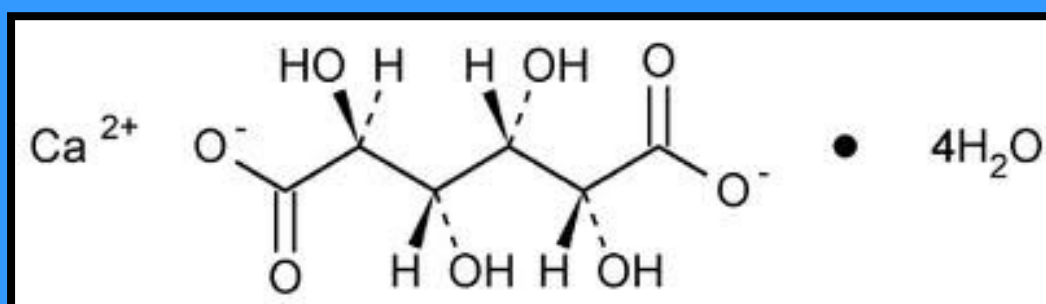




GLUCARATE
CALCIUM SACCHARATE
CALCIUM GLUCARATE USP



DESINTOXICAÇÃO DO ORGANISMO
COADJUVANTE NO TRATAMENTO DE CÂNCER MAMA
COADJUVANTE NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE CÓLON
EQUILÍBRIO HORMONAL
TRATAMENTO COLESTEROL



GLUCARATE

CALCIUM SACCHARATE
CALCIUM GLUCARATE USP

NOME QUÍMICO: calcium 2,3,4,5-tetrahydroxyhexanedioate

FÓRMULA MOLECULAR: C₆H₈CaO₈

PESO MOLECULAR: 248.2009

CLASSIFICAÇÃO: Nutracêutico

DOSAGEM USUAL: 250 mg a 500 mg, 3 vezes ao dia (café, almoço e jantar).

1) INTRODUÇÃO

1.1 Calcium Glucarate

Também conhecido como Cálcio-D-glucarate, é o sal de cálcio do ácido D-glucárico, uma substância produzida naturalmente em pequenas quantidades pelos mamíferos, incluindo seres humanos. O ácido glucárico também é encontrado em concentrações mais elevadas em muitas frutas e legumes, como por exemplo: laranjas, maçãs, uvas e vegetais crucíferos. Estudos revelaram que a suplementação oral de cálcio-D-glucarate inibe a beta-glucuronidase - enzima produzida pela microflora do cólon e envolvidos na fase de desintoxicação do fígado.

Uma atividade beta-glucuronidase elevada está associada com um risco aumentado para vários tipos de câncer, particularmente câncer hormônio-dependentes, tais como mama, próstata e câncer de cólon. Outras aplicações incluem a regulação do metabolismo estrogênico e agente de redução de lípidos.

[1],[6],[14],[19]



GLUCARATE

CALCIUM SACCHARATE

CALCIUM GLUCARATE USP

1.2 Farmacocinética:

Após a ingestão e exposição ao ambiente ácido do estômago, cálcio-D-glucarate é metabolizado e forma ácido D-glucárico, este é então metabolizado no trato gastrointestinal em três compostos existentes em equilíbrio: 40% de ácido D-glucárico, 30% D-glucaro -1,4-lactona e 30% D-glucaro-6,3-lactona. Estes compostos são então transportados para o sangue e vários órgãos internose, posteriormente excretados na urina e fezes. [4],[5]

1.3 Mecanismo de Ação:

As propriedades desintoxicantes e anti-cancerígenas do Cálcio-D-Glucarate são atribuídas à sua capacidade de aumentar a glicuronidação e a excreção de compostos potencialmente tóxicos. Durante a fase II da desintoxicação, substâncias cancerígenas, hormônios esteróidais, entre outras toxinas lipossolúveis, são conjugados com ácido glucurônico no fígado - glucuronidação, sendo excretado nas fezes.

Beta-glucuronidase é uma enzima produzida no intestino, a partir de bactérias benéficas que inibe o processo de desintoxicação do fígado, devido ao fato dela reabsorver as toxinas que não são ligadas. Calcium Glucarate bloqueia esta enzima que faz com que substâncias tóxicas permaneçam em nosso organismo.

