







metabolaid[®]

Combate o efeito sanfona

Emagrecedor com efeito *browning*

Diferenciais de METABOLAID[®]

-  Converte o tecido adiposo branco em bege
-  Aumento da saciedade via GLP-1
-  Dupla padronização
-  100% Natural

Considerações iniciais

METABOLAID[®] é um fitoativo exclusivo padronizado em 3% antocianidinas e 15% verbacosídeos, composto por uma associação de extratos vegetais com ação multialvo. Estudos científicos clínicos e pré-clínicos, verificam que os compostos especialmente padronizados nesta formulação, atuam sinergicamente em sintomas e patologias endocrinometabólicas, como excesso de peso, hipercolesterolemia, hiperglicemia e hipertensão arterial. Seus efeitos ocorrem por meio de mecanismos de ação inovadores que promovem a saciedade, devido à elevação dos níveis de GLP-1 e aumentam o gasto

energético, como resultado da ação do tipo *browning* do tecido adiposo branco (LEE et al., 2018).

Indicações e ações farmacológicas

A presença concomitante de fatores de risco como hipertensão arterial, hipercolesterolemia, diabetes, resistência insulínica e deposição central de gordura está associada ao aumento de aproximadamente 2,5 vezes no risco de morbimortalidade cardiovascular. Esse complexo agregado de fatores predisponentes das doenças cardiovasculares constitui a condição definida como síndrome metabólica (LEE et al., 2018; RAMIRES et al., 2018).

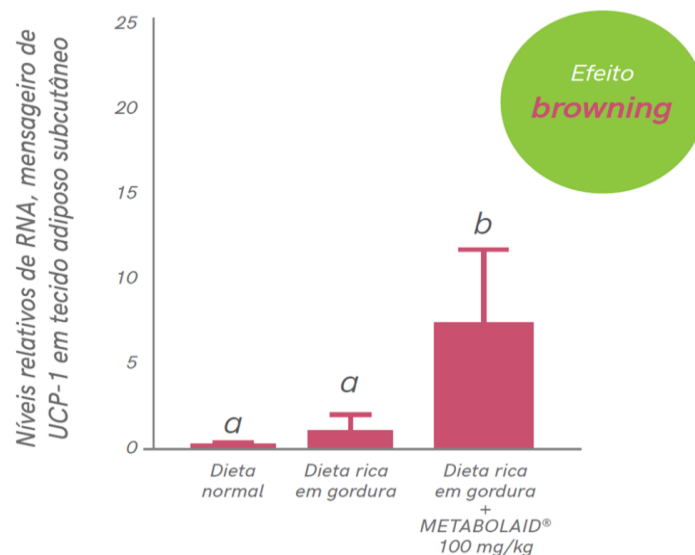
Lippia citriodora tem sido utilizada como especiaria alimentar, cosmética e em formulações tradicionais de medicamentos para tratar diversas doenças na América e Sul da Europa. Estudos relataram seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, inclusive no tecido adiposo, diminuindo o acúmulo de lipídios e a hiperlipidemia. A flor de *Hibiscus sabdariffa* é usada na medicina tradicional para tratar hipertensão arterial, estresse oxidativo e inflamação. De acordo com vários estudos, os extratos e polifenóis de *Hibiscus sabdariffa* inibem o acúmulo de lipídios em adipócitos e reduzem a atividade da amilase pancreática, bem como os níveis de colesterol e triglicerídeos em modelos experimentais. Coletivamente, essas observações indicam que ambas as espécies vegetais podem ser úteis no tratamento da obesidade e da síndrome metabólica (LEE et al., 2018).

O que é o efeito browning?

Conversão do tecido adiposo branco em tecido adiposo bege, que possui características fisiológicas semelhantes ao tecido adiposo marrom, o qual apresenta grande número de mitocôndrias que utilizam a energia dos ácidos graxos para gerar calor, aumentando a termogênese e o gasto energético, contribuindo para os efeitos antiobesidade.

