

**EFEITOS DAS ASSOCIAÇÕES DE MORINA-ÁCIDO NICOTÍNICO E
QUERCETINA-ÁCIDO NICOTÍNICO NO CONTROLE DE LIPÍDEOS.**

**EFFECTS OF THE ASSOCIATIONS OF MORIN - NICOTINIC ACID AND
QUERCETIN - NICOTINIC ACID IN THE LIPIDIC CONTROL**

SANTOS, K. F. R.¹, OLIVEIRA, T. T.¹(*), NAGEM, T. J.², PINTO, A. S.³,
OLIVEIRA, M. G. A.¹, SOARES, J. F.⁴.

¹-Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Viçosa, 36571-000, Viçosa, Minas Gerais, Brasil. ²-Departamento de Química da Universidade Federal de Ouro Preto, 35400-000, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil. ³-Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa, 36571-000, Viçosa, Minas Gerais, Brasil. ⁴-Departamento de Matemática e Estatística da Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-000, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO- A aterosclerose pode ser considerada uma doença na circulação coronariana. O presente trabalho estuda a ação da quercetina, morina, ácido nicotínico de maneira isolada e em associação envolvendo quercetina + ácido nicotínico e morina + ácido nicotínico no metabolismo lipídico. Foram dosados colesterol, colesterol-HDL e triacilglicerol após administração de duas doses dos compostos morina, quercetina, morina+ ácido nicotínico e quercetina+ ácido nicotínico sendo a primeira imediatamente após a administração do triton e a segunda dose, vinte horas depois. Decorridos quarenta e três horas após a administração do triton o sangue foi analisado. Os resultados mostraram que morina + ácido nicotínico e quercetina + ácido nicotínico apresentaram os melhores resultados para colesterol (-83,77% e 74,42%). Para colesterol-HDL os melhores resultados foram com morina e com a associação quercetina + ácido nicotínico ((+ 17,99% e + 21,96%). Morina + ácido nicotínico mostraram os melhores níveis para triacilgliceróis (-83,77%).

PALAVRAS CHAVE- Morina, quercetina, ácido nicotínico, ação hipolipidêmica, ratos

SUMMARY Atherosclerosis can be defined as being a disease of coronary circulation. The present work evaluates the action of the quercetin, morin, nicotinic acid, isolated and in association, involving quercetin + nicotinic acid and morin + nicotinic acid on the metabolism of lipids. Cholesterol, cholesterol HDL, and triacylglycerols have been dosed after retreat of blood, following the administration of the compounds dissolved in propylene glycol by intraperitoneal route in two doses of 5mg/kg to body weight, being the first immediately after triton's administration and the second twenty hours after. Elapsed forty three hours after triton's administration the blood were analyzed. Results evidence that morin + nicotinic acid and quercetin + nicotinic acid present the largest percentual reduction of cholesterol (-83,77% and 74,42%). On the other hand, the best results for cholesterol-HDL have been obtained with morin and with quercetin + nicotinic acid (+ 17,99% and + 21,96%), while morin + nicotinic acid has shown the best triacylglycerols levels(-83,77%).

KEY WORDS- Morin, quercetin, Nicotinic acid, Hypolipidemic action, Rats.

INTRODUÇÃO

Dados obtidos pelo Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia revelam que mais de 30% da população têm colesterol acima do nível considerado normal de até 200 mg/dL. O perigo representado pelos níveis de 200-239 mg/dL (riscos médios de doenças vasculares), e acima de 240 mg/dL (alto risco) é devido à aterosclerose, doença intimamente ligada à trombose que é um fenômeno relacionado com a injúria aos vasos sanguíneos (Ross, 1986).

As células do endotélio, ao liberarem fatores de crescimento, levam à proliferação de células do músculo liso que aumentam a aderência de monócitos, migração sub-endotelial, acúmulo de células do músculo liso provocando a formação da lesão aterosclerótica que causam infarto, aneurisma, gangrena, derrame cerebral.

