudos pré-clínicos e clínicos da suplementação com melatonina em doentes com insuficiência cardíaca. Constataram que a administração de melatonina reverte os principais processos patológicos associados a insuficiência cardíaca, como stress oxidativo, apoptose, necrose e fibrose. Ainda assim, são necessários mais estudos para descrever os mecanismos subjacentes do efeito da melatonina em doentes com insuficiência cardíaca. A melatonina poderá ser uma terapêutica co-adjuvante segura e acessível em casos de insuficiência cardíaca. Os grandes desafios nesta área são: determinar a dose, ultrapassar a sua baixa biodisponibilidade e estudar o efeito a longo prazo de doses elevadas de melatonina em doentes com insuficiência cardíaca [A-10582].

Jiki *et al* (2018) fizeram uma revisão de estudos pré-clínicos de melatonina e saúde cardíaca. Os estudos pré-clínicos apontam para benefício para a saúde cardiovascular, tanto da melatonina endógena como da melatonina em suplemento. Contudo, ainda não se conhecem os mecanismos implicados no efeito cardioprotector da melatonina [A-10580].

Até Dezembro de 2019, não havia evidência de efeito dose-dependente da melatonina em doenças cardiovasculares. O tratamento de curto prazo com melatonina, tanto em doses baixas como elevadas, confere protecção cardiovascular em modelos animais experimentais. Não se conhece a dose ideal de melatonina, nem os efeitos da suplementação de longo prazo com melatonina em humanos [A-10580].

A possibilidade de serem conduzidos ensaios clínicos em humanos, que avaliem o potencial da melatonina como terapêutica adjuvante em insuficientes cardíacos, é dificultada pelo facto de ser contra-indicada a sua utilização concomitante com vários medicamentos consumidos por estes doentes [A-9724].

Os dados dos estudos clínicos que utilizaram melatonina em doenças cardíacas revelam incoerências relativamente aos efeitos cardioprotectores [A-9724, A-10580]

Sistema Imunitário e Doenças Auto-imunes

Zhao *et al* fizeram uma revisão da literatura sobre o efeito da melatonina no sistema imunitário e as implicações no tratamento de doenças auto-imunes. Concluíram que a melatonina pode regular as respostas imunitárias celulares, bem como a proliferação celular e os imunomediadores. O tratamento com melatonina pode regular a libertação de citocinas inflamatórias e reduzir os estados oxidativo e inflamatório e atenuar o desenvolvimento de doenças auto-imunes. A terapêutica com melatonina pode ter influência no tratamento de doenças auto-imunes no que toca às vias de sinalização celular, proliferação celular e apoptose [A-10573].

Na sua revisão, Lin *et al* salientaram a evidência do papel e dos efeitos moduladores da melatonina em várias doenças auto-imunes inflamatórias, incluindo esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, diabetes mellitus tipo 1, e doença inflamatória intestinal [A-10574].

Carrillo-Vico *et al* fizeram uma revisão da relevância clínica das funções

da melatonina em diversas patologias relacionadas com a imunidade como: infecção, auto-imunidade, vacinação e deterioração progressiva do sistema imunitário. Defendem que a melatonina serve de tampão do sistema imunitário, actuando como estimulante em condições normais ou em estados de imunodepressão, e como anti-inflamatório na presença de respostas imunitárias exacerbadas, como na inflamação aguda [A-10575].

6.3 Investigação Específica do Produto

Crianças com PHDA e Insónia de Início do Sono Crónica

Num ensaio controlado aleatório, de 2007, 107 crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos e com diagnóstico de Perturbação de Hiperatividade / Défice de Atenção (PHDA) e insónia no início do sono foram seleccionadas para tomar Melatonina Pharma Nord, de libertação rápida, ou placebo idêntico, todos os dias às sete da tarde durante quatro semanas. Nas crianças a fazerem a terapêutica activa, as que pesavam menos de 40 Kg (n= 44) tomaram 3 miligramas e as que pesavam mais de 40 Kg (n= 9) tomaram 6 miligramas. A suplementação com melatonina melhorou o tempo total de sono em crianças com PHDA e insónia no início do sono crónica; contudo, a suplementação com melatonina não teve efeito em problemas de comportamento, desempenho cognitivo, ou qualidade de vida [A-7763].

Num ensaio controlado aleatório (2010) 72 crianças com idades entre 6 e 12 anos e com insónia no início do sono crónica receberam melatonina, em doses de 0.05, 0.1 e 0.15 mg/kg do peso corporal, ou placebo, durante uma semana. A melatonina foi fornecida pela Pharma Nord. O tratamento com melatonina antecipou significativamente o início da secreção de melatonina com a penumbra e o início do sono. Não se observaram diferenças significativas no efeito nos três grupos de tratamento com melatonina. Não se observou relação dose-resposta da melatonina com o início do sono, latência do início do sono, ou início da secreção de melatonina com

a penumbra nas doses entre 0.05-0.15 mg/kg de peso corporal [A-8939].

Num estudo de seguimento (2011) em crianças (mediana de idades: 12 anos; entre 8,6 e 15,7 anos) que haviam tomado melatonina, fornecida pela Pharma Nord, para reduzir a prevalência e o grau de insónia de início do sono crónica, investigadores holandeses constataram que a utilização de melatonina numa dose média de 2,69 mg por noite, durante um período médio de 3,1 anos (entre 1 ano e 4,6 anos), não afectou a qualidade do sono, o desenvolvimento púbere, ou os scores de saúde mental das crianças tratadas com melatonina de uma forma que as diferenciasses das crianças da população geral holandesa [A-8940].

Doentes hemodialisados

Num estudo cruzado controlado com placebo, duplamente cego, aleatório, de 2009, em doentes hemodialisados, os investigadores constataram que o tratamento com comprimidos de 3 mg de Melatonina Pharma Nord, produziu uma melhoria dos parâmetros do sono, tanto subjectivos como objectivos, e recuperação do ritmo de melatonina nocturna. Os doentes tomaram o comprimido de Melatonina ou placebo todas as noites às 10:00 h, durante seis semanas. Com o tratamento de melatonina, observaram-se os seguintes resultados objectivos, estatisticamente significativos: diminuição da latência de início do sono, aumento da eficácia do sono, aumento do tempo real de sono e diminuição da fragmentação do sono. Em termos subjectivos, os doentes a fazer o tratamento com melatonina relataram menos tempo necessário até adormecer e menos períodos de vigília durante a noite, com e sem diálise durante o dia [A-9109]. Num ensaio controlado, aleatório, de 12 meses, que integrou doentes hemodialisados que tomaram ou comprimidos de 3 mg de Melatonina Pharma Nord ou placebo correspondente, o endpoint primário foi o parâmetro de qualidade de vida "vitalidade", que não melhorou significativamente com o tratamento com melatonina. As melhorias nos parâmetros do sono, que se observaram no estudo de seis semanas [A-9109], não subsistiram no estudo mais prolongado de 12 meses. Os investigado-

res admitiram que a elevada taxa de abandono – apenas 42 dos 67 doentes concluíram o estudo – poderá ter afectado o resultado [A-9357].

Doentes com Cancro da Mama

Num estudo publicado em 2014, os investigadores descreveram os resultados do estudo controlado com placebo, duplamente cego, aleatório, em Copenhaga, Dinamarca, em que mulheres com idades compreendidas entre 30 e 75 anos, com cirurgia de cancro da mama programada, receberam 6 mg/dia de Melatonina Pharma Nord, ou placebo correspondente, uma semana antes da cirurgia e três meses após a cirurgia. Comparativamente ao tratamento com placebo, o tratamento com melatonina reduziu significativamente o risco de sintomas depressivos nas mulheres pós-cirurgia de cancro da mama. Não se observaram diferenças nos efeitos secundários entre o grupo de tratamento com melatonina e o grupo placebo. [A-9217].

Doentes com Síndrome Coronária Aguda

A suplementação com 25 mg de melatonina por dia, durante 12 semanas, não teve efeito antidepressivo profilático na sequência de síndrome coronária aguda, comparativamente ao tratamento com placebo [A-10605]. Além disso, a suplementação com 25 mg de melatonina por dia, durante 12 semanas, não melhorou a disfunção endotelial anterior e posterior à síndrome coronária aguda, comparativamente ao tratamento com placebo [A-10604].

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1 Referências específicas do produto

A-10605 Madsen MT, Zahid JA, Hansen CH, Grummedal O: The effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients after acute coronary syndrome: The MEDACIS randomized clinical trial. *J Psychiatr Res* 2019 119 84-94
BACKGROUND: Depression following acute coronary syndrome is prevalent and associated with increased mortality and morbidity. Melatonin may function as a primary prophylactic antidepressant substance and alleviate depressive symptoms. The study was undertaken to determine if melatonin administered following an acute coronary syndrome (ACS) could pre-

vent development of depression. **METHODS:** The study was a double-blinded, placebo-controlled, multicenter, randomized clinical trial performed in five primary care cardiology departments at Zealand, Denmark. Included patients were adults patients, free of depression at baseline, included at the latest 4 weeks after acute coronary syndrome. Twenty-five mg melatonin or placebo was administered 1 h before participants' bedtime for 12 weeks. The primary outcome is Major Depression Inventory (MDI) measured every two weeks throughout the trial. Incidence of depression was a priori defined as MDI score ≥ 21 during the trial. Reported exploratory outcomes were patterns of dropout and safety outcomes. **RESULTS:** 1220 patients were screened and 252 participants were randomized in a 1:1 ratio. Baseline MDI score in the melatonin and placebo group were, respectively, 6.18 (CI 5.32-7.05) and 5.98 (CI 5.19-6.77). No significant intergroup differences were found during the study in the intention-to-treat analysis or per-protocol analysis. Cumulative events of depressive episodes during the 12 weeks were six in the melatonin group and four in the placebo group. A significant drop in depressive symptoms were present throughout the study period. No intergroup differences were present in dropouts or adverse events. **CONCLUSIONS:** Melatonin showed no prophylactic antidepressant effect following acute coronary syndrome. The non-significant results might be due to a type II error or melatonin might not be able to prevent development of depressive symptoms following ACS.

A-10604 Zahid JA, Isbrand A, Kleif J, Schou-Pedersen AV: The effect of melatonin on endothelial dysfunction in patients after acute coronary syndrome: The MEFACS randomized clinical trial. *J Pineal Res* 2019 67 e12600
Endothelial dysfunction (ED) precedes acute coronary syndrome. Oxidative stress results in ED but is reversible. Melatonin is aside from being a circadian hormone, also an antioxidant. The aim of this study was to investigate whether 25 mg melatonin administered for twelve weeks following acute coronary syndrome (ACS) could improve ED. In this placebo-controlled randomized trial, ED was measured as reactive hyperemia index (RHI) at baseline, day 14, and day 84. The effect was assessed using a generalized estimating equation adjusted for the baseline RHI. As secondary outcome, the concentrations of three biomarkers were measured: l-arginine, asymmetric dimethylarginine, and uric acid. Thirty-one patients were included in the study. The intention-to-treat analysis of the primary outcome had 26 patients due to missing data. The estimated marginal mean difference in RHI at day 14 and day 84 between the groups was 0.15 (95% CI: 0.29-0.01, $P = .039$) in favor of the placebo group. No significant differences in the biomarker concentrations were found. Melatonin treatment after ACS did not improve but may have aggravated ED. The significant difference between groups was in favor of placebo, but this might be due to the effect of missing data or uneven distribution of comorbidities.

A-9357 Russcher M, Koch BC, Nagtegaal JE, van Ittersum FJ: Long-term effects of melatonin on quality of life and sleep in haemodialysis patients (Melody study): a randomized

controlled trial

Br J Clin Pharmacol 2013 76 668-79

AIM The disturbed circadian rhythm in haemodialysis patients results in perturbed sleep. Short term melatonin supplementation has alleviated these sleep problems.

Our aim was to investigate the effects of long-term melatonin supplementation on quality of life and sleep. **METHODS** In this randomized double-blind placebo-controlled trial, haemodialysis patients suffering from subjective sleep problems received melatonin 3 mg day vs. placebo during 12 months. The primary endpoint quality of life parameter 'vitality' was measured with Medical Outcomes Study Short Form-36. Secondary outcomes were improvement of three sleep parameters measured by actigraphy and nighttime salivary melatonin concentrations. **RESULTS** Sixty-seven patients were randomized. Forty-two patients completed the trial. With melatonin, no beneficial effect on vitality was seen. Other quality of life parameters showed both advantageous and disadvantageous effects of melatonin. Considering sleep, at 3 months sleep efficiency and actual sleep time had improved with melatonin compared with placebo on haemodialysis days (difference 7.6%, 95% CI 0.77, 14.4 and 49 min, 95% CI 2.1, 95.9, respectively). At 12 months none of the sleep parameters differed significantly from placebo. Melatonin salivary concentrations at 6 months had significantly increased in the melatonin group compared with the placebo group. **CONCLUSIONS** The high drop-out rate limits the strength of our conclusions. However, although a previous study reported beneficial short-term effects of melatonin on sleep in haemodialysis patients, in this long-term study the positive effects disappeared during follow up (6-12 months). Also, the quality of life parameter, vitality, did not improve. Efforts should be made to elucidate the mechanism responsible for the loss of effect with chronic use.

A-9217 Hansen MV, Andersen LT, Madsen MT, Hageman I: Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Breast Cancer Res Treat* 2014 145 683-95

Depression, anxiety and sleep disturbances are known problems in patients with breast cancer. The effect of melatonin as an antidepressant in humans with cancer has not been investigated. We investigated whether melatonin could lower the risk of depressive symptoms in women with breast cancer in a three-month period after surgery and assessed the effect of melatonin on subjective parameters: anxiety, sleep, general well-being, fatigue, pain and sleepiness. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial undertaken from July 2011 to December 2012 at a department of breast surgery in Copenhagen, Denmark. Women, 30-75 years, undergoing surgery for breast cancer and without signs of depression on Major Depression Inventory (MDI) were included 1 week before surgery and received 6 mg oral melatonin or placebo for 3 months. The primary outcome was the incidence of depressive symptoms measured by MDI. The secondary outcomes were area under the curve (AUC) for the subjective parameters. 54 patients were randomized to melatonin (n = 28) or placebo (n = 26) and 11 withdrew from

the study (10 placebo group and 1 melatonin group, P = 0.002). The risk of developing depressive symptoms was significantly lower with melatonin than with placebo (3 [11 %] of 27 vs. 9 [45 %] of 20; relative risk 0.25 [95 % CI 0.077-0.80]), giving a NNT of 3.0 [95 % CI 1.7-11.0]. No significant differences were found between AUC for the subjective parameters. No differences in side effects were found (P = 0.78). Melatonin significantly reduced the risk of depressive symptoms in women with breast cancer during a three-month period after surgery.

A-9109 Koch BC, Nagtegaal JE, Hagen EC, Van der Westerlaken MM: The effects of melatonin on sleep-wake rhythm of daytime haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, cross-over study (EMSCAP study)

Br J Clin Pharmacol 2009 67 68-75

AIM: The aim of this study was to investigate the effects of exogenous melatonin on sleep-wake rhythm in haemodialysis patients. **METHODS:** The study design is a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study of 3 x 6 weeks melatonin 3 mg at 22.00 h every night. Haemodialysis patients were asked to fill out a sleep questionnaire and to wear an actometer to record their sleep problems objectively. Furthermore, melatonin concentrations in saliva were sampled the night after daytime haemodialysis and the consecutive night. Actometers, the sleep questionnaire and melatonin concentrations were repeated during the study.

RESULTS: In total, 20 patients (six female, median age 71 years) completed the investigation. On nights after daytime dialysis, objective sleep onset latency decreased significantly from a median of 44.5 (placebo) to a median of 15.5 min with melatonin (P < 0.01). Sleep efficiency increased from 67.3 to 73.1% with melatonin (P < 0.05). Actual sleep time increased from 376 min (placebo) to 388 min with melatonin (P < 0.01), and sleep fragmentation decreased from 4.5 to 3.1 (P < 0.01). Furthermore, subjective sleep parameters improved also. Patients reported less time needed to fall asleep (P < 0.05) and fewer wake periods (P < 0.05) on the nights with and without daytime dialysis and an increase in sleep time on the night of daytime dialysis (P < 0.05). Furthermore, the nocturnal melatonin rise was recovered. **CONCLUSION:** Treatment with melatonin resulted in an improvement of subjective and objective sleep parameters, as well as a recovered nocturnal melatonin rhythm.

A-8940 Van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TC, Smits MG: Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia *Psychopharmacology (Berlin)* 2011

OBJECTIVES: To establish whether long-term use of melatonin influences pubertal development, sleep quality and mental health development in children as compared with the normal Dutch population of the same age. **METHODS:** This follow-up research study was conducted in children included in a previous melatonin dose-finding trial. Outcomes were measured using questionnaires (Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ), Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) and Tanner Stages)

adopted for Dutch children. Mean duration of therapy, persistence of effect, adverse events and (other) reasons leading to cessation of therapy were additional objectives of this study. **RESULTS:** Mean years of usage (n=51) was 3.1 years (min 1.0 year, max 4.6 years), mean dose 2.69 mg (min 0.3 mg, max 10 mg).

Mean SDQ score, mean CSHQ score and Tanner Stages standard deviation scores did not differ in a statistically significant way from published scores of the general Dutch population of the same age and sex. **CONCLUSIONS:** This follow-up study demonstrates that melatonin treatment in children can be sustained over a long period of time without substantial deviation of the development of children with respect to sleep quality, puberty development and mental health scores, as compared with the general Dutch population.

A-8939 Van Geijlswijk IM, Van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP: Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT

Psychopharmacology (Berlin) 2010 212 379-91
RATIONALE: Pharmacokinetics of melatonin in children might differ from that in adults. **OBJECTIVES:** This study aims to establish a dose-response relationship for melatonin in advancing dim light melatonin onset (DLMO), sleep onset (SO), and reducing sleep onset latency (SOL) in children between 6 and 12 years with chronic sleep onset insomnia (CSOI). **METHODS:** The method used for this study is the randomized, placebo-controlled double-blind trial. Children with CSOI (n = 72) received either melatonin 0.05, 0.1, and 0.15 mg/kg or placebo during 1 week. Sleep was assessed with log and actigraphy during this week and the week before.

Outcomes were the shifts in DLMO, SO, and SOL. **RESULTS:** Treatment with melatonin significantly advanced SO and DLMO by approximately 1 h and decreased SOL by 35 min. Within the three melatonin groups, effect size was not different, but the circadian time of administration (TOA) correlated significantly with treatment effect on DLMO (r (s) = -0.33, p = 0.022) and SO (r (s) = -0.38, p = 0.004), whereas clock TOA was correlated with SO shift (r = -0.35, p = 0.006) and not with DLMO shift. **CONCLUSIONS:** No dose-response relationship of melatonin with SO, SOL, and DLMO is found within a dosage range of 0.05-0.15 mg/kg. The effect of exogenous melatonin on SO, SOL, and DLMO increases with an earlier circadian TOA. The soporific effects of melatonin enhance the SO shift. This study demonstrates that melatonin for treatment of CSOI in children is effective in a dosage of 0.05 mg/kg given at least 1 to 2 h before DLMO and before desired bedtime.

A-7763 Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, et al.: Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007 46 233-41.

OBJECTIVE: To investigate the effect of melatonin treatment on sleep, behavior, cognition, and quality of life in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and chronic sleep onset insomnia. **METHOD:** A total of 105 medication-free children, ages 6

to 12 years, with rigorously diagnosed ADHD and chronic sleep onset insomnia participated in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using 3 or 6 mg melatonin (depending on body weight), or placebo for 4 weeks. Primary outcome parameters were actigraphy-derived sleep onset, total time asleep, and salivary dim light melatonin onset. RESULTS: Sleep onset advanced by 26.9 +/- 47.8 minutes with melatonin and delayed by 10.5 +/- 37.4 minutes with placebo ($p < .0001$). There was an advance in dim light melatonin onset of 44.4 +/- 67.9 minutes in melatonin and a delay of 12.8 +/- 60.0 minutes in placebo ($p < .0001$). Total time asleep increased with melatonin (19.8 +/- 61.9 minutes) as compared to placebo (-13.6 +/- 50.6 minutes; $p = .01$). There was no significant effect on behavior, cognition, and quality of life, and significant adverse events did not occur. CONCLUSION: Melatonin advanced circadian rhythms of sleep-wake and endogenous melatonin and enhanced total time asleep in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia; however, no effect was found on problem behavior, cognitive performance, or quality of life.

7.2 Referências selecionadas

A-10736 Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A: L-Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications.; *Int J Tryptophan Res* 2009 45-60

A-10665 Stacchiotti A, Favero G, Rodella LF: Impact of Melatonin on Skeletal Muscle and Exercise.; *Cells* 2020 9(2): 1-23

A-10664 Pignone AM, Rosso AD, Fiori G, Matucci-Cerinic M: Melatonin is a safe and effective treatment for chronic pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis.; *J Pineal Res* 2006 41 95-100A-10639 Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH: Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders.; *PLoS One* 2013 e63773

A-10638 Friedman M: Analysis, Nutrition, and Health Benefits of Tryptophan.; *International Journal of Tryptophan Research* 2018 11 1-12

A-10635 DTB Drug Review: Melatonin for jet lag.; *Drug Ther Bull* 2020 Epub

A-10595 Fukuwatari T, Shibata K: Nutritional aspect of tryptophan metabolism.; *Int J Tryptophan Res* 2013 Suppl 1 3-8

A-10586 Mantle D: Immediate-release supplemental melatonin for delayed sleep phase disorder in children: an overview.; *2019* 15 32-39

A-10585 Luboshitzky R, Levi M, Shen-Orr Z, Blumenfeld Z, Herer P & Lavie P. (2000). Long-term melatonin administration does not alter pituitary-gonadal hormone secretion in normal men. *Hum Reprod.* 2000 Jan;15(1):60-5

A-10584 Matsumoto M, Sack RL, Blood ML, Lewy AJ: The amplitude of endogenous melatonin production is not affected by melatonin treatment in humans.; *J Pineal Res* 1997 22 42-4

A-10583 Rajaratnam SM, Dijk DJ, Middleton B, Stone BM: Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of changes in the duration of endogenous melatonin secretion.; *J Clin Endocrinol Metab* 2003 88 4303-9

A-10582 Nduhirabandi F, Maarman GJ: Melatonin in Heart Failure: A Promising Therapeutic Strategy? *Molecules* 2018 23

A-10581 Sun H, Gusdon AM, Qu S: Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year.; *Curr Opin Lipidol* 2016 27 408-13

A-10580 Jiki Z, Lecour S, Nduhirabandi F: Cardiovascular Benefits of Dietary Melatonin: A Myth or a Reality? *Front Physiol* 2018 528

A-10579 Wang Y, Wang P, Zheng X, Du X: Therapeutic strategies of melatonin in cancer patients: a systematic review and meta-analysis.; *Onco Targets Ther* 2018 11 7895-7908

A-10578 Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan DX, Acuna-Castroviejo D: Melatonin, a Full-Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis.; *Int J Mol Sci* 2017 18

A-10577 Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X: Melatonin for the prevention and treatment of cancer.; *Oncotarget* 2017 24 39896-39921

A-10576 Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A: Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits.; *Curr Neuropharmacol* 2017 15 434-443.

A-10575 Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sanchez N, Rodriguez-Rodriguez A: Melatonin: buffering the immune system.; *Int J Mol Sci* 2013 14 8638-83.

A-10574 Lin GJ, Huang SH, Chen SJ, Wang CH: Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases.; *Int J Mol Sci* 2013 14 11742-66.

A-10573 Zhao CN, Wang P, Mao YM, Dan YL: Potential role of melatonin in autoimmune diseases.; *Cytokine Growth Factor Rev* 2019 48 1-10.

A-10101 Zetner D, Andersen LP, Rosenberg J: Pharmacokinetics of Alternative Administration Routes of Melatonin: A Systematic Review.; *Drug Res (Stuttgart)* 2016 66 169-73.

A-10072 Harpsoe NG, Andersen LP, Gogenur I, Rosenberg J: Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review.; *Eur J Clin Pharmacol* 2015 71 901-9.

A-9724 Andersen LP, Gogenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin Drug Investig* 2016 36 169-75.

A-5639 Reiter RJ: Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin.; *Prog Neurobiol* 1998 56, no. 3, pp. 359-84

A-5522 Reiter RJ: Antioxidant actions of melatonin.; *Adv Pharmacol* 1997 38, pp. 103-17

A-5419 Shirakawa S, Tsuchiya S, Tsutsumi Y, Kotorii T et al.: Time course of saliva and serum melatonin levels after ingestion of melatonin.; *Psychiatry & Clinical Neurosciences* 1998 52, no. 2, pp. 266-7

A-5364 Wagner J, Wagner ML, Hening WA: Beyond benzodiazepines: alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. [Review]; *Annals of Pharmacotherapy* 1998 32, no. 6, pp. 680-91.

A-5085 Arendt J, Deacon S: Treatment of circadian rhythm disorders-melatonin. [Review]; *Chronobiology International* 1997 14, no. 2, pp. 185-204.

A-4838 Arendt J: Safety of melatonin in long-term use; *J Biol Rhythms* 1997 12, no. 6, pp. 673-81.

A-4787 Neville S, Arendt J, Joannides C: A study of the mutagenicity of melatonin and 6-hydroxymelatonin; *J Pineal Res* 1989 6, no. 1, pp. 73-76.

A-4774 Wright J, Aldhous M, Franey C, Arendt J et al.: The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man; *Clin Endocrinol (Oxford)* 1986 24, no. 4, pp. 375-82.

A-4678 Arendt J: Jet lag; *Lancet* 1998 351, pp. 293-4.

A-4623 Reiter RJ, Tang L, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A: Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology.; *Life Sci* 1997 60, no. 25, pp. 2255-71

A-4285 Aldhous M, Franey C, Wright J, Arendt J: Plasma concentrations of melatonin in man following oral absorption of different preparations.; *Br J Clin Pharmacol* 1985 19, no. 4, pp. 517-21

A-3747 Brzezinski A: Melatonin in humans; *N Engl J Med* 1997 336, no. 3, pp. 186- 195.

A-2845 Møller M: Melatonin: fup eller fakta (letter); *Ugeskr Læger* 1996 158, no. 16, pp. 2273-74

A-2823 Reiter RJ: Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain.; *FASEB J* 1995 9, no. 7, pp. 526-33

A-2822 Reiter RJ, Tan DX, Poeggeler B, Menendez-Pelaez A et al.: Melatonin as a free radical scavenger: implications for aging and age-related diseases.; *Ann N Y Acad Sci* 1994 719, pp. 1-12

A-2799 Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B et al.: A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant.; *J Pineal Res* 1995 18, no. 1, pp. 1-11

BIOACTIVO MULTIVITAMINAS

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Multivitaminas

2. COMPOSIÇÃO

1 comprimido de BioActivo Multivitaminas contém:

		% VRN
Vitamina A, na forma de retinol	864 µg	108 %
Vitamina D	2,5 µg	50 %
Vitamina E	30 mg	250 %
Vitamina C	200 mg	250 %
Vitamina B1 (tiamina)	1,8 mg	164 %
Vitamina B2 (riboflavina)	2,8 mg	200 %
Niacina, na forma de nicotinamida	15 mg	94 %
Vitamina B6 (piridoxina)	4,2 mg	300 %
Ácido fólico	200 µg	100 %
Vitamina B12	4,5 µg	180 %
Biotina	100 µg	200 %
Ácido pantoténico	7,5 mg	125 %
Magnésio	75 mg	20 %
Zinco	7,5 mg	75 %
Selénio orgânico (SelenoPrecise)	62,5 µg	114%
Crómio orgânico (ChromoPrecise)	50 µg	125%
Manganês	2,5 mg	125%
Cobre	1000 µg	100%

3. APRESENTAÇÃO

60 comprimidos.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Indicação

Complemento de vitaminas e minerais, para ajudar a manter o funcionamento normal do metabolismo.



4.2 Recomendação

Tomar 1 comprimido por dia. O comprimido deve ser tomado à refeição, engolido inteiro, sem mastigar, com um copo de água.

4.3 Contra-indicações

Pode ocorrer um aumento do risco de hemorragia se forem administradas doses elevadas de vitamina E em pessoas com deficiência em vitamina K. Os suplementos de vitamina C não devem ser recomendados a pessoas com síndrome de excesso de ferro (por exemplo, hemocromatose). A vitamina C não deve ser utilizada por pessoas com insuficiência renal ou carência de glucose-6-fosfato desidrogenase [DMA].

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nenhuma.

4.5 Interações

Aspirina: Estudos indicam que a administração concomitante de aspirina e suplementos de vitamina C podem inibir a absorção de vitamina C [A-4245].

Terapêutica de ligação ao ferro: Formulações contendo vitamina C podem aumentar o efeito da terapêutica com desferroxamina.

Anticoagulantes: A vitamina E pode

aumentar o efeito dos anticoagulantes [DMA].

Insulina e outros medicamentos hipoglicemiantes: Pensa-se que o crómio aumenta a eficácia da insulina, pelo que as pessoas a tomar insulina ou medicação hipoglicemiante podem ter necessidade de ajustar as doses desta medicação.

4.6 Gravidez e aleitamento

Grávidas e mulheres a planear uma gravidez, bem como os doentes em diálise, não devem tomar mais do que 0,8 – 1,0 mg de vitamina A diariamente.

Quantidade máxima ingerida tolerável: 400 µg selénio/dia durante a gravidez e aleitamento [B-6802].

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se espera que BioActivo Multivitaminas afecte a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em situações raras, BioActivo Multivitaminas provocou náuseas ligeiras quando tomado isolado (sem alimentos). Recomenda-se a administração dos comprimidos à refeição, que aumentará a absorção de alguns componentes e reduzirá a probabilidade de desconforto.

4.9 Segurança

As doses de vitaminas e minerais excedem, em alguns casos, as quantidades geralmente reconhecidas como doses diárias recomendadas (por exemplo, vitamina C, vitamina E, e outros). A segurança destas doses mais elevadas de micronutrientes foi avaliada numa publicação recente [39].

Doses superiores:

Mesmo se BioActivo Multivitaminas for tomado em doses superiores à recomendação (até 4 comprimidos por dia), existe uma margem considerável de segurança na ingestão dos componentes individuais dos comprimidos. Os componentes mais problemáticos são a vitamina A e o selénio. A vitamina A não deve ser administrada em doses excessivamente elevadas, uma vez que pode ser tóxica. Os sintomas de toxicidade da vitamina A são dor de cabeça, tonturas, náuseas e vómitos. Doses de vitamina A até 7,5 mg (equivalente a 9 comprimidos de BioActivo Multivitaminas) são normalmente seguras para a maioria das pessoas. Existem, no entanto, algumas circunstâncias especiais nas quais as doses elevadas de vitamina A estão contra-indicadas.

Em relação ao selénio, a maior dose diária segura é aproximadamente 800 µg por dia [43] (equivalente a 12-13 comprimidos de BioActivo Multivitaminas). Este limite superior da administração de selénio é baseado na experiência obtida com selénio inorgânico. O limite superior seguro para selénio orgânico, como a L-selenometionina de BioActivo Multivitaminas, é consideravelmente maior; Yang et al. estimaram que o menor intervalo tóxico do selénio orgânico tem início a 5000 µg (equivalente a 80 comprimidos BioActivo Multivitaminas) diariamente [38]. Muitos medicamentos e substâncias naturais, por exemplo, a vitamina E, podem ter um efeito indesejado no tratamento anti-coagulante. O conhecimento actual indica que a vitamina E afecta, geralmente, os doentes a fazer anti-coagulantes a um nível de 1200 IU por dia (equivalente a 9 comprimidos BioActivo Multivitaminas) [40].

Não se recomenda a administração de mais do que 4 comprimidos de BioActivo Multivitaminas diariamente, mesmo sob indicação médica.

5. INFORMAÇÃO SOBRE O PRODUTO

5.1 Informação geral

BioActivo Multivitaminas é um comprimido que combina vitaminas e minerais, numa mistura óptima. BioActivo Multivitaminas não contém ferro, uma vez que um excesso de ferro pode acelerar o processo de oxidação [1]. BioActivo Multivitaminas inclui micronutrientes com função antioxidante, que ajudam a controlar stress oxidativo, termo utilizado para indicar um excesso de oxidação relativamente à capacidade dos antioxidantes disponíveis.

Antioxidantes: Investigações bioquímicas relativamente recentes demonstraram que o equilíbrio entre os processos oxidativos e os sistemas antioxidantes protectores no organismo têm uma importância decisiva em todos os organismos vivos [1-8]. Os antioxidantes, por ex. dos alimentos, são substâncias nutricionais que proporcionam protecção contra a deterioração oxidativa das células no organismo. Os antioxidantes podem possuir efeito por inibição dos processos oxidativos, por bloqueio do desenvolvimento contínuo deste processo ou tornando inofensivos os compostos reactivos produzidos pelo processo oxidativo.

BioActivo Multivitaminas é um complexo multivitamínico de elevada qualidade, que inclui uma quantidade adequada de 18 micronutrientes, necessários para manter o equilíbrio metabólico.

A formulação de BioActivo Multivitaminas foi desenvolvida de modo a que 1 comprimido por dia, juntamente com um regime alimentar variado, forneçam uma administração segura e adequada de todos os micronutrientes essenciais.

Em particular, BioActivo Multivitaminas satisfaz as necessidades básicas

em vários minerais e vitaminas, numa forma molecular que assegura um elevado nível de absorção dos componentes individuais.

BioActivo Multivitaminas foi desenvolvido com base em investigação científica recente nas áreas de saúde pública, nutrição e bioquímica. O objectivo principal deste suplemento é evitar o desenvolvimento de sintomas associados ao aporte inadequado de vitaminas e minerais, bem como reforçar os sistemas de defesa do organismo. O nível óptimo de ingestão de micronutrientes parece não ser assegurado pelos regimes alimentares modernos.

5.2 Investigação

Investigação bioquímica recente produziu uma imagem mais detalhada do funcionamento dos micronutrientes, e numerosos estudos epidemiológicos e ensaios clínicos demonstraram ou, pelo menos, verificaram que a deficiência em micronutrientes pode ter várias consequências na saúde e bem estar. Muitos estudos indicam que existe uma associação entre micronutrientes antioxidantes e cancro [20-36]. Estudos epidemiológicos demonstraram uma correlação entre o risco aumentado de determinadas formas de cancro e uma baixa ingestão de micronutrientes importantes [20,21,27,28]. Estudos bioquímicos e estudos em animais indicaram a possibilidade de utilização de terapêutica antioxidante como medida preventiva do cancro [4,7] e, num estudo de intervenção em humanos, no qual os investigadores utilizaram doses elevadas de micronutrientes antioxidantes, a recidiva do cancro da bexiga após cirurgia reduziu significativamente [29]. Um grande estudo, duplamente cego, demonstrou uma redução significativa na mortalidade total por cancro e na incidência de cancro de pulmão, cancro do cólon e cancro da próstata com a toma de suplementos diários de 200 µg de levedura de selénio, durante um período de 4,5 anos, comparando com placebo [22]. Ainda não existe documentação incontestável sobre este assunto, mas pode considerar-se que os estudos de aplicação de antioxidantes às células cancerígenas in vitro e estudos em

animais não parecem indicar que os antioxidantes reduzam o efeito da quimioterapia ou radioterapia [35].

De modo semelhante, na área da doença cardiovascular, é progressivamente reconhecido que uma baixa ingestão de algumas vitaminas e minerais está associada ao aumento do risco cardiovascular [10,11,13]. A importância de uma alimentação equilibrada na doença cardiovascular está bem documentada na literatura científica [9-19]. Os ensaios com suplementos envolvendo a utilização de antioxidantes como vitamina E foram promissores no que diz respeito à inibição da oxidação do colesterol LDL [10] e também na redução do risco de doença cardíaca [19].

O funcionamento correcto do sistema imunitário está dependente da presença de diversas vitaminas e minerais. Um aporte adequado é importante na capacidade do organismo reagir a infecções [3]. No caso de pancreatite crónica, foram encontrados níveis baixos de selénio, vitamina A, vitamina E etc., comparando com o nível em indivíduos saudáveis [33]. Os investigadores demonstraram, num estudo controlado, que a terapêutica envolvendo a utilização destes micronutrientes e o aminoácido metionina é uma alternativa segura e eficaz a uma cirurgia na pancreatite crónica [32]. A actividade física intensa aumenta as necessidades nutricionais do músculo, podendo dar origem a deterioração muscular e inflamação a nível celular [23]. Alguma investigação parece indicar que o aumento da ingestão de micronutrientes pode melhorar esta situação [34].

6. REFERÊNCIAS

6.1 Referências específicas do produto

A-9054 Hertz N, Lister RE: Improved survival in patients with end-stage cancer treated with coenzyme Q(10) and other antioxidants: a pilot study. *J Int Med Res* 2009 37 1961-71
This pilot study evaluated the survival of patients with end-stage cancer who received supplements of coenzyme Q(10) and a mixture of other antioxidants (e.g. vitamin C, selenium, folic acid and beta-carotene). During a period of 9 years, 41 patients who had end-stage cancer were included. Forty patients were followed

until death and one patient was lost to follow-up and presumed dead.

Primary cancers were located in the breast, brain, lungs, kidneys, pancreas, oesophagus, stomach, colon, prostate, ovaries and skin. The median predicted survival time was calculated from Kaplan-Meier curves for each patient at inclusion. Median predicted survival was 12 months (range 3 - 29 months), whereas median actual survival was 17 months (1 - 120 months), which is > 40% longer than the median predicted survival. Mean actual survival was 28.8 months versus 11.9 months for mean predicted survival. Ten patients (24%) survived for less time than predicted, whereas 31 (76%) survived for longer. Treatments were very well tolerated with few adverse effects.

A-6888 Gaede P; Vedel P; Larsen N; Jensen GV; Parving HH; Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.

N Engl J Med: 348:5:383-93. (2003)
BACKGROUND: Cardiovascular morbidity is a major burden in patients with type 2 diabetes. In the Steno-2 Study, we compared the effect of a targeted, intensified, multifactorial intervention with that of conventional treatment on modifiable risk factors for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. METHODS: The primary end point of this open, parallel trial was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, revascularization, and amputation. Eighty patients were randomly assigned to receive conventional treatment in accordance with national guidelines and 80 to receive intensive treatment, with a stepwise implementation of behavior modification and pharmacologic therapy that targeted hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia, and microalbuminuria, along with secondary prevention of cardiovascular disease with aspirin. RESULTS: The mean age of the patients was 55.1 years, and the mean follow-up was 7.8 years. The decline in glycosylated hemoglobin values, systolic and diastolic blood pressure, serum cholesterol and triglyceride levels measured after an overnight fast, and urinary albumin excretion rate were all significantly greater in the intensive-therapy group than in the conventional-therapy group. Patients receiving intensive therapy also had a significantly lower risk of cardiovascular disease (hazard ratio, 0.47; 95 percent confidence interval, 0.24 to 0.73), nephropathy (hazard ratio, 0.39; 95 percent confidence interval, 0.17 to 0.87), retinopathy (hazard ratio, 0.42; 95 percent confidence interval, 0.21 to 0.86), and autonomic neuropathy (hazard ratio, 0.37; 95 percent confidence interval, 0.18 to 0.79). CONCLUSIONS: A target-driven, long-term, intensified intervention aimed at multiple risk factors in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria reduces the risk of cardiovascular and microvascular events by about 50 percent.

A-2445 Nordkild PK; Graff J; Jørgensen HE; Fugleberg S: Fish oil and antioxidant supplements reduce erythropoietin requirement in haemodialysis patients letter: *Nephrol Dial Transplant*: 8:6:569 (1993)
Patients with chronic renal failure were treated with fish oil and antioxidants in an open pilot trial. Results indicated that the adjuvant

treatment can reduce needs for the expensive conventional medication erythropoietin with approximately 25%.

A-2408 Lockwood K; Moesgaard S; Hanioka T; Folkers K: Apparent Partial Remission of Breast Cancer in 'High Risk' Patients Supplemented with Nutritional Antioxidants, Essential Fatty Acids and Coenzyme Q10
Mol Aspects Med: 15s:s231-s240 (1994)

Thirty-two typical patients with breast cancer, aged 32-81 years and classified 'high risk' because if tumor spread to the lymph nodes in the axilla, were studied for 18 months following an Adjuvant Nutritional Intervention in Cancer protocol (ANICA protocol). The nutritional protocol was added to the surgical and therapeutic treatment of breast cancer, as required by regulations in Denmark. The added treatment was a combination of nutritional antioxidants (Vitamin C: 2850 mg, Vitamin E: 2500 iu, β -carotene 32.5 iu, selenium 387 μ g plus secondary vitamins and minerals), essential fatty acids (1.2 g gamma linolenic acid and 3.5 g n-3 fatty acids) and Coenzyme Q10 (90 mg per day). (All nutritional preparations supplied by Pharma Nord, Denmark) The ANICA protocol is based on the concept of testing the synergistic effect of those categories of nutritional supplements, including vitamin Q10, previously having shown deficiency and/or therapeutic value as single elements in diverse forms of cancer, as cancer may be synergistically related to diverse biochemical dysfunctions and vitamin deficiencies. Biochemical markers, clinical condition, tumor spread, quality of life parameters and survival were followed during the trial. Compliance was excellent. The main observations were: (1) none of the patients died during the study period. (the expected number was four.) (2) none of the patients showed signs of further distant metastases. (3) quality of life was improved (no weight loss, reduced use of pain killers). (4) six patients showed apparent partial remission.

6.2 Referências seleccionadas

A-281 Clausen J, Nielsen SA: A comparison of ten selenium supplementation products; *Proceedings, 2nd Int. Congr. on Trace Elements in Medicine* 1988 March 305-314

A-305 Hansen JC: Has selenium a beneficial role in human exposure to inorganic mercury?; *Medical hypotheses* 1988 25 45-54

A-855 Nylander M: Accumulation & biotransformation of Hg and its relationship to Se after exposure to inorganic Hg and methyl mercury; *Doctoral Thesis, Stockholm* 1990

A-2160 Gey KF, Moser UK, Jordan P, et al.: Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: *Am J Clin Nutr* 1993 57 5 Suppl 787S-797S

A-2210 Kardinaal AF, Kok FJ, Ringstad J, Gomez-Aracena J, et al.: Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC Study: *Lancet* 1993 342 8884 1379-84

- A-2445 Nordkild PK, Graff J, Fugleberg S:** Fish oil and antioxidant supplements reduce erythropoietin requirement in haemodialysis patients letter; *Nephrol Dial Transplant* 1993 569
- A-2776 Garewal HS, Diplock AT:** How 'safe' are antioxidant vitamins?; *Drug Saf* 1995 13 8-14
- A-3117 Bendich A, Langseth L:** The health effects of vitamin C supplementation: a review; *J Am Coll Nutr* 1995 14 124-36
- A-3508 Prasad AS:** Zinc: the biology and therapeutics of an ion; *Annals of Internal Medicine* 1996 125 142-144
- A-3564 Corrigan JJ, Marcus FI:** Coagulopathy associated with vitamin E ingestion; *JAMA* 1974 230 1300-1301
- A-3911 Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM, Gautschi K:** Dietary chromium effects on tissue chromium concentrations and chromium absorption in rats; *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 1996 11-25
- A-4245 Basu TK:** Vitamin C-aspirin interactions.; *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1982 23 83- 90
- A-4414 Van Gossum A, Closset P, Neve J, Cremer M, et al.:** Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis.; *Dig Dis Sci* 1996 41 1225-31
- A-4903 Kaikkonen J, Nyyss, Tuomainen TP, Salonen JT, et al.:** Interaction in absorption and in antioxidative efficiency between coenzyme Q10 and vitamin E; Boston: 1st Conf. of the Intl. Coenzyme Q10 Assn. 1998 98
- A-5617 Hodges S, Hertz N, Lockwood K, Lister R, et al.:** CoQ10: could it have a role in cancer management? *BioFactors* 1999 2-4 365-70
- B-5752 Institute of Medicine, Young, VR:** Dietary reference intakes: for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride; Washington D.C.: National Academy Press 1997 1-432
- A-5875 Lukaski HC:** Chromium as a supplement.; *Annu Rev Nutr* 1999 19 279-302
- A-6054 Valk EE, Hornstra G:** Relationship between vitamin E requirement and polyunsaturated fatty acid intake in man: a review; *Int J Vitam Nutr Res* 2000 70 31-42
- B-6105 Young V, Garza C, et al.:** Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, ...; Institute of Medicine 1998 1-564
- A-6384 Vincent JB:** Elucidating a biological role for chromium at a molecular level.; *Acc Chem Res* 2000 33 503-10
- A-6385 Vincent JB:** Quest for the molecular mechanism of chromium action and its relationship to diabetes.; *Nutr Rev* 2000 53 (3 Pt 1) 67-72
- A-6400 Schafer K, Behne D, Kyriakopoulos A, Grune T, et al.:** Effect of selenium on antioxidant defense and phospholipid fatty acid metabolism in rats fed diets enriched in fish oil; Conference Abstract 2001
- A-6557 High KP:** Nutritional strategies to boost immunity and prevent infection in elderly individuals.; *Clin Infect Dis* 2001 33 11 1892-900.
- A-6667 Fairfield KM, Fletcher RH:** Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review.; *JAMA* 2002 287 23 3116-26.
- A-6687 Fletcher RH, Fairfield KM:** Vitamins for chronic disease prevention in adults: clinical applications.; *JAMA* 2002 287 23 3127-9.
- A-6697 Gesch CB, Hammond SM, Hampson SE, Eves A, et al.:** Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners; *Br J Psychiatry* 2002 181 22-8.
- A-6744 Bahijiri SM, Mira SA, Mufti AM, Ajabnoor MA:** The effects of inorganic chromium and brewer's yeast supplementation on glucose tolerance, serum lipids and drug interactions; *Saudi Med J* 2000 21 831-7.
- B-6801 Russel R, Munro IC, Murphy S, Young VR, et al.:** Dietary Reference Intakes for vit-A and K, chromium, zinc...; Institute of Medicine 2001 1-773
- B-6802 Young VR, Garza C, Krinsky N, Munro IC, et al.:** Dietary Reference Intakes for vit C, vit E, Selenium and carotenoids; Institute of Medicine 2000 1-506
- A-6888 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV:** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.; *N Engl J Med* 2003 348 383-93.
- A-6953 Konovalova GG, Lisina MO, Tikhaze AK, Lankin VZ:** A complex of antioxidant vitamins effectively inhibits free-radical oxidation of LDL phospholipids in blood plasma; *Bull Exp Biol Med* 2003 135 143-6.
- A-7229 Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Wei R, et al.:** A randomized trial of multivitamin supplements and HIV disease progression and mortality.; *N Engl J Med* 2004 351 23-32.
- A-7258 Rayman MP:** The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr* 2004 92 557-73.
- A-7268 Biesalski HK, Brummer RJ, Ovesen L, O'Connell MA, et al.:** Micronutrient deficiencies. Hohenheim Consensus Conference.; *Eur J Nutr* 2003 42 353-63.
- A-7270 Hertz N:** Improved survival in patients with end stage cancer treated with Q10 and other antioxidants. A pilot study.; Fourth Conference of the Int CoQ10 Assoc 2005 118-9.
- A-7370 Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, et al.:** Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes.; *Am J Clin Nutr* 2005 81 736-45.
- B-7394 Nordic Council Ministers:** Nordic Nutrition Recommendations 2004, 4th ed. – Integrating nutrition and physical activity; Norden 1994 1-436
- A-7522 Young IS, Woodside JV:** Antioxidants in health and disease.; *J Clin Pathol.* 2001 54 176-86.
- A-7536 Kim JM, White RH:** Effect of vitamin E on the anticoagulant response to warfarin.; *Am J Cardiol.* 1996 77 545-6.
- A-7567 Rayman M, et al.:** Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action; *Proceedings of the Nutrition Society* 2005 64 527-542
- B-7604 Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, et al.:** *Modern Nutrition in Health and Disease* (10th Edition); Lippincott Williams & Wilkins 2006
- A-7616 Evans JR:** Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration.; *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 CD000254.
- A-7698 Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC:** Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up.; *J Am Soc Nephrol.* 2004 15 12 3225-32.
- A-7769 Hurwitz BE, Klaus JR, Llabre MM, Gonzalez A, et al.:** Suppression of human immunodeficiency virus type 1 viral load with selenium supplementation: a randomized controlled; *Arch Intern Med.* 2007 167 148-54.
- A-7826 Augustin W, Wiswedel I, Noack H, Reinheckel T, et al.:** Role of endogenous and exogenous antioxidants in the defence against functional damage and lipid peroxidation in rat liver; *Mol Cell Biochem.* 1997 174 1-2 199-205.
- B-9354 Kagan, V, Quinn, P. COENZYME Q:** *Molecular Mechanisms in Health and Disease*; CRC Press 2000 5-390
- A-9844 Mares-Perlman JA, Lyle BJ, Klein R, Fisher AI:** Vitamin supplement use and incident cataracts in a population-based study.; *Arch Ophthalmol* 2000 118 11 1556-63
- A-9877 Long SJ, Benton D:** Effects of vitamin and mineral supplementation on stress, mild psychiatric symptoms, and mood; *Psychosom Med* 2013 75 144-53
- A-9920 Baum MK, Campa A, Lai S, Sales Martinez S:** Effect of micronutrient supplementation on disease progression in asymptomatic, antiretroviral-naïve HIV patients; *JAMA* 2013 310 20 2154-63
- A-10012 European Food Safety Authority (EFSA)** Scientific Opinion on ChromoPrecise cellular bound chromium yeast added for nutritional purposes as source of chromium in food supplements and the bioavailability of chromium from this source; *EFSA Journal* 2012 10 11 2951

A-10099 Kennedy DO, Stevenson EJ, Jackson PA, Dunn S: Multivitamins and minerals modulate whole-body energy metabolism and cerebral blood-flow during cognitive task performance: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial; *Nutr Metab (Lond)* 2016 13 11

A-10398 Lee HK, Kim SY, Sok SR: Effects of Multivitamin Supplements on Cognitive Function, Serum Homocysteine Level, and Depression of Korean With Mild Cognitive Impairment in Care Facilities.; *J Nurs Scholarsh* 2016 48 223-31

A-10405 Biesalski HK, Tinz J: Multivitamin/mineral supplements: Rationale and safety – A systematic review.; *Nutrition* 2017 33 76-82

A-10542 Blumberg JB, Bailey RL, Sesso HD, Ulrich CM: The Evolving Role of Multivitamin/Multimineral Supplement Use among Adults in the Age of Personalized Nutrition; *Nutrients* 2018 10 248

A-10720 Goudarzi S, Memar Montazerin S, Najafi H, Shojaei F: Effect of Vitamins and Dietary Supplements on Cardiovascular Health.; *Crit Pathw Cardiol* 2020 Epub

A-10885 Dodd FL, Kennedy DO, Stevenson EJ, Veasey RC: Acute and chronic effects of multivitamin/mineral supplementation on objective and subjective energy measures.; *Nutr Metab (Lond)* 2020 17 16

BIOACTIVO ÓMEGA-7

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Ómega-7

2. COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de BioActivo Ómega-7 contém:

500 mg	Óleo de espinheiro marítimo SBA24 composto por:
150 mg	Ácidos gordos monoinsaturados ómega-7
90 mg	Ácidos gordos monoinsaturados ómega-9
65 mg	Ácidos gordos polinsaturados ómega-3
85 mg	Ácidos gordos polinsaturados Ómega-6
66,7 µg	Vitamina A
2 mg	Vitamina E

As cápsulas são totalmente isentas de substâncias de origem animal, organismos geneticamente modificados, açúcar ou ingredientes artificiais. O corante da cápsula é natural. Adequado a vegetarianos e vegans.

3. APRESENTAÇÃO

60 cápsulas.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Áreas de investigação

- Hidratação das membranas mucosas
- Reforço do sistema imunitário
- Saúde da pele
- Protecção da mucosa gástrica



Na tabela 2, apresentada em baixo, Erkkola R. & Yang B. Descrevem os benefícios do óleo de espinheiro

marítimo na saúde das membranas mucosas [A-8999].

Efeitos do óleo de espinheiro marítimo nas membranas mucosas

Efeito	Estudo	Comentários
Mucosa gástrica e duodenal • Protege e fortalece a mucosa • Tratamento de úlceras • Reduz as secreções gástricas	• Ensaios clínicos • Estudos em animais	• Efeitos claros • Necessários mais estudos acerca do mecanismo bioquímico
Mucosa urogenital • Tratamento da cervicite • Anti-inflamatório	• Prática clínica • Relatos de caso	• Maioritariamente relatos de caso e prática clínica
Mucosa oral • Acelera a recuperação e reparação da estomatite e esofagite • Melhora os sintomas da boca seca	• Estudos clínicos • Estudos em animais	• Maioritariamente relatos de caso e prática clínica
Anti-inflamatório • Tratamento de queimaduras e feridas • Promove a regeneração de tecidos • Efeito anti-inflamatório e analgésico	• Estudos clínicos • Estudos em animais • Prática clínica	• Resultados dos estudos suportam as alegações de saúde a partir de utilização tradicional e prática clínica
Antioxidante • Reduz a peroxidação da membrana celular • Mantém a estrutura e funções da membrana • Mais eficaz do que a vitamina E pura	• Estudos animais e in vitro • Estudos humanos in vivo	• Ensaios bem desenhados com resultados promissores • Possivelmente o mecanismo fundamental associado à maioria dos efeitos benéficos
Sistema imunitário • Melhora funções específicas e não específicas do sistema imunitário • Antagoniza os efeitos de imunossupressores	• Estudos clínicos • Estudos em animais	• Ensaios bem desenhados • Conclusões baseadas nos resultados de ensaios em animais e ensaios clínicos
Segurança • Não foi reportado nenhum efeito adverso	• Estudos em animais • Experiência clínica	• Isolado a partir de uma baga comestível • Seguro para consumo

4.2 Recomendação

Nas primeiras 2 semanas: tomar 2 cápsulas, 2 vezes por dia (4 cápsulas por dia).

Posteriormente: tomar 1 cápsula 2 vezes por dia (2 cápsulas por dia), ou de acordo com a indicação de um profissional de saúde.

Tomar à refeição.

Não exceder a dose recomendada.

4.3 Contra-indicações

Ver o capítulo 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos possíveis na coagulação sanguínea e pressão arterial

Doentes a tomarem medicamentos devem consultar um profissional de saúde antes de iniciarem o BioActivo Ómega-7.

O óleo de espinheiro marítimo pode reduzir a coagulação sanguínea. Deve ser usado com precaução em pessoas com alterações da coagulação uma vez que pode aumentar o risco de hematomas e hemorragias.

É recomendável interromper a toma pelo menos 2 semanas antes de uma cirurgia.

O óleo de espinheiro marítimo pode reduzir a pressão arterial. Em teoria, tomar óleo de espinheiro pode baixar excessivamente a pressão em pessoas com pressão arterial baixa.

4.5 Interações

Pode interagir com medicamentos que baixam a pressão arterial e com anticoagulantes e antiplaquetários. Doentes que tomem estes medicamentos devem consultar um profissional de saúde antes de iniciar o BioActivo Ómega-7.

4.6 Gravidez e aleitamento

Grávidas e mulheres a amamentar devem consultar o médico antes de iniciarem o BioActivo Ómega-7 uma vez que não há informação suficiente acerca do consumo de óleo de espinheiro marítimo durante a gravidez e aleitamento.

4.7 Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que BioActivo Ómega-7 afecte a capacidade de condução de veículos ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos adversos

Foram reportados muito poucos efeitos adversos associados ao BioActivo Ómega-7 na dose recomendada. Os efeitos adversos relatados incluem: inchaço, dor de cabeça, tonturas ou palpitações.

4.9 Segurança

O óleo de pinheiro marítimo é classificado como seguro de acordo com o regulamento (EC) No 1272/2008 [CLP].

O óleo não contém resíduos de solventes, sais inorgânicos ou metais pesados. Durante a produção do óleo não são produzidos ácidos gordos trans.

Estudos toxicológicos em animais e humanos sugerem que o óleo de espinheiro marítimo é isento de toxicidade, efeitos mutagénicos, teratogénicos e cancerígenos em níveis de ingestão acima da dose recomendada [B-11351].

4.10 Sugestões de associação

BioActivo Selénio+Zinco

O aumento do consumo de ácidos gordos polinsaturados pode conduzir a uma maior necessidade de protecção antioxidante. Estudos sugerem que a vitamina E e o selénio são especialmente importantes [A-6054, A-6400].

5. INFORMAÇÕES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Yang e kallio [B-11351] e Zielńska et al. [A-11366] relatam e sumarizam a evidência obtida em estudos conduzidos com o óleo de espinheiro marítimo em animais e humanos, com os seguintes efeitos fisiológicos:

- Efeitos antioxidantes
- Efeitos a nível do sistema imunitário
- Reparação e manutenção da pele
- Cicatrização de feridas
- Protecção da mucosa gástrica

Os mecanismos e elementos possivelmente envolvidos nos efeitos biológicos

do óleo de espinheiro marítimo não foram investigados extensivamente [B-11351].

Chandra et al [A-11352] enumeraram as actividades farmacológicas com óleo de espinheiro marítimo da seguinte forma:

- Antioxidante
- Anti-inflamatório
- Anti-microbiano
- Anti-fúngico
- Imunoestimulante
- Hepatoprotector
- Actividade anticancerígena

É necessária mais investigação científica acerca dos mecanismos destas actividades farmacológicas. Os ácidos gordos presentes no óleo de espinheiro marítimo – ómega-3, ómega-6, ómega-7, ómega-9 – variam de forma diversa em termos de estrutura e função [A-11356].

Sola Marsinach et al. [A-11356] referem que o papel dos ácidos gordos em diversas funções metabólicas está bem documentado: os ácidos gordos são componentes indispensáveis das membranas celulares, são fonte de energia, actuam como precursores de substâncias essenciais como os eicosanóides, hormonas esteróides e ácidos biliares, sendo todas elas fundamentais para o funcionamento óptimo do metabolismo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do óleo de espinheiro marítimo não foram investigadas extensivamente em ensaios clínicos e não são totalmente compreendidas.

Chandra et al [A-11352] justificam a falta de evidência acerca da absorção, distribuição, metabolismo e excreção do óleo de espinheiro marítimo pelo facto de conter muitos tipos diferentes de nutrientes e substâncias bioactivas como vitaminas, oligoelementos, aminoácidos, carotenóides, flavonóides e ácidos gordos polinsaturados.

Flavonóides no óleo de espinheiro marítimo

Liu et al. [A-11358] apontam os flavonóides como o ingrediente bioactivo característico do óleo de espinheiro marítimo. Foram identificados mais de 95 flavonóides presentes neste óleo.

A biodisponibilidade oral destes flavonóides é relativamente baixa; contudo, parecem ter um efeito significativo na regulação do metabolismo e controlo de distúrbios metabólicos. Liu et al. referem ser necessário mais investigação acerca dos flavonóides bioactivos do óleo de espinheiro marítimo e respectivo mecanismo de acção.

Carotenóides no óleo de espinheiro marítimo

O óleo de espinheiro marítimo é rico em carotenóides, especialmente zeaxantina e beta-caroteno. Moran et al. [A-11357] exploraram os factores intrínsecos e extrínsecos que afectam a absorção e metabolismo dos vários carotenóides.

Ácidos gordos no óleo de espinheiro marítimo

As bases da absorção intestinal dos ácidos gordos está bem descrita envolvendo: a associação de monoglicéridos e ácidos gordos livres com os ácidos biliares em micelas, o transporte em micelas através dos enterócitos e a entrada dos monoglicéridos e ácidos gordos livres nas células epiteliais por difusão passiva ou por um transportador proteico activo na membrana, a formação dos quilomicrons, o trânsito de quilomicrons primeiro na linfa e depois na circulação sanguínea [B-10737].

Contudo, há algumas diferenças entre o modo de absorção e metabolismo dos diferentes ácidos gordos presentes no óleo de espinheiro marítimo: 1) os ácidos gordos monoinsaturados ómega-7 e ómega-9 (ácido palmitoleico, ácido vaccénico e ácido oleico), 2) os ácidos gordos polinsaturados ómega-3 e ómega-6 (ácido linoleico e linolénico) e 3) os ácidos gordos saturados (ácido esteárico e ácido palmítico). Uma das diferenças é a extensão de absorção dos diferentes ácidos gordos, preferencialmente, como ácidos gordos livres ou monoglicéridos.

Grande parte do conhecimentos acerca da farmacocinética dos ácidos gordos resulta de estudos com os ácidos gordos isolados; há poucos estudos acerca dos ácidos gordos do óleo de espinheiro marítimo [A-11356]. Estudos isolados representam uma limitação na avaliação de um possível efeito sinérgico entre os ácidos gordos

e outros compostos presentes no óleo de espinheiro marítimo.

6. INFORMAÇÕES SOBRE O PRODUTO

6.1 Informação geral

Extracção do óleo de espinheiro marítimo

O produtor finlandês, Aromtech Ltd., descreve o Óleo de Espinheiro Marítimo SBA24 como uma composição padronizada de compostos lipossolúveis da casca e sementes da baga do espinheiro marítimo (*Hippophae rhamnoides*). O óleo é obtido por extracção com CO₂ supercrítico usando dióxido de carbono natural. O óleo não contém resíduos de solventes, sais inorgânicos ou metais pesados.

Além do óleo de espinheiro marítimo obtido por extracção com CO₂ supercrítico, BioActivo Ómega-7 contém d-alfa-tocoferol (vitamina E) natural, beta-caroteno e extrato antioxidante de alecrim.

Ácidos gordos no óleo de espinheiro marítimo

O que torna o óleo de espinheiro marítimo único é a combinação de ácidos gordos monoinsaturados, polinsaturados e saturados, em particular, o conteúdo em ácidos gordos ómega-7 [A-11356].

Os ómega-7 sob a forma de ácido palmitoleico e ácido vaccénico são abundantes no óleo de espinheiro marítimo. Os ácidos gordos ómega-7 são geralmente raros em fontes vegetais. Os ómega-3 e ómega-6 sob a forma de ácido alfa-linolénico e ácido linoleico, respectivamente, são abundantes no óleo de espinheiro marítimo. Ómega-9 sob a forma de ácido oleico também está presente no óleo de espinheiro marítimo [A-11355].

6.2 Investigação

BioActivo Ómega-7 é produzido por Aromtech Ltd, Finlândia, e distribuído por Pharma Nord, Dinamarca. A investigação seguinte foi conduzida por ou para Aromtech Ltd.

Dermatite atópica

Em 1999, Yang et al. [A-11348] conduziram um ensaio duplamente cego, controlado por placebo, acerca dos efeitos do óleo de espinheiro marítimo na dermatite atópica. Foram envolvidos 49 doentes que tomaram 5 gramas (10 cápsulas) de óleo das sementes durante 4 meses. Os investigadores concluíram que o ácido alfa-linoleico no óleo das sementes do espinheiro marítimo tinha efeitos benéficos na dermatite atópica.

Olho seco

Em 2010, Larmo et al. [A-11346] divulgaram os resultados de ensaio paralelo, duplamente cego, randomizado, envolvendo 86 mulheres, com idades compreendidas entre 20 e 75 anos, que apresentavam sintomas de secura ocular. Durante 3 meses as participantes tomaram diariamente 2 gramas de óleo de espinheiro marítimo ou placebo (2 cápsulas, 2 vezes por dia, à refeição). O óleo de espinheiro marítimo, contendo ómega-3 e ómega-6 e antioxidantes, atenuou o aumento da osmolaridade do filme lacrimal durante a época fria e afectou positivamente os sintomas de olho seco. Nota: o teste de osmolaridade é usado para identificar a existência e a gravidade das perturbações descritas como olho seco.

Inflamação

Em 2008, Larmo et al. [A-11359] publicaram os resultados de um estudo clínico em que 233 voluntários saudáveis foram recrutados para ingerir 28 gramas por dia de um puré de espinheiro ou marítimo ou um placebo semelhantes, durante 90 dias. O estudo não conseguiu demonstrar diferenças significativas entre os grupos quer a nível do número e duração de episódios de constipação, quer a nível do número e duração de episódios de infecções urinárias ou digestivas. Contudo, os voluntários no grupo do tratamento com espinheiro marítimo apresentaram níveis significativamente mais baixos da concentração sérica da proteína C reactiva, um biomarcador de inflamação e um factor de risco cardiovascular.

Lípidos plasmáticos

Em 2002, Eccleston et al. [A-11350] reportaram o efeito da suplementação

com sumo de espinheiro marítimo em factores de risco na aterosclerose e doença coronária. Foram administrados 300 ml de sumo de espinheiro marítimo ou placebo a 20 voluntários saudáveis, não fumadores, do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 18 e os 55 anos, durante um período de 8 semanas. O estudo não revelou alteração significativas no colesterol total, colesterol LDL ou agregação plaquetar. O sumo de espinheiro marítimo estava associada a aumento não significativo de colesterol HDL (20%) e triglicéridos (17%), bem como uma redução moderada da susceptibilidade de oxidação do LDL.

Num estudo cruzado de 2013 com duração de 30 dias, Larmo et al. [A-11367] estudou os efeitos do óleo de espinheiro marítimo em 80 mulheres com excesso de peso. O óleo de espinheiro marítimo induziu um efeito significativo no perfil metabólico das mulheres. O efeito foi observado tanto nas mulheres cujo perfil metabólico reflectia um maior risco cardiovascular, como nas mulheres com baixo risco. A maioria das alterações individuais deixou de ser estatisticamente significativa após correcção estatística, mas o óleo de espinheiro marítimo induziu uma tendência de decréscimo do colesterol total, lipoproteínas de média densidade e de baixa densidade no grupo com elevado risco cardiovascular.

Síndrome de Sjögren

Em 2006, na 97ª Annual Meeting & Expo da American Oil Chemists' Society, Yang e Erkkola [A-11347] apresentaram os resultados de um estudo cruzado, duplamente cego, controlado com placebo, em que participaram 24 doentes femininas com síndrome de Sjögren (idade entre 37 e 66 anos). As mulheres tomaram, alternadamente, óleo de espinheiro marítimo ou óleo de coco (placebo) na forma de 6 cápsulas (3 gramas de óleo), por dia, durante 3 meses cada produto.

Os resultados mostraram que o óleo de espinheiro marítimo melhorou os sintomas relacionados com a mucosa genital. Foram observadas melhorias a nível da comichão, sensação de queimadores, dor, secreções e secura da mucosa. Adicionalmente, o consumo

do óleo de espinheiro marítimo foi associado a uma maior percentagem de melhoria de casos nos 12 parâmetros sintomáticos avaliados para o síndrome de Sjögren. Os investigadores concluíram que os resultados indicaram efeitos benéficos da suplementação com óleo de espinheiro marítimo a nível as mucosas dos doentes com síndrome de Sjögren.

Em 2001, LeBell et al. [A-11349] divulgou os resultados de um estudo piloto cruzado, duplamente cego, em que 11 mulheres (média de idade: 45 anos) portadoras do síndrome de Sjögren tomaram um suplemento com óleo de espinheiro marítimo. O estudo foi dividido em períodos de 1 mês, com 1 mês de intervalo (wash out). As doentes tomaram 5 gramas diariamente ou placebo. Os resultados mostraram que o óleo de espinheiro marítimo alivia os sintomas de boca seca em doentes com secreção salivar gravemente reduzida ou sintomas graves de boca seca.

Atrofia vaginal

Em 2014, Larmo et al. [A-11200] revelaram os resultados de um estudo duplamente cego, controlado com placebo em que participaram 98 mulheres na pós-menopausa. Durante o estudo de 3 meses, as mulheres tomaram 3 gramas de óleo de espinheiro marítimo ou placebo diariamente. Comparado com o placebo, o óleo de espinheiro marítimo melhorou a integridade do epitélio vaginal. Os investigadores concluíram que o óleo de espinheiro marítimo é uma alternativa viável para manter a integridade das mucosas em mulheres que não podem usar estrogénios para o tratamento da atrofia vaginal.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A-6054 Valk EE, Hornstra G. Relationship between vitamin E requirement and polyunsaturated fatty acid intake in man: a review. *Int J Vitam Nutr Res* 2000 70 31-42

A-6400 Schafer K, Behne D, Kyriakopoulos A, Grune T, et al. Effect of selenium on antioxidant defense and phospholipid fatty acid metabolism in rats fed diets enriched in fish oil. *Conference Abstract* 2001.

A-8999 Erkkola R, Yang B. Sea buckthorn oils: Towards healthy mucous membranes. *AGRO Food Industry Hi-Tech* 2003 53-57. Product-specific Aromtech study.

B-10737 Pizzorno JE, Murray MT. Textbook of Natural Medicine, 2nd Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1999 1-2 1-1620.

A-11200 Larmo PS, Yang B, Hyssala, Kallio HP, Erkkola R. Effects of sea buckthorn oil intake on vaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Maturitas* 2014 79 316-21. Product-specific Aromtech study.

A-11346 Larmo PS, Jarvinen RL, Setälä NL, Yang B. Oral sea buckthorn oil attenuates tear film osmolarity and symptoms in individuals with dry eye. *J Nutr* 2010 140 1462-8. Product-specific Aromtech study.

A-11347 Yang B, Erkkola R. Effects of sea buckthorn oil on mucous membranes of patients of Sjögren's syndrome. *AOCS Meeting poster* 2006. Product-specific Aromtech study.

A-11348 Yang B, Kalimo KO, Mattila LM, Kallio SE. Effects of dietary supplementation with sea buckthorn (Hippophae rhamnoides) seed and pulp oils on atopic dermatitis. *J Nutr Biochem* 1999 10 11 622-30. Product-specific Aromtech study.

A-11349 LeBell A-M, Soderling E, Yang B, Kallio H. Effects of sea buckthorn oil on the oral mucosa of Sjögren's syndrome patients: a pilot study. *Intl Assn for Dental Research* 2001 1-2. Product-specific Aromtech study.

A-11350 Eccleston C, Baoru Y, Tahvonen R, Kallio H. Effects of an antioxidant-rich juice (sea buckthorn) on risk factors for coronary heart disease in humans. *J Nutr Biochem* 2002 13 346-354.

B-11351 Yang B, Kallio H. Physiological effects of seabuckthorn (Hippophae rhamnoides) fruit pulp and seed oils. *Seabuckthorn: A Multipurpose Wonder Plant* 2005 363-389.

A-11352 Subhash Chandra, Rana Zafar, Pradeep Dwivedi, LP Shinde, Borkar Prita. Pharmacological and nutritional importance of sea buckthorn (Hippophae). *Pharma Innovation* 2018;7(5):258-263.

A-11354 Suomela JP, Ahotupa M, Yang B, Vasankari T. Absorption of flavonols derived

from sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) and their effect on emerging risk factors for cardiovascular disease in humans. *J Agric Food Chem* 2006 54 19 7364-9.

A-11355 Yang B, Kallio H. Composition and physiological effects of sea buckthorn lipids. *Trends in Food Science & Technology* 2002 13 160-167. Product-specific Aromtech study.

A-11356 Sola Marsinach M, Cuenca AP. The impact of sea buckthorn oil fatty acids on human health. *Lipids Health Dis* 2019 18 145.

A-11357 Moran NE, Mohn ES, Hason N, Erdman JW Jr. Intrinsic and extrinsic factors impacting absorption, metabolism, and health effects of dietary dietary carotenoids. *Adv Nutr* 2018 465-492.

A-11358 Liu S, Xiao P, Kuang Y, Hao J. Flavonoids from sea buckthorn: A review on phytochemistry, pharmacokinetics and role in metabolic diseases. *J Food Biochem* 2021 45 e13724.

A-11359

Larmo P, Alin J, Salminen E, Kallio H. Effects of sea buckthorn berries on infections and inflammation: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr Pharma Nord Research* Page 10 of 11
BioActive Omega-7 Version 21.6
2008 62 1123-30.

A-11366 Zielinska A, Nowak I. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil. *Lipids Health Dis* 2017 16 95.

A-11367 Larmo PS, Kangas AJ, Soininen P, Lehtonen HM. Effects of sea buckthorn and bilberry on serum metabolites differ according to baseline metabolic profiles in overweight women: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2013 98 941-51. Product-specific Aromtech study.

Last updated: 26 June 2021

BIOACTIVO Q10 FORTE

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Q10 Forte

2. COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de BioActivo Q10 Forte contém:

Ubiquinona 100 mg
Vitamina B2 1,4 mg
100% Valor de Referência do Nutriente (VRN)

3. APRESENTAÇÃO

30 e 90 cápsulas de gelatina mole.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Áreas de investigação

- Energia e envelhecimento
- Aumento da capacidade de esforço (atletas/desportistas)
- Hemorragias nas gengivas e doença periodontal
- Miopatia induzida por estatinas
- Cardiomiopatia
- Situação de pós-enfarte

4.2 Recomendação

Tomar 1 cápsula por dia, à refeição, engolida inteira com um copo de água. Se a dose diária for superior a uma cápsula, a dose pode ser repartida ao longo do dia para melhor absorção. Deve ser tomado à refeição.

