



## Riagev (Bioenergy Life Science/EUA)

Ação Anti-SASP para modular o microambiente neuronal

**Nome científico:** D-Ribose, Hydrogenated Palm Oil, Nicotinamid.

**Dose Usual:** Uso associado: 300 a 500 mg / Uso Isolado: 500 mg a 2g



### Certificações:

#### A senescência e a Senilidade

O envelhecimento ou senescência é um processo natural, que resulta da interação entre a genética do indivíduo e os danos sofridos ao longo do tempo, tais como estresse oxidativo, alterações no DNA e disfunções mitocondriais, entre outros.

À medida que as células envelhecem, ocorre a perda da sua funcionalidade, fato ocasionado pela somatória de:

- modificações morfológicas, como aumento no tamanho das organelas, por exemplo;
- alterações metabólicas, incluindo disfunção mitocondrial e redução ou aumento da atividade de coenzimas, entre outros;
- perda da capacidade proliferativa, através da diminuição das proteínas pró-replicação e aumento das inibidoras da replicação;
- desenvolvimento de um fenótipo secretor associado à senescência (SASP), no qual ocorre a liberação de diversas moléculas, entre elas, as citoninas e quimiorreceptores pró-inflamatórios.

Neste processo, o sistema imunológico reconhece a agressão que o SASP promove nos tecidos e recruta as células imunes para remover as senescentes de todos os tecidos e órgãos do organismo.

# INFORME CIENTÍFICO

ENVELHECIMENTO<sup>1</sup>

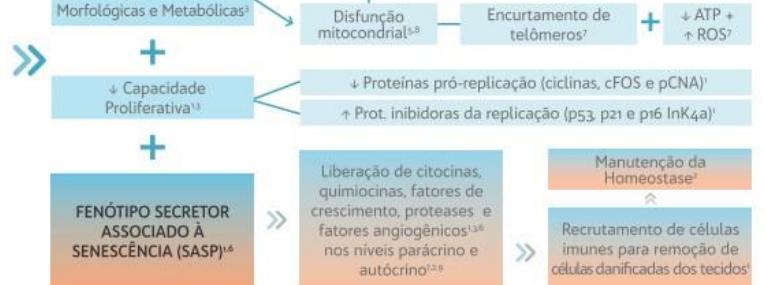
||

GENÉTICA<sup>1</sup>

+

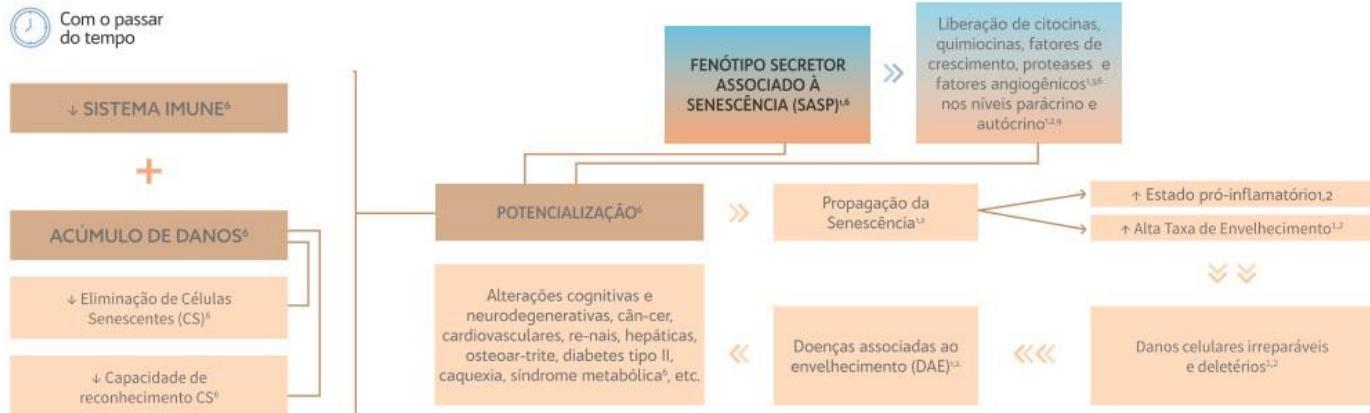
DANOS<sup>1</sup>  
Capacidade proliferativa limitada  
Disfunção mitocondrial  
Estresse oxidativo  
Danos ao DNA e à cromatina  
Superexpressão de oncogenes

PERDA DA FUNCIONALIDADE CELULAR, CARACTERIZADA POR:



Esquema representativo sobre a senescência ou envelhecimento.