Um dos principais marcadores desta atividade é a expressão de UCP-1 - *uncoupling protein 1* (proteína desacopladora 1). METABOLAID® foi capaz de aumentar significativamente os níveis de expressão de mRNA de UCP-1 no tecido adiposo branco, em animais submetidos à dieta hipercalórica e rica em gorduras. Além disso, METABOLAID® foi capaz de aumentar a termogênese, indicando que este fitoativo possui potencial de acelerar a termogênese e o gasto energético, contribuindo para os efeitos antiobesidade. Portanto, o aumento do gasto energético associado ao aumento dos níveis de expressão do mRNA da UCP-1 podem contribuir para o *browning*, ou seja, o escurecimento do tecido adiposo branco, responsável por promover a termogênese e o gasto energético (LEE et al., 2018). A figura 6 demonstra os resultados obtidos:

Figura 6: Níveis relativos de RNAm de UCP-1 nos grupos tratados com dieta normal, dieta rica em gorduras e dieta rica em gorduras + METABOLAID® por oito semanas (dados pré-clínicos). As letras diferentes indicam significância estatística entre os grupos avaliados (LEE et al.,2018).



O tecido adiposo marrom é encontrado unicamente em mamíferos, e sua principal função é a termorregulação, via termogênese. Este processo ocorre devido à ação da enzima UCP-1,


que desacopla a produção de energia de ATP na mitocôndria, gerando calor. Esta enzima atua promovendo o vazamento de prótons através da membrana mitocondrial interna, reduzindo seu gradiente eletroquímico transmembrana de prótons e, portanto, produzindo termogênese por meio da produção de calor (HALPERN et al., 2014).

Estudos clínicos

Boix-Castejón et al. (2018) conduziram um estudo clínico, duplo cego, randomizado e controlado por placebo em 47 mulheres, entre 30 e 75 anos de idade e com índice de massa corporal – IMC - entre 25,0 e 34,9 kg/m²), caracterizando o grupo como portador de sobrepeso e obesidade. As participantes foram divididas nos grupos: 1) METABOLAID® (n = 25; média de idade = 51 anos e IMC = 29,84 kg/m², com 14 participantes com sobrepeso e 11 obesas) e placebo (n = 22; média de idade = 51 anos e IMC = 29,95 kg/m², com 12 participantes com sobrepeso e 10 obesas), com o objetivo de uniformizar as características dos dois grupos.

METABOLAID® (cápsulas de 500 mg) e o placebo foram administrados uma vez ao dia, cerca de trinta minutos antes do café da manhã e durante dois meses (60 dias). Com base nas indicações terapêuticas e com o objetivo de elucidar os mecanismos de ação dos principais compostos ativos, foram realizadas diferentes medidas, como antropométricas, de parâmetros bioquímicos do sangue e de sinais vitais e de avaliação de apetite, no início do estudo e em 30 e 60 dias (final do estudo). Além disto, foi feita também a quantificação no sangue de alguns peptídeos circulantes relacionados com o apetite, no início do estudo e ao final (60 dias). Os principais resultados são descritos a seguir (tabela 1), considerando, inicialmente, uma avaliação intragrupo (dentro do próprio grupo tratado com METABOLAID® e comparando os resultados de 30 e 60 dias de tratamento, com aqueles obtidos no início do estudo).

