



PROT - VITAFOR 001 – 2010/A



Preparado pelo  
**Comitê Técnico-Científico e de Assuntos da Qualidade / CQUAL**  
30 de Agosto de 2010

# REDUÇÃO DE GORDURA CORPORAL

**VITAFOR PROT Internacional  
001 – 2010/A**

The logo for VITAFOR is a large, light pink, rounded shape with a white crescent-like cutout at the top. The word "VITAFOR" is written in white, bold, uppercase letters across the center of the shape, with a registered trademark symbol (®) to the upper right of the letter 'R'.

**VITAFOR®**

A publicação deste Protocolo Técnico para Utilização Clínica e Comentário foi aprovada pelo Comitê Técnico-Científico e de Assuntos da Qualidade. A distribuição deste protocolo para comentários não deve continuar além de 12 meses a partir da data de sua publicação. Pretende-se que após esse período de 12 meses, este protocolo, conforme revisada nas ocasiões e situações extraordinárias, será revalidada para atualização técnico-científica, ocasião em que serão anexados e abordados os trabalhos científicos publicados até a data de revisão.

A **VITAFOR Nutrientes** é uma empresa independente e dedicada a oferecer produtos fundamentados em métodos científicos para promoção da saúde humana.

*Este Protocolo Técnico é sujeito a revisão.  
Contate a VITAFOR para confirmar se esta versão é a mais atual.*

**VITAFOR**

Utilizadores desta PROT podem requisitar esclarecimentos e interpretações, ou propor revisões, contactando diretamente:

**VIDA FORTE Nutrientes Indústria e Comércio de Produtos Naturais Ltda.**

Comitê Técnico-Científico e de Assuntos da Qualidade

R. Terencio Costa Dias 469 - Jd Monte Hey

CEP 18052-200 - Sorocaba/SP – BRASIL

Fone: (015) 3321-4235

[www.vitafor.com.br](http://www.vitafor.com.br)

Elaborado, preparado, compilado e validado por

**VITAFOR Nutrientes**

R. Terencio Costa Dias 469 - Jd Monte Hey  
CEP 18052-200 - Sorocaba/SP – BRASIL

Para a aquisição de cópias ou para a obtenção de informações à respeito desta TEC SPEC, por gentileza citar a referência “ PROT VITAFOR 001-2010 ”

Copyright 2008 por VITAFOR Nutrientes  
Todos os direitos reservados

Este trabalho foi protegido por direitos autorais pela VITAFOR para preservar todos os direitos sob as leis de direitos autorais das várias nações. Não é intenção da VITAFOR limitar através deste registro de direitos autorais a utilização deste material para o propósito de condução de pesquisa, desenvolvimento, manufatura e teste de produtos pelos usuários finais destes produtos. A utilização deste material deverá sempre citar a fonte como consulta. É expressamente proibida a reprodução, estocagem em quaisquer sistemas de armazenagem e a transmissão desta publicação por quaisquer meios eletrônicos, mecânicos, fotocopiadores, gravadores ou quaisquer outros, sem a prévia e expressa autorização da VITAFOR. Os infratores serão prontamente processados na forma da lei.

## **Aviso importante**

A VITAFOR Nutrientes ao realizar as suas funções de acordo com sua declaração de missão e objetivos estabelecidos nos estatutos, não assume nem compromete-se a cumprir quaisquer responsabilidades do fabricante do produto ou de quaisquer outras entidades. As opiniões e conclusões da VITAFOR representam apenas o seu julgamento profissional. A VITAFOR não poderá ser responsável por quaisquer pessoas pelo uso ou pela confiança nesta TEC SPEC. A VITAFOR não deverá incorrer em quaisquer obrigações ou responsabilidades por danos, incluindo danos consequenciais, que surgirem em conexão ou fora de conexão com o uso, interpretação e confiança nesta TEC SPEC.

Os padrões da VITAFOR prestam-se a fornecer critérios básicos para promover a proteção e a sanitização da saúde pública. Não estão incluídas nesta TEC SPEC as providências para segurança mecânica e elétrica devido ao fato de que agências e outras organizações de estabelecimento de padrões nacionais e internacionais já fornecem requisitos de segurança.

A participação nas atividades de desenvolvimento de padrões pela VITAFOR de representantes de agências regulamentatórias (federais, estaduais e locais) não deverá se constituir em endosso dessas agências à VITAFOR nem a qualquer de suas TEC SPEC's.

É dada preferência para a utilização de critérios de performance mensuráveis por exame ou teste no desenvolvimento de padrões da VITAFOR quando tais critérios de performance podem razoavelmente ser utilizados em obediência a critérios de projeto, materiais e de construção.

Exceto aonde estiver colocado como referência, os anexos não são considerados como sendo uma parte integral dos padrões da VITAFOR. Os anexos são fornecidos como linhas gerais para o fabricante, agência regulamentatória, utilizador final ou organização de certificação.