4.3. Contra-indicações

Intolerância à substância activa ou aos excipientes da formulação.
Gravidez, aleitamento (ver alínea 4.6)



4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

A coenzima Q10 é uma substância considerada segura e bem tolerada.

4.5. Interações

Relatos esporádicos indicam que o Q10 pode diminuir a eficácia dos anticoagulantes varfarina e derivados da cumarina em certas pessoas [A-2496]. Um estudo controlado com placebo, aleatório (21 doentes), realizado com cápsulas de BioActivo Q10 Forte não mostrou desvio significativo do International Normalized Ratio (INR) em doentes a fazer terapêutica prolongada com varfarina [A-6688]. Recomenda-se, contudo, prudência na administração de doses elevadas de Q10 em associação com terapêutica anticoagulante. O INR em doentes a fazer terapêutica anticoagulante deve ser avaliado duas semanas após o início do BioActivo Q10 Forte e também

quando a toma do suplemento for interrompida.

Em estudos clínicos controlados com placebo, a suplementação com BioActivo Q10 Forte (1 cápsula diária durante 3 meses) em 17 diabéticos tipo 1 a fazer terapêutica com insulina, ou em 12 diabéticos tipo 2 (2 cápsulas diárias durante 6 meses) a fazer dieta ou dieta mais sulfonilureias, não afectou a regulação da glicose no sangue ou a toma do medicamento [A-4054, A-5615].

A administração simultânea de grandes doses de vitamina E (700 mg) reduziu a absorção de uma grande dose de Q10 (200 mg) em cerca de 50% num ensaio controlado [B-6214].

4.6. Gravidez e aleitamento

Em geral, a utilização de grandes doses durante a gravidez e o aleitamento

deve ter lugar depois de consultar o médico, uma vez que há pouca experiência clínica.

Durante a gravidez, o nível de Q10 parece aumentar como protecção contra o stress oxidativo. O nível de Q10 tem correlação com o peso à nascença [A-7883]. Num estudo controlado recente, 235 grávidas fizeram suplementação com 200 mg de Q10 por dia, a partir da 16ª a 20ª semana de gestação até ao parto. A coenzima Q10 reduziu significativamente a pré-eclampsia e foi bem tolerada [A-8835].

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se espera que BioActivo Q10 Forte afecte a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis

Foram realizados ensaios clínicos com doses de Q10 até 1500 mg/dia [A-6898] e mesmo 3600 mg/dia sem registo de efeitos adversos graves [A-9459]. Os poucos efeitos adversos relatados não eram de natureza grave (náuseas e queixas semelhantes) e eram frequentemente da mesma ordem de grandeza dos efeitos adversos relatados nos grupos placebo. A ausência de uma relação dose-efeito entre a administração de Q10 e náuseas é fortemente sugestiva de que poderá dever-se à cápsula ou ao veículo de oleoso, e não à coenzima Q10 [A-7813].

Foram realizados ensaios clínicos pós-comercialização, que envolveram muitos milhares de participantes, especialmente em Itália onde o Q10 está registado como medicamento; nestes ensaios não foram descritos efeitos adversos de frequência ou natureza inesperadas [A-1512, A-2415].

4.9. Segurança

O Q10 geralmente é descrito na literatura disponível como não sendo tóxico [A-7813]. Nunca se observaram efeitos indesejáveis graves nem se comprovaram quaisquer interações graves com medicamentos em ensaios clínicos que envolveram a administração de Q10 (ver alínea 4.5).

Considera-se que a dose sem efeitos adversos observados (NOAEL) é de 1.200 mg/kg/dia e a dose diária admissível (ADI) para uma administração segura é de 12 mg/kg/dia, correspondendo a uma dose diária de 720 mg

numa pessoa com 60 kg de peso [A-8049].

Num estudo de segurança, controlado, em humanos saudáveis, constatou-se que 900 mg/dia é uma dose segura e bem tolerada [A-7636]. Numa revisão de dados de segurança, constatou-se que 1.200 mg/dia é um limite superior seguro para suplementação [A-7813].

5. INFORMAÇÃO SOBRE O PRODUTO

5.1. Informação geral

Coenzima Q10 (também designada por ubidecarenona ou ubiquinona) é uma substância idêntica à vitamina K, essencial para o transporte de electrões no ciclo respiratório (produção de energia) nas mitocôndrias. Além disso, funciona como antioxidante, protegendo as moléculas e as células contra a agressão pelos radicais livres. É o único antioxidante lipossolúvel que pode ser sintetizado nas células. Enquanto cofactor no transporte de electrões e enquanto antioxidante, o Q10 existe na forma oxidada e na forma reduzida como ubiquinona e ubiquinol, respectivamente.

A coenzima Q10 está presente em todas as células do organismo. A concentração mais elevada encontra-se no coração, no fígado e no tecido muscular [A-1505]. Registaram-se níveis inferiores ao normal em casos de insuficiência cardíaca crónica (ICC), cancro, infecções e outras doenças [A-1852]. Num ensaio clínico, o teor de coenzima Q10 do miocárdio estava correlacionado com a gravidade da ICC [A-1510]. Níveis séricos e teciduais relativamente baixos de coenzima Q10 podem ser corrigidos com a administração oral de ubiquinona [A-1510].

Em doentes que sofrem de insuficiência cardíaca crónica a fazer terapêutica farmacológica de 1ª linha, a administração de Q10 como terapêutica adjuvante produziu melhorias, especialmente naqueles que apresentavam níveis de Q10 relativamente baixos. O volume sistólico melhorou significativamente, tanto em repouso como em esforço; a pressão arterial pulmonar em repouso e a pressão de

encravamento capilar pulmonar, medidas em esforço durante um minuto, diminuíram [A-4192]. O aumento da síntese de ATP, que levou à melhoria da função do miocárdio, é atribuído à coenzima Q10 [A-3203]. A propriedade antioxidante da coenzima Q10 manifesta-se como redução da peroxidação lipídica e aumento da resistência das lipoproteínas do sangue ao início da peroxidação [A-8059].

5.2. Farmacocinética

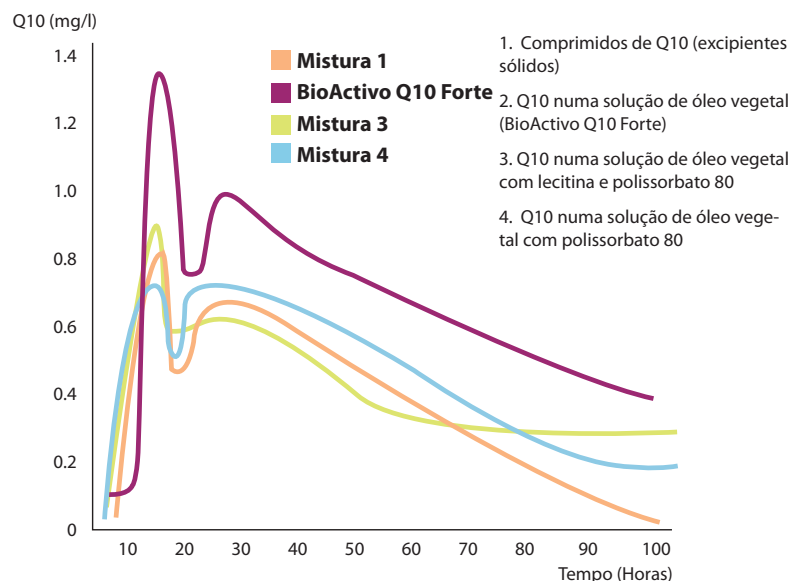
A coenzima Q10 é sintetizada no organismo. Kishi e colegas estimaram que até dois terços do teor plasmático de Q10 são provenientes da alimentação [A-2891]. Os alimentos com o maior teor de Q10 incluem legumes de folhas verde escuras, como brócolos e espinafres, frutos secos, marisco e carne, especialmente vísceras. Na síntese celular, a estrutura cíclica do Q10 deriva da tirosina, ao passo que o esqueleto de carbono é formado através da via do mevalonato. A síntese de Q10 tem lugar sob o controlo de vários sistemas enzimáticos [A-7059].

A absorção de Q10 alimentar no aparelho digestivo é incompleta. Num ensaio controlado em humanos, mais de 60% da dose administrada foi excretada [A-1217]. A absorção relativamente baixa é atribuída ao elevado peso molecular e lipossolubilidade do Q10. A absorção é reforçada pela ingestão simultânea de alimentos/gordura. Supõe-se que a fracção principal da ubiquinona é reduzida a ubiquinol nas células intestinais durante a absorção [A-8667]. Têm sido indicados vários locais de redução alternativos. NADPH-redutase citosólica, NADH-CoQ redutase mitocondrial, DT-diaforase citosólica, desidrogenase de lipoamida, tioredoxina redutase e glutathione redutase, todas provaram reduzir Q10 [A-7059]. No sangue, a proporção relativa de Q10 reduzido, ubiquinol, mantém-se a um nível elevado > 94%, mas pode ser inferior em indivíduos não-saudáveis [A-8028].

Em 10 voluntários saudáveis, a toma de uma única cápsula de BioActivo Q10 Forte, em conjugação com uma refeição normal, produziu uma curva com dois picos de concentração plasmática. O primeiro pico observou-se 6 horas após a administração, com

Estudo comparativo

A biodisponibilidade de Q10 numa solução de óleo vegetal (BioActivo Q10 Forte) demonstrou ser significativamente superior comparativamente com outros tipos de veículos.



Perfis de tempo-concentração plasmática média de quatro formulações de Q10 após administração de uma dose de 100 mg [A-2413].

Cmax 135% acima do valor base de 0,95 mg/l. O segundo pico de concentração de coenzima Q10 verificou-se, aproximadamente 24 horas após a toma [A-2413].

Isto é considerado indicativo de redução e recirculação entero-hepática. A eficácia da absorção de ubiquinona diminui com o aumento da dose.

A capacidade de absorção da ubiquinona depende da dose e da posologia. A administração de 1 x 100 mg, 2 x 100 mg ou 1 x 200 mg produziu concentrações plasmáticas de 2,3 mg/l, 3,4 mg/l, e 2,3 mg/l, respectivamente [Revisão de 7 estudos; A-5545, A-5614, A-5615, A-6084, A-6343, A-6688, Littarru et al. 2002 (relatório interno)].

Após a absorção, a coenzima Q10 é captada pelo fígado a partir do qual é distribuída para vários órgãos e tecidos, particularmente coração, rins e músculos. O tempo de semi-vida da é de cerca de 33 horas [A-1304]. Não se conhece totalmente a extensão de metabolização hepática. A coenzima Q10 é segregada principalmente pela biliar e excretada nas fezes [A-8779]. Estudos em voluntários saudáveis mostram que a suplementação prolongada com BioActivo Q10 Forte não afecta a produção endógena de coenzima Q10 [A-2414].

6. INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

6.1 Informações gerais

O BioActivo Q10 Forte é um suplemento alimentar que contém 100 mg de coenzima Q10 como substância activa.

A substância activa do BioActivo Q10 Forte é naturalmente produzida por fermentação. Isto significa que a coenzima Q10 no BioActivo Q10 Forte é precisamente a mesma molécula de Q10 produzida em todas as células humanas (bioidêntica).

A coenzima Q10 é uma de várias substâncias naturais designadas de ubiquinonas, que estão presentes no organismo humano e noutros animais. As ubiquinonas são substâncias com propriedades antioxidantes e essenciais para o metabolismo energético [A-8059]. Têm funções biológicas importantes e estão presente em todas as células vivas em animais e plantas [A-5821]. O ser humano sintetiza uma quantidade limitada de coenzima Q10, sendo esta substância também consumida através dos alimentos.

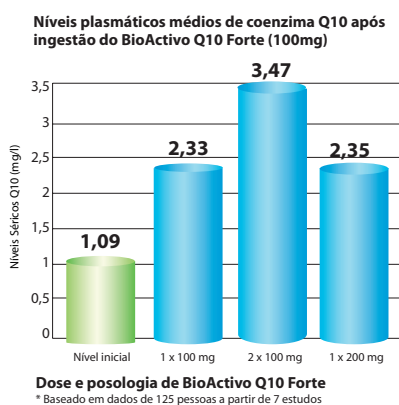
A coenzima Q10 tem uma função essencial nas células durante a produção de energia. Além disso, actua como antioxidante nas estruturas lipídicas do organismo, da mesma forma que a vitamina E e vários carotenóides. Por último, a coenzima Q10 possui propriedades de estabilização da membrana.

6.2 Investigação

Energia, envelhecimento e fertilidade masculina. Dada a sua presença em todas as células do organismo e o seu papel fulcral na produção de energia, a coenzima Q10 tem sido objecto de vários projectos de investigação que estudam a disponibilidade energética.

Numa demonstração da relação cinética da coenzima Q10 no interior das mitocôndrias, demonstrou-se que o Q10 endógena não satura a cadeia respiratória, razão pela qual os suplementos podem contribuir para o aumento da produção de energia no organismo [A-1338]. Além disso, verificaram-se níveis relativamente baixos de Q10 em indivíduos com elevado nível de actividade física [A-1505].

Num grupo de mulheres de meia-idade sedentárias, a toma diária de 90 mg Q10, num ensaio aberto, aumentou a captação máxima de oxigénio das participantes (VO2max) e a sua capacidade de realizar actividade física [A-1395]. Num ensaio controlado com placebo, os investigadores constataram maior capacidade de esforço com suplementação de Q10, tanto em atletas como em indivíduos saudáveis e activos [A-5821]. Um ensaio controlado com placebo recente mostrou que o Q10 pode melhorar a sensação de cansaço e aumentar o desempenho e a recuperação [A-8287].



É alcançada uma concentração plasmática estável 10 dias após introdução do suplemento [A-7185].

Vários estudos mostraram que os suplementos contendo Q10 podem ajudar os atletas a aumentar o seu rendimento ou a diminuir as lesões. Um estudo controlado com placebo, em que participaram esquiadores de fundo da selecção finlandesa, mostrou um efeito positivo significativo na captação máxima de oxigénio. Os desportistas do grupo Q10 sentiram manifesta melhoria no rendimento e na recuperação, como mencionaram antes de ser levantada a ocultação [A-4212]. Um estudo controlado com placebo, duplamente cego, em indivíduos treinados e não treinados, revelou nível mais elevado de Q10 nos músculos, nível mais baixo de stress oxidativo e tendência para maior resistência até atingir a exaustão [A-8389]. Num estudo duplamente cego em indivíduos treinados e não-treinados, constatou-se que os suplementos com Q10 reduziram os danos oxidativos e conseguiram aumentar o tempo até à exaustão [A-8389]. Um ensaio com várias formulações em jogadores de futebol pré-profissionais mostrou redução significativa dos marcadores oxidativos a seguir a um jogo de futebol [A-9115]. Além disso, a suplementação com Q10 reduziu os indicadores de lesão muscular em atletas de Kendo [A-8868].

Está provado que a síntese endógena de Q10 depende da idade. A concentração de Q10 começa a diminuir, aproximadamente, a partir dos 20 anos [A-1433]. Porque a coenzima Q10 parece ter um papel protector em doenças relacionadas com a idade, parece lógico aumentar o aporte de Q10 a partir da alimentação/suplementos. Esta hipótese foi corroborada por um estudo que constatou haver uma associação positiva entre o nível de Q10 e a vitamina E e a evolução da doença num grupo de doentes idosos hospitalizados [A-1515]. Investigação relativamente a envelhecimento e aparecimento de doenças degenerativas mostrou que a suplementação com Q10 tem efeito estimulante dose-dependente no sistema imunitário [A-5776], bem como na qualidade de vida, na vitalidade e na saúde mental de idosos residentes em Lar [A-8316].

A análise de homens inférteis mostrou a função fisiopatológica de Q10. O nível de Q10 é baixo no sêmen de ho-

mens inférteis comparativamente com homens que não têm este problema, e o nível de Q10 estava correlacionado com o espermograma e a mobilidade dos espermatozoides [A-2632]. Vários ensaios controlados e abertos constataram melhoria da peroxidação lipídica do sêmen, da deterioração do ADN e da inflamação com a suplementação com Q10 [A-6314, A-6344, A-8684]. Num ensaio controlado com placebo, recente, que abrangeu 212 homens, observaram-se valores de espermograma mais elevados e espermatozoides menos defeituosos e com melhor mobilidade após suplementação com Q10, contudo, ao que parece, sem efeito na taxa de fertilidade [A-8876]. Noutros ensaios com suplementação com Q10, observaram-se taxa de fertilidade ou taxas de fecundação mais elevadas [A-4198, A-6314, A-6344, A-8684].

Vários estudos mostraram que os níveis de coenzima Q10 são significativamente mais baixos em pessoas com patologias específicas [A-1852]. Admite-se a hipótese de que a coenzima Q10 possa ser usada como substância terapêutica e como agente profilático em muitas doenças relacionadas com a idade, como por exemplo, doença cardiovascular [A-7939].

Um grande número de ensaios clínicos com BioActivo Q10 Forte ilustrou alguns dos mecanismos bioquímicos que explicam os efeitos positivos da coenzima Q10 no sistema cardiovascular: durante e após períodos de baixo fornecimento de oxigénio (p. ex., cirurgia cardíaca), o grau de paralisia do tecido muscular (entorpecimento) diminui e a reacção de vasodilatação mantém-se se o doente tiver sido pré-tratado com suplementos de Q10 [A-1508, A-3433]. O nível de energia (ATP) e a possibilidade de manter o metabolismo energético adequado (fosfocreatina, actividade da creatinaquinase) também melhoram com a terapêutica com Q10 [A-3203], e o BioActivo Q10 Forte mostrou actuar em factores do sangue que diminuem a tendência para formação de coágulo [A-2987, A-3432].

Estudos controlados em doentes hospitalizados após enfarte agudo do miocárdio mostraram que a administração de Q10 reduziu a dor e a arritmia e aumentou a função cardíaca e a probabilidade de sobrevida no

período a seguir ao enfarte [A-2398, A-7227, A-7234].

Segundo investigação médica recente, os radicais livres podem ter um papel importante no aparecimento da doença cardíaca. A aterosclerose parece ser consequência da oxidação dos ácidos gordos no colesterol LDL. Se esta oxidação não for contrariada por antioxidantes, o LDL anormal consegue chegar à parede dos vasos sanguíneos, onde se formam depósitos. Q10 é um antioxidante protector que está presente nas lipoproteínas, como colesterol LDL, juntamente com a vitamina E e os carotenóides [A-2649, A-2971]. Há investigadores que, neste contexto, consideram a coenzima Q10 um antioxidante ainda mais importante do que a vitamina E, porque tem a capacidade de regenerar a vitamina E e prevenir possíveis danos por quantidades excessivas de vitamina E no LDL [A-1348, A-3882]. Um estudo demonstrou que a suplementação com Q10 protege o LDL contra oxidação [A-1955, A-6887] e que o Q10 é um factor potencialmente importante no que diz respeito à prevenção de doença cardíaca.

A terapêutica com estatinas em doentes com doença cardíaca aumenta a sobrevida, mas diminui a produção endógena de Q10 [A-7172] e pode provocar efeitos secundários mais ou menos subtis [A-7581, A-7821, A-8878]. A suplementação com Q10 revelou diminuir os efeitos secundários miopáticos [A-7743, A-8607] e melhorar a função cardíaca [A-7249, A-8849] em doentes tratados com estatinas. A suplementação com Q10 pode evitar a descida do nível de Q10 e reduzir os efeitos secundários, sem afectar a acção das estatinas [A-2403].

Um ensaio recentemente publicado, verificou o efeito da associação da terapêutica com estatinas com a suplementação com Q10. Foram seleccionados aleatoriamente 64 doentes para fazerem ou 10 mg/dia de atorvastatina e 200 mg/dia de Q10 ou apenas atorvastatina. Após 4 meses de suplementação, a Fracção de Ejecção ($p = 0,006$) e a classe funcional NYHA ($p = 0,006$) tinham melhorado significativamente no grupo que fizera atorvastatina em associação com Q10 comparativamente ao que fizera atorvastatina isolada [A-9362].

A terapêutica com coenzima Q10 revelou potenciais benefícios para o coração em várias situações, como seja cardiomiopatia em crianças [A-7354, A-8874] e insuficiência cardíaca [A-4192, A-7625], além de que parece ser um preditor independente de mortalidade [A-8810]. A suplementação com Q10 tem sido usada, com êxito, para melhorar a sobrevida e a função do miocárdio após paragem cardíaca [A-7227, A-7574], a função endotelial [A-7835] e a hipertensão marginal [A-7742] com diminuição importante da tensão arterial sistólica/diastólica até 17 mm Hg/10 mm Hg em média. Além disso, a suplementação com Q10 parece reduzir o risco de pré-eclampsia durante a gravidez [A-8835].

Um estudo recente investigou a relação entre níveis séricos de Q10 e NT-proBNP, um biomarcador de insuficiência cardíaca crónica. Este estudo constatou haver relação entre níveis séricos de Q10 mais elevados e níveis mais baixos de NT-proBNP. Também tinham níveis séricos de ubiquinol mais baixos e estado redox de Q10 mais elevado [A-9379].

Em dois estudos recentes, em que se usou BioActivo Q10 Forte da Pharma Nord – o estudo KiSel-10 [A-9183, A-9233, A-9311] e o estudo Q-SYMBIO [A-9270] – investigou-se o efeito da suplementação com Q10, tanto em associação com o selénio, como isoladamente.

O estudo KiSel-10 mostrou diminuição significativa da mortalidade cardiovascular num grupo de idosos suecos, durante um período de 5 anos, que tomaram suplementos com selénio (sob a forma SelenoPrecise) e Q10 (5,9% vs 12,6%).

O estudo Q-SYMBIO investigou o efeito do Q10 como terapêutica adjuvante em doentes com insuficiência cardíaca moderada a grave e constatou diminuição significativa dos eventos cardiovasculares adversos major (15% vs 26%), além de reduções significativas numa série de endpoints secundários. Os estudos KiSel-10 e Q-SYMBIO são abordados mais detalhadamente em 6.3.

Saúde neurológica, defeitos mitocondriais e carência

Muitas perturbações neurológicas envolvem uma função mitocondrial

comprometida e stress oxidativo [A-8463]. Por ser um componente mitocondrial essencial e um antioxidante, a coenzima Q10 tem sido usada, com resultados preliminares animadores, em ensaios que envolvem doentes com perturbações neurodegenerativas [A-7814].

Numa revisão recente relativa ao Q10 como terapêutica para perturbações da cadeia respiratória mitocondrial, concluiu-se que a coenzima Q10 e seus análogos são os únicos agentes que revelaram algum benefício terapêutico para os doentes. A revisão concluiu ainda que o Q10 pode restabelecer o fluxo de electrões na cadeia respiratória mitocondrial e o seu efeito na defesa antioxidante mitocondrial pode ter potencial terapêutico [A-9441].

Os resultados de um estudo epidemiológico mostraram uma associação inversa entre o risco de doença de Parkinson e o nível de colesterol [A-7633], sugerindo um possível envolvimento do Q10, que deriva da mesma via biossintética. Um estudo aberto demonstrou uma melhoria nas tarefas motoras em doentes com doença de Parkinson, após suplementação com BioActivo Q10 Forte [A-6898]. Curiosamente, observou-se um abrandamento significativo da evolução da doença, num ensaio controlado com placebo, na fase inicial da doença de Parkinson, com suplementação com elevadas doses de Q10 durante mais de um ano [A-6714]. Além disso, num estudo controlado com 28 doentes de Parkinson, a suplementação com Q10 proporcionou um ligeiro, mas significativo, benefício sintomático [A-7563]. No entanto, num estudo recente com doentes de Parkinson não se verificou benefício significativo pela suplementação com Q10 [A-7746].

Na ataxia de Friedreich, que afecta a função mitocondrial, a suplementação com Q10 ao longo de 47 meses esteve associada a um atraso da evolução da doença e uma melhoria significativa da função cardíaca, que se manteve durante o período de quatro anos do ensaio [A-7507]. Segundo a conclusão de duas revisões, houve manifestos benefícios com a utilização da terapêutica com Q10 [A-7942, A-9203], e um estudo duplamente cego constatou que

uma grande percentagem de doentes tinha deficiência em Q10 [A-8612]. Os casos de carência de coenzima Q10 no tecido muscular, que frequentemente se devem a uma perturbação genética rara, manifestam-se por fraqueza muscular e creatinaquinase e lactato elevados, que podem melhorar com a suplementação [A-8164]. Observaram-se efeitos semelhantes em doentes com encefalomiopatias mitocondriais [A-7564, A-8580].

Um ensaio aberto com 32 doentes com enxaqueca mostrou efeitos positivos e significativos na frequência das crises e dos dias com cefaleias, após suplementação com Q10 [A-6617]. Outro estudo comprovou a prevalência de carência de Q10 em doentes pediátricos e adolescentes com enxaquecas. Após suplementação com Q10, verificou-se melhoria significativa na frequência das cefaleias [A-8482]. Por último, um estudo controlado com placebo confirmou menor frequência das crises, das cefaleias e das náuseas em doentes com enxaquecas que fizeram suplementação com 300 mg Q10/dia comparativamente ao grupo placebo [A-7324]. O Q10 foi seguro e bem tolerado em todos os ensaios relativos às enxaquecas.

Antioxidante e protecção contra toxicidade. Sendo um antioxidante presente em todas as células, a coenzima Q10 demonstrou proteger várias estruturas, como lipoproteínas, ADN, espermatozóides, a pele, contra danos oxidativos [A-6286, A-8059]. Nas partículas de colesterol LDL, a coenzima Q10 é considerada uma defesa primordial contra peroxidação, conseguindo regenerar rapidamente os radicais alfa-tocoferilo e impedir eventuais efeitos negativos pela acumulação destes radicais nas lipoproteínas [A-7372].

As propriedades antioxidantes parecem estar activas na pele humana, onde conferem protecção contra a agressão das radiações do sol [A-8423]. Além disso, Q10 parece ter alguns efeitos neuroprotectores [A-6278], o que pode ter ligação com os estudos da doença neurológica atrás referida.

Durante situações com pouca disponibilidade de oxigénio nos tecidos, o

Q10 pode prevenir algumas das consequências negativas da isquemia [A-2402, A-2849, A-3203, A-7575].

Nos doentes oncológicos tratados com determinadas formas de quimioterapia, a suplementação com Q10 parece conferir protecção ao fígado e ao coração contra efeitos secundários cardiotoxícos [A-8252].

6.3 Investigação específica do produto

Vários ensaios clínicos mostraram que o aporte exógeno de Q10 na formulação à base de óleo vegetal que caracteriza BioActivo Q10 Forte produz boa absorção, medida no sangue de participantes saudáveis no ensaio [A-2393, A-2413, A-2414]. Um ensaio mostrou igualmente que BioActivo Q10 Forte pode aumentar a concentração de Q10 em biopsias do tecido muscular cardíaco em doentes com diagnóstico de cardiomiopatia [A-1510]. Desta forma, a absorção de Q10 na formulação de BioActivo Q10 Forte ficou demonstrada não só no sangue, mas também nos tecidos. Por outro lado, não parece que a substância activa Q10 consiga atravessar a barreira hematoencefálica, quando administrada em doses (100-300 mg/dia) habitualmente usadas em ensaios clínicos [A-3139].

Os efeitos antioxidantes e as propriedades de BioActivo Q10 Forte têm sido analisados em diversos estudos [A-6212, B-6214, A-6848, A-6887]. BioActivo Q10 Forte tem sido submetido a vários ensaios que confirmam o seu efeito benéfico em vários tipos de problemas cardíacos, embora num ensaio não se tenha observado qualquer efeito [A-6084]. Outros ensaios mostraram que é possível reduzir a paralisia do tecido muscular cardíaco (entorpecimento) em períodos com baixo fornecimento de oxigénio, e que as reacções de vasodilatação normais podem ser preservadas com a administração atempada de BioActivo Q10 Forte [A-1508, A-3433]. Provou-se que a capacidade de esforço do coração melhorou, provavelmente devido a níveis de energia mais elevados (ATP) e à manutenção do metabolismo energético (fosfocreatina, creatinaquinase) [A-3203]. Além disso, BioActivo Q10 Forte deu provas de produzir efeito

nos factores do sangue que reduzem a tendência para a formação de trombos [A-2987, A-3432, A-3081]. A administração de BioActivo Q10 Forte num ensaio duplamente cego, demonstrou que a formulação pode melhorar o funcionamento do coração em doentes com insuficiência cardíaca crónica [A-4883, A-5614] e em crianças com insuficiência cardíaca [A-7354]. Alguns dos mecanismos estudados podem contextualizar os resultados de outros estudos que mostram um efeito positivo em doentes com enfarte agudo do miocárdio [A-2398], em situações de agressão oxidativa dos lípidos do sangue [A-2649, A-2975, A-6848, A-6887], e em situações de stress oxidativo relacionado com o envelhecimento [A-1016, A-3235].

Dois estudos recentes, o **estudo KiSel-10** [A-9183 (estudo principal), A-9233, A-9311, A-9532, A-9533, A-9610, A-9611, A-9620] e o **estudo Q-SYMBIO** [A-9270, A-9669, A-9743], investigaram o efeito da suplementação com BioActivo Q10 Forte.

No estudo sueco **KiSel-10** investigou-se o efeito da suplementação com 200 mg de Q10 e 200 µg de Selénio/dia, em associação, em idosos saudáveis por um período de 5 anos. No estudo participaram 443 pessoas, das quais 221 foram seleccionadas aleatoriamente para o grupo de tratamento activo e 222 foram seleccionadas aleatoriamente para o grupo placebo. Aquando do registo, a idade média era 78,0 e 78,2, respectivamente. Durante os 5 anos do estudo, 86 participantes morreram e 129 participantes saíram do estudo. Assim, 228 participantes concluíram o estudo: 124 no grupo de tratamento e 104 no grupo placebo [A-9183]. A suplementação não teve efeito significativo na mortalidade global, 16,2% no grupo placebo vs 12,7% no grupo de tratamento ($p = 0,29$) contudo, a mortalidade cardíaca diminuiu significativamente, 12,6% no grupo placebo vs 5,9% no grupo de tratamento ($p = 0,015$). Constatou-se redução significativa do risco, com uma taxa de risco (HR) de 0,45 ($p = 0,02$) [A-9183]. Os níveis sanguíneos de NT-proBNP são usados para rastreio e/ou diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva aguda (ICC) e podem ser úteis para estabelecer o

prognóstico na insuficiência cardíaca, uma vez que, normalmente, são mais elevados em doentes com resultados piores. Os níveis de NT-proBNP eram significativamente mais baixos no grupo de tratamento activo tanto aos 24 ($p = 0,048$) como aos 48 ($p = 0,014$) meses de tratamento.

Numa análise de acompanhamento de um subgrupo, os investigadores constataram que os quintis com os níveis mais baixos e mais altos (1 e 5) de NT-proBNP, ou seja, os quintis com os níveis mais baixos e mais altos de tensão da parede cardíaca, não reflectiam um efeito significativo da suplementação, ao passo que os quintis intermédios (2-4) mostravam diminuição significativa da mortalidade cardíaca com suplementação [A-9233]. Os autores concluíram que a intervenção tinha efeito mais vincado em pessoas na fase inicial de disfunção cardíaca.

No estudo **Q-SYMBIO** (Q10, SYMptoms, Biomarker, Outcome), intervenção controlada, aleatória, prospectiva, durante 2 anos, com suplementação de 3x100mg/d Q10 ou placebo complementarmente à terapêutica convencional, participaram 420 doentes com insuficiência cardíaca moderada a grave, dos quais 202 receberam coenzima Q10 e 218 receberam placebo. Os resultados primários a longo prazo foram determinados através da ocorrência de eventos cardiovasculares maior: 15% do grupo de tratamento com Q10 e 26% no grupo placebo, o que resultou numa diminuição do risco relativo em 43% ($p = 0,005$) (HR 0,50; $p = 0,003$).

Dos endpoints secundários, os que seguem foram significativamente mais baixos no grupo de tratamento comparativamente ao grupo placebo: a mortalidade cardiovascular foi de 9% no grupo de tratamento vs 16% no grupo placebo; $p = 0,026$. A mortalidade global foi de 10% vs 18%; $p = 0,018$. Verificou-se diminuição significativa dos internamentos por insuficiência cardíaca; Taxa de Risco (Q10 vs Placebo): 0,51; Intervalo de Confiança: 0,27 $p = 0,033$ e uma percentagem maior de doentes com melhor classificação funcional NYHA no grupo de tratamento após 2 anos; $p = 0,028$ [A-9270]. Este estudo, que foi realizado com o BioActivo Q10 Forte e com o apoio

do departamento de Investigação da Pharma Nord, é inovador na medida em que mostra que o suplemento de Q10 não só aumenta significativamente a sobrevida como também aumenta a classificação funcional dos doentes e diminui os sintomas, melhorando a Qualidade de Vida dos doentes.

Um estudo controlado demonstrou que BioActivo Q10 Forte não tem impacto na regulação glicémica ou nos parâmetros metabólicos de diabéticos [A-3013, A-3951, A-4054, A-4933, A-5545, A-5615]. Isto significa que este grupo de doentes pode utilizar BioActivo Q10 Forte sem correr o risco de alteração das suas necessidades de insulina ou medicação. Além disso, não se observou qualquer interação num estudo controlado com BioActivo Q10 Forte em doentes a fazer terapêutica anticoagulante [A-6688, A-6799].

BioActivo Q10 Forte tem sido estudado com respeito a periodontite/infecções gengivais, e têm sido publicados alguns resultados positivos [A-3566, A-1302, A-3086]. Ensaios clínicos e bioquímicos mostraram que o teor de Q10 nas “bolsas” à volta dos dentes com doença periodontal é de apenas 1/10 do teor de Q10 nas gengivas em volta dos dentes sãos [A-7120]. Este achado é especialmente interessante, porque parece que as bactérias causadoras da doença oral dependem da presença de vitamina K, ao passo que as bactérias não patogénicas parecem depender, na sua maioria, da presença de Q10 para o metabolismo. Ensaios clínicos mostraram que o aporte de Q10 pode levar a um aumento dose-dependente do teor de Q10 nas “bolsas” [A-4252]. A associação de BioActivo Q10 Forte com compostos extraídos de plantas parece diminuir algumas das condições oxidativas que se observam na doença periodontal [A-8281].

Durante anos, BioActivo Q10 Forte foi a substância principal utilizada num ensaio aberto destinado a avaliar o efeito de antioxidantes em doentes com cancro da mama [A-1850, A-2408, A-2589, A-3040]. Este ensaio já terminou. Por ser um ensaio aberto com um pequeno número de participantes, não se chegou a nenhuma conclusão quanto ao efeito da suplementação

antioxidante na sobrevida. Contudo, um ensaio aberto semelhante mostrou que a administração de Q10 juntamente com grandes doses de outros antioxidantes, como selénio, vitamina C, entre outros, pode aumentar o período de sobrevida em doentes com cancro avançado [A-5617]. A associação de BioActivo Q10 Forte com outros antioxidantes não influenciou um indicador de doença em doentes com cancro da próstata [A-7340].

Dado que o Q10 é um factor importante na produção de energia das células, dir-se-ia que a suplementação com coenzima Q10 representaria um aumento de energia e bem-estar. Um estudo mostrou que o Q10 teve um efeito de melhoria do humor nos participantes jovens e saudáveis do ensaio [A-3072]. Durante o exercício físico intenso, formaram-se vários subprodutos metabólicos que podem ter uma acção nociva nos lípidos do sangue. Um estudo, em que maratonistas tomaram BioActivo Q10 Forte, mostrou que os lípidos do sangue dos maratonistas que tomaram suplemento de Q10 estavam mais protegidos contra agressão oxidativa durante a corrida da maratona; todavia, no grupo placebo não houve diferença significativa depois da corrida [A-2975]. Um estudo controlado com placebo em esquiadores de fundo da selecção de esqui finlandesa mostrou que o BioActivo Q10 Forte melhorou significativamente o rendimento e a capacidade de esforço [A-4212]. Investigadores observaram melhoria do metabolismo energético e menos acumulação de lactato nos músculos de doentes pós-poliomielite, a seguir a exercício físico, quando lhes foi administrado BioActivo Q10 Forte [A-2614]. A energia também é essencial para o perfeito funcionamento dos espermatozoides, energia esta que é produzida em cada uma das células. Em vários ensaios controlados, BioActivo Q10 Forte deu provas de melhorar a mobilidade dos espermatozoides no esperma de homens com esperma de pouca qualidade. A administração de BioActivo Q10 Forte melhorou a fertilidade destes participantes [A-2993, A-3442, A-7129, A-8684].

A terapêutica com BioActivo Q10 Forte em associação com vitamina E, em doença neurológica, mostrou

claros benefícios [A-7942]. Também se observaram sinais positivos num estudo com doses muito elevadas de BioActivo Q10 Forte na doença de Parkinson [A-6898].

Num ensaio aberto, em que se associou BioActivo Q10 Forte com BioActivo Biloba Forte na fibromialgia [A-6622], observou-se melhoria da qualidade de vida. Num RCT recente do Q10, a suplementação com 300 mg/dia ou placebo em doentes com fibromialgia produziu diminuição significativa da classificação no questionário sobre o Impacto da Fibromialgia (FIQ) ($p<0,001$) e redução da dor ($p<0,001$), da fadiga e do cansaço matinal ($p<0,001$). Além disso, constatou-se que a suplementação atenuou a expressão genética relacionada com a inflamação e hiperactivou a biogénese mitocondrial e a transcrição de antioxidantes e AMPK [A-9222]. A suplementação também reduziu a activação do inflamassoma NLRP3 e os níveis séricos de IL-1 β e IL18 [A-9223].

Numa análise, realizada pelo Instituto Nacional Húngaro de Medicina Desportiva, estudou-se uma série de formulações da Pharma Nord – entre elas BioActivo Q10 Forte – e constatou-se que estavam isentas de quaisquer substâncias dopantes [A-6633].

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1 Referências específicas do produto

a) Ensaios duplamente cegos com formulações isoladas

A-10482 Giannubilo SR, Orlando P, Silvestri S, Cirilli I

CoQ10 Supplementation in Patients Undergoing IVF-ET: The Relationship with Follicular Fluid Content and Oocyte Maturity. *Antioxidants (Basel)* 2018 7(10) 141
BACKGROUND: The target of the reduced fecundity with aging is the oocyte. The follicular fluid and its components are strongly linked with the environment of the maturing oocyte. The aim of the present study was to evaluate CoQ10 bioavailability in follicular fluids after oral supplementation and its possible implication in oocyte maturation. METHODS: Fifteen female partners of infertile couples, aged 31-46, undergoing IVF-ET and taking 200 mg/day oral CoQ10 were compared to unsupplemented

patients. CoQ10 content, its oxidative status and total antioxidant capacity were evaluated also in relation to oocyte maturation indexes. **RESULTS:** CoQ10 supplementation produced a significant increase in follicular content and a significant improvement of its oxidative status. Follicular fluid total antioxidant capacity highlighted a significant decrease in patients supplemented with CoQ10, especially in women >35 years. CoQ10 supplementation was associated with a significant decrease in total antioxidant capacity of fluid from follicles containing mature oocyte, moreover CoQ10 oxidative status was also significantly reduced but in follicles containing immature oocyte. **CONCLUSIONS:** Our observation leads to the hypothesis that the oral supplementation of CoQ10 may improve follicular fluid oxidative metabolism and oocyte quality, especially in over 35-year-old women.

A-10453 Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ: Effect of Coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: A sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial *Cardiol J* 2019 26(2) 147-156

BACKGROUND: Geographical differences in patient characteristics, management and outcomes in heart failure (HF) trials are well recognized. The aim of this study was to assess the consistency of the treatment effect of coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) in the European sub-population of Q-SYMBIO, a randomized double-blind multinational trial of treatment with CoQ₁₀, in addition to standard therapy in chronic HF. **METHODS:** Patients with moderate to severe HF were randomized to CoQ₁₀ 300 mg daily or placebo in addition to standard therapy. At 3 months the primary short-term endpoints were changes in New York Heart Association (NYHA) functional classification, 6-min walk test, and levels of N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP). At 2 years the primary long-term endpoint was major adverse cardiovascular events (MACE). **RESULTS:** There were no significant changes in short-term endpoints. The primary long-term endpoint of MACE was reached by significantly fewer patients in the CoQ₁₀ group (n = 10, 9%) compared to the placebo group (n = 33, 27%, p = 0.001). The following secondary endpoints were significantly improved in the CoQ₁₀ group compared with the placebo group: all-cause and cardiovascular mortality, NYHA classification and ejection fraction. In the European sub-population, when compared to the whole group, there was greater adherence to guideline directed therapy and similar results for short- and long-term endpoints. A new finding revealed a significant improvement in ejection fraction. **CONCLUSIONS:** The therapeutic efficacy of CoQ₁₀ demonstrated in the Q-SYMBIO study was confirmed in the European sub-population in terms of safely reducing MACE, all-cause mortality, cardiovascular mortality, hospitalization and improvement of symptoms.

A-9953 Alcocer-Gomez E, Culic O, Navarro-Pando JM, Sanchez-Alcazar JA: Effect of Coenzyme Q10 on Psychopathological Symptoms in Fibromyalgia Patients. *CNS Neurosci Ther* 2017 23(2) 188-189

Indeed, CoQ10 has been implicated in one of the most important psychological symptom in FM, depression, and it has been recommended the oral use in these patients 9. This has been

argued because of the high levels of oxidative stress and mitochondrial damage 9. Mitochondrial dysfunction and the resultant reduced bioenergetic production have been involved in somatization and depression 9, 10, two of the symptoms highly shown by patients with FM. So, our preliminary data show a possible biological implication of the psychological symptoms in FM. On the other hand, it has been known since early on that patients with CoQ10 benefit from oral CoQ10 supplementation 9, 10. According to this, CoQ10 has been shown to be a potential drug candidate in the treatment of FM for different reasons. First, it is a mitochondrial cofactor with the potential to improve mitochondrial functions and respiration. Second, CoQ10 is a powerful free radical scavenger that can mitigate oxidative stress 5. Now, our study has shown a new perspective about the treatment in patients with FM using CoQ10. Because psychopathological symptoms and psychological distress are highly involved in the pathophysiology of FM and modulate the perception of the disease from the patients, the effect of CoQ10 in this clinical dimension proposes a biological and psychological approach from the same treatment. Furthermore, this study has appointed a new path toward understanding of FM. Further analysis involving more patients in double-blind placebo-controlled clinical trials is required to confirm these observations. Indeed, our research group is currently working in this direction, on the basis of the conclusions of the exploratory work discussed in this article.

A-9458 López-Lluch G, del Pozo-Cruz J, Sánchez-Cuesta A, Cortés-Rodríguez AB, Navas P: Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization. *Nutrients* 2019 57 133-40

Objectives: Bioavailability of supplements with coenzyme Q10 (CoQ10) in humans seems to depend on the excipients of formulations and on physiological characteristics of the individuals. The aim of this study was to determine which factors presented in CoQ10 supplements affect the different response to CoQ10 in humans. **Methods:** We tested seven different supplement formulations containing 100 mg of CoQ10 in 14 young, healthy individuals. Bioavailability was measured as area under the curve of plasma CoQ10 levels over 48 h after ingestion of a single dose.

Measurements were repeated in the same group of 14 volunteers in a double-blind crossover design with a minimum of 4 wk washout between intakes. **Results:** Bioavailability of the formulations showed large differences that were statistically significant. The two best absorbable formulations were soft-gel capsules containing ubiquinone (oxidized CoQ10) or ubiquinol (reduced CoQ10). The matrix used to dissolve CoQ10 and the proportion and addition of preservatives such as vitamin C affected the bioavailability of CoQ10. Although control measurements documented that all formulations contained 100 mg of either CoQ10 or ubiquinol, some of the participants showed high and others lower capacity to reach high increase of CoQ10 in blood, indicating the participation of individual unknown physiological factors.

Conclusion: This study highlights the importance of individually adapted selection of best formulations to reach the highest bioavailabil-

ity of CoQ10 in humans.

A-9358 Golomb BA, Allison M, Koperski S, Koslik HJ: Coenzyme Q10 benefits symptoms in Gulf War veterans: results of a randomized double-blind study. *Neural Comput* 2014 26 11 2594-651

We sought to assess whether coenzyme Q10 (CoQ10) benefits the chronic multi-symptom problems that affect one-quarter to one-third of 1990-1 Gulf War veterans, using a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Participants were 46 veterans meeting Kansas and Centers for Disease Control criteria for Gulf War illness. Intervention was Pharma Nord (Denmark) CoQ10 100 mg per day (Q100), 300 mg per day (Q300), or an identical-appearing placebo for 3.5 ± 0.5 months.

General self-rated health (GSRH), the primary outcome, differed across randomization arms at baseline, and sex significantly predicted GSRH change, compelling adjustment for baseline GSRH and prompting sex-stratified analysis. GSRH showed no significant benefit in the combined-sex sample. Among males (85% of participants), Q100 significantly benefited GSRH versus placebo and versus Q300, providing emphasis on Q100. Physical function (summary performance score, SPS) improved on Q100 versus placebo. A rise in CoQ10 approached significance as a predictor of improvement in GSRH and significantly predicted SPS improvement.

Among 20 symptoms each present in half or more of the enrolled veterans, direction-of-difference on Q100 versus placebo was favourable for all except sleep problems; sign test 19:1, p=0.00004) with several symptoms individually significant.

Significance for these symptoms despite the small sample underscores large effect sizes, and an apparent relation of key outcomes to CoQ10 change increases prospects for causality. In conclusion, Q100 conferred benefit to physical function and symptoms in veterans with Gulf War illness. Examination in a larger sample is warranted, and findings from this study can inform the conduct of a larger trial.

A-9270 Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P: The Effect of Coenzyme Q on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure: Results From Q-SYMBIO: A Randomized Controlled Trial. *JACC Heart Fail* 2014 (Dec); 2(6):641-9.

OBJECTIVES: This randomized controlled multicenter trial evaluated coenzyme Q10 (CoQ10) as adjunctive treatment in chronic heart failure (HF). **BACKGROUND:** CoQ10 is an essential cofactor for energy production and is also a powerful antioxidant. A low level of myocardial CoQ10 is related to the severity of HF. Previous randomized controlled trials of CoQ10 in HF were underpowered to address major clinical endpoints. **METHODS:** Patients with moderate to severe HF were randomly assigned in a 2-year prospective trial to either CoQ10 100 mg 3 times daily or placebo, in addition to standard therapy. The primary short-term endpoints at 16 weeks were changes in New York Heart Association (NYHA) functional classification, 6-min walk test, and levels of N-terminal pro-B type natriuretic peptide. The primary long-term endpoint at 2 years was composite major adverse cardiovascular events as determined by a time to first event

analysis. RESULTS: A total of 420 patients were enrolled. There were no significant changes in short-term endpoints. The primary long-term endpoint was reached by 15% of the patients in the CoQ10 group versus 26% in the placebo group (hazard ratio: 0.50; 95% confidence interval: 0.32 to 0.80; $p = 0.003$) by intention-to-treat analysis. The following secondary endpoints were significantly lower in the CoQ10 group compared with the placebo group: cardiovascular mortality (9% vs. 16%, $p = 0.026$), all-cause mortality (10% vs. 18%, $p = 0.018$), and incidence of hospital stays for HF ($p = 0.033$). In addition, a significant improvement of NYHA class was found in the CoQ10 group after 2 years ($p = 0.028$). CONCLUSIONS: Long-term CoQ10 treatment of patients with chronic HF is safe, improves symptoms, and reduces major adverse cardiovascular events. (Coenzyme Q10 as adjunctive treatment of chronic heart failure: a randomised, double-blind, multicentre trial with focus on SYMptoms, Biomarker status [Brain-Natriuretic Peptide (BNP)], and long-term Outcome [hospitalisations/mortality];

A-9223 Cordero MD, Alcocer-Gomez E, de Miguel M, Culic O: Can coenzyme Q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia?

Antioxid Redox Signal 2013 19 12 1356-61
Fibromyalgia (FM) is a complex disorder that affects up to 5% of the general population worldwide. Its pathophysiological mechanisms are difficult to identify and current drug therapies demonstrate limited effectiveness. Both mitochondrial dysfunction and coenzyme Q10 (CoQ10) deficiency have been implicated in FM pathophysiology. We have investigated the effect of CoQ10 supplementation. We carried out a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate clinical and gene expression effects of forty days of CoQ10 supplementation (300 mg/day) on 20 FM patients. This study was registered with controlled-trials.com (ISRCTN 21164124). An important clinical improvement was evident after CoQ10 versus placebo treatment showing a reduction of FIQ ($p < 0.001$), and a most prominent reduction in pain ($p < 0.001$), fatigue, and morning tiredness ($p < 0.01$) subscales from FIQ. Furthermore, we observed an important reduction in the pain visual scale ($p < 0.01$) and a reduction in tender points ($p < 0.01$), including recovery of inflammation, antioxidant enzymes, mitochondrial biogenesis, and AMPK gene expression levels, associated with phosphorylation of the AMPK activity. These results lead to the hypothesis that CoQ10 have a potential therapeutic effect in FM, and indicate new potential molecular targets for the therapy of this disease. AMPK could be implicated in the pathophysiology of FM.

A-9222 Cordero MD, Alcocer-Gomez E, Culic O, Carrion AM: NLRP3 inflammasome is activated in fibromyalgia: the effect of coenzyme Q10.

Antioxid Redox Signal 2014 20 1169-80
AIMS: Fibromyalgia (FM) is a prevalent chronic pain syndrome characterized by generalized hyperalgesia associated with a wide spectrum of symptoms such as fatigue and joint stiffness. Diagnosis of FM is difficult due to the lack of reliable diagnostic biomarkers, while treatment is largely inadequate. We have investigated the role of coenzyme Q10 (CoQ10) deficiency and mitochondrial dysfunction in inflammasome

activation in blood cells from FM patients, and in vitro and in vivo CoQ10 deficiency models. RESULTS: Mitochondrial dysfunction was accompanied by increased protein expression of interleukin (IL)-1 β , NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) and caspase-1 activation, and an increase of serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β and IL-18). CoQ10 deficiency induced by p-aminobenzoate treatment in blood mononuclear cells and mice showed NLRP3 inflammasome activation with marked algesia. A placebo-controlled trial of CoQ10 in FM patients has shown a reduced NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β and IL-18 serum levels. INNOVATION: These results show an important role for the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of FM, and the capacity of CoQ10 in the control of inflammasome. CONCLUSION: These findings provide new insights into the pathogenesis of FM and suggest that NLRP3 inflammasome inhibition represents a new therapeutic intervention for the disease

A-8607 Pella D; Fedacko J; Rybar R; Fedackova P et al.: Coenzyme Q10 and Selenium in Statin Side Effects Treatment. Results of a Randomised Double-Blind Clinical Study: Int. Med. CoQ10 Congress, Prague, Czech Republic.: Sept. 13th: (2008)

Statins are the principal and the most effective class of drugs to reduce serum cholesterol levels and cardiovascular events in patients with or without coronary artery disease. Inhibition of HMG-CoA reductase by statins is leading not only to decreased synthesis of cholesterol but is affecting also synthesis of other substances. Besides positive pleiotropic effects of statins (antiinflammatory, antithrombotic, antiproliferative and others) there are probably also negative ones, namely inhibition of geranyl pyrophosphate synthesis and subsequently deca-prenyl-4-benzoate, which is precursor of coenzyme Q10. Moreover, statins inhibit endogenous synthesis of several selenoproteins (cholesterol, CoQ10 and already mentioned selenoproteins share the same biosynthetic pathway which is inhibited by statins). Coenzyme Q10 (ubiquinone, ubiquinol) is one of the key substances in myocardial energetic metabolism and for cells membrane stability as well, when deficient, myocytes should be prone to damage in the form of myopathy or myositis, or even rhabdomyolysis. Selenium play very important role like antioxidant and its deficiency may lead to the development of arterial hypertension, cardiomyopathy (Keshan disease), or peripheral muscle disease. Background: Of our double blind, single centre prospective 3-months study using 2x2 factorial design (CoQ10 200 mg/day vs. selenium 200 mcg/day vs. their combination vs. placebo administered to statin treated patients with mild side effects but not leading to treatment withdrawal) was to evaluate possible benefits of coenzyme Q10 and selenium supplementation. Methods: We have screened 1, 142 patients treated with statins and found 60 eligible patients to be enrolled to the study. All patients underwent at the beginning of study physical examination including measurement of blood pressure, laboratory examination (plasma level of CoQ10, lipid profile, liver enzymes, CK, glycaemia, BUN, creatinine, uric acid, sodium and potassium levels) and echocardiography parameters to determine diastolic function of the left ventricle (early diastolic velocity E, late

diastolic velocity A, isovolumetric relaxation time, deceleration time). Physical and laboratory examinations were repeated after 1 month and at the end of study.

Echocardiography was performed at the beginning and at the end of the 3 months study. Results: Baseline plasma level of CoQ10 in placebo group was 0.74 ± 0.31 $\mu\text{g/ml}$ and did not change significantly during the whole study period. Plasma level of CoQ10 in active group increased from baseline 0.81 ± 0.40 $\mu\text{g/ml}$ to 3.31 ± 1.75 $\mu\text{g/ml}$ at 3 month visit (statistical difference between placebo and active group at month 3 was observed; $p < 0.0001$). Muscle pain in active group disappeared in 15 from 22 patients in comparison with baseline (in placebo group not only no improvement, but 2 cases of new onset of muscle pain were confirmed). Muscle weakness was persistent only in 2 patients from 13 at baseline visit compared with 8 patients who remain unchanged in placebo group. Fatigue, present at baseline in 10 patients of active group, was markedly improved in 9 of them (in placebo group improvement only in two patients). Polyneuropathy was reduced in 11 patients from 13 diagnosed at baseline visit in the CoQ10 group compared with no change in the placebo one.

Two parameters of diastolic function were significantly improved in CoQ10 treated patients (E/A ratio increased from 0.854 ± 0.27 to 1.080 ± 0.27 ; $p < 0.0001$) and isovolumetric relaxation time decreased from 101.26 ± 17.63 ms to 83.53 ± 10.43 ms; $p < 0.0001$) while the third one remain statistically not significant (deceleration time at baseline 180.43 ± 48.10 ms compared with final visit 176.16 ± 36.25 ms; $p = 0.654$). No significant change of all these three values in placebo group were observed. Our study confirmed that blood concentration of selenium in statin treated patients is suboptimal (baseline values 70.42 ± 13 $\mu\text{g/L}$). In active selenium group we have observed increase to 137.12 ± 31.26 $\mu\text{g/L}$ ($p < 0.0001$) at month 3 visit, which was associated with 50% decrease of myopathy and fatigue incidence and more than 70% decrease of polyneuropathy signs and symptoms. In conclusion, our results showed that supplementation of statin treated patients with coenzyme Q10 and/or selenium diminished symptoms of myopathy and fatigue which could be associated.

A-6314 Zorn B; Virant-Klun I; Osredkar J; Krstic N: The effects of a double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using coenzyme Q10 (Bio-Quinone Q10): Frankfurt: 2nd Conf. Intl. CoQ10 Assn: 126-127 (2000)

A-6084 Khatta M; Alexander BS; Krichen CM; Fisher ML; Freudenberger R; Robinson SW; Gottlieb SS: The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure:

Ann Intern Med: 132:8:636-40 (2000)
BACKGROUND: Coenzyme Q10 is commonly used to treat congestive heart failure on the basis of data from several unblinded, subjective studies. Few randomized, blinded, controlled studies have evaluated objective measures of cardiac performance. OBJECTIVE: To determine the effect of coenzyme Q10 on peak oxygen consumption, exercise duration, and ejection fraction. DESIGN: Randomized, double-blind, controlled trial. SETTING: University and Veterans Affairs hospitals. PATIENTS: 55 patients who had congestive heart failure

with New York Heart Association class III and IV symptoms, ejection fraction less than 40%, and peak oxygen consumption less than 17.0 mL/kg per minute (or <50% of predicted) during standard therapy were randomly assigned. Forty-six patients completed the study. **INTERVENTION:** Coenzyme Q10, 200 mg/d, or placebo. **MEASUREMENTS:** Left ventricular ejection fraction (measured by radionuclide ventriculography) and peak oxygen consumption and exercise duration (measured by a graded exercise evaluation using the Naughton protocol) with continuous metabolic monitoring. **RESULTS:** Although the mean (+/-SD) serum concentration of coenzyme Q10 increased from 0.95 +/- 0.62 µg/mL to 2.2 +/- 1.2 µg/mL in patients who received active treatment, ejection fraction, peak oxygen consumption, and exercise duration remained unchanged in both the coenzyme Q10 and placebo groups. **CONCLUSION:** Coenzyme Q10 does not affect ejection fraction, peak oxygen consumption, or exercise duration in patients with congestive heart failure receiving standard medical therapy.

A-5615 Eriksson JG; Forsén TJ; Mortensen SA; Rohde M: The effect of coenzyme Q10 administration on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: *BioFactors*: 9:2-4:315-18 (1999)

A possible relationship between the pathogenesis of type 2 diabetes and coenzyme Q10 (CoQ10) deficiency has been proposed. The aim of this study was to assess the effect of CoQ10 on metabolic control in 23 type 2 diabetic patients in a randomized, placebo-controlled trial. Treatment with CoQ10 100 mg bid caused a more than 3-fold rise in serum CoQ10 concentration ($p < 0.001$). No correlation was observed between serum CoQ10 concentration and metabolic control. No significant changes in metabolic parameters were observed during CoQ10 supplementation. The treatment was well tolerated and did not interfere with glycaemic control; therefore, CoQ10 may be used as adjunctive therapy in patients with associated cardiovascular diseases.

A-5614 Munkholm H; Hansen HHT; Rasmussen K: Coenzyme Q10 treatment in serious heart failure: *BioFactors*: 9:2-4:285-89 (1999) Several noninvasive studies have shown the effect on heart failure of treatment with coenzyme Q10. In order to confirm this by invasive methods, we studied 22 patients with mean left ventricular (LV) ejection fraction 26%, mean LV internal diameter 71 mm and in NYHA class 2-3. The patients received coenzyme Q10 100 mg twice daily or placebo for 12 weeks in a randomized, double-blinded, placebo-controlled investigation. Before and after the treatment period, a right heart catheterisation was done including a three-minute exercise test. The stroke index at rest and work improved significantly, the pulmonary artery pressure at rest and work decreased (significantly at rest), and the pulmonary capillary wedge pressure at rest and work decreased (significantly at one-minute work). These results suggest improvement in LV performance. Patients with congestive heart failure may thus benefit from adjunctive treatment with coenzyme Q10.

A-5545 Henriksen JE; Andersen CB; Hother-Nielsen O; Vaag A; Mortensen SA; Beck-Nielsen H: Impact of ubiquinone (Coenzyme Q10) treatment on glycaemic control, insulin requirement and well-being in patients with Type 1 diabetes mellitus *Diabet Med*: 16:4:312-8 (1999)

AIM: To investigate the effect of ubiquinone (coenzyme Q10) on glycaemic control and insulin requirement in patients with Type 1 diabetes mellitus (DM). **METHODS:** We investigated 34 patients with Type 1 DM in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Patients received either 100 mg Q10 or placebo daily for 3 months. The insulin doses were adjusted according to patients' home measurements of blood glucose concentrations and reported experience of hypoglycaemia. **RESULTS:** At randomization no differences existed between the Q10 and the placebo groups in age, body mass index (BMI), HbA1c, daily insulin dose or mean daily blood glucose concentration. Serum Q10 concentration increased in the Q10 group (mean +/- SD: 0.9 +/- 0.2 vs. 2.0 +/- 1.0 µg/mL, $P < 0.005$), with no change in the placebo group (0.9 +/- 0.3 vs. 0.9 +/- 0.3 µg/mL, not significant (NS)). Following intervention no differences existed between the Q10 and the placebo groups regarding HbA1c (7.86 +/- 0.88 vs. 7.84 +/- 0.84%), mean daily blood glucose concentrations (8.06 +/- 1.86 vs. 8.53 +/- 1.88 mM), mean insulin dose (52.1 +/- 13.2 vs. 52.6 +/- 21.4 U), hypoglycaemic episodes (2.0 +/- 1.8 vs. 2.5 +/- 2.1 episodes/week), or cholesterol concentrations (4.81 +/- 0.91 vs. 4.78 +/- 1.07 mM). Furthermore, no differences existed in the well-being of the patients reported from a visual analogue scale (physical: 0.67 +/- 0.21 vs. 0.71 +/- 0.18, psychological: 0.70 +/- 0.25 vs. 0.73 +/- 0.24). **CONCLUSION:** Q10 treatment does not improve glycaemic control, nor does it reduce insulin requirement, and it can therefore be taken by patients with Type 1 DM without any obvious risk of hypoglycaemia. No major beneficial or unfavourable effects on the investigated parameters could be demonstrated and no major changes in the sense of well-being occurred in the patients.

A-4933 Eriksson JG; Forsén TJ; Mortensen SA; Rohde M: A double-blind study on the effect of Coenzyme Q10 on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: *Boston: 1st Conf. of the Intl. Coenzyme Q10 Assn.*: 158-59 (1998)

Treatment with CoQ10 was well tolerated among elderly type 2 diabetic patients, and CoQ10 did not interfere with the glycaemic control. Thus, CoQ10 may be used in diabetics either prophylactically or as an adjunctive therapy - especially in association with concomitant diseases like hypertension, coronary heart disease, and heart failure. CoQ10 is without unfavorable effects on the metabolic parameters assessed, and it may have potential benefits under optimal conditions of bioavailability and dosage in type 2 diabetes.

A-4883 Munkholm H; Hansen HHT; Rasmussen K: Invasive double-blinded placebo-controlled investigation of treatment of congestive heart failure with Coenzyme Q10: *Boston: 1st Conf. of the Intl. Coenzyme Q10*

Assn.: 67 (1998)

PURPOSE: To evaluate the effect of Coenzyme Q10 (CoQ10) on congestive heart failure. **METHOD:** 22 patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) below 45%, LV internal diameter in diastole of > 60mm and in NYHA class 2-3 received CoQ10 200 mg/day or placebo for 3 months. The usual medication was kept unchanged. The groups were comparable regarding all relevant basal parameters. Before and after the treatment period, a right heart catheterisation including a 3-minute exercise test was done. The placebo group showed no significant changes. **CONCLUSION:** In this setting, CoQ10 200 mg/day seemed to improve LV performance in patients suffering from congestive heart failure.

A-4212 Ylikoski T; Piirainen J; Hanninen O; Penttinen J: The effect of Coenzyme Q10 on the exercise performance of cross-country skiers: *Molec Aspects Med*: 18:Suppl:s283-s290 (1997) Coenzyme Q10 supplementation (Bio-Quinone Pharma Nord, 90 mg/day) was studied in a double-blind cross-over study of 25 Finnish top-level cross-country skiers. With CoQ10 supplementation, all measured indexes of physical performance (AET, ANT and V02Max) improved significantly. During verum supplementation, 94% of the athletes felt that the preparation had been beneficial in improving their performance and recovery time versus only 33% in the placebo periods.

A-4054 Henriksen JE; Andersen CB; Hother-Nielsen O; Vaag A; Beck-Nielsen H: The effect of ubiquinone (coenzyme Q10) on glycaemic control and well-being in IDDM patients: *Diabetologia*: 39:Suppl 1:A227 (1996)

Several IDDM patients in our outpatient clinic reported independently that they had observed accumulated hypoglycaemic episodes after initiating treatment with Ubikinon (CoQ10). Thus, the aim of our study was to investigate the effect of CoQ10 on glycaemic control and insulin requirement. Thirty-five IDDM patients were included in a randomised, double blinded, placebo-controlled study with a run-in period of four weeks and an intervention period of 12 weeks. Patients received either CoQ10, 100 mg daily, or placebo. Insulin doses were adjusted based on patients' measurements of home blood glucose concentrations. At randomisation no differences existed between the CoQ10 and the placebo groups: Age (35.5 ± 2.0 vs 35.3 ± 2.4 yr), BMI (23.5 ± 0.7 vs 24.0 ± 0.6 kg/m²), HbA1c (8.04 ± 0.19 vs 8.02 ± 0.2 %), daily insulin dose (52.1 ± 3.1 vs 52.4 ± 5.0 U) or mean daily blood glucose concentration (8.90 ± 0.42 vs 8.96 ± 0.42 mM). Serum CoQ10 concentration increased in the CoQ10 group (0.9 ± 0.1 vs 2.0 ± 0.24, $p < 0.005$) whereas no changes were observed in the placebo group (0.9 ± 0.1 vs 0.9 ± 0.1). Following intervention no differences existed between the CoQ10 and the placebo groups regarding HbA1c (7.86 ± 0.21 vs 7.84 ± 0.20 %), mean daily blood glucose concentrations (8.06 ± 0.45 vs 8.53 ± 0.46), mean insulin dose (52.4 ± 3.1 vs 52.6 ± 5.3 U), hypoglycaemic episodes (2.0 ± 0.4 vs 2.5 ± 0.5 episodes/week), or cholesterol concentrations (4.81 ± 0.22 vs 4.78 ± 0.26 mM). Furthermore, no differences existed in the well-being of the patients reported from a visual analogue scale (physical: 0.67 ± 0.05 vs 0.69 ± 0.05, mental: 0.70 ± 0.06 vs 0.73 ± 0.06). In conclusion, CoQ10 does not im-

prove glycaemic control or reduce insulin requirement and can be taken freely by IDDM patients. However, this study does not indicate that CoQ10 has any beneficial effect on the well-being of the diabetic patient.

A-3951 Henriksen JE: Har antioxidanter gunstige effekter på glukoseomsætningen?: Tidsskrift for Diabetesbehandling: 7:2 Suppl:37-41 (1997)

CONCLUSION: There have only been published a few studies to date that attempt to evaluate the effect of antioxidants on diabetes patients, be it effect on diabetic complications or effect on glycaemic control. In the coming years, we can look forward to rapidly expanding knowledge in these areas, knowledge that we hope will clear up many of our current questions. At present, however, there is no scientific reason to recommend diabetes patients to take antioxidants in addition to the ones they can consume in a healthy and varied diet. If diabetes patients are motivated by personal convictions to take antioxidants, however, it does not seem this involves a risk for the development of uncontrollable diabetes control, and, in particular, it does not seem that such treatment involves a risk of hypoglycaemic episodes.

A-3566 Nylander M; Weiner J; Nordlund M: A double-blind clinical dose-response study on effects of coenzyme Q10 on gingival bleeding/periodontal disease in ordinary people 7th Intl Symp on Trends in Biomedicine in Finland: Suppl 8:1-7 (1996)

Sixty ordinary non-smoking Swedish adults were included in this double-blind study. One group of 17 subjects received a daily dose of 30 mg CoQ10 in a soft-gel capsule with CoQ10 emulsified in soybean oil during 10 days. Nineteen subjects received identical capsules with 100 mg CoQ10 - in each capsule (Bio-Quinone, Pharma Nord). The remaining 24 subjects were controls and received identical placebo capsules without CoQ10. Gingival bleeding was recorded at the start and at the end of the study. The decrease in gingival bleeding was greatest for the group that was supplemented orally with 100 mg CoQ10 per day and least in the placebo group. There was a statistically significant difference in change in gingival bleeding points between the 100 mg CoQ10 group and the other two groups (30 mg CoQ10 and placebo); one-tailed T-test $p < 0.05$.

A-3432 Serebruany VL; Herzog WR; Atamas SP; Gurbel PA; Rohde M; Mortensen SA; Folkers K: Hemostatic changes after dietary coenzyme Q10 supplementation in swine: J Cardiovasc Pharmacol: 28:175-181 (1996) Improved cardiovascular morbidity and mortality have been observed in several clinical studies of dietary supplementation with coenzyme Q10 (CoQ10). We elucidated the effect of CoQ10 on certain hemostatic parameters that may influence the progression of heart disease. Twelve Yorkshire swine were randomized to receive diet supplementation with either CoQ10 or placebo for 20 days. Blood samples were obtained at baseline and at the end of the feeding period. At the end of the protocol, there were no significant differences in hemostatic parameters in the placebo group. A significant increase in total serum CoQ10 level (from 0.39 ± 0.06 to $0.96 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$) was noted after the feeding period in

the CoQ10-supplemented group. We observed significant inhibition of ADP-induced platelet aggregation (-9.9%) and a decrease in plasma fibrinogen (-20.2%), thromboxane B2, (TXB2, -20.6%), prostacyclin (-23.2%), and endothelin 1 (ET-1, -17.9%) level. There were no changes in the plasma concentrations of the natural antithrombotics [antithrombin-III (AT-III), protein S, and protein C) after CoQ10 supplementation. CoQ10 supplementation in a dose of 200 mg daily is associated with mild antiaggregatory changes in the hemostatic profile. Clinical beneficial effects of CoQ10 may be related in part to a diminished incidence of thrombotic complications.

A-3081 Herzog WR; Atar D; Mortensen SA; Schlossberg ML; Serebruany VL: Effect of Coenzyme Q10 supplementation on platelet aggregability in swine: Coenzyme Q: 3:1:5-8 (1996)

We studied the effect of dietary supplementation with Coenzyme Q10 (CoQ10) on platelet aggregation (PA) in 16 female Yorkshire swine. The animal population was divided into 3 groups. The experimental groups received either CoQ10 200 mg twice daily as soft capsules (Bio-Quinone, Pharma Nord, Denmark) (group A, $n=5$); 100 mg CoQ10 twice daily (group B, $n=5$); or placebo as an addition to their usual diet (group C, $n=6$). Three time points for PA studies were chosen: baseline, 10 days and 20 days of CoQ10 or placebo supplementation. PA was induced in venous blood by adding $5 \mu\text{M}$ ADP to platelet-rich plasma. The results suggest that PA significantly decreases in a dose-dependent manner after 20 days of CoQ10 supplementation. Inhibition of platelet function may be explained by the known antioxidant properties of CoQ10. Diminished PA resulting from CoQ10 supplementation may contribute to the observed clinical benefits in patients with cardiovascular diseases.

A-3072 Alford C; Service J; Hogan J: The effects of food supplements (ubiquinone and selenium) on mood and compliance: Conference Paper abstract: 1 (1996)

The role of health-related behaviour based on operant conditioning, whereby behaviour may change as a result of its consequences, can be examined by subjective assessment. The level of non-adherence to recommended lifestyle changes, including diet, may be more than 40% (Sarafino, 1990. Health Psychology, John Wiley) Daily food supplements: ubiquinone 60 mg (Bio-Quinone Q10), and a vitamin complex (A, B6, C, E) with zinc (15 mg) and selenium (Bio-Selenium 100 μg), were compared to placebo and a no-treatment control in a double-blind, parallel groups design with ten subjects (age range 18-23 years) each assigned to the four groups. Assessments included the Profile of Mood States (POMS); Visual Analogue Scales (VAS) and the UWIST Mood Adjective Checklist (UWAC) completed during baseline and at three and five weeks during treatment. Non-adherence was found in 50% (5/10) of the non-treatment control in comparison to 20% for the placebo and selenium groups, with 100% adherence for the Q10 group. This was partially reflected in mood changes. Significant ($P < 0.05$) increases in energy were reported after five weeks for selenium, as were decreases in tiredness (POMS), increased energy was found for both selenium and Q10 with the VAS measure of energy whilst UWAC indicated similar

trends. Results support Benton and Cook's (1990, Pharmacol, 102, 549-550) finding with selenium and suggest improved mood may have a role in compliance to food supplements. (Abstract, Brit Assn for Psychopharmacology, Cambridge, July, 1996)

A-3013 Andersen CB; Henriksen JE; Hother-Nielsen O; Vaag A; Mortensen SA; Beck-Nielsen H: The effect of CoQ10 on blood glucose and insulin requirement in patients with insulin dependent diabetes mellitus: 9th Intl. Symp. Biomed. and Clin. Aspects of Coenzyme Q: 9:82-83 (1996)

The aim of the study was to investigate the effect of Coenzyme Q10 on blood glucose and insulin requirement in patients with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM). Several IDDM patients reported independently that they had observed accumulated hypoglycaemic episodes and a need for reducing insulin dose after initiating Q10 treatment. Thus, our working hypothesis was that Q10 may have a blood glucose lowering effect and/or an insulin diminishing effect. 34 patients from our outpatient clinic were randomized into a double-blind, placebo-controlled trial with an initial run-in period of four weeks and thereafter an intervention-period of twelve weeks in which one group received capsules Coenzyme Q10 100 mg each day and the other group received placebo. Insulin dose was adjusted based on patients' home monitoring of blood glucose. The same target level of glycaemic control was used in each patient in order to avoid accumulated hypoglycaemic episodes and to avoid hyperglycaemia. No differences existed between the two groups (placebo and Q10) before randomisation regarding age, duration of diabetes, body mass index and serum Q10. The glycaemic control (HbA1c) were similar in the groups before treatment, and there was not observed any change in glycaemic control during the run-in period in either of the groups. Following intervention the Q10 group had a two-fold increase in the serum Q10 concentration. Overall no improvements in glycaemic control during the intervention period were observed (Table 1), and no decreases in total insulin dose were observed. Furthermore, no differences in glycaemic control or in total insulin dose were observed between the Q10 and the placebo groups following intervention. No differences existed in the number of reported hypoglycaemic episodes. Blood pressure and plasma cholesterol concentration were unchanged and not different between the groups. Using the visual scale, no differences were observed in physical, or general well-being between the groups either before or during intervention. In conclusion, Coenzyme Q10 does not improve glycaemic control nor diminish the insulin requirement in patients with insulin dependent diabetes mellitus and therefore can be taken freely by these without risk of hypoglycaemic episodes. On the other hand no beneficial effect on the parameters investigated in our study was observed following Q10 treatment.