Sabe-se que parte do colesterol circulante é produzido no fígado e que o restante vem da alimentação. Os lipídeos provenientes desta fonte são transformados em quilomicrons. Estes chegam ao fígado e se transformam em VLDL, LDL e HDL. O HDL percorre a circulação levando o colesterol em excesso de volta ao fígado. O LDL, por sua vez, transporta o colesterol para os tecidos. A lipoproteína(a) que se assemelha a plasminogênio está envolvida no processo de fibrinólise. Em níveis elevados o colesterol infiltra-se na parede das artérias e o LDL oxidado participa da formação do ateroma.

Os flavonóides podem inibir vários estágios destes processos que envolvem a iniciação da aterosclerose, como a ativação de leucócitos, adesão, agregação e secreção de plaquetas (Hladovec, 1986b), além de possuir atividades hipolipidêmicas(Lin et al, 1986).

Possuindo também efeitos protetores da oxidação colesterol-LDL, foi demonstrado “in vivo” que os flavonóides, agindo como antioxidantes impedem que o LDL oxidado danifique o endotélio.(Frankel et al, 1993.; Bellizi et al, 1994, Saija et al, 1994). Por outro lado trabalhos realizados “in vitro” com flavonóides sem açúcares em suas estruturas mostraram resultados como inibidores da oxidação de LDL.(De Whalley, 1990) .

Já o Ácido Nicotínico é um dos medicamentos utilizados no controle dos níveis de lipídeos no organismo. A sua atividade hipolipidêmica decorre da inibição, da mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo, inibição da lipólise do tecido adiposo, redução da

esterificação dos triacilgliceróis no fígado e aumento da atividade da lipase lipoproteica (Goodman & Gilman's, 1996)

MATERIAL E MÉTODOS

Neste trabalho foram utilizados ratos machos da raça Wistar, provenientes do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Viçosa, com peso médio 200 ± 20 g, que receberam ração comercial Labina e água à vontade. Para o desenvolvimento adequado do ensaio, foram constituídos sete grupos experimentais, contendo, cada um oito animais, distribuídos ao acaso, que receberam os seguintes tratamentos:

Grupo 1 (Ração), Grupo 2 (Ração + Triton) Grupo 3 (Ração + Triton + Morina) Grupo 4 (Ração + Triton + Quercetina) Grupo 5 (Ração + Triton + Acido Nicotínico) Grupo 6 (Ração + Triton + Morina + Acido Nicotínico) Grupo 7 (Ração + Triton + Quercetina + Acido Nicotínico).

O delineamento experimental foi inteiramente ao acaso, com sete tratamentos em oito repetições.

Antes de iniciar os tratamentos, os animais foram submetidos a um período de adaptação de cinco dias, em gaiolas adequadas com controle de claro e escuro de doze horas.

Para induzir a hiperlipidemia, foi administrado Triton, por via intraperitoneal, na dose de 300 mg / Kg de peso corporal, dissolvido em solução fisiológica de NaCl à 0,9%. Imediatamente após a administração do Triton, quercetina, morina e ácido nicotínico foram administrados isoladamente e em associação envolvendo quercetina + ácido nicotínico e morina + ácido nicotínico, na dose de 5 mg/Kg de peso corporal, por via intraperitoneal dissolvidos em propilenoglicol. Decorridos 20 horas, repetiu-se estes tratamentos. Após 43 horas da aplicação de Triton, os ratos foram anestesiados com éter etílico por via inalatória e, por punção cardíaca, foram retiradas amostras de sangue. Estas foram centrifugadas à 7161,6 G por minutos, obtendo-se o soro para a dosagem de colesterol, colesterol-HDL, triacilgliceróis, utilizando-se métodos de Lima et al, 1985 e para as quantificações utilizou-se espectrofotômetro da marca Hitachi.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

