

SlimPro[®]

PEPTÍDEO HIDROLISADO MARINHO

Gerenciamento de peso

BIOTEC





SlimPro®

A obesidade vem em uma crescente exponencial. Segundo pesquisa da Organização Mundial de Saúde (OMS), realizada em 2022, o número de pessoas obesas no mundo passa de 1 bilhão. Destes, 650 milhões são adultos, 340 milhões são adolescentes e 39 milhões são crianças, representando um número extremamente preocupante. Após análises de especialistas, este fenômeno se dá, porque o metabolismo humano adaptou-se por meio de mecanismos que ajudam a economizar calorias, associado ao estilo de vida nada saudável da vida moderna.

O controle do peso deriva de vários mecanismos complexos e o trato gastrointestinal tem um papel fundamental na regulação do peso, pois é nele que são produzidos os hormônios que sinalizarão ao cérebro as flutuações da massa corporal, em outras palavras, estes hormônios enviam mensagens ao sistema nervoso central (SNC) dizendo que estamos satisfeitos e que não precisamos mais ingerir alimentos. Estes hormônios (vide figura 1) são conhecidos como os hormônios da saciedade e podem ser categorizados como reguladores de longo ou curto prazo.^{1,2}

	HORMÔNIO	LOCAL DE SECREÇÃO	RECEPTOR PRINCIPAL	AÇÕES PRINCIPAIS
ANOREXÍGENO	PYY	CÉLULAS L GASTROINTESTINAIS	Y ₂	Atraso no esvaziamento gástrico devido aos efeitos no sistema nervoso vago e no sistema nervoso central (CNS).
	GLP-1	CÉLULAS L GASTROINTESTINAIS	GLP-1	Liberação de insulina dependente de glicose; Retarda o esvaziamento gástrico; Efeitos no nervo vago e no sistema nervoso central.
	OXYNTOMODULIN	CÉLULAS L GASTROINTESTINAIS	GLP-1/outro	Liberação de insulina dependente de glicose; Retarda o esvaziamento gástrico; Efeitos no nervo vago e no sistema nervoso central;
	GLUCAGON	CÉLULAS α PANCREÁTICAS	GLUCAGON	Gliconeogênese; Glicogenólise.
	COLECISTOQUININA	CÉLULAS I INTESTINAIS	CCK 2	Contração da bexiga biliar; Retarda o esvaziamento gástrico; Secreção de enzimas pancreáticas.
	POLIPETÍDEO PANCREÁTICO	CÉLULAS P PANCREÁTICAS	Y ₄	Retarda o esvaziamento gástrico.
	AMILINA	CÉLULAS β PANCREÁTICAS	AMY ₁₋₃	Inibe a secreção gástrica; Retarda o esvaziamento gástrico; Diminui glicose no sangue.
OREXÍGENOS	GRELINA	CÉLULAS G	GHS-R	Aumenta a motilidade gástrica; Libera hormônio do crescimento.

Figura 1. Os principais hormônios intestinais envolvidos na regulação do apetite. PYY, peptídeo tirosina tirosina; SNC, sistema nervoso central; GLP-1, peptídeo semelhante ao *glucagon*¹. Fonte: *Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity. Gut Liver.*

Eixo Intestino-cérebro

Considerado outro mecanismo regulador do controle de peso. O núcleo arqueado (ARC) que está presente dentro do hipotálamo, é essencial na regulação do apetite, uma vez que, está idealmente posicionado para coordenar a alimentação. O controle alimentar através do ARC, se dá pela presença de um grupo neuronal contendo o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado a proteína agouti (AgRP), cuja ativação aumenta a ingestão de alimentos, e por isso, que alterações nesta estrutura resultam em hiperfagia e obesidade, dado o descontrole alimentar que será gerado. Além disso, o AgRP é um antagonista competitivo nos receptores de melanocortina (controla a ingestão de alimentos através da produção de hormônios tais como: leptina e insulina). Ademais, é observado que o PYY circulante inibe o apetite, agindo diretamente no ARC por meio de seu receptor aumentando a atividade dos neurônios anorexígenos, enquanto suprime os neurônios NPY orexígenos.¹⁰