## REDUÇÃO DE GORDURA CORPORAL

### Introdução

Existem mais mitos e mal-entendidos a respeito de obesidade do que de qualquer outra doença ou problema de saúde. As pessoas em geral são constantemente bombardeadas com informações incompletas ou incorretas no que se refere à perda de gordura corporal. Com o objetivo de perder-se peso, nós somos aconselhados a evitar todo o tipo de gorduras, a restringir indiscriminadamente o consumo de todo e qualquer tipo de carboidratos ou então, ao contrário, ingerir indiscriminadamente todo e qualquer tipo de carboidratos. O resultado inevitável é uma avalanche de informações conflitantes que acaba provocando ainda mais confusão entre as pessoas.

Para tornar este aspecto pior, na prática parece que nada está adiantando ou tendo bons resultados. O *National Institutes of Health* do governo norte-americano estima que mais da metade da população adulta dos EUA apresenta sobrepeso (definido por um índice de massa corporal [IMC] entre 25 e 30), enquanto que uma parcela significativa e crescente da população é obesa (definido por um índice de massa corporal [IMC] superior a 30).

A epidemia de obesidade naquele país há muito já começou a afetar até crianças, cujas taxas de obesidade dobraram de valor nas últimas duas décadas (NIH 2005). E, ao invés de apresentarem declínio, as taxas de obesidade vêm consistentemente se elevando, e com elas também aquelas condições intimamente relacionadas com obesidade, tais como o diabetes tipo II e a síndrome metabólica.

As respostas tradicionais para a epidemia crescente de sobrepeso e obesidade baseiam-se na recomendação para a adoção de mudanças na dieta e a prática de atividade física. Embora não haja mais dúvidas de que tais estratégias são importantes, o fato é que tanto o ambiente que nos cerca quanto as mudanças fisiológicas que inevitavelmente ocorrem pelo simples fato de estarmos vivos

encorajam o ganho de peso. Estas últimas incluem flutuações hormonais e alterações na maneira pela qual o nosso corpo processa os nutrientes.

Está cada dia mais claro que, juntamente com dieta e atividade física, a única maneira de perder-se peso de maneira permanente e bem sucedida é adotar-se estratégias para contornar todas as múltiplas causas que promovem ganho de gordura corporal. Apresentamos agora um plano específico, baseado na literatura científica, cujo principal objetivo é auxiliar as pessoas interessadas na perda de peso corporal através da diminuição dos níveis de gordura branca.

### **Como as células de gordura acumulam gordura**

Os adipócitos (células de gordura branca) trabalham ao estocar calorías no corpo. Quando se necessita de energia, sinais de comando específicos mobilizam adipócitos para que liberem sua gordura branca estocada. O adipócito é o local primário e principal para estoque de gordura branca: sob o microscópio, os adipócitos aparecem lotados com triglicérides, que é a forma na qual existe a maior parte de gordura no corpo humano<sup>1,2</sup>.

O ganho de peso e eventual obesidade ocorrem quando os adipócitos (células de gordura) acumulam uma grande quantidade de triglicérides e se tornam maiores e mais volumosos. A nível celular, a obesidade é caracterizada por um aumento tanto de número quanto de tamanho dos adipócitos no tecido gorduroso<sup>3,4</sup>.

A partir do final da década de 90, tornou-se claro que os adipócitos acumulam triglicérides em excesso devido a:

- desbalanceamento entre ingestão energética (alimento) e gasto energético
- fatores genéticos
- desbalanceamento hormonal
- múltiplos mecanismos fisiológicos e moleculares que influenciam a regulação de gordura corporal

Tal simples fato comprova que as pessoas deveriam fazer muito mais do que apenas reduzir sua ingestão calórica e aumentar seus níveis de atividade física se um dos objetivos for a remoção definitiva de gordura corporal branca e a conseqüente perda de peso. Existe uma multiplicidade de fatores envolvidos em ganho de peso e um programa bem sucedido envolve a adoção de oito passos que as pessoas deveriam empregar a fim de obterem sucesso.

Um programa desse calibre apresenta diversas analogias com o trabalho desenvolvido por oncologistas de fronteira para curar câncer ao administrarem múltiplas terapias projetadas para neutralizar os diversos mecanismos de sobrevivência empregados pelas células cancerosas para escaparem da destruição.

Sob vários aspectos, a proliferação descontrolada e o aumento de tamanho dos adipócitos assemelham-se a um tumor benigno crescendo em diversas áreas do corpo. Aquelas pessoas realmente interessadas em perder gordura corporal branca deveriam considerar a aplicação de vários desses oito passos como um componente regular de seu programa de manutenção da saúde.

**VITAFOR<sup>®</sup>**

### **Passo #1**

#### **Restauração da sensibilidade da insulina**

Avanços científicos bastante recentes na ciência nutricional elucidaram o papel crítico da insulina dentro do processo de ganho de peso por gordura branca. Produzida no pâncreas, a insulina é um hormônio-chave para o controle dos níveis de açúcar sanguíneo (glicose). Seu trabalho principal é transportar glicose para dentro das células, aonde ela pode ser queimada como combustível.