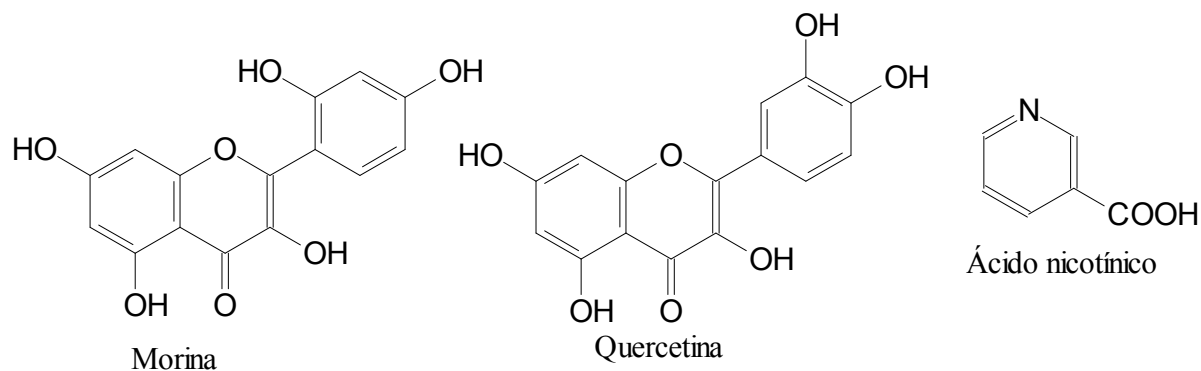


Figura 1- Fórmulas estruturais das substâncias utilizadas.

Os resultados obtidos para lipídeos em soro de ratos encontram-se nos Quadros 1, 2 e 3 expressos em mg/dL, com suas respectivas percentagens de variações.

Quadro 1 – Valores médios de colesterol (\pm erro-padrão) de soro de ratos Wistar e suas respectivas percentagens de variação.

Grupos	Colesterol (mg/dL)	% de variação
Ração	26,60 \pm 0,67	-
Ração + Triton	262,10 \pm 0,58	-
Ração + Triton + Morina	71,52 \pm 2,35 c	-72,71 *
Ração + Triton + Quercetina	83,18 \pm 2,07 b	-68,26 *
Ração + Triton + Ácido Nicotínico	104,62 \pm 2,28 a	-60,08 *
Ração + Triton + Morina + Ácido Nicotínico	60,58 \pm 2,12 d	-76,89 *
Ração + Triton + Quercetina + Ácido Nicotínico	66,48 \pm 1,68 cd	-74,64 *

Médias seguidas de mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey ($P > 0,05$).

* Estatisticamente diferente do controle (ração + triton) pelo teste de Dunnet ($P < 0,05$).

Quadro 2 – Valores médios de Colesterol-HDL (\pm erro-padrão) de soro de ratos Wistar e suas respectivas percentagens de variação.

Grupos	HDL (mg/dL)	% de variação
Ração	22,44 \pm 0,72	-
Ração + Triton	64,49 \pm 0,32	-
Ração + Triton + Morina	76,09 \pm 2,50 ab	+17,99 *
Ração + Triton + Quercetina	61,47 \pm 1,69 c	-4,68
Ração + Triton + Ácido Nicotínico	69,55 \pm 1,80 b	+7,85
Ração + Triton + Morina + Ácido Nicotínico	71,66 \pm 1,82 b	+11,12 *
Ração + Triton + Quercetina + Ácido Nicotínico	78,65 \pm 1,82 a	+21,96 *

Médias seguidas de mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey ($P>0,05$).

* Estatisticamente diferente do controle (ração + triton) pelo teste de Dunnet ($P<0,05$).

Quadro 3 – Valores médios de triacilgliceróis (\pm erro-padrão) em soro de ratos Wistar e suas respectivas percentagens de variação.

Grupos	Triacilgliceróis (mg/dL)	% de variação
Ração	162,30 \pm 2,05	-
Ração + Triton	311,36 \pm 3,03	-
Ração + Triton + Morina	93,15 \pm 2,29 b	-70,08 *
Ração + Triton + Quercetina	97,52 \pm 1,57 ab	-68,68 *
Ração + Triton + Ácido Nicotínico	104,56 \pm 1,69 a	-66,42 *
Ração + Triton + Morina + Ácido Nicotínico	50,52 \pm 1,69 d	-83,77 *
Ração + Triton + Quercetina + Ácido Nicotínico	79,65 \pm 1,69 c	-74,42 *

Médias seguidas de mesma letra minúscula não diferem entre si pelo teste de Tukey ($P>0,05$).