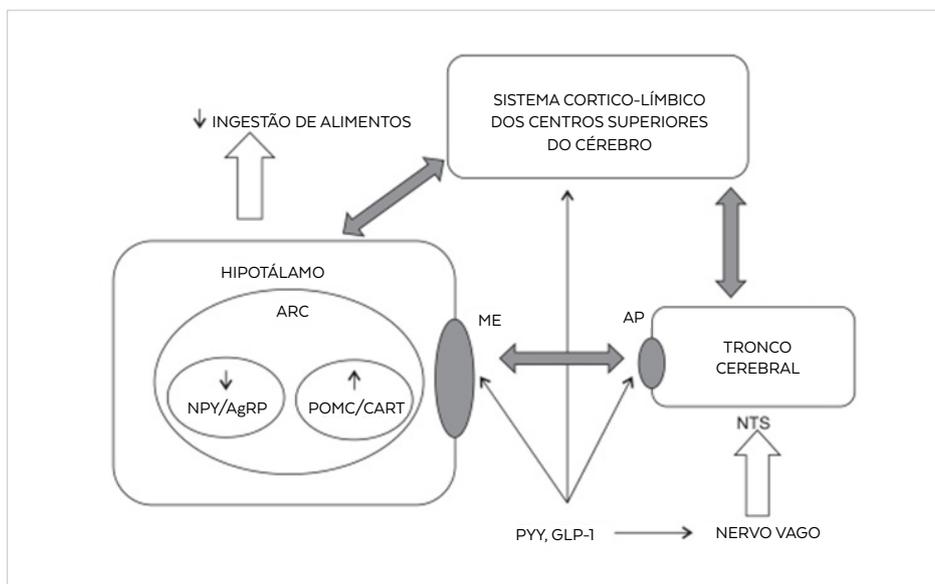


Figura 2. O papel do PYY e do GLP-1 no controle do apetite. PYY, tirosina peptídeo tirosina; GLP-1, peptídeo semelhante ao *glucagon* 1; ARC, núcleo arqueado; NPY, neuropeptídeo Y; AgRP, peptídeo relacionado à agouti; POMC, pró-opiomelanocortina; CART, transcrito regulado por cocaína e anfetamina; ME, eminência mediana; AP, área postrema; NTS, núcleo do trato solitário. Fonte: *Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity*. Gut Liver.

Entendendo os principais os hormônios da saciedade

O GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagon) é um hormônio cuja ação está relacionada a redução da gliconeogênese, ou seja, diminui a produção de glicose. Sua secreção pós-alimentação, se dá em duas fases em que, a fase inicial ocorre entre 10 - 15 minutos pós-prandial (resposta de curto prazo), e a segunda fase (resposta de longo prazo) acontece entre 30 - 60 minutos pós-prandial.^{2,3}

A interação do GLP-1 com seu receptor (GLP-1R) predomina no trato intestinal alto, ilhotas pancreáticas e nervos aferentes viscerais, contudo, observa-se também, que seu receptor é encontrado em diversas áreas do sistema nervoso central (SNC), responsáveis por regular o consumo calórico, como por exemplo o hipotálamo. Frente a isto, quando pensamos no contexto neuroendócrino, este hormônio parece atuar tanto no SNC, quanto no Sistema Nervoso Periférico (SNP) no que diz respeito a regulação do apetite, além de ser responsável por retardar o esvaziamento gástrico, distensão da musculatura lisa do estômago e diminuir a secreção ácida estomacal, conjunto este, que dá maior sensação de saciedade e redução na capacidade de consumo energético em indivíduos diabéticos e obesos.^{2,3}

Outra substância importante na regulação do peso, é o PYY. Este é um hormônio peptídico intestinal, que é secretado pelas células endócrinas L e possui 36 aminoácidos em sua constituição. Pertence à família de polipeptídeos pancreáticos (PP) e suas maiores concentrações são encontradas no intestino grosso e no reto.^{5,10}

Após a alimentação, são liberadas duas formas endógenas deste hormônio: a PYY₁₋₃₆ (predomina na ausência de alimentação - jejum) e a PYY₃₋₃₆ (é a forma circulante, sendo liberada cerca de 15 minutos pós-prandial e sua resposta imediata está sob controle neural). Estudos citam, que o PYY atua no controle do apetite por meio de um efeito antagônico a ativação da fome no SNC e por atuar retardando a motilidade intestinal (age como um “freio ileal”) e, portanto, leva a uma sensação de plenitude e saciedade.^{5,10}

Como sabemos, o complexo vagal dorsal do tronco cerebral (DVC) é um importante elo de comunicação entre os sinais periféricos de ingestão de alimentos e o núcleo hipotalâmico, sendo que, este mecanismo controla o tamanho e a duração de uma refeição. É neste complexo que temos outro mecanismo de atuação do PYY no controle da fome. Com o aumento do PYY circulante observa-se o aumento de descargas vagais aferentes, transmitindo ao cérebro o sinal de saciedade, assim temos que a excitação desta via promove efeito um efeito anorexígeno. Com isto, podemos concluir que, o aumento do PYY circulante ajuda a controlar a quantidade de alimentos ingeridos.^{5,10}