A-2975 Salonen JT; Kaikkonen J; Nyssönen K; Majjala L; Porkkala-Sarataho E; Salonen R; Korpela H: Coenzyme Q10 supplementation and lipoprotein oxidation resistance: a randomized placebo controlled double blind study in marathon runners 9th Intl. Symp. Biomed. and Clin. Aspects of

Coenzyme Q: 9:23 (1996)

Marathon runners were supplemented with either Bio-Quinone Q10 or placebo for three weeks before a competition. Level of CoQ10 as well as oxidative resistance in blood lipids was significantly raised before the run. No effect was seen on exercise induced oxidative stress or sparing of other antioxidants. No difference was seen in muscular metabolites or muscular damage. Results suggest that Q10 supplementation might improve oxidative resistance of lipoprotein in sedentary conditions, but does not appear to influence oxidation of LDL or muscular damage due to exhaustive exercise.

A-1508 Atar D; Mortensen SA; Flachs H; Herzog WR: Coenzyme Q10 Protects Ischemic Myocardium in an Open-Chest Swine Model.: Clin Investig: 71: S103-11 (1993)

Myocardial stunning, defined as a reversible decrease in contractility after ischemia and reperfusion, may be a manifestation of reperfusion injury caused by free oxygen radical damage. The aim of this study was to test the hypothesis that pre-treatment with coenzyme Q10, believed to act as a free radical scavenger, reduces myocardial stunning in a porcine model. 12 swine were randomized to receive either oral supplementation with Q10 (200 mg twice daily as soft capsules) or placebo for 20 days. A normothermic open-chest model was used with short occlusion (8 min) of the distal left descending coronary artery (LAD) followed by reperfusion. Regional contractile function was measured with epicardial Doppler crystals in ischemic and non-ischemic segments by measuring thickening fraction of the left ventricular wall during systole. Stunning time was defined as the elapsed time of reduced contractility until return to baseline. Concentrations of reduced CoQ10 were measured in blood and homogenized myocardial tissue, using high-performance liquid chromatography (HPLC). Plasma levels of reduced coenzyme Q10 (ubiquinol) were higher in swine pretreated with the experimental medication as compared to placebo (mean 0.45 mg/l versus 0.11 mg/l, respectively). Myocardial tissue concentrations, however, did not show any changes (mean 0.79 µg/mg dry weight versus 0.74 µg/mg). Stunning time was significantly reduced in coenzyme Q10 pre-treated animals (13.7 ± 7.7 min versus 32.8 ± 3.1 min, $P < 0.01$). In conclusion, chronic pre-treatment with coenzyme Q10 protects ischemic myocardium in an open-chest swine model. The beneficial effect of coenzyme Q10 on myocardial stunning may be due to protection from free radical mediated reperfusion injury. This protective effect seems to be generated by a humoral rather than intracellular mechanism.

a) Double-blinded multi-preparation trials

A 10452 Alehagen U, Alexander J, Aaseth J, Larsson A: Decrease in inflammatory biomarker concentration by intervention with selenium and coenzyme Q10: a subanalysis of osteopontin, osteoprotegerin, TNF α , TNF β and TWEAK J Inflamm (Lond) 2019 16 5
Background: Inflammation is central to the pathogenesis of many diseases. Supplementation with selenium and coenzyme Q10 has been shown to reduce cardiovascular mortality, and increase cardiac function in elderly persons with a low intake of selenium. There are indications that one of the mechanisms of this

positive effect is a decrease in inflammation. Methods: Osteopontin, osteoprotegerin, sTNF receptor 1, sTNF receptor 2 and the tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis called TWEAK, were determined in plasma after 6 months and 42 months in 219 community-living elderly persons, of whom 119 received supplements of selenium (200 µg/day) and coenzyme Q10 (200 mg/day), and 101 received a placebo. Repeated measures of variance were used to evaluate the levels, and the results were validated through ANCOVA analyses with adjustments for important covariates. Results: Significantly lower concentrations of four of the five biomarkers for inflammation were observed as a result of the intervention with the supplements. Only TWEAK did not show significant differences. Conclusion: In this sub-analysis of the intervention with selenium and coenzyme Q10 or placebo in an elderly community-living population, biomarkers for inflammation were evaluated. A significantly lower concentration in four of the five biomarkers tested could be demonstrated as a result of the supplementation, indicating a robust effect on the inflammatory system. The decrease in inflammation could be one of the mechanisms behind the positive clinical results on reduced cardiovascular morbidity and mortality reported earlier as a result of the intervention. The study is small and should be regarded as hypothesis-generating, but nonetheless adds important data about mechanisms presently known to increase the risk of clinical effects such as reduced cardiovascular mortality, increased cardiac function and better health-related quality of life scoring, as previously demonstrated in the active treatment group. Trial registration: The intervention study was registered at Clinicaltrials.gov, and has the identifier NCT01443780 and registered on 09/30/2011.

A-10094 Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Johansson P: Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized PLoS One 2018 13(4) e0193120

BACKGROUND: Selenium and coenzyme Q10 are both necessary for optimal cell function in the body. The intake of selenium is low in Europe, and the endogenous function in the body. The intake of selenium is low in Europe, and the endogenous production of coenzyme Q10 decreases as age increases. Therefore, an intervention trial using selenium and coenzyme Q10 for four years as a dietary supplement was performed. The main publication reported reduced cardiovascular mortality as a result of the intervention. In the present sub-study the objective was to determine whether reduced cardiovascular (CV) mortality persisted after 12 years in the supplemented population or in subgroups with diabetes, hypertension, ischemic heart disease or reduced functional capacity due to impaired cardiac function. METHODS: From a rural municipality in Sweden, four hundred forty-three healthy elderly individuals were included. All cardiovascular mortality was registered, and no participant was lost to the follow-up. Based on death certificates and autopsy results, mortality was registered. FINDINGS: After 12 years a significantly reduced CV mortality could be seen in those supplemented with selenium and

coenzyme Q10, with a CV mortality of 28.1% in the active with selenium and coenzyme Q10, and 38.7% in the placebo group. A multivariate Cox regression analysis demonstrated a reduced CV mortality risk in the active treatment group (HR: 0.59; 95%CI 0.42-0.81; $P = 0.001$). In those with ischemic heart disease, diabetes, hypertension and impaired functional capacity we demonstrated a significantly reduced CV mortality risk.

CONCLUSIONS: This is a 12-year follow-up of a group of healthy elderly participants that were supplemented with selenium and coenzyme Q10 for four years. Even after twelve years we observed a significantly reduced risk for CV mortality in this group, as well as in subgroups of patients with diabetes, hypertension, ischemic heart disease or impaired functional capacity. The results thus validate the results obtained in impaired functional capacity. The results thus validate the results obtained in the 10-year evaluation. The protective action was not confined to the intervention period, but persisted during the follow-up period. The mechanisms behind this effect remain to be fully elucidated, although various effects on cardiac function, oxidative stress, fibrosis and inflammation have previously been identified. Since this was a small study, the observations should be regarded as hypothesis-generating.

A-10074 Fedacko J, Pella D, Fedackova P, Hanninen O: Coenzyme Q(10) and selenium in statin-associated myopathy treatment. Can J Physiol Pharmacol 2013 91 165-70

The objective of this study was to evaluate the possible benefits of coenzyme Q10 and selenium supplementation administered to patients with statin-associated myopathy (SAM). Sixty eligible patients entered the pilot study. Laboratory examination (CoQ10, selenium, creatin kinase) and intensity of SAM (visual scale) were performed at baseline, after 1 month, and at the end of study at month 3. Plasma levels of CoQ10 increased from 0.81 ± 0.39 to 3.31 ± 1.72 µmol/L in the active group of patients treated by CoQ10, compared with the placebo ($P = 0.001$).

Also, the symptoms of SAM significantly improved in the active group ($P < 0.001$): the intensity of muscle pain decreased from 6.7 ± 1.72 to 3.2 ± 2.1 ($P < 0.01$, -53.4 ± 28.2%); muscle weakness decreased from 7.0 ± 1.63 to 2.8 ± 2.34 ($P < 0.01$, -60 ± 24.0%); muscle cramps decreased from 5.33 ± 2.06 to 1.86 ± 2.42, $P < 0.01$, -65 ± 28%); tiredness decreased from the initial 6.7 ± 1.34 to 1.2 ± 1.32 ($P < 0.01$, -82 ± 22%). We did not observe any significant changes in the placebo group. In conclusion, supplementation of statin-treated patients with CoQ10 resulted in a decrease in the symptoms of SAM, both in absolute numbers and intensity. Additional selenium supplementation was not associated with any statistically significant decrease of SAM. However, it is not possible to draw any definite conclusions, even though this study was carried out in double-blind fashion, because it involved a small number of patients.

A-10026 Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Svensson E: Less fibrosis in elderly subjects supplemented with selenium and coenzyme Q10-A mechanism behind reduced cardiovascular mortality? Biofactors 2017 12(4) e0174880
Background: In an intervention study where 221 healthy elderly persons received selenium and coenzyme Q10 as a dietary supplement, and

222 received placebo for 4 years we observed improved cardiac function and reduced cardiovascular mortality. As fibrosis is central in the aging process, we investigated the effect of the intervention on biomarkers of fibrogenic activity in a subanalysis of this intervention study. **Material and Methods:** In the present subanalysis 122 actively treated individuals and 101 controls, the effect of the treatment on eight biomarkers of fibrogenic activity were assessed. These biomarkers were: Cathepsin S, Endostatin, Galectin 3, Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15), Matrix Metalloproteinases 1 and 9, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1 (TIMP 1) and Suppression of Tumorigenicity 2 (ST-2). Blood concentrations of these biomarkers after 6 and 42 months were analyzed by the use of T-tests, repeated measures of variance, and factor analyses. **Results:** Compared with placebo, in those receiving supplementation with selenium and coenzyme Q10, all biomarkers except ST2 showed significant decreased concentrations in blood. The changes in concentrations, that is, effects sizes as given by partial eta squared caused by the intervention were considered small to medium. **Conclusion:** The significantly decreased biomarker concentrations in those on active treatment with selenium and coenzyme Q10 compared with those on placebo after 36 months of intervention presumably reflect less fibrogenic activity as a result of the intervention. These observations might indicate that reduced fibrosis precedes the reported improvement in cardiac function, thereby explaining some of the positive clinical effects caused by the intervention.

A-9976 Alehagen U, Johansson P, Aaseth J, Alexander J: Significant changes in circulating microRNA by dietary supplementation of selenium and coenzyme Q10
PLoS One 2017 12(4) e0174880

Background: Selenium and coenzyme Q10 is essential for important cellular functions. A low selenium intake is reported from many European countries, and the endogenous coenzyme Q10 production is decreasing in the body with increasing age.

Supplementation with selenium and coenzyme Q10 in elderly have shown reduced cardiovascular mortality and reduced levels of markers of inflammation. However, microRNA analyses could give important information on the mechanisms behind the clinical effects of supplementation.

Methods: Out of the 443 healthy elderly participants that were given supplementation with 200 µg Se/day as organic selenium yeast tablets, and 200 mg/day of coenzyme Q10 capsules, or placebo for 4 years, 25 participants from each group were randomized and evaluated regarding levels of microRNA. Isolation of RNA from plasma samples and quantitative PCR analysis were performed. Volcano- and principal component analyses (PCA)-plots were used to illustrate the differences in microRNA expression between the intervention, and the placebo groups. Serum selenium concentrations were measured before intervention.

Findings: On average 145 different microRNAs out of 172 were detected per sample. In the PCA plots two clusters could be identified indicating significant difference in microRNA expression between the two groups. The pre-treatment expression of the microRNAs did not differ between active treatment and the placebo groups. When comparing the post-treatment microR-

NAs in the active and the placebo groups, 70 microRNAs exhibited significant differences in expression, also after adjustment for multiple measurements. For the 20 microRNAs with the greatest difference in expression the difference was up to more than 4 fold and with a P-value that were less than 4.4e-8.

Conclusions: Significant differences were found in expression of more than 100 different microRNAs with up to 4 fold differences as a result of the intervention of selenium and coenzyme Q10 combined. The changes in microRNA could be a part of mechanisms underlying the clinical effects earlier reported that reduced cardiovascular mortality, gave better cardiac function, and showed less signs of inflammation and oxidative stress following the intervention. However, more research is needed to understand biological mechanisms of the protective effects of selenium and Q10 supplementation.

A-9744 Alehagen U, Alexander J, Aaseth J: Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 Reduces Cardiovascular Mortality in Elderly with Low Selenium Status. A Secondary Analysis of a Randomised Clinical Trial. PLoS One 2016 11(7) e0157541

BACKGROUND: Selenium is needed by all living cells in order to ensure the optimal function of several enzyme systems. However, the selenium content in the soil in Europe is generally low. Previous reports indicate that a dietary supplement of selenium could reduce cardiovascular disease but mainly in populations in low selenium areas. The objective of this secondary analysis of a previous randomised double-blind placebo-controlled trial from our group was to determine whether the effects on cardiovascular mortality of supplementation with a fixed dose of selenium and coenzyme Q10 combined during a four-year intervention were dependent on the basal level of selenium. **METHODS:** In 668 healthy elderly individuals from a municipality in Sweden, serum selenium concentration was measured. Of these, 219 individuals received daily supplementation with selenium (200 µg Se as selenized yeast) and coenzyme Q10 (200 mg) combined for four years. The remaining participants (n = 449) received either placebo (n = 222) or no treatment (n = 227). All cardiovascular mortality was registered. No participant was lost during a median follow-up of 5.2 years. Based on death certificates and autopsy results, all mortality was registered. **FINDINGS:** The mean serum selenium concentration among participants at baseline was low, 67.1 µg/L. Based on the distribution of selenium concentration at baseline, the supplemented group was divided into three groups; <65 µg/L, 65-85 µg/L, and >85 µg/L (45 and 90 percentiles) and the remaining participants were distributed accordingly. Among the non-treated participants, lower cardiovascular mortality was found in the high selenium group as compared with the low selenium group (13.0% vs. 24.1%; P = 0.04). In the group with the lowest selenium basal concentration, those receiving placebo or no supplementation had a mortality of 24.1%, while mortality was 12.1% in the group receiving the active substance, which was an absolute risk reduction of 12%. In the middle selenium concentration group a mortality of 14.0% in the non-treated group, and 6.0% in the actively treated group could be demonstrated; thus, there was an absolute risk reduction of 8.0%. In the group with a serum

concentration of >85 µg/L, a cardiovascular mortality of 17.5% in the non-treated group, and 13.0% in the actively treated group was observed. No significant risk reduction by supplementation could thus be found in this group. **CONCLUSIONS:** In this evaluation of healthy elderly Swedish municipality members, two important results could be reported. Firstly, a low mean serum selenium concentration, 67 µg/L, was found among the participants, and the cardiovascular mortality was higher in the subgroup with the lower selenium concentrations <65 µg/L in comparison with those having a selenium concentration >85 µg/L. Secondly, supplementation was cardio-protective in those with a low selenium concentration, ≤85 at inclusion. In those with serum selenium >85 µg/L and no apparent deficiency, there was no effect of supplementation. This is a small study, but it presents interesting data, and more research on the impact of lower selenium intake than recommended is therefore warranted.

A 9532 Alehagen U, Lindahl TL, Aaseth J, Svensson E: Levels of sP-selectin and hs-CRP Decrease with Dietary Intervention with Selenium and Coenzyme Q10 Combined: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial PLoS One 2015 10(9) e0137680

Background/Objectives: Inflammation and oxidative stress are central in many disease states. The major anti-oxidative enzymes contain selenium. The selenium intake in Europe is low, and supplementation with selenium and coenzyme Q10, important anti-oxidants, was evaluated in a previous study. The aim of this study was to evaluate response on the inflammatory biomarkers C-reactive protein, and sP-selectin, and their possible impact on cardiovascular mortality. **Subjects/Methods** 437 elderly individuals were included in the study. Clinical examination, echocardiography, electrocardiography and blood samples were drawn. The intervention time was 48 months, and median follow-up was 5.2 years. The effects on inflammation/atherosclerosis were evaluated through analyses of CRP and sP-selectin. Evaluations of the effect of the intervention was performed using repeated measures of variance. All mortality was registered, and endpoints of mortality were assessed by Kaplan-Meier plots. **Results** The placebo group showed a CRP level of 4.8 ng/mL at the start, and 5.1 ng/mL at the study end. The active supplementation group showed a CRP level of 4.1 ng/mL at the start, and 2.1 ng/mL at the study end. sP-selectin exhibited a level of 56.6 mg/mL at the start in the placebo group and 72.3 mg/mL at the study end, and in the active group the corresponding figures were 55.9 mg/mL and 58.0 mg/mL. A significantly smaller increase was demonstrated through repeated measurements of the two biomarkers in those on active supplementation. Active supplementation showed an effect on the CRP and sP-selectin levels, irrespective of the biomarker levels. Reduced cardiovascular mortality was demonstrated in both those with high and low levels of CRP and sP-selectin in the active supplementation group. **Conclusion** CRP and sP-selectin showed significant changes reflecting effects on inflammation and atherosclerosis in those given selenium and coenzyme Q10 combined. A reduced cardiovascular mortality could be demonstrated in the active group, irrespective of biomarker level. This result

should be regarded as hypothesis-generating, and it is hoped it will stimulate more research in the area.

A 9533 Johansson P, Dahlstrom O, Dahlstrom U, Alehagen U: Improved Health-Related Quality of Life, and More Days out of Hospital with Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 combined.

J Nutr Health Aging 2015 19(9) 870-7

Background: The impact of supplementation with selenium and coenzyme Q10 (CoQ10) on health-care usage and health-related quality of life (Hr-QoL) in community-dwelling elderly people has, to our knowledge, not previously been investigated. **Aim:** To investigate the effect of 48 months supplementation with CoQ10 and selenium on community-dwelling elderly as regards: (I) the number of days out of hospital, and (II) the effect on Hr-QoL. **Methods:** A 48-month double-blind randomized placebo-controlled trial was carried out. A total of 443 participants were given CoQ10 and organic selenium yeast combined, or a placebo. All admissions to the Department of Internal Medicine or Cardiology were evaluated. Hr-QoL were measured with the Short Form-36 (SF-36), the Cardiac Health Profile (CHP) and one item overall-quality of life (overall-QoL). **Results:** A total of 206 participants were evaluated after 48 months. No changes were found in the number of days out of hospital or Hr-QoL. A sub-analysis of participants matched for age, gender and baseline cardiac wall tension as measured by NT-proBNP was performed. The mean number of days out of hospital was 1779 for those taking the active substance compared to 1533 for those taking the placebo ($p=0.03$). Those with active substance declined significantly less in the Hr-QoL domains of physical role performance ($p=0.001$), vitality ($p=0.001$), physical component score ($p=0.001$), overall QoL ($p=0.001$), somatic dimension ($p=0.001$), cognitive dimension ($p=0.001$) and global function ($p=0.001$). **Conclusion:** In a match-group analysis selenium and CoQ10 increased the number of days out of hospital and slowed the deterioration in Hr-QoL.

A 9610 Alehagen U, Aaseth J, Johansson P: Reduced Cardiovascular Mortality 10 Years after Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 for Four Years: Follow-Up Results of a Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial

PLoS One 2015 10(12) e0141641

Background: Selenium and coenzyme Q10 are important antioxidants in the body. As the intake of selenium is low in Europe, and the endogenous production of coenzyme Q10 decreases as age increases, an intervention trial using selenium and coenzyme Q10 for four years was performed. As previously reported, the intervention was accompanied by reduced cardiovascular mortality. The objective of the present study was to analyze cardiovascular mortality for up to 10 years after intervention, to evaluate if mortality differed in subgroups differentiated by gender, diabetes, ischemic heart disease (IHD), and functional class. **Methods:** Four-hundred forty-three healthy elderly individuals were included from a rural municipality in Sweden. All cardiovascular mortality was registered, and no participant was lost to the follow-up. Based on death certificates and autopsy results mortality was registered. Findings Significantly reduced car-

diovascular mortality could be seen in those on selenium and coenzyme Q10 intervention. A multivariate Cox regression analysis demonstrated a reduced cardiovascular mortality risk in the active treatment group (HR: 0.51; 95%CI 0.36 – 0.74; $P = 0.0003$). The reduced mortality could be seen to persist during the 10-year period. Subgroup analysis showed positive effects in both genders. An equally positive risk reduction could be seen in those with ischemic heart disease (HR: 0.51; 95%CI 0.27–0.97; $P = 0.04$), but also in the different functional classes. **Conclusions:** In a 10-year follow-up of a group of healthy elderly participants given four years of intervention with selenium and coenzyme Q10, significantly reduced cardiovascular mortality was observed. The protective action was not confined to the intervention period, but persisted during the follow-up period. The mechanism explaining the persistency remains to be elucidated. Since this was a small study, the observations should be regarded as hypothesis-generating.

A 9611 Alehagen U, Aaseth J, Johansson P: Less increase of copeptin and MR-proADM due to intervention with selenium and coenzyme Q10 combined: Results from a 4-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens

Biofactors 2015 41(6) 443-52

Intervention with selenium and coenzyme Q10 have been found to reduce mortality and increase cardiac function. The mechanisms behind these effects are unclear. As selenium and coenzyme Q10 is involved in the anti-oxidative defence, the present study aimed to evaluate effects of selenium and coenzyme Q10 on copeptin and adrenomedullin as oxidative stress biomarkers. Therefore 437 elderly individuals were included and given intervention for 4 years. Clinical examination and blood samples were undertaken at start and after 18 and 48 months. Evaluations of copeptin and MR-proADM changes were performed using repeated measures of variance. Cardiovascular mortality was evaluated using a 10-year-period of follow-up, and presented in Kaplan-Meier plots. A significant increase in copeptin level could be seen in the placebo group during the intervention period (from 9.4 pmol/L to 15.3 pmol/L), compared to the active treatment group. The difference between the groups was confirmed in the repeated measurement of variance analyses ($P = 0.031$) with less copeptin increase in the active treatment group. Furthermore, active treatment appeared to protect against cardiovascular death both in those with high and with low copeptin levels at inclusion. Less increase of MR-proADM could also be seen during the intervention in the active treatment group compared to controls ($P=0.026$). Both in those having an MR-proADM level above or below median level, significantly less cardiovascular mortality could be seen in the active treatment group ($P=0.0001$, and $P=0.04$ respectively). In conclusion supplementation with selenium and coenzyme Q10 during four years resulted in less concentration of both copeptin and MR-proADM. A cardioprotective effect of the supplementation was registered, irrespective of the initial levels of these biomarkers, and this protection was recognized also after 10 years of observation.

A-10486 Alehagen U, Johansson P, Aaseth J, Alexander J: Increase in insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 1 after supplementation with selenium and coenzyme Q10.

PLoS One 2017 12(6) e0178614

BACKGROUND: Insulin-like growth factor-1(IGF-1) has a multitude of effects besides cell growth and metabolism. Reports also indicate anti-inflammatory and antioxidative effects. The concentrations of IGF-1 decrease with age and during inflammation. As selenium and coenzyme Q10 are involved in both the antioxidative defense and the inflammatory response, the present study aimed to examine the effects of supplementation with selenium and coenzyme Q10 on concentrations of IGF-1 and its binding protein IGFBP-1 in a population showing reduced cardiovascular mortality following such supplementation.

METHODS: 215 elderly individuals were included and given the intervention for four years. A clinical examination was performed and blood samples were taken at the start and after 48 months. Evaluations of IGF-1, the age adjusted IGF-1 SD score and IGFBP-1 were performed using group mean values, and repeated measures of variance.

FINDINGS: After supplementation with selenium and coenzyme Q10, applying group mean evaluations, significantly higher IGF-1 and IGF-1 SD scores could be seen in the active treatment group, whereas a decrease in concentration could be seen of the same biomarkers in the placebo group. Applying the repeated measures of variance evaluations, the same significant increase in concentrations of IGF-1 ($F = 68$; $P>0.0001$), IGF-1 SD score ($F = 29$; $P<0.0001$) and of IGFBP-1 ($F = 6.88$; $P = 0.009$) could be seen, indicating the effect of selenium and coenzyme Q10 also on the expression of IGF-1 as one of the mechanistic effects of the intervention.

CONCLUSION: Supplementation with selenium and coenzyme Q10 over four years resulted in increased levels of IGF-1 and the postprandial IGFBP-1, and an increase in the age-corrected IGF-1 SD score, compared with placebo. The effects could be part of the mechanistic explanation behind the surprisingly positive clinical effects on cardiovascular morbidity and mortality reported earlier. However, as the effects of IGF-1 are complex, more research on the result of intervention with selenium and coenzyme Q10 is needed.

A-9311 Alehagen U, Aaseth J: Selenium and coenzyme Q10 interrelationship in cardiovascular diseases – A clinician's point of view. J Trace Elem Med Biol 2015 31 157-62. A short review is given of the potential role of selenium deficiency and selenium intervention trials in atherosclerotic heart disease. Selenium is an essential constituent of several proteins, including the glutathione peroxidases and selenoprotein P. The selenium intake in Europe is generally in the lower margin of recommendations from authorities. Segments of populations in Europe may thus have a deficient intake that may be presented by a deficient anti-oxidative capacity in various illnesses, in particular atherosclerotic disease, and this may influence the prognosis of the disease. Ischemic heart disease and heart failure are two conditions where increased oxidative stress has been convincingly demonstrated. Some of the intervention studies of anti-oxidative substances that have focused

on selenium are discussed in this review. The interrelationship between selenium and coenzyme Q10, another anti-oxidant, is presented, pointing to a theoretical advantage in using both substances in an intervention if there are deficiencies within the population. Clinical results from an intervention study using both selenium and coenzyme Q10 in an elderly population are discussed, where reduction in cardiovascular mortality, a better cardiac function according to echocardiography, and finally a lower concentration of the biomarker NT-proBNP as a sign of lower myocardial wall tension could be seen in those on active treatment, compared to placebo.

A-9233 Johansson P, Dahlstrom O, DAHLSTROM U, ALEHAGEN U: Effect of selenium and Q10 on the cardiac biomarker NT-proBNP. *Scand Cardiovasc J* 2013 47 281-8

OBJECTIVE: To investigate whether the effect of 48-month usage of coenzyme Q10 and selenium on cardiac function was different for participants with different levels of cardiac wall tension as measured by plasma levels of N-terminal natriuretic peptide (NT-proBNP) at baseline. **METHODS:** A 48-month randomized double-blind controlled trial in a cohort of community-dwelling elderly (mean age 78 years) was carried out. A total of 443 participants were given coenzyme Q10 combined with selenium, or a placebo. NT-proBNP measured at baseline and 48 months was used to evaluate the cardiac wall tension. **RESULTS:** After 48 months, supplementation of coenzyme Q10 and selenium had varying impacts depending on the severity of impairment of cardiac function. Analyses of the responses in the different quintiles of baseline NT-proBNP showed that those with active supplementation, and a plasma level of NT-proBNP in the second to fourth quintiles demonstrated significantly reduced NT-proBNP levels ($p = 0.022$) as well as cardiovascular mortality after 48 months ($p = 0.006$). **CONCLUSION:** Long-term supplementation of coenzyme Q10/selenium reduces NT-proBNP levels and cardiovascular mortality in those with baseline NT-proBNP in the second to fourth quintiles indicating those who gain from supplementation are patients with mild to moderate impaired cardiac function.

A-9183 Alehagen U, Johansson P, Bjørnstedt M, Ros A, et al. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation. *Int J Cardiol* 2013 167(5) 1860-1866.

BACKGROUND: Selenium and coenzyme Q10 are essential for the cell. Low cardiac contents of selenium and coenzyme Q10 have been shown in patients with cardiomyopathy, but inconsistent results are published on the effect of supplementation of the two components separately. A vital relationship exists between the two substances to obtain optimal function of the cell. However, reports on combined supplements are lacking. **METHODS:** A 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among Swedish citizens aged 70 to 88 was performed in 443 participants given combined supplementation of selenium and coenzyme Q10 or a placebo. Clinical examinations, echocardiography and biomarker measurements were performed. Participants were monitored every 6th month throughout the intervention. The cardiac biomarker N-terminal proBNP (NT-proBNP) and

echocardiographic changes were monitored and mortalities were registered.

End-points of mortality were evaluated by Kaplan-Meier plots and Cox proportional hazard ratios were adjusted for potential confounding factors. Intention-to-treat and per-protocol analyses were applied. **RESULTS:** During a follow up time of 5.2 years a significant reduction of cardiovascular mortality was found in the active treatment group vs. the placebo group (5.9% vs. 12.6%; $P = 0.015$). NT-proBNP levels were significantly lower in the active group compared with the placebo group (mean values: 214 ng/L vs. 302 ng/L at 48 months; $P = 0.014$). In echocardiography a significant better cardiac function score was found in the active supplementation compared to the placebo group ($P = 0.03$). **CONCLUSION:** Long-term supplementation of selenium/coenzyme Q10 reduces cardiovascular mortality. The positive effects could also be seen in NT-proBNP levels and on echocardiography.

A-8612 Cooper JM; Korlipara LV; Hart PE; Bradley JL; Schapira AH: Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy. *Eur J Neurol.* 15:12:1371-9. (2008)

BACKGROUND AND PURPOSE: A pilot study of high dose coenzyme Q(10) (CoQ(10))/vitamin E therapy in Friedreich's ataxia (FRDA) patients resulted in significant clinical improvements in most patients. This study investigated the potential for this treatment to modify clinical progression in FRDA in a randomized double blind trial. **METHODS:** Fifty FRDA patients were randomly divided into high or low dose CoQ(10)/vitamin E groups. The change in International Co-operative Ataxia Ratings Scale (ICARS) was assessed over 2 years as the primary end-point. A post hoc analysis was made using cross-sectional data. **RESULTS:** At baseline serum CoQ(10) and vitamin E levels were significantly decreased in the FRDA patients ($P < 0.001$). During the trial CoQ(10) and vitamin E levels significantly increased in both groups ($P < 0.01$). The primary and secondary end-points were not significantly different between the therapy groups. When compared to cross-sectional data 49% of all patients demonstrated improved ICARS scores. This responder group had significantly lower baseline serum CoQ(10) levels. **CONCLUSIONS:** A high proportion of FRDA patients have a decreased serum CoQ(10) level which was the best predictor of a positive clinical response to CoQ(10)/vitamin E therapy. Low and high dose CoQ(10)/vitamin E therapies were equally effective in improving ICARS scores.

A-8003 Sindberg CD; Littarru G.P.; Moesgaard S; Storm-Henningsen PL:

Bioavailability of Coenzyme Q10 Formulated with Palm Oil is Equivalent with a Similar Soy Oil Formulation:

5th Conf Int. CoQ10 Ass - Prog & Abstr: 182-84 (2007)

This study investigated bioavailability of coenzyme Q10, comparing two preparations with palm oil and soy oil respectively. A randomized, double-blind cross-over study was conducted with 12 volunteers. The volunteers were randomized in two groups receiving coenzyme Q10 preparations containing 100mg CoQ10 and 400mg soy oil or palm oil respectively each day for two periods of three weeks, with a two weeks washout in between. In con-

clusion there was no significant difference in bioavailability of coenzyme Q10 using the two different preparations and no adverse effects were observed.

A-7942 Cooper JM; Schapira AH: Friedreich's ataxia: coenzyme Q10 and vitamin E therapy.: *Mitochondrion.* 7 Suppl:S127-35. E (2007)

Since the identification of the genetic mutation causing Friedreich's ataxia (FRDA) our understanding of the mechanisms underlying disease pathogenesis have improved markedly. The genetic abnormality results in the deficiency of frataxin, a protein targeted to the mitochondrion. There is extensive evidence that mitochondrial respiratory chain dysfunction, oxidative damage and iron accumulation play significant roles in the disease mechanism. There remains considerable debate as to the normal function of frataxin, but it is likely to be involved in mitochondrial iron handling, antioxidant regulation, and/or iron sulphur centre regulation. Therapeutic avenues for patients with FRDA are beginning to be explored in particular targeting antioxidant protection, enhancement of mitochondrial oxidative phosphorylation, iron chelation and, more recently, increasing FRDA transcription. The use of quinone therapy has been the most extensively studied to date with clear benefits demonstrated using evaluations of both disease biomarkers and clinical symptoms, and this is the topic that will be covered in this review.

A-7340 Hoenjet KM; Dagnelie PC; Delaere KP; Oosterhof GON; Zambon JV; Oosterhof GO: Effect of a Nutritional Supplement Containing Vitamin E, Selenium, Vitamin C and Coenzyme Q10 on Serum PSA in Patients with Hormonally Untreated Carcinoma of the Prostate: A Randomised Placebo-Controlled Study. *Eur Urol.* 47:4:433-40. Ep (2005)

OBJECTIVE: To assess the effect of a nutritional supplement containing vitamin E, selenium, vitamin C and coenzyme Q10 on changes in serum levels of PSA in patients with hormonally untreated carcinoma of the prostate and rising serum PSA levels. **METHODS:** Eighty patients were randomised to receive a daily supplement with either vitamin E, selenium, vitamin C, coenzyme Q10 (intervention group) or placebo over 21 weeks. Serum levels of PSA were assessed at baseline (-2, -1, 0 weeks) and after 6, 13, 19, 20 and 21 weeks. Mean changes in log serum level of PSA, testosterone, dihydrotestosterone, luteinizing hormone and sex hormone binding globulin over 21 weeks between the verum and the placebo group were compared by analysis of covariance. **RESULTS:** Seventy patients completed the study (36 verum; 34 placebo). Compliance was >90% in all patients. In the intervention group, plasma levels of vitamin E, selenium and coenzyme Q10 increased significantly over the 21 weeks study period. No significant differences in serum levels of PSA, testosterone, dihydrotestosterone, luteinizing hormone or sex hormone binding globulin ($p > 0.2$) were observed between the intervention and control group. **CONCLUSION:** Our results indicate that supplementation of a combination of vitamin E, selenium, vitamin C and coenzyme-Q10 does not affect serum level of PSA or hormone levels in patients with hormonally untreated carcinoma of the prostate.

Engelsen J; Nielsen JD; Hansen KFW: Effekten af coenzym Q10 og Ginkgo biloba på warfarindosis hos patienter i længerevarende warfarinbehandling:

Ugeskr Læger: 165:18:1868-1871 (2003)

En randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret undersøgelse af 100 mg coenzym Q10 (Bio-Quinon) eller 100 mg Ginkgo biloba (Bio-Biloba) i 24 patienter i stabil warfarinbehandling. Undersøgelsen viste, at der ikke er klinisk betydende interaktion mellem Q10 og warfarin eller mellem Ginkgo biloba og warfarin.

A-6688 Engelsen J; Nielsen JD; Winther K: Effect of coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-crossover trial.

Thromb Haemost: 87:6:1075-6. (2002)

B-6214 Kaikkonen J: Coenzyme Q10 – Plasma analysis and role as an antioxidant: Kuopio University Publications D. MS 194: (1999) PhD thesis, including the articles A-5565, A-5566, and A-6212.

A-6212 Kaikkonen J; Nyyssönen K; Tomasi A; Iannone A; Tuomainen TP; Porkkala-Sarataho E; Salonen JT: Antioxidative efficacy of parallel and combined supplementation with coenzyme Q10 and d-alpha-tocopherol in mildly hypercholesterolemic subjects: a randomized placebo- controlled clinical study.

Free Radic Res: 33:3:329-40 (2000)

It has been claimed that coenzyme Q10 (Q10) would be an effective plasma antioxidant since it can regenerate plasma vitamin E. To test separate effects and interaction between Q10 and vitamin E in the change of plasma concentrations and in the antioxidative efficiency, we carried out a double- masked, double-blind clinical trial in 40 subjects with mild hypercholesterolemia undergoing statin treatment. Subjects were randomly allocated to parallel groups to receive either Q10 (200 mg daily), d-alpha-tocopherol (700 mg daily), both antioxidants or placebo for 3 months. In addition, we investigated the pharmacokinetics of Q10 in a separate one- week substudy. In the group that received both antioxidants, the increase in plasma Q10 concentration was attenuated. Only vitamin E supplementation increased significantly the oxidation resistance of isolated LDL. Simultaneous Q10 supplementation did not increase this antioxidative effect of vitamin E. Q10 supplementation increased and vitamin E decreased significantly the proportion of ubiquinol of total Q10, an indication of plasma redox status in vivo. The supplementations used did not affect the redox status of plasma ascorbic acid. In conclusion, only vitamin E has antioxidative efficiency at high radical flux ex vivo. Attenuation of the proportion of plasma ubiquinol of total Q10 in the vitamin E group may represent in vivo evidence of the Q10-based regeneration of the tocopheryl radicals. In addition, Q10 might attenuate plasma lipid peroxidation in vivo, since there was an increased proportion of plasma ubiquinol of total Q10.

A-3235 Kuklinski B: Wirkung von Antioxidantien unter klinischen Bedingungen: Vitaminspur: 10:32-35 (1994). Oxidative stress is the disbalance between radical generators and radical scavengers in favour of the for-

mer. The results of four clinical intervention trials confirm the pathogenic significance of oxidative stress in alcohol-toxic liver disease, myocardial infarction, diabetic late syndrome and acute pancreatitis. A distinct improvement of prognosis could be achieved by using adjuvant antioxidant supplementation (vitamins and trace elements).

A-2398 Kuklinski B; Weissenbacher E; Fährnrich A: Coenzyme Q10 and Antioxidants in Acute Myocardial Infarction: Mol Aspects Med: 15s:s143-s147 (1994)

Sixty-one patients admitted with acute myocardial infarction, and a symptom's duration of less than 6 hr were randomized into two groups. Immediately after hospitalization, members of the verum group (n=32) received 500 µg of selenium (as sodium selenite). Thereafter they received a daily dosage of 100 mg Coenzyme Q10 (Bio-Quinone, Pharma Nord, Denmark) and 100 mg selenium (Bio-Selenium in the form of l-selenomethionine) for a period of one year. The control group (n=29) were given matching placebo preparations. The groups were comparable as with respect to age, sex and medical treatment. Biochemical parameters showed a reduced concentration of CPK- and ASAT-level in the verum group during the acute phase (although not statistically significant). None of the patients in the verum group (i.e. on antioxidative treatment) showed prolongation of the frequency corrected QT-interval. In the control group, 40 % revealed a prolongation of the QT-interval by more than 449 msec (p<0.001). There were no significant differences with respect to early complications. During the one-year follow-up period after myocardial infarction, six patients (20 %) from the control group died from re-infarction whereas one patient from the verum group suffered a non-cardiac death.

A 8874 Elshershari H, Ozer S, Ozkutlu S, Ozme S: Potential usefulness of coenzyme Q10 in the treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy in children. Int J Cardiol.:vol 88:1:101-2 (2003)

Open pilot trial with 6 children with dilated cardiomyopathy supplemented with 10 mg/kg BW CoQ10 for up to 16 months. In 5 children fractional shortening and injection fraction was significantly increased.

A-8684 Mancini A; De Marinis L; Littarru GP; Balercia G: An update of Coenzyme Q10 implications in male infertility: biochemical and therapeutic aspects. Biofactors.: 25:1-4:165-74. (2005)

This review is focused upon the role of coenzyme Q(10) in male infertility in the light of a broader issue of oxidative damage and antioxidant defence in sperm cells and seminal plasma. Reactive oxygen species play a key pathogenetic role in male infertility besides having a well-recognized physiological function. The deep involvement of coenzyme Q(10) in mitochondrial bioenergetics and its antioxidant properties are at the basis of its role in seminal fluid. Following the early studies addressing its presence in sperm cells and seminal plasma, the relative distribution of the quinone between these two compartments was studied in infertile men, with special attention to varicocele. The reduction state of CoQ(10) in seminal fluid was also investigated. After the first in vitro experiments CoQ(10) was

administered to a group of idiopathic asthenozoospermic infertile patients. Seminal analysis showed a significant increase of CoQ(10) both in seminal plasma and in sperm cells, together with an improvement in sperm motility. The increased concentration of CoQ(10) in seminal plasma and sperm cells, the improvement of semen kinetic features after treatment, and the evidence of a direct correlation between CoQ(10) concentrations and sperm motility strongly support a cause/effect relationship. From a general point of view, a deeper knowledge of these molecular mechanisms could lead to a new insight into the so-called unexplained infertility.

A-8281 Figuero E; Soory M; Cerero R; Bascones A: Oxidant/antioxidant interactions of nicotine, Coenzyme Q10, Pycnogenol and phytoestrogens in oral periosteal fibroblasts and MG63 osteoblasts.

Steroids.: 71:13-14:1062-72. E (2006)

BACKGROUND: There is a growing awareness that oxidative stress may play a role in periodontal disease. The aim of this investigation was to evaluate potential oxidant/antioxidant interactions of nicotine with antioxidants (Coenzyme Q10 (CoQ), Pycnogenol and phytoestrogens in a cell culture model. METHODS: Duplicate incubations of human periosteal fibroblasts and osteoblasts were performed with ¹⁴C-testosterone as substrate, in the presence or absence of CoQ (20 microg/ml), Pycnogenol (150 microg/ml), and phytoestrogens (10 and 40 microg/ml), alone and in combination with nicotine (250 microg/ml). At the end of a 24-h incubation period, the medium was solvent extracted and testosterone metabolites were separated by thin-layer chromatography and quantified using a radioisotope scanner. RESULTS: The incubations of osteoblasts and periosteal fibroblasts with CoQ, Pycnogenol or phytoestrogens stimulated the synthesis of the physiologically active androgen DHT, while the yields of DHT were significantly reduced in response to nicotine compared to control values (p<0.001 for phytoestrogens). The combination of nicotine with CoQ, Pycnogenol or phytoestrogens increased the yields of DHT compared with incubation with nicotine alone in both cell types. CONCLUSION: This investigation suggests that the catabolic effects of nicotine could be reversed by the addition of antioxidants such as CoQ or Pycnogenol and phytoestrogens.

A-7354 Soongswang J; Sangtawesin C; Durongpisitkul K; Laohaprasitiporn D; Nana A; Punlee K; Kangkagate C: The Effect of Coenzyme Q10 on Idiopathic Chronic Dilated Cardiomyopathy in Children.: Pediatr Cardiol: 26:361-366 (2005)

The objective of this study was to assess the effect of coenzyme Q10 (CoQ10) as supplementation to conventional anti-failure drugs on quality of life and cardiac function in children with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy (DCM).

The study was an open-label prospective study performed in two of the largest pediatric centers in Thailand from August 2000 to June 2003. A total of 15 patients with idiopathic chronic DCM were included, with the median age of 4.4 years (range, 0.6-16.3). Presenting symptoms were congestive heart failure in 12 cases (80%), cardiogenic shock in 2 cases (13.3%), and cardiac arrhythmia in 1 case

(6.7%). Sixty-one percent of patients were in the New York Heart Association functional class 2 (NYHA 2), 31% in NYHA 3, and 8% in NYHA 4. Cardiothoracic ratio from chest x-ray, left ventricular ejection fraction, and left ventricular end diastolic dimension in echocardiogram were 0.62 (range, 0.55-0.78), 30% (range, 20-40), and 5.2 cm (range, 3.8-6.5), respectively. CoQ10 was given at a dosage of 3.1 ± 0.6 mg/kg/day for 9 months as a supplementation to a fixed amount of conventional antifailure drugs throughout the study. At follow-up periods of 1, 3, 6, and 9 months, NYHA functional class was significantly improved, as was CT ratio and QRS duration at 3 and 9 months follow-up with CoQ10 when compared to the baseline and post-discontinuation of CoQ10 at 9 months (range, 4.8-10.8). However, when multiple comparisons were taken into consideration, there was no statistical significant improvement. In addition to the conventional antifailure drugs, CoQ10 may improve NYHA class and CT ratio and shorten ventricular depolarization in children with chronic idiopathic DCM.

A-7129 Balercia G; Mosca F; Mantero F; Boscaro M; Mancini A; Ricciardo-Lamonica G; Littarru G: Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertil Steril*: 81:1:93-8. (2004)

OBJECTIVE: To clarify a potential therapeutic role of coenzyme Q(10) (CoQ(10)) in infertile men with idiopathic asthenozoospermia. **DESIGN:** Open, uncontrolled pilot study. **PATIENT(S):** Infertile men with idiopathic asthenozoospermia. **INTERVENTION(S):** CoQ(10) was administered orally; semen samples were collected at baseline and after 6 months of therapy. **MAIN OUTCOME MEASURE (S):** Semen kinetic parameters, including computer-assisted sperm data and CoQ(10) and phosphatidylcholine levels. **RESULT(S):** CoQ(10) levels increased significantly in seminal plasma and in sperm cells after treatment. Phosphatidylcholine levels also increased. A significant increase was also found in sperm cell motility as confirmed by computer-assisted analysis. A positive dependence (using the Cramer's index of association) was evident among the relative variations, baseline and after treatment, of seminal plasma or intracellular CoQ(10) content and computer-determined kinetic parameters. **CONCLUSION(S):** The exogenous administration of CoQ(10) may play a positive role in the treatment of asthenozoospermia. This is probably the result of its role in mitochondrial bioenergetics and its antioxidant properties.

A-7120 Hodges SJ; Gill K; Walsh T; Rawlinson A et al.: Human gingival crevicular fluid levels of coenzyme Q10.: 3rd Conference of the International Coenzyme Q10 Association: 77-78 (2002) Abstract presented at the 3rd Conference of the International Coenzyme Q10 Association, 22-24 November, London, UK.

A-6898 Horstink MW; van Engelen BG: The effect of coenzyme Q10 therapy in Parkinson disease could be symptomatic.: *Arch Neurol*: 60:8:1170-2 (2003)

A-6887 Lankin VZ; Tikhaze AK; Kukharchuk VV; Kononova GG; Pisarenko OI; Kaminsky AI; Shumakov KB; Belenkov YN: Antioxidants decreases the intensification of low-density lipoprotein in vivo peroxidation during therapy

with statins. *Mol Cell Biochem*: 249:1-2:129-40. (2003)

The oxidative modification of low-density lipoprotein (LDL) is thought to play an important role in atherogenesis. Drugs of beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) family are usually used as a very effective lipid-lowering preparations but they simultaneously block biosynthesis of both cholesterol and ubiquinone Q10 (coenzyme Q), which is an intermediate electron carrier in the mitochondrial respiratory chain. It is known that reduced form of ubiquinone Q10 acts in the human LDL as very effective natural antioxidant. Daily per os administration of HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin to rats for 30 day had no effect on high-energy phosphates (adenosine triphosphate, creatine phosphate) content in liver but decreased a level of these substances in myocardium. We study the Cu²⁺-mediated susceptibility of human LDL to oxidation and the levels of free radical products of LDL lipoperoxidation in LDL particles from patients with atherosclerosis after 3 months treatment with natural antioxidants vitamin E as well as during 6 months administration of HMG-CoA reductase inhibitors such as pravastatin and cerivastatin in monotherapy and in combination with natural antioxidant ubiquinone Q10 or synthetic antioxidant probucol in a double-blind placebo-controlled trials. The 3 months of natural antioxidant vitamin E administration (400 mg daily) to patients did not increase the susceptibility of LDL to oxidation. On the other hand, synthetic antioxidant probucol during long-time period of treatment (3-6 months) in low-dose (250 mg daily) doesn't change the lipid metabolism parameters in the blood of patients but their high antioxidant activity was observed. Really, after oxidation of probucol-contained LDL by C-15 animal lipoxygenase in these particles we identified the electron spin resonance signal of probucol phenoxyl radical that suggests the interaction of LDL-associated probucol with lipid radicals in vivo. We observed that 6 months treatment of patients with pravastatin (40 mg daily) or cerivastatin (0.4 mg daily) was followed by sufficiently accumulation of LDL lipoperoxides in vivo. In contrast, the 6 months therapy with pravastatin in combination with ubiquinone Q10 (60 mg daily) sharply decreased the LDL initial lipoperoxides level whereas during treatment with cerivastatin in combination with probucol (250 mg daily) the LDL lipoperoxides concentration was maintained on an invariable level. Therefore, antioxidants may be very effective in the prevention of atherogenic oxidative modification of LDL during HMG-CoA reductase inhibitors therapy.

A-6848 Lankin VZ; Tikhaze AK: Atherosclerosis as a free radical pathology and antioxidative therapy of this disease.: *Free Radicals, Nitric Oxide and Inflammation*: 218-231 (2003) Full title of source: *Free Radicals, Nitric oxide and inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects*; A Tomasi et al. (eds). IOS Press, 2003

A-6633 Annon: Hungary: Absence of forbidden substances (doping) in a range of Pharma Nord Products: *Hungarian Nat. Inst. for Sports Hygiene*: (2002) The Doping Control laboratory of the Hungarian National Institute of Sports Hygiene

analysed a range of Pharma Nord's products (Bio-Sport, Bio-Calcium+Mg+Si, Bio-Carnitine, Bio-Chromium, Bio-Fiber, Bio-Magnesium, Bio-Quinone 10 mg, Bio-Selenium+Zinc, and Bio-Slim) and found them to be free of any substances on the country's doping list (which is assumed to be equivalent to international lists). The preparations were considered safe when used as directed, and could be recommended to athletes.

A-6622 Lister RE: An open, pilot study to evaluate the potential benefits of coenzyme Q10 combined with Ginkgo biloba extract in fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res*: 30:2:195-9. (2002)

An open, uncontrolled study was undertaken to measure the subjective effects of coenzyme Q10 combined with a Ginkgo biloba extract in volunteer subjects with clinically diagnosed fibromyalgia syndrome. Anecdotal reports from patients with fibromyalgia syndrome have claimed benefits from the use of these supplements. The aim of this study was to determine if these reports could be substantiated in a pilot clinical trial. Patient questioning had determined that poor quality of life was a major factor in the condition and a quality-of-life questionnaire was used to measure potential benefit. Subjects were given oral doses of 200 mg coenzyme Q10 and 200 mg Ginkgo biloba extract daily for 84 days. Quality of life was measured, using the well-validated Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project/World Organization of Family Doctors (COOP/WONCA) questionnaire that measures seven different subjective responses, at 0-, 4-, 8-, and 12-week intervals. The subjects were asked for an overall self-rating at the end of the study. A progressive improvement in the quality-of-life scores was observed over the study period and at the end, the scores showed a significant difference from those at the start. This was matched by an improvement in self-rating with 64% claiming to be better and only 9% claiming to feel worse. Adverse effects were minor. A controlled study is now planned.

A-5617 Hodges S; Hertz N; Lockwood K; Lister R: CoQ10: could it have a role in cancer management?

BioFactors: 9:2-4:365-70 (1999)

Coenzyme Q10 or ubiquinone has been shown to have both anti-cancer and immune system enhancing properties when tested in animals. Preliminary results reported here suggest that it might inhibit tumour associated cytokines. Clinical studies conducted with combination therapies of CoQ10 and other antioxidants are ongoing, but the results are difficult to evaluate owing to the lack of proper control groups and of initial randomisation. Also on the basis of some anti-cancer effects of antioxidants reported in the literature, further animal studies and a proper clinical trial of coenzyme Q10 in cancer patients are needed.

Lunn R; Rawlinson A; Walsh T; Hodges SJ: Coenzyme Q10 is lower in gingival crevicular fluid in periodontitis: Conference Paper, Meeting of Society of Nordic Odontology: 1-6 (1997) Micronutrient concentrations in the periodontal pocket may be important regulators of bacterial growth. A number of the suspected oral pathogens have an absolute requirement for vitamin K, while more benign

forms use coenzyme Q10 (Co-Q). There is very little information on gingival crevicular fluid (GCF) levels of micronutrients; indeed, Co-Q has not been measured in this fluid before this study. We collected GCF using Periapaper strips from one diseased site and one healthy site in each of nine patients attending periodontology clinics (age range 27-51, pocket depth 5.9 ± 0.3 and 1.5 ± 0.17 (mean $\pm$ sem) for the diseased and healthy sites respectively). The samples were extracted into ethanol and reduced to dryness under a stream of O₂ free nitrogen into a water bath at 50 degrees C. The residues were reconstituted in ethanol before being subjected to HPLC purification, coupled to electrochemical detection. Co-Q levels were quantified against authentic external standard material, and the concentration of Co-Q determined from GCF volumes. The concentration of Co-Q from the diseased site was found to be 4.5 ± 3.0 microg/ml and from the healthy site 44.8 ± 21.2 microgram/ml (mean $\pm$ sem). The recovery of Co-Q was 71.5 ± 4.8 %. There was a significant difference in Co-Q concentration between the two ones ($p=0.0078$). We conclude that, if Co-Q is required to maintain a healthy microflora ecological in the periodontal pocket, then this state may be compromised in periodontal disease. Supplementation with different oral doses of Co-Q10 were found to increase GCF levels in proportion to dosage. From our limited study, it would appear that a 30 mg oral dose contributes maximally to GCF levels at about two hours after supplementation. Increasing the dose of Co-Q10 raises the levels in the periodontal pocket for longer. (Conference paper read at the Meeting of the Society of Nordic Odontology held in Reykjavik, Iceland, 21-23 August 1997.)

A-3442 Lewin A; Lavon H; Reubinoff B; Abramov Y; Safran A; Shemesh A; Friedler S; Schenker JG: The effect of CoQ10 on sperm viability in vitro and on hamster egg penetration assay:

Journal of Assisted Reproduction and Genetics: 12:3:31S (1995)

Coenzyme Q10 has some major functions in the human cells. These comprise reduction of free radicals and prevention of cell membrane damage, participation in growth and secretion control of the cell, and control of calcium exchange and intracellular pH through Na/H exchange. However, the main role of Q10 is transport of electrons and protons in the process of energy production, through ATP synthesis in the mitochondrial membrane. It is therefore obvious that the whole process of energy production in the cell depends on the availability of Q10. In the sperm cells, the majority of Q10 is concentrated in the midpiece mitochondria, so that the energy for sperm movement and all other energy-dependent processes in the sperm cell also depend on Q10 availability. In an ongoing study, sperm from fertile and sub-fertile men are evaluated for their viability in vitro and their penetration capacity into zona free hamster eggs after incubation with various concentrations of Q10 for 24 hours. The effect of Q10 in vitro on the above parameters and its correlation to fertility will be discussed.

A-3433 Yokoyama H; Lingle DM; Crestanello JA; Kamelgard J; Kott BR; Momeni R; Millili J; Mortensen SA; Whitman GJ: Coenzyme Q10 protects coronary endothelial function from

ischemia reperfusion injury via an antioxidant effect: Surgery: 120:189-196 (1996)

BACKGROUND. Cardiac ischemia reperfusion (I/R) injury causes coronary vascular dysfunction. Coenzyme Q10 (CoQ), which preserves cardiac mechanical function after I/R, has been recognized as a free radical scavenger. We hypothesized that CoQ protects coronary vascular reactivity after I/R via an antioxidant mechanism. **METHODS.** Rats were pretreated with either CoQ (20 mg/kg intramuscular and 10 mg/kg intraperitoneal [CoQ group]) or a vehicle (Control) before the experiment. Isolated perfused rat hearts were subjected to 25 minutes of global normothermic ischemia and 40 minutes of reperfusion. The reperfusion-induced oxidative burst was directly assessed by lucigenin enhanced chemiluminescence. Coronary flow was measured at equilibration and after reperfusion with or without bradykinin, an endothelium-dependent vasodilator, and sodium nitroprusside (SNP), an endothelium-independent vasodilator. The effect of intracoronary infusion of hydrogen peroxide (H₂O₂ 0.1 micro mol/gm body weight given over 5 minutes), simulating the free radical burst after I/R, also was evaluated. **RESULTS.** I/R decreased the bradykinin-induced change in coronary flow ($-5\% \pm 4\%$ versus $26\% \pm 3\%$ at equilibration; $p < 0.05$) and the SNP-induced change ($+20\% \pm 6\%$ versus $+56\% \pm 5\%$ at equilibration; $p < 0.05$). The coronary vasculature after H₂O₂ infusion revealed similar loss in vasodilatory responsiveness ($+4\% \pm 4\%$ in response to bradykinin, $+35\% \pm 8\%$ in response to SNP; $p < 0.05$ versus equilibration). Pretreatment with CoQ improved BK-induced vasorelaxation after I/R ($+12\% \pm 2\%$; $p < 0.05$ versus control I/R) or H₂O₂ infusion ($18\% \pm 4\%$; $p < 0.05$ versus control I/R) but failed to improve SNP induced vasorelaxation. The CoQ pretreatment decreased the I/R-induced maximal free radical burst ($9.3 \pm 0.8 \times 10^3$ to the third power cpm versus $11.5 \pm 1.1 \times 10^3$ to the third power cpm; $p < 0.05$) during the early period of reperfusion. **CONCLUSION.** Endothelium-dependent vasorelaxation is more sensitive than endothelium independent relaxation to I/R injury. Via a direct antioxidant effect, CoQ preserved endothelium-dependent vasorelaxation by improving tolerance to I/R injury.

A-3203 Crestanello JA; Kamelgard J; Lingle DM; Mortensen SA; Rhode M; Whitman GJ: Elucidation of a tripartite mechanism underlying the improvement in cardiac tolerance to ischemia by coenzyme Q10 pretreatment. J Thorac Cardiovasc Surg: 111:2:443-50 (1996) Coenzyme Q10, which is involved in mitochondrial adenosine triphosphate production, is also a powerful antioxidant. We hypothesize that coenzyme Q10 pretreatment protects myocardium from ischemia reperfusion injury both by its ability to increase aerobic energy production and by protecting creatine kinase from oxidative inactivation during reperfusion. Isolated hearts (six per group) from rats pretreated with either coenzyme Q10, 20 mg/kg intramuscularly and 10 mg/kg intraperitoneally (treatment) or vehicle only (control) 24 and 2 hours before the experiment were subjected to 15 minutes of equilibration, 25 minutes of ischemia, and 40 minutes of reperfusion. Developed pressure, contractility, compliance, myocardial oxygen consumption, and myocardial aerobic efficiency were measured.

Phosphorus 31 nuclear magnetic resonance (31P-NMR) spectroscopy was used to determine adenosine triphosphate and phosphocreatine concentrations as a percentage of a methylene diphosphonic acid standard. Hearts were assayed for myocardial coenzyme Q10 and myocardial creatine kinase activity at end equilibration and at reperfusion. Treated hearts showed higher myocardial coenzyme Q10 levels (133 ± 5 micrograms/gm ventricle versus 117 ± 4 micrograms/gm ventricle, $p < 0.05$). Developed pressure at end reperfusion was $62\% \pm 2\%$ of equilibration in treatment group versus $37\% \pm 2\%$ in control group, $p < 0.005$. Preischemic myocardial aerobic efficiency was preserved during reperfusion in treatment group (0.84 ± 0.08 mm Hg/(microliter O₂/min/gm ventricle) vs 1.00 ± 0.08 mm Hg/(microliter O₂/min/gm ventricle) at equilibration, $p =$ not significant), whereas in the control group it fell to 0.62 ± 0.07 mm Hg/(microliter O₂/min/gm ventricle, $p < 0.05$ vs equilibration and vs the treatment group at reperfusion. Treated hearts showed higher adenosine triphosphate and phosphocreatine levels during both equilibration (adenosine triphosphate $49\% \pm 2\%$ for the treatment group vs $33\% \pm 3\%$ in the control group, $p < 0.005$; phosphocreatine $49\% \pm 3\%$ in the treatment group vs $35\% \pm 3\%$ in the control group, $p < 0.005$) and reperfusion (adenosine triphosphate $18\% \pm 3\%$ in the treatment group vs $11\% \pm 2\%$ in the control group, CTRL $p < 0.05$; phosphocreatine $45\% \pm 2\%$ in the treatment group vs $23\% \pm 3\%$ in the control group, $p < 0.005$). Creatine kinase activity in treated hearts at end reperfusion was $74\% \pm 3\%$ of equilibration activity vs $65\% \pm 2\%$ in the control group, $p < 0.05$). Coenzyme Q10 pretreatment improves myocardial function after ischemia and reperfusion. This results from a tripartite effect: (1) higher concentration of adenosine triphosphate and phosphocreatine, initially and during reperfusion, (2) improved myocardial aerobic efficiency during reperfusion, and (3) protection of creatine kinase from oxidative inactivation during reperfusion.

A-3139 Alho HE: The relation of plasma and CSF antioxidants: Meeting abstract: 1 (1994) Abstract of a paper presented at the 77th Biennial Scientific Meeting of the International Society for Free Radical Research in Sydney, Australia, November 6-10, 1994. The relation between the levels of plasma and cerebrospinal fluid (CSF) antioxidants is not well understood. Compared to plasma normal CSF has a low total peroxyl radical trapping parameter (TRAP), uric acid, vitamin-E and ubiquinone (Q-10) but high ascorbic acid content. We studied the effects of oral supplementation of vitamin-C (ASC) and Q-10 on CSF and plasma TRAP and its component concentration in healthy subjects. ASC and Q-10 were administered 500-1000mg and 100-300mg for four weeks respectively. After two weeks of supplementation in plasma both ASC and Q-10 increased significantly (with high dose: ASC from 51 ± 5 to 75 ± 5.5 μ M and Q-10 from 0.6 ± 0.2 to 2.5 ± 0.4 μ M) while the TRAP value remained unchanged. In CSF only ASC increased (from 197 ± 10 to 252 ± 16 μ M) but the Q-10 and TRAP remained unchanged. It is possible that while plasma ubiquinone is mainly bound to LDL it does not pass blood brain barrier and oral supplementation has no effects on human CSF Q-10 content.

A-3086 Nylander M; Weiner J; Ruokonen I; Laakso J: Plasma levels of Coenzyme Q10 before and after supplementation: a bioavailability study:

Coenzyme Q: 3:1:25-32 (1996)

A group of 146 Swedish adults, average age 60 (range 21-98), were supplemented orally with 60 mg CoQ10 daily for 10 days. On the first and last day of the study, blood samples were taken before breakfast. The test group stayed in the same hotel and ate two vegetarian meals per day. A subgroup of 36 subjects had been vegetarian for long time. Before suppl., a statistically significant (s.s. correlation was found between the plasma levels of CoQ10 and total cholesterol ($p < 0.001$). There was also significant positive correlation between age and CoQ10 ($p < 0.005$) and between age and total cholesterol ($p < 0.05$). The vegetarians had s.s. lower ($p < 0.001$) levels of total cholesterol (5.7 mmol/l) as compared to non-vegetarians (6.8 mmol/l). There was no significant difference in CoQ10 levels between vegetarians and non-vegetarians before supplementation. Average levels of CoQ10 in plasma increased significantly from 1.12 micro mol/l (Std. dev. 0.40, Range 0.51-2.54) to 1.88 micro mol/l (Std. dev. 0.65, Range 0.76-3.71) after suppl. The relationship between the available variables was further studied in a multivariate analysis with the difference in CoQ10 plasma levels before and after suppl. as dependent variable and sex, age, vegetarianism, CoQ10 levels before suppl. and total cholesterol before suppl. as the independent variables. This analysis showed a positive and significant effect of total cholesterol before suppl. ($p < 0.05$) and a positive significant effect of vegetarianism ($p < 0.05$). The effect of sex was not statistically significant ($p = 0.15$). There was no effect of age. The strongest response to supplementation was shown by the subjects with lower basal levels. There was a s.s. correlation between levels of CoQ10 and total cholesterol also after the suppl. time ($p < 0.001$).

A-3040 Lockwood K; Moesgaard S; Hanioka T; Folkers K: ANICA – Adjuvant Nutritional Intervention in Cancer: Current Status (poster): Poster, 9th Intl. Symp. Biomed. & Clin. Aspects on CoQ10: 1-9 (1996)

Poster presented at the 9th International Symposium on Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10 in Ancona, Italy, May 16-19, 1996.

A-2993 Lewin A: The effect of coenzyme Q10 on sperm motility: 9th Intl. Symp. Biomed. and Clin. Aspects of Coenzyme Q: 9:47 (1996) Coenzyme Q10 (CoQ10) has some major functions in the human cells. These comprise reduction of free radicals, participation in growth and secretion control of the cell, and control of calcium exchange and intracellular pH. However, the main role of CoQ10 is transport of electrons and protons in the mitochondrial membrane. For this, CoQ10 has specific ligation sites to various dehydrogenases, such as NADH- and Succinate-, from which it collects electrons for the oxydative process. By transport of protons, it creates an electrochemical gradient across mitochondrial membranes, so allowing the production of ATP. It is therefore obvious that the whole process of energy production in the cell depends on the availability of CoQ10. In sperm cells, the majority of Q10 is concentrated in the midpiece mitochondria, so that the energy for sperm movement and all other

energy-dependent processes in the sperm cell also dependent on Coenzyme Q10 availability. In the present study, sperm samples from infertile couples were evaluated for motility before and after incubation with various CoQ10 concentrations. CoQ10 powder was dissolved in Dimethyl-

Sulphoxide (DMSO) and added to HAM'S-F10 culture medium to reach final concentration of 5 micromol/L and 50 micromol/L CoQ10. After motility evaluation, the sperm samples were divided in 4 parts and incubated for 24 hours in HAM's solution alone, in HAM's solution with the various concentrations of CoQ10, or in HAM's solution with DMSO alone. While no difference in motility was observed in the samples with normal motility, an increase in motility was observed in the sperm from asthenospermic men. Further studies in vivo are needed to establish the role of CoQ10 supplementation on sperm motility and fertilizing capacity.

A-2987 Serebruany VL; Ordonez JV; Herzog WR; Rohde M; Mortensen SA; Folkers K; Gurbel PA: Dietary CoQ10 supplementation alters platelet size and inhibits human vitronectin (CD51/CD61) receptor expression: 9th Intl. Symp. Biomed. and Clin. Aspects of Coenzyme Q: 9:37 (1996)

Healthy volunteers received 100 mg CoQ10/day for 20 days. Receptor expression and antibodies were measured. Total serum Q10 increased significantly. Significant inhibition of vitronectin receptor expression was observed in addition to a reduction of platelet size. These findings may not fully be explained by the known antioxidant and bioenergetic properties of CoQ10. The observed changes may contribute to the clinical benefits in patients with cardiovascular diseases. (see also document A-3772)

A-2649 Alleve R; Tomasetti M; Littarru GP; Folkers K; Curatola G; Battino M: The roles of coenzyme Q10 and vitamin E on the peroxidation of human low-density lipoprotein subfractions.: Proc Natl Acad Sci U S A: 92:20:9388-91 (1995)

The aim of our study was to investigate the relationships between the levels of coenzyme Q10 (CoQ10) and vitamin E and the levels of hydroperoxide in three subfractions of low-density lipoproteins (LDL) that were isolated from healthy donors. LDL3, the densest of the three subfractions, has shown statistically significant lower levels of CoQ10 and vitamin E, which were associated with higher hydroperoxide levels when compared with the lighter counterparts. After CoQ10 supplementation (Bio-Quinone, Pharma Nord, Denmark), all three LDL subfractions had significantly increased CoQ10 levels. In particular, LDL3 showed the highest CoQ10 increase when compared with LDL1 and LDL2 and was associated with a significant decrease in hydroperoxide level. These results support the hypothesis that the CoQ10 endowment in subfractions of LDL affects their oxidizability, and they have important implications for the treatment of disease.

A-2614 Mizuno M; Quistorff B; Theorell H; Theorell M et al.: Effects of Peroral Ingestion of Coenzyme Q10 on 31p-MRS detected Skeletal Muscle Energy Metabolism in Post-Polio In.:

3. Sci. Meet., Eur. Soc. Magn. Res. Med. Biol.: (1995)

Abstract presented at the 12. annual meeting; European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, Nice, France, Aug. 19. – 25., 1995. Coenzyme Q10 supplementation has demonstrated an improvement of oxidative energy metabolism, i.e. a decreased Pi/PCr ratio at rest and during exercise, in mitochondrial myopathies. The study evaluated the possibility of the same effect in post-polio patients and healthy controls. 5 subjects were supplemented for six months with 90 mg CoQ10/day. The post-polio subjects showed a progressive decrease in resting Pi/PCr, less pronounced end-exercise intra-muscular acidosis and faster resynthesis of PCr during recovery.

A-2589 Lockwood K; Moesgaard S; Yamamoto T; Folkers K: Progress on therapy of breast cancer with vitamin Q10 and the regression of metastases.: Biochem Biophys Res Commun: 212:1:172-7 (1995)

Over 35 years, data and knowledge have internationally evolved from biochemical, biomedical and clinical research on vitamin Q10 (coenzyme Q10; CoQ10) and cancer, which led in 1993 to overt complete regression of the tumors in two cases of breast cancer. Continuing this research, three additional breast cancer patients also underwent a conventional protocol of therapy which included a daily oral dosage of 390 mg of vitamin Q10 (Bio-Quinone of Pharma Nord) during the complete trials over 3-5 years. The numerous metastases in the liver of a 44-year-old patient "disappeared," and no signs of metastases were found elsewhere. A 49-year-old patient, on a dosage of 390 mg of vitamin Q10, revealed no signs of tumor in the pleural cavity after six months, and her condition was excellent. A 75-year-old patient with carcinoma in one breast, after lumpectomy and 390 mg of CoQ10, showed no cancer in the tumor bed or metastases. Control blood levels of CoQ10 of 0.83-0.97 and of 0.62 micrograms/ml increased to 3.34-3.64 and to 3.77 micrograms/ml, respectively, on therapy with CoQ10 for patients A-MRH and EEL.

A-2414 Folkers K; Moesgaard S; Morita M: A One Year Bioavailability Study of Coenzyme Q10 with 3 Months Withdrawal Period: Mol Aspects Med: 15s: s281-s285 (1994)

Twenty-one healthy subjects received oral Coenzyme Q10 supplementation in soft capsules of 30 mg t.i.d. for 9 months (Bio-Quinone, Pharma Nord, Denmark), followed by a withdrawal period of 3 months. Blood samples were taken before start of supplementation, after 3 and 9 months of supplementation, and finally after 3 months withdrawal. Average blood Coenzyme Q10 concentration increased from about 1 mg/l before supplementation to about 2 mg/l after 3 and 9 months of supplementation, and returned to the pretreatment level after withdrawal. The rise of Coenzyme Q10 concentration was statistically significant ($p < 0.001$, t-test).

A-2413 Weis M; Mortensen SA; Rassing MR; Møller-Sonnergaard J; Poulsen G; Rasmussen SN: Bioavailability of Four Oral Coenzyme Q10 Formulations in Healthy Volunteers: Mol Aspects Med: 15s:s273-s280 (1994)

The bioavailability of four different Coenzyme Q10 (CoQ) formulations was compared in ten healthy volunteers in a four-way randomised cross-over trial. The included formulations

were: A hard gelatine capsule containing 100 mg of CoQ with 400 mg of Emcompress(R). Three soft gelatine capsules containing: 100 mg of CoQ with 400 mg of soy bean oil (Bio-Quinone(R)); 100 mg of CoQ with 20 mg of polysorbate 80, 100 mg of lecithin and 280 mg of soy bean oil; and 100 mg of CoQ with 20 mg of polysorbate 80 and 380 mg of soy bean oil, respectively. The result suggests that the soy bean oil suspension of CoQ (Bio-Quinone(R)) has the highest bioavailability. A difference in the basic AUC and AUC after p.o. administration of CoQ was observed with respect to sex. A characteristic two-peak pattern was observed at the concentration vs. time profile.

A-2408 Lockwood K; Moesgaard S; Hanioka T; Folkers K: Apparent Partial Remission of Breast Cancer in 'High Risk' Patients Supplemented with Nutritional Antioxidants, Essential Fatty Acids and Coenzyme Q10. *Mol Aspects Med*: 15s: s231-s240 (1994)

Thirty-two typical patients with breast cancer, aged 32-81 years and classified 'high risk' because if tumor spread to the lymph nodes in the axilla, were studied for 18 months following an Adjuvant Nutritional Intervention in Cancer protocol (ANICA protocol). The nutritional protocol was added to the surgical and therapeutic treatment of breast cancer, as required by regulations in Denmark. The added treatment was a combination of nutritional antioxidants (Vitamin C: 2850 mg, Vitamin E: 2500 iu, β -carotene 32.5 iu, selenium 387 μ g plus secondary vitamins and minerals), essential fatty acids (1.2 g gamma linolenic acid and 3.5 g n-3 fatty acids) and Coenzyme Q10 (90 mg per day). (All nutritional preparations supplied by Pharma Nord, Denmark) The ANICA protocol is based on the concept of testing the synergistic effect of those categories of nutritional supplements, including vitamin Q10, previously having shown deficiency and/or therapeutic value as single elements in diverse forms of cancer, as cancer may be synergistically related to diverse biochemical dysfunctions and vitamin deficiencies. Biochemical markers, clinical condition, tumor spread, quality of life parameters and survival were followed during the trial. Compliance was excellent. The main observations were: (1) none of the patients died during the study period. (the expected number was four.) (2) none of the patients showed signs of further distant metastases. (3) quality of life was improved (no weight loss, reduced use of pain killers). (4) six patients showed apparent partial remission.