* Estatisticamente diferente do controle (ração + triton) pelo teste de Dunnet ($P<0,05$).

De acordo com os resultados do Quadro 1 pode-se observar que os tratamentos com Morina (Grupo 3), Morina + Ácido Nicotínico (Grupo 6), e Quercetina + Ácido Nicotínico (Grupo 7) foram os que mais reduziram os níveis de colesterol evidenciados pelo Teste de Tukey.

Análise estatística envolvendo o teste de Dunnett mostrou, no entanto, que Morina + Ácido Nicotínico (Grupo 6) foi o tratamento que provocou maior percentagem de redução do colesterol quando comparado ao Grupo 2.

Para os níveis de colesterol-HDL, (Quadro 2), os tratamentos com Morina (Grupo 3) e Quercetina + Ácido Nicotínico (Grupo 7) foram os que apresentaram os melhores níveis de colesterol-HDL pelo teste de Tukey.

Pelo teste de Dunnett pode-se observar que o tratamento com Quercetina + Ácido Nicotínico foi o que apresentou maior porcentagem de variação elevando o nível do colesterol-HDL. Isto é uma vantagem pois esta lipoproteína é responsável pelo transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado.

Para os níveis de triacilgliceróis (Quadro 3), observou-se que o melhor tratamento foi com Morina + Ácido Nicotínico (Grupo 6) evidenciado pelo Teste de Tukey pelo Teste e pelo de Dunnett, uma vez que este apresentou a maior percentagem de redução nos níveis de triacilgliceróis.

Gomes, (1998) mostrou que compostos flavonoídicos podem aumentar a atividade da lipase, enzima responsável pela hidrólise dos triacilgliceróis, sendo este um mecanismo de ação para explicar estas reduções. É também conhecido que ácido nicotínico pode, por sua vez, aumentar a atividade da lipase lipoprotéica, reduzindo também estes valores (Goodman's, 1996). A associação entre o flavonóide e o ácido nicotínico, potencializou, portanto, o efeito hipolipidêmico de cada uma das substâncias testadas isoladamente.

Diversos mecanismos de ação têm sido atribuídos aos flavonóides para explicar seus efeitos no metabolismo lipídico. Um destes envolve suas ações no aumento da excreção de sais biliares nas fezes, e o outro a capacidade de aumentar a atividade do sistema microsomal hepático consequentemente aumentando o metabolismo lipídico. (MacDonald, 1983).

Kirk et al, 1998, sugerem que o aumento da atividade dos receptores de LDL, provocada pelos flavonóides, seja um dos responsáveis pela redução dos níveis de colesterol.

Outro mecanismo de ação envolve a inibição da 5'-deiodinase que catalisa a bioativação de hormônio da tireóide T_4 em T_3 . (Figura-1).

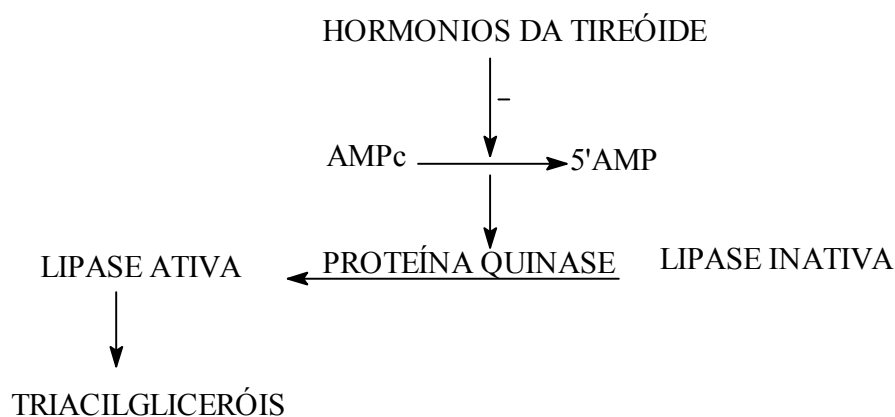


Figura 1- Efeito do hormônio da tireóide sobre o AMPc e sobre os traicilgliceróis.