Porém, a diminuição da funcionalidade do sistema imune associada ao acúmulo de danos que ocorre com o envelhecimento, potencializa o fenótipo secretor da célula senescente, induzindo o estado próinflamatório elevado e uma alta taxa de envelhecimento, aumentando os danos irreparáveis e as doenças associadas ao envelhecimento, como alterações cognitivas, diabetes tipo II, doenças cardiovasculares e muitas outras.



Por essa razão, mecanismos anti-SASP vêm sendo considerados como parte fundamental da estratégia prôlongevidade, atuando na promoção da saúde e bem estar do organismo, além da prevenção de doenças associadas ao envelhecimento.

Como o metabolismo energético celular está comprometido nas células senescentes, a recuperação e otimização da atividade mitocondrial constitui um mecanismo anti-SASP assertivo para a manutenção do funcionamento celular.

## GLOSSÁRIO:

**SASP:** Fenótipo Secretor Associado à senescência; **CS:** Célula Senescente; **DAE:** Doenças associadas ao envelhecimento; **CD38:** glicoproteína presente na superfície de CD4+, CD8+, linfócitos B e NK. Também modula a adesão celular, transdução de sinal e sinalização de cálcio; **SIRT:** classe de reguladores epigenéticos sensíveis a nutrientes e possuem um papel importante na promoção da saúde dos mamíferos, modulando a senescência celular

# INFORME CIENTÍFICO

e a expectativa de vida; **PARP**: a poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) é uma família de proteínas envolvidas no reparo de DNA, estabilidade genômica e morte celular programada; **NAD<sup>+</sup>**: coenzima que diminui com a idade, aumentando o risco de desenvolvimento de DAE. Participa de mais de 60% das reações no metabolismo celular e na produção de energia, juntamente com seus metabólitos NADH, NADP<sup>+</sup> e NADPH. Como substrato, o NAD<sup>+</sup> participa de reações enzimáticas, incluindo a atividade das PARP, CD38 e SIRT1; **P16**: proteína que retarda a divisão celular ao desacelerar a progressão do ciclo celular da fase G1 para a fase S, agindo como um supressor tumoral; **ATF6α**: mediador envolvido na resposta ao estresse citoplasmático, que influencia a decisão sobre a sobrevivência ou morte celular; **mTOR**: Mammalian Target of Rapamycin é uma proteína com papel central no crescimento, na proliferação e na manutenção das células. Estudos associam menor atividade de mTOR com efeitos protetores contra o envelhecimento e aumento da expectativa de vida máxima; **NFkB**: complexo proteico envolvido na resposta celular a estímulos como o estresse, radicais livres, radiação UV, entre outras, possuindo um papel importante nas respostas imunes inata e adaptativa; **Paracrino**: Comunicação entre células vizinhas que não utiliza a circulação; **Autócrino**: ocorre quando uma célula secreta um mensageiro químico para atuar em seus próprios receptores; **AMPK**: enzima responsável pela homeostase energética das células; **G-6-PDH**: glicose-6-fosfato desidrogenase, enzima que protege as hemácias de danos e destruição prematura, além de ser fundamental para a conversão de glicose em ribose nas células.



## DEFINIÇÃO DO ATIVO

**RiaGev®** é uma associação de *Bioenergy Ribose®*, uma fonte altamente purificada e patenteada de ribose, e Nicotinamida Revestida, o que evita o flush que pode ser causado por esta fonte de Vitamina B3, devido à sua liberação prolongada.

A proporção entre estes compostos é exclusiva e foi determinada em estudos, sendo ideal para restaurar o metabolismo celular e retardar a senescência, desacelerando os sinais do tempo nas células e, consequentemente, o aparecimento de doenças relacionadas ao envelhecimento.