A-2393 Weber C; Jakobsen TS; Mortensen SA; Paulsen G; Hølmer G: Effect of Dietary Coenzyme Q10 as an Antioxidant in Human Plasma: *Mol Aspects Med*: 15s:s97-s102 (1994) A human study including 22 volunteers was conducted to investigate the antioxidative effect in blood of dietary Coenzyme Q10 supplementation (Bio-Quinone, Pharma Nord, Denmark). The levels of a-tocopherol, ascorbic acid, lipid peroxidation (measured as TBARS) and the redox status of CoQ10 (reduced CoQ10/total CoQ10) were measured in plasma as markers for the antioxidative status once a week during the study period. To introduce an increased oxidative stress, a fish oil supplementation was given. The levels of a-tocopherol and ascorbic acid and the redox status did not change upon CoQ10 supplementation, while the level of TBARS decreased. The decrease in TBARS

might be ascribed to an antioxidative effect of the supplied CoQ10. The constant redox level of CoQ10 during the CoQ10 supplementation shows that the exogenous CoQ10 is reduced during absorption and subsequent incorporation into lipoproteins, which is a prerequisite for its antioxidative function. The fish oil supplementation resulted in a higher TBARS level and a lower a-tocopherol level, but the redox level of CoQ10 was unchanged. In conclusion, the CoQ10 supplementation resulted in a higher plasma level of reduced CoQ10 and a lower TBARS level, but sparing of other plasma antioxidants (i.e. ascorbic acid and a-tocopherol) was not observed.

A-1850 Lockwood K; Moesgaard S; Folkers K: Partial and complete regression of breast cancer in patients in relation to dosage of coenzyme Q10:

Biochem Biophys Res Commun: 199:3:1504-8 (1994)

Relationships of nutrition and vitamin to the genesis and prevention of cancer are increasingly evident. In a clinical protocol, 32 patients having "high-risk" breast cancer were treated with antioxidants, fatty acids, and 90 mg of CoQ10. Six of the 32 patients showed partial tumor regression. In one of these 6 cases, the dosage of CoQ10 was increased to 390 mg. In one month, the tumor was no longer palpable and in another month, mammography confirmed the absence of the tumor. Encouraged, another case having verified breast tumor, after nonradical surgery and with verified residual tumor in the tumor bed was treated with 300 mg CoQ10. After 3 months, this patient was in excellent clinical condition and there was no residual tumor tissue. The bioenergetic activity of CoQ10, expressed as hematological or immunological activity, may be the dominant but not the sole molecular mechanism causing the regression of breast cancer.

A-1510 Mortensen SA: Perspectives on Therapy of Cardiovascular Diseases with Co Q10.: *Clin Investig*: 71:S116-23 (1993)

A defective myocardial energy supply - due to lack of substrates and/or essential cofactors and a poor utilization efficiency of oxygen - may be a common final pathway in the progression of myocardial diseases of various etiologies. The vitamin-like, essential substance Coenzyme Q10 (CoQ10) has a key role in the oxidative phosphorylation. A biochemical rationale for using CoQ10 as a therapy in heart disease was been established years ago by Folkers and associates; however, this has been further strengthened by investigations of viable myocardial tissue from the author's series of 45 patients with various cardiomyopathies. Myocardial tissue levels of CoQ10 determined by HPLC were found significantly lower in groups with more advanced heart failure (NYHA classes III and IV) compared with those patients in the milder stages of heart failure. Furthermore, the tissue CoQ10 deficiency was significantly restored by oral therapy, 100 mg CoQ10 daily (dissolved in soy-bean oil and administered in soft gelatine capsules). In a series of 40 patients with heart failure of various origin at Rigshospitalet nearly two thirds revealed clinical improvement, most pronounced in patients with dilated cardiomyopathy. Double-blind placebo-controlled trials have definitely confirmed that coenzyme Q10 has a place as adjunctive treatment in heart failure with beneficial effects

on the clinical outcome, the patients' physical activity, and their quality of life. The positive results have been above and beyond the clinical status obtained from treatment with traditional principles - including angiotensin-converting enzyme inhibitors.

A-1302 Nylander M: Kliniska effekter på parodontalt status efter kostsupplementering med ubiquinon, coensym Q10: *Biomed*: 4:6-11 (1991) Six people with varying degree of periodontitis were given a daily oral supplement of 30-100 mg of ubiquinone (Bio-Quinone, Pharma Nord) for 6-12 weeks. The results indicate that ubiquinone can attenuate the degree of bleeding tendency and/or inflammation of the gingiva in individuals showing periodontitis. Time needed of supplementation for therapeutic effect varied individually.

A-1016 Kuklinski B; Pietschmann A: Oxidativer Stress und Altern: *Z Geriatrie*: 4:224-246 (1991)

Review: Oxidative stress and the aging process. A description of the involvement of oxidative stress during aging. Antioxidants and their specific effects are presented. Epidemiological investigations in Germany revealed an undersupply with nutritional anti-oxidants. The highest deficit could be found in selenium, an essential trace element for radical scavenger enzymes. This may lead to a deficiency in vitamin E. Oxidative stress activates the cascade of arachidonic acid, as well as inducing inflow of intracellular calcium. These changes on a subcellular level, contribute to immunodisturbances and enhancement of cancer- and atherogenesis.

7.2 Referências selecionadas

A-1217 Lückner PW, Wetzelsberger N, Hennings G, Rehn D: Pharmacokinetics of coenzyme ubiquinone in healthy volunteers; *Biomed. and clin. aspects of coQ10* 1984 4, pp. 143-151

A-1304 Tomono Y, Hasegawa J, Seki T, Motegi K et al.: Pharmacokinetic study of deuterium-labelled coenzyme Q10 in man; *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986 24, no. 10, pp. 536-41

A-1338 Lenaz G, Fato R, Castelluccio C, Castelli GP et al.: Coenzyme Q saturation kinetics of mitochondrial enzymes: theory, experimental aspects and biomedical implications; *Biomed. and clin. aspects of coQ10* 1991 6, pp. 11-18

A-1348 Packer L, Kagan V, Serbinova E: Participation of ubiquinones in membrane antioxidant: direct radical scavenging or tocoopherol recycling?; *Biomed. and clin. aspects of Q10* 1991 6, pp. 115-124

A-1395 Yamabe H, Fukuzaki H: The beneficial effect of coQ10 on the impaired aerobic function in middle aged women without organic disease; *Biomed. and clin. aspects of Q10* 1991 6, pp. 535-540

A-1433 Kalen A, Appelkvist EL, Dallner G: Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues.; *Lipids* 1989 24, no. 7, pp. 579-84

- A-1505 Karlsson J, Diamant B, Theorell H, Folkers K:** Ubiquinone and Alpha-Tocopherol in Plasma; Means of Translocation or Depot.; Clin investig 1993 71, pp. S84-91
- A-1510 Mortensen SA:** Perspectives on Therapy of Cardiovascular Diseases with Co Q10.; Clin Investig 1993 71, pp. S116-23
- A-1512 Lampertico M, Comis S:** Italian Multicenter Study on the Efficacy and Safety of CoQ10 as Adjuvant Therapy in Heart Failure.; Clin Investig 1993 71, pp. S129-33
- A-1515 Jameson S:** Statistical Data Support Prediction of Death within Six Months on Low Levels of Coenzyme Q10 and Other Entities.; Clin Investig 1993 71, pp. S137-9
- A-1852 Folkers K:** Critique of 30 years of research on hematopoietic and immunological activities of CoQ10 and potentiality for ...; Med Chem Res 1992 2, pp. 48-60
- A-1864 Glavind L, Moe D, Klausen B, Diamant B:** Effekt af ubiquinon (coenzyme Q10) på marginal parodontitis; Tandlægebladet 1994 98, no. 6, pp. 287-292
- A-1929 McRee JT, Morita M, Folkers K:** Reduction of microflora in periodontal disease by therapy with coenzyme q10 and vitamin B6; 8th. Int. Symp. Biomed. and Clin. Aspects of CoQ 1993, pp. 40
- A-1955 Kontush A, Hubner C, Finckh B, Kohlschutter A et al.:** Supplementation with ubiquinol-10 protects low density lipoprotein against lipid peroxidation more efficiently than...; 8th. Int. Symp. Biomed. and Clin. Aspects of CoQ 1993, pp. 68
- A-2215 Mohr D, Bowry VW, Stocker R:** Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins; Biochim Biophys Acta 1992 1126 247-54
- A-2402 Romagnoli A, Oradei A, Destito C, Iacocagni A et al.:** Protective Role IN VIVO of Coenzyme Q10 during Reperfusion of Ischemic Limbs; Mol Aspects Med 1994 15s, pp. s177-s185
- A-2403 Bargossi AM, Grossi G, Fiorella PL, Gaddi A et al.:** Exogenous CoQ10 Supplementation Prevents Plasma Ubiquinone Reduction Induced by HMG-CoA Reductase Inhibitors; Mol Aspects Med 1994 15s, pp. s187-s193
- A-2409 Hanioka T, Tanaka M, Ojima M, Shizukuishi S:** Effect of Topical Application of Coenzyme Q10 on Adult Periodontitis; Mol Aspects Med 1994 15s, pp. s241-s248
- A-2414 Folkers K, Moesgaard S, Morita M:** A One Year Bioavailability Study of Coenzyme Q10 with 3 Months Withdrawal Period; Mol Aspects Med 1994 15s, pp. s281-s285
- A-2415 Baggio E, Gandini R, Plancher AC, Passeri M et al.:** Italian Multicenter Study on the Safety and Efficacy of Coenzyme Q10 as Adjunctive Therapy in Heart Failure; Mol Aspects Med 1994 15s, pp. s287-s294
- A-2496 Spigset O:** Reduced effect of warfarin caused by ubidecarenone: letter;; Lancet 1994 344, no. 8933, pp. 1372-3
- A-2632 Mancini A, De Marinis L, Oradei A, Littarru GP et al.:** Coenzyme Q10 concentrations in normal and pathological human seminal fluid.; J Androl 1994 15, no. 6, pp. 591-4
- A-2849 Chello M, Mastroberto P, Romano R, Bevacqua E et al.:** Protection by coenzyme Q10 from myocardial reperfusion injury during coronary artery bypass grafting.; Ann Thorac Surg 1994 58, no. 5, pp. 1427-32
- A-2891 Okamoto T, Fukui K, Nakamoto M, Kishi T et al.:** Serum levels of coenzyme Q10 and lipids in patients during total parenteral nutrition.; J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1986 32, no. 1, pp. 1-12
- A-2971 Stocker R:** Inhibition of radical initiated LDL oxidation by ubiquinol 10. A protective role for CoQ in atherogenesis?; 9th Intl. Symp. Biomed. and Clin. Aspects of Coenzyme Q 1996 9, pp. 16-17
- A-3882 Thomas SR, Neuzil J, Stocker R:** Cosupplementation with coenzyme Q prevents the prooxidant effect of alpha-tocopherol and increases the resistance of L; Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996 16, no. 5, pp. 687-96
- A-4192 Soja AM, Mortensen SA:** Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials; Molec Aspects Med 1997 18, no. Suppl, pp. s159-s168
- A-4198 Lewin A, Lavon H:** The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function; Molec Aspects Med 1997 18, no. Suppl, pp. s213-s219
- A-4252 Lunn R, Rawlinson A, Walsh T, Hodges SJ:** Coenzyme Q10 is lower in gingival cervical fluid in periodontitis; Conference Paper, Meeting of Society of Nordic Odontology 1997, pp. 1-6
- A-4524 Iwamoto Y, Watanabe T, Okamoto H, Folkers K et al.:** Clinical effect of coenzyme Q10 on periodontal disease; Biomed. and Clin. Aspects of Coenzyme Q 1981 3, pp. 109-119
- A-4748 Nakamura R, Littarru GP, Folkers K, Wilkinson EG:** Study of CoQ10 enzymes in gingiva from patients with periodontal disease and evidence for a deficiency of Q10; Proc Natl Acad Sci U S A 1974 71, no. 4, pp. 1456-60
- A-4883 Munkholm H, Hansen HT, Rasmussen K:** Invasive double-blinded placebo-controlled investigation of treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10; Boston: 1st Conf. of the Intl. Coenzyme Q10 Assn. 1998 67
- A-5776 Barbieri B, Lund B, Lundstrom B, Scaglione F:** Coenzyme Q10 administration increases antibody titer in hepatitis B vaccinated volunteers--a single blind placebo-controlled study; Biofactors 1999 9, no. 2-4, pp. 351-7
- A-5821 Overvad K, Diamant B, Mortensen SA, Stender S et al.:** Coenzyme Q10 in health and disease [Review]; Eur J Clin Nutr 1999 53, pp. 764-70
- A-5918 Denny N, Chapple I, Matthews JB:** Antioxidant and anti-inflammatory effects of Coenzyme Q10: a preliminary study; Journal of Dental Research 1999 78, no. 2, pp. 543
- A-6212 Kaikkonen J, Nyyssönen K, Tomasi A, Iannone A, et al.:** Antioxidative efficacy of parallel and combined supplementation with coenzyme Q10 and d-alpha-tocopherol...; Free Radic Res 2000 33 329-40
- A-6278 Gille G, Hung S-T, Janetzky B, Rausch W-D:** Neuroprotective effects of a novel Q10 preparation on the dopaminergic system in vitro; Frankfurt: 2nd Conf. Intl. CoQ10 Assn. 2000, pp. 51-52
- A-6286 Blatt T, Stab F, Schreiner V, Wittern K-P:** CoQ10, an effective endogenous antioxidant and energizer in human skin; Frankfurt: 2nd Conf. Intl. CoQ10 Assn. 2000, pp. 67
- A-6343 Zita C, Mortensen SA, Sindberg CD, Hunter DA et al.:** Coenzyme Q10 concentrations in serum of healthy men ingesting Bio-Quinone 30 mg Q10 or Myoquinon 100 mg Q10...; Frankfurt: 2nd Conf. Intl. CoQ10 Assn. 2000, pp. 186
- A-6344 Mosca F, Balercia G, Mantero F, Littarru GP et al.:** Effects of coenzyme Q10 supplementation on some biochemical parameters and on sperm motility in a group of...; Frankfurt: 2nd Conf. Intl. CoQ10 Assn. 2000, pp. 187
- A-6617 Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC et al.:** Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive.; Cephalalgia 2002 22, no. 2, pp. 137-41.
- A-6714 Shults CW, Oakes D, Kiebertz K, Beal MF, et al.** Effects of coenzyme q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. Arch Neurol 2002 59 10 1541-50.
- A-6799 Engelsen J, Nielsen JD, Hansen KFW:** Effekten af coenzym Q10 og Ginkgo biloba hos patienter i l; Ugeskr L 2003 165 18 1868-1871
- A-7059 Turunen M, Olsson J, Dallner G:** Metabolism and function of coenzyme Q.; Biochim Biophys Acta 2004 1660, no. 1-2, pp. 171-99.
- A-7095 Nordman T, Xia L, Bjorkhem-Bergman L, Damdimopoulos A, et al.:** Regeneration of the antioxidant ubiquinol by lipaamid dehydrogenase, thioredoxin reductase and glutathione reductase; Biofactors 2003 18 1-4 45-50.
- A-7172 Rundek T, Naini A, Sacco R, Coates K et al.:** Atorvastatin decreases the coenzyme Q(10) level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke.; Arch Neurol 2004 61, no. 6, pp. 889-92.
- A-7185 Shults CW, Flint Beal M, Song D, Fontaine D:** Pilot trial of high dosages of coenzyme Q10 in patients with Parkinson's disease.; Exp Neurol 2004 188, no. 2, pp. 491-4.

- A-7227 Damian MS, Ellenberg D, Gilde-meister R, Lauermann J et al.:** Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study.; *Circulation* 2004 110, no. 19, pp. 3011-6. E
- A-7234 Singh RB, Neki NS, Kartikey K, Pella D et al.:** Effect of coenzyme Q10 on risk of atherosclerosis in patients with recent myocardial infarction.; *Mol Cell Biochem* 2003 246, no. 1-2, pp. 75-82.
- A-7249 Silver MA, Langsjoen PH, Szabo S, Patil H et al.:** Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of coenzyme Q(10) to reverse that dysfu; *Am J Cardiol* 2004 94, no. 10, pp. 1306-10.
- A-7324 Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U et al.:** Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial.; *Neurology* 2005 64, no. 4, pp. 713-5.
- A-7354 Soongswang J, Sangtawesin C, Durongpisitkul K, Laohaprasitiporn D et al.:** The Effect of Coenzyme Q10 on Idiopathic Chronic Dilated Cardiomyopathy in Children.; *Pediatr Cardiol* 2005 26, pp. 361-366
- A-7372 Dallner G, Stocker R.:** Coenzyme Q10; *Encyclopedia of Dietary Supplements* 2005, 121-131
- A-7507 Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, Bradley JL et al.:** Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up.; *Arch Neurol* 2005 62, no. 4, pp. 621-6.
- A-7563 Muller T, Buttner T, Gholipour AF, Kuhn W:** Coenzyme Q10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease.; *Neurosci Lett*. 2003 341, no. 3, pp. 201-4.
- A-7564 Chan A, Reichmann H, Kogel A, Beck A et al.:** Metabolic changes in patients with mitochondrial myopathies and effects of coenzyme Q10 therapy.; *J Neurol*. 1998 245, no. 10, pp. 681-5.
- A-7574 Rosenfeldt F, Marasco S, Lyon W, Wowk M et al.:** Coenzyme Q10 therapy before cardiac surgery improves mitochondrial function and in vitro contractility of myocard; *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 129, no. 1, pp. 25-32.
- A-7575 Rosenfeldt F, Marasco S, Lyon W, Wowk M et al.:** Coenzyme Q10 therapy before cardiac surgery improves mitochondrial function and in vitro contractility of myocard; *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 129, no. 1, pp. 25-32.
- A-7581 Golomb BA, Kane T, Dimsdale JE:** Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs.; *QJM*. 2004 97, no. 4, pp. 229-35.
- A-7624 Sander S, Coleman CI, Patel AA, Kluger J, et al.:** The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure.; *J Card Fail*. 2006 12 464- 72.
- A-7625 Belardinelli R, Mucaj A, Lacalaprice F, Solenghi M et al.:** Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure.; *Eur Heart J*. 2006 27, no. 22, pp. 2675-81. E
- A-7633 de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM:** Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease.; *Am J Epidemiol*. 2006 164, no. 10, pp. 998-1002.
- A-7636 Ikematsu H, Nakamura K, Harashima S, Fujii K et al.:** Safety assessment of coenzyme Q10 (Kaneka Q10) in healthy subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled tri; *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006 44, no. 3, pp. 212-8
- A-7742 Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadj A et al.:** Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials.; *J Hum Hypertens*. 2007 21, no. 4, pp. 297-306. E
- A-7743 Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE:** Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins.; *Am J Cardiol*. 2007 99, no. 10, pp. 1409-12. E
- A-7813 Hathcock JN, Shao A:** Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone).; *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006 45, no. 3, pp. 282-8.
- A-7814 Galpern WR, Cudkowicz ME:** Coenzyme Q treatment of neurodegenerative diseases of aging.; *Mitochondrion*. 2007 7 Suppl 1, pp. S146-53. E
- A-7821 Tavintharan S, Ong CN, Jeyaseelan K, Sivakumar M et al.:** Reduced mitochondrial coenzyme Q10 levels in HepG2 cells treated with high-dose simvastatin: A possible role in stati; *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007, pp.
- A-7835 Tiano L, Belardinelli R, Carnevali P, Principi F et al.:** Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients ; *Eur Heart J*. 2007, pp.
- A-7870 Edwards IR, Star K, Kiuru A:** Statins, neuromuscular degenerative disease and an amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome: an analysis of; *Drug Saf*. 2007 30, no. 6, pp. 515-25.
- A-7883 Haruna M, Matsuzaki M, Tanizaki T, Sekine K et al.:** Increased serum coenzyme Q10 during pregnancy correlates to birth weight; *5th Conf Int CoQ10 Ass - Prog & Abstr* 2007, pp. 108-9
- A-7939 Pepe S, Marasco SF, Haas SJ, Sheeran FL et al.:** Coenzyme Q10 in cardiovascular disease.; *Mitochondrion*. 2007 7 Suppl, pp. S154-67. E
- A-8028 Miles MV, Patterson BJ, Chalfonte-Evans ML, Horn PS et al.:** Coenzyme Q10 (Ubiquinol-10) Supplementation Improves Oxidative Imbalance in Children With Trisomy 21.; *Pediatr Neurol*. 2007 37, no. 6, pp. 398-403.
- A-8049 Hidaka T, Fujii K, Funahashi I, Fukotimi N et al.:** Overview of safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10): Animal and human data; *5th Conf Int CoQ10 Ass - Prog & Abstr* 2007, no. J12-038, pp. 73-4
- A-8059 Littarru GP, Tiano L:** Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments.; *Mol Biotechnol*. 2007 37, no. 1, pp. 31-7.
- A-8064 Yamasaki M, Kitagawa T, Chujo H, Koyanagi N et al.:** Physiological Difference between Free and Triglyceride-type Conjugated Linoleic Acid on the Immune Function of C57BL/6N ; *J Agric Food Chem* 2004 52, pp. 3644-48
- A-8164 Horvath R, Schneiderat P, Schoser BG, Gempel K et al.:** Coenzyme Q10 deficiency and isolated myopathy.; *Neurology*. 2006 66, no. 2, pp. 253-5.
- A-8252 Roffe L, Schmidt K, Ernst E:** Efficacy of coenzyme Q10 for improved tolerability of cancer treatments: a systematic review.; *J Clin Oncol*. 2004 22, no. 21, pp. 4418- 24.
- A-8287 Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, Mizuma H et al.:** Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue.; *Nutrition*. 2008 24, no. 4, pp. 293-9. Epu
- A-8316 Deguchi S, Fujii K, Kurihara T:** The Effect of the Reduced Form of Coenzyme Q10 (Ubiquinol, Kaneka QH) on QoL Improvement in the Elderly; *Journal of Clinical Therapeutics & Medicines* 2008 24, no. 3, pp. 233-8
- A-8389 Cooke M, Iosia M, Buford T, Sheldmadine B et al.:** Effects of acute and 14-day coenzyme Q10 supplementation on exercise performance in both trained and untrained individui; *J Int Soc Sports Nutr*. 2008 5, pp. 8.
- A-8423 Baumann L:** How to prevent photoaging?; *J Invest Dermatol*. 2005 125, no. 4, pp. xii-xiii.
- A-8463 Trushina E, McMurray CT:** Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases.; *Neuroscience*. 2007 145, no. 4, pp. 1233-48. E
- A-8482 Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, Lecates SL et al.:** Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine.; *Headache*. 2007 47, no. 1, pp. 73-80.
- A-8580 Chen RS, Huang CC, Chu NS:** Coenzyme Q10 treatment in mitochondrial encephalomyopathies. Short-term double-blind, crossover study.; *Eur Neurol*. 1997 37, no. 4, pp. 212-8.
- A-8667 Bhagavan HN, Chopra RK, Craft NE, Chitchumroonchokchai C et al.:** Assessment of coenzyme Q10 absorption using an in vitro digestion-Caco-2 cell model.; *Int J Pharm*. 2007 333, no. 1-2, pp. 112-7. Epu
- A-8684 Mancini A, De Marinis L, Littarru GP, Balercia G:** An update of Coenzyme Q10 implications in male infertility: biochemical and therapeutic aspects.; *Biofactors*. 2005 25, no. 1-4, pp. 165-74.
- A-8693 Miles MV, Horn P, Miles L, Tang P, et al.:** Bioequivalence of coenzyme Q10 from over-the-counter supplements.; *Nutrition Research* 2002 22 919-29

A-8700 Evans M, Baisley J, Barss S, Guthrie N; A randomised, double-blind trial on the bioavailability of two CoQ10 formulations. *Journal of Functional Foods* 2009 65-73

A-8779 Bhagavan HN, Chopra RK: Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics.; *Free Radic Res.* 2006 40, no. 5, pp. 445-53.

A-8810 Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, Pilbrow AP et al.: Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure.; *J Am Coll Cardiol.* 2008 52, no. 18, pp. 1435-41.

A-8835 Teran E, Hernandez I, Nieto B, Tavarara R et al.: Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of pre-eclampsia.; *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 105, no. 1, pp. 43-5. Epub

A-8849 Hamilton SJ, Chew GT, Watts GF: COENZYME Q10 IMPROVES ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN STATIN-TREATED TYPE 2 DIABETIC PATIENTS.; *Diabetes Care* 2009 32, no. 5, pp. 810-2

A-8868 Kon M, Tanabe K, Akimoto T, Kimura F et al.: Reducing exercise-induced muscular injury in kendo athletes with supplementation of coenzyme Q10.; *Br J Nutr.* 2008 100, no. 4, pp. 903-9. Epub

A-8876 Safarinejad MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men; *J Urol* 2009 182 237-48

A-8878 Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M, Hoppeler H, et al.: Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia.; *J Pathol* 2006 210 94-102

A-9115 Tauler P, Ferrer MD, Sureda A, Pujol P, et al.: Supplementation with an antioxidant cocktail containing coenzyme Q prevents; *Eur J Appl Physiol* 2008 104 777-85

A-9203 Cooper JM, Schapira AH: Friedreich's Ataxia: disease mechanisms, antioxidant and Coenzyme Q10 therapy.; *Biofactors* 2003 18 1-4 163-71

A-9362 Pourmoghaddas M, Rabbani M, Shahabi J, Garakyaraghi M: Combination of atorvastatin/coenzyme Q10 as adjunctive treatment in congestive heart failure: A double-blind study; *ARYA Atheroscler* 2014 10 1-5

A-9379 Onur S, Niklowitz P, Jacobs G, Lieb W: Association between serum level of ubiquinol and NT-proBNP, a marker for chronic heart failure, in healthy subjects; *Biofactors* 2015 41 35-43

A-9441 Hargreaves IP: Coenzyme Q10 as a therapy for mitochondrial disease.; *Int J Biochem Cell Biol* 2014 49 105-11

A-9459 Hyson HC, Kiebert K, Shoulson I, McDermott M, Ravina B, de Bleeck EA, Cudkowicz ME, Ferrante RJ.: Safety and tolerability of high-dosage coenzyme Q10 in Huntington's disease and healthy subjects.; *Mov Disord* 2010 25 12 1924-8

A-9621 Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA; Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013 97 268-75

A-9953 Alcocer-Gomez E, Culic O, Navarro-Pando JM, Sanchez-Alcazar JA: Effect of Coenzyme Q10 on Psychopathological Symptoms in Fibromyalgia Patients. *CNS Neurosci Ther* 2017 23(2) 188-189

A-10473 Zhang Y, Liu J, Chen XQ, Oliver Chen CY; Ubiquinol is superior to ubiquinone to enhance Coenzyme Q10 status in older men. *Food Funct* 2018 11 5653-5659

A-10474 Langsjoen PH, Langsjoen AM; Comparison study of plasma coenzyme Q10 levels in healthy subjects supplemented with ubiquinol versus ubiquinone *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014 13-7

A-10479 Hernandez-Camacho JD, Bernier M, Lopez-Lluch G, Navas P; Coenzyme Q10 Supplementation in Aging and Disease Frontiers in Physiology 2018 44 1-11

A-11016 Mantle D, Dybring A: Bioavailability of Coenzyme Q10: An Overview of the Absorption Process and Subsequent Metabolism.; *Antioxidants* 2020 9 386

BIOACTIVO SELÉNIO

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Selénio

2. COMPOSIÇÃO

1 comprimido contém: 100 µg de selénio (83,5 mg de levedura enriquecida com selénio – SelenoPrecise).

3. APRESENTAÇÃO

60 comprimidos.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Áreas de investigação

- Sistema imunitário e infecções virais
- Cancro
- Doença cardiovascular
- Reprodução
- Humor e função cerebral
- Função tiroideia
- Protecção contra toxicidade por mercúrio

4.2 Recomendação

Tomar 1 a 2 comprimidos por dia em adultos e crianças com idade superior a 11 anos.

4.3 Contra-indicações

Não tem.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não tem.

4.5 Interações

Não estão descritas interações.

4.6 Gravidez e aleitamento

O aporte de selénio na gravidez deve



permitir acumulação de selénio suficiente para o feto saturar as suas próprias selenoproteínas. Estima-se que o aporte suplementar necessário seja de 4 µg diários de selénio [B-6802].

UL (dose máxima tolerada): 400 µg/dia de selénio, na gravidez e aleitamento [B-6802].

4.7 Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é de esperar que BioActivo Selénio afecte a capacidade de condução de veículos ou de utilização de máquinas.

4.8 Efeitos adversos

A toma de doses superiores ao Nível Sem Efeitos Adversos Observados (NOAEL) de 800 µg/dia pode provocar fragilidade de cabelo e unhas e queda de cabelo. Outros efeitos adversos relatados incluem perturbações gastro-intestinais, exantema, halitose, fadiga, irritabilidade e anomalias nervosas [B-6802].

4.9 Segurança

A segurança da dose diária de 100-200 µg de selénio está perfeitamente comprovada [A-922].

UL (dose máxima tolerada): 400 µg de selénio/dia no adulto [B-6802]

4.10 Sugestões de associação

BioActivo Q10 Forte.

Relativamente ao manifesto efeito benéfico do selénio, o efeito antioxidante pode ser potenciado pela associação com outros antioxidantes [B-2929, A-7770], especialmente com as vitaminas A, B6, C, e E e o mineral zinco [A-281], bem como com a Coenzima Q10 [B-9354, A-7826], de modo a obter perfeita protecção antioxidante. Tudo indica que a associação de Coenzima Q10 com Selénio, especificamente, tem efeito benéfico [A-9183]

BioActivo Cardio

A ingestão elevada de ácidos gordos polinsaturados pode aumentar a necessidade de protecção antioxidante. Estudos sugerem que especialmente a vitamina E e o selénio podem, neste aspecto, ser importantes [A-6054, A-6400].

5. INFORMAÇÕES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O selénio é metabolizado e incorporado nas selenoproteínas, das quais 25 selenoproteínas de mamíferos foram

caracterizadas até à data. Algumas destas foram identificadas como tendo **actividade antioxidante**, ao passo que outras têm funções estruturais e de transporte [A-7567].

Na Tabela 1, apresentam-se algumas selenoproteínas conhecidas e respectivas funções.

Tabela 1. Selenoproteínas conhecidas que executam as funções nutricionais do selénio

Selenoproteína	Função	Referências
Glutationa peroxidase (GPx; quatro formas: GPx1, GPx2 GPx3, GPx4)	Enzimas antioxidantes: eliminam H ₂ O ₂ , hidroperóxidos lipídicos e fosfolipídicos (deste modo, mantêm a membrana íntegra, modulam a síntese de eicosanóides, atenuam a inflamação e a probabilidade de propagação de mais danos oxidativos às biomoléculas, como lípidos, lipoproteínas e ADN)	Spallholz et al. (1990). Diplock (1994), Sunde (1997), Allan et al. (1999)
Selenoproteína da cápsula mitocondrial (Espermatozóide)	Forma de GPx (GPx4): protege os espermatozóides em desenvolvimento contra danos oxidativos e, mais tarde, polimeriza-se na proteína estrutural necessária à estabilidade/mobilidade do espermatozóide maduro	Ursini et al. (1999)
GPx dos núcleos do espermatozóide	Presente nos núcleos do espermatozóide. Estabiliza a cromatina condensada por ligação cruzada dos tióis da protamina, sendo, por isso, necessária à maturação espermática e fertilidade do homem	Pfeifer et al. (2001)
Iodotironina deiodinases (três formas)	Produção e regulação do nível de hormona tiroideia activa, triiodotironina, da tiroxina	Sunde (1997)
Tioredoxina redutases (três formas)	Redução de nucleótidos na síntese de ADN; regeneração de sistemas antioxidantes; manutenção do estado redox intracelular, crucial para viabilidade e proliferação celular; regulação da expressão genética por controlo redox da ligação de factores de transcrição ao ADN	Allan et al. (1999)
Selenofosfato sintetase (SPS2)	Necessário para a biossíntese do selenofosfato, o precursor da selenocisteína, portanto, para a síntese da selenoproteína	Allan et al. (1999)
Selenoproteína P	Presente no plasma e associada às células endoteliais. Funções antioxidantes e de transporte. Tudo indica que protege as células endoteliais contra a acção nociva dos peroxinitritos	Sunde (1997), Allan et al. (1999), Arteel et al. (1999)
Selenoproteína W	Pensa-se que intervém no metabolismo dos músculos estriado e cardíaco	Sunde (1997), Allan et al. (1999)
15 kDa selenoproteína	Expressa diferencialmente em tecidos normais e malignos. Gene localiza-se numa região frequentemente alterada no cancro. Níveis elevados na próstata. Pode proteger as células prostáticas contra o desenvolvimento de carcinoma	Behne et al. (1997)
Selenoproteína espermática ligada ao ADN (34kDa)	Actividade idêntica a GPx. Presente no estômago e nos núcleos dos espermatozóides. Pode proteger os espermatozóides em desenvolvimento	Behne et al. (1997)
18 kDa selenoproteína	Selenoproteína importante, presente no rim e em muitos outros tecidos. Preservada na carência de Se	Behne et al. (2000)

Tabela 1. Selenoproteínas conhecidas que executam as funções nutricionais do selénio (Rayman M, Proceedings of the Nutritional Society (2002), 61, 203-215, (A-6710).

O selénio também pode contribuir para **proteger o organismo contra metais pesados nocivos**, ao liga-los e sequestrá-los em conjugados biologicamente inactivos [A-9286, A-9287].

Os resultados do ensaio clínico sugerem que a levedura enriquecida com selénio orgânico pode ser **eficaz na redução do risco de cancro da próstata**, ao passo que a selenometionina parece não ser eficaz [A-10494].

Em 2014, os investigadores reportaram os resultados de um ensaio comparativo controlado com placebo, duplamente cego, aleatório, de suplementação com levedura enriquecida com selénio (tanto 200 como 285 microgramas/dia) e selenometionina (200 microgramas/dia) em 69 homens saudáveis, durante 9 meses. Verificou-se correlação entre a suplementação com levedura enriquecida com selénio e **redução significativa dos biomarcadores do stress oxidativo**, o que não se verificou com a suplementação com selenometionina [A-10494]. Define-se stress oxidativo com a produção excessiva de radicais livres que têm acção nociva nas células e manipulam as vias de sinalização.

Os resultados do estudo sugerem que **as variedades de selénio, à excepção da selenometionina, podem ser responsáveis pela redução do stress oxidativo** [A-10494].

O objectivo da dose de 285 microgramas de levedura com alta concentração de selénio foi utilizar um suplemento de levedura de selénio com quantidade de selenometionina equivalente aos 200 microgramas de selenometionina da formulação unicamente de selenometionina. As formulações de levedura enriquecida com selénio variam de fabricante para fabricante.

Segundo a Directiva 2002/46/EC do Parlamento Europeu e do Conselho Europeu, de 10 Junho de 2002, **a variedade de selénio orgânico predominante na levedura deve ser selenometionina (entre 60%-85% do extracto de selénio total no produto). O teor de outros compostos de selénio orgânico, selenocisteína incluída, não deve ultrapassar 10% do extracto**

de selénio total. O nível de selénio inorgânico não deve ultrapassar 1% do extracto de selénio total.

A suplementação com selénio, em indivíduos na faixa etária de 60-74 anos, com 100 µg, 200 µg, 300 µg, de BioActivo Selénio®, ou placebo, durante seis meses, parece ter **efeito benéfico moderado nos lípidos séricos** em pessoas com valor basal de selénio relativamente baixo (valor de referência médio = 87 µg/l) [A-9000].

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A absorção do selénio não é regulada. Mais de 90 por cento da selenometionina, a principal forma alimentar do elemento, são absorvidos pelo mesmo mecanismo que o aminoácido essencial, metionina. No organismo, estão presentes dois pools de selénio de reserva, respectivamente, como selenometionina e glutathione peroxidase [B-6802].

A selenometionina partilha o processo catabólico da metionina. Outras formas de selénio são catabolizadas em selenido, que é incorporado em selenoproteínas ou transformado em metabolitos de excreção. Estes estão, principalmente, na urina, mas quando são eliminadas grandes quantidades, a respiração também contém metabolitos voláteis [B-6802].

A absorção do selénio da levedura de selénio em BioActivo Selénio® está documentada em vários estudos [A-6743, A-6791, A-6798, A-6809, A-7037, A-7162].

BioActivo Selénio® foi utilizado num ensaio controlado com placebo, duplamente cego, aleatório, em que participaram 119 homens e mulheres, saudáveis, na faixa etária dos 50-64 anos, residentes no Reino Unido. Os participantes receberam, diariamente, comprimidos de placebo ou de levedura enriquecida com selénio, BioActivo Selénio®, contendo 50, 100 ou 200 microgramas de selénio (aproximadamente 60% de selenometionina), refeições de cebola enriquecida com selénio (aproximadamente 66% de gama-glutamyl-metilselenocisteína, fornecendo o equivalente a 50 microgramas de selénio/dia), ou refeições de cebola sem adição de selénio, durante

12 semanas. A concentração sérica basal de selénio média de todos os indivíduos era de 95,7 microgramas/litro, que aumentou significativamente até à 10ª semana para concentrações constantes de 118,3, 152,0 e 177,4 microgramas/litro nos participantes que tomaram, respectivamente, 50, 100 ou 200 microgramas/dia de BioActivo Selénio®. Os investigadores concluíram que, para otimizar a concentração sérica de selenoproteína P atingida neste estudo [A-9107], era necessário complementar o aporte diário habitual de aproximadamente 55 microgramas de selénio alimentar com a toma diária de 50 microgramas de BioActivo Selénio®.

Num estudo de farmacocinética, em que se utilizou levedura marcada com ⁷⁷Se, a absorção do selénio foi de 88,7%, a retenção ao 4º dia foi de 74,2%, o T_{max} médio foi de 9,17% horas, e a semivida de uma dose única aumentou enquanto a concentração sérica diminuiu. A T_{1/2} inicial foi de 1,7 dias (1/2-2 dias), 3,0 dias na fase intermédia (2-3 dias) e 11,1 dias na fase tardia (3-14 dias) [A-7162].

6. INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

6.1 Informações gerais

BioActivo Selénio® uma monoformulação que pode ser usada para compensar o baixo aporte alimentar em regiões pobres em selénio, a fim de diminuir o risco de sintomas e doenças por carência de selénio. Isto inclui reforço do sistema imunitário e protecção contra os efeitos nocivos dos radicais livres, metais pesados e radiações.

O equilíbrio entre antioxidantes protectores e radicais livres nocivos no organismo tem um papel decisivo na prevenção da doença [A-6710]. O selénio é incorporado nas enzimas, que funcionam como antioxidantes, e, deste modo, o selénio contribui para proteger o organismo contra danos oxidativos das células [A-6710].

Como suplemento alimentar, BioActivo Selénio® destina-se a suprir as necessidades alimentares de selénio. A

formulação pode ser usada como complemento Multivitaminas, da Pharma Nord, o comprimido de multivitaminas/minerais e antioxidantes mais complexos, da Pharma Nord, que contém 62,5 µg de selénio/comprimido.

É fundamental optar por uma formulação de selénio com biodisponibilidade comprovada. Algumas formas de selénio utilizadas em formulações comerciais – tanto orgânicas como inorgânicas – podem ter uma absorção muito baixa [A-850].

BioActivo Selénio® é uma formulação que contém 100 µg de selénio organicamente ligado na forma de levedura de selénio, com elevado grau de absorção comprovado [A-7162].

6.2 Investigação

Sistema imunitário

A função imunitária está intimamente ligada às interações entre radicais livres e antioxidantes. A suplementação com selénio é importante para o bom funcionamento do sistema imunitário, porque a concentração suficientemente elevada de antioxidantes no organismo parece ser importante para combater as infecções [A-863, A-3695] e porque o selénio tem um papel importante nesta interacção entre radicais livres e antioxidantes, ao proporcionar selenoproteínas antioxidantes que contribuem para proteger contra o stress oxidativo [A-9292].

A carência de selénio é acompanhada de diminuição da função imunitária [A-826, A-7176], mesmo com carência de selénio marginal [A-6149, A-7176, A-9136], e a suplementação com selénio tem manifestos efeitos imunostimuladores mesmo em indivíduos com repleção de selénio [A-6149, A-7350]. Além disso, a suplementação com selénio, tanto em pessoas como em animais, conseguiu reparar a imunosenescência relacionada com a idade [A-994, A-7351].

Os resultados de um estudo controlado, em que se administrou selénio a doentes com síndrome de resposta inflamatória grave causada por infecção, foram de melhoria clínica e diminuição da incidência de insuficiência renal aguda [A-5991]. Nos doentes

em situação mais crítica, a taxa de mortalidade foi significativamente inferior no grupo que fez suplementação com selénio.

Num estudo com 725 idosos institucionalizados, a suplementação com 100 µg de selénio e 20 mg de zinco melhorou significativamente a imunidade comparativamente ao placebo. Os investigadores sugerem que a suplementação com estes micronutrientes melhorou a resistência dos idosos a infecção [A-5471].

Uma revisão sistemática, de 2018, de 13 estudos observacionais e três ensaios de controlo aleatório mostraram que, entre os três ensaios de controlo aleatório (RCTs) de suplementação com selénio, não se observou risco mais elevado de diabetes tipo 2 nos que receberam selénio comparativamente aos que receberam placebo [A-10489].

Infecções virais

Estudos demonstraram que a carência de selénio pode agravar os efeitos de infecções virais, como seja gripes (H5N1, H1N1, SARS) e VIH. A carência de selénio pode, inclusivamente, ter influência nas infecções por vírus da febre hemorrágica, como o Ébola [A-6446 A-4500, A-4506, A-7349, A-9318].

Se um vírus normalmente inofensivo, como o vírus coxsackie, infectar um hospedeiro com défice de selénio, pode sofrer mutação para uma forma virulenta, provocando miocardite [A-7184]. Além disso, ratinhos com défice de selénio, infectados com vírus influenza de baixa gravidade, desenvolveram inflamação pulmonar muito mais grave e prolongada do que ratinhos com selénio suficiente [A-6446].

Os doentes infectados com VIH e com carência de selénio também são cerca de 20 vezes mais susceptíveis de morrer por causas relacionadas com o VIH do que aqueles que têm selénio suficiente [A-4500], e um estudo, em que doentes com VIH receberam suplementação com 200 µg/dia de selénio, mostrou redução significativa do número de internamentos em geral e do número de internamentos por estas

infecções [A-7277]. Supõe-se, inclusivamente, que o aporte adequado de selénio pode reduzir a probabilidade de uma pessoa exposta ser infectada pelo VIH [A-6431]. Neste contexto, define-se carência de selénio como um nível sérico inferior a 85 µg/l, nível este que não se verifica em muitos países do norte da Europa [A-4500, A-6710, A-7269].

Num ensaio controlado com placebo, duplamente cego, aleatório, de dois anos, no Botsuana, em que participaram 878 doentes com VIH, que ainda não estavam a fazer terapêutica anti-retroviral nem fizeram durante os dois anos do ensaio, os investigadores constataram que a suplementação, durante 24 meses, com um suplemento único de multivitaminas e selénio, era segura e reduziu significativamente o risco de agravamento da imunodeficiência e morbilidade em doentes com VIH. O tratamento com o micronutriente consistiu em suplementação diária com 200 microgramas de levedura enriquecida com selénio e ainda 20 miligramas de tiamina, 20 miligramas de riboflavina, 100 miligramas de niacina, 25 miligramas de vitamina B6, 50 microgramas de vitamina B12, 800 microgramas de ácido fólico, 500 miligramas de vitamina C, e 30 miligramas de vitamina E [A-9920].

Cancro

Estudos epidemiológicos mostraram haver correlação entre concentração de selénio elevada e menor risco de certas formas de cancro. Numa revisão Cochrane recente [A-9240], baseada em 55 estudos observacionais, a diminuição da incidência de cancro (OR 0,69) e diminuição da taxa de mortalidade por cancro (OR 0,60) estavam associadas a maior exposição ao selénio. O efeito mais acentuado observou-se no cancro do estômago, da bexiga [A-8988] e da próstata [A-7167, A-7265].

Uma meta-análise de 69 estudos epidemiológicos de exposição ao selénio e risco de cancro mostrou que a elevada exposição ao selénio pode ter efeitos diversos em determinados tipos de cancro. A elevada exposição ao selénio diminuiu o risco de cancro da mama, cancro do pulmão, cancro do esófago,

cancro gástrico e cancro da próstata, mas não se observou relação com o risco de cancro colo-rectal, cancro da bexiga e cancro da pele [A-10416].

A análise dos dados do estudo coorte dinamarquês “Dieta, Cancro e Saúde” permitiu concluir que concentrações sanguíneas de selénio mais elevadas e concentrações sanguíneas de selenoproteína P mais elevadas estão claramente relacionadas com diminuição do risco de cancro da próstata de grau elevado [A-10420].

Além disso, a análise dos dados do Estudo Coorte Holandês mostra que concentrações mais elevadas de selénio na unha do pé estão associadas a redução substancial do risco de cancro da próstata de estadió avançado [A-9906].

O cancro do pulmão [A-7406] e o cancro colo-rectal [A-7255] são outros exemplos do efeito benéfico de maior exposição ao selénio na incidência do cancro. Além disso, um estudo recente mostrou diminuição significativa da mortalidade por cancro (31%) no tercil superior do nível de selénio comparativamente ao inferior. Contudo, nova análise dos dados mostrou aumento da mortalidade a níveis de selénio muito elevados [A-8191].

Estudos bioquímicos [A-6753] e outros estudos demonstraram potencialidade da utilização do selénio, isolado ou em associação com outros antioxidantes, na prevenção primária (“quimioprevenção”) do cancro [A-6238] ou na prevenção de recidiva após cirurgia [A-5176, A-9215]. Determinadas selenoproteínas parecem ter função protectora no desenvolvimento do cancro da mama e, em certos casos, implica possuir um determinado genótipo que requer níveis elevados de selénio para manter o nível basal de protecção [A-6947].

Vários ensaios duplamente cegos, bem controlados, confirmaram o efeito positivo da suplementação com selénio (isolado ou com outras substâncias) no cancro.

Em antigos doentes de cancro de pele, que receberam 200 µg/dia de selénio por um período de 4,5 anos, no ensaio

Nutritional Prevention of Cancer, verificou-se redução significativa da taxa total de mortalidade por cancro (50%), da incidência do cancro do pulmão (46%), de cancro da próstata (67%) e de cancro colo-rectal (58%) durante um período de seguimento de 6,4 anos [A-3676]. Em relatos mais recentes, que incluem resultados de mais dois anos, persistiu significância apenas na taxa total de cancro (25%) e no cancro da próstata (52%), exceptuando os do tercil inferior do selénio sérico, em que a significância estatística persistiu [A-6901, A-6885, A-7103]. Verificou-se ligeiro aumento do cancro de pele, que não melanoma, em homens com elevado nível sérico basal de selénio, embora este resultado se situasse na margem de significância estatística e fosse inconsistente com as constatações de outros ensaios [A-6885].

Nos *Linxian Nutrition Intervention Trials*, estudos controlados com placebo em que participaram 29.584 pessoas, os participantes que receberam suplementos de selénio, betacaroteno e vitamina E apresentaram taxa de mortalidade total significativamente inferior, devido, principalmente, a taxa de mortalidade por cancro mais baixa, sobretudo do cancro do estômago, associada a suplementação com selénio [A-1847].

Num dos maiores estudos controlados com placebo em europeus a fazer suplementação com antioxidantes, incluindo levedura de selénio e zinco – o estudo francês *Su.Vi.Max. Study* – os investigadores constataram redução significativa de 31% da incidência do cancro nos homens, mas o mesmo não se verificou nas mulheres [A-7267]. A ausência de efeito nas mulheres deste estudo poderá explicar-se pelo facto de os homens parecerem estar expostos a níveis mais elevados de stress oxidativo comparativamente às mulheres [A-6637].

O maior ensaio controlado com placebo até à data, que estudou o efeito da suplementação com selénio na prevalência do cancro, o *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)* não conseguiu demonstrar o efeito da suplementação com selénio [A-7326; A-8734]. A explicação poderá ser o facto de os investigadores do SE-

LECT terem seleccionado indivíduos com níveis séricos basais de selénio muito mais elevados [A-9057, A-9092] do que os do estudo *Nutritional Prevention of Cancer*, e ainda o facto de terem usado uma forma de selénio diferente, selenomethionina sintética ao invés de levedura de selénio orgânico, que tem sido usada noutros ensaios com resultados positivos [A-8985, A-9057].

Em 2012, uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios controlados aleatórios, estudos de caso-controlo e estudos coorte prospectivos incluiu 12 estudos com um total de 13.254 participantes, bem como 5007 casos de cancro da próstata. Os dados da meta-análise mostraram correlação entre níveis séricos de selénio e cancro da próstata, numa dose-resposta não-linear, em que o risco de cancro da próstata diminui com aumento do selénio sérico até 170 microgramas/litro [A-10040].

Doença cardiovascular

Está perfeitamente demonstrado haver uma ligação entre baixa concentração de selénio e aumento da incidência de doença cardiovascular [A-16, A-328, A-9034]. Contudo, numa revisão Cochrane recente, os autores não constataram efeito significativo da suplementação com selénio na mortalidade cardiovascular ou no número de eventos cardiovasculares, mas constataram ligeira redução do colesterol total e redução significativa do colesterol não-HDL [A-9310]. Isto poderá explicar-se pelo facto de a grande maioria dos participantes no ensaio ser residente nos E.U.A., que tendem a não ter carência de selénio [A-9317], e por a maioria dos ensaios ter um curto período de seguimento, o que poderá dificultar a possibilidade de avaliar uma eventual diferença significativa nos *endpoints* cardiovasculares. A curta duração poderá ser insuficiente para causar alterações nos marcadores bioquímicos de risco cardiovascular.

A Revisão Cochrane também foi realizada antes da publicação dos resultados do Estudo KiSel-10, em que idosos suecos tomaram 200 microgramas de BioActivo Selénio® em associação com 200 miligramas de BioActivo Q10

Forte por dia, durante quatro anos. Os resultados do estudo sueco KiSel-10 mostraram que a suplementação com selênio em associação com Coenzima Q10 tem um efeito promissor. Neste estudo bem controlado, de 4 anos, da suplementação em idosos a residir no domicílio (idade média = 78 anos) com 100 miligramas de BioActivo Q10 Forte e 200 microgramas de BioActivo Selênio® 2x/dia, os investigadores constataram redução significativa de 53% da mortalidade cardiovascular [A-9183]. *Consulte o ponto 6.3, abaixo, para mais informações sobre a redução significativa contínua da mortalidade cardiovascular associada à suplementação diária com levedura com alta concentração de selênio em associação com Coenzima Q10, em idosos, durante os 4 anos do Estudo KiSel-10.*

Na preparação do estudo KiSel-10, o Professor Urban Alehagen e a equipa de investigadores, da Universidade Linköping, avaliaram os níveis de selênio em pessoas de idade quanto ao efeito na mortalidade total. O nível sérico médio de selênio nos idosos suecos (n = 668) era de 67,1 µg/l, o que é um valor relativamente baixo correspondente a um aporte de selênio alimentar relativamente baixo, e um nível sérico de selênio inferior aos níveis de saturação fisiológica para as várias enzimas selenoproteicas. Os investigadores fizeram o controlo quanto aos efeitos de sexo masculino, tabagismo, doença cardíaca isquémica, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crónica e má função cardíaca. Constataram que os idosos com concentração sérica de selênio no quartil inferior tinham um risco 43% superior de mortalidade total e um risco 56% superior de mortalidade cardiovascular. E concluíram que a concentração sérica média de selênio de 67,1 µg/l nos idosos suecos mostrava que se impunha suplementação com selênio moderada para melhorar a saúde da população sueca [A-9620].

Uma meta-análise concluiu que, em estudos observacionais, um aumento de 50% nos níveis de selênio estava associado a uma diminuição de 24% do risco de doença coronária. Em ensaios controlados aleatórios, na comparação da suplementação com selênio com a suplementação com placebo, os inves-

tigadores constataram uma redução de 11% do risco [A-9312].

Em outros estudos observacionais, também se constatou correlação entre os níveis de selênio e mortalidade cardiovascular. Num estudo, observou-se que, nos doentes com síndrome coronária aguda e baixa concentração de selênio, a taxa de mortalidade era mais elevada, o que não se observou em doentes com angina de peito estável [A-9313]. Noutros estudos, observou-se diminuição da mortalidade cardíaca quando comparados os quartis superior e inferior do selênio sérico [A-8191, A-9034]. Num coorte de 3387 homens dinamarqueses de meia-idade, **o nível de selênio inferior a 79 µg/l estava relacionado com aumento significativo do risco de doença cardíaca isquémica** [A-1461]

Três revisões constataram que baixa concentração de selênio está relacionada com maior susceptibilidade de tensão cardíaca e aumento do risco de doença cardiovascular, mas todas elas consideraram o efeito da suplementação mais discutível [A-9314, A-9315, A-9316]. Isto poderá explicar-se pelo pressuposto de que a suplementação em populações sem carência terá apenas um efeito insignificante [A-9092]. Três estudos sugeriram que **concentração de selênio, doença cardiovascular e mortalidade geral traçam uma curva em U** [A-9092, A-9315, A-9316], pelo que a suplementação com selênio não deve ser recomendada a pessoas com aporte suficiente.

Num ensaio controlado, **a administração de selênio e coenzima Q10 a doentes internados com enfarte agudo do miocárdio** melhorou os parâmetros bioquímicos, o funcionamento do coração, e parece ter efeito positivo na sobrevida após um ano [A-2398].

Fertilidade e gravidez

Através da selenoproteína GPx4, o selênio tem um papel essencial na maturação do esperma. Pela sua função antioxidante, inicialmente, protege o esperma e, posteriormente, torna-se um componente estrutural do espermatozóide [A-5711, A-9092].

Um possível resultado funcional disto mesmo foi observado num ensaio realizado na Escócia: 69 homens inférteis foram tratados com placebo, só com selênio ou selênio+vitaminas. Os homens dos dois grupos que receberam selênio apresentavam maior mobilidade dos espermatozóides, e, nos grupos de selênio, 11% conseguiram ser pais comparativamente a nenhum no grupo placebo [A-5630].

Noutro ensaio controlado, a suplementação com selênio e vitamina E diminuiu a carga oxidativa do sêmen e aumentou a mobilidade dos espermatozóides [A-6853], e, num ensaio não-controlado, os investigadores observaram uma melhoria de 52,6% nas características espermáticas e um aumento de 10,8% na gravidez natural, comparativamente a sem tratamento [A-9150].

Alguns estudos apresentaram resultados opostos [A-9105, A-9319], sendo que o último estudo até constatou diminuição da mobilidade dos espermatozóides após alimentação rica em selênio. Isto indica que a dose de selênio deve ser ajustada em regiões ricas em selênio, como os E.U.A., onde o estudo foi realizado.

O baixo aporte de selênio também parece estar ligado a maior risco de pré-eclampsia [A-7025], bem como aborto espontâneo, parto pré-termo, baixo peso à nascença, diabetes gestacional e colestase gravídica [A-9320].

Humor e função cerebral

Há indícios de que o selênio é importante para a função cerebral [A-7509]. Durante depleção de selênio, o tecido cerebral conserva o selênio à custa de outros tecidos, e é sabido que o défice de selênio no cérebro provoca lesões irreversíveis [A-9092].

Em vários estudos em humanos, a baixa concentração de selênio tem sido associada a depressão, ansiedade, confusão e agressividade [A-6149]. Por outro lado, regimes alimentares ricos em selênio ou com suplementação com selênio têm permitido melhorar os índices de lucidez-confusão e diminuir significativamente a ansiedade e o cansaço em pessoas mais jovens [A-6710].

Alguns estudos mostraram que a suplementação com selénio tem efeito positivo no humor e nos sintomas de depressão [A-9306, A-3072], enquanto outros mostraram haver correlação entre baixos níveis séricos de selénio e prevalência de pessimismo e sintomas de depressão [A-9325, A-9326], mas nem todos os estudos constataram efeito benéfico do selénio [A-7509].

Demonstrou-se que o selénio sérico tem correlação positiva com a função cognitiva e neurológica. Constatou-se uma relação inversa com o risco de desenvolver Parkinson, Alzheimer e demência [A-9325, A-9327] e com o declínio cognitivo com o tempo [A-7703].

Função tiroideia

A evidência mostra que a baixa concentração de selénio está associada a aumento da prevalência de doença tiroideia. No adulto, a tiróide é o órgão com a maior quantidade de selénio por grama de tecido. Na tiróide, o selénio é necessário para conferir protecção antioxidante e para o metabolismo das hormonas tiroideias [A-10503].

Numa revisão da literatura científica, de 2017, sobre o papel do selénio na função tiroideia, os investigadores constataram que a suplementação com selénio em doentes com tiroidite auto-imune estava associada a diminuição dos anticorpos antitireoperoxidase, melhoria das características ecográficas da tiróide, e melhoria da qualidade de vida. Além disso, na orbitopatia de Graves, a suplementação com selénio está associada a melhoria da qualidade de vida e de atingimento ocular, bem como a abrandamento da evolução de perturbações oculares. A forma orgânica de selénio parece ser a formulação preferível para suplementação ou tratamento [A-10503].

Numa meta-análise de 16 ensaios clínicos, de 2016, os investigadores constataram que a suplementação com selénio baixou os níveis de auto-anticorpo antitireoperoxidase (Ac anti-TPO) em doentes com tiroidite auto-imune, após 3, 6 e 12 meses de terapêutica com levotiroxina, e após três meses sem terapêutica [A-10053]. Os investigadores salientam que o Ac anti-TPO não é considerado

um resultado importante em doentes com tiroidite auto-imune, mas sim um marcador indirecto de actividade patológica da tiróide. Daí que a relevância clínica dos resultados da meta-análise careça ser demonstrada.

O ensaio GRASS (GRAves' disease Selenium Supplementation) é um ensaio clínico multicêntrico, duplamente cego e aleatório de suplementação com selénio em comparação com placebo, em doentes com hipertiroidismo de Graves. O ensaio abrange doentes registados em sete locais de ensaio clínico, na Dinamarca.

O registo dos doentes teve início em Dezembro de 2012. Ao todo, participaram perto de 500 doentes. O estudo ainda não está concluído.

O principal objectivo do Ensaio GRASS é estudar o efeito da suplementação com selénio em doentes que não conseguiram manter função tiroideia normal durante um ano após suspensão de fármacos anti-tiroideus, como metimazol ou propiltiuracilo. Os suplementos de selénio usados no estudo são da empresa dinamarquesa JemoPharm.

Os investigadores estudarão ainda o efeito da suplementação com selénio na Qualidade de Vida associada a tiróide, anticorpo para o receptor da TSH (TRAb), sintomas de hipertiroidismo, sintomas oculares, reacções adversas e intercorrências graves.

Consulte igualmente o ponto 6.3 Investigação Específica do Produto, abaixo, para informações sobre o Ensaio CATALYST do efeito da suplementação com selénio em doentes com tiroidite auto-imune crónica.

Efeito protector contra toxicidade por metais pesados

O selénio neutraliza fortemente ou elimina os sintomas de toxicidade que acompanham a elevada exposição ao metil-mercúrio. O mercúrio tem grande afinidade para se ligar ao selénio, muito superior à sua afinidade para se ligar ao enxofre.

Por um lado, a grande afinidade entre o mercúrio e o selénio significa que o selénio confere protecção contra

os efeitos tóxicos da sobreexposição ao metil-mercúrio. Por outro lado, a ligação do mercúrio ao selénio significa que a biodisponibilidade e as funções biológicas do selénio ficam comprometidas [A-10502].

Ou seja, o metil-mercúrio é um inibidor irreversível da síntese de selenoenzimas, que têm funções biológicas importantes, como prevenir e reverter os danos oxidativos no cérebro e nos tecidos neuroendócrinos. Aliás, o metil-mercúrio tem a capacidade de atravessar as barreiras placentária e hematoencefálica; por sequência, o metil-mercúrio sequestra o selénio nos tecidos neuroendócrinos fetais que não possuam quantidade suficiente de selénio [A-10502].

Quando as concentrações intracelulares de metil-mercúrio e selénio se aproximam ou ultrapassam a razão molar de 1:1 nas células e nos tecidos, a actividade selenoenzimática, importante, fica inibida e a biodisponibilidade do selénio para a síntese das selenoproteínas fica comprometida [A-10502]. Resumindo, percebe-se que o sequestro mercuriodependente do selénio e a resultante inibição irreversível das selenoenzimas necessárias para prevenir e reverter os danos oxidativos no cérebro, são os principais responsáveis pelos efeitos característicos da toxicidade por mercúrio [A-10502].

O peixe na alimentação é uma fonte importante não só de selénio, mas também de ácidos gordos Ómega 3, Vitamina D e vários minerais. O peixe de mar, geralmente, tende a ser mais rico em selénio que em mercúrio; contudo, o risco de exposição do peixe de água doce e de viveiro varia muito consoante o teor de selénio no solo da região em causa [A-10502]. O excesso de prudência no consumo de peixe é errado, devido à perda de benefícios nutricionais que ele comporta; contudo, o consumo de peixe de mar predador, como baleia, tubarão, peixe-espada ou halibute, deve ser evitado por causa da razão molar desfavorável de selénio-mercúrio. Relativamente ao peixe de água doce e peixe de viveiro, o mais indicado será verificar se existem relatórios locais e regionais de níveis elevados de mercúrio.

6.3 Investigação específica do produto

Absorção/Distribuição/Retenção/Excreção as várias formulações de selénio são muito diferentes em qualidade, e a absorção, mesmo entre as formulações orgânicas, pode variar consideravelmente. Estudos mostraram que o selénio orgânico foi mais eficaz no aumento dos níveis séricos de selénio do que o selénio inorgânico [A-186, A-1403]. Num ensaio comparativo de dez formulações de selénio diferentes, constatou-se que a absorção de selénio a partir de selenometionina era superior à absorção a partir de selénio inorgânico e de várias outras formulações de levedura de selénio [A-281].

O selénio da levedura enriquecida com selénio, padronizada, de BioActivo Selénio® tem excelente absorção e retenção no organismo [A-8277].

A formulação de levedura de BioActivo Selénio®, em concreto, contém uma grande percentagem (66%) de selenometionina natural (não-sintética) e ainda metil-selenocisteína e outras 20 variedades de selénio orgânico.

A levedura de BioActivo Selénio® proporciona uma excelente absorção de 89% [A-7162]. Num estudo de 2004, a absorção da levedura de selénio de BioActivo Selénio® foi até mais elevada ($p < 0,001$) do que a obtida com l-selenometionina sintética [A-6798].

A levedura de BioActivo Selénio® está perfeitamente caracterizada em estudos relativamente a absorção/distribuição/retenção/excreção [A-6743, A-6791, A-6792, A-6798, A-6809, A-7037, A-7162, A-7302] e efeitos adversos [A-7258].

Num estudo de farmacocinética com levedura marcada com ^{77}Se , obtiveram-se os seguintes resultados [A-7162].

- a absorção de selénio foi de 88,7%
- a retenção ao 4º dia foi de 74,2%
- o T_{max} médio foi de 9,17 horas
- a semi-vida de uma dose única foi
 - inicialmente de 1,7 dias (1/2-2 dias)
 - em seguida, 3,0 dias na fase intermédia (2-3 dias)
 - 11,1 dias na fase tardia (3-14 dias)

No ensaio-piloto PRECISE dinamarquês, a concentração de selénio de sangue total num grupo de dinamarqueses foi superior ($p < 0,001$) à obtida com l-selenometionina sintética no outro grupo, após os dois grupos terem recebido 300 microgramas/dia [A-6798]. A levedura de selénio tem sido usada em estudos de eficácia de lípidos e hormonas tiroideias [A-7037], e está a ser usada, actualmente, num estudo de prevenção do cancro [A-9249].

Estudo KiSel-10 de Suplementação Combinada de BioActivo Selénio® e BioActivo Q10 em Idosos

Num estudo sueco de 2013, o estudo KiSel-10, em que idosos (idade média = 78 anos) receberam suplementação com 200 microgramas de BioActivo Selénio® e 2 x 100 miligramas de BioActivo Q10 por dia, durante quatro anos, os investigadores constataram uma redução de 53% na mortalidade cardiovascular, pelo período de seguimento de 5 anos [A-9183]. Os investigadores também constataram melhoria da função cardíaca observada em ecocardiogramas [A-9183] e melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde [A-9533].

Num estudo de seguimento de 12 anos dos participantes no ensaio clínico KiSel-10, constatou-se uma redução significativa contínua do risco de mortalidade cardiovascular no grupo de idosos que tinham recebido, diariamente durante quatro anos, levedura com alta concentração de selénio em associação com Coenzima Q10 comparativamente ao grupo de idosos que tinham recebido placebo correspondente [A-10094].

Verificou-se redução igualmente significativa da mortalidade cardiovascular em subgrupos de participantes do estudo KiSel-10 com diabetes, hiper-

tensão, doença cardíaca isquémica ou perda cognitiva funcional, que tinham recebido levedura com alta concentração de selénio em associação com Coenzima Q10, diariamente durante quatro anos [A-10094].

A acção protectora da terapêutica combinada de selénio e Coenzima Q10 não se limitou ao período de quatro anos de intervenção, tendo perdurado durante o período de seguimento. Os investigadores supõem que os mecanismos responsáveis por esta acção persistente poderão residir nos efeitos da suplementação combinada na função cardíaca [A-9233], na fibrose [A-10026], na inflamação [A-9532, A-10452] e no stress oxidativo [A-9611], efeitos esses que foram comprovados [A-10094].

O coordenador do estudo KiSel-10, o Professor Urban Alehagen, propõe que existe uma relação importante entre selénio e Coenzima Q10 no organismo. O aporte insuficiente de selénio pode limitar a capacidade das células de produzirem quantidade suficiente de Coenzima Q10, e as células dependem de concentrações adequadas de Coenzima Q10 para o bom funcionamento das selenoproteínas contendo selénio [A-9311].

Estudo Bonelli do Adenoma Colorectal Pré-maligno

Os investigadores clínicos avaliaram a eficácia da associação de micronutrientes (selénio 200 µg, zinco 30 mg, vitamina A 2 mg, vitamina C 180 mg, vitamina E 30 mg), da Pharma Nord, ou placebo, em administração diária durante 5 anos, na redução da incidência de adenoma recidivante em doentes em seguimento pós-polipectomia endoscópica. O estudo consistiu num ensaio controlado com placebo, duplamente cego, aleatório, que abrangeu 411 doentes seleccionados aleatoriamente para receberem substâncias activas ou placebo.

Dos 411 doentes, 330 fizeram colonoscopia de seguimento (164 do grupo de intervenção e 166 do grupo placebo). Após um período de seguimento médio de 4 anos (entre 1-15 anos), 100 doentes tinham tido uma recidiva: 38 no grupo de intervenção e 62 no grupo placebo. A incidência cumulativa de

recidiva de 15 anos foi de 48,3% no grupo de intervenção e de 64,5% no grupo placebo. Houve, portanto, uma redução de 39% do risco de recidiva de adenoma no grupo de intervenção com micronutrientes comparativamente ao grupo placebo. Além disso, a redução do risco foi semelhante tanto no pequeno adenoma tubular como no adenoma avançado [A-9215].

Estudo do Cancro de Estadio Terminal

Os investigadores avaliaram a sobrevivência de doentes com cancro de estágio terminal a quem se administraram suplementos de selénio, Coenzima Q10, bem como vitamina C, ácido fólico e beta-caroteno. Foram incluídos 41 doentes com cancro de estágio terminal ao longo de nove anos. 40 doentes foram seguidos até à sua morte. Um doente perdeu seguimento e foi considerado como tendo falecido. Nestes doentes, a neoplasia primária situava-se na mama, no cérebro, no pulmão, no rim, no pâncreas, no esófago, no estômago, no cólon, na próstata, no ovário e na pele. O tempo médio de sobrevivência estimada para cada doente foi calculado segundo as curvas de Kaplan-Meier, no início do estudo. O tempo médio de sobrevivência estimada foi de 12 meses (entre 3-29 meses), mas a sobrevivência média real dos doentes foi de 17 meses (1-120 meses), o que é >40% mais longa do que a sobrevivência média estimada. A sobrevivência média real dos doentes foi de 28,8 meses por oposição a 11,9 meses de sobrevivência média estimada. Dez doentes (24%) sobreviveram menos tempo do que o estimado; contudo, 31 doentes (76%) sobreviveram mais tempo. A terapêutica com selénio e outros micronutrientes foi muito bem tolerada, com poucos efeitos adversos [A-9054].

Ensaio SELEBLAT (Selenium and Bladder Cancer Trial)

Neste ensaio clínico de fase III, controlado com placebo, duplamente cego, aleatório, realizado em 14 hospitais belgas, os doentes foram seleccionados aleatoriamente para administração oral de levedura de selénio – BioActivo Selénio® – 200 µg 1x/dia ou placebo, durante três anos, além da terapêutica recomendada. Os investigadores seleccionaram 151 doentes e 141 doen-

tes, respectivamente, para o grupo de selénio e para o grupo placebo. A análise dos dados revelou 43 recidivas de cancro da bexiga no grupo de selénio e 45 recidivas no grupo placebo. Os investigadores concluíram que a suplementação com selénio não tinha diminuído a probabilidade de recidiva de cancro da bexiga nos doentes deste estudo.

Ensaio PRECISE (PREvention of Cancer by Intervention with Selenium)

O Ensaio PRECISE consistiu num conjunto de ensaios controlados, aleatórios, destinados a estudar o papel da levedura com alta concentração de selénio de BioActivo Selénio® na prevenção do cancro. No início, o estudo estava concebido para incluir 40.000 pessoas com idades compreendidas entre os 60-74 anos, para administração de comprimidos de 100, 200 ou 300 microgramas de levedura com alta concentração de selénio – BioActivo Selénio® – ou placebo correspondente, na Dinamarca, na Finlândia, na Suécia, no Reino Unido e nos E.U.A. O objectivo era comparar o risco de cancro em países pobres em selénio (Dinamarca, Suécia e RU) com o risco de cancro em países ricos em selénio (Finlândia e E.U.A.), bem como comparar o risco de cancro por dose de selénio estratificada e idade estratificada.

Por falta de financiamento, só se realizaram estudos-piloto na Dinamarca e no Reino Unido. Os dois estudos-piloto incluíram, respectivamente, 491 homens e mulheres dinamarqueses e 501 homens e mulheres britânicos. Os participantes do estudo, de ambos os grupos, tinham idades compreendidas entre os 60 e 74 anos e uma taxa de selénio no sangue relativamente baixa (inferior a 85 µg/l).

No Estudo-piloto PRECISE dinamarquês, os investigadores fizeram o doseamento do selénio de sangue total numa amostra, seleccionada aleatoriamente, de participantes do estudo, após dois anos de suplementação diária com 0, 100, 200 ou 300 microgramas de BioActivo Selénio®. Nos participantes do estudo, o aporte diário médio de selénio de fontes alimentares era de 48 microgramas.

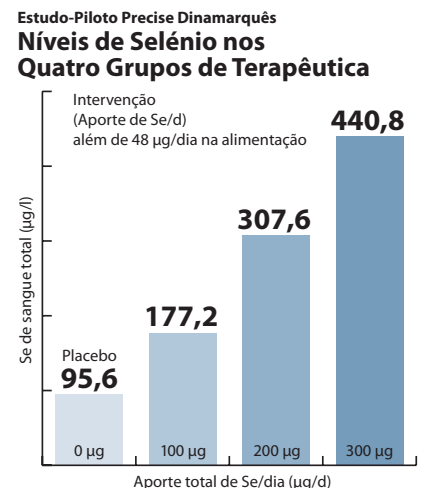


Figura 1. Larsen EH, Moesgaard S, Paulin H, Reid M, & Rayman M. Speciation and bioavailability of selenium in yeast-based intervention agents used in cancer chemoprevention studies. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 2004 87 225-232. [A-6798]

Numa outra análise de amostras de sangue, colhidas ab initio, aos 6 meses e aos 5 anos do estudo-piloto PRECISE dinamarquês, os investigadores fizeram o doseamento dos níveis séricos de selénio, colesterol total e colesterol HDL. Constataram que o efeito da suplementação diária a longo prazo, com BioActivo Selénio®, nas concentrações séricas de colesterol ou suas subfracções não era muito diferente do placebo na população de mais idade [A-9574].