Esta ação é extremamente importante pois a síntese aumentada do hormônio da tireóide poderia acarretar problemas. O AMP cíclico pode formar o 5'AMP em maiores quantidades. O hormônio da tireóide age impedindo a formação do 5'AMP. O AMP

cíclico atua, por sua vez, como modulador positivo sobre a proteína quinase. Esta enzima ativa a lipase e esta por sua vez hidrolisa os triacilgliceróis. (Korhle, 1985).

Uma das maiores ações de flavonóides estão relacionadas também à formação de ácidos graxos pela ação de Fosfolipase A₂, responsável pela hidrólise de fosfolipídeos presentes nas membranas celulares, com a liberação do ácido araquidônico. (Figura 2) . Lee et al, 1982, demonstraram que quercetina inibe esta enzima. Outros autores(Hope, 1983, Meyers, 1984) demonstraram também que alguns flavonóides podem inibir a ciclooxygenase e lipoxigenase, impedindo a formação das prostaglandinas e leucotrienos diminuindo com isto a formação de processos inflamatórios.

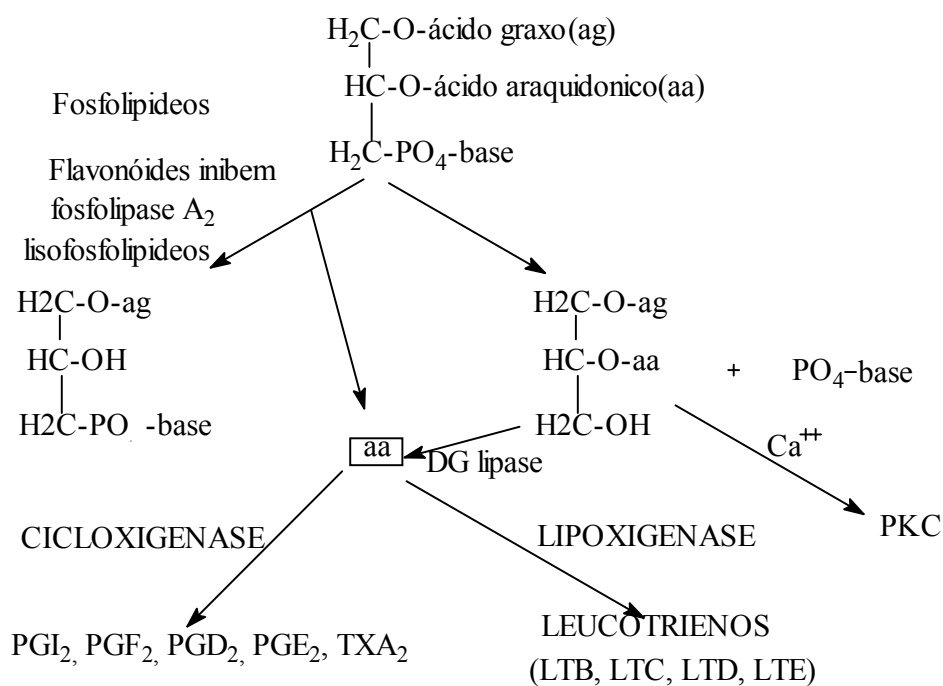


Figura-2: Modelo do metabolismo de fosfolipídeos e ácido araquidônico

Abreviações: PKC= proteína quinase; TXA₂= Tromboxano; PG= prostaglandinas; PGI= Prostaciclina

O ácido nicotínico, por sua vez, pode inibir a lipólise do tecido adiposo reduzindo a esterificação dos triacilgliceróis no fígado e aumentando a atividade da lipase lipoproteica. (Goodmans, 1996).

Pode-se concluir finalmente que para abaixar o nível de colesterol e colesterol-HDL simultaneamente o melhor tratamento deveria envolver Quercetina associada ao Ácido Nicotínico. Já para os triacilgliceróis, Morina associada com Acido Nicotínico deveria ser a mais útil, embora a associação Quercetina com Ácido Nicotínico também tenha apresentado uma excelente percentagem de redução(74,42%) .