**RiaGev** foi desenvolvido por médicos americanos inspirados pelo desejo de equilibrar o estresse associado à produção de energia e, desse modo, auxiliar a desacelerar a senescência. O **RiaGev** possui ação anti-SASP, pois contribui para o aumento eficiente de NAD<sup>+</sup>, ATP e Glutationa simultaneamente, apresentando, assim, um enorme potencial na busca pela longevidade saudável.



## MECANISMO DE AÇÃO

As proporções ideais da *Bioenergy Ribose®* e Nicotinamida revestida presentes no **RiaGev** foram determinadas em estudos, para fornecer benefícios celulares únicos na promoção do envelhecimento saudável. Isso porque aumenta de forma eficiente os precursores diretos para os dois principais indicadores da capacidade da célula tamponar o estresse, o ATP e NAD<sup>+</sup>. Assim, o **RiaGev** colabora para a recuperação do balanço ox/redox e metabolismo energético na célula senescente, inibindo o SASP e, consequentemente, controlando o estado pró-inflamatório e prevenindo o aparecimento de doenças relacionadas ao envelhecimento.

Quando o fluxo de energia em um sistema é perturbado pelo estresse ambiental, as reações defensivas mudam o equilíbrio redox, aumentando os redutores, como o ácido lático em relação ao ácido pirúvico,

# INFORME CIENTÍFICO

AMP em relação ao ATP e NADH em relação ao NAD+. Assim, para garantir o bom funcionamento celular, é importante manter o equilíbrio redox adequado, ou seja, ↑ ácido pirúvico e ↓ ácido láctico, ↑ ATP e ↓ AMP e ↑ NAD+ e ↓ NADH. E para que isso ocorra, é necessário otimizar a produção de energia pelas mitocôndrias, através do fornecimento e manutenção de níveis adequados das substâncias envolvidas neste e em outros processos metabólicos celulares. Além disso, deve-se sempre optar por mecanismos que envolvam etapas reduzidas e baixo gasto energético para a obtenção ou recuperação de compostos celulares (reciclagem), como o NAD+.

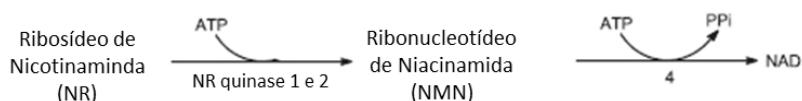
O NAD+ é uma molécula fundamental na vida, já que é uma coenzima que atua como acceptor de elétrons em mais de 60% das reações químicas celulares, incluindo as envolvidas na produção de energia (ciclo de Krebs) e metabólicas, através da modulação de:

- **PARP:** a poli (adp-ribose) polimerase (PARP), que é uma família de proteínas envolvidas no reparo de dna, estabilidade genômica e morte celular programada;
- **Sirtuínas:** As SIRTs / sirtuins são uma classe de reguladores epigenéticos sensíveis a nutrientes e possuem um papel importante na promoção da saúde dos mamíferos, modulando a senescência celular e a expectativa de vida<sup>1</sup>;
- **CD38 (cluster de diferenciação 38)**<sup>11</sup>: também conhecido como ADP ribose hidrolase cíclica, é uma glicoproteína encontrada na superfície de muitas células do sistema imunológico, tais como CD4+, CD8+, linfócitos B e células Natural Killer. O CD38 também atua na adesão celular, transdução de sinal e sinalização de cálcio.

Pesquisas indicam que os níveis de NAD+ diminuem com a idade e doenças, sendo geralmente reabastecido por meio de síntese de novo e/ou via de salvamento, dependentes de nicotinamida. Por isso, manter os níveis de NAD+ adequados no organismo é importante prevenir e recuperar alterações de saúde.