No estudo-piloto PRECISE do Reino Unido, a levedura de BioActivo Selénio® demonstrou ser inofensiva em relação aos lípidos séricos, e pode até ter efeitos benéficos moderados nos níveis de colesterol numa população com concentração de selénio relativamente baixa [A-9000].

Estudos SPRINT (Selenium in Pregnancy Intervention)

Numa série de estudos em 230 mulheres primigestas no Reino Unido, os investigadores estudaram o efeito da suplementação com 60 microgramas de levedura com alta concentração de selénio, de BioActivo Selénio®, ou placebo, desde a 12ª semana até ao parto. Os estudos mostraram que as grávidas com baixa concentração de selénio apresentavam um risco significativamente maior de pré-eclampsia

e/ou hipertensão gestacional durante a gravidez. A suplementação com BioActivo Selénio® reduziu significativamente o risco de pré-eclampsia e hipertensão gestacional [A-9704].

Os investigadores do estudo SPRINT também analisaram o efeito da suplementação com BioActivo Selénio® num marcador da insulinoresistência na grávida. Constataram evidência segura de que uma dose de BioActivo Selénio® não tem efeitos adversos na concentração de adiponectina, um biomarcador da insulinoresistência, nas grávidas com taxa de Se moderada [A-9703].

Gravidez

Num estudo em 166 mulheres primigestas, as mulheres foram distribuídas aleatoriamente para administração diária de 100 microgramas de levedura enriquecida com selénio, BioActivo Selénio®, ou placebo correspondente, desde o primeiro trimestre de gravidez até ao parto. Os investigadores usaram a Escala de Edimburgo de Depressão Pós-parto para avaliar os sintomas de depressão pós-parto durante as oito semanas a seguir ao parto. A suplementação com selénio estava associada a aumento significativo da concentração sérica média de selénio no fim da gravidez, ao passo que, no grupo de controlo, os níveis séricos de selénio mantiveram-se inalterados. O grau médio da Escala de Edimburgo de Depressão Pós-parto no grupo de selénio era significativamente inferior ao do grupo de controlo. Os achados do estudo apontam para que a suplementação com selénio durante a gravidez pode ser uma opção eficaz na prevenção da depressão pós-parto [A-9110].

No estudo em 166 mulheres primigestas, que foram seleccionadas para administração diária de 100 microgramas de levedura enriquecida com selénio, BioActivo Selénio®, ou placebo correspondente, desde o primeiro trimestre de gravidez até ao parto, os investigadores também analisaram se a suplementação com selénio durante a gravidez diminuía a ocorrência de ruptura prematura (antes do parto) de membrana. A incidência de ruptura prematura de membrana no grupo de BioActivo Selénio® foi significativa-

mente inferior à do grupo de controlo [A-9053].

No mesmo estudo, em que 166 mulheres primigestas receberam 100 microgramas/dia de levedura enriquecida com selénio, BioActivo Selénio®, ou placebo correspondente, desde o primeiro trimestre de gravidez até ao parto, os investigadores constataram que a incidência de pré-eclampsia era mais baixa no grupo de selénio ($n = 0$) do que no grupo de controlo ($n = 3$); contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Os investigadores concluíram que, na grávida, pode haver correlação entre suplementação com selénio e menor frequência de pré-eclampsia [A-9052]. Nos ensaios SPRINT, a suplementação com BioActivo Selénio® reduziu significativamente o risco de pré-eclampsia e de hipertensão gestacional [A-9704].

Ainda no estudo de 166 mulheres primigestas, os investigadores mediram, simultaneamente, a carga pró-oxidante e a capacidade antioxidante num só ensaio, calculando assim o índice redox. As constatações mostraram que a suplementação com selénio pode reduzir o stress oxidativo associado à gravidez [A-9051].

Doença Renal Crónica

Os doentes com doença renal crónica (DRC) têm maior incidência de cancro. Os longos períodos de hemodiálise estão ligados a deterioração do ADN por causa do stress oxidativo. Num estudo em 42 doentes renais crónicos e 30 indivíduos saudáveis, os investigadores analisaram o efeito da suplementação com 200 microgramas/dia de BioActivo Selénio®, durante 3 meses, na prevenção de deterioração oxidativa do ADN nos leucócitos de doentes renais crónicos em hemodiálise. Os dados do estudo mostraram que a deterioração do ADN nos leucócitos é maior em doentes renais crónicos em hemodiálise do que em indivíduos saudáveis, e que a suplementação com BioActivo Selénio® ajuda a prevenir a deterioração oxidativa do ADN [A-9120].

Diabetes

A levedura de BioActivo Selénio® também demonstrou ser segura quanto aos efeitos diabetogénicos.

Num estudo em que indivíduos de mais idade receberam suplementação com 100, 200 ou 300 µg selénio/dia na forma de levedura rica em selénio, não se registaram efeitos adversos nos níveis séricos de adiponectina, um biomarcador do risco de diabetes tipo 2 [A-9170].

Metais pesados

Num estudo controlado com placebo, de 2012, a levedura de BioActivo Selénio® demonstrou aumentar significativamente a excreção de mercúrio na urina e diminuir os marcadores de stress oxidativo em habitantes da região de Wanshan, na China, habitualmente expostos a níveis elevados de mercúrio [A-9287].

Função imunitária

Num estudo de intervenção com selénio de 12 semanas, 119 voluntários receberam placebo, 50, 100 ou 200 microgramas/dia de levedura enriquecida com selénio BioActivo Selénio®, ou refeições contendo cebola sem adição de selénio ou enriquecida com selénio (50 microgramas/dia). Os investigadores quantificaram a expressão de genes nas amostras de ARN colhidas de células mononucleares de sangue periférico. Os níveis de selenoproteína S microARN aumentaram significativamente 7 dias após reforço de vacina da gripe. A grandeza do aumento na expressão de genes da selenoproteína S foi dose-dependente, com resposta significativamente superior com suplementação de Se mais elevada. Os investigadores concluíram que a selenoproteína S pode ter um papel na resposta imunitária. A evidência a partir do estudo corrobora ainda a relação entre concentração de selénio e função imunitária.

Função tiróidea

Num estudo prospectivo, de 2015, de Doença de Graves e suplementação com BioActivo Selénio® 200 microgramas por dia durante 36 semanas, os investigadores constataram que a suplementação com selénio podia potenciar a melhoria bioquímica do hipertireoidismo, mas ficaram na dúvida quanto a se a suplementação com selénio podia diminuir os sintomas clínicos de tireotoxicose e diminuir a gravidade dos sintomas mentais [A-9683].

No âmbito do ensaio PRECISE dinamarquês, controlado com placebo, duplamente cego, aleatório, os investigadores fizeram o doseamento dos níveis plasmáticos de TSH, triiodotironina livre (FT3) e tiroxina livre (FT4) em 361 participantes, ab initio, aos 6 meses e aos 5 anos de suplementação com BioActivo Selénio®. Nos participantes do estudo com funcionamento normal da tiróide, a suplementação com BioActivo Selénio® teve influência diminuta e dose-dependente na função tiroideia, comparativamente ao placebo, ao baixar as concentrações séricas de TSH e FT4. Da sua análise, os investigadores concluíram que a suplementação com selénio, provavelmente, não se justifica em situações de défice de selénio marginal. Contudo, afirmaram que continua por estabelecer qual o papel da suplementação com selénio no tratamento de doenças auto-imunes da tiróide [A-9682].

O Ensaio CATALYST (Chronic Autoimmune Thyroiditis Quality of Life Selenium Trial), que começou em 2014 e se prevê que termine em 2020, é um ensaio clínico multicêntrico, cego, aleatório, de suplementação com selénio em comparação com placebo em doentes com tiroidite auto-imune crónica. Prevê-se que o ensaio abraça 2 x 236 participantes. O grupo de intervenção experimental e o grupo de controlo receberão comprimidos de 200 µg de levedura enriquecida com selénio – BioActivo Selénio® – ou placebo correspondente, diariamente durante 12 meses. Os primeiros resultados a medir é a qualidade de vida associada a tiróide, avaliada segundo o questionário ThyPRO (Thyroid Patient-Reported Outcome). Em seguida, serão avaliadas concentração sérica de anticorpo tiroperoxidase; relação de triiodotironina/tiroxina sérica; dose de levotiroxina; reacções adversas, e reacções adversas e intercorrências graves [A-9356].

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1 Referências específicas do produto

a) Double-blind, mono-preparation trials

A-9978 Goossens ME, Zeegers MP, van Poppe H, Joniau S, et al. Phase III randomised chemoprevention study with selenium on the recurrence of non-invasive urothelial Eur J Cancer 2016 69 9-18

BACKGROUND: In Belgium, bladder cancer (BC) is the fifth most common cancer in men. The per-patient lifetime cost is high. Previous epidemiological studies have consistently reported that selenium concentrations were inversely associated with the risk of BC. We therefore hypothesised that selenium may be suitable for chemoprevention of recurrence of BC. **METHOD:** The Selenium and Bladder Cancer Trial (SELEBLAT) was an academic phase III placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial designed to determine the effect of selenium on recurrence of non-invasive urothelial carcinoma conducted in 14 Belgian hospitals. Patients were randomly assigned by a computer program to oral selenium yeast 200 mcg once a day or placebo for three years, in addition to standard care. All study personnel and participants were blinded to treatment assignment for the duration of the study. All randomised patients were included in the intention to treat (ITT) and safety analyses. Per protocol analyses (PPAs) included all patients in the study three months after start date. **RESULTS:** Between September 18, 2009 and April 18, 2013, 151 and 141 patients were randomised in the selenium and placebo group. Patients were followed until December 31, 2015. The ITT analysis resulted in 43 (28%; 95% CI, 0.21-0.35) and 45 (32%; 95% CI, 0.24-0.40) recurrences in the selenium and placebo group. The hazard ratio (HR) was 0.85 (95% CI, 0.56-1.29; $p = 0.44$) while the HR for the PPA resulted in 42 and 39 (28%; 95% CI, 0.20-0.35) recurrences in the selenium and placebo group (HR = 0.96 [95% CI, 0.62-1.48]; $p = 0.93$). **CONCLUSION:** Selenium supplementation does not lower the probability of recurrence in BC patients.

A-9703 Mao J, Bath SC, Vanderlelie JJ, Perkins AV: No effect of modest selenium supplementation on insulin resistance in UK pregnant women, as assessed by plasma adiponectin concentration

Br J Nutr 2016 115 32-8

Concern has been expressed recently that Se may increase the risk of type 2 diabetes, but this has not been tested in a randomised-controlled trial (RCT) in pregnant women. We took advantage of having stored plasma samples from the Se in Pregnancy Intervention (SPRINT) RCT of Se supplementation in pregnancy to test the effect of Se supplementation on a marker of insulin resistance in UK pregnant women. Because our blood samples were not fasted, we measured plasma adiponectin concentration, a recognised marker of insulin resistance that gives valid measurements in non-fasted samples, as diurnal variability is minor and there is no noticeable effect of food intake. In SPRINT, 230 primiparous UK women were randomised to treatment with Se (60 µg/d) or placebo from

12 weeks of gestation until delivery. We hypothesised that supplementation with Se at a nutritional level would not exacerbate the fall in adiponectin concentration that occurs in normal pregnancy, indicating the lack of an adverse effect on insulin resistance. Indeed, there was no significant difference between the two groups in the change in adiponectin from 12 to 35 weeks ($P=0.938$), nor when the analysis was restricted to the bottom or top quartiles of baseline whole-blood Se ($P=0.515$ and 0.858 , respectively). Cross-sectionally, adiponectin concentration was not associated with any parameter of Se status, either at 12 or 35 weeks. It is reassuring that a nutritional dose of Se had no adverse effect on the concentration of adiponectin, a biomarker of insulin resistance, in pregnant women of modest Se status.

A-9704 Rayman MP, Bath SC, Westaway J, Williams P: Selenium status in U.K. pregnant women and its relationship with hypertensive conditions of pregnancy

Br J Nutr 2015 113 249-58

Dietary intake/status of the trace mineral Se may affect the risk of developing hypertensive conditions of pregnancy, i.e. pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension (PE/PIH). In the present study, we evaluated Se status in UK pregnant women to establish whether pre-pregnant Se status or Se supplementation affected the risk of developing PE/PIH. The samples originated from the SPRINT (Selenium in PRenancy INtervention) study that randomised 230 UK primiparous women to treatment with Se (60 µg/d) or placebo from 12 weeks of gestation. Whole-blood Se concentration was measured at 12 and 35 weeks, toenail Se concentration at 16 weeks, plasma selenoprotein P (SEPP1) concentration at 35 weeks and plasma glutathione peroxidase (GPx3) activity at 12, 20 and 35 weeks. Demographic data were collected at baseline.

Participants completed a FFQ. UK pregnant women had whole-blood Se concentration lower than the mid-range of other populations, toenail Se concentration considerably lower than US women, GPx3 activity considerably lower than US and Australian pregnant women, and low baseline SEPP1 concentration (median 3.00, range 0.90–5.80 mg/l). Maternal age, education and social class were positively associated with Se status. After adjustment, whole-blood Se concentration was higher in women consuming Brazil nuts ($P=0.040$) and in those consuming more than two seafood portions per week ($P=0.054$). Stepwise logistic regression model revealed that among the Se-related risk factors, only toenail Se (OR 0.38, 95% CI 0.17, 0.87, $P=0.021$) significantly affected the OR for PE/PIH. On excluding non-compliers with Se treatment, Se supplementation also significantly reduced the OR for PE/PIH (OR 0.30, 95% CI 0.09, 1.00, $P=0.049$). In conclusion, UK women have low Se status that increases their risk of developing PE/PIH. Therefore, UK women of childbearing age need to improve their Se status.

A-9683 Calissendorff J, Mikulski E, LARSEN EH, Moller M: A Prospective Investigation of Graves' Disease and Selenium: Thyroid Hormones, Auto-Antibodies and Self-Rated Symptoms

Eur Thyroid J 2015 93-8

Background: In Graves' thyrotoxicosis tachycardia, weight loss and mental symptoms

are common. Recovery takes time and varies between patients. Treatment with methimazole reduces thyroid hormone levels. According to previous research, this reduction has been faster if selenium (Se) is added. 4 Objective: The objective was to investigate whether supplementing the pharmacologic treatment with Se could change the immune mechanisms, hormone levels and/or depression and anxiety. Methods: We prospectively investigated 38 patients with initially untreated thyrotoxicosis by measuring the thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3), thyroid receptor antibodies and thyroid peroxidase auto-antibodies before medication and at 6, 18 and 36 weeks after commencing treatment with methimazole and levo-thyroxine, with a randomized blinded oral administration of 200 mcg Se/day or placebo. The selenoprotein P concentration was determined in plasma at inclusion and after 36 weeks. The patients were also assessed with questionnaires about depression, anxiety and self-rated symptoms before medication was started and after 36 weeks. Results: FT4 decreased more in the Se group at 18 weeks (14 vs. 17 pmol/l compared to the placebo group, $p = 0.01$) and also at 36 weeks (15 vs. 18 pmol/l, $p = 0.01$). The TSH increased more in the Se group at 18 weeks (0.05 vs. 0.02 mIU/l, $p = 0.04$). The depression and anxiety scores were similar in both groups. In the Se group, the depression rates correlated negatively with FT3 and positively with TSH. This was not seen in the placebo group. Conclusions: Se supplementation can enhance biochemical restoration of hyperthyroidism, but whether this could shorten clinical symptoms of thyrotoxicosis and reduce mental symptoms must be investigated further.

A-9682 Winther KH, Bonnema SJ, Cold F, Debrabant B: Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population
Eur J Endocrinol 2015 172 657-67

Objective: Selenium is present in the active site of proteins important for thyroid hormone synthesis and metabolism. The objective of this study is to investigate the effect of selenium supplementation in different doses on thyroid function, under conditions of suboptimal dietary selenium intake. Design: The Danish PREvention of Cancer by Intervention with SElenium pilot study (DK-PRECISE) is a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. A total of 491 males and females aged 60-74 years were randomized to 100 mg ($n=124$), 200 mg ($n=122$), or 300 mg ($n=119$) selenium-enriched yeast or matching yeast-based placebo tablets ($n=126$). A total of 361 participants, equally distributed across treatment groups, completed the 5-year intervention period. Methods: Plasma samples were analyzed for selenium and serum samples for TSH, free triiodothyronine (FT3), and free thyroxine (FT4) at baseline, and after 6 months, and 5 years of supplementation. Results: Plasma selenium concentrations increased significantly and dose-dependently in treatment groups receiving selenium ($P<0.001$). Serum TSH and FT4 concentrations decreased significantly and dose-dependently by 0.066 mIU/l ($P=0.010$) and 0.11 pmol/l ($P=0.015$), respectively, per 100 mg/day increase, with insignificant differences between 6 months and 5 years. No significant

effects were found for FT3 and FT3:FT ratio. Conclusions: In euthyroid subjects, selenium supplementation minutely and dose-dependently affects thyroid function, when compared with placebo, by decreasing serum TSH and FT4 concentrations. Based on these findings, selenium supplementation is not warranted under conditions of marginal selenium deficiency. However, a role for selenium supplementation in the treatment of autoimmune thyroid diseases is still unresolved.

A-9574 Cold F, Winther KH, Pastor-Barriuso R, Rayman MP: Randomised controlled trial of the effect of long-term selenium supplementation on plasma cholesterol in an elderly Danish population
Br J Nutr 2015 114 11 1807-18

Although cross-sectional studies have shown a positive association between Se and cholesterol concentrations, a recent randomised controlled trial in 501 elderly UK individuals of relatively low-Se status found that Se supplementation for 6 months lowered total plasma cholesterol. The Danish PRECISE (PREvention of Cancer by Intervention with Selenium) pilot study (ClinicalTrials.gov ID: NCT01819649) was a 5-year randomised, double-blinded, placebo-controlled trial with four groups (allocation ratio 1:1:1:1). Men and women aged 60-74 years ($n=491$) were randomised to 100 ($n=124$), 200 ($n=122$) or 300 ($n=119$) mcg Se-enriched yeast or matching placebo-yeast tablets ($n=126$) daily for 5 years. A total of 468 participants continued the study for 6 months and 361 participants, equally distributed across treatment groups, continued for 5 years. Plasma samples were analysed for total and HDL-cholesterol and for total Se concentrations at baseline, 6 months and 5 years. The effect of different doses of Se supplementation on plasma lipid and Se concentrations was estimated by using linear mixed models. Plasma Se concentration increased significantly and dose-dependently in the intervention groups after 6 months and 5 years. Total cholesterol decreased significantly both in the intervention groups and in the placebo group after 6 months and 5 years, with small and nonsignificant differences in changes in plasma concentration of total cholesterol, HDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and total:HDL-cholesterol ratio between intervention and placebo groups. The effect of long-term supplementation with Se on plasma cholesterol concentrations or its sub-fractions did not differ significantly from placebo in this elderly population.

A-9356 Winther KH, Watt T, Bjorner JB, Cramon P: The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST) study protocol for a randomized controlled trial
Trials 2014 15 115

BACKGROUND: Patients with chronic autoimmune thyroiditis have impaired health-related quality of life. The thyroid gland has a high selenium concentration, and specific selenoprotein enzyme families are crucial to immune function, and catalyze thyroid hormone metabolism and redox processes in thyroid cells. Previous randomized controlled trials have found that selenium supplementation decreases thyroid-disease-specific antibody levels. We hypothesize that selenium might be beneficial in the treatment of chronic autoimmune thyroiditis.

METHODS/DESIGN:

The CATALYST trial is an investigator-initiated randomized, blinded, multicentre clinical trial of selenium supplementation versus placebo in patients with chronic autoimmune thyroiditis. **INCLUSION CRITERIA:**

Age ≥ 18 years; serum thyroid peroxidase antibody level ≥ 100 IU/ml within the previous 12 months; treatment with levothyroxine and written informed consent.

EXCLUSION CRITERIA:

Previous diagnosis of toxic nodular goitre, Graves' hyperthyroidism, postpartum thyroiditis, Graves' orbitopathy; previous antithyroid drug treatment, radioiodine therapy or thyroid surgery; immune-modulatory or other medication affecting thyroid function; pregnancy, planned pregnancy or breastfeeding; allergy towards any intervention or placebo component; intake of selenium supplementation >55 $\mu\text{g/day}$; inability to read or understand Danish or lack of informed consent. The trial will include 2×236 participants. The experimental intervention and control groups will receive 200 μg selenium-enriched yeast or matching placebo tablets daily for 12 months. The experimental supplement will be SelenoPrecise®. The primary outcome is thyroid-related quality of life assessed by the Thyroid Patient-Reported Outcome (ThyPRO) questionnaire. Secondary outcomes include serum thyroid peroxidase antibody concentration; serum triiodothyronine/thyroxine ratio; levothyroxine dosage; adverse reactions and serious adverse reactions and events.

DISCUSSION:

In this pragmatic trial, participating patients follow their usual treatment at their usual hospitals. In order to collect high-quality data on the clinical course and quality of life, and to minimize missing data, an elaborate trial management system has been designed. 12 months intervention duration was selected in consideration of the primary outcome, thyroid-related quality of life.

A-9287 Li YF, Dong Z, CHEN C, LI B, et al. Organic Selenium Supplementation Increases Mercury Excretion and Decreases Oxidative Damage in Long-Term Mercury-Exposed Residents from Wanshan, China
Environ Sci Technol . (2012)

BACKGROUND: Due to a long history of extensive mercury mining and smelting activities, local residents in Wanshan, China, are suffering from elevated mercury exposure. The objective of the present study was to study the effects of oral supplementation with selenium-enriched yeast in these long-term mercury-exposed populations. One hundred and three volunteers from Wanshan area were recruited and 53 of them were supplemented with 100 μg of organic selenium daily as selenium-enriched yeast while 50 of them were supplemented with the non-selenium-enriched yeast for 3 months. The effects of selenium supplementation on urinary mercury, selenium, and oxidative stress-related biomarkers including malondialdehyde and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine were assessed. This 3-month selenium supplementation trial indicated that organic selenium supplementation could increase mercury excretion and decrease urinary malondialdehyde and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels in local residents.

A-9249 Goossens ME, Buntinx F, Joniau S, Ackaert K: Designing the selenium and bladder cancer trial (SELEBLAT), a phase III randomized chemoprevention study with selenium on recurrence of bladder cancer in Belgium *BMC Urol* 2012 12

BACKGROUND:

In Belgium, bladder cancer is the fifth most common cancer in males (5.2%) and the sixth most frequent cause of death from cancer in males (3.8%). Previous epidemiological studies have consistently reported that selenium concentrations were inversely associated with the risk of bladder cancer. This suggests that selenium may also be suitable for chemoprevention of recurrence.

METHOD:

The SELEBLAT study opened in September 2009 and is still recruiting all patients with non-invasive transitional cell carcinoma of the bladder on TURB operation in 15 Belgian hospitals. Recruitment progress can be monitored live at <http://www.seleblat.org>. Patients are randomly assigned to selenium yeast (200 µg/day) supplementation for 3 years or matching placebo, in addition to standard care. The objective is to determine the effect of selenium on the recurrence of bladder cancer. Randomization is stratified by treatment centre. A computerized algorithm randomly assigns the patients to a treatment arm. All study personnel and participants are blinded to treatment assignment for the duration of the study.

DESIGN:

The SELEnium and BLadder cancer Trial (SELEBLAT) is a phase III randomized, placebo-controlled, academic, double-blind superior trial.

DISCUSSION:

This is the first report on a selenium randomized trial in bladder cancer patients.

A-9170 Rayman MP, Blundell-Pound G, Pastor-Barriuso R, Guallar E, et al. A Randomized Trial of Selenium Supplementation and Risk of Type-2 Diabetes, as Assessed by Plasma Adiponectin *PLoS One* 2012 e45269

BACKGROUND: Evidence that selenium affects the risk of type-2 diabetes is conflicting, with observational studies and a few randomized trials showing both lower and higher risk linked to the level of selenium intake and status.

We investigated the effect of selenium supplementation on the risk of type-2 diabetes in a population of relatively low selenium status as part of the UK PRECISE (PREvention of Cancer by Intervention with SElenium) pilot study. Plasma adiponectin concentration, a recognised independent predictor of type-2 diabetes risk and known to be correlated with circulating selenoprotein P, was the biomarker chosen.

METHODS: In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, five hundred and one elderly volunteers were randomly assigned to a six-month intervention with 100, 200 or 300 µg selenium/d as high-selenium or placebo yeast. Adiponectin concentration was measured by ELISA at baseline and after six months of treatment in 473 participants with one or both plasma samples available.

RESULTS: Mean (SD) plasma selenium concentration was 88.5 ng/g (19.1) at baseline and increased significantly in the selenium-treatment

groups. In baseline cross-sectional analyses, the fully adjusted geometric mean of plasma adiponectin was 14% lower (95% CI, 0-27%) in the highest than in the lowest quartile of plasma selenium (P for linear trend = 0.04). In analyses across randomized groups, however, selenium supplementation had no effect on adiponectin levels after six months of treatment (P = 0.96). **CONCLUSIONS:** These findings are reassuring as they did not show a diabetogenic effect of a six-month supplementation with selenium in this sample of elderly individuals of relatively low selenium status.

A-9120 Zachara BA, Gromadzinska J, Palus J, Zbrog Z: The effect of selenium supplementation in the prevention of DNA damage in White Blood Cells of Hemodialyzed Patients: A Pilot Study *Biol Trace Elem Res* 2011 142 274-83

Patients with chronic kidney disease (CKD) have an increased incidence of cancer. It is well known that long periods of hemodialysis (HD) treatment are linked to DNA damage due to oxidative stress. In this study, we examined the effect of selenium (Se) supplementation to CKD patients on HD on the prevention of oxidative DNA damage in white blood cells. Blood samples were drawn from 42 CKD patients on HD (at the beginning of the study and after 1 and 3 months) and from 30 healthy controls. Twenty-two patients were supplemented with 200 mcg Se (as Se-rich yeast) per day and 20 with placebo (baker's yeast) for 3 months. Se concentration in plasma and DNA damage in white blood cells expressed as the tail moment, including single-strand breaks (SSB) and oxidative bases lesion in DNA, using formamidopyrimidine glycosylase (FPG), were measured. Se concentration in patients was significantly lower than in healthy subjects (P < 0.0001) and increased significantly after 3 months of Se supplementation (P < 0.0001). Tail moment (SSB) in patients before the study was three times higher than in healthy subjects (P < 0.01). After 3 months of Se supplementation, it decreased significantly (P < 0.01) and was about 16% lower than in healthy subjects. The oxidative bases lesion in DNA (tail moment, FPG) of HD patients at the beginning of the study was significantly higher (P < 0.01) compared with controls, and 3 months after Se supplementation it was 2.6 times lower than in controls (P < 0.01). No changes in tail moment was observed in the placebo group. In conclusion, our study shows that in CKD patients on HD, DNA damage in white blood cells is higher than in healthy controls, and Se supplementation prevents the damage of DNA.

A-9110 Mokhber N, Namjoo M, Tara F, Boskabadi H: Effect of supplementation with selenium on postpartum depression: a randomized double-blind placebo-controlled trial *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011 24 104-8

OBJECTIVE: Postpartum depression is a common complication of childbirth, and its prevention is an important public-health issue because of its negative effects on mother, infant, and family. The present randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted to examine the effect of prenatal selenium supplementation on the postpartum depression level in Iranian women. **DESIGN:** A total of 166 primigravid pregnant women in the first trimester of pregnancy, were randomized to receive 100 mcg of selenium (n = 83) or a placebo

(n = 83) per day until delivery. The symptoms of postpartum depression were evaluated during the eight weeks following delivery by means of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). Serum selenium concentrations were measured at baseline and at the end of study. **RESULTS:** There was no significant difference in demographic characteristics and perceived social support between the selenium and control groups at baseline (p > 0.05). There were 22 drop-outs in the selenium-supplemented group and 19 in the placebo group. Forty-four women in the selenium group and 41 women in the placebo group completed the trial and the EPDS questionnaire. Selenium supplementation was associated with a significant increase in mean serum selenium concentration at term (p < 0.001) but remained unchanged in the control group. The mean EPDS score in the selenium group was significantly lower than that of the control group (p < 0.05). **CONCLUSION:** These findings suggest that supplementation with selenium during pregnancy might be an effective approach for the prevention of postpartum depression.

A-9107 Hurst R, Armah CN, Dainty JR, Hart DJ: Establishing optimal selenium status: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Am J Clin Nutr* 2010 91 923-31

BACKGROUND: Dietary recommendations for selenium differ between countries, mainly because of uncertainties over the definition of optimal selenium status. **OBJECTIVE:** The objective was to examine the dose-response relations for different forms of selenium. **DESIGN:** A randomized, double-blind, placebo-controlled dietary intervention was carried out in 119 healthy men and women aged 50-64 y living in the United Kingdom. Daily placebo or selenium-enriched yeast tablets containing 50, 100, or 200 microg Se (approximately 60% selenomethionine), selenium-enriched onion meals (approximately 66% gamma-glutamyl-methylselenocysteine, providing the equivalent of 50 microg Se/d), or unenriched onion meals were consumed for 12 wk. Changes in platelet glutathione peroxidase activity and in plasma selenium and selenoprotein P concentrations were measured. **RESULTS:** The mean baseline plasma selenium concentration for all subjects was 95.7 ± 11.5 ng/mL, which increased significantly by 10 wk to steady state concentrations of 118.3 ± 13.1, 152.0 ± 24.3, and 177.4 ± 26.3 ng/mL in those who consumed 50, 100, or 200 microg Se-yeast/d, respectively. Platelet glutathione peroxidase activity did not change significantly in response to either dose or form of selenium. Selenoprotein P increased significantly in all selenium intervention groups from an overall baseline mean of 4.99 ± 0.80 microg/mL to 6.17 ± 0.85, 6.73 ± 1.01, 6.59 ± 0.64, and 5.72 ± 0.75 microg/mL in those who consumed 50, 100, or 200 microg Se-yeast/d and 50 microg Se-enriched onions/d, respectively. **CONCLUSIONS:** Plasma selenoprotein P is a useful biomarker of status in populations with relatively low selenium intakes because it responds to different dietary forms of selenium. To optimize the plasma selenoprotein P concentration in this study, 50 microg Se/d was required in addition to the habitual intake of approximately 55 microg/d. In the context of established relations between plasma selenium and risk of cancer and mortality, and recogniz-

ing the important functions of selenoprotein P, these results provide important evidence for deriving estimated average requirements for selenium in adults.

A-9091 Goldson AJ, Fairweather-Tait SJ, Armah CN, Bao Y, et al. Effects of selenium supplementation on selenoprotein gene expression and response to Influenza Vaccine Challenge: A Randomised Controlled Trial

PLoS One 2011 e14771

BACKGROUND:

The uncertainty surrounding dietary requirements for selenium (Se) is partly due to limitations in biomarkers of Se status that are related to health outcomes. In this study we determined the effect of different doses and forms of Se on gene expression of selenoprotein S (SEPS1), selenoprotein W (SEPW1) and selenoprotein R (SEPR), and responses to an immune function challenge, influenza vaccine, were measured in order to identify functional markers of Se status.

METHODS AND FINDINGS:

A 12-week human dietary intervention study was undertaken in 119 volunteers who received placebo, 50, 100 or 200 µg/day Se-enriched yeast (Se-yeast) or meals containing unenriched or Se-enriched onions (50 µg/day).

Gene expression was quantified in RNA samples extracted from human peripheral blood mononuclear cells (PBMC's) using quantitative RT-PCR. There was a significant increase in SEPW1 mRNA in the Se-enriched onion group (50 µg/day) compared with the unenriched onion group. SEPR and SEPW1 did not change significantly over the duration of the supplementation period in the control or Se-yeast groups, except at week 10 when SEPW1 mRNA levels were significantly lower in the 200 µg/day Se-yeast group compared to the placebo group. Levels of SEPS1 mRNA increased significantly 7 days after the influenza vaccine challenge, the magnitude of the increase in SEPS1 gene expression was dose-dependent, with a significantly greater response with higher Se supplementation.

CONCLUSIONS:

This novel finding provides preliminary evidence for a role of SEPS1 in the immune response, and further supports the relationship between Se status and immune function.

A-9053 TARA F, RAYMAN MP, BOSKABADI H, GHAYOUR-MOBARHAN M. Selenium supplementation and premature (pre-labour) rupture of membranes: a randomised double-blind placebo- controlled trial

J Obstet Gynaecol 2010 30 30-4

The aim was to determine if selenium supplementation during pregnancy reduces the occurrence of premature (pre-labour) rupture of membranes (PROM). A total of 166 primigravid pregnant women in the first trimester of pregnancy, were randomised to receive 100 microg of selenium (n = 83, drop-outs = 22) or a placebo (n = 83, drop-outs = 19) per day until delivery. The incidence of PROM, as well as serum selenium concentrations were evaluated at baseline and at the end of the study. Supplementation with selenium was associated with a significant increase in mean serum selenium concentration at term (p < 0.001). In contrast, mean serum selenium concentration remained unchanged in the control group (p > 0.05). The incidence of PROM was significantly lower in the selenium group (n

= 8, 13.1%) than in the control group (n = 22, 34.4%) (p < 0.01). Our findings indicate that selenium supplementation (100 microg/day) in pregnant women effectively reduces the incidence of PROM.

A-9052 Tara F, Maamouri G, Rayman MP, Ghayour-Mobarhan M. Selenium supplementation and the incidence of preeclampsia in pregnant Iranian women: a randomized, double- blind, placebo-controlled pilot trial. **Taiwan J Obstet Gynecol 2010 49 181-7**

OBJECTIVE: Recent studies have reported that antioxidant status, including serum selenium concentrations, is altered in women who develop preeclampsia. We wished to examine the effects of selenium supplementation in the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. **DESIGN:** We carried out a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. A total of 166 primigravid pregnant women, who were in the first trimester of pregnancy, were randomized to receive 100 microg of selenium (n = 83; dropouts, n = 22) or a placebo (n = 83; dropouts, n = 19) per day until delivery. The incidence of preeclampsia, serum selenium concentrations, lipid profile and high-sensitivity C-reactive protein status were evaluated at baseline and at the end of the study.

RESULTS: Supplementation with selenium was not associated with any reported major side effects and was associated with a significant increase in mean serum selenium concentrations at term (p < 0.001). In contrast, mean serum selenium concentrations remained unchanged in the control group (p = 0.63). The incidence of preeclampsia was lower in the selenium group (n = 0) than in the control group (n = 3), although this was not statistically significant (p > 0.05). After treatment, systolic and diastolic blood pressure, serum total cholesterol, triglycerides, low-density and high-density lipoprotein cholesterol, and high-sensitivity C-reactive protein were significantly increased in both groups compared with pretreatment levels (p < 0.05). **CONCLUSION:** Our findings indicate that selenium supplementation in pregnant women may be associated with a lower frequency of preeclampsia.

A-9051 Tara F, Rayman MP, Boskabadi H, Ghayour-Mobarhan M. Prooxidant-antioxidant balance in pregnancy: a randomized double-blind placebo-controlled trial of selenium supplementation

J Perinat Med 2010 38 473-8

OBJECTIVE: We assessed the impact of selenium, a trace element with antioxidant properties on a simple measure of oxidative stress in pregnant women. **STUDY DESIGN:** A novel assay of prooxidant-antioxidant balance (PAB) was applied in a double-blind, placebo-controlled study of selenium supplementation in pregnancy. We measured the prooxidant burden and the antioxidant capacity simultaneously in one assay, thereby calculating a redox index. A total of 166 primigravid pregnant women in the first trimester of pregnancy, were randomized to receive 100 microg of selenium (n=83) or placebo (n=83) per day until delivery. PAB values and serum selenium concentrations were measured at baseline and at the end of study. **RESULTS:** Pretreatment demographic data and biochemical indices including serum selenium concentrations did not differ significantly between the groups.

The drop-out rates for the groups were 22/83 and 19/83 for the selenium and placebo groups, respectively. Supplementation with selenium was associated with a significant increase in mean serum selenium concentration (P<0.001) but without significant change in mean PAB value. In contrast, mean serum selenium concentration remained unchanged and mean PAB values increased significantly (P<0.05 in the control group). **CONCLUSION:** Our findings suggest that selenium supplementation may reduce oxidative stress associated with pregnancy.

A-9000 Rayman MP, Stranges S, Griffin BA, Pastor-Barriuso R, et al. Effect of supplementation with high-selenium yeast on plasma lipids: a randomized Trial

Ann Intern Med 2011 154 10 656-65

BACKGROUND: High selenium status has been linked to elevated blood cholesterol levels in cross-sectional studies.

OBJECTIVE: To investigate the effect of selenium supplementation on plasma lipids.

DESIGN: Randomized, placebo-controlled, parallel-group study stratified by age and sex. Participants, research nurses, and persons assessing outcomes were blinded to treatment assignment.

SETTING: 4 general practices in the United Kingdom. **PARTICIPANTS:** 501 volunteers aged 60 to 74 years.

INTERVENTION: Participants received selenium, 100 mcg/d (n = 127), 200 mcg/d (n = 127), or 300 mcg/d (n = 126), as high-selenium yeast or a yeast-based placebo (n = 121) for 6 months.

MEASUREMENTS: Total and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol concentrations were measured in nonfasting plasma samples stored from participants in the UK PRECISE (United Kingdom PREvention of Cancer by Intervention with SElenium) Pilot Study at baseline (n = 454) and at 6 months (n = 394). Non-HDL cholesterol levels were calculated. **RESULTS:** Mean plasma selenium concentration was 88.8 ng/g (SD, 19.2) at baseline and increased statistically significantly in the treatment groups. The adjusted difference in change in total cholesterol levels for selenium compared with placebo was -0.22 mmol/L (-8.5 mg/dL) (95% CI, -0.42 to -0.03 mmol/L [-16.2 to -1.2 mg/dL]; P =

0.02) for 100 mcg of selenium per day, -0.25 mmol/L (-9.7 mg/dL) (CI, -0.44 to -0.07 mmol/L [-17.0 to -2.7 mg/dL];

P = 0.008) for 200 mcg of selenium per day, and -0.07 mmol/L (-2.7 mg/dL) (CI, -0.26 to 0.12 mmol/L [-10.1 to 4.6 mg/dL]; P = 0.46) for 300 mcg of selenium per day. Similar reductions were observed for non-HDL cholesterol levels. There was no apparent difference in change in HDL cholesterol levels with 100 and 200 mcg of selenium per day, but the difference was an adjusted 0.06 mmol/L (2.3 mg/dL) (CI, 0.00 to 0.11 mmol/L [0.0 to 4.3 mg/dL]; P

= 0.045) with 300 mcg of selenium per day. The total-HDL cholesterol ratio decreased progressively with increasing selenium dose (overall P = 0.01).

CONCLUSION: Selenium supplementation seemed to have modestly beneficial effects on plasma lipid levels in this sample of persons with relatively low selenium status. The clinical significance of the findings is unclear and should not be used to justify the use of selenium supplementation as additional or alternative therapy for dyslipidemia. This is particularly

true for persons with higher selenium status, given the limitations of the trial and the potential additional risk in other metabolic dimensions.

A-8277 Bügel S, Larsen EH, Sloth JJ, Flytje K. Absorption, excretion, and retention of selenium from a high selenium yeast in men with high intake of selenium.

Food & Nutrition Research 2008 52 1-8

Objective

The purpose of this study was to evaluate the pharmacokinetics of a single dose of Selenium (Se) from yeast given to humans with a habitual long-term daily intake at a supra-nutritional level.

Methods

Twelve healthy males with a daily supplemental intake of 300 µg Se as selenised yeast over 10 weeks were supplemented with a single dose of 327 µg as stable ⁷⁷Se incorporated into selenised yeast manufactured by the same standardized process (SelenoPrecise®, Pharma Nord, Denmark).

Results

Absorption of Se from ⁷⁷Se-enriched yeast was 89±4% and the retention was 74±6%. The ⁷⁷Se excretion from the single-dose was 47±15 µg in urine and 37±13 µg in faeces. The maximum, enriched ⁷⁷Se concentration in plasma was 9.8±1.5 µg/l and the time to maximum was 9.2 hours. The plasma half-life of ⁷⁷Se was longer with increasing time; 1.7 days for the initial phase (½-2 days), 3.0 days for the middle phase (2-3 days) and 11.1 days for the later phase (3-14 days).

Conclusion

The Se from the standardized Se-enriched yeast was well absorbed and retained in the body.

A-7509 Rayman M; Thompson A; Warren-Perry M; Galassini R; Catterick J; Hall E; Lawrence D; Bliss J: Impact of Selenium on Mood and Quality of Life: A Randomized, Controlled Trial.

Biol Psychiatry: . (2005)

BACKGROUND: Selenium is known to be important to the brain. Three small, published studies have suggested an effect of selenium supplementation or deprivation on mood in healthy volunteers. We investigated these findings on a much larger scale. **METHODS:** In this double-blind, placebo-controlled intervention, 501 UK participants aged 60-74 were randomly allocated to receive 100, 200 or 300 µg selenium/d as high-selenium yeast or placebo yeast. **Mood** (Profile of Moods States - Bipolar Form [POMS-BI] questionnaire), "quality of life" (Short Form 36 [SF-36] questionnaire) and plasma selenium were measured at baseline and six months. **RESULTS:** Supplementation significantly increased plasma selenium above baseline values: from an overall mean (SD) of 90(19) ng/g to 91(26), 144(27), 191(41) and 227(53) ng/g in the placebo, 100, 200, 300 µg selenium groups respectively ($p < .001$). Four hundred forty-eight participants completed the POMS-BI questionnaires at both time points, with no significant differences in total mood or mood-subscale scores seen between doses. After six months of supplementation, mean (SD) total mood scores for the four doses were 163(36), 161(37), 162(33), 162(34), $F(3,443) = .25$, $p = .86$. Quality of life was similarly unaffected. **CONCLUSIONS:** There was no evidence that selenium supplementation benefited mood or quality of life in these elderly volunteers.

Though this is at odds with some previous results, our robust study design, much larger sample size and longer supplementation period, together with the evidence that the brain is a privileged site for selenium retention, suggest that this is a reliable finding.

A-7265 Meuliet E; Stratton S; Prasad Cherukuri D; Goulet AC; Kagey J; Porterfield B; Nelson MA: Chemoprevention of prostate cancer with selenium: an update on current clinical trials and preclinical findings.

J Cell Biochem: 91:3:443-58. (2004)

Prostate cancer is the most common cancer diagnosed and the second leading cause of cancer-related deaths in men in the United States. The etiological factors that give rise to prostate cancer are not known. Therefore, it is not possible to develop primary intervention strategies to remove the causative agents from the environment.

However, secondary intervention strategies with selenium (Se) compounds and other agents represent a viable option to reduce the morbidity and mortality of prostate cancer. In this review, we discuss ongoing clinical trials. In addition, we discuss preclinical mechanistic studies that provide insights into the biochemical and molecular basis for the anticarcinogenic activity of both inorganic and organic forms of Se.

A-7258 Rayman MP: The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up?

Br J Nutr: 92:4:557-73. (2004)

Selenium-enriched yeast (Se-yeast) is a common form of Se used to supplement the dietary intake of this important trace mineral. However, its availability within the European Union is under threat, owing to concerns expressed by the European Community (EC) Scientific Committee on Food that Se-yeast supplements are poorly characterised and could potentially cause the build up of Se in tissues to toxic levels. The present review examines the validity of these concerns. Diagrams of the biosynthesis and metabolism of Se compounds show which species can be expected to occur in Se-yeast preparations. Se-yeast manufacture is described together with quality-control measures applied by reputable manufacturers. The way in which speciation of Se-yeast is achieved is explained and results on amounts of Se species in various commercial products are tabulated. In all cases described, selenomethionine is the largest single species, accounting for 54-74 % of total Se. Se-yeast is capable of increasing the activity of the selenoenzymes and its bioavailability has been found to be higher than that of inorganic Se sources in all but one study. Intervention studies with Se-yeast have shown the benefit of this form in cancer prevention, on the immune response and on HIV infection. Of about one dozen supplementation studies, none has shown evidence of toxicity even up to an intake level of 800 microg Se/d over a period of years. It is concluded that Se-yeast from reputable manufacturers is adequately characterised, of reproducible quality, and that there is no evidence of toxicity even at levels far above the EC tolerable upper intake level of 300 microg/d.

A-7037 Kvicala J; Zamrazil V; Nemecek J; Jiranek V et al.: Two years of organically bound selenium supplementation - serum and urinary Se levels, effect upon lipids and thyroid: Proceedings of the 4th Int. Symp. Trace Elem. in Humans...: 1154-1169 (2003)
Proceedings of the 4th International Symposium "Trace Elements in Human: New Perspectives", Athens 2003.

A-6809 Kvicala J; Zamrazil V; Nemecek J; Jiranek: Influence of short-term supplementation of various quantities of organically bound selenium upon serum and...

Trace Elements and Electrolytes: 20:2:94-98 (2003)

Full title: Influence of short-term supplementation of various quantities of organically bound selenium upon serum and urine selenium concentration.

A-6798 Larsen EH; Moesgaard S; Paulin H; Reid, M & Rayman M: Speciation and bioavailability of selenium in yeast-based intervention agents used in cancer chemoprevention studies: J. Assoc. Off. Anal. Chem.: 87:1:225-232 (2004)
This study investigated the speciation and bioavailability of selenium in yeast-based intervention agents from multiple manufacturers from several time points. Sources of selenized yeast included Nutrition 21 (San Diego, CA), which supplied the Nutritional Prevention of Cancer (NPC) Trial from 1981-1996; Cypress Systems (Fresno, CA; 1997-1999); and Pharma Nord (Vejle, Denmark; 1999-2000), which supplied the Prevention of Cancer by Intervention by Selenium (PRECISE) Trial pilot studies. The low-molecular-selenium species were liberated from the samples by proteolytic hydrolysis followed by separation by ion exchange liquid chromatography and detection by inductively coupled plasma-mass spectrometry. The results for the NPC tablets showed that selenomethionine, together with 3 unidentified selenium compounds, were predominant in the sample hydrolysates. The relative amounts of the 4 selenium species varied ($p < 0.05$) among several of the 7 tablet batches used during the course of the NPC Trial. In comparison, 5 batches of more recently produced selenized yeasts, which were used as a source of selenium in the PRECISE and other trials, contained less of the unknown compounds and more selenomethionine at 54-60% of the total selenium in the yeasts. One batch of yeast, however (from 1985), which originated from the same producer as the yeast used in the NPC tablets, contained only 27% of selenium in the sample as selenomethionine. Human subjects receiving 200 microg selenium/day in the UK PRECISE Pilot Trial showed a higher concentration ($p < 0.01$) and higher increase from baseline in plasma selenium than did the same dosage used in the NPC Trial. Differences in intake, speciation, or bioavailability of selenium from the yeast-based supplements in the population groups studied may explain this. Furthermore, the selenium concentration in whole blood from the Danish PRECISE Pilot Trial was higher ($p < 0.001$) than that obtained with synthetic L-selenomethionine in a comparable group of Danes, both groups having been treated with 300 microg selenium/day.

A-5630 Scott R; MacPherson A; Yates RW; Hussain B; Dixon J: The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility.: *Br J Urol*: 82:1:76-80 (1998)

OBJECTIVES: To determine whether the decline in selenium intake and selenium status in men in the West of Scotland might be a contributory factor to male subfertility. **PATIENTS AND METHODS:** Two semen samples were collected from patients attending a subfertility clinic and those patients with samples showing reduced motility were invited to participate in an ethically approved double-blind clinically controlled trial with informed consent. Sixty-nine patients were recruited and received either placebo, selenium alone or selenium plus vitamins A, C and E daily for 3 months. A further semen sample was collected at the end of the trial. Plasma selenium status was determined at the beginning and end of the trial period, as was total sperm density and motility. **RESULTS:** Plasma selenium concentrations were significantly ($P < 0.001$) higher in both selenium-treated groups than in controls. No significant effect of treatment on sperm density was recorded. Sperm motility increased in both selenium-treated groups, in contrast to a slight decline in the placebo group, but the difference was not significant. However, as the provision of additional vitamins had no effect on any variable measured it was considered justified to combine the two selenium-treated groups and compare them with the placebo treatment. On this basis, selenium treatment significantly ($P < 0.002$) increased plasma selenium concentrations and sperm motility ($P = 0.023$) but sperm density was again unaffected. Five men (11%) achieved paternity in the treatment group, in contrast to none in the placebo group.

CONCLUSION: This trial confirms the result of an earlier study, that selenium supplementation in subfertile men with low selenium status can improve sperm motility and the chance of successful conception. However, not all patients responded; 56% showed a positive response to treatment. The low selenium status of patients not supplemented again highlights the inadequate provision of this essential element in the Scottish diet.

A-850 Hommeren OJ: En sammenliknende absorpsjonsstudie av to organisk bundne selenpreparater og placebo:

Tidsskr Nor Lægeforen: 26:110:3350-1 (1990) Absorption of two organic selenium compounds and placebo. In a double blind study three groups of healthy men 20-49 years of age were given 200 micrograms of L-selenomethionine, pea-selenium or placebo daily. L-selenomethionine was absorbed much better than pea selenium. The difference was statistically significant. There was no difference between absorption of pea selenium and the placebo.

b) Double-blinded multi-preparation trials

A-10486 Alehagen U, Johansson P, Aaseth J, Alexander J: Increase in insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 1 after supplementation with selenium and coenzyme Q10.

PLoS One 2017 12(6) e0178614

BACKGROUND:

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) has a multitude of effects besides cell growth and metabolism. Reports also indicate anti-inflam-

matory and antioxidative effects. The concentrations of IGF-1 decrease with age and during inflammation. As selenium and coenzyme Q10 are involved in both the antioxidative defense and the inflammatory response, the present study aimed to examine the effects of supplementation with selenium and coenzyme Q10 on concentrations of IGF-1 and its binding protein IGFBP-1 in a population showing reduced cardiovascular mortality following such supplementation.

METHODS:

215 elderly individuals were included and given the intervention for four years. A clinical examination was performed and blood samples were taken at the start and after 48 months. Evaluations of IGF-1, the age adjusted IGF-1 SD score and IGFBP-1 were performed using group mean values, and repeated measures of variance.

FINDINGS:

After supplementation with selenium and coenzyme Q10, applying group mean evaluations, significantly higher IGF-1 and IGF-1 SD scores could be seen in the active treatment group, whereas a decrease in concentration could be seen of the same biomarkers in the placebo group. Applying the repeated measures of variance evaluations, the same significant increase in concentrations of IGF-1 ($F = 68$; $P > 0.0001$), IGF-1 SD score ($F = 29$; $P < 0.0001$) and of IGFBP-1 ($F = 6.88$; $P = 0.009$) could be seen, indicating the effect of selenium and coenzyme Q10 also on the expression of IGF-1 as one of the mechanistic effects of the intervention.

CONCLUSION:

Supplementation with selenium and coenzyme Q10 over four years resulted in increased levels of IGF-1 and the postprandial IGFBP-1, and an increase in the age-corrected IGF-1 SD score, compared with placebo. The effects could be part of the mechanistic explanation behind the surprisingly positive clinical effects on cardiovascular morbidity and mortality reported earlier. However, as the effects of IGF-1 are complex, more research on the result of intervention with selenium and coenzyme Q10 is needed.

A 10452 Alehagen U, Alexander J, Aaseth J, Larsson A: Decrease in inflammatory biomarker concentration by intervention with selenium and coenzyme Q10: a subanalysis of osteopontin, osteoprotegerin, TNFr1, TNFr2 and TWEAK

J Inflamm (Lond) 2019 16 5

Background: Inflammation is central to the pathogenesis of many diseases. Supplementation with selenium and coenzyme Q10 has been shown to reduce cardiovascular mortality, and increase cardiac function in elderly persons with a low intake of selenium. There are indications that one of the mechanisms of this positive effect is a decrease in inflammation. **Methods:** Osteopontin, osteoprotegerin, sTNF receptor 1, sTNF receptor 2 and the tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis called TWEAK, were determined in plasma after 6 months and 42 months in 219 community-living elderly persons, of whom 119 received supplements of selenium (200 µg/day) and coenzyme Q10 (200 mg/day), and 101 received a placebo. Repeated measures of variance were used to evaluate the levels, and the results were validated through ANCOVA analyses with adjustments for important covariates. **Results:** Significantly lower concentrations of

four of the five biomarkers for inflammation were observed as a result of the intervention with the supplements. Only TWEAK did not show significant differences. **Conclusion:** In this sub-analysis of the intervention with selenium and coenzyme Q10 or placebo in an elderly community-living population, biomarkers for inflammation were evaluated. A significantly lower concentration in four of the five biomarkers tested could be demonstrated as a result of the supplementation, indicating a robust effect on the inflammatory system. The decrease in inflammation could be one of the mechanisms behind the positive clinical results on reduced cardiovascular morbidity and mortality reported earlier as a result of the intervention. The study is small and should be regarded as hypothesis-generating, but nonetheless adds important data about mechanisms presently known to increase the risk of clinical effects such as reduced cardiovascular mortality, increased cardiac function and better health-related quality of life scoring, as previously demonstrated in the active treatment group. **Trial registration:** The intervention study was registered at Clinicaltrials.gov, and has the identifier NCT01443780 and registered on 09/30/2011.

A-10094 Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Johansson P: Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized

PLoS One 2018 13(4) e0193120

BACKGROUND: Selenium and coenzyme Q10 are both necessary for optimal cell function in the body. The intake of selenium is low in Europe, and the endogenous function in the body. The intake of selenium is low in Europe, and the endogenous production of coenzyme Q10 decreases as age increases. Therefore, an intervention trial using selenium and coenzyme Q10 for four years as a dietary supplement was performed. The main publication reported reduced cardiovascular mortality as a result of the intervention. In the present sub-study the objective was to determine whether reduced cardiovascular (CV) mortality persisted after 12 years in the supplemented population or in subgroups with diabetes, hypertension, ischemic heart disease or reduced functional capacity due to impaired cardiac function. **METHODS:** From a rural municipality in Sweden, four hundred forty-three healthy elderly individuals were included. All cardiovascular mortality was registered, and no participant was lost to the follow-up. Based on death certificates and autopsy results, mortality was registered. **FINDINGS:** After 12 years a significantly reduced CV mortality could be seen in those supplemented with selenium and coenzyme Q10, with a CV mortality of 28.1% in the active with selenium and coenzyme Q10, and 38.7% in the placebo group. A multivariate Cox regression analysis demonstrated a reduced CV mortality risk in the active treatment group (HR: 0.59; 95%CI 0.42-0.81; $P = 0.001$). In those with ischemic heart disease, diabetes, hypertension and impaired functional capacity we demonstrated a significantly reduced CV mortality risk. **CONCLUSIONS:** This is a 12-year follow-up of a group of healthy elderly participants that were supplemented with selenium and coenzyme Q10 for four years. Even after twelve years we observed a signif-

icantly reduced risk for CV mortality in this group, as well as in subgroups of patients with diabetes, hypertension, ischemic heart disease or impaired functional capacity.

The results thus validate the results obtained in impaired functional capacity. The results thus validate the results obtained in the 10-year evaluation. The protective action was not confined to the intervention period, but persisted during the follow-up period. The mechanisms behind this effect remain to be fully elucidated, although various effects on cardiac function, oxidative stress, fibrosis and inflammation have previously been identified. Since this was a small study, the observations should be regarded as hypothesis-generating.

A-10026 Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Svensson E: Less fibrosis in elderly subjects supplemented with selenium and coenzyme Q10-A mechanism behind reduced cardiovascular mortality?

Biofactors 2017 12(4) e0174880

Background: In an intervention study where 221 healthy elderly persons received selenium and coenzyme Q10 as a dietary supplement, and 222 received placebo for 4 years we observed improved cardiac function and reduced cardiovascular mortality. As fibrosis is central in the aging process, we investigated the effect of the intervention on biomarkers of fibrogenic activity in a subanalysis of this intervention study. **Material and Methods:** In the present subanalysis 122 actively treated individuals and 101 controls, the effect of the treatment on eight biomarkers of fibrogenic activity were assessed. These biomarkers were: Cathepsin S, Endostatin, Galectin 3, Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15), Matrix Metalloproteinases 1 and 9, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1 (TIMP 1) and Suppression of Tumorigenicity 2 (ST-2). Blood concentrations of these biomarkers after 6 and 42 months were analyzed by the use of T-tests, repeated measures of variance, and factor analyses. **Results:** Compared with placebo, in those receiving supplementation with selenium and coenzyme Q10, all biomarkers except ST2 showed significant decreased concentrations in blood. The changes in concentrations, that is, effects sizes as given by partial eta 2 caused by the intervention were considered small to medium. **Conclusion:** The significantly decreased biomarker concentrations in those on active treatment with selenium and coenzyme Q10 compared with those on placebo after 36 months of intervention presumably reflect less fibrogenic activity as a result of the intervention. These observations might indicate that reduced fibrosis precedes the reported improvement in cardiac function, thereby explaining some of the positive clinical effects caused by the intervention.

A-9976 Alehagen U, Johansson P, Aaseth J, Alexander J: Significant changes in circulating microRNA by dietary supplementation of selenium and coenzyme Q10

PLoS One 2017 12(4) e0174880

Background

Selenium and coenzyme Q10 is essential for important cellular functions. A low selenium intake is reported from many European countries, and the endogenous coenzyme Q10 production is decreasing in the body with increasing age. Supplementation with selenium and coenzyme Q10 in elderly have shown reduced cardiovascular mortality and reduced levels of

markers of inflammation. However, microRNA analyses could give important information on the mechanisms behind the clinical effects of supplementation.

Methods

Out of the 443 healthy elderly participants that were given supplementation with 200 µg Se/day as organic selenium yeast tablets, and 200 mg/day of coenzyme Q10 capsules, or placebo for 4 years, 25 participants from each group were randomized and evaluated regarding levels of microRNA. Isolation of RNA from plasma samples and quantitative PCR analysis were performed. Volcano- and principal component analyses (PCA)-plots were used to illustrate the differences in microRNA expression between the intervention, and the placebo groups. Serum selenium concentrations were measured before intervention.

Findings

On average 145 different microRNAs out of 172 were detected per sample. In the PCA plots two clusters could be identified indicating significant difference in microRNA expression between the two groups. The pre-treatment expression of the microRNAs did not differ between active treatment and the placebo groups. When comparing the post-treatment microRNAs in the active and the placebo groups, 70 microRNAs exhibited significant differences in expression, also after adjustment for multiple measurements. For the 20 microRNAs with the greatest difference in expression the difference was up to more than 4 fold and with a P-value that were less than 4.4e-8.

Conclusions

Significant differences were found in expression of more than 100 different microRNAs with up to 4 fold differences as a result of the intervention of selenium and coenzyme Q10 combined. The changes in microRNA could be a part of mechanisms underlying the clinical effects earlier reported that reduced cardiovascular mortality, gave better cardiac function, and showed less signs of inflammation and oxidative stress following the intervention.

However, more research is needed to understand biological mechanisms of the protective effects of selenium and Q10 supplementation.

A-9744 Alehagen U, Alexander J, Aaseth J: Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 Reduces Cardiovascular Mortality in Elderly with Low Selenium Status. A Secondary Analysis of a Randomised Clinical Trial
PLoS One 2016 11(7) e0157541

BACKGROUND: Selenium is needed by all living cells in order to ensure the optimal function of several enzyme systems. However, the selenium content in the soil in Europe is generally low. Previous reports indicate that a dietary supplement of selenium could reduce cardiovascular disease but mainly in populations in low selenium areas. The objective of this secondary analysis of a previous randomised double-blind placebo-controlled trial from our group was to determine whether the effects on cardiovascular mortality of supplementation with a fixed dose of selenium and coenzyme Q10 combined during a four-year intervention were dependent on the basal level of selenium. **METHODS:** In 668 healthy elderly individuals from a municipality in Sweden, serum selenium concentration was measured. Of these, 219 individuals received daily supplementation with selenium (200 µg Se as selenized yeast) and coenzyme Q10 (200 mg) combined for four

years. The remaining participants (n = 449) received either placebo (n = 222) or no treatment (n = 227). All cardiovascular mortality was registered. No participant was lost during a median follow-up of 5.2 years. Based on death certificates and autopsy results, all mortality was registered. **FINDINGS:** The mean serum selenium concentration among participants at baseline was low, 67.1 µg/L. Based on the distribution of selenium concentration at baseline, the supplemented group was divided into three groups; <65 µg/L, 65–85 µg/L, and >85 µg/L (45 and 90 percentiles) and the remaining participants were distributed accordingly. Among the non-treated participants, lower cardiovascular mortality was found in the high selenium group as compared with the low selenium group (13.0% vs. 24.1%; P = 0.04). In the group with the lowest selenium basal concentration, those receiving placebo or no supplementation had a mortality of 24.1%, while mortality was 12.1% in the group receiving the active substance, which was an absolute risk reduction of 12%. In the middle selenium concentration group a mortality of 14.0% in the non-treated group, and 6.0% in the actively treated group could be demonstrated; thus, there was an absolute risk reduction of 8.0%. In the group with a serum concentration of >85 µg/L, a cardiovascular mortality of 17.5% in the non-treated group, and 13.0% in the actively treated group was observed. No significant risk reduction by supplementation could thus be found in this group. **CONCLUSIONS:** In this evaluation of healthy elderly Swedish municipality members, two important results could be reported. Firstly, a low mean serum selenium concentration, 67 µg/L, was found among the participants, and the cardiovascular mortality was higher in the subgroup with the lower selenium concentrations <65 µg/L in comparison with those having a selenium concentration >85 µg/L. Secondly, supplementation was cardio-protective in those with a low selenium concentration, ≤85 at inclusion. In those with serum selenium >85 µg/L and no apparent deficiency, there was no effect of supplementation. This is a small study, but it presents interesting data, and more research on the impact of lower selenium intake than recommended is therefore warranted.

A 9611 Alehagen U, Aaseth J, Johansson P: Less increase of copeptin and MR-proADM due to intervention with selenium and coenzyme Q10 combined: Results from a 4-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens
Biofactors 2015 41(6) 443-52

Intervention with selenium and coenzyme Q10 have recently been found to reduce mortality and increase cardiac function. The mechanisms behind these effects are unclear. As selenium and coenzyme Q10 is involved in the anti-oxidative defence, the present study aimed to evaluate effects of selenium and coenzyme Q10 on copeptin and adrenomedullin as oxidative stress biomarkers. Therefore 437 elderly individuals were included and given intervention for 4 years. Clinical examination and blood samples were undertaken at start and after 18 and 48 months. Evaluations of copeptin and MR-proADM changes were performed using repeated measures of variance. Cardiovascular mortality was evaluated using a 10-year-period of follow-up, and presented in Kaplan-Meier plots. A significant increase in copeptin level could be seen in the placebo group during the

intervention period (from 9.4 pmol/L to 15.3 pmol/L), compared to the active treatment group. The difference between the groups was confirmed in the repeated measurement of variance analyses ($P = 0.031$) with less copeptin increase in the active treatment group. Furthermore, active treatment appeared to protect against cardiovascular death both in those with high and with low copeptin levels at inclusion. Less increase of MR-proADM could also be seen during the intervention in the active treatment group compared to controls ($P = 0.026$). Both in those having an MR-proADM level above or below median level, significantly less cardiovascular mortality could be seen in the active treatment group ($P = 0.0001$, and $P = 0.04$ respectively). In conclusion supplementation with selenium and coenzyme Q10 during four years resulted in less concentration of both copeptin and MR-proADM. A cardioprotective effect of the supplementation was registered, irrespective of the initial levels of these biomarkers, and this protection was recognized also after 10 years of observation.

A 9610 Alehagen U, Aaseth J, Johansson P: Reduced Cardiovascular Mortality 10 Years after Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 for Four Years: Follow-Up Results of a Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial

PLoS One 2015 10(12) e0141641

Background Selenium and coenzyme Q10 are important antioxidants in the body. As the intake of selenium is low in Europe, and the endogenous production of coenzyme Q10 decreases as age increases, an intervention trial using selenium and coenzyme Q10 for four years was performed. As previously reported, the intervention was accompanied by reduced cardiovascular mortality. The objective of the present study was to analyze cardiovascular mortality for up to 10 years after intervention, to evaluate if mortality differed in subgroups differentiated by gender, diabetes, ischemic heart disease (IHD), and functional class. Methods Four-hundred forty-three healthy elderly individuals were included from a rural municipality in Sweden. All cardiovascular mortality was registered, and no participant was lost to the follow-up. Based on death certificates and autopsy results mortality was registered. Findings Significantly reduced cardiovascular mortality could be seen in those on selenium and coenzyme Q10 intervention. A multivariate Cox regression analysis demonstrated a reduced cardiovascular mortality risk in the active treatment group (HR: 0.51; 95%CI 0.36 – 0.74; $P = 0.0003$). The reduced mortality could be seen to persist during the 10-year period. Subgroup analysis showed positive effects in both genders. An equally positive risk reduction could be seen in those with ischemic heart disease (HR: 0.51; 95%CI 0.27–0.97; $P = 0.04$), but also in the different functional classes. Conclusions In a 10-year follow-up of a group of healthy elderly participants given four years of intervention with selenium and coenzyme Q10, significantly reduced cardiovascular mortality was observed. The protective action was not confined to the intervention period, but persisted during the follow-up period. The mechanism explaining the persistency remains to be elucidated. Since this was a small study, the observations should be regarded as hypothesis-generating.

A 9533 Johansson P, Dahlstrom O, Dahlstrom U, Alehagen U: Improved Health-Related Quality of Life, and More Days out of Hospital with Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 combined.

J Nutr Health Aging 2015 19(9) 870-7

Background: The impact of supplementation with selenium and coenzyme Q10 (CoQ10) on health-care usage and health-related quality of life (Hr-QoL) in community-dwelling elderly people has, to our knowledge, not previously been investigated. Aim: To investigate the effect of 48 months supplementation with CoQ10 and selenium on community-dwelling elderly as regards: (I) the number of days out of hospital, and (II) the effect on Hr-QoL.

Methods: A 48-month double-blind randomized placebo-controlled trial was carried out. A total of 443 participants were given CoQ10 and organic selenium yeast combined, or a placebo. All admissions to the Department of Internal Medicine or Cardiology were evaluated. Hr-QoL were measured with the Short Form-36 (SF-36), the Cardiac Health Profile (CHP) and one item overall-quality of life (overall-QoL). Results: A total of 206 participants were evaluated after 48 months. No changes were found in the number of days out of hospital or Hr-QoL. A sub-analysis of participants matched for age, gender and baseline cardiac wall tension as measured by NT-proBNP was performed. The mean number of days out of hospital was 1779 for those taking the active substance compared to 1533 for those taking the placebo ($p = 0.03$). Those with active substance declined significantly less in the Hr-QoL domains of physical role performance ($p = 0.001$), vitality ($p = 0.001$), physical component score ($p = 0.001$), overall QoL ($p = 0.001$), somatic dimension ($p = 0.001$), conative dimension ($p = 0.001$) and global function ($p = 0.001$). Conclusion: In a match-group analysis selenium and CoQ10 increased the number of days out of hospital and slowed the deterioration in Hr-QoL.

A 9532 Alehagen U, Lindahl TL, Aaseth J, Svensson E: Levels of sP-selectin and hs-CRP Decrease with Dietary Intervention with Selenium and Coenzyme Q10 Combined: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial

PLoS One 2015 10(9) e0137680

Background/Objectives: Inflammation and oxidative stress are central in many disease states. The major anti-oxidative enzymes contain selenium. The selenium intake in Europe is low, and supplementation with selenium and coenzyme Q10, important anti-oxidants, was evaluated in a previous study. The aim of this study was to evaluate response on the inflammatory biomarkers C-reactive protein, and sP-selectin, and their possible impact on cardiovascular mortality. Subjects/Methods 437 elderly individuals were included in the study. Clinical examination, echocardiography, electrocardiography and blood samples were drawn. The intervention time was 48 months, and median follow-up was 5.2 years. The effects on inflammation/atherosclerosis were evaluated through analyses of CRP and sP-selectin. Evaluations of the effect of the intervention was performed using repeated measures of variance. All mortality was registered, and endpoints of mortality were assessed by Kaplan-Meier plots. Results The placebo

group showed a CRP level of 4.8 ng/mL at the start, and 5.1 ng/mL at the study end.

The active supplementation group showed a CRP level of 4.1 ng/mL at the start, and 2.1 ng/mL at the study end. SP-selectin exhibited a level of 56.6 mg/mL at the start in the placebo group and 72.3 mg/mL at the study end, and in the active group the corresponding figures were 55.9 mg/mL and 58.0 mg/mL. A significantly smaller increase was demonstrated through repeated measurements of the two biomarkers in those on active supplementation.

Active supplementation showed an effect on the CRP and sP-selectin levels, irrespective of the biomarker levels. Reduced cardiovascular mortality was demonstrated in both those with high and low levels of CRP and sP-selectin in the active supplementation group. Conclusion CRP and sP-selectin showed significant changes reflecting effects on inflammation and atherosclerosis in those given selenium and coenzyme Q10 combined. A reduced cardiovascular mortality could be demonstrated in the active group, irrespective of biomarker level. This result should be regarded as hypothesis-generating, and it is hoped it will stimulate more research in the area.

A-9311 Alehagen U, Aaseth J: Selenium and coenzyme Q10 interrelationship in cardiovascular diseases – A clinician's point of view. **J Trace Elem Med Biol 2015 31 157-62.**

A short review is given of the potential role of selenium deficiency and selenium intervention trials in atherosclerotic heart disease. Selenium is an essential constituent of several proteins, including the glutathione peroxidases and selenoprotein P. The selenium intake in Europe is generally in the lower margin of recommendations from authorities. Segments of populations in Europe may thus have a deficient intake that may be presented by a deficient anti-oxidative capacity in various illnesses, in particular atherosclerotic disease, and this may influence the prognosis of the disease. Ischemic heart disease and heart failure are two conditions where increased oxidative stress has been convincingly demonstrated. Some of the intervention studies of anti-oxidative substances that have focused on selenium are discussed in this review. The interrelationship between selenium and coenzyme Q10, another anti-oxidant, is presented, pointing to a theoretical advantage in using both substances in an intervention if there are deficiencies within the population. Clinical results from an intervention study using both selenium and coenzyme Q10 in an elderly population are discussed, where reduction in cardiovascular mortality, a better cardiac function according to echocardiography, and finally a lower concentration of the biomarker NT-proBNP as a sign of lower myocardial wall tension could be seen in those on active treatment, compared to placebo.

A-9233 Johansson P, Dahlstrom O, Dahlstrom U, Alehagen U: Effect of selenium and Q10 on the cardiac biomarker NT-proBNP.

Scand Cardiovasc J 2013 47 281-8

OBJECTIVE:

To investigate whether the effect of 48-month usage of coenzyme Q10 and selenium on cardiac function was different for participants with different levels of cardiac wall tension as measured by plasma levels of N-terminal natriuretic peptide (NT-proBNP) at baseline.

METHODS:

A 48-month randomized double-blind controlled trial in a cohort of community-dwelling elderly (mean age 78 years) was carried out. A total of 443 participants were given coenzyme Q10 combined with selenium, or a placebo. NT-proBNP measured at baseline and 48 months was used to evaluate the cardiac wall tension. RESULTS:

After 48 months, supplementation of coenzyme Q10 and selenium had varying impacts depending on the severity of impairment of cardiac function. Analyses of the responses in the different quintiles of baseline NT-proBNP showed that those with active supplementation, and a plasma level of NT-proBNP in the second to fourth quintiles demonstrated significantly reduced NT-proBNP levels ($p = 0.022$) as well as cardiovascular mortality after 48 months ($p = 0.006$).

CONCLUSION:

Long-term supplementation of coenzyme Q10/selenium reduces NT-proBNP levels and cardiovascular mortality in those with baseline NT-proBNP in the second to fourth quintiles indicating those who gain from supplementation are patients with mild to moderate impaired cardiac function.

A-9215 Bonelli L, Puntoni M, Gatteschi B, Massa P: Antioxidant supplement and long-term reduction of recurrent adenomas of the large bowel. A double-blind randomized trial *J Gastroenterol* 2013 48 698-705

Background: Patients who undergo polypectomy are at increased risk of adenoma recurrence. The preventive potential of vitamins (A, C and E) and selenium supplementation represent an interesting opportunity for colorectal cancer prevention. Methods: To assess the efficacy of a combination of these micronutrients in reducing the incidence of recurrent adenomas in subjects on post-polypectomy endoscopic follow-up, a double-blind placebo-controlled randomized trial was started in Italy in 1988. A total of 411 patients were randomized to receive either an active compound (200 mcg selenium, 30 mg zinc, 2 mg vitamin A, 180 mg vitamin C, 30 mg vitamin E) or a placebo daily for 5 years. Of them, 330 had follow-up colonoscopy (164 in the intervention and 166 in the placebo group). Results: After a median follow-up of 4 years (range 1-15 years), 100 patients had recurrence: 38 in the intervention and 62 in the placebo arm. The 15-year cumulative incidence of recurrence was 48.3 % in the intervention and 64.5 % in the placebo arm (HR = 0.59; log-rank $P = 0.009$). A 39 % reduction of the risk of recurrence was observed in the intervention compared to the placebo group (adjusted HR = 0.61; 95 % CI 0.41-0.92): the risk reduction was similar for small tubular (adjusted HR = 0.61; 95 % CI 0.37-0.99) and advanced adenomas (adjusted HR = 0.50; 95 % CI 0.24-1.01).