A CCK (colecistoquinina) é um hormônio produzido no trato gastrointestinal na forma de peptídeos. Sua função é provocar uma redução da ingestão de alimentos através de sua ação contrária ao seu receptor, diminuindo a velocidade de esvaziamento gástrico e, conseqüentemente aumentando a sensação de saciedade.⁶

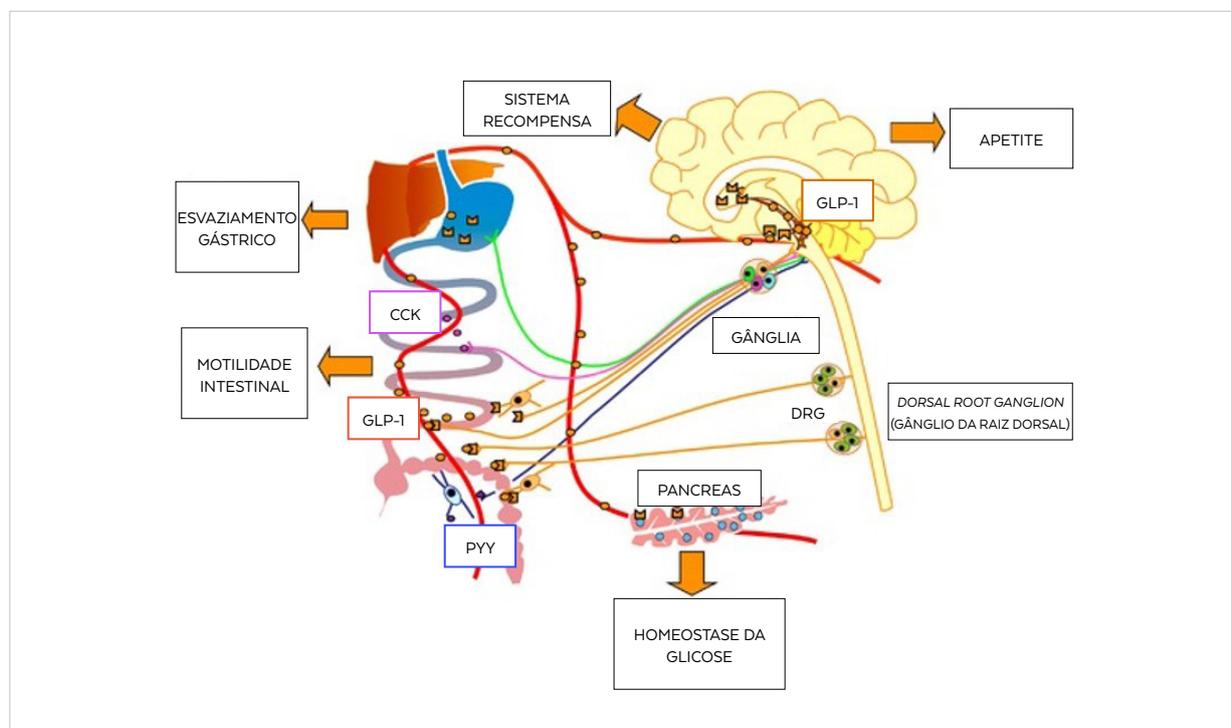


Figura 3. O peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), a colecistoquinina (CCK) e o peptídeo YY (PYY) são liberados pelas células enteroendócrinas no revestimento intestinal e desempenham um papel importante na homeostase da glicose e no controle do apetite. Fonte: *The role of gut endocrine cells in control of metabolism and appetite.*

Peptídeos, um novo olhar para o gerenciamento do peso

Peptídeos derivados de proteínas hidrolisadas de peixe (FPHs), tem ganhado grande notoriedade no que diz respeito a perda e controle do peso corporal, graças as suas aplicações nutricionais e sua ação no balanço energético. Além disto, os FPHs têm demonstrado outros efeitos fisiológicos benéficos à saúde, tais como: redução da pressão arterial, ação antioxidante e imunomoduladora, propriedades reparadoras do tecido intestinal e redução nos níveis de colesterol e triglicerídeos.²

Slimpro[®] é um peptídeo derivado do filé de Merluza Azul (*Micromesistius poutassou*), obtido através de uma reação de hidrólise enzimática. Atua diretamente nos hormônios da saciedade - GLP-1, CCK, PYY e na proteína agouti (AgRP).²