Já que tal processo é necessário para a manutenção da vida, a ocorrência de anormalidades no sistema insulina-glicose (provocadas por falta de atividade física e dieta com quantidades não epigenéticas de carboidratos) provoca sérios problemas de saúde. Conforme as células vão se tornando cada vez mais resistentes à insulina, o corpo tenta compensar aumentando o número de receptores de insulina nas células e secretando maiores quantidades de insulina

numa tentativa de direcionar mais açúcar sanguíneo para dentro dos músculos e fígado<sup>5</sup>.

Isso significa que os receptores de insulina localizados nas membranas celulares perderam sua funcionalidade e sensibilidade. O resultado é uma condição patológica conhecida como “resistência à insulina” ou “Síndrome X”, a qual prejudica a habilidade das células em receberem glicose de maneira eficiente e a utilizarem para produção energética.

A resistência à insulina é uma condição bastante perigosa. Já na metade da década de 2010, confirmou-se que o tecido adiposo (gordura branca) é uma fonte de substâncias (citocinas) pró-inflamatórias que exercem papel crucial no desenvolvimento da resistência à insulina<sup>6</sup>. Já havia sido demonstrado que a resistência à insulina está associada a aumento de peso por gordura corporal (em especial, obesidade abdominal)<sup>7</sup>. Ela também passou a ser associada a envelhecimento muscular prematuro<sup>8</sup>, inatividade física e epigenética.

Esse aumento dos níveis de insulina (conhecido como hiperinsulinemia) e a diminuição da sensibilidade à insulina provocam um grande número de efeitos prejudiciais à saúde, incluindo uma contribuição para o surgimento de doenças associadas com sobre-peso<sup>9,10</sup>.

Existem diversas estratégias que documentalmente restauram a sensibilidade à insulina. A maneira mais eficaz de se obter tal efeito é através da redução da quantidade de calorias ingeridas no dia. A restrição calórica para valores entre 1.500 – 1.800 calorias/dia eleva significativamente a sensibilidade à insulina, conforme pode ser demonstrado por uma diminuição dramática dos níveis de glicose e insulina no sangue<sup>11-15</sup>. Até mesmo uma redução moderada no consumo de calorias é capaz de melhorar marcantemente a sensibilidade à insulina.

Assim, um dos principais passos para a obtenção de uma redução permanente de peso por gordura branca deveria envolver uma redução moderada na ingestão calórica, pelo menos durante um tempo suficiente para restaurar a sensibilidade dos receptores de insulina para níveis saudáveis.

Além disso, também deveria ser considerado o uso de suplementos nutricionais com demonstrada habilidade para melhorar a sensibilidade à insulina. Neste aspecto, um dos mecanismos de indução à perda de gordura branca está relacionado com os níveis de adiponectina no corpo.

A adiponectina é um hormônio que exerce papel de destaque na ocorrência de anormalidades metabólicas associadas ao diabetes Tipo 2, aumento de peso por gordura branca, obesidade e arteriosclerose<sup>16-26</sup>. Sua produção metabólica está inversamente relacionada aos níveis de adiposidade corporal. Altos níveis circulantes de adiponectina elevam a sensibilidade à insulina: fatores transcricionais adipogênicos envolvidos com a adiponectina também estão envolvidos na formação de novos adipócitos, na queima de gordura branca corporal e na função endotelial<sup>27-29</sup>.

Desde o ano de 2.005, a literatura científica vem demonstrando que a **manga selvagem** nativa do oeste da África apresenta uma habilidade extraordinária em induzir perda de peso por gordura branca mesmo na ausência de quaisquer mudanças de estilo de vida. Uma das primeiras descobertas com relação a essa fruta foi que ela é capaz de inibir a diferenciação de adipócitos através da supressão de vários fatores de transcrição adipogênicos<sup>30</sup>. Ela produz um amplo arranjo de propriedades biológicas que não apenas resultam na perda de peso como também reduzem a intensidade de fatores de risco mais comuns envolvidos na arteriosclerose e no diabetes Tipo 2<sup>31-38</sup>.

O **extrato da manga selvagem** eleva significativamente os níveis de adiponectina benéfica e inibe a diferenciação de adipócitos mediada através da supressão de fatores de transcrição adipogênicos<sup>30</sup>. Entretanto, como veremos adiante, este não é o único mecanismo pelo qual a manga selvagem induz à perda de peso por gordura corporal.

Desde a década de 90, a comunidade científica já aceitava o fato de que o mineral **chromo** é um elemento traço essencial dentro do metabolismo de carboidratos. Esse mineral eleva a ligação da insulina, o número de receptores de ligação desse hormônio e também a sensibilidade da insulina<sup>112,113,118</sup>. Inúmeros trabalhos com seres humanos demonstraram que o **chromo** diminui os níveis de insulina circulante,

e melhora a disponibilidade da glicose tanto em pessoas obesas quanto em diabéticos tipo 2<sup>112,114,115</sup>. Na década de 2000, ele também foi sistematicamente avaliado para o tratamento de resistência à insulina e para melhoria do metabolismo de carboidratos e lipídios, na modulação do transporte de glicose nos músculos contráteis e no estímulo ao anabolismo muscular<sup>116,117,121</sup>.