[2],[3],[10],[11],[12],[13]

1.4 Estados de Deficiência:

Calcium Glucarate não é um nutriente essencial, sendo assim, não existe estado de deficiência. No entanto, uma vez que só é produzido em pequenas quantidades pelos seres humanos, é importante que sua ingestão ou suplementação seja adequada. Dietas pobres em frutas (particularmente laranjas e maçãs) e crucíferos vegetais (brócolis e repolho) pode resultar em deficiência relativa de Calcium Glucarate. [1]



GLUCARATE

CALCIUM SACCHARATE
CALCIUM GLUCARATE USP

2. INDICAÇÕES E ESTUDOS CLÍNICOS

2.1 Câncer de Mama:

Vários estudos demonstram o uso de Calcium Glucarate isolado e/ou em associação com retinóides na inibição da carcinogênese mamária em ratos. Os retinóides naturais têm demonstrado eficácia como agente quimiopreventivo em doses elevadas, mas apresenta efeitos tóxicos, restringindo sua utilização por períodos prolongados. Vários estudos têm demonstrado a associação de retinóides com Calcium Glucarate, eles interagem sinergicamente na inibição do crescimento do tumor mamário em modelos animais e em células humanas. Eles inibem a carcinogênese durante a promoção e fase de iniciação. Cálcio-D-glucarate inibe a atividade da proteína tirosina quinase resultando em uma progressão mais lenta do ciclo celular. Além disso, o Calcium Glucarate aumenta a excreção de substâncias cancerígenas através da glucuronidação. [15],[16],[17],[18].

2.2 Câncer do Cólon:

Pesquisadores realizaram estudo de eficácia do Calcium Glucarate em ratos com Câncer de Cólon induzidos por azoximetano e obtiveram como resultado redução de 60% tanto na incidência quanto na multiplicidade do tumor. A hipótese é de que a proliferação de células malignas foram suprimidas pela inibição da beta-glucuronidase. [8],[9]



GLUCARATE

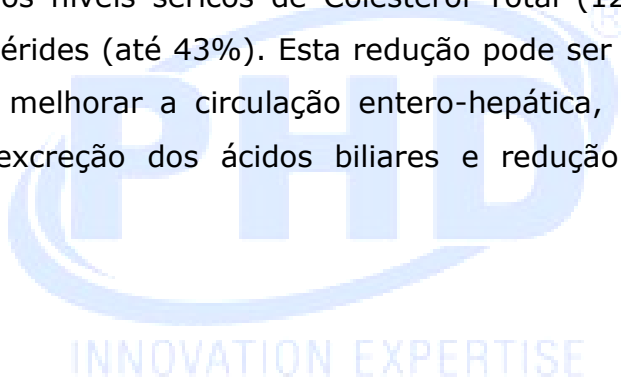
CALCIUM SACCHARATE
CALCIUM GLUCARATE USP

2.3 Metabolismo Estrogênio:

A inibição de betaglucuronidase através da atividade de Calcium Glucarate permite que o corpo elimine hormônios – estrogênio – antes destes serem reabsorvidos pelo organismo. A administração oral de grande doses de cálcio-D-glucarato demonstrou redução de 23% dos níveis de estrogênio sérico em ratos. O câncer de Mama é um tipo de câncer dependente de estrógeno e por este motivo existem vários estudos em andamento (fase I) nos EUA. [19],[20]

2.4 Redução do Colesterol:

Estudo prévio realizados em humanos demonstrou que Calcium Glucarate reduziu significativamente os níveis séricos de Colesterol Total (12%), LDL Colesterol (até 28%) e Triglicérides (até 43%). Esta redução pode ser atribuída ao fato do Calcium Glucarate melhorar a circulação entero-hepática, resultando portanto em aumento da excreção dos ácidos biliares e redução da biossíntese do colesterol. [7]





GLUCARATE

CALCIUM SACCHARATE

CALCIUM GLUCARATE USP

3) REFERÊNCIAS:

1. Dwivedi C, Heck WJ, Downie AA, et al. Effect of calcium glucarate on beta-glucuronidase activity and glucarate content of certain vegetables and fruits. *Biochem Med Metab Biol* 1990;43:83-92.
2. Walaszek Z, Szemraj J, Narog M, et al. Metabolism, uptake, and excretion of a D-glucaric acid salt and its potential use in cancer prevention. *Cancer Detect Prev* 1997;21:178-190.
3. Heerdt, AS, Young CW, Borgen PI. Calcium glucarate as a chemopreventive agent in breast cancer. *Isr J Med Sci* 1995;31:101-105.
4. Horton D, Walaszek Z. Conformations of the Dglucarolactones and D-glucaric acid in solution. *Carbohydr Res* 1982;105:95-109.
5. Walaszek Z, Hanausek-Walaszek M. D-glucaro-1,4- lactone: its excretion in the bile and urine and effect on biliary excretion of beta-glucuronidase after oral administration in rats. *Hepatology* 1988;9:552-556.
6. Selkirk JK, Cohen GM, MacLeod MC. Glucuronic acid conjugation in the metabolism of chemical carcinogens by rodent cells. *Arch Toxicol* 1980;139:S171-S178.
7. Walaszek Z, Hanausek-Walaszek M, Adams AK, Sherman U. Cholesterol lowering effects of dietary D-glucarate. *FASEB* 1991;5:A930.
8. Yoshimi N, Walaszek Z, Mori H, et al. Inhibition of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis by potassium hydrogen D-glucarate. *Int J Oncol* 2000:43-48.
9. Schmittgen TD, Koolemans-Beynen A, Webb TE, et al. Effects of 5-fluorouracil, leucovorin, and glucarate in rat colon-tumor explants. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30:25-30.
10. Walaszek Z, Hanausek-Walaszek M, Webb TE. Dietary glucarate-mediated reduction of sensitivity of murine strains to chemical carcinogenesis. *Cancer Lett* 1986;33:25-32.
11. Oredipe OA, Barth RF, Hanausek-Walaszek M, et al. Effects of an inhibitor of beta-glucuronidase on hepatocarcinogenesis. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1987;28:156.
12. Oredipe OA, Barth RF, Hanausek-Walaszek M, et al Effects of calcium glucarate on the promotion of diethylnitrosamine-initiated altered hepatic loci in rats. *Cancer Lett* 1987;38:95-99.
13. Dwivedi C, Downie AA, Webb TE. Modulation of chemically initiated and promoted skin tumorigenesis in CD-1 mice by dietary glucarate. *J Environ Path Toxicol Oncol* 1989;9:253-259.
14. Abou-Issa H, Koolemans-Beynen A, Meredith TA, Webb TE. Antitumour synergism between non-toxic dietary combinations of isotretinoin and glucarate. *Eur J Cancer* 1992;28:784-788.
15. Webb TE, Abou-Issa H, Stromberg PC, et al. Mechanism of growth inhibition of mammary carcinomas by glucarate and the glucarate:retinoid combination. *Anticancer Res* 1993;13:2095-2100.
16. Bhatnagar R, Abou-Issa H, Curley RW, et al. Growth suppression of human breast carcinoma cells in culture by N-(4-hydroxyphenyl) retinamide and its glucuronide and through synergism with glucarate. *Biochem Pharmacol* 1991;41:1471-1477.
17. Curley RW, Humpries KA, Koolemans -Beynan A, et al. Activity of d-glucarate analogues: synergistic antiproliferative effect in cultured human mammar tumor cells appear to specifically require the dglucarate structure. *Life Sci* 1994;54:1299-1303.
18. Abou-Issa H, Moeschberger M, Masry EI, et al. Relative efficacy of glucarate on the initiation and promotion phases of rat mammary carcinogenesis. *Cancer Res* 1995;15:805-810.
19. Walaszek Z, Raich PC, Hanausek M, et al. Role of D-glucaric acid in lung cancer prevention. Unpublished research. AMC Cancer Research Center, Denver, CO.
20. Walaszek Z, Hanausek-Walaszek M, Minto JP, Webb TE. Dietary glucarate as anti-promoter of 7,12-dimethylbenz[a] anthracene-induced mammary tumorigenesis. *Carcinogenesis* 1986;7:1463-1466.