Quando a relação NADH/NAD+ aumenta, o organismo trabalha para inverter essa proporção. Existem três caminhos principais que nosso corpo utiliza para sintetizar NAD+:

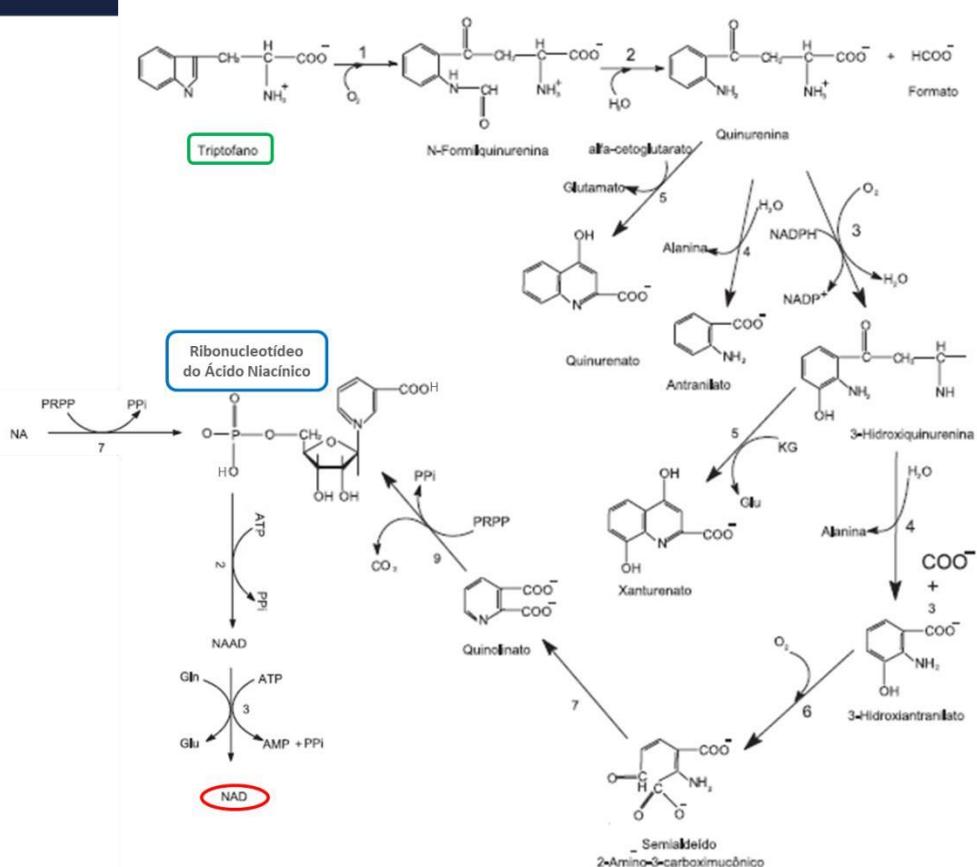
- A primeira é envolve a reativação do ribosídeo de nicotinamida (NR);



Reativação do ribosídeo de nicotinamida - adaptado<sup>5</sup>

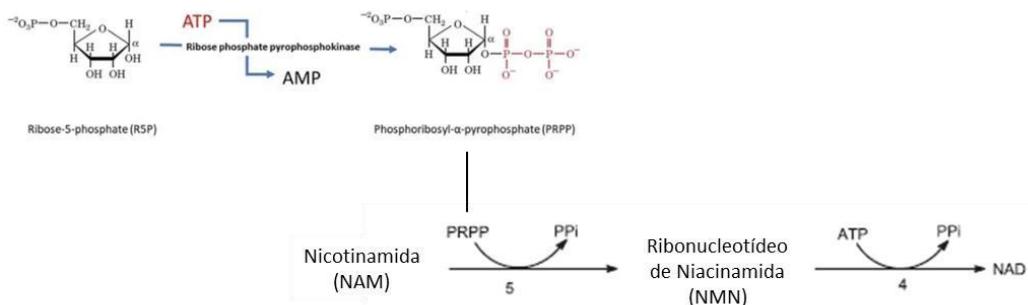
- A segunda é a síntese de novo realizada a partir do triptofano (TRP);

# INFORME CIENTÍFICO



Síntese De Novo – adaptado <sup>3</sup>

- A terceira uma via de resgate usada diariamente para reciclar a nicotinamida (NAM), de acordo com o ritmo circadiano. Este é o caminho dominante e mais robusto para a síntese NAD<sup>+</sup> e a via otimizada pela utilização de **RiaGev**, que fornece o precursor metabólico direto para a síntese de NAD<sup>+</sup>.