A suplementação de 600 microgramas/dia de **romo** acarreta em perda significativa de gordura corporal branca e fornece proteção contra catabolismo muscular em mulheres afro-americanas que praticam atividade física<sup>119</sup>.

Em 2004, um protocolo duplamente cego, randomizado e controlado com placebo demonstrou que uma fórmula nutricional em pó contendo **romo** reduziu o apetite, inibiu a síntese de gordura corporal branca e diminuiu significativamente o peso corporal em voluntários obesos<sup>120</sup>.

É importante salientar-se que uma fórmula em pó contendo **romo** e que apresente eficácia na perda de peso corporal por gordura branca deve incluir um espectro amplo de **componentes antioxidantes** para fornecer proteção contra quaisquer reações oxidativas que possam ocorrer em resposta à suplementação com esse mineral<sup>122</sup>.

## **Passo #2**

### **Controle da taxa de absorção de carboidratos**

Há muito já se demonstrou que excesso de glicose sanguínea (e a conseqüente elevação dos níveis de insulina) predispõe todas as pessoas a ganharem peso corporal através de gordura branca (lipogênese).

Todos os carboidratos contribuem para a elevação dos níveis de gordura branca ao se converterem em triglicérides que inundam os adipócitos. Desta forma, substâncias que interferem com a degradação e absorção tanto de carboidratos simples como também de carboidratos complexos passaram a se tornar componentes importantes dentro de um programa de perda de peso corporal por gordura branca.

As fibras, em especial as solúveis, protegem contra ganho indesejável de peso corporal através de diversos mecanismos que envolvem tanto efeitos de saciedade quanto efeitos sobre a resposta glicose-insulina<sup>39-41</sup>.

Nem todas as fibras são criadas de maneira igual: as fibras de beta-glucanos (**inulina**) são particularmente eficazes na diminuição da absorção de carboidratos, permitindo com que a pessoa controle os níveis de açúcar sanguíneo e induzindo à saciedade necessária para se atingir um gerenciamento saudável do peso corporal.

Diversos trabalhos já demonstraram que, quando ingeridas com uma refeição, as fibras de beta-glucanos impedem de maneira marcante a elevação pós-prandial (após a refeição) dos níveis de açúcar no sangue, bem como os níveis sanguíneos de lipídeos<sup>42-43</sup>.

Entretanto, a maioria das pessoas apresenta problemas crônicos de controle de peso corporal e, assim, necessitam mais do que fibras solúveis para impedir a absorção de carboidratos. Qualquer substância nutricional que venha a interferir com a degradação e absorção tanto de carboidratos simples quanto complexos passa a se constituir num componente crucial de qualquer programa eficaz para perda de gordura branca.

Inibidores da enzima **alfa-glucosidase** interferem com a degradação de carboidratos simples em glicose. Os inibidores de alfa-amilase interferem com a degradação de grandes moléculas de carboidratos (por exemplo, amido) em polímeros ligados de glicose e tais açúcares simples são, então, degradados em glicose pela enzima alfa-glucosidase.

### Passo #3

#### Restauração do gasto energético de repouso

Os seres humanos apresentam uma habilidade única de estocar calorias ingeridas na forma de gordura corporal branca. Essa propensão para a estocagem de gordura salvou um número incontável de vidas humanas durante épocas ancestrais, nas quais nossos antepassados adotavam a dieta paleolítica (consumo de mais de 100 variedades de frutas, raízes e verduras durante um ano), porém sem a garantia absoluta e rotineira de obterem tais alimentos. Entretanto, hoje em dia, essa mesma propensão tornou-se uma espécie de maldição num mundo aparentemente abundante em alimentos industrializados.

Virtualmente, todas as pessoas com excesso de gordura corporal branca já tentaram o uso de inúmeras estratégias de dieta e atividade física. A taxa de falha ao se confiar apenas nesses eventos é documentada simplesmente pelas estatísticas comprovando que, a partir do ano de 2003, o número de seres humanos obesos ultrapassou o número de pessoas que passam fome<sup>44</sup>.

Uma das principais razões pelas quais os seres humanos acumulam excesso de gordura corporal branca que o processo de envelhecimento, por si só, está associado a uma redução dramática no gasto energético do metabolismo (isto é, queima de calorias).

No ano de 2006, um grupo de cientistas demonstrou que, conforme os seres humanos vão envelhecendo, eles sofrem uma queda muito maior que a anteriormente prevista no gasto energético de repouso<sup>45</sup>. Um dos motivos para isso é a diminuição nos níveis de massa muscular característica do ser humano jovem (maiores detalhes estão descritos no protocolo **VITAFOR** para **Aumento de Massa Muscular**).

