



mitburn®



MITBurn®

INCI Name: Oleoic acid and Oleuropein and Olive leaf extract

MITBurn® é um ativo cuja matéria-prima é oriunda das oliveiras orgânicas, da região de Provence, na França. A coleta ocorre durante as épocas de maior concentração das frações ativas, apresentando elevada proporção de fitoquímicos em sua composição. MITBurn® é o primeiro ingrediente nutracêutico natural que combina propriedades potentes de queima de gordura ligadas a uma via bioquímica inovadora.

MITBurn® foi obtido após anos de pesquisa na França, com base em um processo patenteado, seguro e eficaz que consegue obter todos os compostos fenólicos da oliva francesa resultantes de um processo de purificação de uma fração enriquecida da oliva, o ácido oleanóico. O laboratório francês, Sedna-Paris em busca da chave para o emagrecimento encontrou em MITBurn® a grande descoberta.

- Processo é 100% sustentável.
- Certificação ECOCERT-FRANCE.
- Vegan
- Cruelty-free
- Farm to face
- Farm to fork
- Fair trade
- Clean Beauty
- Não contém calorias.
- Não contém glúten.
- Não contém lactose.
- 0% xenobióticos
- Proveniente da agricultura biológica
- 0% OMG

## CONCENTRAÇÃO USUAL

- Uso INN: 50 mg – 100 mg
- Uso OUT: 0,50 % - 2,00 %

A obesidade é caracterizada por um acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo e é fator de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina, diabetes tipo II, hipertensão, dislipidemia, disfunção hepática, doenças cardiovasculares e vários tipos de câncer. O padrão de dieta ocidental, caracterizado pelo baixo consumo de alimentos in natura e minimamente processados, além da elevada ingestão de alimentos ricos em gorduras e açúcares, ultraprocessados, favorece o acúmulo de gordura e apresenta um padrão pró-inflamatório no organismo. Já o padrão de dieta mediterrânea é caracterizado pelo elevado consumo de alimentos in natura e minimamente processados e, em consequência, não favorece o acúmulo de gordura e apresenta papel protetor frente a inflamação crônica de baixa intensidade.

O azeite é a principal fonte de gordura na dieta mediterrânea, e exerce efeitos benéficos a saúde por conter, em grandes quantidades, ácidos graxos monoinsaturados e componentes bioativos, incluindo os ácidos triterpênicos. O principal triterpeno do azeite é o ácido oleanólico, composto ativo do MITBurn®, que exerce atividade antioxidante e tem ações antidiabéticas, hepatoprotetoras e anti-obesidade, melhorando a adiposidade visceral e a tolerância à glicose.

MITBurn® é um ativo oriundo de oliveiras orgânicas, composto principalmente por ácido oleanólico. Atua no controle do peso através do estímulo a atividade e biogênese mitocondrial. MITBurn® ainda atua no controle da glicemia e resistência insulínica, bem como apresenta potente atividade antioxidante.

## PROPRIEDADES:

REDUÇÃO DE 15 CM DE BARRIGA EM APENAS 21 DIAS DE USO.

- Redução do peso corporal
- Booster energético para atividades físicas
- Booster para cetose (Dietas Keto plant based e cetogênica)
- Estímulo a beta-oxidação
- Diminuição da circunferência abdominal, flancos e quadris.
- Aumento da vitalidade e energia
- Regulação do metabolismo de carboidratos
- Aumento da energia e vitalidade
- Modulador epigenético
- Estimula a atividade da telomerase
- Previne o envelhecimento
- Transformação de adipócitos brancos em marrons
- Aumento da termogênese
- Regulação do metabolismo de lipídios
- Redução da adiposidade visceral e hepática
- Aumento da atividade mitocondrial
- Aumento da biogênese mitocondrial



## MECANISMO DE AÇÃO:

MITBurn® estimula a biogênese mitocondrial a partir de uma via inovadora: o receptor TGR5.

TGR5 regula os genes envolvidos na oxidação de ácidos graxos e termogênese.

A ativação de TGR5 é um fator importante na queima de adipócitos.

TGR5 é agonista na ativação e proliferação mitocondrial.

MITBurn® ativa TGR5 e aumenta a UCP1 que está associada a termogênese.