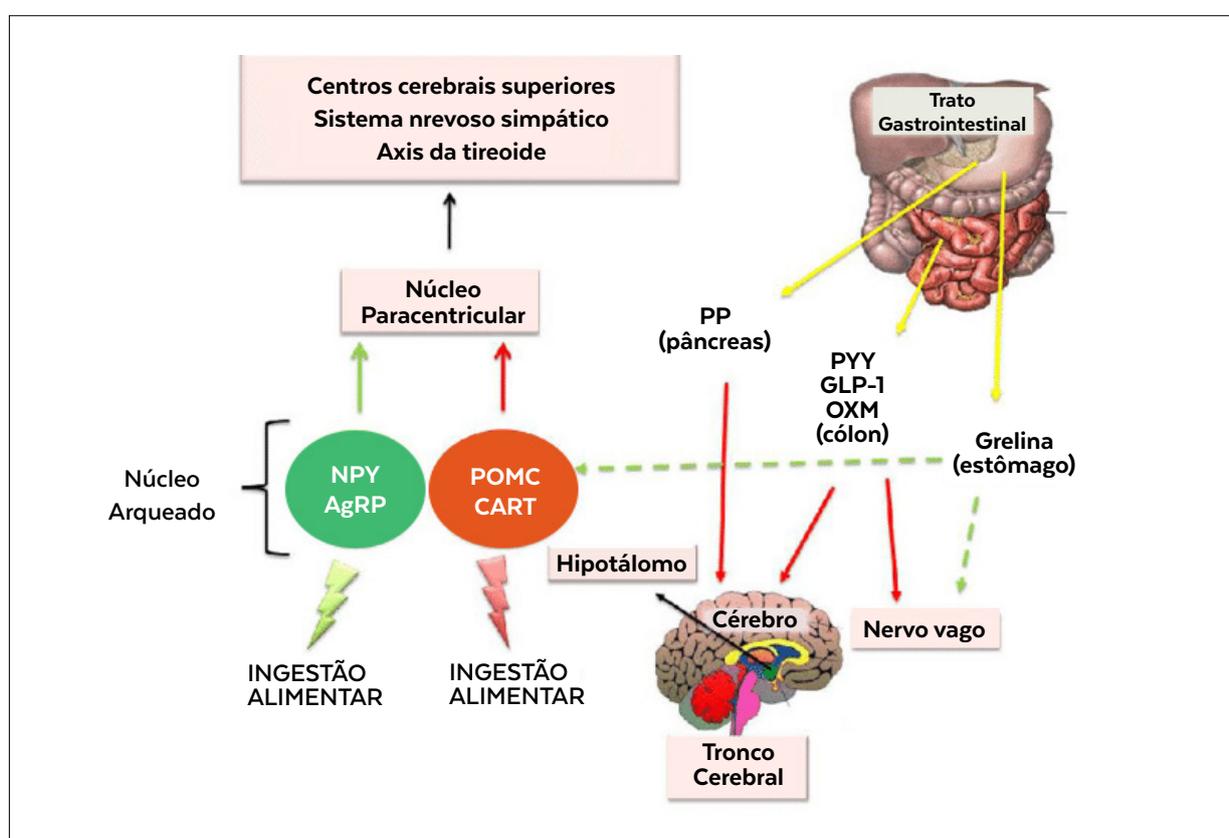


Figura 4. - Principais sítios de ação dos hormônios intestinais influenciando a ingestão alimentar: hipotálamo, tronco cerebral e nervo vago. NPY - neuropeptídeo Y, AgRP - proteína relacionada à agouti, POMC - pró-ópiomelanocortina, CART - transcrito regulado por anfetamina e cocaína. Fonte: Controle Neuroendócrino da Saciedade, Sistema Digestório: Integração Básico-Clinica

O mecanismo de ação é dado pelo aumento da produção do peptídeo precursor do GLP-1, o *proglucagon*, possivelmente por meio da sinalização de cálcio intracelular, e estimulação da secreção de GLP-1 ativo, PYY e CCK, além de inibir a atividade da enzima DPP-IV (*dipeptidil peptidase IV* - enzima responsável por inativar mais de 80% do GLP-1 secretado) e reduzir os níveis da proteína agouti (AgRP), regulando a ingestão alimentar.¹

Outro ponto é a ação nas células GLUTag, tipo celular altamente sensível a glicose que produz o proglucagon (precursor do GLP-1 entre outros peptídeos bioativos) amplamente utilizadas para a estimulação da secreção destas substâncias.⁸

Estudos demonstraram a eficácia do FPH obtido da Merluza Azul (*Micromesistius poutassou*) na estimulação da liberação de CCK e GLP-1.²