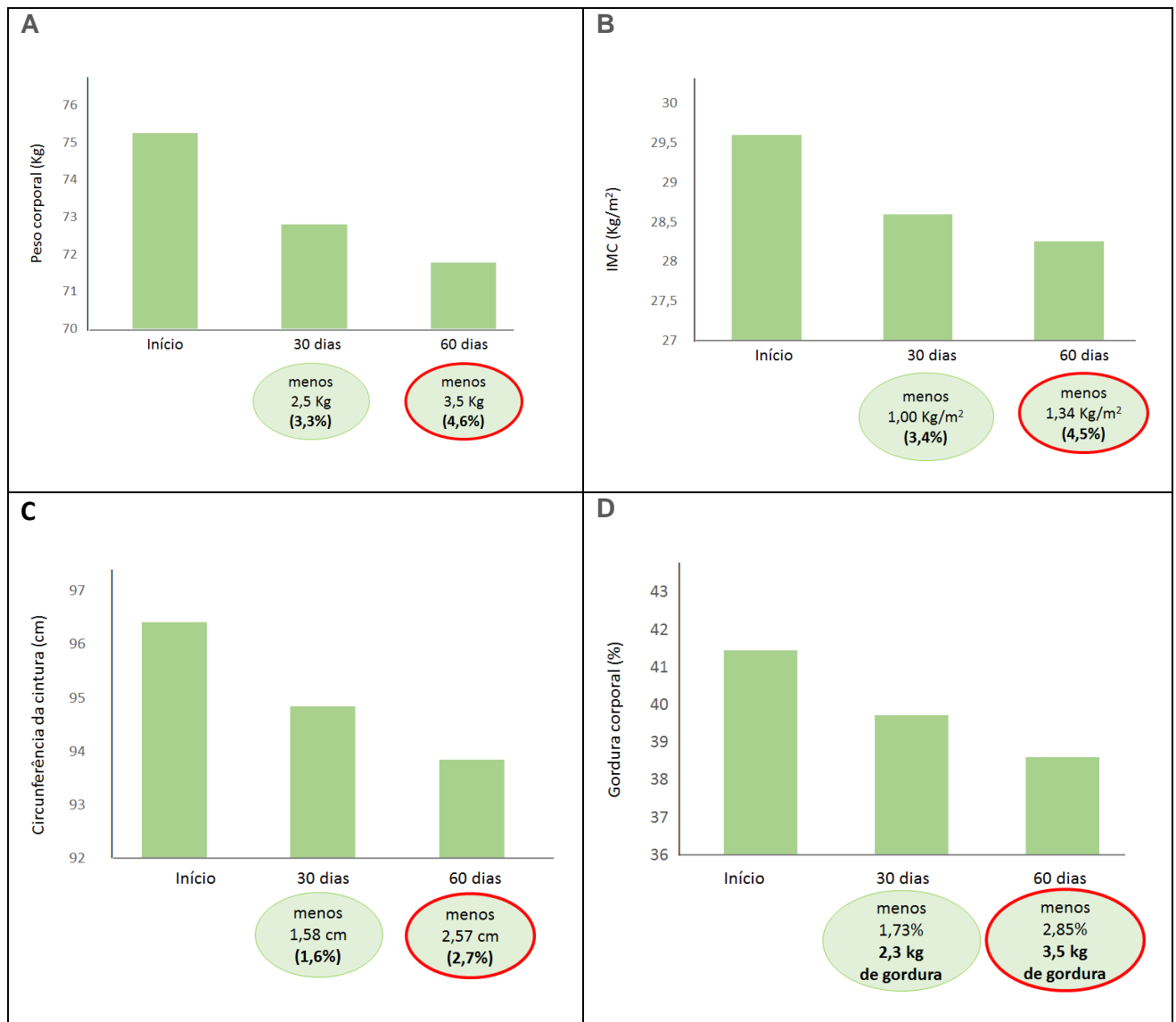
Tabela 1: Variação de peso corporal, índice de massa corporal, circunferência da cintura e percentual de gordura corporal do grupo tratado com Metabolaid®, aos 30 e 60 dias de tratamento em comparação com o início do estudo.

 Combate o efeito sanfona			
Parâmetro	Início	30 dias	60 dias
Peso corporal (Kg)	75,26 ± 9,06	72,80 ± 9,45 *	71,78 ± 9,06 *
Índice de massa corporal - IMC (Kg/m ²)	29,60 ± 3,40	28,60 ± 3,52 *	28,26 ± 3,46 *
Circunferência da cintura (cm)	96,42 ± 7,93	94,84 ± 7,87 *	93,85 ± 7,95 *
Gordura corporal (%)	41,45 ± 12,89	39,72 ± 12,95 *	38,60 ± 13,08 *

Teste T Students pareado: $p < 0,0001$.


Estes dados estão também representados na figura 1, que indicam a porcentagem de perda/redução aos 30 e 60 dias de tratamento com Metabolaid®, em relação ao início do estudo.

Figura 1: Variação percentual de peso corporal (A), índice de massa corporal (B), circunferência da cintura (C) e percentual de gordura corporal (D) do grupo tratado com Metabolaid®, no início e aos 30 e 60 dias de tratamento.