MITBurn® regula os genes envolvidos na oxidação de ácidos graxos e atua sobre os adipócitos brancos transformando-os em marrons (capaz de dissipar energia como calor por termogênese) e os marrons são ricos em mitocôndrias.

MITBurn® contribuí assim para a lipólise, aumento do número mitocondrial, faz beta-oxidação que ocorre no DNA mitocondrial, termogênese e conversão de lipídeos. Com o aumento na formação de novas mitocôndrias, o excesso de tecido adiposo que se acumula na circunferência abdominal diminui.

MITBurn® atua na melhora do metabolismo energético reduzindo a quantidade de gordura corporal. A ingestão contínua aumenta a eficiência na queima de gordura. MITBurn® aumenta a expressão de **TGR5** nos tecidos da pele humana, incluindo a gordura subcutânea. MITBurn® atua no sobrepeso e na obesidade. A beta-oxidação acelera a queima de gordura e MITBurn® atua especialmente nas regiões de maior acúmulo de gordura como flancos, abdômen e quadris. Os resultados são aumento da energia e vitalidade e uma forma física melhor.

O **TGR5**, um receptor acoplado à proteína G ligado à membrana plasmática, expresso em todo o corpo, mas apresenta níveis elevados de expressão no fígado, intestino, estômago, baço, e tecido adiposo marrom. O **TGR5** não é apenas o receptor de ácidos biliares, mas também o receptor de vários agonistas seletivos, derivados para regular diferentes vias de sinalização, como NFkB, AKT e quinases reguladas por sinal extracelular (ERK). O **TGR5**, como regulador metabólico, está envolvido na homeostase energética, na homeostase dos ácidos biliares e no metabolismo da glicose.

Estudos realizados comprovam que o efeito da exposição celular ao ácido oleanólico, durante 48 horas, aumentou significativamente a expressão do gene mitocondrial específico (+47%), indicando um potente efeito na biogênese mitocondrial. Este efeito foi avaliado através da quantificação de DNA mitocondrial vs. DNA nuclear (16S / UCP2) de mioblastos diferenciados tratados ou não com ácido oleanólico por 48 horas.

Em outro estudo, o efeito da curta exposição ao ácido oleanólico foi avaliado tanto na respiração mitocondrial global quanto na atividade do citocromo C oxidase em mioblastos diferenciados em miotubos. Os resultados mostraram que o MITBurn induziu o aumento da atividade mitocondrial em miotubos +137% aumento na atividade da citocromo C oxidase e em +50% aumento na respiração mitocondrial.

### TGR5 regula diferentes vias de sinalização celular

<b>AKT</b>	mTOR NO	Migração de macrófagos   Adesão de monócitos ↑ cardioproteção
<b>Epac</b>	Células β pancreáticas	Liberação de insulina   ↑ sensibilidade
<b>NFkB</b>	Inibe via	Anti-inflamatório
<b>ER K 1/2</b>	AMPC	Hepatoproteção e emagrecimento

## TGR5 E METABOLISMO ENERGÉTICO

Sabe-se que os dois tipos de tecidos adiposos desempenham papéis opostos:

- **Tecido adiposo branco (WAT) armazena energia na forma de lipídios**
- **Tecido adiposo marrom (BAT) dissipa energia como calor por termogênese.**

A seleção do tecido adiposo marrom como local de dissipação de energia ocorre devido ao número elevado de mitocôndrias, em comparação com outros tecidos. A sinalização de TGR5 no BAT e no músculo, dois importantes locais de dissipação de energia, os determina como alvos frente ao combate a obesidade e doenças metabólicas. Além disso, a expressão da proteína UCP1, geradora de calor ao invés de ATP nas mitocôndrias, na membrana interna das mitocôndrias no BAT é alta. Três relatórios publicados no New England Journal of Medicine demonstram que os seres humanos adultos têm uma quantidade significativa de BAT metabolicamente ativa e é possível manipular o BAT para combater a obesidade, sendo os ligantes de TGR5 potenciais intervenções para esse fim.