A-9183 Alehagen U, Johansson P, Bjornstedt M, Ros A, et al. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation *Int J Cardiol* 2013 167(5) 1860-1866.

BACKGROUND:

Selenium and coenzyme Q10 are essential for the cell. Low cardiac contents of selenium and coenzyme Q10 have been shown in patients with cardiomyopathy, but inconsistent results are published on the effect of supplementation

of the two components separately. A vital relationship exists between the two substances to obtain optimal function of the cell. However, reports on combined supplements are lacking.

METHODS:

A 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among Swedish citizens aged 70 to 88 was performed in 443 participants given combined supplementation of selenium and coenzyme Q10 or a placebo. Clinical examinations, echocardiography and biomarker measurements were performed. Participants were monitored every 6th month throughout the intervention. The cardiac biomarker N-terminal proBNP (NT-proBNP) and echocardiographic changes were monitored and mortalities were registered. End-points of mortality were evaluated by Kaplan-Meier plots and Cox proportional hazard ratios were adjusted for potential confounding factors. Intention-to-treat and per-protocol analyses were applied.

RESULTS:

During a follow up time of 5.2 years a significant reduction of cardiovascular mortality was found in the active treatment group vs. the placebo group (5.9% vs. 12.6%; $P=0.015$). NT-proBNP levels were significantly lower in the active group compared with the placebo group (mean values: 214 ng/L vs. 302 ng/L at 48 months; $P=0.014$). In echocardiography a significant better cardiac function score was found in the active supplementation compared to the placebo group ($P=0.03$).

CONCLUSION:

Long-term supplementation of selenium/coenzyme Q10 reduces cardiovascular mortality. The positive effects could also be seen in NT-proBNP levels and on echocardiography.

A-9054 Hertz N, Lister RE: Improved survival in patients with end-stage cancer treated with coenzyme Q(10) and other antioxidants: *J Int Med Res* 2009 37 1961-71

This pilot study evaluated the survival of patients with end-stage cancer who received supplements of coenzyme Q(10) and a mixture of other antioxidants (e.g. vitamin C, selenium, folic acid and beta-carotene). During a period of 9 years, 41 patients who had end-stage cancer were included. Forty patients were followed until death and one patient was lost to follow-up and presumed dead. Primary cancers were located in the breast, brain, lungs, kidneys, pancreas, oesophagus, stomach, colon, prostate, ovaries and skin. The median predicted survival time was calculated from Kaplan-Meier curves for each patient at inclusion. Median predicted survival was 12 months (range 3 - 29 months), whereas median actual survival was 17 months (1 - 120 months), which is > 40% longer than the median predicted survival. Mean actual survival was 28.8 months versus 11.9 months for mean predicted survival. Ten patients (24%) survived for less time than predicted, whereas 31 (76%) survived for longer. Treatments were very well tolerated with few adverse effects.

A-7340 Hoenjet KM; Dagnelie PC; Delaere KP; Oosterhof GON; Zambon JV; Oosterhof GO: Effect of a Nutritional Supplement Containing Vitamin E, Selenium, Vitamin C and Coenzyme Q10 on Serum PSA in Patients with Hormonally Untreated Carcinoma of the Prostate: A Randomised Placebo-Controlled Study. *Eur Urol*: 47:4:433-40. Ep (2005)

OBJECTIVE: To assess the effect of a nutritional supplement containing vitamin E, selenium, vitamin C and coenzyme Q10 on changes in serum levels of PSA in patients with hormonally untreated carcinoma of the prostate and rising serum PSA levels. METHODS: Eighty patients were randomised to receive a daily supplement with either vitamin E, selenium, vitamin C, coenzyme Q10 (intervention group) or placebo over 21 weeks. Serum levels of PSA were assessed at baseline (-2, -1, 0 weeks) and after 6, 13, 19, 20 and 21 weeks. Mean changes in log serum level of PSA, testosterone, dihydrotestosterone, luteinizing hormone and sex hormone binding globulin over

21 weeks between the verum and the placebo group were compared by analysis of covariance. RESULTS: Seventy patients completed the study (36 verum; 34 placebo). Compliance was >90% in all patients. In the intervention group, plasma levels of vitamin E, selenium and coenzyme Q10 increased significantly over the 21 weeks study period. No significant differences in serum levels of PSA, testosterone, dihydrotestosterone, luteinizing hormone or sex hormone binding globulin ($p>0.2$) were observed between the intervention and control group. CONCLUSION: Our results indicate that supplementation of a combination of vitamin E, selenium, vitamin C and coenzyme-Q10 does not affect serum level of PSA or hormone levels in patients with hormonally untreated carcinoma of the prostate.

A-5176 Bonelli L; Camoriano A; Ravelli P; Aste H; Missale G; Bruzzi P: Reduction of the incidence of metachronous adenomas of the large bowel by means of selenomethionine and antioxidant vitamins: A double-blind, randomized trial

Washington DC: 8th Annual Res Conf, Am Inst for Cancer Res: 5 (1998)

PURPOSE: to investigate the efficacy of a combination of antioxidants in reducing the incidence of colorectal metachronous adenomas after polypectomy. METHODS: Between 1988 and 1995, in two endoscopic units, 304 patients who had at least one adenoma removed from the large bowel and were free from polyps were randomized to receive daily, for 5 years, 200 mcg. l-selenomethionine, 30 mg. zinc, 2 mg vitamin A, 180 mg. vitamin C and 30 mg. vitamin E, or a placebo (both provided by Pharma Nord, Vejle, Denmark). Patients were scheduled for colonoscopy on year one, three and five after randomization. An intention to treat analysis was performed.

RESULTS: 233 of 304 patients had at least one follow-up colonoscopy (116 in the intervention group and 117 in the placebo group). Their 5-year actuarial compliance to the treatment was 63.7%; the results were different in the two centers (40.5% vs 96.1%). The four-year adenoma recurrence-free survival was 76.9% in the intervention group and 64.2% in the placebo group ($P=0.035$). The observed incidence of metachronous adenomas was 5.9% in the intervention group and 11% in the placebo group (crude RR=0.51, c.i. 0.27-0.95, adj

RR=0.56, c.i. 0.32-0.99); the reduction of the risk was more marked in the center where better compliance was obtained (RR=0.23, c.i. 0.06-0.92) than in the other (RR=0.64, c.i. 0.30-1.35). Side effects related to the treatment were reported by 12.5% of the patients in the intervention group and by 2.9% of those in the placebo group. CONCLUSIONS: Despite its limitations (low compliance, high rate of lost to follow up), this study provides suggestive evidence in favor of the preventive effect of the chemopreventive regimen on the incidence of metachronous adenomas. Furthermore, in the center where compliance to treatment and follow up was more than adequate (>90%), the observed effect was even more marked. (Poster abstract no. 5 in: Colon Cancer Prevention: Dietary Modulation of Cellular and Molecular Mechanisms)

A-3072 Alford C; Service J; Hogan J: The effects of food supplements (ubiquinone and selenium) on mood and compliance:

Conference Paper abstract: 1 (1996)

The role of health related behaviour based on operant conditioning, whereby behaviour may change as a result of its consequences, can be examined by subjective assessment. The level of non-adherence to recommended lifestyle changes, including diet, may be more than 40% (Sarafino, 1990. Health Psychology, John Wiley) Daily food supplements: ubiquinone 60 mg (Bio-Quinone, Q-10), and a vitamin complex (A, B6, C, E) with zinc (15 mg) and selenium (Bio-Selenium 100 micrograms), were compared to placebo and a no-treatment control in a double-blind, parallel groups design with ten subjects (age range 18-23 years) each assigned to the four groups.

Assessments included the Profile of Mood States (POMS); Visual Analogue Scales (VAS) and the UWIST Mood Adjective Checklist (UWAC) completed during baseline and at three and five weeks during treatment. Non-adherence was found in 50% (5/10) of the non-treatment control in comparison to 20% for the placebo and selenium groups, with 100% adherence for the Q10 group. This was partially reflected in mood changes. Significant ($P<0.05$) increases in energy were reported after five weeks for selenium, as were decreases in tiredness (POMS), increased energy was found for both selenium and Q10 with the VAS measure of energy whilst UWAC indicated similar trends. Results support Benton and Cook's (1990, Pharmacol, 102, 549-550) finding with selenium and suggest improved mood may have a role in compliance to food supplements. (Abstract, Brit Assn for Psychopharmacology, Cambridge, July, 1996)

A-2398 Kuklinski B; Weissenbacher E; Fährnrich A: Coenzyme Q10 and Antioxidants in Acute Myocardial Infarction:

Mol Aspects Med: 15s:143-147 (1994)

Sixty-one patients admitted with acute myocardial infarction, and a symptom's duration of less than 6 hr were randomized into two groups. Immediately after hospitalization, members of the verum group (n=32) received 500 µg of selenium (as sodium selenite). Thereafter they received a daily dosage of 100 mg Coenzyme Q10 (Bio-Quinone, Pharma Nord, Denmark) and 100 mg selenium (Bio-Selenium in the form of l-selenomethionine) for a period of one year. The control group (n=29) were given matching placebo preparations.

The groups were comparable as with respect to age, sex and medical treatment. Biochemical parameters showed a reduced concentration of CPK- and ASAT-level in the verum group during the acute phase (although not statistically significant). None of the patients in the verum group (i.e. on antioxidative treatment) showed prolongation of the frequency corrected QT-interval. In the control group, 40% revealed a prolongation of the QT-interval by more than 449 msec ($p<0.001$). There were no significant differences with respect to early complications. During the one-year follow-up period after myocardial infarction, six patients (20%) from the control group died from re-infarction whereas one patient from the verum group suffered a non-cardiac death.

c) Other product-specific references

A-7302 Bendahl L; Gammelgaard B: Separation of selenium compounds by CE-ICP-MS in dynamically coated capillaries applied to selenized yeast.: J. Anal. At. Spectrom.: 19:143-148 (2004)

A-7162 Bügel S; Larsen EH; Steenberg LC; Moesgaard S et al.: Selenium from a high Se yeast supplement is well absorbed and retained in humans.: Metal Ions in Biology & Medicine: 8:206-209 (2004)

A-6792 Larsen EH; Sloth J; Hansen M; Moesgaard S: Selenium speciation and isotopic composition in 77Se-enriched yeast using gradient elution HPLC separation.: J. Anal. At. Spectrom.: 18:310-316 (2003)

A batch of 77Se-labelled and enriched yeast was characterised with regard to isotopic composition and content of selenium species based on the method of enriched stable isotopes.

A-6791 Sloth JJ; Larsen EH; Bügel SH; Moesgaard S: Determination of total selenium and 77Se in isotopically enriched human samples by ICP-dynamic reaction cell-MS: J. Anal. At. Spectrom.: 18:317-322 (2003)

This paper describes an analytical method for the simultaneous quantitative determination of total selenium (Se) and 77Se in isotopically enriched human plasma, urine and faeces by ICP-DRC-MS.

A-6743 Gammelgaard B; Madsen KG; Bjerrum J; Sidenius U et al.: Separation, purification, and identification of the major selenium metabolite from human urine by multi-dimensional.: J. Anal. At. Spectrom.: 18:1:65-70 (2003)

A-1403 Chen Ching: The optimal Se levels to residents in area with higher cancer death rate in Fang Shun county: (1990)

Results: Se supplementation was effective in raising Se status. Bio-Se+Zn was more effective than selenite preparations, and subjects with a low Se status showed a stronger response. Saturation graphs indicate an optimal Se level around 120 µg/l.

A-281 Clausen J; Nielsen SA: A comparison of ten selenium supplementation products (in: "Selenium in Medicine and Biology"): Proceedings, 2nd int. congr. on trace elements in med. & biol.: march:305-314 (1988) Comparison of effects observed from a variety of commercially available Se supplementation preparations.

Se-status is evaluated through whole blood Se content and erythrocyte GSH-Px activity. A clear superiority of pure L-Selenomethionine-based preparations is established.

A-186 Clausen J; Nielsen SA et al.: Comparison of whole blood Se values and erythrocyte GSH-Px activities during supplementation with selenite, selenate, l-selenomethionine, and high-selenium yeast: Biol Trace Elem Res: 15:125-138 (1988)

7.2 Referências selecionadas

A-10504 Thompson PA, Ashbeck EL, Roe DJ, Fales L. Selenium Supplementation for Prevention of Colorectal Adenomas and Risk of Associated Type 2 Diabetes. J Natl Cancer Inst 2016 108 12 djw152

A-10503 Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. Int J Endocrinol 2017 2017 1297658

A-10502 Ralston NV, Raymond LJ. Dietary selenium's protective effects against methylmercury toxicity. Toxicology 2010 278 112-23

A-10494 Richie JP Jr, Das A, Calcagnotto AM, Sinha R. Comparative effects of two different forms of selenium on oxidative stress biomarkers in healthy men: a randomized clinical trial. Cancer Prev Res (Phila) 2014 796-804

A-10489 Kohler LN, Foote J, Kelley CP, Florea A, et al. Selenium and Type 2 Diabetes: Systematic Review. Nutrients 2018 10 12 E1924

A-10420 Outzen M, Tjonneland A, Larsen EH, Friis S. Selenium status and risk of prostate cancer in a Danish population. Br J Nutr 2016 115 1669-77

A-10416 Cai X, Wang C, Yu W, Fan W. Selenium Exposure and Cancer Risk: an Updated Meta-analysis and Meta-regression. Sci Rep 2016 19213

A-10053 Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedus L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis Thyroid 2016 26 12 1681-1692
A-10040 Hurst R, Hooper L, Norat T, Lau R Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2012 96 111-22

A-9920 Baum MK, Campa A, Lai S, Sales Martinez S. Effect of micronutrient supplementation on disease progression in asymptomatic, antiretroviral-naïve, Antiretroviral-Naïve, HIV-Infected Adults in Botswana: A Randomized Clinical Trial JAMA 2013 310 20 2154-63

A-9906 Geybels MS, Verhage BA, van Schooten FJ, Goldbohm RA. Advanced prostate cancer risk in relation to toenail selenium levels. J Natl Cancer Inst 2013 105 18 1394-401

- A-9620 Alehagen U, Johansson P, Bjornstedt M, Rosen A.** Relatively high mortality risk in elderly Swedish subjects with low selenium status. *Eur J Clin Nutr* 2016 70 91-6
- B-9354 Kagan V.E. & Quinn P.J.:** Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease, CRC Press (2001)
- A-9327 Shahar A, Patel KV, Semba RD, Bandinelli S.** Plasma selenium is positively related to performance in neurological tasks assessing coordination and motor speed.; *Mov Disord*. 2010 Sep 15;25(12):1909-15
- A-9326 Conner TS, Richardson AC, Miller JC.:** Optimal serum selenium concentrations are associated with lower depressive symptoms and negative mood among young adults.; *J Nutr*. 2015 Jan;145(1):59-65
- A-9325 Berr C, Arnaud J, Akbaraly TN.:** Selenium and cognitive impairment: a brief-review based on results from the EVA study.; *Biofactors*. 2012 Mar-Apr;38(2):139-44
- A-9320 Mistry HD, Broughton Pipkin F, Redman CW, Poston L.:** Selenium in reproductive health.; *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan;206(1):21-30
- A-9319 Hawkes WC, Turek PJ.:** Effects of dietary selenium on sperm motility in healthy men.; *J Androl*. 2001 Sep-Oct;22(5):764-72.
- A-9318 Harthill M.:** Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases; *Biol Trace Elem Res*. 2011 Dec;143(3):1325-36
- A-9317 Steinbrenner H, Speckmann B, Sies H.:** Toward understanding success and failures in the use of selenium for cancer prevention.; *Antioxid Redox Signal*. 2013 Jul 10;19(2):181-91
- A-9316 Tanguy S, Grauzam S, de Leiris J, Boucher F.:** Impact of dietary selenium intake on cardiac health experimental approaches and human studies.; *Mol Nutr Food Res*. 2012 Jul;56(7):1106-21
- A-9315 Stranges S, Navas-Acien A, Rayman MP, Guallar E.:** Selenium status and cardiometabolic health: state of the evidence.; *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Dec;20(10):754-60
- A-9314 Rose AH, Hoffmann PR:** Selenoproteins and cardiovascular stress.; *Thromb Haemost*. 2014 Oct 30;113(2).
- A-9313 Lubos E, Sinning CR, Schnabel RB, Wild PS:** Serum selenium and prognosis in cardiovascular disease: results from the AtheroGene study.; *Atherosclerosis*. 2010 Mar;209(1):271-7
- A-9312 Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E.:** Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis.; *Am J Clin Nutr*. 2006 Oct;84(4):762-73.
- A-9310 Brigo F, Storti M, Lochner P, Tezzon F, Nardone R.:** Selenium supplementation for primary prevention of cardiovascular disease: proof of no effectiveness; *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Jan;24(1):e2-3
- A-9306 Gosney MA, Hammond MF, Shenkin A, Allsup S.:** Effect of micronutrient supplementation on mood in nursing home residents.; *Gerontology*. 2008;54(5):292-9
- A-9292 Tinggi U.:** Selenium: its role as antioxidant in human health. ; *Environ Health Prev Med*. 2008 Mar;13(2):102-8
- A-9240 Vinceti M, Dennert G, Crespi CM, Zwahlen M, et al.:** Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 30;3.
- A-9150 Moslemi MK, Tavanbakhsh S.:** Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate; *Int J Gen Med*. 2011 Jan 23;4:99-104
- A-9136 McCann JC, Ames BN.:** Adaptive dysfunction of selenoproteins from the perspective of the triage theory: why modest selenium deficiency may increase risk of diseases of aging; *FASEB J*. 2011 Jun;25(6):1793-814.
- A-9105 Hawkes WC, Alkan Z, Wong K.:** Selenium supplementation does not affect testicular selenium status or semen quality in North American men.. *J Androl*. 2009 Sep-Oct;30(5):525-33
- A-9092 Rayman MP.:** Selenium and human health. *Lancet*. 2012 Mar 31;379(9822):1256-68
- A-9057 Hatfield DL, Gladyshev VN.:** The Outcome of Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) reveals the need for better understanding of selenium biology; *Mol Interv*. 2009 Feb;9(1):18-21
- A-9034 Bleys J, Navas-Acien A, Laclaustra M, Pastor-Barriuso R, et al.** Serum selenium and peripheral arterial disease: results from the national health and nutrition examination survey, 2003-2004.; *Am J Epidemiol*. 2009 Apr 15;169(8):996-1003
- A- 8988 Amaral AF, Cantor KP, Silverman DT, Malats N.:** Selenium and bladder cancer risk: a meta-analysis; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Sep;19(9):2407-15
- A- 8985 El-Bayoumy K:** The negative results of the SELECT study do not necessarily discredit the selenium-cancer prevention hypothesis; *Nutr Cancer*. 2009;61(3):285-6
- A-8734 Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS.** Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *JAMA*. 2009 301 39-51
- A-8191 Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E.:** Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med*. 2008 Feb 25;168(4):404-10
- A-7826 Augustin W., Wiswedel I., Noack H., et al.:** Role of endogenous and exogenous antioxidants in the defence against functional damage and lipid peroxidation in rat liver mitochondria; *Moll. Cell. Biochem*. 174(1-2): 199-205 (1997)
- A-7770 Núñez-Sellés, A.J.:** Antioxidant Therapy: Myth or Reality; *J.Braz.Chem.Soc*.16(4): 699-710 (2005)
- A-7703 Akbaraly TN, Hininger-Favier I, Carrière I, Arnaud J.:** Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly.; *Epidemiology*. 2007 Jan;18(1):52-8.
- A-7567 Rayman M et al.:** Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action; *Proceedings of the Nutrition Society* 2005 64, pp. 527-542
- A-7406 Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C:** Selenium and lung cancer: a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature.; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 May;13(5):771-8..
- A-7351 Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe HI, Cohen MW et al.:** Supplementation with selenium restores age-related decline in immune cell function.; *Proc Soc Exp Biol Med* 1995 209, no. 4, pp. 369-75.
- A-7350 Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW et al.:** Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural k; *Biol Trace Elem Res* 1994 41, no. 1-2, pp. 115-27.
- A-7349 Ramanathan CS, Taylor EW:** Computational genomic analysis of hemorrhagic fever viruses. Viral selenoproteins as a potential factor in pathogenesis.; *Biol Trace Elem Res* 1997 56, no. 1, pp. 93-106.
- A-7326 Lippman SM, Goodman PJ, Klein EA, Parnes HL et al.:** Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT).; *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jan 19;97(2):94-102.
- A-7277 Burbano X, Miguez-Burbano MJ, McCollister K, Zhang G, et al.:** Impact of a selenium chemoprevention clinical trial on hospital admissions of HIV-infected participants.; *HIV Clin Trials*. 2002 Nov-Dec;3(6):483-91..
- A-7269 Combs GF Jr.:** Selenium in global food systems; *Br J Nutr*. 2001 May;85(5):517-47.
- A-7267 Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S et al.:** The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals.; *Arch Intern Med* 2004 164, no. 21, pp. 2335-42.
- A-7255 Jacobs ET, Jiang R, Alberts DS, Greenberg ER, et al.:** Selenium and colorectal adenoma: results of a pooled analysis.; *J Natl Cancer Inst*. 2004 Nov 17;96(22):1669-75.
- A-7184 Beck MA, Levander OA:** Host nutritional status and its effect on a viral pathogen.; *J Infect Dis* 2000 182 Suppl 1, pp. S93-6.
- A-7176 Broome CS, McArdle F, Kyle JA, Andrews F, et al.:** An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status; *Am J Clin Nutr*. 2004 Jul;80(1):154-62.
- A-7167 Li H, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Morris JS et al.:** A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk.; *J Natl Cancer Inst* 2004 96, no. 9, pp. 696-703.

- A-7103 Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF Jr, et al.:** Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Jul;11(7):630-9.
- A-7095 Nordman T, Xia L, Bjorkhem-Bergman L, Damdimopoulos A, et al.:** Regeneration of the antioxidant ubiquinol by lipoa-midedehydrogenase, thioredoxin reductase and glutathione reductase; *Biofactors* 2003 18 1-4 45-50.
- A-7025 Rayman MP, Bode P, Redman CW:** Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in women from the United King; *Am J Obstet Gynecol* 2003 189, no. 5, pp. 1343-9.
- A-6947 Hu YJ, Diamond AM:** Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to se; *Cancer Res* 2003 63, no. 12, pp. 3347-51.
- A-6901 Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW et al.:** Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complet; *BJU Int* 2003 91, no. 7, pp. 608-12.
- A-6885 Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Reid ME, Turnbull BW et al.:** Selenium supplementation and secondary prevention of non-melanoma skin cancer in a randomized trial.; *J Natl Cancer Inst* 2003 95, no. 19, pp. 1477-81.
- A-6853 Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, Sahnoun Z et al.:** Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin e and selenium supplement on semen quality in infertile men.; *Arch Androl* 2003 49, no. 2, pp. 83-94.
- B-6802 Young VR, Garza C, Krinsky N, Munro IC et al.:** Dietary Reference Intakes for vit C, vit E, Selenium and carotenoids; *Institute of Medicine* 2000, pp. 1-506
- A-6753 Seo YR, Sweeney C, Smith ML:** Selenomethionine induction of DNA repair response in human fibroblasts.; *Oncogene* 2002 21, no. 23, pp. 3663-9.
- A-6710 Rayman MP:** The argument for increasing selenium intake.; *Proc Nutr Soc* 2002 61, no. 2, pp. 203-15.
- A-6637 Ide T, Tsutsui H, Ohashi N, Hayashidani S et al.:** Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women.; *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 22, no. 3, pp. 438-42.
- A-6446 Beck MA, Nelson HK, Shi Q, Van Dael P et al.:** Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection.; *FASEB J* 2001 15, no. 8, pp. 1481-1483.
- A-6431 Foster, HD:** AIDS and the "Selenium-CD4 T Cell Tailspin": The geography of a pandemic; *Townsend letter for Doctors & Patients* 2000, pp. 94-99
- A-6400 Schafer K, Behne D, Kyriakopoulos A, Grune T et al.:** Effect of selenium on antioxidant defense and phospholipid fatty acid metabolism in rats fed diets enriched in fish oil; *Conference Abstract* 2001
- A-6238 Kelloff GJ, Crowell JA, Steele VE, Lubet RA et al.:** Progress in cancer chemoprevention: development of diet-derived chemopreventive agents.; *J Nutr* 2000 130, no. 2S Suppl, pp. 467S-471S
- A-6149 Rayman MP:** The importance of selenium to human health; *Lancet.* 2000 Jul 15;356 (9225):233-41.
- A-6054 Valk EE, Hornstra G:** Relationship between vitamin E requirement and polyunsaturated fatty acid intake in man: a review; *Int J Vitam Nutr Res* 2000 70, no. 2, pp. 31-42
- A-5991 Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R:** Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome.; *Crit Care Med* 1999 27, no. 9, pp. 1807-13
- A-5711 Ursini F, Heim S, Kiess M, Maiorino M, et al.:** Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation.; *Science.* 1999 Aug 27;285(5432):1393-6.
- A-5471 Girodon F, Galan P, Monget AL, Hercberg S et al.:** Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patient; *Arch Intern Med* 1999 159, pp. 748-754
- A-4506 Constans J, Pellegrin JL, Sergeant C, Conri C et al.:** Serum selenium predicts outcome in HIV infection; *J Acquir Immun Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 10, no. 3, pp. 392
- A-4500 Baum MK, Shor-Posner G, Lai S, Page JB et al.:** High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency; *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 15, no. 5, pp. 370-74
- A-3695 Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW et al.:** Supplementation with selenium augments the functions of natural killer and lymphokine-activated killer cells; *Biol Trace Elem Res* 1996 52, pp. 227-239
- A-3676 Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH et al.:** Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin; *JAMA* 1996 276, pp. 1957-1963
- B-2929 Gutteridge J.M.C., Halliwell B.:** Antioxidants in Nutrition, Health, and Disease. *Oxford University Press*, 1994.
- A-2398 Kuklinski B, Weissenbacher E, Fährnrich A:** Coenzyme Q10 and Antioxidants in Acute Myocardial Infarction; *Mol Aspects Med* 1994 15s, pp. s143-s147
- A-1847 Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W et al.:** Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations.; *J Natl Cancer Inst* 1993 85, pp. 1483-1492
- A-1461 Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F:** Serum selenium concentration and risk of ischemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males; *Atherosclerosis* 1992 96, pp. 33-42
- A-1403 Chen Ching:** The optimal Se levels to residents in area with higher cancer death rate in Fang Shun county; 1990
- A-994 Peretz A, Nève J, Desmedt J, Duchateau J, Dramaix M, Famaey JP.:** Lymphocyte response is enhanced by supplementation of elderly subjects with selenium-enriched yeast.; *Am J Clin Nutr.* 1991 May;53(5):1323-8.
- A-922 Di Mascio P, Murphy ME, Sies H:** Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols.; *Am J Clin Nutr* 1991 53, no. 1 Suppl, pp. 194S-200S
- A-863 Nair MP, Schwartz SA:** Immunoregulation of natural and lymphokine-activated killer cells by selenium.; *Immunopharmacology* 1990 19, no. 3, pp. 177-83
- A-850 Hommeren OJ:** En sammenliknende absorpsjonsstudie av to organisk bundne selenpreparater og placebo; *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990 26, no. 110, pp. 3350-1
- A-826 Spallholz JE, Boylan LM, Larsen HS:** Advances in understanding selenium's role in the immune system.; *Ann N Y Acad Sci* 1990 587, pp. 123-39
- A-328 Kok FJ, Hofman A, Witteman JC, de Bruijn AM et al.:** Decreased selenium levels in acute myocardial infarction.; *JAMA* 1989 261, no. 8, pp. 1161-4
- A-281 Clausen J, Nielsen SA:** A comparison of ten selenium supplementation products (in: "Selenium in Medicine and Biology"); *Proceedings, 2nd int.congr. on trace elements in med.& biol.* 1988 march, pp. 305-314
- A-186 Clausen J, Nielsen SA, et al.:** Comparison of whole blood Se values and erythrocyte GSH-Pxactivities during supplementation with selenite, selenate...; *Biol Trace Elem Res* 1988 15 125-138
- A-16 Salonen JT, Alfthan G, Huttunen JK, Pikkarainen J, Puska P.:** Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study.; *Lancet.* 1982 Jul 24;2(8291):175-9.

BIOACTIVO SELÊNIO+ZINCO

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Selênio+Zinco

2. COMPOSIÇÃO

1 comprimido de BioActivo Selênio+Zinco contém:

		% VRN
Vitamina B6 (piridoxina)	2 mg	143 %
Vitamina C	90 mg	112 %
Vitamina E	15 mg	125 %
Zinco	15 mg	150 %
Selênio orgânico (SelenoPrecise)	100 µg	182 %

*VRN (Valor de Referência do Nutriente)

3. APRESENTAÇÃO

60 e 150 comprimidos.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Áreas de investigação

- Sistema imunitário
- Infecções virais
- Câncer
- Doença cardiovascular
- Patologia auto-imune da tireóide
- Infertilidade

4.2 Recomendação

Tomar 1 comprimido por dia, à refeição.

4.3 Contra-indicações

Os suplementos de vitamina C não devem ser recomendados a pessoas com síndrome de excesso de ferro (por

exemplo, hemocromatose). A vitamina C não deve ser utilizada por pessoas com insuficiência renal ou carência de glucose-6-fosfato desidrogenase [DMA].

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Pode ocorrer um aumento do risco de hemorragia se forem administradas doses elevadas de vitamina E em pessoas com deficiência em vitamina K [A-3047].

4.5 Interações

Aspirina: Estudos indicam que a administração concomitante de aspirina e suplementos de vitamina C podem inibir a absorção de vitamina C [A-4245].

Terapêutica de ligação ao ferro: Formulações contendo vitamina C podem aumentar o efeito da terapêutica com desferroxamina.

Anticoagulantes: A vitamina E pode aumentar o efeito dos anticoagulantes [DMA].

4.6 Gravidez e aleitamento

Na gravidez, deve ser permitida a acumulação de selênio suficiente para que ocorra saturação das selenoproteínas do feto. Estima-se que esta necessidade é preenchida com uma ingestão diária de 59 µg de selênio [B-6802]. Quantidade máxima ingerida tolerável (UL): 400 µg selênio/dia durante a gravidez e aleitamento [B-6802].

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se espera que o BioActivo Selênio+Zinco afete a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A ingestão de doses superiores à quantidade máxima sem observação de efeitos indesejáveis (NOAEL) de



800 µg/dia pode induzir perda e fragilidade do cabelo e unhas. Outros efeitos indesejáveis relacionados incluem perturbações gastrointestinais, exantema cutâneo, hálito a alho, fadiga, irritabilidade e distúrbios nervosos [B-6802].

4.9 Segurança

A segurança de uma administração diária de 100 – 200 µg de selénio está bem estabelecida [A-922].

Quantidade máxima ingerida tolerável (UL): 400 µg selénio/dia em adultos [B-6802]

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A vitamina B6 está envolvida em muitas reacções intracelulares [A-4903] e a vitamina C é um antioxidante importante, activo nos sistemas de oxidação-redução (redox) intracelulares [A-4903]. A vitamina C actua como cofactor em vários processos enzimáticos [A-3117]. Uma enzima envolvida na síntese duma proteína do tecido conjuntivo (colagénio) é mantida na sua forma activa pela vitamina C. A eficácia da vitamina E baseia-se no seu efeito como antioxidante [A-3721]. Sabe-se que o zinco está envolvido em mais de 300 processos enzimáticos [A-3508].

No que diz respeito ao efeito benéfico conhecido do selénio, parece que o efeito antioxidante está aumentado na presença de vitamina B6, C e E e com zinco [A-281].

O selénio é metabolizado e incorporado nas selenoproteínas, tendo sido identificadas 25 selenoproteínas nos mamíferos. Algumas destas foram identificadas como possuindo actividade antioxidante, enquanto outras têm funções estruturais e de transporte [A-6710]. Algumas selenoproteínas conhecidas e as suas funções estão descritas na Tabela

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A vitamina B6 é rapidamente absorvida pelo intestino delgado e dispersa

na fase aquosa do organismo.

A vitamina C é absorvida quase totalmente no intestino em doses aproximadas de 100 mg por dia. A vitamina C é distribuída na fase aquosa do organismo. As concentrações mais elevadas encontram-se nos leucócitos, plaquetas e tecidos glandulares (particularmente na glândula supra-renal e hipófise) [DMA]. A vitamina C em excesso é excretada pela urina numa forma predominantemente inalterada e como oxalato. Sabe-se que também passa na forma inalterada para o leite materno [DMA].

A vitamina E é apenas parcialmente absorvida pelo intestino. O grau de absorção da vitamina E diminui à medida que a dose aumenta. A excreção de vitamina E depende de secreções biliares, e é principalmente excretada pelas fezes. Sabe-se que passa para o leite materno, mas a passagem na placenta é reduzida [DMA].

Mais de 90% da selenometionina, a forma principal nos alimentos de origem vegetal, é absorvida pelo mesmo mecanismo que a metionina. Estão presentes duas reservas de selénio no organismo, como selenometionina e glutathione peroxidase hepática. A selenometionina partilha a via catabólica da metionina. As diferentes espécies de selénio são catabolizadas a selenido, que pode ser metabolizado para incorporação em selenoproteínas ou convertido em metabolitos de excreção. Estes surgem principalmente na urina, mas quando são excretadas grandes quantidades, o ar expirado também contém metabolitos voláteis [B-6802].

A absorção de selénio a partir da levedura SelenoPrecise está documentada em diversos estudos [A-6743, A-6791, A-6798, A-6809, A-7037, A-7162]. Num estudo de farmacocinética utilizando levedura marcada com ⁷⁷Se, a absorção do selénio foi 88,7%, a retenção ao 4º dia foi 74,2%, o T_{max} médio foi 9,17 horas e a semi-vida de uma dose única aumentou enquanto a concentração no plasma diminuiu. O T_½ foi 1,7 dias (½-2 dias), 3,0 dias (2-3 dias) e 11,1 dias (3-14 dias) [A-7162].

6. INFORMAÇÃO SOBRE O PRODUTO

6.1 Informação geral

O equilíbrio entre antioxidantes protectores e radicais livres prejudiciais no organismo desempenha um papel decisivo na prevenção da doença [A-6710]. O selénio é incorporado em enzimas, que actuam como antioxidantes e, deste modo, ajuda a proteger o organismo da deterioração oxidativa das células [A-6710].

O BioActivo Selénio+Zinco é um suplemento nutricional desenhado para preencher as necessidades básicas em antioxidantes nutricionais específicos, em particular de selénio.

É importante escolher uma formulação de selénio com biodisponibilidade documentada. Algumas formas de selénio utilizadas em formulações comercializadas – tanto orgânicas como inorgânicas – podem ter uma absorção muito baixa [A-850].

BioActivo Selénio+Zinco contém 100 µg de selénio orgânico na forma de levedura de selénio (SelenoPrecise) com um elevado grau de absorção documentada [A-7162].

6.1 Investigação

Sistema Imunitário

A função do sistema imunitário está intimamente relacionada com as interacções entre radicais livres e antioxidantes. Uma concentração suficientemente elevada de antioxidantes no organismo é importante para combater as infecções [A-863, A-3695].

A deficiência em selénio acompanha uma diminuição da função do sistema imunitário [A-826], enquanto a administração de suplementos com selénio possui efeitos imunomoduladores [A-7350]. A suplementação com selénio, em pessoas e animais, conseguiu restabelecer o défice imunitário relacionado com a idade [A-994, A-7351].

Os resultados de um estudo controlado com suplementos de selénio, em doentes com síndrome grave de resposta inflamatória provocada por

Selenoproteína	Função	Referências
Glutathiona peroxidase (Gpx; quatro formas: GPx1, GPx2, GPx3, GPx4)	Enzimas antioxidantes: removem H ₂ O ₂ , lípidos e peróxidos de fosfolípidos (mantendo a integridade da membrana, modulando a síntese de eicosanóides, modificando a inflamação e a probabilidade de propagação da subsequente deterioração oxidativa a biomoléculas, tais como lípidos, lipoproteínas e ADN)	Spalhotz <i>et al.</i> (1990), Diplock (1994), Sunde (1997), Allan <i>et al.</i> (1999)
Selenoproteína da cápsula mitocondrial (espermatozóide)	Forma de Gpx (GPx4): protege os espermatozóides em desenvolvimento da deterioração oxidativa e polimeriza numa proteína estrutural necessária à estabilidade/motilidade do espermatozóide	Ursini <i>et al.</i> (1999)
GPx dos núcleos do espermatozóide	Presente no núcleo de espermatozóide. Estabiliza a cromatina condensada por ligação cruzada aos tióis de protamina, sendo necessária à maturação do espermatozóide e fertilidade masculina	Pfeiffer <i>et al.</i> (2001)
Iodotironina deiodinases (3 formas)	Produção e regulação da hormona tiróide activa, triiodotironina da tiroxina	Sunde (1997)
Tioredoxina redutase (3 formas)	Redução dos nucleótidos na síntese do ADN; regeneração dos sistemas antioxidantes; manutenção do estado de oxidação-redução (redox) intracelular, crítico para a viabilidade e proliferação da célula; regulação da expressão genética por controlo redox da ligação de factores de transcrição ao ADN	Allan <i>et al.</i> (1999)
Selenofosfato sintetase (SPS2)	Necessária à biossíntese de selenofosfato, o precursor da selenocisteína, e deste modo necessária à síntese de selenoproteínas	Allan <i>et al.</i> (1999)
Selenoproteína P	Encontra-se no plasma e associada a células endoteliais. Funções antioxidantes e de transporte. Parece proteger as células endoteliais de deterioração por peroxinitrito	Sunde (1997), Allan <i>et al.</i> (1999), Arteel <i>et al.</i> (1999)
Selenoproteína W	Acredita-se que está envolvida no metabolismo do esqueleto e músculo cardíaco	Sunde (1997), Allan <i>et al.</i> (1999)
Selenoproteína 15 kDa	Expressa-se de modo diferente nos tecidos normais e malignos. O gene está localizado numa área geralmente alterada no cancro. Níveis elevados na próstata. Pode proteger as células da próstata do desenvolvimento de carcinomas	Behne <i>et al.</i> (1997)
Selenoproteína de espermátide ligada ao ADN (34kDa)	Actividade semelhante a GPx. Encontra-se no estômago e no núcleo dos espermatozóides. Pode proteger os espermatozóides em desenvolvimento	Behne <i>et al.</i> (1997)
Selenoproteína 18 kDa	Selenoproteína importante, encontrada no rim e num número variado de tecidos. Mantida na deficiência em selénio	Behne <i>et al.</i> (2000)

Tabela 1. Selenoproteínas que desempenham as funções nutricionais do selénio (Rayman M, Proceedings of the Nutritional Society (2002), 61, 203-215, (A-6710)).

O selénio pode também ajudar na protecção do organismo de metais pesados prejudiciais por encapsulação e neutralização destes [A-305, A-855].

infecção, foi uma melhoria clínica e uma redução da incidência de insuficiência renal aguda [A-5991]. Nos doentes em estado crítico, verificou-se uma mortalidade menor no grupo que tomou suplementos de selénio. Num estudo com 725 idosos em lares, a administração de suplementos com 100 µg de selénio e 20 mg de zinco melhorou significativamente a

imunidade quando comparados com placebo [A-5471].

Infecções virais

Estudos demonstraram que a carência em selénio pode agravar os efeitos de infecções virais, como gripes (H5N1, H1N1, SARS), VIH, e pode, inclusivamente, ter um papel nas infecções por vírus da febre hemorrágica, como

o Ébola [A-6446 A-4500, A-4506, A-7349, A-9318].

Se um vírus normalmente inofensivo, como o vírus coxsackie, infectar um hospedeiro com deficiência de selénio, pode sofrer mutação para uma forma virulenta, provocando miocardite [A-7184]. Além disso, ratinhos com deficiência em Se infectados com vírus *influenza* desenvolveram infla-

mação pulmonar muito mais grave e prolongada do que ratinhos com valores de Se adequados [A-6446]. Os doentes infectados com VIH e com carência de selénio também são 20 vezes mais susceptíveis de morrer por causas relacionadas com o VIH do que aqueles que têm níveis de selénio suficientes [A-4500], e um estudo, em que doentes com VIH receberam suplementação com 200 µg de selénio por dia, mostrou redução significativa do número de internamentos em geral e do número de internamentos por infecções [A-7277]. Inclusivamente, supõe-se que o aporte adequado de selénio pode reduzir a probabilidade de uma pessoa exposta ser infectada pelo VIH [A-6431]. Neste contexto, definiu-se carência de selénio como um nível plasmático inferior a 85 µg/l, nível este que não se regista em muitos países do norte da Europa [A-4500, A-6710, A-7269].

Cancro

Estudos epidemiológicos mostraram haver correlação entre níveis elevados de selénio e menor risco de certas formas de cancro. Numa revisão Cochrane [A-9240], baseada em 55 estudos observacionais, a diminuição da incidência do cancro (OR 0,69) e diminuição da taxa de mortalidade por cancro (OR 0,60) estavam associadas a maior exposição ao selénio. Foi no cancro do estômago, da bexiga [A-8988] e da próstata [A-7167, A-7265] que se observou efeito mais acentuado. Cancro do pulmão [A-7406] e cancro colo-rectal [A-7255] são outros exemplos onde uma maior exposição ao selénio pode reduzir a incidência do cancro. Além disso, um estudo mostrou diminuição significativa da mortalidade por cancro (31%) no tercil superior do nível de selénio comparativamente ao inferior. Contudo, uma outra análise dos dados revelou aumento da taxa de mortalidade quando os níveis de selénio eram muito elevados [A-8191]

Estudos bioquímicos [A-6753] e outros estudos demonstraram potencialidades da utilização do selénio isolado ou em associação com outros antioxidantes na prevenção primária (“quimioprevenção”) do cancro [A-6238] ou na prevenção de recidiva após cirurgia [A-5176]. Determinadas selenoproteínas parecem desempenhar um papel protector no desenvolvimento do cancro da mama,

e, em certos casos, implica possuir um determinado genótipo que requer níveis elevados de selénio para manter o nível basal de protecção [A-6947].

Vários ensaios duplamente cegos, bem controlados, confirmaram efeito positivo da suplementação com selénio (isolada ou com outras substâncias) no cancro. Em antigos doentes de cancro de pele que receberam 200 µg de selénio/dia, por um período de 4,5 anos, observou-se redução significativa da taxa total de mortalidade por cancro (50 %), da incidência de cancro do pulmão (46 %), de cancro da próstata (67%) e de cancro colo-rectal (58%), durante um período de acompanhamento de 6,4 anos [A-3676]. Evidências mais recentes, em que se incluíram resultados de mais dois anos, persistiu significância apenas na taxa total de cancro (25%) e no cancro da próstata (52%), exceptuando os do tercil inferior de selénio plasmático, em que a significância persistiu [A-6901, A-6885, A-7103]. Constatou-se um ligeiro aumento do cancro de pele, que não melanoma, em homens com elevado nível plasmático basal de selénio, embora este resultado estivesse na margem de significância estatística e fosse inconsistente com as constatações de outros ensaios [A-6885].

Num grande estudo controlado com placebo envolvendo 29.584 pessoas, em que algumas delas receberam suplementação com selénio, betacaroteno e vitamina E, verificou-se redução significativa do cancro do estômago [A-1847]. Num dos maiores estudos controlados com placebo em europeus a fazer suplementação com antioxidantes, incluindo levedura de selénio e zinco, constatou-se uma redução significativa de 31% da incidência do cancro nos homens, mas não nas mulheres [A-7267]. A ausência de efeito nas mulheres deste estudo poderá explicar-se pelo facto de os homens parecerem estar expostos a níveis mais elevados de stress oxidativo comparativamente com as mulheres [A-6637].

O maior ensaio até à data, que estudou o efeito da suplementação com selénio na prevalência do cancro, o estudo SELECT, não conseguiu demonstrar o efeito da suplementação com selénio [A-7326]. A explicação poderá ser o facto de os participantes do SELECT terem um nível plasmático basal de selénio

mais elevado [A-9057, A-9092] e de o estudo usar apenas selenometionina em vez de levedura enriquecida com selénio, que tem sido usada noutros ensaios com resultados positivos [A-8985, A-9057].

Doença cardiovascular

Está perfeitamente demonstrado haver uma ligação entre baixos níveis de selénio e aumento do risco de doenças cardiovasculares [A-16, A-328, A-9034]. Contudo, numa revisão Cochrane, os autores não constatarem efeito significativo da suplementação com selénio na mortalidade cardiovascular ou no número de eventos cardiovasculares, mas constatarem uma ligeira redução no colesterol total [A-9310]. Isto poderá explicar-se pelo facto de a grande maioria dos participantes do ensaio serem residentes nos E.U.A., que tendem a não ter carência de selénio [A-9317], e por a maioria dos ensaios terem um curto período de seguimento, o que poderá dificultar a possibilidade de avaliação de eventual diferença significativa nos endpoints cardiovasculares. A curta duração poderá ser suficiente para causar alterações nos marcadores bioquímicos de risco cardiovascular. Uma metanálise concluiu que, nos estudos observacionais, um aumento de 50% nos níveis de selénio estava associado a uma diminuição de 24% do risco de doença coronária. Ensaios controlados e aleatórios constatarem uma redução do risco de 11%, na comparação de suplementos que contêm selénio com placebo [A-9312].

Outros estudos observacionais também constatarem correlação entre os níveis de selénio e mortalidade cardiovascular. Um estudo observou que os doentes com síndrome coronária aguda e baixa taxa de selénio tinham taxa de mortalidade mais elevada, o que não se observou em doentes com angina de peito estável [A-9313]. Outros estudos constatarem mortalidade cardíaca reduzida, ao comparar os quartis superior e inferior do selénio sérico [A-8191, A-9034]. Num coorte de 3387 homens de meia-idade dinamarqueses, um nível de selénio inferior a 79 mg/l foi associado a aumento significativo do risco de doença cardíaca isquémica [A-1461].

Três revisões constatarem que baixos níveis de selénio estão relacionados com maior susceptibilidade a stress

cardíaco e maior risco de doença cardiovascular, mas todas elas consideraram o efeito da suplementação discutível [A-9314, A-9315, A-9316]. Isto poderá explicar-se pelo pressuposto de que a suplementação com selénio em populações sem carência terá apenas efeitos insignificantes [A-9092]. Três estudos sugerem que taxa de selénio, doença cardiovascular e mortalidade geral traçam uma curva em U [A-9092, A-9315, A-9316], e, por isso, a suplementação com selénio não deve ser recomendada a pessoas com aporte suficiente.

Num ensaio controlado, a administração de selénio e coenzima Q10 a doentes internados com enfarte agudo do miocárdio melhorou os parâmetros bioquímicos, o funcionamento do coração, e parece influenciar positivamente a sobrevivência após um ano [A-2398].

Os resultados do estudo sueco Ki-Sel-10 também mostraram um efeito promissor da associação da suplementação com selénio e Coenzima Q10. Neste estudo bem controlado de 5 anos, os investigadores constataram uma redução significativa de 53% na mortalidade cardiovascular [A-9183].

Fertilidade e gravidez

O selénio, através da selenoproteína GPx4, desempenha um papel essencial na maturação do esperma. Pela sua função antioxidante, inicialmente protege o esperma e, mais tarde, torna-se um componente estrutural do espermatozóide [A-5711, A-9092]. Num ensaio realizado na Escócia, 69 homens inférteis foram tratados com placebo, selénio ou selénio + vitaminas. Os dois grupos que receberam selénio apresentavam mobilidade dos espermatozoides aumentada, e, nos grupos de selénio, sendo que 11% conseguiram ser pais comparativamente a nenhum no grupo placebo. [A-5630]. Noutro ensaio controlado, a suplementação com selénio e vitamina E diminuiu a carga oxidativa do sêmen e aumentou a mobilidade dos espermatozoides [A-6853], e num ensaio não-controlado, os investigadores observaram uma melhoria de 52,6% das características do esperma e um aumento de 10,8% na gravidez natural comparativamente ao grupo sem selénio [A-9150]. Alguns estudos relataram resultados opostos [A-9105,

A-9319] e, de facto, o último estudo constatou diminuição na mobilidade dos espermatozoides após alimentação rica em selénio. Isto sugere que a dose de selénio deve ser ajustada em regiões ricas em selénio, como os E.U.A., onde o estudo foi realizado.

O baixo aporte de selénio também parece estar associado a maior risco de pré-eclampsia [A-7025], bem como a aborto espontâneo, parto pré-termo, baixo peso à nascença, diabetes gestacional e colestase gravídica [A-9320].

6.2. Investigação específica do produto

Várias formulações de selénio diferem consideravelmente na qualidade e, mesmo entre formulações orgânicas, a absorção pode variar numa extensão considerável. Um estudo norueguês demonstrou que o selénio de BioActivo Selénio+Zinco foi absorvido mais eficazmente do que o selénio de uma formulação alegadamente contendo selenocisteína [A 850]. Estudos posteriores demonstraram que o selénio orgânico de BioActivo Selénio+Zinco aumentava mais eficazmente o nível sanguíneo de selénio do que o selénio inorgânico [A 186, A 1403]. Um ensaio dinamarquês, comparando 10 formulações diferentes de selénio, demonstrou que a absorção de selénio a partir de selenometionina é superior à absorção de selénio inorgânico e de várias leveduras de selénio [A 281]. A levedura de selénio (levedura Seleno-Precise) especificamente utilizada no BioActivo Selénio+Zinco demonstrou conter uma elevada quantidade de selenometionina e apresentar uma absorção excelente [A-7162]. Num ensaio recente, a absorção da levedura de selénio SelenoPrecise foi ainda superior ($p < 0,001$) à obtida com l-selenometionina sintética (A-6798).

Vários ensaios diferentes demonstraram efeitos significativos em idosos a receber suplementos de selénio, comparados com pessoas a receber suplementos de placebo [A 249, A 262, A 350, A 675, A 726, A 976, A 979]. Além disso, um ensaio controlado com placebo demonstrou que o BioActivo Selénio+Zinco melhora o humor em jovens saudáveis [A 3072]. Este efeito não foi observado num estudo com idosos [A-7509].

Um estudo a longo prazo sugere que 2 comprimidos de BioActivo Selénio+Zinco por dia reduzem a recidiva de novos adenomas colorrectais em 50% após uma ressecção anterior [A 5176].

A administração de suplementos de BioActivo Selénio+Zinco aumentou a motilidade dos espermatozoides em homens, cuja qualidade do esperma estava comprometida [A 1720, A-5630] e reduziu o stress oxidativo [A-5930, A-6631].

BioActivo Selénio+Zinco não contém substâncias da lista de substâncias dopantes [A-6633].

A levedura SelenoPrecise está perfeitamente caracterizada em estudos relativamente a absorção/especiação/retenção/excreção [A-6743, A-6791, A-6792, A-6798, A-6809, A-7037, A-7162, A-7302] e efeitos adversos [A-7258]. No ensaio piloto dinamarquês PRECISE, a concentração de selénio de sangue total era superior ($p < 0,001$) do que a obtida com l-selenometionina sintética [A-6798]. A levedura de selénio tem sido utilizada em estudos de eficácia de lípidos e hormonas da tireóide [A-7037], e, actualmente, está a ser utilizada num estudo de prevenção do cancro [A-9249].

A levedura SelenoPrecise provou não ser nociva no que respeita aos lípidos plasmáticos, e até pode ter efeitos moderadamente benéficos nos níveis de colesterol numa população com taxa de selénio relativamente baixa [A-9000].

A levedura SelenoPrecise também provou ser segura em diabéticos. Num estudo em que pessoas idosas receberam suplementação com 100, 200 ou 300 µg de selénio/dia, na forma de levedura rica em selénio, não se registaram efeitos adversos num marcador da diabetes tipo 2 [A-9170].

Num estudo controlado com placebo, de 2012, a levedura SelenoPrecise demonstrou aumentar significativamente a excreção de mercúrio na urina e diminuir os marcadores de stress oxidativo em residentes da região de Wanshan, na China, habitualmente expostos a níveis elevados de mercúrio [A-9287].

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1 Referências específicas do produto

a) Double-blind, mono-preparation trials

A-7509 Rayman M; Thompson A; Warren-Perry M; Galassini R; Catterick J; Hall E; Lawrence D; Bliss J: Impact of Selenium on Mood and Quality of Life: A Randomized, Controlled Trial.:

Biol Psychiatry: (2006); 59: 147-154

BACKGROUND: Selenium is known to be important to the brain. Three small, published studies have suggested an effect of selenium supplementation or deprivation on mood in healthy volunteers. We investigated these findings on a much larger scale. **METHODS:** In this double-blind, placebo-controlled intervention, 501 UK participants aged 60-74 were randomly allocated to receive 100, 200 or 300 mug selenium/d as high- selenium yeast or placebo yeast. **Mood (Profile of Moods States – Bipolar Form [POMS-BI] questionnaire), "quality of life" (Short Form 36 [SF-36] questionnaire) and plasma selenium were measured at baseline and six months. RESULTS:** Supplementation significantly increased plasma selenium above baseline values: from an overall mean (SD) of 90(19) ng/g to 91(26), 144(27), 191(41) and 227(53) ng/g in the placebo, 100, 200, 300 mug selenium groups respectively ($p < .001$). Four hundred forty-eight participants completed the POMS-BI questionnaires at both time points, with no significant differences in total mood or mood-subscale scores seen between doses. After six months of supplementation, mean (SD) total mood scores for the four doses were 163(36), 161(37), 162(33), 162(34), $F(3,443) = .25$, $p = .86$. Quality of life was similarly unaffected. **CONCLUSIONS:** There was no evidence that selenium supplementation benefited mood or quality of life in these elderly volunteers. Though this is at odds with some previous results, our robust study design, much larger sample size and longer supplementation period, together with the evidence that the brain is a privileged site for selenium retention, suggest that this is a reliable finding.

A-7258 Rayman MP: The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up?:

Br J Nutr: 92:4:557-73. (2004)

Selenium-enriched yeast (Se-yeast) is a common form of Se used to supplement the dietary intake of this important trace mineral. However, its availability within the European Union is under threat, owing to concerns expressed by the European Community (EC) Scientific Committee on Food that Se-yeast supplements are poorly characterised and could potentially cause the build up of Se in tissues to toxic levels. The present review examines the validity of these concerns. Diagrams of the biosynthesis and metabolism of Se compounds show which species can be expected to occur in Se- yeast preparations. Se-yeast manufacture is described together with quality-control measures applied by reputable manufacturers. The way in which speciation of Se-yeast is achieved is explained and results on amounts of Se species in various commercial products are tabulated. In all cases described, selenomethionine is the largest single species, accounting for 54-74 %

of total Se. Se-yeast is capable of increasing the activity of the selenoenzymes and its bioavailability has been found to be higher than that of inorganic Se sources in all but one study. Intervention studies with Se-yeast have shown the benefit of this form in cancer prevention, on the immune response and on HIV infection. Of about one dozen supplementation studies, none has shown evidence of toxicity even up to an intake level of 800 microg Se/d over a period of years. It is concluded that Se-yeast from reputable manufacturers is adequately characterised, of reproducible quality, and that there is no evidence of toxicity even at levels far above the EC tolerable upper intake level of 300 microg/d.

A-7037 Kvicala J; Zamrazil V; Nemecek J; Jiranek V et al.: Two years of organically bound selenium supplementation – serum and urinary Se levels, effect upon lipids and thyroid: Proceedings of the 4th Int. Symp. Trace Elem. in Humans...: 1154-1169 (2003)
Proceedings of the 4th International Symposium "Trace Elements in Human: New Perspectives", Athens 2003.

A-6809 Kvicala J; Zamrazil V; Nemecek J; Jiranek: Influence of short-term supplementation of various quantities of organically bound selenium upon serum and...:
Trace Elements and Electrolytes: 20:2:94-98 (2003)

Full title: Influence of short-term supplementation of various quantities of organically bound selenium upon serum and urine selenium concentration.

A-6798 Larsen EH; Moesgaard S; Paulin H; Rayman M et al.: Speciation and bioavailability of selenium in yeast-based intervention agents used in cancer chemoprevention studies: J. Assoc. Off. Anal. Chem.: 87:1:225-232 (2004)

A-6631 Pincemail J; Lecomte J; Colloart E; Defraigne J-O et al.: Oxidative stress, antioxidants and physical activity: Medi-Sphere: **METHOD:** 10 well-trained subjects were supplemented with one Bio-Selenium + Zink or placebo for 20 days under a hiking trip in Himalaya. **RESULT:** Placebo group experienced oxidative stress. Bio-Selenium + Zink preserved or improved the oxidative status.

A-5630 Scott R; MacPherson A; Yates RW; Hussain B; Dixon J: The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility.: Br J Urol: 82:1:76-80 (1998)

OBJECTIVES: To determine whether the decline in selenium intake and selenium status in men in the West of Scotland might be a contributory factor to male subfertility. **PATIENTS AND METHODS:** Two semen samples were collected from patients attending a subfertility clinic and those patients with samples showing reduced motility were invited to participate in an ethically approved double-blind clinically controlled trial with informed consent. Sixty-nine patients were recruited and received either placebo, selenium alone or selenium plus vitamins A, C and E daily for 3 months. A further semen sample was collected at the end of the trial. Plasma selenium status was determined at the beginning and end of the trial period, as was total sperm density and motility. **RESULTS:** Plasma selenium concentrations were significantly ($P < 0.001$) higher in both

selenium-treated groups than in controls. No significant effect of treatment on sperm density was recorded. Sperm motility increased in both selenium-treated groups, in contrast to a slight decline in the placebo group, but the difference was not significant. However, as the provision of additional vitamins had no effect on any variable measured it was considered justified to combine the two selenium-treated groups and compare them with the placebo treatment. On this basis, selenium treatment significantly ($P < 0.002$) increased plasma selenium concentrations and sperm motility ($P = 0.023$) but sperm density was again unaffected. Five men (11%) achieved paternity in the treatment group, in contrast to none in the placebo group. **CONCLUSION:** This trial confirms the result of an earlier study, that selenium supplementation in sub-fertile men with low selenium status can improve sperm motility and the chance of successful conception. However, not all patients responded; 56% showed a positive response to treatment. The low selenium status of patients not supplemented again highlights the inadequate provision of this essential element in the Scottish diet.

A-3072 Alford C; Service J; Hogan J: The effects of food supplements (ubiquinone and selenium) on mood and compliance: Conference Paper abstract: 1 (1996)

The role of health-related behaviour based on operant conditioning, whereby behaviour may change as a result of its consequences, can be examined by subjective assessment. The level of non-adherence to recommended lifestyle changes, including diet, may be more than 40% (Sarafino, 1990. Health Psychology, John Wiley) Daily food supplements: ubiquinone 60 mg (Bio-Quinone, Q-10), and a vitamin complex (A, B6, C, E) with zinc (15 mg) and selenium (Bio-Selenium 100 micrograms), were compared to placebo and a no-treatment control in a double-blind, parallel groups design with ten subjects (age range 18-23 years) each assigned to the four groups. Assessments included the Profile of Mood States (POMS); Visual Analogue Scales (VAS) and the UWIST Mood Adjective Checklist (UWAC) completed during baseline and at three and five weeks during treatment. Non-adherence was found in 50% (5/10) of the non-treatment control in comparison to 20% for the placebo and selenium groups, with 100% adherence for the Q10 group. This was partially reflected in mood changes. Significant ($P < 0.05$) increases in energy were reported after five weeks for selenium, as were decreases in tiredness (POMS), increased energy was found for both selenium and Q10 with the VAS measure of energy whilst UWAC indicated similar trends. Results support Benton and Cook's (1990, Pharmacol, 102, 549-550) finding with selenium and suggest improved mood may have a role in compliance to food supplements. (Abstract, Brit Assn for Psychopharmacology, Cambridge, July, 1996)

A-1720 Macpherson A; Scott R; Yates R: The effect of selenium supplementation in sub-fertile males (abstract):

2. Int.Conf. on Trace Element Metabolism in Man and Animals: (1993)

Selenium supplementation to males attending an infertility clinic proved efficient in improving sperm motility.

A-850 Hommeren OJ: En sammenliknende absorpsjonsstudie av to organisk bundne selenpreparater og placebo:

Tidsskr Nor Lægeforen: 26:110:3350-1 (1990)
Absorption of two organic selenium compounds and placebo. In a double blind study three groups of healthy men 20-49 years of age were given 200 micrograms of L-selenomethionine, pea-selenium or placebo daily. L-selenomethionine was absorbed much better than pea selenium. The difference was statistically significant. There was no difference between absorption of pea selenium and the placebo.

b) Double-blinded, multi-preparation trials

A-10528 Alehagen U, Johansson P, Aaseth J, Alexander J. Significant Changes in Metabolic Profiles after Intervention with Selenium and Coenzyme Q10 in an Elderly Population. Biomolecules 2019 10 E553.

Selenium and coenzyme Q10 (SeQ10) are important for normal cellular function. Low selenium intake leads to increased cardiovascular mortality. Intervention with these substances with healthy elderly persons over a period of four years in a double-blind, randomised placebo-controlled prospective study showed reduced cardiovascular mortality, increased cardiac function, and a lower level of NT-proBNP. Therefore, we wanted to evaluate changes in biochemical pathways as a result of the intervention with SeQ10 using metabolic profiling. From a population of 443 healthy elderly individuals that were given 200 µg selenium and 200 mg coenzyme Q10, or placebo daily for four years, we selected nine males on active intervention and nine males on placebo for metabolic profiling in the main study. To confirm the results, two validation studies (study 1 n = 60 males, study 2 n = 37 males) were conducted. Principal component analyses were used on clinical and demographic data to select representative sets of samples for analysis and to divide the samples into batches for analysis. Gas chromatography time-of-flight mass spectrometry-based metabolomics was applied. The metabolite data were evaluated using univariate and multivariate approaches, mainly T-tests and orthogonal projections to latent structures (OPLS) analyses. Out of 95 identified metabolites, 19 were significantly decreased due to the intervention after 18 months of intervention. Significant changes could be seen in the pentose phosphate, the mevalonate, the beta-oxidation and the xanthine oxidase pathways. The intervention also resulted in changes in the urea cycle, and increases in the levels of the precursors to neurotransmitters of the brain. This adds information to previous published results reporting decreased oxidative stress and inflammation. This is the first-time metabolic profiling has been applied to elucidate the mechanisms behind an intervention with SeQ10. The study is small and should be regarded as hypothesis-generating; however, the results are interesting and, therefore, further research in the area is needed.

A-10452 Alehagen U, Alexander J, Aaseth J, Larsson A. Decrease in inflammatory biomarker concentration by intervention with selenium and coenzyme Q10: a subanalysis of osteopontin, osteoprotegerin, TNF α , TNF β and TWEAK. J Inflamm (Lond) 2019 16
Background: Inflammation is central to the

pathogenesis of many diseases. Supplementation with selenium and coenzyme Q10 has been shown to reduce cardiovascular mortality, and increase cardiac function in elderly persons with a low intake of selenium. There are indications that one of the mechanisms of this positive effect is a decrease in inflammation. Methods: Osteopontin, osteoprotegerin, sTNF receptor 1, sTNF receptor 2 and the tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis called TWEAK, were determined in plasma after 6 months and 42 months in 219 community-living elderly persons, of whom 119 received supplements of selenium (200 µg/day) and coenzyme Q10 (200 mg/day), and 101 received a placebo. Repeated measures of variance were used to evaluate the levels, and the results were validated through ANCOVA analyses with adjustments for important covariates. Results: Significantly lower concentrations of four of the five biomarkers for inflammation were observed as a result of the intervention with the supplements. Only TWEAK did not show significant differences. Conclusion: In this sub-analysis of the intervention with selenium and coenzyme Q10 or placebo in an elderly community-living population, biomarkers for inflammation were evaluated. A significantly lower concentration in four of the five biomarkers tested could be demonstrated as a result of the supplementation, indicating a robust effect on the inflammatory system. The decrease in inflammation could be one of the mechanisms behind the positive clinical results on reduced cardiovascular morbidity and mortality reported earlier as a result of the intervention. The study is small and should be regarded as hypothesis-generating, but nonetheless adds important data about mechanisms presently known to increase the risk of clinical effects such as reduced cardiovascular mortality, increased cardiac function and better health-related quality of life scoring, as previously demonstrated in the active treatment group.

A-10395 Alehagen U, Johansson P, Aaseth J, Alexander J. Increase in insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 1 after supplementation with selenium and coenzyme Q10. PLoS One 2017 12 e0178614

BACKGROUND: Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) has a multitude of effects besides cell growth and metabolism. Reports also indicate anti-inflammatory and antioxidative effects. The concentrations of IGF-1 decrease with age and during inflammation. As selenium and coenzyme Q10 are involved in both the antioxidative defense and the inflammatory response, the present study aimed to examine the effects of supplementation with selenium and coenzyme Q10 on concentrations of IGF-1 and its binding protein IGFBP-1 in a population showing reduced cardiovascular mortality following such supplementation.

METHODS: 215 elderly individuals were included and given the intervention for four years. A clinical examination was performed and blood samples were taken at the start and after 48 months. Evaluations of IGF-1, the age adjusted IGF-1 SD score and IGFBP-1 were performed using group mean values, and repeated measures of variance.

FINDINGS: After supplementation with selenium and coenzyme Q10, applying group

mean evaluations, significantly higher IGF-1 and IGF-1 SD scores could be seen in the active treatment group, whereas a decrease in concentration could be seen of the same biomarkers in the placebo group. Applying the repeated measures of variance evaluations, the same significant increase in concentrations of IGF-1 (F = 68; P > 0.0001), IGF-1 SD score (F = 29; P < 0.0001) and of IGFBP-1 (F = 6.88; P = 0.009) could be seen, indicating the effect of selenium and coenzyme Q10 also on the expression of IGF-1 as one of the mechanistic effects of the intervention.

CONCLUSION: Supplementation with selenium and coenzyme Q10 over four years resulted in increased levels of IGF-1 and the postprandial IGFBP-1, and an increase in the age-corrected IGF-1 SD score, compared with placebo. The effects could be part of the mechanistic explanation behind the surprisingly positive clinical effects on cardiovascular morbidity and mortality reported earlier. However, as the effects of IGF-1 are complex, more research on the result of intervention with selenium and coenzyme Q10 is needed.

A-10094 Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Johansson P. Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized controlled trial. PLoS One 2018 13 e0193120

BACKGROUND: Selenium and coenzyme Q10 are both necessary for optimal cell function in the body. The intake of selenium is low in Europe, and the endogenous production of coenzyme Q10 decreases as age increases. Therefore, an intervention trial using selenium and coenzyme Q10 for four years as a dietary supplement was performed. The main publication reported reduced cardiovascular mortality as a result of the intervention. In the present sub-study the objective was to determine whether reduced cardiovascular (CV) mortality persisted after 12 years, in the supplemented population or in subgroups with diabetes, hypertension, ischemic heart disease or reduced functional capacity due to impaired cardiac function.

METHODS: From a rural municipality in Sweden, four hundred forty-three healthy elderly individuals were included. All cardiovascular mortality was registered, and no participant was lost to the follow-up. Based on death certificates and autopsy results, mortality was registered.

FINDINGS: After 12 years a significantly reduced CV mortality could be seen in those supplemented with selenium and coenzyme Q10, with a CV mortality of 28.1% in the active treatment group, and 38.7% in the placebo group. A multivariate Cox regression analysis demonstrated a reduced CV mortality risk in the active treatment group (HR: 0.59; 95%CI 0.42-0.81; P = 0.001). In those with ischemic heart disease, diabetes, hypertension and impaired functional capacity we demonstrated a significantly reduced CV mortality risk.

CONCLUSIONS: This is a 12-year follow-up of a group of healthy elderly participants that were supplemented with selenium and coenzyme Q10 for four years. Even after twelve years we observed a significantly reduced risk for CV mortality in this group, as well as in subgroups of patients with diabetes, hyper-

tension, ischemic heart disease or impaired functional capacity. The results thus validate the results obtained in the 10-year evaluation. The protective action was not confined to the intervention period, but persisted during the follow-up period. The mechanisms behind this effect remain to be fully elucidated, although various effects on cardiac function, oxidative stress, fibrosis and inflammation have previously been identified. Since this was a small study, the observations should be regarded as hypothesis-generating.

A-10026 Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Svensson E. Less fibrosis in elderly subjects supplemented with selenium and coenzyme Q10-A mechanism behind reduced cardiovascular mortality? *Biofactors* 2018 44(2): 137-147
BACKGROUND: In an intervention study where 221 healthy elderly persons received selenium and coenzyme Q10 as a dietary supplement, and 222 received placebo for 4 years we observed improved cardiac function and reduced cardiovascular mortality. As fibrosis is central in the aging process, we investigated the effect of the intervention on biomarkers of fibrogenic activity in a sub-analysis of this intervention study.

MATERIAL AND METHODS: In the present sub-analysis 122 actively treated individuals and 101 controls, the effect of the treatment on eight biomarkers of fibrogenic activity were assessed. These biomarkers were: Cathepsin S, Endostatin, Galectin 3, Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15), Matrix Metalloproteinases 1 and 9, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 1 (TIMP 1) and Suppression of Tumorigenicity 2 (ST-2). Blood concentrations of these biomarkers after 6 and 42 months were analyzed by the use of T-tests, repeated measures of variance, and factor analyses.

RESULTS: Compared with placebo, in those receiving supplementation with selenium and coenzyme Q10, all biomarkers except ST2 showed significant decreased concentrations in blood. The changes in concentrations, that is, effects sizes as given by partial eta² caused by the intervention were considered small to medium.

CONCLUSION: The significantly decreased biomarker concentrations in those on active treatment with selenium and coenzyme Q10 compared with those on placebo after 36 months of intervention presumably reflect less fibrogenic activity as a result of the intervention. These observations might indicate that reduced fibrosis precedes the reported improvement in cardiac function, thereby explaining some of the positive clinical effects caused by the intervention.

A-9976 Alehagen U, Johansson P, Aaseth J, Alexander J. Significant changes in circulating microRNA by dietary supplementation of selenium and coenzyme Q10 in elderly Swedish citizens. *PLoS One* 2017 12 e0174880

BACKGROUND: Selenium and coenzyme Q10 is essential for important cellular functions. A low selenium intake is reported from many European countries, and the endogenous coenzyme Q10 production is decreasing in the body with increasing age. Supplementation with selenium and coenzyme Q10 in elderly have shown reduced cardiovascular mortality and reduced levels of markers of inflammation. However, microRNA analyses could give

important information on the mechanisms behind the clinical effects of supplementation. **METHODS:** Out of the 443 healthy elderly participants that were given supplementation with 200 µg Se/day as organic selenium yeast tablets, and 200 mg/day of coenzyme Q10 capsules, or placebo for 4 years, 25 participants from each group were randomized and evaluated regarding levels of microRNA. Isolation of RNA from plasma samples and quantitative PCR analysis were performed. Volcano- and principal component analyses (PCA)-plots were used to illustrate the differences in microRNA expression between the intervention, and the placebo groups. Serum selenium concentrations were measured before intervention. **FINDINGS:** On average 145 different microRNAs out of 172 were detected per sample. In the PCA plots two clusters could be identified indicating significant difference in microRNA expression between the two groups. The pre-treatment expression of the microRNAs did not differ between active treatment and the placebo groups. When comparing the post-treatment microRNAs in the active and the placebo groups, 70 microRNAs exhibited significant differences in expression, also after adjustment for multiple measurements. For the 20 microRNAs with the greatest difference in expression the difference was up to more than 4-fold and with a P-value that were less than 4.4e-8.

CONCLUSIONS: Significant differences were found in expression of more than 100 different microRNAs with up to 4-fold differences as a result of the intervention of selenium and coenzyme Q10 combined. The changes in microRNA could be a part of mechanisms underlying the clinical effects earlier reported that reduced cardiovascular mortality, gave better cardiac function, and showed less signs of inflammation and oxidative stress following the intervention. However, more research is needed to understand biological mechanisms of the protective effects of selenium and Q10 supplementation.