Essa maior queda no gasto energético de repouso também explica por que apenas as estratégias de dieta falham em promover controle de peso corporal de longo prazo, e também por que é tão crítico para seres humanos elevarem o gasto energético de repouso se o objetivo for a perda de estoques significativos de gordura corporal branca.

Desde os anos 60, cientistas já sabem que a gordura corporal em humanos pode ser colocada para trabalhar, a fim de se aumentar o gasto energético. Descobriu-se já naquela época que os seres humanos possuem dois tipos de gordura corporal: a grande maior parte dela é composta por tecido adiposo branco (gordura branca) e que é responsável pela estocagem energética predominante, pela produção de mudanças visíveis nos contornos do corpo e acarreta na produção de várias funções endócrinas prejudiciais à vida<sup>46</sup>.

A outra forma de tecido adiposo, conhecida como tecido adiposo marrom ou *gordura marrom* ocorre em quantidades muito mais discretas em seres humanos adultos e que até o ano de 2007 pensava-se que era essencialmente ausente no corpo humano adulto<sup>47-48</sup>. Esse tipo de gordura é encontrado em quantidades significativas no corpo de bebês, mamíferos inferiores e grandes mamíferos que hibernam e permite com que eles se mantenham aquecidos sem a necessidade de atividade física, através apenas da queima de gordura. O que estas criaturas têm em comum é o fato de necessitarem gerar calor eficientemente através de um processo conhecido como termogênese<sup>49</sup> (acelerar a taxa metabólica e o gasto energético de repouso sem a necessidade de movimento ou de atividade física).

Sob circunstâncias normais, a energia química fornecida pelo alimento é transformada em moléculas de adenosina-trifosfato (ATP), utilizadas pelas células para geração energética. Pensava-se que qualquer quantidade de energia derivada do ATP que não é utilizada inevitavelmente é estocada para uso futuro através da formação de novas moléculas de gordura branca.

Até o ano de 2007, o pensamento comum era que a gordura branca não era capaz de imitar a capacidade termogênica da gordura marrom em níveis mensuráveis (o mesmo erro cometido quando se acreditava que não era possível se elevar a quantidade corporal de gordura marrom em níveis apreciáveis em seres humanos). No entanto, a primeira evidência do contrário apareceu em 2003, quando tal efeito foi demonstrado em humanos<sup>54</sup>.

A saúde humana é fortemente dependente da ingestão de carotenóides vegetais através da alimentação diária. Por exemplo, a ingestão inadequada (que não

respeita a nutrie-pigenômica da pessoa) dos carotenóides *luteína* e *zeaxantina* provoca o surgimento de *degeneração macular* – a principal causa de cegueira em pessoas idosas.

No ano de 2005, um grupo de biólogos marinhos japoneses descobriu durante seu trabalho de pesquisa que quando os voluntários eram suplementados com um carotenóide natural derivado de **algas marinhas marrons** comestíveis (que vivem em mar profundo), algo inesperado ocorria: eles passavam a expressar nas células de gordura branca uma proteína celular muito especial conhecida como proteína de desacoplamento mitocondrial 1 (UCP1)<sup>50</sup>. Tal proteína singular facilita o surgimento de um metabolismo energético jovem (gasto energético celular) e normalmente é ativada apenas na gordura marrom. É justamente a gordura marrom a principal responsável pela ocorrência de termogênese de repouso, um processo que no final resulta numa aceleração da taxa metabólica ao provocar o desacoplamento da transferência energética dentro das células. Gordura branca, por outro lado, com frequência se acumula em excesso no corpo humano adulto e geralmente não é capaz de expressar a UCP1 em níveis mensuráveis.

Isso significa que esse extrato de **alga marrom** auxilia a gordura branca em imitar algumas das propriedades termogênicas da gordura marrom, resultando no final em uma aceleração segura da taxa metabólica e uma melhoria significativa na queima de gordura branca.

No ano seguinte, o mesmo grupo de pesquisadores decidiu investigar os efeitos desse extrato de algas marrons sobre a formação de células de gordura (lipogênese). Verificaram que quando os pré-adipócitos (células que eventualmente irão se transformar em células de gordura branca) recebiam esse extrato, prevenia-se o acúmulo de lipídeos dentro das células em desenvolvimento: mais ainda, demonstraram que esse extrato era convertido pelas células em outro composto – *fucoxantol* – o que também impedia as células em se transformarem em células gordurosas maduras<sup>51</sup>.

Naquele mesmo ano, outro grupo de pesquisadores japoneses que esse efeito de redução no crescimento de novos vasos sanguíneos (angiogênese) no tecido

adiposo branco é mais um mecanismo pelo qual a alga marrom bloqueia o desenvolvimento de novos estoques de gordura corporal branca<sup>52</sup>.

Em 2007, aquele mesmo grupo prolífico de pesquisadores que publicou a primeira descoberta em 2005 examinou os efeitos provocados pela combinação entre o **extrato de alga marrom** e os ácidos graxos ômega 3 sobre o tecido adiposo branco e níveis de açúcar sanguíneo no diabetes tipo 2. A suplementação isolada com alga marrom reduziu de maneira marcante o ganho em tecido adiposo branco comparado com o grupo de controle: entretanto, o grupo suplementado com alga marrom mais ácidos graxos ômega 3 apresentou redução mais significativa ainda no ganho de peso corporal por gordura branca.