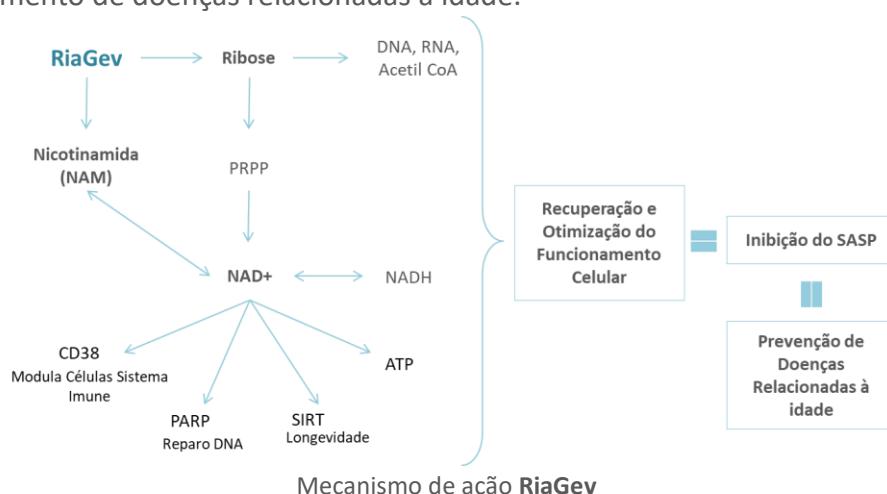
Síntese de NAD<sup>+</sup> - adaptado <sup>3,4</sup>

Os produtos com a indicação para aumento dos níveis de NAD<sup>+</sup> existentes, incluindo NR (Ribosídeo de Nicotinamida) e NMN (Mononucleotídeo de Nicotinamida), fornecem 01 precursor para a síntese de NAD<sup>+</sup>. No entanto, **RiaGev** fornece 02 precursores, que trabalham sinergicamente na via de resgate NAD<sup>+</sup>. Além disso, pesquisa demonstra que a combinação de *Bioenergy Ribose* e Nicotinamida, presentes no **Riagev**, é muito mais eficaz no aumento dos níveis de NAD<sup>+</sup> no organismo.

# INFORME CIENTÍFICO

A ribose, por sua vez, é um monossacarídeo (carboidrato) chave para a produção de DNA, RNA, acetil coenzima A e ATP. As células produzem D-ribose através da via da pentose fosfato (PPP), uma via metabólica paralela à glicólise, que gera fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NADPH), pentoses e ribose 5-fosfato e, em seguida, alterada em 5-fosfo-D-ribose 1-pirofosfato (PRPP) para a síntese de purina e pirimidina. O PPP é um processo lento, que requer uma enzima chamada glicose-6fosfato desidrogenase (G-6-PDH), geralmente insuficiente nas células. Por isso, a suplementação com ribose pode ser interessante, aliado ao fato de não alterar os níveis de insulina e a curva glicêmica. Além disso, em muitas doenças, a síntese de ATP é reduzida. Portanto, a suplementação com D-ribose pode fornecer uma solução para a bioenergética celular prejudicada. Isso porque a ribose suplementar ignora o PPP (via mais lenta) e fornece uma fonte alternativa de PRPP para a produção de ATP.

Assim, **RiaGev** oferece dois precursores chave para a normalização e otimização dos processos celulares. Desse modo, contribui para a reversão da senescência celular, inibindo o SASP e, consequentemente, prevenindo o surgimento de doenças relacionadas à idade.



Além disso, **RiaGev** auxilia na manutenção do equilíbrio redox, pois aumenta os níveis de glutatona, contribuindo para a manutenção da homeostase durante o envelhecimento, estresse, exercícios e toxinas ambientais.



## ESTUDOS IN VIVO

### Avaliação do aumento do aporte de NAD<sup>+</sup><sup>1</sup>

Estudo realizado com o intuito de avaliar:

- 1) o aumento do aporte de NAD<sup>+</sup> em diferentes órgãos; 2) o nível de danos, através do acúmulo de AMP celular.