Desta maneira o tratamento ministrado ao (Grupo 7) poderia ser escolhido uma vez que atende a todo os três parâmetros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

Bellizi, M. C.; Frankin, M. F.; Duthie, G. G.; & James, W. P. T. Vitamin E and coronary heart disease: the European paradox. *Eur. J. Clin. Nutr.* 48:, 822-831,1994.

De Whaley, C. V.; Rankin, S. M.; Hoult J. R. S.; Jessup, W. & Leake, D. S. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. *Biochem. Pharmacol.* 39, 1743-1750, 1990.

Frankel, E. N.; Kanner, J.; German, J. B.; Parks, E. & Kinsella, J. E. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substance in red Wine. *Lancet.*, 341: 454-457,1993.

Gomes, S. M. Thesis Magister Science, Universidade Federal de Viçosa, 1998.

Goodmans, J.G.; Gilman, A.G.; Limbird, L.E.; The pharmacological basis of therapeutics 9ª Ed. The McGraw-Hill Company, pp 1843, 1996.

Hladovec, J. The effect of antithrombotics in a new model of arterial thrombosis. *Thromb Res*, 41: 665-670, 1986b.

Hope, W.C.; Welton, A. F.;Fiedler-Nagy, C.; Batula, B.C. & Coffey, J.W.; In vitro: inhibition of the biosynthesis of slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) and lipoxigenase by quercetin. *Biochem. Pharm.* 32: 367, 1983.

Khorle, E.J.; Auf'mkolk, M.; Spanka, M.; Sonyi, G. & Hesch, R.D. Flavonoids inhibit enzymic thyreoid hormone deiodination. In Farkas L. Gabor, M.; Kallay, F.; (Eds) Flavonoids and bioflavonoids, Budapest: Hungarian, *Acad. Sci.*; pp 411-421, 1985.

Kirk, E.A; Sutherland, P.; Wang, S. A. Chait,A. & Leboeuf, R.C. Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL-receptor-deficient Mice.. *J. Nutr.* 128: 954-954, 1998.

Lee, T.P.; Matteliano, M.L. & Middleton, E. Jr. Effect of quercetin on human polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzyme release and phospholip metabolism. *Life Sci.* 31: 2765-2774, 1982.

Lima, A. O. ; Soares, J.B.; Greco, J.B.; Gallizi, J.; Cançado, J.R. Métodos de Laboratório aplicados à Técnicas e Interpretação. 6^a Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1985.

Lin, B. B.; Chen, H. L.& Huang, P. C. Effects os instant Pauchong Tea, Catechin, and Caffeine on serum cholesterol and serum low- density lipoprotein in mice. *Nutr. Rep. Int.* 34: 821-829, 1986.

Macdonald, I.A; Mader, J. A. & Bussard. The role of rutin and quercetin in stimulating flavonol glycosidade activity by cultured cell-free microbial preparation of human fezes and saliva. *Mutation Research*,122: 95-102, 1983.

Meyers, K.; Coffey, J.W.; Differential effects of cyclooxygenase and lipoxigenase on carrageenan pleurisy in the rat. *Fed. Proc.* 43: 388, 1984.

Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 314: 488-500, 1986.

Saija, A.; Scalese, M.; Lanza, M.; Marzullo, D.; Bonina, F. & Castelli, F.; Flavonoids as antioxidant agents. Importance of their interaction with biomembranes.*Free Radical Biology and Medicine*, 19, 481-486, 1995.

Viçosa, 05 de março de 1999

À
Editoria da Revista Brasileira de Análises Clínicas
Rua Vicente Licínio, 95
20270-340- Rio de Janeiro

Senhor Editor,

Temos a satisfação de enviar-lhe as informações solicitadas por V. Sa. sobre o artigo : “ Efeitos das associações de morina-ácido nicotínico e quercetina-ácido nicotínico no controle de lipídeos” que está em fase de publicação nesta conceituada Revista,

Sem mais para o momento apresentamos- lhe, nossas,

Cordiais saudações,

Prof^a Tânia Toledo de Oliveira
Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da
Universidade Federal de Viçosa
Av. P.H. Rholps, s/n
36571-000- Viçosa- Minas Gerais
email para contacto tjnagem@bhnet.com.br