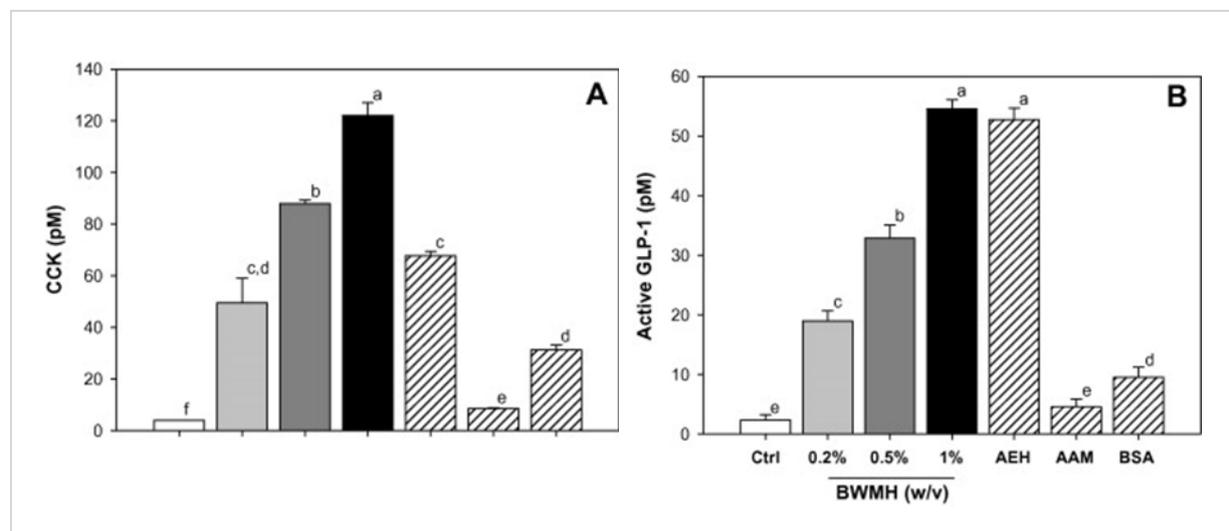


Figura 5. Efeito do hidrolisado de Merluza Azul - *Micromesistius poutassou* (BWMH) na atividade de liberação de (CCK) e GLP-1 pelas células STC-1. O BWMH foi testado em diferentes concentrações (0,2-1,0%, p/v) na liberação de CCK (painel A) e GLP-1 ativo (painel B) e comparado com aqueles obtidos com hidrolisado de albumina de ovo (AEH, como controle positivo), albumina de soro bovino (BSA) e mistura de aminoácidos livres (AAM), cada um em uma concentração de 1% p/v. Os valores são médias \pm SEM de quatro medições repetidas. Médias sem uma letra comum são diferentes ($p < 0,05$). Adaptado de: *In vitro and in vivo evidence for a satiating effect of fish protein hydrolysate obtained from blue whiting (Micromesistius poutassou) muscle*.

Estudo clínico

O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas E6 (R1). O protocolo do estudo e o formulário de consentimento informado foram aprovados pelo 'Comitê Ético Independente para Ensaio Clínicos Não Farmacológicos' durante sua reunião em 17 de dezembro de 2013. Todos os indivíduos forneceram consentimento informado por escrito antes do início de quaisquer procedimentos relacionados ao estudo².

Foram randomizados 30 indivíduos do sexo masculino e 90 do sexo feminino, levemente acima do peso ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$), homens (25%) e mulheres (75%) com idade entre 18 e 55 anos. Tinham boa saúde geral, não tinham distúrbios alimentares/alimentares (ou seja, nenhuma bulimia ou distúrbios alimentares psicogênicos etc.) e histórico conhecido de síndrome metabólica².

O teste foi feito com uma dose de 1,4g/dia, sendo esta diluída em 200ml de água e agitada/misturada com uma colher, devendo ser consumido de 10-30 minutos antes da refeição principal.²

Os critérios analisados foram: peso corporal, gordura corporal, segurança, circunferência da cintura, quadris e coxas, níveis de CCK, GLP-1 e PYY no sangue.²