Isso foi feito através da suplementação de camundongos com RiaGev ou ribosídeo de nicotinamida duas vezes ao dia.

**Resultados:** Observou-se que a combinação da *Bioenergy Ribose* e Nicotinamida revestida nas proporções existentes no **RiaGev** é mais eficiente para aumentar os níveis de NAD<sup>+</sup> em diferentes órgãos em comparação com o NR, conforme demonstrado na tabela abaixo:

# INFORME CIENTÍFICO

Tecido	Rim	Fígado	Coração	Músculo	Cérebro	Pulmão
RiaGev	637	814	401	267	103	114
NR	351	617	325	229	108	76

O estudo também concluiu que os níveis de NAD+ aumentaram com a adiministração de **RiaGev**, atigindo o platô após 4 dias de suplementação.

Os níveis de danos avaliados pelo acúmulo de AMP celular se apresentaram maiores com a suplementação de NR do que com **RiaGev**, demonstrando as vantagens deste ativo na manutenção do equilíbrio ox/redox tecidual:

Tecido	Rim	Fígado	Coração	Músculo	Cérebro	Pulmão
Riagev	261	575	696	22,9	393	218
NR	264	529	807	36,6	518	224

## Avaliação da segurança e eficácia de RiaGev em adultos saudáveis <sup>1</sup>

Este foi um estudo de centro único, randomizado, duplo-cego, controlado por comparador cruzado para investigar a segurança e eficácia de **RiaGev** em adultos saudáveis.

Dezoito homens e mulheres saudáveis, com idades entre 35 e 65 anos utilizaram 1540 mg duas vezes ao dia. O processo de triagem baseou-se nos critérios de inclusão e exclusão, relacionados ao estado de saúde dos voluntários.

Os Parâmetros clínicos avaliados foram: níveis de NAD+, Glutationa, Cortisol e NADH, além da glicemia pósprandial.

**Resultados:** RiaGev foi capaz de aumentar:

- NAD+ e NADP+ em até 15%;
- ATP e ADP em até 7,3%;
- A glutationa em até 11%;
- A resposta à insulina e a tolerância à glicose.

Também observou-se que RiaGev reduziu o cortisol salivar, além de melhorar a qualidade de vida em 20%, a fadiga em 24%, a concentração em 20% e a motivação em 12,2%.

Os primeiros resultados foram observados após 5 dias de suplementação, demonstrando os benefícios da utilização de doses de ataque (mais elevadas) para facilitar a resposta dos pacientes, em curtos períodos de utilização.



## BENEFÍCIOS

- Associação com proporção Ideal e exclusiva determinada em estudo;
- Contém Nicotinamida revestida, com liberação prolongada e No Flush;

# INFORME CIENTÍFICO

- Favorece a síntese de NAD+, ATP e Glutathiona (GSH) de forma eficiente e simultânea, sendo esta uma grande vantagem sobre o Ribosídeo de Nicotinamida;
- Previne e minimiza o desenvolvimento do SASP, através da otimização dos processos celulares;
- Contribui para o ↑ dos níveis de NAD+, restabelecendo e melhorando o funcionamento mitocondrial e, consequentemente, ↑ a produção de ATP em 7,3%, sem alterar a glicemia;
- Auxilia na melhora da função cognitiva, da qualidade de vida e da motivação, além de ↓ a fadiga;
- ↑ NAD+ e NADP+ em 15%, favorecendo a modulação de PARPS, SIRT E CD38, melhorando a resposta imunológica, a reparação de danos do DNA e a produção de energia, processos diminuídos no envelhecimento;
- ↑ glutathione em 11%; auxiliando no combate ao estresse oxidativo e inflamação;
- ↑ a tolerância à glicose e ↓ a resistência à insulina;
- ↓ cortisol salivar, minimizando os efeitos do estresse;
- Contribui para melhorar a qualidade de vida em 20%, a fadiga em 24%, a concentração em 20% e a motivação em 12,2%.