Além disso, tanto o grupo suplementado apenas com alga marrom quanto o grupo suplementado com alga marrom mais ácidos graxos ômega 3 apresentaram redução significativa nos níveis de glicose sanguínea e nas concentrações de insulina no plasma, bem como reduções significativas em biomarcadores inflamatórios como o *TNF-alfa (Fator de Transformação Nuclear Alfa)*, sendo que todos esses efeitos são benéficos nesse modelo de síndrome metabólica (a qual é também caracterizada na forma de obesidade abdominal)<sup>53</sup>.

No ano de 2008, iniciou-se uma série de trabalhos com o objetivo de averiguar os efeitos da suplementação com **extrato de alga marrom** em combinação com outras substâncias previamente avaliadas como potenciais agentes adjuvantes na perda de gordura corporal branca em humanos.

Tais estudos originaram-se de conclusões obtidas desde o ano de 2006, quando pesquisadores confirmaram a capacidade do extrato de alga marrom em induzir a expressão da UCP1 nos depósitos de gordura branca. Nas palavras do líder de um grupo de pesquisas daquela época, isso torna a alga marrom um novo alvo para *“gerenciamento farmacológico de síndromes patológicas complexas, tais como obesidade, diabetes tipo 2 ou doenças inflamatórias crônicas”*<sup>55</sup>.

Um daqueles primeiros estudos teve como objetivo principal investigar os efeitos da combinação entre o extrato de **alga marrom** e o **extrato de romã** sobre a taxa de

gasto energético em mulheres obesas e não-diabéticas<sup>56</sup>. As voluntárias ingeriram os suplementos combinados diariamente antes das refeições durante um período de 16 semanas e todas as participantes foram colocadas em dieta isocalórica de 1.800 calorias/dia. A sua taxa de gasto energético (quantidade de energia produzida pelo corpo em relação ao tempo) foi mensurada através da metodologia padrão de *calorimetria indireta*.

Os resultados foram nada mais que chocantes – as voluntárias que utilizaram a combinação de alga marrom com romã geraram elevações absolutas significativamente maiores no gasto energético. Os investigadores concluíram que a combinação de extrato de **alga marrom** com **romã** pode acelerar o metabolismo de repouso de maneira significativa e pode exercer profundas propriedades anti-obesidade.

Essa conclusão foi colocada em teste por um segundo grupo de pesquisas, que estudou o impacto da combinação alga marrom-romã sobre o peso corporal, conteúdo de gordura hepática e de corpo inteiro e uma variedade de biomarcadores sanguíneos de risco num grupo de mulheres obesas e não-diabéticas<sup>57</sup>. As 110 voluntárias desse estudo controlado com placebo foram randomizadas em dois grupos que receberam o seguinte:

- 200 mg de extrato padronizado contendo **alga marrom**, *fucoxantol*, **ácidos graxos ômega-3** e **romã** com alto conteúdo de *ácido puníco* ou
- 200 mg de placebo.

O tratamento foi realizado em ambos os grupos entre 15-30 minutos antes das refeições três vezes ao dia durante 16 semanas em conjunto com dieta isocalórica de 1.800 calorias/dia.

Os resultados foram novamente extraordinários: após seis semanas utilizando o suplemento, houve redução significativa no peso corporal do grupo suplementado cujas voluntárias possuíam conteúdo gorduroso hepático normal e, após oito semanas de protocolo, o grupo de voluntárias com fígado gorduroso também apresentou perda de peso corporal significativa comparado com o grupo de

placebo. Ao final das 16 semanas, as voluntárias com fígado gorduroso haviam perdido uma média superior a **7.5 kg** em peso corporal comparado com **1.0 kg** do grupo em placebo.

O grupo de voluntárias com conteúdo hepático normal apresentou resultados similares, tendo perdido uma média de **6.5 kg** em peso corporal comparado com **1.0 kg** do grupo em placebo<sup>56</sup>. Em outras palavras, os dois grupos ativos perderam aproximadamente meio quilo de peso corporal por semana durante todo o período de estudo, o que inegavelmente é uma taxa saudável, sustentada e realista de perda de peso corporal.

Perda de peso corporal por si só não é o único ou o melhor marcador de melhoria nos riscos provocados pela gordura corporal branca. As voluntárias suplementadas nesse estudo também apresentaram uma redução significativa nos níveis de gordura visceral. Essa é a gordura que cobre os órgãos (como o fígado) na cavidade abdominal.

Até então, aquelas pessoas que desejavam diminuir o peso corporal através da eliminação de gordura branca necessitavam se engajar em dietas miseráveis, sob o ponto de vista calórico, que usualmente produziam apenas resultados medíocres, já que diminuía ainda mais a taxa de gasto energético em repouso (fenômeno conhecido com *termogênese induzida pela dieta* ou *DIT*).