Resultados

	Uma dose (1,4 FPH g)	Duas doses (2,8 FPH g)	Placebo	
Peso corporal (kg)	D0	79,5±1,5	77,9±1,7	76,0±1,6
	D45	77,3±1,4 (-2,2)***	75,7±1,7 (-1,8)***	73,9±1,8 (-1,6)***
	D90	76,0±1,4 (-3,5)***	74,3±1,7 (-3,3)***	73,5±1,8 (-2,0)***
IMC (kg/m²)	D0	28,4±0,2	28,1±0,3	27,5±0,3
	D45	27,6±0,3 (-0,8)***	27,5±0,3 (-0,7)***	26,9±0,3 (-0,6)***
	D90	27,1±0,3 (-1,3)***	27,0±0,3 (-1,2)***	26,8±0,3 (-0,7)***
Gordura corporal (kg)	D0	24,7±0,6	24,6±0,5	23,6±0,5
	D45	22,9±0,6 (-1,9)***	22,8±0,6 (-1,6)***	22,5±0,6 (-1,2)***
	D90	21,7±0,7 (-2,9)***	21,7±0,6 (-2,7)***	22,1±0,6 (-1,6)***
Água extracelular (L)	D0	18,0±0,5	17,4±0,4	17,8±0,5
	D45	17,8±0,4 (-0,2)	17,2±0,4 (-0,1)	17,5±0,5 (-0,2)
	D90	17,2±0,5 (-0,9)***	16,5±0,4 (-0,8)***	16,5±0,5 (-1,2)***
Circunferência da cintura (cm)	D0	90,0±1,0	89,4±1,1	88,8±1,2
	D45	87,3±1,0 (-2,7)***	87,0±1,1 (-2,6)***	87,2±1,4 (-1,6)***
	D90	85,9±1,0 (-4,0)***	85,9±1,1 (-3,9)***	86,5±1,3 (-2,4)***
Circunferência das coxas (cm)	D0	57,6±0,7	57,9±0,7	56,8±0,6
	D45	55,5±0,6 (-2,2)***	55,9±0,7 (-2,0)***	55,5±0,6 (-1,2)***
	D90	54,6±0,6 (-2,9)***	55,0±0,6 (-2,7)***	55,1±0,6 (-1,5)***
Circunferência dos quadris (cm)	D0	111,6±1,3	109,0±1,2	110,3±1,2
	D45	109,2±1,3 (-2,4)***	107,2±1,2 (-1,8)***	109,2±1,3 (-1,3)***
	D90	108,3±1,3 (-3,5)***	105,5±1,2 (-3,1)***	108,8±1,3 (-1,7)***

A análise estatística intragrupo é relatada como segue: *p<0,05, **p<0,01 e ***p<0,001. Os dados são média±EP. As alterações da linha de base são fornecidas entre colchetes. FPH, hidrolisado de proteína de peixe. Fonte: *Supplementation with a fish protein hydrolysate (Micromesistius poutassou): effects on body weight, body composition, and CCK/GLP-1 secretion. Food & Nutrition Research.*