## APLICAÇÕES

- Para minimizar o processo de senescência celular, prevenindo doenças relacionadas ao envelhecimento. Isso porque estudos apontam que a senescência celular parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento das seguintes patologias: doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, renais, hepáticas, osteoartrite, diabetes tipo II, fibrose pulmonar idiopática, caquexia, catarata, síndrome metabólica, câncer e disfunção erétil;
- Para manter as funções cognitivas e a autonomia;
- Para restabelecer o equilíbrio energético e combater o estresse oxidativo em pacientes com condições inflamatórias crônicas, como fibromialgia, dor miofascial, obesidade, etc;
- Para aumentar a disposição, energia, bem-estar e concentração em todas as idades.



## REFERÊNCIAS

- 1 - Literatura do fabricante - Bioenergy Life Science (EUA).
- 2 - ALAM, M. A. et al. Effect of Citrus Flavonoids, Naringin and Naringenin, on Metabolic Syndrome and Their Mechanisms of Action. American Society for Nutrition. Adv. Nutr. 5: 404–417, 2014; DOI:10.3945/an.113.005603.
- 3 - DE MARIA, C. A. B. & MOREIRA, R. F. A. A intrigante bioquímica da niacina – uma revisão crítica. Quim. Nova, Vol. 34, No. 10, 1739-1752, 2011. DOI: 10.1590/S0100-40422011001000007.
- 4 - ALIOUCHE, B. H. Biosíntese da purina. News Medicals Life Science. Disponível em: [https://www.newsmedical.net/life-sciences/Purine-Biosynthesis-\(Portuguese\).aspx](https://www.newsmedical.net/life-sciences/Purine-Biosynthesis-(Portuguese).aspx). Acesso em: 20/08/2021.

# INFORME CIENTÍFICO

- 5 - CRISOL, B. M. Efeitos da suplementação de Ribosídeo de Nicotinamida sobre a UPR mitocondrial na musculatura esquelética e sobre a performance aeróbia de camundongos. Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências Aplicadas da Universidade Estadual de Campinas, Limeira, 2018.
- 6 - GURĂU, F. et al. Anti-senescence compounds: A potential nutraceutical approach to healthy Aging. Ageing Research Reviews, n 46, p 14–31, 2018.
- 7 - LI, W. et al. Emerging senolytic agents derived from natural products. Mechanisms of Ageing and Development, n. 181, p. 1–6, 2019.
- 8 - SILVA, K. K. Validação de biomarcadores de senescência em células-tronco mesenquimais humanas. Universidade Federal Do Rio Grande Do Norte, 2018.
- 9 - SHETTY, A. K. et al. Emerging Anti-Aging Strategies – Scientific Basis and Efficacy. Anging and Disease, V. 9, N. 6, p. 1165 – 1184, 2018.
- 10 - CUOLLO, L. et al. The Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) in the Challenging Future of Cancer Therapy and Age-Related Diseases. Biology, 9, 485, 2020.
- 11 - VON KOBBE, C. Targeting senescent cells: approaches, opportunities, challenges. AGING, Vol. 11, No. 24, 2019.
- 12 - BIRCH, J., PASSOS, J. F. Targeting the SASP to combat ageing: Mitochondria as possible intracellular allies? Bioessays 39, 2017.
- 13 - MAHONEY, E. D. et al. Understanding D-Ribose and Mitochondrial Function. Adv Biosci Clin Med. Author manuscript; available in PMC 2018 May 18.
- 14 - GOMES, A. P. et al. Declining NAD<sup>+</sup> Induces a Pseudohypoxic State Disrupting Nuclear-Mitochondrial Communication during Aging. Cell 155, 1624–1638, 2013.
- 15 - Nacarelli, T. & Zhang, R. NAD + metabolism controls inflammation during senescence, Molecular & Cellular Oncology, 6:4, 2019.
- 16 - Ng QX, Koh SSH, Chan HW, Ho CYX. Clinical Use of Curcumin in Depression: A Meta-Analysis. J Am Med Dir Assoc. 2017 Jun 1;18(6):503-508.

*Informativo exclusivo para profissionais da Saúde*