Com a descoberta dos efeitos não-estimulantes (sem efeito central) de aceleração de metabolismo da alga marrom, aquelas pessoas passaram a possuir uma potente nova arma que funciona ao programar as mitocôndrias contidas nas **células de gordura branca** a desacoplarem a transferência energética celular, cujo resultado final é uma elevação do **gasto energético de repouso** e da **taxa metabólica**.

## Passo #4

### Restauração da sinalização de adipócitos

Muitas pessoas jovens e fisicamente ativas são capazes de consumir grandes quantidades de calorias com frequência sem se tornarem obesas. Pode-se imaginar qual será o mecanismo (além da atividade física) que permite a esses indivíduos limitarem a quantidade de gordura branca depositada em seus adipócitos.

Uma das respostas está numa complexa rede de sinais de comando que atuam nos adipócitos e que controlam tanto a estocagem quanto a liberação de triglicérides a partir das células de gordura branca. Esses sinais também exibem a propriedade de regularem a proliferação de adipócitos (hiperplasia de adipócitos ou adipogênese).

Tanto o processo de envelhecimento, quanto a existência de fatores epigenéticos e o estilo de vida afetam de maneira adversa a rede de sinais de comando, o que se torna uma das explicações sobre a dificuldade observada em indivíduos adultos de controlarem seu peso corporal.

Os adipócitos regulam seu tamanho (hipertrofia) e seu número (hiperplasia) ao emitirem sinais de comando bioquímico<sup>58</sup>. O primeiro desses sinais bioquímicos de espantosa regularidade é o hormônio **leptina**, cujo nome é derivado do termo grego *leptos*, o qual significa *magro*.

A leptina é liberada pelos adipócitos com a tarefa de realizar duas funções metabólicas absolutamente críticas: sinalizar ao cérebro que a pessoa acabou de ingerir uma quantidade suficiente de alimento (e, assim, desligar a sensação de apetite<sup>59-65</sup>) e, depois, influenciar o processo no qual as triglicérides são degradadas em ácidos graxos que podem, então, ser utilizados na produção energética<sup>66-68</sup>.

O segundo sinal de comando emitido pelos adipócitos é formado por outro hormônio chamado **adiponectina** e que se constitui num importante modulador da sensibilidade da insulina. A adiponectina demonstrou exercer forte atividade anti-arteriosclerótica, anti-inflamatória e anti-diabética<sup>69-74</sup>. A existência de altos níveis sanguíneos de adiponectina demonstrou exercer efeito protetor contra doenças coronarianas e a existência de baixos níveis circulantes desse hormônio é universal

em indivíduos que exibem excesso de peso corporal <sup>71,72,75-78</sup>. Os efeitos sensibilizadores da insulina exercidos pela adiponectina passaram a representar um novo alvo para o gerenciamento da resistência à insulina, diabetes tipo 2 e obesidade <sup>72,74-87</sup>.

O terceiro sinal de comando emitido pelos adipócitos é composto pela enzima glicerol-3-fosfato desidrogenase. Esta enzima é produzida nos adipócitos para auxiliar na conversão de açúcar sanguíneo em triglicérides nas células gordurosas <sup>88</sup>.

Assim, esses três sinais de comando podem ser especificados como:

1. Leptina
2. Adiponectina
3. Glicerol-3-fosfato desidrogenase

Dessa forma, um agente ideal para perda de peso corporal deveria elevar os níveis de adiponectina, diminuir os níveis de glicerol-3-fosfato desidrogenase e inibir as barreiras metabólicas que bloqueiam a utilização da leptina.

Novamente, o extrato de **manga selvagem** demonstrou exercer um espectro formidavelmente amplo de efeitos que contribuem para a perda de peso por gordura branca. Além de ela ser capaz de elevar os níveis sanguíneos de adiponectina <sup>30</sup>, ela inibe significativamente a enzima glicerol-3-fosfato desidrogenase, reduzindo assim a quantidade de açúcar ingerido que é convertido em gordura corporal branca <sup>31</sup>.

Além disso, o extrato de manga selvagem demonstrou também exercer forte influência sobre outro sinal de comando emitido pelos adipócitos. Há muito já se sabe que os níveis sanguíneos de leptina são significativamente maiores em indivíduos com excesso de peso corporal, bem como indivíduos obesos. Inicialmente, isso pode parecer ilógico, já que uma das funções desse hormônio é justamente desligar a sensação de apetite enquanto promove a degradação das triglicérides que inundam os adipócitos.

Dentre as razões do porque pessoas obesas exibem altos níveis sanguíneos de leptina é que a *proteína C-reativa* liga-se a esse hormônio e prejudica o seu transporte através da barreira hemato-encefálica, bem como a sua sinalização a nível celular<sup>32</sup>.