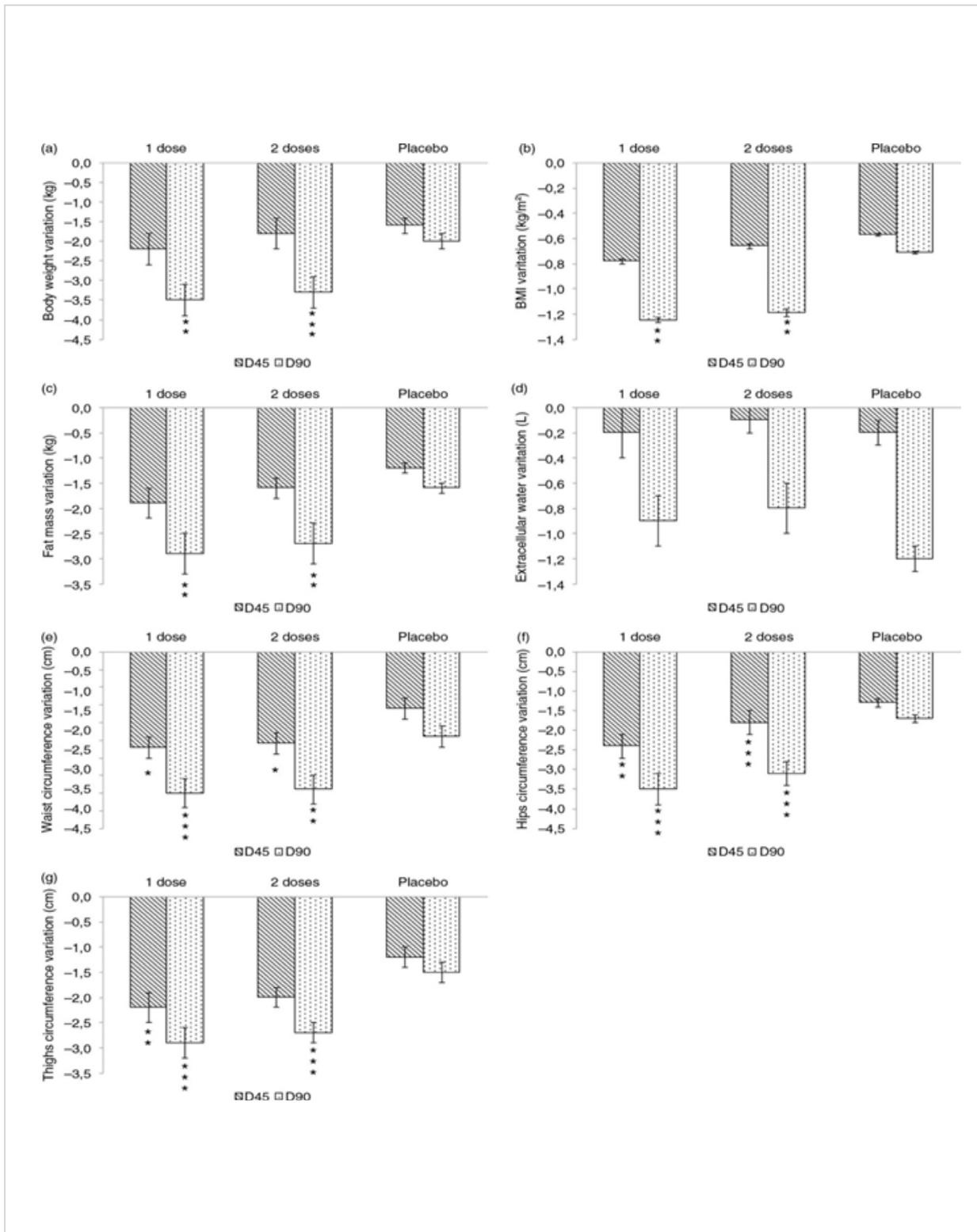


Figura 6. Composição corporal, peso corporal e IMC. (a) Peso corporal, (b) índice de massa corporal, (c) gordura corporal, (d) água extracelular, (e) circunferência da cintura, (f) circunferência dos quadris e (g) circunferência das coxas. A análise estatística (vs. placebo) é relatada da seguinte forma: *p<0,05, **p<0,01 e ***p<0,001. Os valores são expressos como diferenças da linha de base e são fornecidos como média±EP. Fonte: *Supplementation with a fish protein hydrolysate (Micromesistius poutassou): effects on body weight, body composition, and CCK/GLP-1 secretion. Food & Nutrition Research.*

Foram analisadas dosagens 1,4g e 2,8g/dia, sendo observados:

- Houve redução de peso tanto para as doses de 1,4 e 2,8 g e após 90 dias de tratamento, a perda de peso foi estatisticamente significativa;^{2,3}
- O IMC foi reduzido tanto para as doses de 1,4 quanto para as de 2,8 g de FPH e após 90 dias de tratamento, a diminuição do IMC foi estatisticamente significativa;^{2,3}
- Agordura corporal e o tamanho de circunferência da cintura e coxa foram diminuídos tanto para as doses de 1,4 quanto para as de 2,8 g e após 90 dias de tratamento, a redução foi estatisticamente significativa;^{2,3}

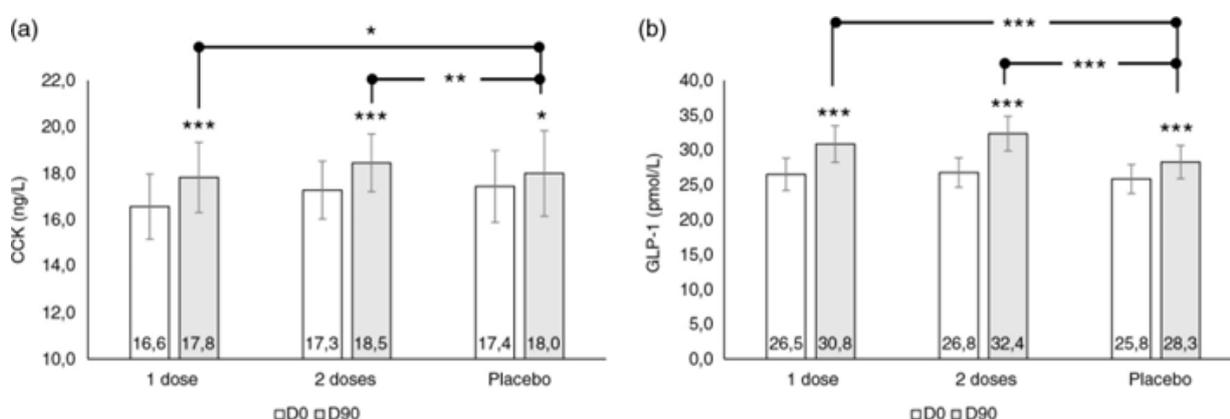


Figura 7. Níveis de biomarcadores sanguíneos. (a) Níveis sanguíneos de CCK e (b) Níveis sanguíneos de GLP-1. A análise estatística intragrupo (vs. D0) é relatada nas barras do histograma. As linhas relatam a análise estatística intergrupo (vs. placebo). A análise estatística é relatada da seguinte forma: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$. Os dados são média \pm EP. Fonte: *Supplementation with a fish protein hydrolysate (Micromesistius poutassou): effects on body weight, body composition, and CCK/GLP-1 secretion. Food & Nutrition Research.*