A-9744 Alehagen U, Alexander J, Aaseth J. Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 Reduces Cardiovascular Mortality in Elderly with Low Selenium Status. A Secondary Analysis of a Randomised Clinical Trial. *PLoS One* 2016 11 e0157541

BACKGROUND: Selenium is needed by all living cells in order to ensure the optimal function of several enzyme systems. However, the selenium content in the soil in Europe is generally low. Previous reports indicate that a dietary supplement of selenium could reduce cardiovascular disease but mainly in populations in low selenium areas. The objective of this secondary analysis of a previous randomised double-blind placebo-controlled trial from our group was to determine whether the effects on cardiovascular mortality of supplementation with a fixed dose of selenium and coenzyme Q10 combined during a four-year intervention were dependent on the basal level of selenium. **METHODS:** In 668 healthy elderly individuals from a municipality in Sweden, serum selenium concentration was measured. Of these, 219 individuals received daily supplementation with selenium (200 mcg Se as selenized yeast) and coenzyme Q10 (200 mg) combined for four years. The remaining participants (n = 449) received either placebo (n = 222) or no treat-

ment (n = 227). All cardiovascular mortality was registered. No participant was lost during a median follow-up of 5.2 years. Based on death certificates and autopsy results, all mortality was registered. **FINDINGS:** The mean serum selenium concentration among participants at baseline was low, 67.1 µg/L. Based on the distribution of selenium concentration at baseline, the supplemented group was divided into three groups; <65 mcg/L, 65-85 mcg/L, and >85 µg/L (45 and 90 percentiles) and the remaining participants were distributed accordingly. Among the non-treated participants, lower cardiovascular mortality was found in the high selenium group as compared with the low selenium group (13.0% vs. 24.1%; P = 0.04). In the group with the lowest selenium basal concentration, those receiving placebo or no supplementation had a mortality of 24.1%, while mortality was 12.1% in the group receiving the active substance, which was an absolute risk reduction of 12%. In the middle selenium concentration group a mortality of 14.0% in the non-treated group, and 6.0% in the actively treated group could be demonstrated; thus, there was an absolute risk reduction of 8.0%. In the group with a serum concentration of >85 mcg/L, a cardiovascular mortality of 17.5% in the non-treated group, and 13.0% in the actively treated group was observed. No significant risk reduction by supplementation could thus be found in this group. **CONCLUSIONS:** In this evaluation of healthy elderly Swedish municipality members, two important results could be reported. Firstly, a low mean serum selenium concentration, 67 mcg/L, was found among the participants, and the cardiovascular mortality was higher in the subgroup with the lower selenium concentrations <65 mcg/L in comparison with those having a selenium concentration >85 mcg/L. Secondly, supplementation was cardio-protective in those with a low selenium concentration, <=85 at inclusion. In those with serum selenium >85 mcg/L and no apparent deficiency, there was no effect of supplementation. This is a small study, but it presents interesting data, and more research on the impact of lower selenium intake than recommended is therefore warranted.

A-9611 Alehagen U, Aaseth J, Johansson P. Less increase of copeptin and MR-proADM due to intervention with selenium and coenzyme Q10 combined: Results from a 4-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Biofactors* 2015 41 443-52

Intervention with selenium and coenzyme Q10 have recently been found to reduce mortality and increase cardiac function. The mechanisms behind these effects are unclear. As selenium and coenzyme Q10 is involved in the anti-oxidative defence, the present study aimed to evaluate effects of selenium and coenzyme Q10 on copeptin and adrenomedullin as oxidative stress biomarkers. Therefore 437 elderly individuals were included and given intervention for 4 years. Clinical examination and blood samples were undertaken at start and after 18 and 48 months. Evaluations of copeptin and MR-proADM changes were performed using repeated measures of variance. Cardiovascular mortality was evaluated using a 10-year-period of follow-up, and presented in Kaplan-Meier plots. A significant increase in copeptin level could be seen in the placebo group during the

intervention period (from 9.4 pmol/L to 15.3 pmol/L), compared to the active treatment group. The difference between the groups was confirmed in the repeated measurement of variance analyses ($P = 0.031$) with less copeptin increase in the active treatment group. Furthermore, active treatment appeared to protect against cardiovascular death both in those with high and with low copeptin levels at inclusion. Less increase of MR-proADM could also be seen during the intervention in the active treatment group compared to controls ($P=0.026$). Both in those having an MR-proADM level above or below median level, significantly less cardiovascular mortality could be seen in the active treatment group ($P=0.0001$, and $P=0.04$ respectively). In conclusion supplementation with selenium and coenzyme Q10 during four years resulted in less concentration of both copeptin and MR-proADM. A cardioprotective effect of the supplementation was registered, irrespective of the initial levels of these biomarkers, and this protection was recognized also after 10 years of observation.

A-9533 Johansson P, Dahlstrom O, Dahlstrom U, Alehagen U. Improved Health-Related Quality of Life, and More Days out of Hospital with Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 combined. *J Nutr Health Aging* 2015 19 870-7

Background: The impact of supplementation with selenium and coenzyme Q10 (CoQ10) on health-care usage and health-related quality of life (Hr-QoL) in community-dwelling elderly people has, to our knowledge, not previously been investigated. **Aim:** To investigate the effect of 48 months supplementation with CoQ10 and selenium on community-dwelling elderly as regards: (I) the number of days out of hospital, and (II) the effect on Hr-QoL. **Methods:** A 48-month double-blind randomized placebo-controlled trial was carried out. A total of 443 participants were given CoQ10 and organic selenium yeast combined, or a placebo. All admissions to the Department of Internal Medicine or Cardiology were evaluated. Hr-QoL were measured with the Short Form-36 (SF-36), the Cardiac Health Profile (CHP) and one item overall quality of life (overall-QoL). **Results:** A total of 206 participants were evaluated after 48 months. No changes were found in the number of days out of hospital or Hr-QoL. A sub-analysis of participants matched for age, gender and baseline cardiac wall tension as measured by NT-proBNP was performed. The mean number of days out of hospital was 1779 for those taking the active substance compared to 1533 for those taking the placebo ($p=0.03$). Those with active substance declined significantly less in the HR-QoL domains of physical role performance ($p=0.001$), vitality ($p=0.001$), physical component score ($p=0.001$), overall QoL ($p=0.001$), somatic dimension ($p=0.001$), conative dimension ($p=0.001$) and global function ($p=0.001$). **Conclusion:** In a match-group analysis selenium and CoQ10 increased the number of days out of hospital and slowed the deterioration in Hr-QoL.

A-9532 Alehagen U, Lindahl TL, Aaseth J, Svensson E. Levels of sP-selectin and hs-CRP Decrease with Dietary Intervention with Selenium and Coenzyme Q10 Combined: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical

Trial. *PLoS One* 2015 10 e0137680

Background/Objectives Inflammation and oxidative stress are central in many disease states. The major anti-oxidative enzymes contain selenium. The selenium intake in Europe is low, and supplementation with selenium and coenzyme Q10, important anti-oxidants, was evaluated in a previous study. The aim of this study was to evaluate response on the inflammatory biomarkers C-reactive protein, and sP-selectin, and their possible impact on cardiovascular mortality. **Subjects/Methods** 437 elderly individuals were included in the study. Clinical examination, echocardiography, electrocardiography and blood samples were drawn.

The intervention time was 48 months, and median follow-up was 5.2 years. The effects on inflammation/atherosclerosis were evaluated through analyses of CRP and sP-selectin. Evaluations of the effect of the intervention was performed using repeated measures of variance. All mortality was registered, and endpoints of mortality were assessed by Kaplan-Meier plots. **Results** The placebo group showed a CRP level of 4.8 ng/mL at the start, and 5.1 ng/mL at the study end. The active supplementation group showed a CRP level of 4.1 ng/mL at the start, and 2.1 ng/mL at the study end. SP-selectin exhibited a level of 56.6 mg/mL at the start in the placebo group and 72.3 mg/mL at the study end, and in the active group the corresponding figures were 55.9 mg/mL and 58.0 mg/mL. A significantly smaller increase was demonstrated through repeated measurements of the two biomarkers in those on active supplementation. Active supplementation showed an effect on the CRP and sP-selectin levels, irrespective of the biomarker levels. Reduced cardiovascular mortality was demonstrated in both those with high and low levels of CRP and sP-selectin in the active supplementation group. **Conclusion** CRP and sP-selectin showed significant changes reflecting effects on inflammation and atherosclerosis in those given selenium and coenzyme Q10 combined. A reduced cardiovascular mortality could be demonstrated in the active group, irrespective of biomarker level. This result should be regarded as hypothesis-generating, and it is hoped it will stimulate more research in the area.

A-9233 Johansson P, Dahlstrom O, Dahlstrom U, Alehagen U, et al. Effect of selenium and Q10 on the cardiac biomarker NT-proBNP. *Scand Cardiovasc J* 2013 47 281-8

OBJECTIVE: To investigate whether the effect of 48-month usage of coenzyme Q10 and selenium on cardiac function was different for participants with different levels of cardiac wall tension as measured by plasma levels of N-terminal natriuretic peptide (NT-proBNP) at baseline. **METHODS:** A 48-month randomized double-blind controlled trial in cohort of community-dwelling elderly (mean age 78 years) was carried out. A total of 443 participants were given coenzyme Q10 combined with selenium, or a placebo. NT-proBNP measured at baseline and 48 months was used to evaluate the cardiac wall tension. **RESULTS:** After 48 months, supplementation of coenzyme Q10 and selenium had varying impacts depending on the severity of impairment of cardiac function. Analyses of the responses in the different quintiles of baseline NT-proBNP showed that those

with active supplementation, and a plasma level of NT-proBNP in the second to fourth quintiles demonstrated significantly reduced NT-proBNP levels ($p = 0.022$) as well as cardiovascular mortality after 48 months ($p = 0.006$). **CONCLUSION:** Long-term supplementation of coenzyme Q10/selenium reduces NT-proBNP levels and cardiovascular mortality in those with baseline NT-proBNP in the second to fourth quintiles indicating those who gain from supplementation are patients with mild to moderate impaired cardiac function.

A-9215 Bonelli L, Puntoni M, Gatteschi B, Massa P. Antioxidant supplement and long-term reduction of recurrent adenomas of the large bowel. A double-blind randomized trial *J Gastroenterol* 2013 48 698-705

Background: Patients who undergo polypectomy are at increased risk of adenoma recurrence. The preventive potential of vitamins (A, C and E) and selenium supplementation represent an interesting opportunity for colorectal cancer prevention. **Methods:** To assess the efficacy of a combination of these micronutrients in reducing the incidence of recurrent adenomas in subjects on post-polypectomy endoscopic follow-up, a double-blind placebo-controlled randomized trial was started in Italy in 1988. A total of 411 patients were randomized to receive either an active compound (200 mcg selenium, 30 mg zinc, 2 mg vitamin A, 180 mg vitamin C, 30 mg vitamin E) or a placebo daily for 5 years. Of them, 330 had follow-up colonoscopy (164 in the intervention and 166 in the placebo group). **Results:** After a median follow-up of 4 years (range 1-15 years), 100 patients had recurrence: 38 in the intervention and 62 in the placebo arm. The 15-year cumulative incidence of recurrence was 48.3 % in the intervention and 64.5 % in the placebo arm (HR = 0.59; log-rank $P = 0.009$). A 39 % reduction of the risk of recurrence was observed in the intervention compared to the placebo group (adjusted HR = 0.61; 95 % CI 0.41-0.92): the risk reduction was similar for small tubular (adjusted HR = 0.61; 95 % CI 0.37-0.99) and advanced adenomas (adjusted HR = 0.50; 95 % CI 0.24-1.01).

A-5930 Steenberg L. Experience with a combination of gamma-linolenic acid, fish oil and antioxidants in inflammation injuries:

In: *Chemical-Technical Utilization of Vegetable Oils*: 83-88 (1999)

Meta-analysis and double-blinded placebo-controlled studies have shown positive results in the treatment of atopic eczema and rheumatoid arthritis with gamma-linolenic acid (GLA) and in the treatment of rheumatoid arthritis with fish oil. Søren Mavrogenis, a physiotherapist working for the Olympic Committee in Denmark, has used the combination of GLA, fish oil and antioxidants in more than 300 inflammation injury cases and has seen good results in approximately 85% of the cases. The inflammation injuries are typically initiated by hard training or by many repeated movements. The only side effect observed is the taste of fish oil, which contrasts with the normal standard treatment with NSAIDs (non-steroid anti-inflammatory drugs), which have many side effects. Another advantage of the fatty acids treatment is that athletes can continue to be active (about 60% of normal) in contrast to NSAID treatment in which they have to

stop working or training. The fatty acids are substrates for the eicosanoids, which modulate the inflammatory and immune response. An increased intake of GLA and fish oil decrease the eicosanoid formation from arachidonic acid and increase the eicosanoid formation from dihomo-GLA, which gives a less potent inflammation reaction. This decrease in the inflammation reaction can often make a difference in general health.

A-5176 Bonelli L; Camoriano A; Ravelli P; Aste H; Missale G; Bruzzi P: Reduction of the incidence of metachronous adenomas of the large bowel by means of selenomethionine and antioxidant vitamins: A double-blind, randomized trial
Washington DC: 8th Annual Res Conf, Am Inst for Cancer Res: 5 (1998)

PURPOSE: to investigate the efficacy of a combination of antioxidants in reducing the incidence of colorectal metachronous adenomas after polypectomy. **METHODS:** Between 1988 and 1995, in two endoscopic units, 304 patients who had at least one adenoma removed from the large bowel and were free from polyps were randomized to receive daily, for 5 years, 200 mcg. l- selenomethionine, 30 mg. zinc, 2 mg vitamin A, 180 mg. vitamin C and 30 mg. vitamin E, or a placebo (both provided by Pharma Nord, Vejle, Denmark). Patients were scheduled for colonoscopy on year one, three and five after randomization. An intention to treat analysis was performed. **RESULTS:** 233 of 304 patients had at least one follow-up colonoscopy (116 in the intervention group and 117 in the placebo group). Their 5-year actuarial compliance to the treatment was 63.7%; the results were different in the two centers (40.5% vs 96.1%). The four-year adenoma recurrence-free survival was 76.9% in the intervention group and 64.2% in the placebo group ($P=0.035$). The observed incidence of metachronous adenomas was 5.9% in the intervention group and 11% in the placebo group (crude $RR=0.51$, c.i. 0.27-0.95, adj $RR=0.56$, c.i. 0.32-0.99); the reduction of the risk was more marked in the center where better compliance was obtained ($RR=0.23$, c.i. 0.06-0.92) than in the other ($RR=0.64$, c.i. 0.30-1.35). Side effects related to the treatment were reported by 12.5% of the patients in the intervention group and by 2.9% of those in the placebo group. **CONCLUSIONS:** Despite its limitations (low compliance, high rate of lost to follow up), this study provides suggestive evidence in favor of the preventive effect of the chemopreventive regimen on the incidence of metachronous adenomas. Furthermore, in the center where compliance to treatment and follow up was more than adequate (>90%), the observed effect was even more marked. (Poster abstract no. 5 in: Colon Cancer Prevention: Dietary Modulation of Cellular and Molecular Mechanisms)

A-4308 Kuklinski B: Antioxidative Therapie in der sekundären Prävention des Myokardinfarktes: Journal für Orthomolekulare Medizin: 5:2:144-51 (1997)
Sixty-one first-time myocardial infarct patients were randomized for multi-antioxidant therapy or placebo. Patients in the placebo group had a statistically significantly higher risk of developing arrhythmia than patients in the verum group.

A-976 Westermarck T; Tolonen M; Halme M; Sarna S et al.: Antioxidant supplementation for elderly living in a nursing home – a double blind randomized one year clinical trial: Trace Elements in Man and Animals 6, Plenum Publ.: 325-26 (1988)

A-675 Tolonen M; Sarna S; Keikonen M; Halme M et al.: Antioxidant supplementation reduced serum lipid peroxides in elderly. A randomized double-blind one-year study: Selenium in Medicine and Biology, symposium, Avoriaz, France: 329-332 (1988)
A significant reduction of serum lipid peroxides, and a slight improvement of psychological test result was observed after supplementation with an antioxidant cocktail.

A-609 Tolonen M; Sarna S; Westermarck T; Schrijver J: Reduktion von Lipidperoxiden im Serum bei älteren Menschen durch Supplementierung mit Antioxidantien: VitaMinSpur: 2:181-186 (1987)
An antioxidant cocktail (β -carotene, vitamins B6, C and E, zinc and selenium) and a supplementation with gamma- linolenic acid (GLA) was given to a group of elderly people. Improvements in several problems connected with ageing was observed: blood lipid peroxides, low vitamin B6 status, low blood concentrations of essential fatty acids. Psychological tests confirmed a general improvement in well-being. Researchers conclude: elderly people often suffer from insufficient vitamin and mineral intake – this can be helped through supplementation.

A-262 Clausen J; Nielsen SA; Kristensen M: Biochemical and Clinical Effects of an Antioxidative Supplementation to Geriatric Patients: Biol Trace Elem Res: 20:135-151 (1989)
In a double-blind setup, a group of geriatric patients were given an "antioxidative cocktail" as nutritional supplementation for one year, in order to investigate a hypothesized effect of counteracting ageing phenomena. In several respects, slight but significant differences between verum and placebo groups were observed: Biochemical parameters (lipofuscin, levels of w-3 penta- and hexaenoic acids); physiological parameters (brain blood flow measurements) and psychological test scores were all better in verum group – seemingly indicating a value of nutritional supplementation to the elderly.

A-249 Tolonen M; Westermarck T; Nordberg UR; Halme M et al.: Antioxidanttilskott för Äldre. En randomiserad dubbelblind klinisk studie.: Swed J Biol Med: 4:24-26 (1987)
An antioxidant cocktail (β -carotene, vitamins B6, C and E, zinc and selenium) and a supplementation with gamma- linolenic acid (GLA) was given to a group of elderly people. Improvements in several problems connected with ageing was observed: blood lipid peroxides, low vitamin B6 status, low blood concentrations of essential fatty acids. Psychological tests confirmed a general improvement in well-being. Researchers conclude: elderly people often suffer from insufficient vitamin and mineral intake – this can be helped through supplementation.

A-7302 Bendahl L; Gammelgaard B: Separation of selenium compounds by CE-ICP-MS in dynamically coated capillaries applied to selenized yeast....: J. Anal. At. Spectrom.: 19:143-148 (2004)

A-7162 Bügel S; Larsen EH; Steenberg LC; Moesgaard S et al.: Selenium from a high Se yeast supplement is well absorbed and retained in humans.: Metal Ions in Biology & Medicine: 8:206-209 (2004)

A-6792 Larsen EH; Sloth J; Hansen M; Moesgaard S: Selenium speciation and isotopic composition in 77Se- enriched yeast using gradient elution HPLC separation....: J. Anal. At. Spectrom.: 18:310-316 (2003)
A batch of 77 Se-labelled and enriched yeast was characterised with regard to isotopic composition and content of selenium species based on the method of enriched stable isotopes.

A-6791 Sloth JJ; Larsen EH; Bügel SH; Moesgaard S: Determination of total selenium and 77Se in isotopically enriched human samples by ICP-dynamic reaction cell-MS: J. Anal. At. Spectrom.: 18:317-322 (2003)
This paper describes an analytical method for the simultaneous quantitative determination of total selenium (Se) and 77Se in isotopically enriched human plasma, urine and faeces by ICP-DRC-MS.

A-6743 Gammelgaard B ; Madsen KG; Bjerrum J; Sidenius U et al.: Separation, purification, and identification of the major selenium metabolite from human urine by multi- dimensional....: J. Anal. At. Spectrom.: 18:1:65-70 (2003)

A-6633 Annon: Hungary: Absence of forbidden substances (doping) in a range of Pharma Nord Products: Hungarian Nat. Inst. for Sports Hygiene: (2002)
The Doping Control laboratory of the Hungarian National Institute of Sports Hygiene analysed a range of Pharma Nord's products (Bio- Calcium+Mg+Si, Bio- Carnitine, Bio- Chromium, Bio- Fiber, Bio- Magnesium, Bio- Quinone 10 mg, Bio- Selenium+Zinc, and Bio- Slim) and found them to be free of any substances on the country's doping list (which is assumed to be equivalent to international lists). The preparations were considered safe when used as directed, and could be recommended to athletes.

A-3235 Kuklinski B: Wirkung von Antioxidantien unter klinischen Bedingungen: Vitaminspur: 10:32-35 (1994)
Oxidative stress is the disbalance between radical generators and radical scavengers in favour of the former. The results of four clinical intervention trials confirm the pathogenic significance of oxidative stress in alcohol-toxic liver disease, myocardial infarction, diabetic late syndrome and acute pancreatitis. A distinct improvement of prognosis could be achieved by using adjuvant antioxidant supplementation (vitamins and trace elements).

A-3040 Lockwood K; Moesgaard S; Hanioka T; Folkers K: ANICA – Adjuvant Nutritional Intervention in Cancer: Current Status (poster): Poster, 9th Intl. Symp. Biomed. & Clin. Aspects on CoQ10: 1-9 (1996)

Poster presented at the 9th International Symposium on Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10 in Ancona, Italy, May 16-19, 1996.

A-2659 MacPherson A; Balint J; Bacso J: Beard calcium concentration as a marker for coronary heart disease as affected by supplementation with micronutrients including selenium. Analyst: 120:3:871-5 (1995)

Hair calcium concentration is biologically regulated and inversely correlated to the concentration in the aorta. Populations generally divide into high and low hair calcium groups which differ significantly from each other. It has been found that about 90% of people who suffer an acute myocardial infarction belong to the low hair calcium group. It follows that raising a person's calcium status from the low to the high group should decrease their risk of coronary heart disease. A trial was set up with four groups of 12 people, randomly allocated to one of the following treatments: placebo; vitamin D; antioxidants; and antioxidants plus vitamin D. Beard samples were collected for two months prior to four months of supplementation and for two months afterwards. Blood samples were collected at the end of the supplementation period. All treatments significantly lowered plasma calcium concentrations but did not significantly affect beard calcium concentrations due, primarily, to some large individual fluctuations. Within the limitations of the experiment the combined treatment was the most effective as it was the only one to raise beard calcium levels for the duration of the supplementation period. A higher rate of vitamin D supplementation i.e., > 50% recommended daily allowance (RDA) might have established clear differences but larger group sizes would also have been helpful. Of the unsupplemented subjects 80% had plasma selenium concentrations of < 90 micrograms l⁻¹ in contrast to only 10% of supplemented ones

A-2408 Lockwood K; Moesgaard S; Hanioka T; Folkers K: Apparent Partial Remission of Breast Cancer in 'High Risk' Patients Supplemented with Nutritional Antioxidants, Essential Fatty Acids and Coenzyme Q10 Mol Aspects Med: 15s:231-s240 (1994)

Thirty-two typical patients with breast cancer, aged 32-81 years and classified 'high risk' because if tumor spread to the lymph nodes in the axilla, were studied for 18 months following an Adjuvant Nutritional Intervention in Cancer protocol (ANICA protocol). The nutritional protocol was added to the surgical and therapeutic treatment of breast cancer, as required by regulations in Denmark. The added treatment was a combination of nutritional antioxidants (Vitamin C: 2850 mg, Vitamin E: 2500 iu, β -carotene 32.5 iu, selenium 387 μ g plus secondary vitamins and minerals), essential fatty acids (1.2 g gamma linolenic acid and 3.5 g n-3 fatty acids) and Coenzyme Q10 (90 mg per day). (All nutritional preparations supplied by Pharma Nord, Denmark) The ANICA protocol is based on the concept of testing the synergistic effect of those categories of nutritional supplements, including vitamin Q10, previously having shown deficiency and/or therapeutic value as single elements in diverse forms of cancer, as cancer may be synergistically related to diverse biochemical dysfunctions and

vitamin deficiencies. Biochemical markers, clinical condition, tumor spread, quality of life parameters and survival were followed during the trial. Compliance was excellent. The main observations were: (1) none of the patients died during the study period. (the expected number was four.) (2) none of the patients showed signs of further distant metastases. (3) quality of life was improved (no weight loss, reduced use of pain killers). (4) six patients showed apparent partial remission.

A-2398 Kuklinski B; Weissenbacher E; Fährnrich A: Coenzyme Q10 and Antioxidants in Acute Myocardial Infarction: Mol Aspects Med: 15s:s143-s147 (1994)

Sixty-one patients admitted with acute myocardial infarction, and a symptom's duration of less than 6 hr were randomized into two groups. Immediately after hospitalization, members of the verum group (n=32) received 500 μ g of selenium (as sodium selenite). Thereafter they received a daily dosage of 100 mg Coenzyme Q10 (Bio-Quinone, Pharma Nord, Denmark) and 100 mg selenium (Phar-Selenium in the form of l-selenomethionine) for a period of one year. The control group (n=29) were given matching placebo preparations. The groups were comparable as with respect to age, sex and medical treatment. Biochemical parameters showed a reduced concentration of CPK- and ASAT-level in the verum group during the acute phase (although not statistically significant). None of the patients in the verum group (i.e. on antioxidative treatment) showed prolongation of the frequency corrected QT- interval. In the control group, 40 % revealed a prolongation of the QT-interval by more than 449 msec (p<0.001). There were no significant differences with respect to early complications. During the one-year follow-up period after myocardial infarction, six patients (20 %) from the control group died from re-infarction whereas one patient from the verum group suffered a non-cardiac death.

A-1688 Kuklinski B; Wenzel G; Rühlmann C; Ehrhardt D: Alkoholtoxische Hepatitis, eine "FR" assoziierte Erkrankung. Letalitätssenkung durch adjuvante Antioxidantientherapie: Innere Medizin: 48:490-496 (1993)

Study confirming the pathogenic significance of oxidative stress in alcohol-toxic liver disease. A distinct improvement of prognosis could be achieved by using a low- cost adjuvant antioxidant supplementation.

A-1652 Clausen J: The influence of antioxidants on the enhanced respiratory burst reaction in smokers.: Ann N Y Acad Sci: 669:337-41 (1992)

A-1432 Kuklinski B; Pietschmann A; Osterstein A: Protektion des UV-lichtinduzierten oxidativen Stresses durch nutritive Radikalfänger: Z.gesamte Inn.Med.: 47:514-518 (1992)

Inhibition of UV-light-induced oxidative stress by nutritive radical scavengers.

A-1419 Kuklinski B; Zimmermann R; Rühlmann C; Nagel R; Tessmann D: Tangier Disease -eine "freie-radikal"-assoziierte Erkrankung. Resultate einer HDL- und Antioxidantientherapie mit Selen und D-alpha-Tocopherol. Z Gesamte Inn Med: 46:14:505-11 (1991)

In a 26-year-old patient there have been benign enlargements of the lymphatic nodes and a splenomegaly since the end of the adolescence. In the 21st year of age the diagnosis of a Tangier disease was made. Allogenic HDL-rich serum fraction (COHN IV/1- fraction, prepared according to the modified method 6) infused under therapeutic aspect led to a prolonged increase of the serum total cholesterol and of the thrombocytes. The results pled for an activation of the reverse cholesterol transport. Excessively high malonic dialdehyde concentrations in the serum were relating to a "free radical"-associated metabolic defect, which was caused by the hypocholesterolaemia, the reduced transport capacity of vitamin E in the plasma and the nutrition poor in selenium and cholesterol, respectively. Under a nutritive antioxidant supplementation with sodium selenite and D- alpha-tocopherol a slight increase of the total cholesterol, of the thrombocytes as well as a normalization of the MDA values could be reached. The chronic oxidative stress appeared in the patient in a distinct lipofuscinosis of the skin and formations of naevus-cell naevi as an expression of massive denaturations of protein-lipids. In the Tangier disease we must reckon with an increased mutagenic effect of free radicals with an additional DNS repair capacity as well as an increased sensitivity to radical-generating cancerogenic xenobiotics.

A-1418 Kuklinski B; Buchner M; Müller T; Schweder R: Antioxidative Therapie der Pankreatitis--eine 18monatige Zwischenbilanz.: Z gesamte Inn Med: 47:6:229-35 (1992)

99 patients affected with acute pancreatitis of different genesis were treated in hospital (necrotizing n = 38, mild form n = 61) from May 1990 to November 1991. Nearly 80% of these illnesses were ethanol-induced, 12% were of biliary origin. 90 patients were submitted to an adjuvant antioxidant therapy with selenium and D-alpha-tocopherol (necrotizing form n = 29, mild form n = 61). The average lethality rate of 34% (1982-1989) fell to 1.1% (1 female patient with biliarly induced pancreatitis). No lethal courses were observed in alcohol-induced, idiopathic, post- traumatic, and post-operative forms. Clinical courses proceeded more easily under adjuvant antioxidant therapy, surgical treatment was not necessary. A treatment at reasonable costs can be made in all general internal wards.

A-1403 Chen Ching: The optimal Se levels to residents in area with higher cancer death rate in Fang Shun county: (1990)

Results: Se supplementation was effective in raising Se status. Bio-Se+Zn was more effective than selenite preparations, and subjects with a low Se status showed a stronger response. Saturation graphs indicate an optimal Se level around 120 μ g/l.

A-1335 Hansen SH; Bager S: Højere kvalitet på selenprodukter: Farmaci: 243 (1989) Bio-Selen+Zink is among the preparations on the market with an acceptable quality.

A-1020 Clausen J: The influence of selenium and vitamin E on the enhanced respiratory burst reaction in smokers: Biol.Trace Elem.Res.: 31:281-291 (1991) The respiratory burst reaction (RBR) of neutrophilic granulocytes of the peripheral blood was

estimated by means of the luminol reaction in 10 smokers and in 10 nonsmokers. Compared to the nonsmokers, the RBR of smokers' granulocytes showed a significantly higher rate of RBR. RBR consists of two enzymatic systems, i.e., NADPH-oxidase generating superoxide anions and myeloperoxidase, generating hypochlorous acid. Furthermore the superoxide anion may undergo dismutation to oxygen and peroxide. Thus, since the RBR may cause an oxidative stress, the smokers were supplemented for 10 d with antioxidants, i.e., 200 micrograms L-Se methionine and 1000 mg vitamin E/d. After 10 d of supplementation with the antioxidants, the RBR of the smokers was significantly decreased by 20-75 percent. Since the oxidative stress associated with RBR may cause autodigestive reactions in the lungs of smokers, it may be beneficial for smokers to use relatively high doses of such antioxidants in order to hamper the pathological processes associated with smoking.

A-979 Tolonen M; Halme M; Sarna S; Clausen J: Serum lipid peroxides and erythrocyte lipofuscin reduced in elderly during antioxidant supplementation: Medical, biochemical and chemical aspects of free radicals: 1299-1302 (1989)

Geriatric symptoms decreased and the general condition improved among elderly who were supplemented with selenium and vitamin E. Biochemical and psychological improvements will be reported in further studies on elderly in Finland and Denmark. Lipid peroxides (TBA reactants) reduced from 2.7 to 2.2 $\mu\text{mol/l}$ serum in 21 elderly receiving a daily dietary supplement of antioxidants. Serum TBA correlated inversely with whole blood selenium and vitamin E. Erythrocyte lipofuscin also decreased during antioxidant supplementation. Dietary antioxidants may be used for inhibiting peroxidation and lipofuscin accumulation.

A-726 Tolonen M; Sarna S; Westermarck T; Schrijver J et al.: Antioxidant supplementation decreases TBA reactants in serum of elderly: Biol Trace Elem Res: 17:221-228 (1988)
An "antioxidant cocktail" consisting of beta-carotene, vitamins B6, C, E, zinc and selenium or corresponding placebo was given for one year to 45 elderly patients in a nursing home. After three months supplementation and continuing for the remainder of the supplementation period, the serum TBA reactant levels of the supplemented patients were lower than the levels of healthy, younger adults in an ad hoc control group.

A-350 Tolonen M: Antioxidative Therapie senkt Lipidperoxidation bei älteren Menschen: Mineraloscop: 1:8-9 (1989)
It has been shown in a randomized, double-blind study that elderly persons benefit from an antioxidant therapy.

A-281 Clausen J; Nielsen SA: A comparison of ten selenium supplementation products (in: "Selenium in Medicine and Biology"):Proceedings, 2nd int.congr. on trace elements in med.& biol.: march:305-314 (1988)
Comparison of effects observed from a variety of commercially available Se supplementation preparations. Se- status is evaluated through whole blood Se content and erythrocyte GSH-Px activity. A clear superiority of pure

L- Selenomethionine -based preparations is established.

A-186 Clausen J; Nielsen SA et al.: Comparison of whole blood Se values and erythrocyte GSH-Px activities during supplementation with selenite, selenate...: Biol Trace Elem Res: 15:125-138 (1988)
Comparison of whole blood selenium values and erythrocyte glutathione peroxidase activities of normal individuals on supplementation with selenate, selenite, l-selenomethionine, and high selenium yeast.

7.2 Referências seleccionadas

DMA Summary of Product Characteristics for Bio-E-Vitamin and Bio-C-Vitamin. Danish Medicines Agency.

A-10570 Crandall C: Vitamin A intake and osteoporosis: a clinical review.; J Women's Health (Larchmt) 2004 13 939-53.

A-10569 Kennedy DO: B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review.; Nutrients 2016 68

A-10489 Kohler LN, Foote J, Kelley CP, Florea A, et al. Selenium and Type 2 Diabetes: Systematic Review. Nutrients 2018 10 12 E1924.

A-9920 Baum MK, Campa A, Lai S, Sales Martinez S. Effect of micronutrient supplementation on disease progression in asymptomatic, antiretroviral-naïve, Antiretroviral-Naïve, HIV-Infected Adults in Botswana: A Randomized Clinical Trial JAMA 2013 310 20 2154-63.

A-9620 Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M & Rosen A: Relatively high mortality risk in elderly Swedish subjects with low selenium status.; Eur J Clin Nutr 2016 70 91-6.

A-9327 Shahar A, Patel KV, Semba RD, Bandinelli S, Plasma selenium is positively related to performance in neurological tasks assessing coordination and motor speed.; Mov Disord. 2010 Sep 15;25(12):1909-15

A-9326 Conner TS, Richardson AC, Miller JC.: Optimal serum selenium concentrations are associated with lower depressive symptoms and negative mood among young adults.; J Nutr. 2015 Jan;145(1):59-65

A-9325 Berr C, Arnaud J, Akbaraly TN.: Selenium and cognitive impairment: a brief-review based on results from the EVA study.; Biofactors. 2012 Mar-Apr;38(2):139- 44

A-9320 Mistry HD, Broughton Pipkin F, Redman CW, Poston L.: Selenium in reproductive health.; Am J Obstet Gynecol. 2012 Jan;206(1):21-30

A-9319 Hawkes WC, Turek PJ.: Effects of dietary selenium on sperm motility in healthy men.; J Androl. 2001 Sep-Oct;22(5):764-72.

A-9318 Harthill M.: Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases; Biol Trace Elem Res. 2011 Dec;143(3):1325-36

A-9317 Steinbrenner H, Speckmann B, Sies H.: Toward understanding success and failures in the use of selenium for cancer prevention.; Antioxid Redox Signal. 2013 Jul 10;19(2):181-91

A-9316 Tanguy S, Grauzam S, de Leiris J, Boucher F.: Impact of dietary selenium intake on cardiac health experimental approaches and human studies.; Mol Nutr Food Res. 2012 Jul;56(7):1106-21

A-9315 Stranges S, Navas-Acien A, Rayman MP, Guallar E.: Selenium status and cardio-metabolic health: state of the evidence.; Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010 Dec;20(10):754-60

A-9314 Rose AH, Hoffmann PR: Selenoproteins and cardiovascular stress.; Thromb Haemost. 2014 Oct 30;113(2).

A-9313 Lubos E, Sinning CR, Schnabel RB, Wild PS: Serum selenium and prognosis in cardiovascular disease: results from the AtheroGene study.; Atherosclerosis. 2010 Mar;209(1):271-7

A-9312 Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E.: Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis.; Am J Clin Nutr. 2006 Oct;84(4):762-73.

A-9311 Alehagen U & Aaseth J: Selenium and Coenzyme Q10 interrelationship in cardiovascular diseases - A clinician's point of view.; J Trace Elem Med Biol 2015 1 157-62.

A-9310 Brigo F, Storti M, Lochner P, Tezzon F, Nardone R.: Selenium supplementation for primary prevention of cardiovascular disease: proof of no effectiveness; Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014 Jan;24(1):e2-3

A-9306 Gosney MA, Hammond MF, Shenkin A, Allsup S.: Effect of micronutrient supplementation on mood in nursing home residents.; Gerontology. 2008;54(5):292-9

A-9183 Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M & Ros A. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and Coenzyme Q10 supplementation: A 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens; Int J Cardiol 2013 167 1860-1866.

A-9150 Moslemi MK, Tavanbakhsh S.: Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate; Int J Gen Med. 2011 Jan 23;4:99-104

A-9105 Hawkes WC, Alkan Z, Wong K.: Selenium supplementation does not affect testicular selenium status or semen quality in North American men. J Androl. 2009 Sep-Oct;30(5):525-33

A-9092 Rayman MP. Selenium and human health.; Lancet 2012 379 9822 1256-68

A-9034 Bleys J, Navas-Acien A, Laclaustra M, Pastor-Barriuso R, et al. Serum selenium and peripheral arterial disease: results from the national health and nutrition examination survey, 2003-2004.; Am J Epidemiol. 2009 Apr 15;169(8):996- 1003.

- A-8191 Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E.** Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med.* 2008 Feb 25;168(4):404-10
- A-7703 Akbaraly TN, Hininger-Favier I, Carrière I, Arnaud J.** Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly.; *Epidemiology.* 2007 Jan;18(1):52-8.
- A-7567 Rayman M et al.** Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action; *Proceedings of the Nutrition Society* 2005 64, pp. 527-542
- A-7351 Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe HI, Cohen MW et al.** Supplementation with selenium restores age-related decline in immune cell function.; *Proc Soc Exp Biol Med* 1995 209, no. 4, pp. 369-75.
- A-7350 Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW et al.** Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural k; *Biol Trace Elem Res* 1994 41, no. 1-2, pp. 115-27.
- A-7349 Ramanathan CS, Taylor EW.** Computational genomic analysis of hemorrhagic fever viruses. Viral selenoproteins as a potential factor in pathogenesis.; *Biol Trace Elem Res* 1997 56, no. 1, pp. 93-106.
- A-7292 Li W, Zhu Y, Yan X, Zhang Q et al.** [The prevention of primary liver cancer by selenium in high risk populations]; *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2000 34, no. 6, pp. 336-8.
- A-7277 Burbano X, Miguez-Burbano MJ, McCollister K, Zhang G, et al.** Impact of a selenium chemoprevention clinical trial on hospital admissions of HIV-infected participants; *HIV Clin Trials.* 2002 Nov-Dec;3(6):483-91.
- A-7269 Combs GF Jr.** Selenium in global food systems; *Br J Nutr.* 2001 May;85(5):517-47.
- A-7267 Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S et al.** The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals.; *Arch Intern Med* 2004 164, no. 21, pp. 2335-42.
- A-7265 Meuwillet E, Stratton S, Prasad Cherukuri D, Goulet AC, Kagey J, Porterfield B, Nelson MA.** Chemoprevention of prostate cancer with selenium: an update on current clinical trials and preclinical findings.; *J Cell Biochem.* 91:3:443-58. (2004)
- A-7259 Zeegers MP, Goldbohm RA, Bode P, van den Brandt PA.** Prediagnostic toenail selenium and risk of bladder cancer.; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 11, no. 11, pp. 1292-7.
- A-7184 Beck MA, Levander OA.** Host nutritional status and its effect on a viral pathogen.; *J Infect Dis* 2000 182 Suppl 1, pp. S93-6.
- A-7167 Li H, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Morris JS et al.** A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk.; *J Natl Cancer Inst* 2004 96, no. 9, pp. 696-703.
- A-7140 Yu SY, Zhu YJ, Li WG.** Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong.; *Biol Trace Elem Res* 1997 56, no. 1, pp. 117-24.
- A-7025 Rayman MP, Bode P, Redman CW.** Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in women from the United King; *Am J Obstet Gynecol* 2003 189, no. 5, pp. 1343-9.
- A-6947 Hu YJ, Diamond AM.** Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to se; *Cancer Res* 2003 63, no. 12, pp. 3347-51.
- A-6901 Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW et al.** Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complet; *BJU Int* 2003 91, no. 7, pp. 608-12.
- A-6885 Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Reid ME, Turnbull BW et al.** Selenium supplementation and secondary prevention of non-melanoma skin cancer in a randomized trial.; *J Natl Cancer Inst* 2003 95, no. 19, pp. 1477-81.
- A-6853 Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, Sahnoun Z et al.** Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin e and selenium supplement on semen quality in infertile men.; *Arch Androl* 2003 49, no. 2, pp. 83-94.
- B-6802 Young VR, Garza C, Krinsky N, Munro IC et al.** Dietary Reference Intakes for vit C, vit E, Selenium and carotenoids; *Institute of Medicine* 2000, pp. 1-506
- A-6753 Seo YR, Sweeney C, Smith ML.** Selenomethionine induction of DNA repair response in human fibroblasts.; *Oncogene* 2002 21, no. 23, pp. 3663-9.
- A-6710 Rayman MP.** The argument for increasing selenium intake.; *Proc Nutr Soc* 2002 61, no. 2, pp. 203-15.
- A-6637 Ide T, Tsutsui H, Ohashi N, Hayashidani S et al.** Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women.; *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 22, no. 3, pp. 438-42.
- A-6431 Foster, HD.** AIDS and the "Selenium-CD4 T Cell Tailspin": The geography of a pandemic; *Townsend letter for Doctors & Patients* 2000, pp. 94-99
- A-6446 Beck MA, Nelson HK, Shi Q, Van Dael P et al.** Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection.; *FASEB J* 2001 15, no. 8, pp. 1481-1483.
- A-6400 Schafer K, Behne D, Kyriakopoulos A, Grune T et al.** Effect of selenium on antioxidant defense and phospholipid fatty acid metabolism in rats fed diets enriched in fish oil; *Conference Abstract* 2001
- A-6238 Kelloff GJ, Crowell JA, Steele VE, Lubet RA et al.** Progress in cancer chemoprevention: development of diet-derived chemopreventive agents.; *J Nutr* 2000 130, no. 2S Suppl, pp. 467S-471S
- A-6218 Alaejos MS, Diaz Romero FJ, Diaz Romero C.** Selenium and cancer: some nutritional aspects.; *Nutrition* 2000 16, no. 5, pp. 376-83
- A-6200 Alfthan G, Xu GL, Tan WH, Aro A et al.** Selenium supplementation of children in a selenium-deficient area in China: blood selenium levels and glutathione perox.; *Biol Trace Elem Res* 2000 73, no. 2, pp. 113-25
- A-6149 Rayman MP.** The importance of selenium to human health; *Lancet.* 2000 Jul 15;356(9225):233-41.
- A-6054 Valk EE, Hornstra G.** Relationship between vitamin E requirement and polyunsaturated fatty acid intake in man: a review; *Int J Vitam Nutr Res* 2000 70, no. 2, pp. 31-42
- A-5991 Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R.** Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome.; *Crit Care Med* 1999 27, no. 9, pp. 1807-13
- A-5711 Ursini F, Heim S, Kiess M, Maiorino M, et al.** Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation.; *Science.* 1999 Aug 27;285(5432):1393-6.
- A-5710 Strauss E.** Selenium's role in infertility explained; *Science* 1999 285, no. 5432, pp. 1339
- A-5471 Girodon F, Galan P, Monget AL, Hercberg S et al.** Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patient; *Arch Intern Med* 1999 159, pp. 748-754
- A-4903 Kaikkonen J, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Salonen JT et al.** Interaction in absorption and in antioxidative efficiency between coenzyme Q10 and vitamin E in mildly; *Boston: 1st Conf. of the Intl. Coenzyme Q10 Assn.* 1998, pp. 98
- A-4506 Constans J, Pellegrin JL, Sergeant C, Conri C et al.** Serum selenium predicts outcome in HIV infection; *J Acquir Immun Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 10, no. 3, pp. 392
- A-4500 Baum MK, Shor-Posner G, Lai S, Page JB et al.** High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency; *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 15, no. 5, pp. 370-74
- A-4414 Van Gossum A, Closset P, Neve J, Cremer M et al.** Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis.; *Dig Dis Sci* 1996 41, no. 6, pp. 1225-31
- A-4245 Basu TK.** Vitamin C-aspirin interactions.; *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1982 23, pp. 83-90
- A-3721 Diplock AT.** The protective roles of antioxidant nutrients in disease prevention; *Vitamin Nutrition Information Service Backgrounder* 1992 3, no. 1, pp. 1-11

A-3695 Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW et al.: Supplementation with selenium augments the functions of natural killer and lymphokine-activated killer cells; *Biol Trace Elem Res* 1996 52, pp. 227-239

A-3676 Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH et al.: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin; *JAMA* 1996 276, pp. 1957-1963

A-3508 Prasad AS: Zinc: the biology and therapeutics of an ion; *Annals of Internal Medicine* 1996 125, no. 2, pp. 142-144

A-3117 Bendich A, Langseth L: The health effects of vitamin C supplementation: a review; *J Am Coll Nutr* 1995 14, no. 2, pp. 124-36

A-3047 Kappus H, Diplock AT: Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report.; *Free Radic Biol Med* 1992 13, no. 1, pp. 55-74

A-2398 Kuklinski B, Weissenbacher E, Fährnrich A: Coenzyme Q10 and Antioxidants in Acute Myocardial Infarction; *Mol Aspects Med* 1994 15s, pp. s143-s147

A-1847 Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W et al.: Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations.; *J Natl Cancer Inst* 1993 85, pp. 1483-1492

A-1461 Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F: Serum selenium concentration and risk of ischemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males; *Atherosclerosis* 1992 96, pp. 33-42

A-993 Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, Howe M et al.: Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area.; *Am J Clin Nutr* 1991 53, no. 5, pp. 1288-94

A-863 Nair MP, Schwartz SA: Immunoregulation of natural and lymphokine-activated killer cells by selenium.; *Immunopharmacology* 1990 19, no. 3, pp. 177-83

A-855 Nylander M: Accumulation & biotransformation of Hg and its relationship to Se after exposure to inorganic Hg and methyl mercury; *Doctoral Thesis, Stockholm* 1990

A-850 Hommeren OJ: En sammenliknende absorpsjonsstudie av to organisk bundne selenpreparater og placebo; *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990 26, no. 110, pp. 3350-1

A-826 Spallholz JE, Boylan LM, Larsen HS: Advances in understanding selenium's role in the immune system.; *Ann N Y Acad Sci* 1990 587, pp. 123-39

A-328 Kok FJ, Hofman A, Witteman JC, de Bruijn AM et al.: Decreased selenium levels in acute myocardial infarction.; *JAMA* 1989 261, no. 8, pp. 1161-4

A-305 Hansen JC: Has selenium a beneficial role in human exposure to inorganic mercury?; *Medical hypotheses* 1988 25, no. 1, pp. 45-54

A-281 Clausen J, Nielsen SA: A comparison of ten selenium supplementation products (in: "Selenium in Medicine and Biology"); *Proceedings, 2nd int.congr. on trace elements in med.& biol.* 1988 march, pp. 305-314

BIOACTIVO VITAMINA C

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Vitamina C.

2. COMPOSIÇÃO

Cada comprimido do BioActivo Vitamina C contém 750 mg de vitamina C e 85 mg de cálcio.

BioActivo Vitamina C não contém lactose, glúten ou levedura.

BioActivo Vitamina C é adequado a vegetarianos e vegans.

2.1 Características da formulação

A formulação de BioActivo Vitamina C consiste em ascorbato de cálcio e não ácido ascórbico. O ascorbato de cálcio é o sal de cálcio do ácido ascórbico. A Pharma Nord utiliza este sal para evitar a irritação gástrica frequentemente causada pelo ácido ascórbico. O ascorbato de cálcio tem uma actividade antioxidante equivalente ao ácido ascórbico e permite atingir melhores taxas de absorção (tanto $C_{\max}$ como AUC – área sob a curva) [A-10982].

A Pharma Nord não utiliza ascorbato de sódio porque 1) o ascorbato de cálcio assegura uma melhor absorção e 2) uma elevada ingestão de sódio pode aumentar a pressão arterial. Um suplemento com 500 mg de ascorbato de sódio contém 60 mg de sódio.

O BioActivo Vitamina C é produzido de forma sintética. Primeiro, o ácido ascórbico é produzido a partir de glucose. Essa glucose é obtida a partir de amido de milho e depois convertida em sorbitol. De seguida, através de uma série de procedimentos químicos e bio-tecnológicos, o sorbitol dá origem a ácido ascórbico puro.



Posteriormente, o ácido ascórbico é ligado ao cálcio, formando o sal de cálcio de ácido ascórbico. O lote resultante deste processo contém grandes quantidades de vitamina C e pequenas quantidades de cálcio. O ascorbato de cálcio presente no BioActivo Vitamina C tem um pH neutro (7.0-7.4) na fase aquosa do intestino delgado, comparativamente com outras formas muito mais ácidas de ácido ascórbico puro (pH 1.0-2.5).

3. APRESENTAÇÃO

60 comprimidos.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Áreas de investigação

- Doença cardiovascular
- Cancro
- Fumadores
- Constipações ou infecções virais
- Função pulmonar
- Degenerescência macular da idade e cataratas

4.2 Recomendação

Tomar 1 comprimido por dia. Embora os comprimidos não sejam mastigáveis e tenham um sabor amargo, é possível morder, esmagar ou misturar com alimentos.

O US Food and Nutrition Board estabeleceu limites máximos para o aporte diário de vitamina C. Níveis de ingestão superiores a estes limites, a longo prazo, poderão ter efeitos adversos na saúde [A-10976].

Na tabela abaixo, apresentam-se os Valores de Referência do Nutriente Magnésio no Adulto, recomendados pela EFSA [A-10557]:

Tabela 3: Níveis máximos de ingestão tolerável (UL) para a vitamina C [8]

Idade	Homens	Mulheres	Gravidez	Aleitamento
0-12 meses	Não foi possível estabelecer*	Não foi possível estabelecer*		
1-3 anos	400 mg	400 mg		
4-8 anos	650 mg	650 mg		
9-13 anos	1.200 mg	1.200 mg		
14-18 anos	1.800 mg	1.800 mg	1.800 mg	1.800 mg
19 + anos	2.000 mg	2.000 mg	2.000 mg	2.000 mg

*Fórmulas e alimentos devem ser as únicas fontes de vitamina C nos bebés.

Referência: Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press, 2000 [A-10976].

4.3 Contra-indicações

Síndrome de sobrecarga de ferro: a vitamina C facilita a absorção do ferro a partir dos alimentos. Suplementos com vitamina C não devem ser recomendados a pessoas que sofrem de síndrome de sobrecarga de ferro (ex: hemocromatose) devido a certas reacções de catalisação de metais.

Não se deve recomendar suplementos com vitamina C em doentes com insuficiência renal ou deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase [DMA].

Patologias sanguíneas: não devem recomendar-se suplementos com vitamina C em doentes com patologias sanguíneas como talassémia, deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), anemia falciforme e hemocromatose [A-10962].

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Angioplastia: doentes que tenham sido submetidos a uma angioplastia deverão evitar tomar vitamina C imediatamente antes ou após este procedimento.

Diabéticos: deverão vigiar a glicemia, uma vez que a vitamina C pode aumentar os níveis de glucose no sangue.

Função renal comprometida: a vitamina C deve ser utilizada com precaução em doentes com nefropatia e nefrolitíase por oxalato, uma vez que a acidificação pelo ácido ascórbico pode aumentar a precipitação de cálculos de urato e oxalato [A-10962].

BioActivo Vitamina C não deve ser recomendado a crianças com idade

inferior a 11 anos, salvo por indicação médica.

4.5 Interações

Aspirina: estudos indicam que a administração concomitante de aspirina e suplementos com vitamina C podem comprometer a absorção da vitamina C [A-4245].

Terapêutica de quelação do ferro: suplementos contendo vitamina C podem aumentar o efeito da terapêutica com desferroxamina.

Quimioterapia e radioterapia: a utilização de vitamina C e outros antioxidantes é controversa. Embora alguns estudos indiquem que os antioxidantes protegem as células tumorais contra os efeitos da radioterapia e quimioterapia, como a ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, busulfano, tiotepa e doxorrubicina. Alguns destes estudos têm sido criticados pela sua fraca concepção. Outros dados sugerem que os antioxidantes podem proteger os tecidos normais contra as lesões causadas pela quimioterapia e radioterapia, bem como aumentar a eficácia dessa terapêutica. Contudo, devido aos mecanismos de controlo fisiológicos da vitamina C não é claro se os suplementos orais de vitamina C conseguem alterar suficientemente as concentrações de forma a produzir o efeito sugerido. Indivíduos submetidos a quimioterapia ou radioterapia deverão consultar o médico oncologista antes de iniciarem a toma de suplementos com vitamina C ou outros antioxidantes, especialmente em doses elevadas [A-10976].

Estatinas: a vitamina C pode atenuar o aumento das lipoproteínas de ele-

vada densidade (HDL) que resulta da terapêutica de combinação da sinvastatina com a niacina. Não se conhecem potenciais interacções com outros fármacos que actuam no perfil lipídico. Consequentemente, os lípidos plasmáticos deverão ser monitorizados em doentes que tomam estatinas e suplementos antioxidantes [A-10976].

4.6 Gravidez e aleitamento

Grávidas e mulheres a amamentar podem tomar o BioActivo Vitamina C na recomendação diária.

A dose máxima tolerada (UL) na gravidez e aleitamento é 2.000 mg/dia (acima dos 19 anos) [A-10976].

4.7 Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que BioActivo Vitamina C afecte a capacidade de condução de veículos ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos adversos

Não se conhecem efeitos adversos associados ao BioActivo Vitamina C na dose recomendada.

A toxicidade da vitamina C é muito baixa e não se esperam efeitos adversos graves, mesmo em doses elevadas [A-10976].

Os efeitos adversos relatados incluem: diarreia, dor de estômago, cólicas abdominais e náuseas. Estes distúrbios gastrointestinais devem-se ao efeito osmótico da vitamina C que não é absorvida [A-10976].

Efeito pró-oxidante

Em testes in vitro, o ascorbato pode agir como pró-oxidante através da redução de íons ferro e cobre que catalisam a produção de radicais hidroxilo (via reacção de Fenton); os radicais hidroxilo podem causar peroxidação

lipídica. Estudos controlados em humanos não demonstraram qualquer sinal de pró-oxidação pela vitamina C em pessoas saudáveis [B-6802]. Demonstrou-se que a combinação ferro-ascorbato, em vez de promover, preveniu a peroxidação lipídica no plasma com excesso de ferro [B-6802].

Cálculos renais

Estudos antigos sugerem uma associação entre uma elevada ingestão de vitamina C e um aumento da presença de oxalato na urina e a formação de cálculos renais (a maioria dos cálculos renais são compostos por oxalato de cálcio). Investigadores da universidade da Califórnia/Davis, nos Estados Unidos, demonstraram que estes estudos utilizavam métodos pouco precisos e fiáveis para analisar os níveis de oxalato na urina [A-2763]. Este estudo mais recente, com um novo desenho, não demonstrou um verdadeiro aumento dos níveis urinários de oxalato apesar da ingestão de doses muito elevadas de ácido ascórbico.

Dados de estudos acerca da ingestão de vitamina C e a formação de cálculos renais, envolvendo 45.251 homens e 85.557 mulheres não demonstraram uma associação entre o aporte de vitamina C e o risco de desenvolvimento de cálculos renais [A-4369, A-5603]. No estudo Harvard Prospective Health Professional Follow-up, os participantes que ingeriram maiores doses de vitamina C apresentaram o menor risco de desenvolver cálculos renais [A-5094]. Num grande inquérito de saúde semelhante, o aumento dos níveis séricos de ácido ascórbico em mulheres estava associado a uma menor prevalência de patologias da vesícula e cálculos biliares assintomáticos [A-6086].

4.9 Segurança

No nível máximo de ingestão tolerável (UL) de vitamina C, a partir de alimentos ou suplementos, o risco de efeitos adversos parece ser muito baixo [B-6802].

Uma revisão de ensaios clínicos concluiu que a vitamina C é segura para a maioria dos adultos em doses até 2.000 mg por dia [A-7373].

Nível máximo de ingestão tolerável (UL): 2.000 mg/dia para adultos [A-10976].

4.10 Sugestões de associação

BioActivo Selénio+Zinco

A combinação desta vitamina antioxidante hidrossolúvel com outros antioxidantes complementares, que actuam em diferentes fases e locais nas células, permite atingir melhores resultados [A-1847, A-2365, A-6830].

5. INFORMAÇÕES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Prevenção e tratamento do escorbuto

A vitamina C (dos alimentos ou suplementos) é necessária para a prevenção e tratamento do escorbuto, uma doença em que se desenvolvem lesões nos ossos e vasos sanguíneos. O escorbuto destrói estruturas com colagénio. A administração da vitamina C reverte totalmente os sintomas desta doença [A-10962, A-10976].

Função antioxidante

O ascorbato (forma reduzida do ácido ascórbico) é reversamente oxidado a ácido dehidroascórbico no organismo. As duas formas redox da vitamina C são importantes nas reacções de oxidação-redução intracelulares [A-3117]. A acção da enzima dehidroascorbato redutase converte o ácido dehidroascórbico em ascorbato novamente.

A vitamina C é uma das vitaminas antioxidantes mais bem documentadas. Devido às suas propriedades redox, a vitamina C consegue contrariar os efeitos dos radicais livres de oxigénio, podendo prevenir a peroxidação lipídica e outros danos celulares [A-2605, A-3385, A-4090].

Regeneração da vitamina E

A vitamina C consegue regenerar a vitamina E, que é outro importante antioxidante [A-1794]. A vitamina C neutraliza os radicais livres de oxigénio na fase aquosa; a vitamina E neutraliza os radicais livres de oxigénio dentro das membranas celulares e outras estruturas com lípidos. A vitamina C reduz a forma oxidada de vitamina E que se forma sempre

que esta neutraliza radicais livres de oxigénio, ou seja, a vitamina C regenera a vitamina E. Desta forma, elas têm uma importante acção sinérgica [A-10976].

Síntese de colagénio

A vitamina C é necessária para a síntese biológica de colagénio. O colagénio é um importante componente do tecido conjuntivo. Desempenha um papel vital na cicatrização. A vitamina C mantém a actividade da enzima necessária na síntese da proteína do tecido conjuntivo (colagénio) [A-10976].

Funções no cérebro e sistema nervoso central

A vitamina C (ascorbato) é um importante antioxidante a nível cerebral. As concentrações mais elevadas de ascorbato são encontradas no cérebro e tecidos neuroendócrinos. Em situações de deficiência, o cérebro é um dos últimos órgãos a ficar com depleção de ascorbato.

A ascorbato funciona como neuro-modulador da transmissão glutamatergica, dopaminérgica, colinérgica e GABAérgica.

As doenças neurodegenerativas envolvem, tipicamente, elevados níveis de stress oxidativo e o ascorbato poderá desempenhar um papel terapêutico em doenças como Alzheimer, Parkinson e Huntington [A-10980].

A concentração de vitamina C no cérebro é 10 vezes maior do que no sangue. Em ambos os tecidos, a vitamina C encontra-se sob a forma reduzida: ascorbato. A forma oxidada da vitamina C, dehidroascorbato, atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica e acumula sob a forma de ácido ascórbico. O transportador de glucose GLUT1 parece transferir tanto a glucose como o ácido dehidroascórbico para o cérebro [A-4777].

As necessidades de vitamina C aumentam em situações de stress oxidativo como grandes lesões, queimaduras ou inflamação grave. As necessidades de vitamina C também são ligeiramente superiores nos fumadores [DMA].

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Diferenças entre a administração intravenosa e oral da vitamina C

É importante recordar que existem diferenças entre a farmacocinética da vitamina C quando administrada por via oral ou por via intravenosa (IV). Quando a vitamina C é administrada por via intravenosa conseguem-se ultrapassar algumas barreiras que limitam a sua absorção, atingindo-se concentrações plasmáticas muito superiores. Por exemplo: a administração de 1,25 g por via IV resulta num pico de concentração plasmática de 1.000 $\mu\text{mol/L}$ enquanto a mesma dose administrada por via oral não atingirá um pico superior a 100 $\mu\text{mol/L}$. A administração IV de 5-10 gramas de vitamina C pode originar concentrações plasmáticas até 5.000 $\mu\text{mol/L}$ [A-9637].

Proteínas transportadoras de vitamina C dependentes de sódio

Grande parte da absorção intestinal, distribuição tecidual e reabsorção renal da vitamina C são reguladas por proteínas transportadoras que

fazem o co-transporte de iões sódio e ascorbato através das membranas. A níveis fisiológicos ocorre uma compartimentalização da vitamina C e a sua farmacocinética não é linear, isto é explicado pela expressão diferencial dos transportadores de vitamina C dependentes de sódio nos diferentes órgãos, pela sua afinidade com o substrato e pelo facto de a sua actividade depender da concentração [A-10966].

Absorção, T_{máx} e C_{máx}

Num estudo aleatório, duplamente cego, controlado com placebo, foi comparada a administração de comprimidos de libertação imediata, comprimidos de libertação prolongada e sem vitamina C (placebo). Os investigadores dinamarqueses deram a adultos fumadores 2x250 mg de vitamina C diariamente durante 4 semanas. Conforme esperado, no grupo que tomou os comprimidos de libertação imediata, a concentração plasmática atingiu um pico mais rapidamente e esse pico foi superior. A concentração plasmática máxima parece atingir-se ao fim de 3 horas (T_{máx}) [A-7628].

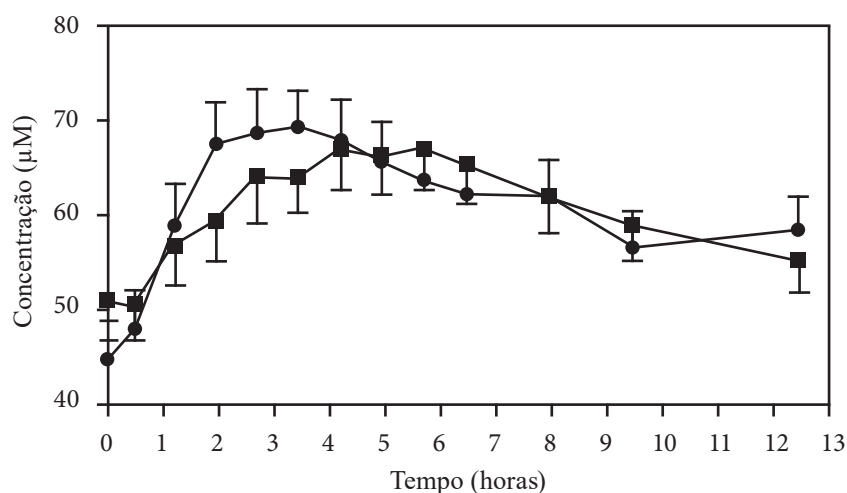


Fig 1 Concentração plasmática de vitamina C após administração de comprimidos de libertação imediata e prolongada. Os pontos e as barras de erro representam a média e o desvio padrão que correspondem aos comprimidos de libertação imediata (círculos) e prolongada (quadrados).

Taxa de absorção reduz com o aumento da dose

A vitamina C é bem absorvida em doses até 100 e 200 mg; em doses superiores a absorção começa a decrescer [A-9637]. A biodisponibilidade média após uma dose oral de 500 mg é 63% [A-7028; A-9637].

Dose oral de vitamina C (mg)	Bio-disponibilidade média [A-9637, p.354]
30	87%
100	80%
200	72%
500	63%
1250	<50%

Levine et al mediram a concentração plasmática e tecidual em voluntários saudáveis, num intervalo de doses diárias entre 30 a 2.500 mg. A estabilização da concentração plasmática da vitamina C em função da dose resultou num gráfico não linear. Entre 30 e 100 mg diários a curva cresceu em degraus, estando a dose de 60 mg no terço inferior da curva. A primeira dose após o achatamento da curva foi 200 mg/dia. A saturação completa do plasma ocorreu com a dose de 1.000 mg/dia [A-3038].

Distribuição na fase aquosa

A vitamina C encontra-se distribuída na fase aquosa do organismo. A sua concentração é mais elevada nos leucócitos, plaquetas e tecidos glandulares (especialmente as supra-renais e hipófise) [DMA]. Os glóbulos brancos contêm uma concentração de vitamina C 10 a 30 vezes superior à do plasma [A-7028].

Os níveis de expressão tecidual específica e os sub-tipos de proteínas transportadoras de vitamina C dependentes de sódio resulta num padrão de distribuição compartimentalizado com concentrações de vitamina C nos órgãos muito variáveis, em condições de homeostasia, num intervalo de 0,2 mM nos músculos e coração, até 10 mM no cérebro e glândulas adrenais [A-10966].

A homeostasia da vitamina C é influenciada por diversos factores: polimorfismos genéticos, doenças,

dieta, factores ambientais e outros relacionados com o estilo de vida, como tabagismo [A-10966].

Tempo de semi-vida da vitamina C
Embora seja facilmente absorvido o ascorbato não é facilmente armazenado no organismo. Um adulto tem em média uma pool de 1,2 a 2,0 gramas de ascorbato no organismo. A semi-vida média do ascorbato num adulto humano é cerca de 10 a 20 dias, com um turnover de 1 mg/kg e uma reserva global de 22 mg/kg, numa concentração de 50 µmol/L. Portanto, a vitamina C ácida tem de ser obtida regularmente através da dieta ou suplementos para manter as reservas de ascorbato no organismo [A-10995]. A forma oxidada do ascorbato - o ácido dehidroascórbico - tem uma semi-vida de apenas poucos minutos. Contudo, é reduzida novamente a ascorbato através de um processo enzimático intracelular, que é geralmente eficiente em pessoas saudáveis. Este mecanismo de reciclagem do ácido dehidroascórbico pode ser inadequado em situações de doença ou nos fumadores, resultando num maior turnover da vitamina C. Nestes casos, é necessário uma maior ingestão de vitamina C para assegurar a homeostasia em pessoas de alto risco [A-10966].

Eliminação

O excesso de vitamina C é excretado pela urina numa forma predominantemente inalterada ou sob a forma de oxalato [A-9637]. Um estudo que avaliou a taxa de eliminação de vitamina C na urina concluiu que a dose óptima de vitamina C nos suplementos ocorre com a ingestão de 500 mg a cada 12 horas [A-3521].

A excreção e reabsorção renal da vitamina C é altamente dependente da concentração. O coeficiente de excreção renal do ascorbato varia entre 0 e 1, consoante o nível de vitamina C no organismo. O coeficiente 0 corresponde a uma reabsorção quantitativa numa pessoa que tem baixo nível de vitamina C e o coeficiente 1 corresponde a uma excreção quantitativa numa pessoa com saturação. A razão de excreção é cerca de 1 quando o aporte é superior a 500 mg/dia em pessoas saudáveis [A-10966].

Transporte para o cérebro

O ascorbato é transportado para o cérebro e neurónios através de transportadores de vitamina C dependentes de sódio (SVCT2), o que permite a acumulação de ascorbato dentro das células contra o gradiente de concentração. O ácido dehidroascórbico, a forma oxidada do ascorbato, é transportada pela via dos transportadores de glucose da família GLUT. Uma vez nas células é rapidamente reduzido a ascorbato [A-10980].

Transporte através do leite materno

Sabe-se que a vitamina C passa inalterada através do leite materno [DMA].

6. INFORMAÇÕES SOBRE O PRODUTO

6.1 Informação geral

A vitamina C é um micronutriente essencial uma vez que o organismo humano não tem a capacidade de a sintetizar. Desta forma, tem de ser obtida exogenamente. A vitamina C existe sob 2 formas no organismo: ascorbato (forma reduzida) e ácido dehidroascórbico (forma oxidada). A forma predominante é o ascorbato. Na maioria das células ocorre uma reciclagem eficiente de ácido dehidroascórbico em ascorbato. [A-10966]. Esta vitamina funciona como co-factor em diversos processos enzimáticos [A-3117]. A enzima propil-hidroxilase, por exemplo, que cataliza a hidroxilação da proteína do tecido conjuntivo recém sintetizada (colagénio), é mantida na sua forma activa pela vitamina C. Se não ocorrer uma hidroxilação adequada do colagénio, devido à deficiência em vitamina C, começam a desenvolver-se sintomas semelhantes a escorbuto. A primeira vez que foi relatada a capacidade da vitamina C em prevenir o escorbuto foi em 1753. A vitamina C actua como co-factor de 8 enzimas envolvidas na hidroxilação do colagénio, biossíntese da carnitina e norepinefrina, metabolismo da tirosina e amidação das hormonas peptídicas. A vitamina C também desempenha funções não enzimáticas [A-9637].

A vitamina C é um poderoso antioxidante hidrossolúvel que protege

as lipoproteínas de baixa densidade contra a oxidação, reduz oxidantes prejudiciais no estômago e promove a absorção do ferro. Os mecanismos do papel antioxidante da vitamina C in vivo não estão, contudo, devidamente esclarecidos [A-9637].

As concentrações plasmáticas do ácido ascórbico podem estar reduzidas em estados oxidativos crónicos ou agudos como a diabetes, em fumadores, ou na pancreatite aguda ou enfarte agudo do miocárdio [A-9637].

Num estudo controlado com placebo, que incluiu 133 doentes com osteoartrose, a ingestão de 500 mg de vitamina C resultou numa redução significativa da dor [A-6854], provavelmente devido à sua importância na síntese de colagénio das articulações.

No BioActivo Vitamina C, o ascorbato de cálcio foi seleccionado devido à sua acidez reduzida que não afecta o pH do estômago.

6.2 Investigação

Risco de doença cardiovascular

Dados de estudos prospectivos que avaliaram a associação entre o aporte de vitamina C e o risco de doença cardíaca foram inconclusivos. A evidência de ensaios clínicos de intervenção com a vitamina C não demonstraram um efeito benéfico a nível da prevenção primária ou secundária da doença cardíaca. Ensaios clínicos em que a vitamina C foi associada a outros antioxidantes como a vitamina E, beta-caroteno e selénio, tornam difícil determinar qual o impacto da vitamina C nos resultados [A-10976]. Ruiz-Leon et al (2019) desenvolveram uma visão geral de estudos epidemiológicos e intervencionais acerca do efeito da vitamina C na doença cardíaca [A-10965].

Em teoria, os suplementos com vitamina C podem reduzir o risco cardiovascular através de 1) uma inibição da oxidação das LDL, 2) uma redução da adesão dos monócitos ao endotélio vascular, 3) um aumento da produção de óxido nítrico e 5) uma redução da pressão arterial [A-10965].

Em 2017 foi publicada uma revisão Cochrane em que os investigadores analisaram 8 ensaios randomizados incluindo 15.445 participantes. Os critérios desta revisão especificavam que a intervenção destes estudos teria

de ser exclusivamente com a vitamina C, durante pelo menos 3 meses e envolvendo adultos saudáveis ou com risco de doença cardiovascular moderada ou grave, e apenas estudos controlados com placebo. Os resultados que pretendiam analisar eram os eventos clínicos a nível cardiovascular e os factores de risco cardiovasculares [A-10964].

Infelizmente, um dos ensaios, designado de *Physicians Health Study II*, foi o maior ensaio com 14.641 participantes e evidência de baixa qualidade. Os autores da revisão de Cochrane concluíram, por isso, que não há evidência que sugira que os suplementos com vitamina C reduzem o risco cardiovascular em participantes saudáveis ou naqueles que têm risco cardiovascular aumentado; contudo, também concluíram que a informação disponível nestes ensaios tinha qualidade baixa ou muito baixa [A-10964].

Função endotelial

Em 2014, Ashor et al publicaram os resultados de uma meta-análise de 44 ensaios clínicos controlados e randomizados com participantes adultos que tomaram apenas vitamina C e a quem a função endotelial foi avaliada por ultrassons, pletismografia ou velocidade da onda de pulso. Esta análise demonstrou que a suplementação com vitamina C melhorou significativamente a função endotelial e que este benefício foi mais evidente em indivíduos com maior risco de doença cardiovascular [A-10970].

A disfunção endotelial pode ser um biomarcador precoce de aterosclerose e a manutenção de uma boa função endotelial pode prevenir danos estruturais no endotélio que estão associados à formação de placas de ateroma.

Cirurgia cardíaca

Em 2019, Hill et al analisaram os dados de 19 ensaios controlados e randomizados que envolveram um total de 2.008 doentes submetidos a cirurgia cardíaca. Verificaram que a vitamina C reduziu significativamente a incidência de fibrilhação auricular, tempo de ventilação, tempo de internamento nos cuidados intensivos e tempo de internamento hospitalar. Contudo, a vitamina C não teve efeito significativo na mortalidade hospitalar ou na incidência de AVC [A-10963].

Pressão arterial

Juraschek et al conduziram uma revisão sistemática e meta-análise de 29 ensaios controlados e randomizados acerca dos efeitos da suplementação com vitamina C na pressão arterial. Nos estudos que os investigadores analisaram a dose média foi 500 mg/dia, a duração média foi 8 semanas e a dimensão dos ensaios variou entre 10 a 120 participantes. A sua análise permitiu demonstrar que a suplementação com vitamina C estava associada a uma redução significativa da pressão sistólica e diastólica a curto prazo (tempo médio = 8 semanas) [A-9124].