É importante ressaltar que foi observado também, que os resultados obtidos no grupo tratado com METABOLAID[®] são estatisticamente diferentes do grupo placebo, numa análise intergrupos de tratamento. A tabela 2 expressa tais resultados de forma comparativa.

Tabela 2: Variação de peso corporal, índice de massa corporal, circunferência da cintura e percentual de gordura corporal do grupo tratado com Metabolaid[®] e do grupo placebo, aos 30 e 60 dias de tratamento.

	Diferenças 30 dias de tratamento		Diferenças 60 dias de tratamento	
	Placebo	METABOLAID [®]	Placebo	METABOLAID [®]
Parâmetro antropométrico				
Peso corporal (kg)	-1,44 ± 0,27	-2,46 ± 0,0,28 *	-2,08 ± 0,30	-3,48 ± 0,40 *
Índice de massa corporal – IMC (Kg/m ²)	-0,63 ± 0,14	-1,00 ± 0,15 *	-0,83 ± 0,12	-1,37 ± 0,16 *
Circunferência da cintura (cm)	0,20 ± 0,54	-1,58 ± 0,25 **	-0,80 ± 0,55	-2,57 ± 0,34 **
Gordura corporal (%)	0,29 ± 0,06	-0,56 ± 0,06 **	-0,45 ± 0,07	-0,83 ± 0,08 ***

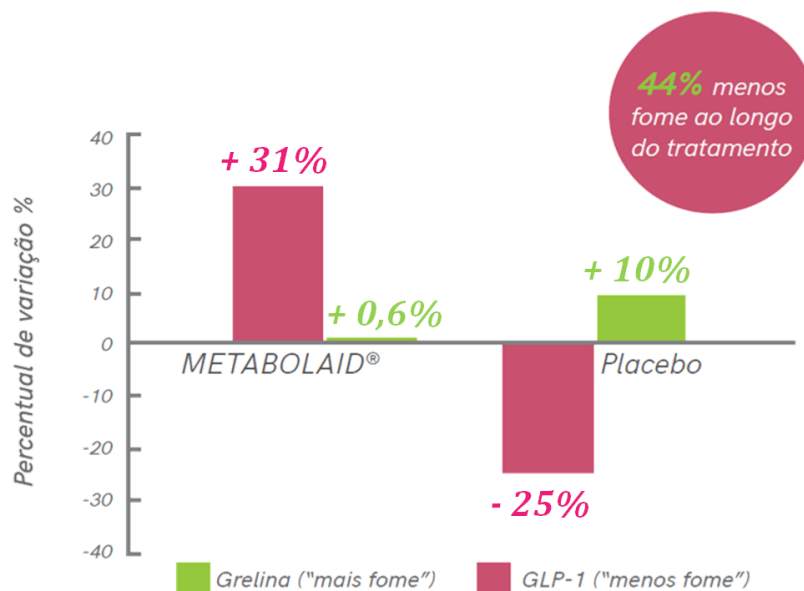
Teste T Students não pareado: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

No mesmo estudo clínico, aos 60 dias de tratamento, foram também avaliados os efeitos de Metabolaid[®] sobre os níveis plasmáticos de hormônios endógenos relacionados ao controle do apetite: GLP-1 ou *glucagon-like peptide-1* (anorexígeno) e grelina (orexígeno). Os resultados apontaram para um aumento de **30,7% do GLP-1 no grupo tratado com METABOLAID[®]**, enquanto no grupo placebo houve uma redução deste hormônio, equivalente a 25,3%. Outro resultado importante relacionado ao controle apetite e que é, de