Os níveis sanguíneos de CCK e GLP-1 aumentaram tanto para as doses de 1,4 quanto para as de 2,8 g. As diferenças entre as doses de 1,4 e 2,8 g e o placebo foram estatisticamente significativas.^{2,3}

Conclusão

Após análise dos resultados *in vivo*, foi constatado a eficácia do FPH obtido da Merluza Azul (*Micromesistius poutassou*), na redução do peso corporal e particularmente no controle da composição corporal, onde a suplementação com **SlimPro**[®] pode ser considerada uma estratégia nutricional para controle do peso corporal.

Dosagem diária recomendada:

Isolado: 700 mg, 2 vezes ao dia. | **Associado:** 350 mg, 2 vezes ao dia.

SUGESTÕES DE FÓRMULAS



FAST SLIM

SlimPro® 700 mg
Vegesil® qsp 1 cap

Posologia: Tomar 1 dose 1 hora antes do almoço e 1 hora antes do jantar.

SLIM FIT CONTROL

SlimPro® 350 mg
Slim Green Coffee® 200 mg
Cúrcuma longa 250 mg
Piperina 2,5 mg
Vegesil® qsp 1 cap

Posologia: Tomar 1 dose às 11:00 e 1 dose às 16:00.

SENSE SLIM

SlimPro® 350 mg
Modulip GC® 100 mg
Vegesil® qsp 1 cap

Posologia: Tomar 1 dose 1 hora antes do almoço e 1 hora antes do jantar.

Bibliografia

- 1 - Heffernan, S.; Nunn, L.; Harnedy-Rothwell, P.A.; Gite, S.; Whooley, J.; Giblin, L.; FitzGerald, R.J.; O'Brien, N.M. Blue Whiting (*Micromesistius poutassou*) Protein Hydrolysates Increase GLP-1 Secretion and Proglucagon Production in STC-1 Cells Whilst Maintaining Caco-2/HT29-MTX Co-Culture Integrity. *Mar. Drugs* 2022, 20, 112. <https://doi.org/10.3390/md20020112>
- 2 - Nobile, V., Duclos, E., Michelotti, A., Bizzaro, G., Negro, M., & Soisson, F. (2016). Supplementation with a fish protein hydrolysate (*Micromesistius poutassou*): effects on body weight, body composition, and CCK/GLP-1 secretion. *Food & Nutrition Research*, 60(1). <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.29857>
- 3 - COSTA, I. M.; DE ALMEIDA, J. D.; DA COSTA, K. M.; JARDIM, L. F. S.; ROSA, M. J. dos S.; PIFANO, P. P.; DE OLIVEIRA, R. R.; SILVA, S. O.; LIMA, S. da S.; GODOY, J. T. Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa / Use of GLP-1 analogues in treatment of obesity: a narrative review. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 4236-4247, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n2-022
- 4 - Karra, E., Chandarana, K. and Batterham, R.L. (2009), The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *The Journal of Physiology*, 587: 19-25. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.164269>
- 5 - Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY. *N Engl J Med* 2003; 349(10):941-8.
- 6 - Mancini MC, Halpern A. Aspectos fisiológicos do balanço energético. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2002Jun;46(3):230-48. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000300005>
- 7 - Benoit Cudennec, Martine Fouchereau-Peron, Faty Ferry, Elisa Duclos, Rozenn Ravallec, In vitro and in vivo evidence for a satiating effect of fish protein hydrolysate obtained from blue whiting (*Micromesistius poutassou*) muscle, *Journal of Functional Foods*, Volume 4, Issue 1, 2012, Pages 271-277, ISSN 1756-4646, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2011.12.003>
- 8 - Xu Zhou, Luyu Chai, Qingni Wu, Yanping Wang, Shuqing Li, Jianrong Chen, Anti-diabetic properties of bioactive components from fish and milk, *Journal of Functional Foods*, Volume 85, 2021, 104669, ISSN 1756-4646, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104669>.
- 9 - Parker, H.E., Gribble, F.M. and Reimann, F. (2014), The role of gut endocrine cells in control of metabolism and appetite. *Exp Physiol*, 99: 1116-1120. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.079764>
- 10 - De Silva A, Bloom SR. Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity. *Gut Liver*. 2012 Jan;6(1):10-20. doi: 10.5009/gnl.2012.6.1.10.

BIOTEC

 @biotecmagistral
 biotecmagistral
 +55 (11) 3047-2447

www.biotecdermo.com.br
info@biotecdermo.com.br
+55 (11) 3047-2447 / 0800 770 6160