O TGR5 é um fator-chave do gasto energético através da regulação do metabolismo. A ativação do TGR5 pelos ácidos biliares aumenta o gasto de energia no tecido adiposo marrom, prevenindo a obesidade e a resistência à insulina. TGR5 medeia a indução da enzima ativadora do hormônio tireoidiano cíclico dependente de AMP, a iodotironina desiodinase 2 (D2), essencial para o efeito dos ácidos biliares. Os ácidos biliares e seus agonistas, como o MITBurn, induzem preferencialmente a expressão de D2 em tecidos termogênicos da gordura marrom e do músculo esquelético através do TGR5. D2 posteriormente converte tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3). Prevê-se que o T3 induza a expressão da proteína de desacoplamento (UCP), a qual dissipa o gradiente de prótons na cadeia de transporte de elétrons. Portanto, a ativação da via BAs / TGR5 / AMP cíclica / D2 / T3 / UCP causa uma diminuição na síntese de ATP e, portanto, regula a homeostase energética.

## TGR5 E METABOLISMO DA GLICOSE

Diabetes tipo 2 (DM2) é uma patologia relacionada ao metabolismo da glicose, onde há uma redução da produção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas e um aumento da resistência periférica a insulina. O desenvolvimento de DM2 é comumente relacionado a obesidade, hipertensão e dislipidemia, e essas complicações, levam ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Diversos estudos já comprovaram o impacto dos ácidos biliares na homeostase da glicose, melhorando o controle glicêmico. O receptor TGR5 estimula a secreção de cAMP e GLP-1, atuando na regulação do metabolismo da glicose. O tratamento com ácido oleanólico reduz os níveis séricos de glicose e insulina, além de aumentar a tolerância à glicose.

O ácido oleanólico ainda atua na via mTOR, necessária para a tradução de proteínas, que contribuem para promover a sobrevivência e proliferação celular. TGR5 reduz a expressão de quimiocinas via via AKT-mTOR em macrófagos. mTOR existe como dois complexos mTORC1 e mTORC2. A fosforilação de AKT e mTORC1 afeta a expressão da proteína 4E-BP, envolvida nas isoformas das proteínas de ligação ao intensificador de CCAAT (C / EBP) b. Após a ativação do TGR5, o mTORC1 aumenta o nível de 4E-BP fosforilada e a expressão da proteína inibidora de fígado (LIP) isoforma C / EBPb. A ligação entre TGR5 e AKT-mTOR-LIP revela um novo mecanismo pelo qual os macrófagos contribuem para os efeitos antidiabéticos da ativação de TGR5. As folhas de oliva demonstraram uma atividade suportada pelo ácido oleanólico triterpenóide. In

vivo, o ácido oleanólico apresentou atividade anti-hiperglicêmica, melhor tolerância à glicose e menor ganho de peso. Além disso, o ácido oleanólico aumentou as mitocôndrias no músculo tanto in vitro quanto in vivo. No total, esses resultados confirmam o TGR5 como alvo terapêutico e os triterpenóides como potenciais agentes terapêuticos na prevenção / mitocôndrias e tratamento / GLP-1 de doenças metabólicas



## **MITBurn® E HEPATOPROTEÇÃO**

Diversos estudos in vitro e in vivo já demonstraram que a ativação do TGR5 transduz o sinal através do acúmulo de cAMP mediado pela proteína Gs. Curiosamente, a ativação do TGR5 aumentou a expressão da óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), o que pode limitar a hepatotoxicidade dos ácidos biliares, bem como a peroxidação lipídica. Esse resultado sugere a ação hepatoprotetora do TGR5.

## **MITBurn®, INFLAMAÇÃO E EFEITO ANTIOXIDANTE**

O mRNA de TGR5 é encontrado nos monócitos CD14 + em leucócitos e em células de Kupffer, representando o papel potencial da TGR5 na modulação da inflamação. A ativação de TGR5 em células Kupffer e células THP-1 superexpressando TGR5 suprimiu a produção de citocinas induzida por lipopolissacarídeo (LPS-), sugerindo que o TGR5 é um mediador na supressão das funções de macrófagos pelos ácidos biliares. O tratamento com ácido oleanólico, agonista específico e potente do TGR5, antes ou no início precoce do modelo animal de esclerose múltipla, melhorou os sinais neurológicos da doença, indicando que o TGR5 modula a inflamação e as respostas imunes in vivo.