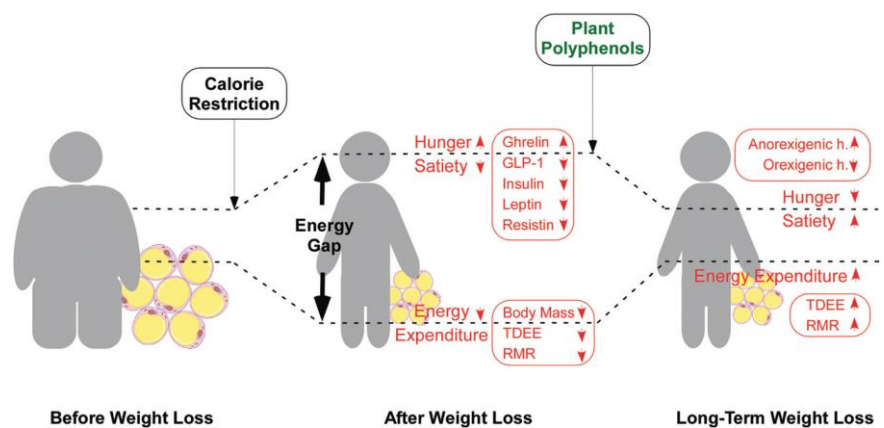
forma complementar ao aumento de GLP-1, houve manutenção dos níveis de grelina (“hormônio da fome”) em níveis normais e não alterados, no grupo tratado com **METABOLAID®**, enquanto no placebo este hormônio orexígeno foi aumentado em 10,1%. A tabela 3 descreve estes resultados nos grupos placebo e tratado em pg/mL^{-1} e em percentuais de variação.

Estes resultados podem ser explicados com base no fenômeno de *gap* energético. Leptina e resistina foram reduzidos nos dois grupos de tratamento, muito provavelmente devido à diminuição da adiposidade. Ao contrário do comportamento esperado sobre a restrição calórica, o grupo tratado com Metabolaid® por 60 dias, apresentou um aumento do hormônio anorexígeno GLP-1 e manteve os níveis do hormônio orexígeno grelina.

Figura 2: Variação percentual nos níveis plasmáticos de GLP-1 e de grelina nos grupos tratados com METABOLAID® e placebo (BOIX-CASTEJÓN et al., 2018).



Fisiologicamente, em resposta à restrição calórica e subsequente perda de peso, ocorre uma discrepância entre a ingestão de nutrientes e o gasto de energia, o que é denominado como *gap* energético (lacuna energética). Esta situação metabólica leva o cérebro a desencadear uma resposta hormonal compensatória, que reflete tanto nos hormônios relacionados ao apetite, quanto na adaptação do gasto de energia. De um lado, os hormônios orexígenos são melhorados, resultando em aumento da fome. Por outro, a perda de peso e redução da adiposidade causam uma adaptação metabólica que consiste na redução do gasto energético diário total (*TDEE - total daily energy expenditure*), provavelmente devido à redução da taxa metabólica de repouso/basal (*RMR – resting metabolic rate*) e diminuição do efeito térmico dos alimentos. O aumento da fome e o gasto energético reduzido levam a uma imediata recuperação de peso corporal. É proposto, para justificar os resultados com METABOLAID® que o consumo de alguns polifenóis contraria essa expectativa de efeitos, promovendo hormônios anorexígenos e diminuindo hormônios orexígenos e restaurando o equilíbrio entre fome e energia. Isto pode permitir a manutenção da perda de peso a longo prazo, estreitando a lacuna de energia sobre a restrição calórica. A figura 3 demonstra