Controlo glicémico

Em 2017, Ashor et al publicaram resultados de uma revisão sistemática e meta-análise de 22 ensaios controlados e randomizados incluindo 937 participantes, que avaliaram o efeito da administração da vitamina C na glicemia, HbA1c e insulina [A-10971]. De uma forma geral, a administração da vitamina C não alterou a glicemia, HcA1c ou concentração de insulina. Contudo, a análise de sub-grupos permitiu verificar que a vitamina C reduziu significativamente a glicemia em diabéticos tipo 2 e em intervenções com duração superior a 30 dias. Teve também maior efeito nos valores de insulina em jejum do que na insulina pós-prandial. A redução da glicemia foi mais evidente nos doentes diabéticos, indivíduos mais velhos e indivíduos cujo período de administração foi mais prolongado [A-10971].

Prevenção do cancro

Actualmente (Julho de 2020) a evidência disponível é inconsistente. Não há evidência sólida que os suplementos com vitamina C ofereçam qualquer benefício na prevenção do cancro [A-10976].

Em 2015, investigadores conduziram uma meta-análise de 7 ensaios controlados e randomizados envolvendo 62.619 participantes (31.326 receberam suplementos com vitamina C e 31.293 receberam placebo ou nenhum suplemento). Os dados analisados não revelaram nenhuma associação significativa entre os suplementos de vitamina C e o risco de cancro. Análise aos sub-grupos por dose de vitamina C administrada isoladamente ou em

combinação com outros suplementos, tempo de seguimento, qualidade metodológica, mortalidade por cancro, sexo, hábitos tabágicos, país e tipo de cancro também não revelaram qualquer eficácia dos suplementos com vitamina C a nível da prevenção do cancro [A-10985].

Tratamento do cancro

Van Gorkom et al evidenciaram que muitos doentes com cancro ou submetidos a quimioterapia intensa têm falta de vitamina C. A suplementação com vitamina C pode ser usada para melhorar a resposta imune em doente submetidos a quimioterapia porque estimula a produção e activação de células do sistema imunitário [A-10967]. O tratamento intravenoso com a vitamina C parece ser mais eficaz do que a administração oral. A administração de vitamina C em doentes a fazerem terapêutica para o cancro parece ser segura e praticamente isenta de efeitos adversos graves e raramente associada a efeitos adversos moderados, mesmo nos casos em que são administradas doses elevadas por via intravenosa. Contudo, uma meta-análise conduzida em 2019 não comprovou que haja um benefício clinicamente relevante, na maioria dos doentes com cancro, a nível da sobrevivência global, qualidade de vida e desempenho físico. Os investigadores classificaram a maioria dos estudos incluídos na meta-análise com baixa qualidade [A-10967].

Possíveis mecanismos de acção no tratamento do cancro

Quando administrada por via intravenosa em doses elevadas, a vitamina C parece ter o efeito citotóxico selectivo nas células cancerígenas porque a vitamina C em doses elevadas apoia a geração de radicais ascorbato e peróxido de hidrogénio no espaço extracelular, causando lesões oxidativas nas células cancerígenas. O efeito citotóxico da vitamina C intravenosa é selectivo porque as células cancerígenas, comparativamente com as células normais, têm níveis mais reduzidos de enzimas antioxidantes endógenas como a catalase, a superóxido dismutase e a glutathione peroxidase. A redução dos níveis destes antioxidantes conduz a danos celulares através da acumulação de radicais de peróxido de hidrogénio [A-10972].

Visser e Das (2018) também explicaram o papel pró-oxidante de altas doses de ascorbato intravenoso, através de produção de quantidades significativas de radicais de peróxido de hidrogénio que são selectivamente tóxicas para as células cancerígenas [A-10968].

Constipação

Em 2018, Ran et al conduziram uma meta-análise de 9 ensaios randomizados para verificar se a suplementação com vitamina C seria eficaz contra constipações. A administração de doses supra-terapêuticas na fase inicial da constipação reduziu a duração da mesma, o tempo de confinamento e aliviou os sintomas, incluindo a dor no peito, febre e arrepios. Estes investigadores concluíram que uma dose extra de vitamina C poderia ser benéfica em alguns doentes que se constipam, apesar de tomarem diariamente suplementos com vitamina C [10-959]. Numa revisão de 1997 foram analisados 21 estudos e verificou-se que doses elevadas de vitamina C têm um efeito ligeiro, embora significativo, na vulnerabilidade de grupos específicos em contraírem vírus associados às constipações, como por exemplo: crianças em idade escolar e estudantes universitário do sexo masculino [A-4957].

Uma revisão de Cochrane de 2001, de 30 ensaios randomizados e não randomizados, verificou um efeito terapêutico, embora geralmente modesto, com benefícios consistentes a nível dos sintomas de constipação, com alguma evidência de que doses mais elevadas de vitamina C teriam mais benefícios do que doses inferiores [A-6558].

Em 2002 num estudo controlado e randomizado, envolvendo 160 voluntários que tomaram diariamente 1000 mg de vitamina C ou placebo (entre Novembro e Fevereiro), o resultado foi uma menor incidência de constipações e uma menor duração e severidade dos sintomas no grupo suplementado. Os investigadores concluíram que as pessoas que tomaram o suplemento com vitamina C tinham menor probabilidade de apanhar uma constipação e recuperavam mais rapidamente se fossem infectadas [A-6800].

Um ensaio controlado e randomizado demonstrou que a administração de

um suplemento com uma dose elevada de 500 mg/dia tinha um efeito significativamente superior do que uma dose mais baixa de 50 mg/dia [A-7496].

Fumadores

A concentração plasmática de vitamina C nos fumadores é significativamente menor comparativamente com os não fumadores. Os resultados de estudos dinamarqueses mostraram que a concentração plasmática do ácido ascórbico pode ser utilizada como um biomarcador de stress oxidativo causado pelo fumo do tabaco [A-4039]; estes estudos sugerem fortemente que as baixas concentrações de ácido ascórbico devem-se exclusivamente ao fumo do tabaco [A-4310]. A poluição ambiental e o tabagismo passivo provocam tantos danos oxidativos quanto o tabagismo activo. A exposição ao fumo de tabaco numa sala com fumo, durante 30 minutos, resulta num declínio significativo dos níveis séricos de ascorbato, aumento da peroxidação lipídica e alterações oxidativas nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) [B-6802].

A suplementação com vitamina C reduz os biomarcadores de stress oxidativo em fumadores, quando comparados com o grupo placebo [A-6877] e reduz as lesões endoteliais causadas pelo tabaco [A-5679].

Função pulmonar

Um estudo epidemiológico demonstrou que as concentrações plasmáticas de ácido ascórbico estão associadas positivamente ao FEV1 (volume expiratório forçado no 1º segundo) e à capacidade vital forçada (FVC) [A-4013]. A suplementação com vitamina C (650 mg/dia), vitamina E (75 mg/dia) e beta-caroteno (15 mg/dia) demonstrou proteger ciclistas contra os efeitos nocivos agudos do ozono [A-5592]. No ensaio controlado com placebo em crianças com asma, a suplementação diária com 250 mg de vitamina C e 50 mg de vitamina E atenuou os efeitos adversos da exposição a elevados níveis de poluentes do ar [A-6900].

Alterações da visão relacionadas com a idade

Dada a sua elevada concentração no olho, a vitamina C é considerada uma

substância importante para a protecção ocular [A-5092]. Um sub-estudo do Nurses' Health Study nos Estados Unidos encontrou uma associação positiva entre a utilização da vitamina C a longo prazo (mais de 10 anos) e uma redução da incidência de alterações prematuras da opacidade da lente relacionada com a idade [A-4450]. Uma revisão de estudos epidemiológicos indica que a ingestão de doses elevadas de vitamina C, vitamina E e carotenóides pode proteger contra o desenvolvimento de cataratas e degeneração macular [A-5746]. Num ensaio controlado e duplamente cego, foi administrada diariamente uma associação de 750 mg de vitamina C, 600 mg de vitamina E e 18 mg de beta-caroteno, tendo ocorrido uma desaceleração na progressão de cataratas associadas com a idade após 3 anos de suplementação [A-6945].

Demência de Alzheimer

Um estudo americano, prospectivo e transversal, envolveu 4.740 idosos com o objectivo de avaliar a ingestão de vitaminas e a prevalência de demência. A associação de vitamina C e vitamina E, durante o período de 3 anos, revelou-se eficaz, tendo reduzido o risco de demência de Alzheimer em 78%. A dose diária típica foi de 3 a 400 UI de vitamina E e 500 mg de vitamina C [A-7048].

Vitamina C durante a gravidez

Estudos demonstram que um baixo nível de vitamina C na mãe resulta num aumento do stress oxidativo do feto, falhas a nível da implantação e risco de complicações incluindo pré-eclâmpsia. Durante a gravidez, o bebé depende totalmente do aporte adequado de vitamina C pela mãe. A vitamina C materna sofre um declínio gradual entre o primeiro e terceiro trimestres, situação que pode ser explicada pela acumulação de vitamina C na placenta. A maioria das autoridades recomenda um aumento do aporte alimentar de vitamina C entre 10 a 35 mg/dia para compensar as necessidades acrescidas na gravidez.

Pré-eclâmpsia

Num estudo controlado com placebo que incluiu 283 mulheres com risco de pré-eclâmpsia, foram administradas 400 UI de vitamina E e 1000 mg de

vitamina C diariamente, entre a 16ª e a 22ª semanas de gestação, tendo-se verificado uma redução substancial do risco de pré-eclâmpsia.

6.3 Investigação específica do produto

A relação entre o estado antioxidante no plasma e no líquido cefalorraquidiano não está devidamente elucidada. Num estudo finlandês, indivíduos saudáveis tomaram 500 – 1.000 mg de BioActivo Vitamina C por dia durante 4 semanas. Ocorreu um aumento dos níveis de vitamina C tanto no plasma como no líquido cefalorraquidiano [A-3139].

A administração de antioxidantes como o BioActivo Vitamina C, ácidos gordos essenciais e ubiquinona (coenzima Q10) no estudo dinamarquês ANICA melhorou visivelmente a qualidade de vida do doentes com cancro da mama [A-2408]. Devido à intervenção de várias substâncias no estudo ANICA, não foi possível quantificar a contribuição da vitamina C nas melhorias observadas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1 Referências específicas de produto

A-3139 Alho HE: The relation of plasma and CSF antioxidants: Meeting abstract: 1 (1994)
Abstract of a paper presented at the 77th Biennial Scientific Meeting of the International Society for Free Radical Research in Sydney, Australia, November 6-10, 1994. The relation between the levels of plasma and cerebrospinal fluid (CSF) antioxidants is not well understood. Compared to plasma normal CSF has a low total peroxyl radical trapping parameter (TRAP), uric acid, vitamin-E and ubiquinone (Q-10) but high ascorbic acid content. We studied the effects of oral supplementation of vitamin-C (ASC) and Q-10 on CSF and plasma TRAP and its component concentration in healthy subjects. ASC and Q-10 were administered 500-1000mg and 100-300mg for four weeks respectively. After two weeks of supplementation in plasma both ASC and Q-10 increased significantly (with high dose: ASC from 51 +/- 5 to 75 +/- 5.5 µM and Q-10 from 0.6 +/- 0.2 to 2.5 +/- 0.4 µM) while the TRAP value remained unchanged. In CSF only ASC increased (from 197 +/- 10 to 252 +/- 16 µM) but the Q-10 and TRAP remained unchanged. It is possible that while plasma ubiquinone is mainly bound to LDL it does not pass blood brain barrier and oral supplementation has no effects on human

CSF Q-10 content.

A-2408 Lockwood K; Moesgaard S; Hanioka T; Folkers K: Apparent Partial Remission of Breast Cancer in 'High Risk' Patients Supplemented with Nutritional Antioxidants, Essential Fatty Acids and Coenzyme Q10
Mol Aspects Med: 15s:s231-s240 (1994)
Thirty-two typical patients with breast cancer, aged 32-81 years and classified 'high risk' because if tumor spread to the lymph nodes in the axilla, were studied for 18 months following an Adjuvant Nutritional Intervention in Cancer protocol (ANICA protocol). The nutritional protocol was added to the surgical and therapeutic treatment of breast cancer, as required by regulations in Denmark. The added treatment was a combination of nutritional antioxidants (Vitamin C: 2850 mg, Vitamin E: 2500 iu, β-carotene 32.5 iu, selenium 387 µg plus secondary vitamins and minerals), essential fatty acids (1.2 g gamma linolenic acid and 3.5 g n-3 fatty acids) and Coenzyme Q10 (90 mg per day). (All nutritional preparations supplied by Pharma Nord, Denmark) The ANICA protocol is based on the concept of testing the synergistic effect of those categories of nutritional supplements, including vitamin Q10, previously having shown deficiency and/or therapeutic value as single elements in diverse forms of cancer, as cancer may be synergistically related to diverse biochemical dysfunctions and vitamin deficiencies. Biochemical markers, clinical condition, tumor spread, quality of life parameters and survival were followed during the trial. Compliance was excellent. The main observations were: (1) none of the patients died during the study period. (the expected number was four.) (2) none of the patients showed signs of further distant metastases. (3) quality of life was improved (no weight loss, reduced use of pain killers). (4) six patients showed apparent partial remission.

7.2 Referências seleccionadas

DMA Summary of Product Characteristics for Bio-C-Vitamin. Danish Medicines Agency.

A-1794 Bowry VW, Ingold KU, Stocker R: Vitamin E in human low-density lipoprotein. When and how this antioxidant becomes a pro-oxidant.; Biochem J 1992 288, no. Pt 2, pp. 341-4

A-1847 Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W et al.: Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations, J Natl Cancer Inst 1993 85, pp. 1483-1492

A-2365 Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, vanGilder PF et al.: Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial.; J Urol 1994 151, no. 1, pp. 21-6

A-2605 Jialal I, Fuller CJ: Oxidized LDL and antioxidants.; Clin Cardiol 1993 16, no. 4 Suppl, pp. 16-9

A-2763 Wandzilak TR, D'Andre SD, Davis PA, Williams HE: Effect of high dose vitamin C on urinary oxalate levels.; J Urol 1994 151,

no. 4, pp. 834-7

A-3038 Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, et al.: Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance; Proc Natl Acad Sci USA 1996 93 3704-3709

A-3117 Bendich A, Langseth L: The health effects of vitamin C supplementation: a review; J Am Coll Nutr 1995 14, no. 2, pp. 124-36

A-3336 Heitzel T, Just H, Münzel T: Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers; Circulation 1996 94, no. 1, pp. 6-9

A-3385 Duthie SJ, Ma A, Ross MA, Collins AR: Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes.; Cancer Res 1996 56, no. 6, pp. 1291-5

A-3521 King G, Beins M, Larkin J, Summers B et al.: Rate of excretion of vitamin C in human urine; Age 1994 17, pp. 87-92

A-4013 Ness AR, Khaw KT, Bingham S, Day NE: Vitamin C status and respiratory function; Eur J Clin Nutr 1996 50, no. 9, pp. 573-9

A-4039 Lykkesfeldt J, Loft S, Nielsen JB, Poulsen HE: Ascorbic acid and dehydroascorbic acid as biomarkers of oxidative stress caused by smoking; Am J Clin Nutr 1997 65, pp. 959-963

A-4084 Vallance P, Collier J, Bhagat K: Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? Lancet 1997 349, pp. 1391-92

A-4090 Herbaczynska-Cedro K, Kosiewicz-Wasek B, Cedro K, Wasek W et al.: Supplementation with vitamins C and E suppresses leukocyte oxygen free radical production in patients with myocardial i; Eur Heart J 1995 16, no. 8, pp. 1044-9

A-4245 Basu TK: Vitamin C-aspirin interactions.; Int J Vitam Nutr Res Suppl 1982 23, pp. 83-90

A-4310 Lykkesfeldt J, Prieme H, Loft S, Poulsen HE: Effect of smoking cessation on plasma ascorbic acid concentration.; BMJ 1996 313, no. 7049, pp. 91

A-4369 Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ: A prospective study of the intake of vitamins C and B6, and the risk of kidney stones in men.; J Urol 1996 155, no. 6, pp. 1847-51

A-4450 Jacques PF, Taylor A, Willett WC, Lohav M et al.: Long-term vitamin C supplement use and prevalence of early age-related lens opacities; Am J Clin Nutr 1997 66, pp. 911-916

A-4753 Eberlein-König B, Placzek M, Przybilla B: Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-alpha-tocopherol (vitamin E); Journal of the American Academy of Dermatology 1998 38, pp. 45-48

A-4777 Agus DB, Gambhir SS, Pardridge

- WM, Golde DW et al.:** Vitamin C crosses the blood-brain barrier in the oxidized form through the glucose transporters; *J Clin Invest* 1997 100, no. 11, pp. 2842-8
- A-4957 Hemila H:** Vitamin C intake and susceptibility to the common cold [see comments]; *British Journal of Nutrition* 1997 77, no. 1, pp. 59-72
- A-5019 Vita JA, Keaney JF Jr, Raby KE, Morrow JD et al.:** Low plasma ascorbic acid independently predicts the presence of an unstable coronary syndrome.; *Journal of the American College of Cardiology* 1998 31, no. 5, pp. 980-6
- A-5028 Hornig B, Arakawa N, Kohler C, Drexler H:** Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure.; *Circulation* 1998 97, no. 4, pp. 363-8
- A-5088 Simon JA, Hudes ES, Browner WS:** Serum ascorbic acid and cardiovascular disease prevalence in U.S. adults.; *Epidemiology* 1998 9, no. 3, pp. 316-21
- A-5092 Rose RC, Richer SP, Bode AM:** Ocular oxidants and antioxidant protection. [Review]; *Proc Soc Exp Biol Med* 1998 217, no. 4, pp. 397-407
- A-5094 Gerster H:** No contribution of ascorbic acid to renal calcium oxalate stones. [Review]; *Annals of Nutrition & Metabolism* 1997 41, no. 5, pp. 269-82
- A-5398 Gatto LM, Hallen GK, Brown AJ, Samman S:** Ascorbic acid induces a favorable lipoprotein profile in women. ; *Journal of the American College of Nutrition* 1996 15, no. 2, pp. 154-8
- A-5517 Cooke MS, Evans MD, Podmore ID, Herbert KE et al.:** Novel repair action of vitamin C upon in vivo oxidative DNA damage.; *FEBS Lett* 1998 439, no. 3, pp. 363-7
- A-5553 Ames BN:** Micronutrients prevent cancer and delay aging.; *Toxicol Lett* 1998 102-103, pp. 5-18
- A-5592 Grievink L, Zijlstra AG, Ke X, Brunekreef B:** Double-blind intervention trial on modulation of ozone effects on pulmonary function by antioxidant supplements.; *Am J Epidemiol* 1999 149, no. 4, pp. 306-14
- A-5603 Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ:** Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women.; *J Am Soc Nephrol* 1999 10, no. 4, pp. 840-5
- A-5626 Gokce N, Keaney JF Jr, Frei B, Holbrook M et al.:** Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease; *Circulation* 1999 99, no. 25, pp. 3234-40
- A-5679 Mays BW, Freischlag JA, Eginton MT, Cambria RA et al.:** Ascorbic acid prevents cigarette smoke injury to endothelium-dependent arterial relaxation.; *Journal of Surgical Research* 1999 84, no. 1, pp. 35-9
- A-5737 Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ et al.:** Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial ; *Lancet* 1999 354, no. 9181, pp. 810-6.
- A-5746 Jacques PF:** The potential preventive effects of vitamins for cataract and age-related macular degeneration.; *Int J Vitam Nutr Res* 1999 69, no. 3, pp. 198-205
- A-6062 Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA et al.:** Oral vitamin C and endothelial function in smokers: short-term improvement, but no sustained beneficial effect [; *J Am Coll Cardiol* 2000 35, no. 6, pp. 1616-21
- A-6086 Simon JA, Hudes ES:** Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination; *Arch Intern Med* 2000 160, no. 7, pp. 931-6
- A-6393 Kaufmann PA, Gnechchi-Ruscone T, di Terlizzi M, Camici PG et al.:** Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function.; *Circulation* 2000 102, no. 11, pp. 1233-38
- A-6553 Rossig L, Hoffmann J, Hugel B, Mallat Z et al.:** Vitamin C inhibits endothelial cell apoptosis in congestive heart failure.; *Circulation* 2001 104, no. 18, pp. 2182-7.
- A-6558 Douglas RM, Chalker EB, Treacy B:** Vitamin C for preventing and treating the common cold (Cochrane Review); *The Cochrane Library* (Oxford) 2001, no. 4
- A-6730 Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV et al.:** Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenop; *JAMA* 2002 288, no. 19, pp. 2432-40.
- A-6800 Van Straten M, Josling P:** Preventing the common cold with a vitamin C supplement: a double-blind, placebo-controlled survey.; *Adv Ther* 2002 19, no. 3, pp. 151-9.
- B-6802 Young VR, Garza C, Krinsky N, Munro IC et al.:** Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, Selenium and carotenoids; *Institute of Medicine* 2000, pp. 1-506
- A-6830 Salonen RM, Nyyssonen K, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E et al.:** Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementat; *Circulation* 2003 107, no. 7, pp. 947-53.
- A-6854 Hertz Jensen NHP:** Færre smerter ved slidgigt i hofte- eller knæled under behandling med calciumascorbat; *Ugeskr Læger* 2003 165, no. 25, pp. 2563-2566
- A-6876 Fang JC, Kinlay S, Beltrame J, Hikiti H:** Effects of Vitamins C and E on progression of transplant-associated atherosclerosis: a randomised trial.; *Lancet* 2002 359, no. 9312, pp. 1108-13
- A-6877 Dietrich M, Block G, Benowitz NL, Morrow JD et al.:** Vitamin C supplementation decreases oxidative stress biomarker f2-isoprostanes in plasma of nonsmokers exposed to; *Nutr Cancer* 2003 45, no. 2, pp. 176-84.
- A-6900 Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M, Tellez-Rojo MM et al.:** Antioxidant supplementation and lung functions among children with asthma exposed to high levels of air pollutant; *Am J Respir Crit Care Med* 2002 166, no. 5, pp. 703-9.
- A-6945 Chylack LT Jr, Brown NP, Bron A, Hurst M et al.:** The Roche European American Cataract Trial (REACT): a randomized clinical trial to investigate the efficacy of an ; *Ophthalmic Epidemiol* 2002 9, no. 1, pp. 49-80.
- A-7010 Rezaian GR, Taheri M, Mozaffari BE, Mosleh AA et al.:** The salutary effects of antioxidant vitamins on the plasma lipids of healthy middle aged-to-elderly individuals: a rand; *J Med Liban* 2002 50, no. 1-2, pp. 10-3.
- A-7026 Woollard KJ, Loryman CJ, Meredith E, Bevan R et al.:** Effects of oral vitamin C on monocyte: endothelial cell adhesion in healthy subjects.; *Biochem Biophys Res Commun* 2002 294, no. 5, pp. 1161-8.
- A-7027 Schindler TH, Lewandowski E, Olschewski M, Hasler K et al.:** Wirkung von Vitamin C auf die Thrombozytenaggregation bei Rauchern und Nichtrauchern.; *Med Klin (Munich)* 2002 97, no. 5, pp. 263-9.
- A-7028 Padayatty SJ, Levine M:** New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C.; *CMAJ* 2001 164, no. 3, pp. 353-5.
- A-7029 Schindler TH, Nitzsche EU, Munzel T, Olschewski M et al.:** Coronary vasoregulation in patients with various risk factors in response to cold pressor testing: contrasting myo; *J Am Coll Cardiol* 2003 42, no. 5, pp. 814-22.
- A-7048 Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV et al.:** Reduced Risk of Alzheimer Disease in Users of Antioxidant Vitamin Supplements; *Arch Neurol* 2004 61, no. 1, pp. 82-88.
- A-7370 Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T et al.:** Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes.; *Am J Clin Nutr* 2005 81, no. 4, pp. 736-45.
- A-7496 Sasazuki S, Sasaki S, Tsubono Y, Okubo S, et al.:** Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial.; *Eur J Clin Nutr* 2005
- A-7628 Moller P, Viscovich M, Lykkesfeldt J, Loft S, et al.:** Vitamin C supplementation decreases oxidative DNA damage in mononuclear blood cells of smokers.; *Eur J Nutr.* 2004 43 267-74
- A-9124 Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, Miller ER:** Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials; *Am J Clin Nutr* 2012
- A-9637 Padayatty SJ, Levine M:** New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C (Commentary); *CMAJ* 2001 164 353-5
- A-10959 Ran L, Zhao W, Wang J, Wang H:**

Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis Nine Randomized Controlled Trials.; *Biomed Res Int* 2018 2018 1837634

A-10960 Carr AC: Vitamin C administration in the critically ill: a summary of recent meta-analyses.; *Crit Care* 2019 23 265

A-10961 Li J: Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis.; *Crit Care* 2018 22 258

A-10962 Abdullah M, Jamil RT, Attia FN: Vitamin C (Ascorbic Acid); *StatPearls* 2020 1-4

A-10963 Hill A, Clasen KC, Wendt S, Majoros AG: Effects of Vitamin C on Organ Function in Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-analysis.; *Nutrients* 2019 11

A-10964 Al-Khudairy L, Flowers N, Wheelhouse R, Ghannam O: Vitamin C supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease.; *Cochrane Database Syst Rev* 2017 CD011114

A-10965 Ruiz-Leon AM, Lapuente M, Estruch R, Casas R: Clinical Advances in Immunonutrition and Atherosclerosis: A Review.; *Front Immunol* 2019 10 837

A-10966 Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P: The Pharmacokinetics of Vitamin C.; *Nutrients* 2019 11 10 E2412

A-10967 van Gorkom GNY, Lookermans EL, Van Elssen CHMJ, Bos GMJ: The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review.; *Nutrients* 2019 11 E977

A-10968 Vissers MCM, Das AB: Potential Mechanisms of Action for Vitamin C in Cancer: Reviewing the Evidence.; *Front Physiol* 2018 809

A-10969 Hemila H: Vitamin C and Infections.; *Nutrients* 2017

A-10970 Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M: Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis.; *Atherosclerosis* 2014 235 9- 20

A-10971 Ashor AW, Werner AD, Lara J, Willis ND: Effects of vitamin C supplementation on glycaemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.; *Eur J Clin Nutr* 2017 71 12 1371-1380

A-10972 Mastrangelo D, Massai L, Fioritoni G, Lo Coco F: Vitamin C Against Cancer; *INTECH* 2017 63-97

A-10973 Carr AC: Vitamin C Symposium 2019-"Vitamin C for Cancer and Infection: From Bench to Bedside"; *MDPI Proceedings* 2019 1-12

A-10976 National Institutes of Health, NIH Office of Dietary Supplements: Vitamin C: Fact Sheet for Health Professionals.; *National Institutes of Health* 2020 1-30

A-10979 Figueroa-Mendez R, Rivas-Arancib-

ia S: Vitamin C in Health and Disease: Its Role in the Metabolism of Cells and Redox State in the Brain.; *Front Physiol* 2015 397

A-10980 Harrison FE, May JM: Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2.; *Free Radic Biol Med* 2009 46 719-30

A-10981 Lee JK, Jung SH, Lee SE, Han JH: Alleviation of ascorbic acid-induced gastric high acidity by calcium ascorbate in vitro and in vivo.; *Korean J Physiol Pharmacol* 2018 22 35- 42

A-10982 Linus Pauling Institute: The Bio-availability of Different Forms of Vitamin C (Ascorbic Acid); *Oregon State University. Micronutrient Information Center.* 2016

A-10985 Lee B, Oh SW, Myung SK: Efficacy of Vitamin C Supplements in Prevention of Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.; *Korean J Fam Med* 2015 36 278-85

BIOACTIVO VITAMINA D e VITAMINA D FORTE

1. NOME DO PRODUTO

BioActivo Vitamina D
BioActivo Vitamina D Forte

2. COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de BioActivo Vitamina D contém:

- 38 µg vitamina D3 (colecalfiferol) correspondendo a 1520 UI

Cada cápsula de BioActivo Vitamina D Forte contém:

- 75 µg de vitamina D3 (colecalfiferol) correspondendo a 3000 UI

3. APRESENTAÇÃO

80 cápsulas de gelatina mole.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Áreas de investigação

- Normalizar os níveis plasmáticos de vitamina D
- Osteomalacia;
- Raquitismo;
- Osteoporose;
- Sarcopenia e risco de quedas;
- Diabetes;
- Doenças autoimunes;
- Cancro

(para mais informação ver a secção 6.2)

4.1.1 Alegações de acordo com o parecer da European Food Safety Authority (EFSA)

- Função normal do sistema imunitário e resposta inflamatória
- Manutenção da função muscular normal



- Manutenção da função cardiovascular normal

4.2 Recomendação

Tomar 1 cápsula por dia.

Em caso de deficiência acentuada tomar 1 cápsula por dia do BioActivo Vitamina D Forte.

4.3 Contra-indicações

Hipercalcemia e hipervitaminose D [B-5752].

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doença renal ou hepática: O colecalfiferol (vitamina D3) não é eficaz em doentes com insuficiência renal ou hepática. O fígado está envolvido na metabolização do colecalfiferol a calcidiol, a forma sob a qual é armazenado, e o rim está envolvido na conversão final na forma ativa, o calcitriol. Por este motivo, doentes com

insuficiência renal ou hepática requerem um tratamento com calcitriol e não colecalfiferol [A-7483].

4.5 Interações

Glucocorticóides (ex: cortisol e prednisolona): inibem a absorção do cálcio dependente da vitamina D. Doentes a fazerem tratamento com glucocorticóides pode necessitar de doses superiores de vitamina D para manterem os níveis séricos de 25(OH)D de forma a reduzir o risco de osteoporose [B-5752].

Antiepilépticos (ex: fenitoína e fenobarbital): podem alterar o metabolismo e o tempo de semi-vida da vitamina D. Os doentes em terapêutica crónica com antiepilépticos podem ter um aumento das necessidades de vitamina D [B-5752].

Situações que conduzem a hipovitaminose D: terapêutica com anticonvulsivantes, diálise renal, síndrome nefrótica, hipertensão arterial, diabetes mellitus, elevadas concentrações de hormonas da paratiróide e fosfatase alcalina, baixas concentrações séricas de cálcio ionizado, albumina e baixo aporte de vitamina D, baixa exposição à luz ultravioleta e inverno [A-4968].

4.6 Gravidez e aleitamento

Mulheres grávidas e em período de aleitamento podem tomar BioActivo Vitamina D e Vitamina D Forte.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se espera que BioActivo Vitamina D ou Vitamina D Forte afetem a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Na dose recomendada, não se verificam efeitos indesejáveis.

4.9 Segurança

Não foram identificados efeitos tóxicos evidentes.

Um estudo demonstrou que a administração de doses superiores a 10.000 UI/dia (250 µg/dia) durante 20 semanas, não resultou em qualquer sinal de hipercalcémia ou hipercalcúria e não elevaram os valores médios de 25(OH) D acima de 220 nmol/L [A-8263].

Numa avaliação do risco de 2007 um grupo de investigadores recomendou que fosse estabelecido o limite máximo de ingestão tolerável (UL) de 250 µg/dia, para a população saudável em geral [A-7727].

Crianças com menos de 12 anos apenas devem utilizar este produto após aconselhamento médico.

4.10 Sugestão de associação

BioActivo Magnésio: O magnésio desempenha um papel importante na mineralização óssea e previne a osteoporose [A-8260].

5. INFORMAÇÃO FARMACOLÓGICA

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A principal função biológica da vitami-

na D nos humanos é a manutenção das concentrações séricas do cálcio e fósforo dentro de intervalos normais, uma vez que promove a eficácia da absorção intestinal destes minerais a partir da dieta [B-5752]. Num estado de deficiência em vitamina D, tipicamente o intestino absorve 10-15% do cálcio. Numa situação normal a absorção típica a partir da dieta é 30%; nos períodos de crescimento e gravidez ou aleitamento, devido a um aumento da necessidade de cálcio, a absorção pode atingir os 60-80% [A-7481].

A vitamina D tem outras funções no organismo, por exemplo a nível do sistema imunitário, a nível da função muscular e/ou neuromuscular, bem como no controlo da proliferação e diferenciação celular (com implicações a nível da oncogénese). Vários estudos indicam que a vitamina D reduz o risco de diversas doenças [A-7682, A-8258, A-8256] (ver também a secção 6.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Designa-se vitamina D a um conjunto de vitaminas de estrutura secoesteróides.

A vitamina D nutricional é lipossolúvel e as formas mais conhecidas são a vitamina D2 (ergocalciferol) de origem vegetal, e vitamina D3 (colecalciferol) produzida na pele. Estas duas formas são geralmente consideradas equivalentes nos humanos, no entanto, Armas et al. sugerem que a vitamina D2 tem uma potência de menos de um terço do que a vitamina D3 [A-8267]. Além disso, a vitamina D3 é mais eficazmente absorvida a nível intestinal [A-8265].

Quando ingerida a vitamina D é incorporada em quilomícrons e absorvida através do sistema linfático. Estima-se que aproximadamente 80% da vitamina D entra no organismo através deste mecanismo. A vitamina D é predominantemente absorvida no intestino e excretada através da biliar. O colecalciferol (vitamina D3) também é formado a nível cutâneo, a partir do colesterol, por exposição aos raios UVB.

Após ser por absorvido ou sintetizado na epiderme, o colecalciferol é sujeito a hidroxilação, primeiro no fígado (posição 25) e depois no rim (posição 1):

- Da hidroxilação hepática resulta o 25-hidroxicalciferol 25(OH)D, a forma predominante na circulação sanguínea;
- Da hidroxilação renal resulta o 1,25-dihidroxicalciferol 1,25(OH)2D, ou calcitriol, a forma mais ativa.

Os níveis circulatórios de 25(OH)D são um bom indicador dos efeitos cumulativos da exposição à luz solar e aporte dietético de vitamina D. A semi-vida da 25(OH)D na circulação é aproximadamente 10 dias a 3 semanas [B-5752].

6. INFORMAÇÃO SOBRE O PRODUTO

6.1 Informação geral

A deficiência em vitamina D é um problema de saúde importante, no entanto, subestimado. Causa não só raquitismo nas crianças, osteomalacia e osteoporose nos adultos, mas também pode ter efeitos a longo prazo a nível de hipertensão, esclerose múltipla, cancro do cólon, próstata, mama e ovário, e resistência à insulina [A-8190, A-8262].

Alguns grupos parecem ter necessidades especiais de vitamina D. Nestes grupos encontram-se as crianças, pessoas com idade superior a 60 anos, imigrantes de pele escura, pessoas que não estão expostas ao sol, residentes em lares, doentes hospitalizados, pessoas com distúrbios de mal absorção como insuficiência hepática grave, doença de Chron, doença de Whipple, doença celíaca e doentes que tomem medicação (ver 4.5) [B-5752, A-4968].

Doentes com deficiência em vitamina D são muitas vezes mal diagnosticados com fibromialgia e síndrome da fadiga crónica ou miosite. Estima-se que entre 40-60% dos doentes com fibromialgia têm uma componente de deficiência em vitamina D e osteomalacia [A-7682].

Aporte recomendado

A osteomalacia, termo aplicado a doenças resultantes da inadequada mineralização dos ossos, é comum

com níveis plasmáticos inferiores a 20 nmol/L.

Para atingir níveis plasmáticos normais, considerando 80 nmol/L como referência, será necessário um aporte de 100 µg/dia (4.000 UI/dia).

Uma cápsula de BioActivo Vitamina D Forte contém 76% da dose necessária para normalizar os níveis plasmáticos de 25(OH)D em pessoas com osteomalacia. [A-8256, A8257].

Deficiência em vitamina D

A deficiência em vitamina D tornou-se epidémica na população dos Estados Unidos e Europa [A-7682]. Nos Estados Unidos, Canadá e outros países industrializados, vários alimentos são enriquecidos com vitamina D [Calvo 2004, A-7482].

Num estudo Europeu com mais de 8500 mulheres pós-menopáusicas, verificou-se uma prevalência de níveis inadequados de 25(OH)D de 80% para níveis abaixo de 80 nmol/L e 32% abaixo do limite 50 nmol/L [A-8216]. Também foi observada uma elevada prevalência de défice de 25(OH)D em adultos Britânicos com 45 anos. Aqui verificou-se que as concentrações plasmáticas de 25(OH)D estavam abaixo de 75 nmol/L em 87% dos participantes, durante o inverno, e em 60% dos participantes, durante o verão. As concentrações eram significativamente superiores nos participantes que consumiam suplementos com vitamina D ou óleos de peixe [A-7765].

Holick et al. observou que 30%, 42% e 84% das pessoas brancas, hispânicas e negras respectivamente, com idade superior a 65 anos, tinham concentrações de 25(OH)D abaixo de 50 nmol/L no final do verão em Boston [A-7481].

Na Dinamarca, mais de 90% da população revela um consumo de vitamina D abaixo das recomendações Nórdicas [B-7388, A-7355]. O aporte médio é 2-3,5 µg/dia [A-7355, B-7388]. Durante os meses de Fevereiro e Março as concentrações plasmáticas de 26(OH)D foram abaixo de 50 nmol/L em 93% das meninas Dinamarquesas com 12 anos de idade (n=59) e 55% nas mulheres com 71 anos (n=53). As concentrações foram abaixo das 25 nmol/L em 51% das meninas e 17% das mulheres [A-8261].

Em Portugal, a prevalência de valores inadequados de vitamina D não é conhecida. No entanto, os estudos acima referenciados demonstraram que em nenhuma região do mundo, incluindo nos países europeus, foram atingidos valores médios de vitamina D (> 30 ng/ml), sugerindo que, além da latitude, outros fatores podem influenciar os níveis desta vitamina: como a duração da exposição solar, o vestuário, o tipo de pele e a sua pigmentação. Desta forma, não é de esperar que a realidade portuguesa difira da encontrada nos vários países europeus.

Lucas R. et al. avaliaram os valores de ingestão de cálcio e de vitamina D numa amostra constituída por 1456 mulheres adultas, não especificamente sofrendo de osteoporose (idades compreendidas entre os 18 e os 92 anos; média + desvio-padrão de 52,5 ± 14,9 anos), e representativa da população feminina residente na cidade do Porto. Neste estudo foi observado uma ingestão de cálcio inferior à recomendada em 58,1% das mulheres com idades superiores a 70 anos; para a vitamina D a proporção de mulheres com aporte insuficiente foi bastante maior variando entre 70,5% na população com idade inferior a 30 anos e 96% na população com idade entre os 60 e 69 anos. [Declaração Portuguesa da Vitamina D, 2006].

Vitamina D a partir dos alimentos, suplementos ou sol?

São poucos os alimentos que constituem fontes alimentares de vitamina D. Óleos de peixe, óleo de fígado de bacalhau e gema de ovo, são ricos em vitamina D [A-7682].

Para a maioria das pessoas, mais de 90% da vitamina D é obtida por exposição à luz solar [A-7682]. 10 a 15 minutos de exposição total do corpo ao pico do sol no verão, origina e liberta para a circulação até 20.000 UI de vitamina D3 [A-7380]. A produção de vitamina D3 numa cama de solário equivale a 1 hora de exposição solar durante o verão [A-8264].

Durante o inverno a produção de vitamina D pela pele é muito baixa ou quase nula, dependendo da latitude [A-7380]. Além disso, a síntese de vitamina D é reduzida de manhã cedo e ao fim da tarde, bem como na

presença de tempo encoberto e de ar poluído [A-8264].

O uso de protetores solares diminui consideravelmente a produção cutânea de vitamina D, sendo reduzida em cerca de 92% para um SPF (Fator Proteção Solar) de 8 [A-8264] e 95% para um SPF de 15.

Adultos de raça negra podem necessitar de uma exposição solar de pelo menos cinco a dez vezes superior a pessoas de pele branca, para a síntese dos mesmos níveis de vitamina D [A-7380].

Pessoas com 70 anos produzem apenas 25% da quantidade de vitamina D que uma pessoa de 20 anos produz, quando expostas à mesma luz solar. Contudo, a absorção intestinal não sofre redução com a idade [A-8268].

Especialistas da American Academy of Dermatology Association argumentam que é altamente irresponsável recomendar um aumento da exposição solar devido ao risco de cancro da pele e fotoenvelhecimento, quando os níveis de vitamina D podem atingir-se de forma segura através de suplementos alimentares [A-7387].

6.2 Investigação

Raquitismo e osteomalacia

As doenças classicamente reconhecidas como resultado da deficiência em vitamina D são o raquitismo (nas crianças) e a osteomalacia (nos adultos). Concentrações séricas de 25(OH)D < 20 nmol/L estão associadas a raquitismo/osteomalacia clínica. Parfitt et al. determinaram que os valores de referência do nutriente (VRN) actualmente estabelecidos os adultos 5 µg (200 UI), é suficiente apenas para prevenir a osteomalacia, mas insuficiente para proteger contra osteopatia por hipovitaminose D [A-8256]. Estudos indicam que tanto a vitamina D como o cálcio podem reduzir o risco de raquitismo [A-8259].

Osteoporose

A deficiência em vitamina D é o principal fator de risco na perda de massa óssea e fracturas [A-4968], pelo que um aumento da ingestão de vitamina D poderá ter um maior efeito a nível da osteoporose do que outras abordagens [A-4750].

Um relatório da National Osteoporosis Foundation dos Estados Unidos indicou que 20% das mulheres brancas com mais de 50 anos têm osteoporose e 52% têm baixa densidade óssea [A-7443].

A maioria dos estudos com vitamina D utilizam a associação com o cálcio [A-7444, A-6931] e os estudos que associam a vitamina K também demonstram efeitos positivos [A-6390]. Um estudo demonstrou que uma dose de vitamina D de 15.000 UI/semana reduziu a perda de densidade cortical em mulheres idosas e outro estudo demonstrou que 400 UI/dia, durante 2 anos, preveniu a perda de osso no colo femoral em mulheres. Um terceiro estudo não verificou efeito nas fracturas da anca mas outro estudo, em que durante 5 anos foram administradas doses de 10.000 UI 4 vezes por ano, indicou uma redução da incidência de fracturas em mais de 2000 homens e mulheres [A-7444].

Uma meta-análise que avaliou o efeito da vitamina D na densidade óssea e nas fracturas em mulheres pós-menopáusicas, incluiu 25 ensaios aleatórios e controlados. A vitamina D reduziu significativamente as fracturas vertebrais em 37% e demonstrou uma tendência de redução (-27%) nas incidência de fracturas não-vertebrais [A-7549].

Uma meta-análise de 2004 mostrou que uma dose diária de 700-800 UI reduz o risco relativo de fractura da anca em 26% e qualquer fractura não-vertebral em 23%. Não se verificou um benefício significativo com a dose 400 UI/dia [A-7548].

Uma análise Cochrane de 2005 não conseguiu confirmar os dois estudos mencionados anteriormente e concluiu que "...idosos fragilizados confinados a instituições podem ter menos fractura da anca e outras não-vertebrais se tomarem suplementos com vitamina D e cálcio. A eficácia da vitamina D na prevenção das fracturas não é clara...".

Os dados indicam uma administração de 700-800 UI de vitamina D juntamente com 1000 mg de cálcio, para redução do risco de fracturas [A-7526].

Dawson-Hughes et al. (2004) afirma que os dados disponíveis de estudos acerca de fracturas, indicam que doses

de vitamina D a partir de 700 UI/dia reduzem a taxa de fracturas enquanto doses de 400 UI/dia não foram eficazes [A-7443]. Posteriormente, outro estudo verificou que em 5.300 idosos, com história prévia de traumatismo, que tomaram regularmente suplemento com cálcio (1000 mg/dia) e vitamina D (800 UI/dia), durante 24-62 meses, não se verificou efeito positivo ao nível da redução de fracturas comparativamente com os seus pares [A-7418].

Num estudo longitudinal de 2006, avaliou a relação da gravidez tardia com a baixa mineralização óssea nas crianças, aos 9 anos de idade e concluiu que a administração de um suplemento com vitamina D às grávidas, principalmente durante o inverno, poderia conduzir à redução a longo prazo do risco de fractura no seu filho [A-8254].

Função muscular e quedas

Uma meta-análise do JAMA concluiu que a administração de suplementos de vitamina D reduz em mais de 20% o risco de quedas em idosos em ambatório ou institucionalizados saudáveis [A-8266].

Numa revisão Janssen et al. afirmaram que "...suplementos com vitamina D em idosos com deficiência, aumentou a força muscular, distância máxima da marcha e capacidade funcional, resultando numa redução das quedas e fracturas não-vertebrais...". Nesta revisão não se verificou efeito de prevenção em pessoas idosas saudáveis [A-7373].

A deficiência em vitamina D está associada a fraqueza muscular. Está também associada a quedas e fracturas em pessoas idosas, que não se explicam por baixa densidade óssea. São necessário suplementos diários com pelo menos 800 UI de vitamina D para um efeito ao nível da redução de quedas [A-7483].

Glerup et al. mostraram que 88% das mulheres árabes dinamarquesas com fraqueza e dor muscular, têm deficiência em vitamina D. Mais de 90%, numa amostra de 150 crianças e adultos (entre os 10 e 65 anos), de um hospital no Minnesota, que apresentavam sintomas não específicos de

dores musculares e ósseas, tinham deficiência em vitamina D [A-7682].

Cancro

Surtem cada vez mais evidências acerca dos efeitos anticancerígenos da vitamina D. Embora a luz solar esteja associada positivamente com o cancro da pele, muitos estudos sugerem que a luz solar e a vitamina D podem proteger contra vários tipos comuns de cancro como o da próstata, mama e cólon [A-7527, A-8262].

Uma meta-análise de 2004 concluiu "...há uma forte evidência, que surge de diferentes linhas de investigação, suportando a hipótese de que a vitamina D pode prevenir o cancro colo-rectal..." [A-7527]. Níveis séricos de 25(OH)D estão inversamente relacionados com a mortalidade por cancro colo-rectal, contudo não se encontrou nenhuma ligação com a mortalidade total por cancro [A-8010].

Um estudo duplamente cego realizado por Lappe et al. (2007) indica que uma melhoria dos níveis de vitamina D resulta numa redução de todos os tipos de cancro em mulheres pós-menopáusicas, num seguimento de 4 anos. A suplementação diária com 1000 UI de vitamina D + 1400 mg de cálcio, bem como as concentrações de 25(OH)D foram indicadores significativos e independentes do risco de cancro [A-8210].

Contudo, outro estudo duplamente cego com a duração de 7 anos, não encontrou nenhum efeito no risco de cancro colo-rectal, com a administração diária de suplemento com 400 UI de vitamina D e 1000 mg de cálcio [A-7577].

Outros efeitos

Alguns estudos intervencionais demonstraram que a suplementação com vitamina D tinha a capacidade de reduzir a pressão arterial em doentes hipertensos [A-6445] e melhorar a glicemia em diabéticos, reduzir drasticamente o risco de diabetes tipo 1 [A-6575, A-7377] e melhorar os sintomas de artrite reumatóide e esclerose múltipla [A-7631]. Num estudo de intervenção de 3 anos, com 181 mulheres pós-menopáusicas, a vitamina D teve um efeito benéfico a nível das propriedades elásticas nas paredes arteriais,

quando administrada juntamente com a vitamina K1 [A-7125]. Como a vitamina D é necessária para a homeostase do cálcio, pode desenvolver-se hiperparatireoidismo secundário em doentes com deficiência em vitamina D [A-4968].

Dados epidemiológicos indicam baixos níveis de vitamina D em doentes com tuberculose, doenças inflamatórias intestinais, doenças infecciosas, doenças da pele [A-7389, A-7356, A-7374], artrite reumatóide, esclerose múltipla [A-7637, A-8262], SPM [A-7427], hipertensão, doença cardiovascular [A-8291, A-8297] e asma [A-8014].

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1 Referências específicas de produto

A-9537 Baumann A: Effect of vitamin D supplements on vitamin D status and muscle strength among well trained students; Abstract, 2013.

A-9957 Grung B: Linking vitamin D status, executive functioning and self-perceived mental health in adolescents; *Scand J Psychol* 2017; 58(2); 123-130.

7.2 Referências seleccionadas

A-4750 Utiger RD: The need for more vitamin D; *New Engl J Med* 1998; 338: 828-29.

A-4968 Thomas MK et al.: Hypovitaminosis D in medical inpatients; *New Engl J Med* 1998; 338: 777-83.

B-5752 Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride; National Academy Press, Washinton D.C. 1997: 1-432

A-6390 Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S: Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis; *J Orthop Sci* 2000; 5: 546-51.

A-6445 Pfeifer M et al.: Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women; *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633-37.

A-6575 Hypponen E et al.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study; *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.

A-6931 Grados F et al.: Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency; *Joint Bone Spine* 2003; 70: 203-208.

A-6938 Weber P: Vitamin K and bone health; *Nutrition* 2001; 17: 880-87.

A-7100 Braam LA et al.: Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age; *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 21-26.

A-7125 Braam LA et al.: Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women; *Thromb Haemost* 2004; 91: 373-80.

A-7355 Mosekilde L et al.: D-vitaminstatus i den danske befolkning bør forbedres; *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 895-97.

A-7356 Mosekilde L, Moosgaard B, Jensen JE, Nielsen LR: Nonskeletale effekter relateret til D- vitaminmangel; *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 887-91.

A-7373 Janssen HCJP, Samson MM, Verhaar HJJ: Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people; *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 611-15.

A-7374 Hartman TJ et al.: The association of calcium and vitamin D with risk of colorectal adenomas; *J Nutr* 2005; 135: 252-59.

A-7375 Hanley DA, Davison KS: Vitamin D insufficiency in North America; *J Nutr* 2005; 135: 332-37.

A-7377 Harris SS: Vitamin D in type 1 diabetes prevention; *J Nutr* 2005; 135: 323-25.

A-7378 Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN: Vitamin D intake: a global perspective of current status.; *J Nutr* 2005 135 310-6.

A-7379 Whiting SJ, Calvo MS: Dietary recommendations for vitamin D: a critical need for functional end points to establish an estimated average requirement; *J Nutr* 2005; 135: 304-09.

A-7380 Hollis BW: Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: Implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D; *J Nutr* 2005; 135: 317-22.

A-7387 Lim HW et al.: Sunlight, tanning booths, and vitamin D; *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 868-76.

B-7388 Lyhne N et al. Danskernes kostvaner 2000-2002, 1. Udg, 1 oplag, Danmarks Fødevareforskning 2005, pp. 1-165.

A-7389 Zittermann A: Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?; *Br J Nutr* 2003; 89: 552-72.

B-7394 Becker et al.: Nordic Nutrition Recommendations 2004; 4th edition, Nord 2004: 13, Nordic Council of Ministers, Copenhagen 2004, pp. 1-436.

A-7418 Grant AM et al.: Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (randomised evaluation of calcium or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial; *Lancet* 2005; 365: 1621-28.

A-7427 Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR et al.: Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome.; *Arch Intern Med* 2005 165, no. 11, pp. 1246- 52.

A-7443 Dawson-Hughes B: Racial/ethnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women; *Am J Clin Nutr* 2004; 80 Suppl: 1763S-66S.

A-7444 Weaver CM, Fleet JC: Vitamin D requirements: current and future; *Am J Clin Nutr* 2004; 80 Suppl: 1735S-39S.

A-7481 Holick MF: Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis; *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-71.

A-7482 Mosekilde L, Nielsen LR, Larsen ER, Moosgaard B, Heickendorff L: Vitamin D-mangel – definition og prævalens i Danmark; *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 29-33

A-7483 Venning G: Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people; *BMJ* 2005; 330: 524-26.

A-7526 Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL: Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Review); *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: Cd000227.pub 2.

A-7527 Grant WB, Garland CF: A critical review of studies on vitamin D in relation to colorectal cancer; *Nutr Cancer* 2004; 48: 115-23.

A-7548 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Fracture prevention with vitamin D supplementation – A meta-analysis of randomized controlled trials; *JAMA* 2005; 293: 2257-64.

A-7549 Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. (2002). VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Rev.* 23: 560-569.

A-7577 Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer.; *N Engl J Med.* 2006 354, no. 7, pp. 684-96.

A-7631 Brown SJ: The role of vitamin D in multiple sclerosis.; *Ann Pharmacother.* 2006 40, no. 6, pp. 1158-61.

A-7637 Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis.; *JAMA.* 2006 296, no. 23, pp. 2832-8.

A-7682 Holick MF: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease; *Am J Clin Nutr* 2004; 80 Suppl: 1678S-88S.

- A-7727 Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R:** Risk assessment for vitamin D; *Am J Clin Nutr*. 2007 85, no. 1, pp. 6-18.
- A-7765 Hypponen E, Power C:** Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors; *Am J Clin Nutr*. 2007 85, no. 3, pp. 860-8.
- A-7931 Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D et al.:** Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis; *Arthritis Rheum*. 2007 56, no. 7, pp. 2143-9.
- A-8010 Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI:** Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States; *J Natl Cancer Inst*. 2007 99, no. 21, pp. 1594-602.
- A-8014 Litonjua AA, Weiss ST:** Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic?; *J Allergy Clin Immunol*. 2007 120, no. 5, pp. 1031-5. Ep
- A-8190 Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T et al.:** Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes; *Am J Clin Nutr*. 2006 84, no. 1, pp. 18-28.
- A-8210 Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR et al.:** Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial; *Am J Clin Nutr*. 2007 85, no. 6, pp. 1586-91.
- A-8216 Bruyere O, Malaise O, Neuprez A, Collette J et al.:** Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women; *Curr Med Res Opin*. 2007 23, no. 8, pp. 1939-44.
- A-8250 Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L:** Plasma 1,25(OH)₂D levels decrease in postmenopausal women with hypovitaminosis D; *Eur J Endocrinol*. 2008 158, no. 4, pp. 571-6.
- A-8254 Javaid MK et al.:** Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study; *The Lancet* 2006; 367: 36-43.
- A-8256 Heaney RP:** Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency; *Am J Clin Nutr* 2004; 80 Suppl: 1706S-09S.
- A-8257 Hollis BW, Wagner CL:** Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant; *Am J Clin Nutr* 2004; 80 Suppl: 1752S-58S.
- A-8258 DeLuca HF:** Overview of general physiologic features and function of vitamin D; *Am J Clin Nutr*. 2004; 80 Suppl: 1689S-96S.
- A-8259 Pettifor JM:** Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both; *Am J Clin Nutr* 2004; 80 Suppl: 1725S-29S.
- A-8260 Rude RK, Gruber HE:** Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations; *J Nutr Biochem* 2004; 15: 710-16.
- A-8261 Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT, Brot C et al.:** Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status; *Eur J Clin Nutr*. 2005 59, no. 4, pp. 533-41.
- A-8262 Mullin GE, Dobs A:** Vitamin D and its role in cancer and immunity: a prescription for sunlight; *Nutr Clin Pract*. 2007 22, no. 3, pp. 305-22.
- A-8263 Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF et al.:** Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol; *Am J Clin Nutr*. 2003 77, no. 1, pp. 204-10.
- A-8264 Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E:** Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story; *J Bone Miner Res*. 2007 22 Suppl 2, pp. V28-33.
- A-8265 Lamberg-Allardt C:** Vitamin D in foods and as supplements; *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 92, no. 1, pp. 33-8. Epub
- A-8266 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB:** Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis; *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
- A-8267 Armas LA, Hollis BW, Heaney RP:** Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans; *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-91.
- A-8268 Viljakainen HT, Palssa A, Karkkainen M, Jakobsen J et al.:** How much vitamin D₃ do the elderly need? *J Am Coll Nutr*. 2006 25, no. 5, pp. 429-35.
- A-8291 Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF et al.:** Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease; *Circulation*. 2008 117, no. 4, pp. 503-11.
- A-8297 Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA et al.:** Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension; *Hypertension*. 2007 49, no. 5, pp. 1063-9. Ep
- A-8506 Jacobs ET, Alberts DS, Foote JA, Green SB, et al.** Vitamin D insufficiency in southern Arizona. *Am J Clin Nutr*. 2008 87 608-13.
- A-8727 Jorde R:** Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects; *J Intern Med*; 2008; 264(6): 599-609.
- A-8777 Bischoff-Ferrari HA:** Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trial; *Arch Intern Med*. 2009; 169(6): 551-61.
- A-9061 Jorgensen SP:** Clinical trial: vitamin D₃ treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study; *Aliment Pharmacol Ther*; 2010, 32(3): 377-83
- A-9072 Heaney RP:** Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans; *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96(3):E447-52
- A-9089 Bischoff-Ferrari HA:** Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*; 2010; 21(7):1121-32
- A-9272 Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Din FV:** Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer; *J Clin Oncol* 2014 32 23 2430-9
- A-9283 Turan A:** The association of serum vitamin D concentration with serious complications after noncardiac surgery; *Anesth Analg*, 2014; 119(3): 603-12
- A-9307 Ford JA:** Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis, *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(3): 746-55
- A-9483 Ozcan OU, Gurlek A, Gursoy E, Gerede DM:** Relation of vitamin D deficiency and new-onset atrial fibrillation among hypertensive patients; *J Am Soc Hypertens* 2015 307-12
- A-9588 Hollis BW:** Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness; *J Bone Miner Res*; 2011; 26(10): 2341-57
- A-9674 Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM:** Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health; *Am J Cardiol* 2012 109 359-63
- A-9782 Brondum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG, et al.:** 25-hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death; *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012 32 11 2794-802
- A-10014 Cangussu LM:** Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial; *Osteoporos Int*, 2015, 26(10): 2413-21
- A-10015 Cangussu LM:** Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial; *Menopause*, 2016, 23(3): 267-74
- A-10016 Sotirchos ES:** Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology*, 2016, 86(4): 382-90
- A-10034 Wepner F:** Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain*, 2014, 155(2): 261-8.
- A-10471 Kim G:** Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*; 2016; 32(9): 913-20.
- A-10487 Yin L, Ordonez-Mena JM, Chen T, Schottker B:** Circulating 25-hydroxyvitamin D serum concentration and total cancer incidence and mortality: a systematic review; *Prev Med* 2013 57 753-64

A-10488 Choi YJ, Kim YH, Cho CH, Kim SH: Circulating levels of vitamin D and colorectal adenoma: A case-control study and meta-analysis.; World J Gastroenterol 2015 21 29 8868-77

A-10492 Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2019 322 736-745

A-10522 Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. J Am Osteopath Assoc 2018 118 181-189

A-10523 Dai Q, Zhu X, Manson JE, Song Y. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. Am J Clin Nutr 2018 108 1249-1258

A-10524 Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. Endocrinol Metab Clin North Am 2017 46 1039-1059

A-10525 Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, Mariolis A. Vitamin D in Cardiovascular Disease. In Vivo 2018 32 977-981

A-10526 Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. Clin Hypertens 2018 24

A-10527 Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ 2019 366 l4673

Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning: D-vitaminstatus i den danske befolkning bør forbedres; 1. udgave., 1. Oplag 2004, s. 1-80. [http://www.dfvf.dk/Files/Filer/Ernæring/Udredning/d- vitrapport.pdf](http://www.dfvf.dk/Files/Filer/Ernæring/Udredning/d-vitrappport.pdf)

PRELOX

1. NOME DE PRODUTO

Prelox

2. COMPOSIÇÃO

Um comprimido de Prelox contém:
Extracto da casca do pinheiro marítimo francês – Pinus maritima (Pycnogenol®) 20 mg
Aspartato de L-arginina 700 mg
L-aurina 50 mg

3. APRESENTAÇÃO

60 comprimidos.

4. INFORMAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

4.1 Área de investigação

Disfunção erétil ligeira a moderada.

4.2 Recomendação

Tomar 1 comprimido, duas vezes por dia, ou segundo indicação médica. É aconselhado tomar 2 comprimidos, duas vezes por dia durante as duas primeiras semanas. Os comprimidos devem ser tomados à refeição, com um copo de água.

A dose pode ser aumentada com segurança até um máximo de 6 comprimidos por dia.

4.3 Contra-indicações

Prelox não deve ser tomado por pessoas com alergia ao extracto da casca de Pinus maritima (Pycnogenol®) ou a qualquer outro ingrediente presente nesta formulação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Pessoas que sofram de doença cardíaca, hipertensão arterial severa, úlcera ou problemas de estômago devem consultar o médico antes de tomar Prelox.

4.5 Interações

Inibidores selectivos da fosfodiesterase: Prelox não deve ser tomado em associação com medicamentos inibidores selectivos da fosfodiesterase (ex: sildenafil), usados na disfunção erétil, uma vez que pode potenciar os efeitos adversos desses medicamentos.

Nitratos orgânicos: os nitratos orgânicos (ex: dinitrato de isossorbida) podem aumentar o risco ou motivar a ocorrência de reacções adversas.

4.6 Gravidez e aleitamento

Prelox destina-se apenas a ser utilizado por homens.

O Prelox não está recomendado em mulheres grávidas ou durante o aleitamento. Não foram realizados estudos clínicos com este produto em mulheres.

4.7 Efeito sobre a capacidade de conduzir e controlar máquinas

Não se espera que Prelox afecte a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos secundários referidos após administração de Prelox, ou qualquer uma das substâncias activas presentes neste produto, são raros e geralmente ligeiros e passageiros.

Em casos raros, pode ocorrer desconforto gastrointestinal. Este efeito desaparece quando se suspende a administração de Prelox.

Para mais informações ver 4.8 Segurança.

4.8 Segurança

O extracto de Pycnogenol® apresenta



baixa toxicidade. Num ensaio clínico realizado em 2000 indivíduos, apenas 1,5% testemunharam efeitos indesejáveis que consistiram principalmente em distúrbios gastrointestinais, tonturas, náuseas e dor de cabeça.

A L-arginina, é um aminoácido que se encontra presente em vários alimentos, e demonstrou ser seguro em quantidades tão elevadas como 30.000 mg. A taurina tem demonstrado ser segura, mesmo quando administrada em doses elevadas. Doses diárias na ordem dos 2.000 mg causaram comichão intensa em doentes com psoríase. Alguns doentes epilépticos sentiram náuseas, dores de cabeça e tonturas com doses diárias de 1.500 mg.

5. INFORMAÇÃO SOBRE O PRODUTO

5.1 Informação geral

A disfunção erétil é definida como a incapacidade de atingir ou manter uma erecção satisfatória do pénis, durante uma estimulação sexual, e suficiente para completar uma relação sexual. Com o envelhecimento, a função erétil vai-se deteriorando progressivamente. Isto acontece devido a alterações da função endócrina e vascular. A disfunção erétil aparece por isso, muitas vezes associada a outras doenças como hipertrofia da próstata, doença vascular periférica, doença isquémica cardíaca, hipertensão, arteriosclerose, hiperlipidémia, enfarte e diabetes (Rainer et al, 2005), além da sua associação a factores tóxicos como tabagismo e abuso de álcool. As alterações na função das células endoteliais das artérias penianas, que estão normalmente relacionadas com a arteriosclerose e hipertensão, afectam a actividade e disponibilidade de óxido nítrico, o principal neurotransmissor envolvido na comunicação dos estímulos sexuais ao corpo cavernoso. O óxido nítrico difunde-se através do músculo liso estimulando a guanilciclase, o que resulta num aumento do GMP cíclico intracelular, segundo mensageiro que conduz ao relaxamento muscular. Este relaxamento aumenta o influxo de sangue às artérias do pénis e restringe o efluxo causando uma acumulação de sangue e intumescência necessárias para a função erétil.

O Pycnogenol® é uma preparação de extracto de pinheiro marítimo Francês que contém ácidos fenólicos, classificados como flavonóides, taxifolinas e catequinas. Dentro dos ácidos fenólicos enumeram-se: ácido p-hidroxibenzóico, ácido protocatecuico (ácido 3,4-dihidroxibenzóico), ácido vanílico, ácido gálico, ácido p-cumarínico, ácido caféico e ácido ferúlico. O Pycnogenol® estimula a enzima óxido nítrico sintetase endotelial, responsável pela produção de óxido nítrico a partir da L-arginina. Uma maior disponibilidade do substrato L-arginina, permite uma produção mais eficiente de óxido nítrico. Prelox contém o aminoácido L-arginina,

numa forma iónica hidrossolúvel e por isso melhor absorvida: aspartato de L-arginina.

A Taurina tem a estrutura química de um aminoácido, no entanto não é incorporada em proteínas. Esta substância tem um papel regulador dos níveis de cálcio intra e extra-celulares, pelo que contribui para a estabilização dos processos de contracção e relaxamento das células musculares lisas. Ao contrário dos medicamentos utilizados na disfunção erétil, que devem ser administrados 30 minutos antes da relação sexual, o Prelox deve ser tomado diariamente

5.2 Investigação

Evidências baseadas em vários estudos científicos sugerem que o stress oxidativo mediado pelo radical superóxido e outros radicais livres de oxigénio, poderá ser uma das principais causas de disfunção erétil. O extracto de Pycnogenol® parece ter uma actividade antioxidante sendo capaz de captar o radical superóxido e estimular a actividade da enzima superóxido dismutase, aumentando os níveis de óxido nítrico e prolongando a sua actividade biológica na via de síntese óxido nítrico/GMP cíclico (Durackova et al). Um estudo com 50 homens que sofriam de disfunção erétil, demonstrou que a suplementação isolada com L-arginina fez aumentar os níveis de excreção urinária de nitratos, indicando uma maior produção de óxido nítrico, que conduziu a uma melhoria da função sexual (Rainer et al, 2005).

5.3 Investigação específica do produto

Num estudo que incluiu 40 homens, com idades compreendidas entre 25 e 40 anos, incapazes de atingirem e manterem uma erecção adequada, foram administradas 3000 mg de aspartato de L-arginina dissolvidos em ampolas com 5 ml de água, durante 1 mês. No mês seguinte para além do aspartato de L-arginina, administrou-se também 40 mg de Pycnogenol® duas vezes por dia. A função erétil foi recuperada em 80% dos indivíduos. Numa fase posterior, aumentou-se a dose diária de Pycnogenol® para 120 mg e ao fim de um mês observou-se uma melhoria significativa em 92,5% dos indivíduos. Para além de conseguirem atingir uma função erétil

normal, houve também uma redução no tempo necessário para atingir uma erecção e um prolongamento no tempo de duração. Não foi encontrada relação entre a eficácia do tratamento e a idade, e não foram observados efeitos secundários, hiperestimulação ou priapismo (erecção persistente e dolorosa) (Stanislavov et al, 2003).

Outro estudo realizado nos Estados Unidos, demonstrou haver uma melhoria na capacidade de iniciar uma relação sexual em 81,1% dos participantes.

Num estudo que avaliou 50 homens, com idade superior a 45 anos, sofrendo não só de disfunção erétil mas também de problemas de fertilidade, foram novamente administrados durante o primeiro mês 3000 mg de aspartato de L-arginina e no mês seguinte foi adicionada a essa terapêutica uma toma diária de 80 mg de Pycnogenol®. Esta associação restaurou a capacidade sexual de 80% dos homens. A suplementação continuou durante 1 ano, mantendo-se o número de homens com função sexual normal. No final do ensaio, a mobilidade dos espermatozoides também melhorou e 42% dos casais conseguiram engravidar.

Os resultados a nível da qualidade do esperma motivaram a realização de outros estudos, um dos quais consistiu na administração de 200 mg de Pycnogenol® a 19 indivíduos com problemas de fertilidade durante um período de 9 meses. Foi demonstrada uma melhoria na morfologia e funcionalidade dos espermatozoides. Julga-se que o Pycnogenol® tem uma actividade antioxidante que protege os ácidos gordos polinsaturados das membranas dos espermatozoides da peroxidação (Lamm et al, 2003).

6. REFERÊNCIAS

6.1 Referências específicas do produto

A-8912 Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P, Stanislavov R, et al. Improvement of seminal parameters with Prelox: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Phytother Res* 2009 23 297-302.

In a randomly allocated, double-blind, placebo-controlled, cross-over design, 50 infertile patients were treated for 1 month with placebo or a combination of L-arginine aspartate and Pycnogenol (Prelox). Semen samples were

examined at 4- week intervals according to WHO criteria. Treatment with Prelox increased significantly the semen volume, concentration of spermatozoa, percentage of motile spermatozoa and percentage of spermatozoa with normal morphology compared with placebo. The placebo had no influence on the parameters of seminological analysis. Intake of Pycnogenol for 1 month improved the fertility index to normal values. After treatment, the fertility index decreased again to infertile status. No unwanted effects were reported. Prelox seems to be a promising alternative to treat patients with mild infertility.

A-9688 Lamm S. Prelox for Improvement of Erectile Quality. *European Endocrinology*, 2009 70-74.

Sexual desire typically persists when men grow older although their ability to attain and maintain erections sufficient to permit satisfactory sexual intercourse gradually declines. Decreasing erectile quality is a common age-related problem affecting the lives of both men and their partners. Lifestyle plays an important role in the onset of erectile quality problems, and timely improvements such as a healthier diet and exercise may significantly slow the progression to erectile dysfunction with increasing age. Essentially, all cardiovascular risk factors - including hypertension, dyslipidaemia, hyperglycaemia, obesity and cigarette smoking - impair endothelial function, which in turn directly translates into declining erectile function. In this regard a man's penis does indeed represent a barometer indicating his cardiovascular health status. Once endothelial function has declined to a point where its restoration is not feasible, pharmacological interventions with phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors may temporarily bypass physiological processes so that affected men may still enjoy sexual intercourse. A timely intervention that helps to restore endothelial function will have the advantage of preserving a man's ability to spontaneously respond to sexual arousal. Prelox, a patented complex formulation consisting of Pycnogenol and L-arginine aspartate, has been demonstrated in four clinical trials to naturally restore healthy erectile quality in men presenting with moderate erectile problems. Pycnogenol, a key component of Prelox, was shown in human pharmacological studies to act as a catalyst on endothelial nitric oxide (NO) synthase for amplified synthesis of NO, the initial mediator for triggering an erection. Its combination with the enzyme's substrate, L-arginine, synergistically increases synthesis of NO, the key component involved in vasodilatation for improved blood flow to engorge the penis. According to reviewed clinical trials, Prelox will help men with moderate erectile problems to regain healthy erectile function, greater confidence to initiate and sustain erections and more frequent morning erections. As a result of higher intercourse frequency, men taking Prelox developed significantly higher plasma testosterone values.

Prelox is a safe, well-tolerated and efficacious treatment for mild to moderate cases of declining erectile quality.

A-11013 Stanislavov R & Rohdewald P. Sperm quality in men is improved by supplementation with a combination of L-arginine, L-citrullin, roburins and Pycnogenol. *Minerva Urol Nefrol* 2014 66 217-23.

AIM: The aim of this study was to investigate the influence of Prelox, a combination of French maritime pine bark extract (Pycnogenol), L-arginine, L- citrulline and roburins, on male fertility. **METHODS:** Sperm quality of 50 sub-fertile men was tested in monthly intervals in a double-blind, randomized, placebo controlled, crossover study. Patients received 2 tablets Prelox or placebo twice daily during test periods. Following a run-in period of 1 month, patients received either Prelox or a placebo for 1 month. After a wash-out period of 1 month, patients received Prelox or a placebo in a crossover manner for 1 month. Sperm volume, concentration of spermatozoa, total count, motility, vitality and morphology were measured by standard methods of calculation of the Fertility Index (FI) in monthly intervals. Activity of e-NOS in sperm was evaluated in parallel by measuring the quantity of L-citrulline produced from L-arginine. **RESULTS:** Supplementation with Prelox enhanced sperm volume and concentration, motility, vitality and morphology significantly versus placebo. The Fertility Index rose to normal values during treatment with Prelox. e-NOS activity in sperm was elevated by Prelox. No adverse effects were reported. **CONCLUSION:** Prelox® offers a safe method to improve quality of human spermatozoa in sub-fertile men.

6.2 Referências selecionadas

A-8290 Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Improvement of erectile function with Prelox: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Int J Impot Res*. 2008 20 173-80.

A-10552 American Botanical Council. Scientific and Clinical Monograph for Pycnogenol. Retrieved from <http://abc.herbalgram.org/> 2019 1-47.

A-10568 Rohdewald P. Review: Influence of Combinations of Pycnogenol and L-arginine aspartate on Men's Virility and Fertility. *Sex Health Issues* 2017 1-4.

A-11053 Yagi H, Sato R, Arai G, Okada H. Effects of a Supplement Combining Pycnogenol and L-Arginine Aspartate on Lower Urinary Dysfunction compared with Saw Palmetto Extract. *J Tradit Complement Med* 2017 117-120.

A-11055 Monti LD, Glluccio E, Villa V, Piatti PM: Decreased Diabetes Risk Over 9 Year After 18-month Oral L-arginine Treatment in Middle-Aged Subjects With Impaired Glucose Tolerance and Metabolic Syndrome.; 2018 57 2805-2817.

A-11056 Rhim HC, Kim MS, Park YJ, Paick SH: The Potential Role of Arginine Supplements on Erectile Dysfunction: A Systemic Review and Meta-analysis.; *Journal of Sexual Medicine* 2019 16 223-234.

A-11057 MacRae MP: Therapeutic Benefits of L-Arginine: An Umbrella Review of Meta-analyses.; *J Chiropr Med* 2016 15 184-189.

A-11058 Alexander JW, Supp DM: Role of Arginine and Omega-3 Fatty Acids in Wound Healing and Infection.; *Advances in Wound Care* 2014 11 682-690.