Os resultados demonstraram a capacidade do MITBurn® de entrar nas células para exercer uma atividade antioxidante direta (nível de ROS intracelular de -31%, -53% e -77% para 0,05%, 0,1% e 0,2%, respectivamente) pela ativação de sistemas de defesa celular. O MITBurn® é, portanto, capaz de regular fortemente o estresse oxidativo nas

Os resultados demonstraram a capacidade do MITBurn® de entrar nas células para exercer uma atividade antioxidante direta (nível de ROS intracelular de -31%, -53% e -77% para 0,05%, 0,1% e 0,2%, respectivamente) pela ativação de sistemas de defesa celular. O MITBurn® é, portanto, capaz de regular fortemente o estresse oxidativo nas células expostas a ataques de ERO. Esses resultados também mostram que a oleuropeína está fortemente envolvida nas propriedades antioxidantes do MITBurn® (nível de ROS intracelular de -17%, -34% e -57% em 0,05%, 0,1% e 0,2%, respectivamente).

MITBurn® é um ativo natural, inovador e premium, capaz de melhorar os principais fatores de risco associados ao sobrepeso e obesidade: massa corporal, tecido adiposo, glicemia e insulina. De fato, a utilização de MITBurn implica um aumento no número e na atividade das mitocôndrias, aumentando o gasto energético geral e a uma redução drástica e sustentável da massa de gordura corporal, da insulina e glicose no sangue.

- Diminuição no peso do corpo, fígado e tecido adiposo visceral.
- Melhora a tolerância à glicose
- Melhora o nível de insulina
- Melhora lipopolissacarídeo plasmático (LPS)
- Diminui as concentrações hepáticas de colesterol e triglicerídeos.

Projetado sobre a atividade científica de compostos padronizados das folhas de oliva (ácido oleanólico, oleuropeína e polifenóis), o MITBurn® é o primeiro ingrediente ativo de base natural que oferece propriedades antioxidantes fortes e efeito de queima de gordura direta através da estimulação TGR5.

## **MITBurn®, ESTUDOS DE EFICÁCIA**

Efeito na queima de gordura e redutor no metabolismo energético humano.

### **Voluntários:**

20 voluntários japoneses com sobrepeso e IMC  $\geq 23$  e  $< 30$ . Avaliou-se diâmetro de cintura, escala analógica visual de fadiga, peso e quociente respiratório(QR). Com idade média de 40 anos. Os voluntários ingeriram 1 cápsula de MITBurn® 1 vez ao dia. As avaliações ocorreram após 21 dias de uso, 60 dias e após 90 dias de uso.

### **Protocolo de Quociente Respiratório(QR):**

Avaliado em repouso de 15 minutos. Medida da respiração. Descanso 30 minutos e exercícios de 30 minutos.

QR: se refere a taxa de quantidade de carbono (dióxido de carbono) produzido por uma quantidade de oxigênio consumido. Durante um período. Este é o indicador de nutrientes usado para a produção de energia.

### **Resultados:**

Melhora na fadiga, sendo que a mudança no QR entre o tempo de descanso e após a carga de 30 minutos foi menor do que o placebo no exercício. MITBurn® melhora disposição e QR respiratório, aumenta a eficiência na queima de gordura. O desempenho dos voluntários que foram submetidos à exercícios físicos e ingeriram MITBurn® foi maior que os do grupo placebo, medido pelo QR. Isso significa que MITBurn® queima gordura de forma eficiente. Ácido oleanólico implica na ativação do agonista TGR5 envolvendo ativação da atividade e proliferação mitocondrial. Os resultados demonstraram que MITBurn® demonstrou ser eficaz em apenas 21 dias de uso, no qual os voluntários eliminaram em média 15 cm de circunferência abdominal e ao longo do estudo (90 dias) a média de perda de peso foi de 10,5 Kg por voluntário. MITBurn® aumenta a eficiência na queima de gordura sem apresentar nenhum efeito adverso. Por isso, MITBurn® é a chave para se perder peso, sem efeitos colaterais com base em um produto orgânico e natural, sem efeitos colaterais. Com isso MITBurn® torna-se o INGREDIENTE mais revolucionário no mercado magistral.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:

- C. Thomas, A. Gioiello, L. Noriega et al., "TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis," *Cell Metabolism*, vol. 10, no. 3, pp. 167–177, 2009
- De Melo, C. L., Queiroz, M. G. R., Fonseca, S. G. C., Bizerra, A. M. C., Lemos, T. L. G., Melo, T. S., ... Rao, V. S. (2010). Oleanolic acid, a natural triterpenoid improves blood glucose tolerance in normal mice and ameliorates visceral obesity in mice fed a high-fat diet. *Chemico-Biological Interactions*, 185(1), 59–65. doi:10.1016/j.cbi.2010.02.028
- Guo, C., Chen, W.-D., & Wang, Y.-D. (2016). TGR5, Not Only a Metabolic Regulator. *Frontiers in Physiology*, 7. doi:10.3389/fphys.2016.00646
- Guo, C., Xie, S., Chi, Z., Zhang, J., Liu, Y., Zhang, L., ... Wang, D. (2016). Bile Acids Control Inflammation and Metabolic Disorder through Inhibition of NLRP3 Inflammasome. *Immunity*, 45(4), 802–816. doi:10.1016/j.immuni.2016.09.008
- H. Sato, C. Genet, A. Strehle et al., "Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 362, no. 4, pp. 793–798, 2007.
- Jafri, L., Saleem, S., Calderwood, D., Gillespie, A., Mirza, B., & Green, B. D. (2016). Naturally-occurring TGR5 agonists modulating glucagon-like peptide-1 biosynthesis and secretion. *Peptides*, 78, 51–58. doi:10.1016/j.peptides.2016.01.015
- Maruyama, T., Miyamoto, Y., Nakamura, T., Tamai, Y., Okada, H., Sugiyama, E., et al. (2002). Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 298, 714–719. doi:10.1016/S0006-291X(02)02550-0
- de Melo C.L., Queiroz, M.G.R., Fonseca, S.G.C., Bizerra, A.M.C., Lemos, T.L.G., Melo, T.S., Santos, F.A, Rao, V.S. Oleanolic acid, a natural triterpenoid improves blood glucose tolerance in normal mice and ameliorates visceral obesity in mice fed a high-fat diet, *Chem. Biol. Interact.* 185 (2010) 59e65, <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.02.028>
- Pols, T., Eggink, H., & Soeters, M. (2014). TGR5 ligands as potential therapeutics in inflammatory diseases. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*, 27. doi:10.2147/ijicmr.s40102
- R. Martín, J. Carvalho-Tavares, M. Hernandez, M. Arnés, V. Ruiz-Gutierrez, and M. L. Nieto, "Beneficial actions of oleanolic acid in an experimental model of multiple sclerosis: a potential therapeutic role," *Biochemical Pharmacology*, vol. 79, no. 2, pp. 198–208, 2010
- S. Fiorucci, S. Cipriani, F. Baldelli, and A. Mencarelli, "Bile acid-activated receptors in the treatment of dyslipidemia and related disorders," *Progress in Lipid Research*, vol. 49, no. 2, pp. 171–185, 2010
- Sato, Hiroyuki & Genet, Cédric & Strehle, Axelle & Thomas, Charles & Lobstein, Annelise & Wagner, Alain & Mioskowski, Charles & Auwerx, Johan & Saladin, Régis. (2007). Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochemical and biophysical research communications*. 362. 793-8. 10.1016/j.bbrc.2007.06.130.
- Strehle, Axelle. "Characterisation of triterpenoids as TGR5 agonists and their effects on metabolism." (2009).
- Teodoro, J. S., Rolo, A. P., Carvalho, R. A., & Palmeira, C. M. (2018). Exploring the role of the bile acid receptor TGR5 in bile acid mediated obesity control: New insights from a CRISPR/Cas9 adipocyte model. *Free Radical Biology and Medicine*, 120, S141. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.466
- Velazquez-Villegas, L., Perino, A., Lemos, V. et al. TGR5 signalling promotes mitochondrial fission and beige remodelling of white adipose tissue. *Nat Commun* 9, 245 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02068-0>
- Wang, X., Liu, R., Zhang, W., Zhang, X., Liao, N., Wang, Z., ... Hai, C. (2013). Oleanolic acid improves hepatic insulin resistance via antioxidant, hypolipidemic and anti-inflammatory effects. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 376(1-2), 70–80. doi:10.1016/