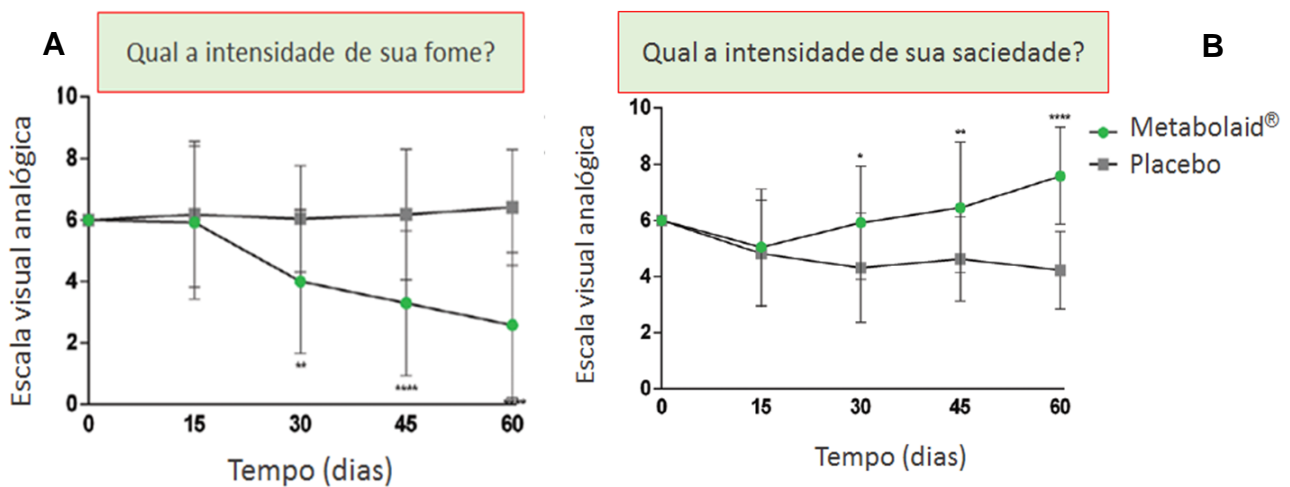


esquemáticamente esta proposição.

Figura 3: Ação dos polifenólicos de Metabolaid® sobre o controle de da fome e gasto energético.

Pelo fato de ser bem estabelecida a ação de GLP-1 (e da grelina) sobre a redução do apetite, no mesmo estudo clínico e por meio de avaliação em escala visual analógica (*visual analogue scale – EVA*), foram avaliadas algumas percepções dos participantes sobre fatores relacionados ao apetite. Houve melhora de vários destes fatores, com efeitos já observados aos 15 dias de tratamento com METABOLAID® e com os melhores resultados aos 60 dias (final do estudo). Os resultados estão expressos na figura 4 (A, B).

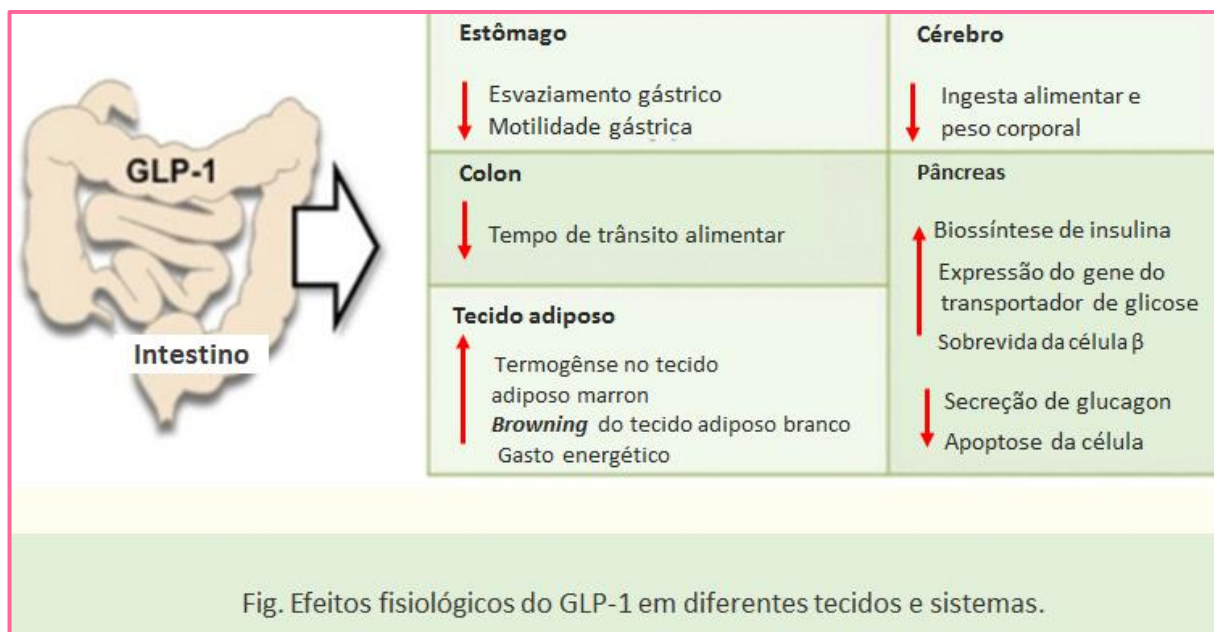
Figura 4: Efeitos de Metabolaid® em comparação com o placebo, em percepções/fatores relacionados ao apetite.



A partir dos resultados obtidos no estudo clínico, que aponta para o aumento do GLP-1, é preciso destacar que este hormônio é um produto de transcrição do gene pró-glucagon. Os nutrientes absorvidos no intestino delgado induzem a secreção de GLP-1 das células L no íleo intestinal.

GLP-1 exerce vários efeitos relevantes para o tratamento do diabetes mellitus, como o aumento da expressão do transportador 2 de glicose em células β pancreáticas; esta molécula desempenha um papel no movimento da glicose através da membrana celular. GLP-1 induz as células β pancreáticas a secretarem insulina em resposta ao aumento do conteúdo de glicose, enquanto restringe a liberação de glucagon de células α pancreáticas. Além disso, reduz a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6, fator de necrose tumoral- α e interferon- γ . Portanto, o GLP-1 restaura a massa de células β pancreáticas e a sensibilidade à insulina. Sua ação na proliferação de células β e como antiapoptótico tem sido observada em modelos animais experimentais (LEE; LEE, 2017). A figura 5 traz um resumo das principais ações de GLP-1.

Figura 5: Resumo das principais ações do GLP-1 em diferentes tecidos e sistemas orgânicos.



Pressão arterial

O consumo diário de Metabolaid[®] mostrou-se capaz de reduzir parâmetros diurnos relacionados à pressão arterial, sendo indicadores importantes para pacientes hipertensos. Essa redução é crucial para o tratamento da hipertensão e patologias relacionadas.

A suplementação com o Metabolaid[®] mostrou uma diminuição significativa na pressão arterial sistólica (PAS) e na pressão arterial média (PAM) nas medições diárias. A redução nas medições noturnas também foi observada, indicando que Metabolaid[®] pode diminuir todos os parâmetros estudados.

O estudo seguiu os critérios da ESC/ESH para determinação da pressão arterial e foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. Os participantes forneceram consentimento informado antes de participar do ensaio.

Metabolaid[®] podem ter benefícios adicionais, como aumentar a expressão do gene da adiponectina e reduzir a proteína NF- κ B, que regula respostas imunológicas e inflamatórias. Esses mecanismos podem explicar os benefícios potenciais de Metabolaid[®] no controle de peso e em patologias relacionadas, incluindo a hipertensão.

Posologia e modo de usar

Ingerir uma dose de 250 mg de METABOLAID[®], duas vezes ao dia ou 500 mg em dose única 30 minutos antes do café da manhã.

Contraindicações

A administração oral de METABOLAID[®], nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. Utilizar com cautela nos pacientes em uso de hipoglicemiantes. Não é recomendado para crianças, gestantes e lactantes.

*Material destinado ao profissional da saúde (médico, nutricionista ou farmacêutico).

Sugestões de formas farmacêuticas

- Cápsulas
- Chocolate
- Sachê

Referências

BOIX-CASTEJÓN, M. et al. Hibiscus and lemon verbena polyphenols modulate appetite-related biomarkers in overweight subjects: a randomized controlled trial. **Food Funct.**, 2018; 9(6): 3173-3184.

LEE, YS. et al. Metabolaid[®] Combination of lemon verbena and hibiscus flower extract prevents high-fat diet-induced obesity through AMP-activated protein kinase activation. **Nutrients**, 2018; 10 (9): 1204.

RAMIRES, EKNM. Prevalência e fatores associados com a síndrome metabólica na população adulta brasileira: pesquisa nacional de saúde – 2013. **Arq Bras Cardiol.** 2018; 110(5): 455-466.

LEE, S; LEE, DY. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. **Ann Pediatr Endocrinol Metab.** 2017; 22(1): 15–26.

HALPERN, B; MANCINI, MC; HALPERN, A. Brown adipose tissue: what have we learned since its recent identification in human adults. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2014; 58(9): 889-899.