A liberação de proteína C-reativa (uma proteína de ligação à leptina) neutraliza totalmente os efeitos naturais de controle de adipócitos desse hormônio. Indivíduos obesos possuem um número muito maior de adipócitos que secretam leptina e proteína C-reativa<sup>33-38</sup>. O resultado final é que uma quantidade maior de leptina se acumula no sangue de pessoas obesas, pois esse hormônio não é capaz de formar o complexo hormônio-receptor com os receptores de leptina localizados na membrana das células<sup>38</sup>.

- O extrato de **manga selvagem** diminui de forma dramática os níveis de proteína C-reativa (biomarcador de inflamação sistêmica) e, assim, elimina a resistência à leptina que faz com que quase todos os programas de perda de peso falhem em seu principal objetivo<sup>89</sup>. Consequentemente, a manga selvagem é capaz de induzir a significativa perda de peso corporal através de quatro mecanismos diferentes:
  1. Ela sobre-regula a expressão da adiponectina, melhorando assim a sensibilidade da insulina.
  2. Ela está associada a menores níveis de proteína C-reativa e ajuda a restaurar os efeitos duplos de controle de peso exercidos pela leptina.
  3. Ela inibe a enzima glicerol-3-fosfato desidrogenase, reduzindo assim a formação metabólica de ácidos graxos e inibindo a quantidade de açúcar sanguíneo que é convertido em gordura corporal branca.
  4. Ela inibe a enzima amilase<sup>105</sup>, reduzindo a quantidade de carboidratos ingeridos que seriam absorvidos na forma de açúcar (conforme veremos mais adiante).

## Passo #5

### Otimização da termogênese

As pesquisas científicas sobre os benefícios de amplo espectro fornecidos pelo **chá verde** à saúde humana cresceram exponencialmente, com mais de 1.500 trabalhos publicados na literatura apenas entre os anos de 2002 a 2007.

A epidemia mundial de sobrepeso e obesidade fez com que os cientistas desviassem sua atenção para determinados condimentos e bebidas há muito utilizadas por diversas civilizações como ferramenta para controle de peso corporal, devido à sua suposta habilidade em promover termogênese e saciedade. Além de proporcionar uma composição corporal epigenética, o **chá verde** (*Camelia sinensis*) tem a habilidade de prevenir e reverter inúmeras desordens metabólicas que afligem seres humanos, desde catarata até desordens auto-imunes. ®

Logo, a comunidade científica passou a reconhecer que tais agentes – como gengibre e pimenta caiena – são capazes de prevenir o aparecimento de excesso de peso corporal através desses mecanismos bioquímicos<sup>106</sup>. Durante toda a década de 2000, o **chá verde** recebeu particular atenção pelos seus efeitos de controle de peso corporal. Vários modelos humanos demonstraram que os polifenóis do **chá verde** conhecidos como *catequinas* e, em especial, a principal catequina que ocorre naturalmente no chá verde (*epigalo catequinagalato* ou *EGCG*) promovem a perda de gordura branca ao:

- reduzir a proliferação de células adiposas (hiperplasia de adipócitos)
- diminuir a massa corporal e os níveis de gordura de corpo inteiro
- inibir a absorção de gordura
- estimular termogênese
- diminuir os níveis sanguíneos de colesterol, triglicérides, glicose e insulina

Ao mesmo tempo, confirmou-se que o **chá verde** eleva significativamente a oxidação (degradação) de gordura corporal. Estudos com humanos comprovaram

que o consumo de chá verde está associado com menores níveis tanto de massa corporal quanto de gordura branca de corpo inteiro<sup>107</sup>. As primeiras pesquisas sugeriam que a cafeína presente no chá verde era a responsável pelo seu efeito termogênico. Entretanto, confirmou-se mais tarde que a atividade termogênica do **extrato de chá verde** é potente demais para que fosse atribuída apenas à cafeína. Assim, no ano de 2000, veio a primeira confirmação de que os polifenóis trabalham em sinergia com a cafeína para a promoção da termogênese<sup>108</sup>.

Seis anos mais tarde, veio também a primeira de uma longa série de confirmações de que uma das funções da EGCG é inibir a atividade da enzima *catecol-O-metiltransferase*, uma enzima que metaboliza a *norepinefrina*. Produzida pelas glândulas adrenais em resposta a qualquer tipo de stress (bom ou ruim), esse hormônio acelera a taxa metabólica através da promoção da termogênese<sup>109</sup>. Em 2005 foram publicados os resultados do primeiro de uma série de trabalhos confirmando que o **extrato de chá verde** reduz o acúmulo de gordura branca adicional mesmo que a pessoa não realize modificações na ingestão de alimento. Além disso, confirmou-se também que ocorrem mudanças na termogênese de corpo inteiro e na termogênese induzida pela dieta (DIT), reduzindo assim o ganho de gordura branca<sup>112</sup>.

Durante os séculos 10 e 11, mercadores introduziram em várias regiões do Mediterrâneo uma fruta da família das *rutáceas*, do gênero *citrus* e da espécie *aurantium* que ficou conhecida como **laranja de Sevilha**, devido ao seu sabor fortemente adstringente. Ela passou a ser extensamente cultivada no sudoeste da Europa, principalmente na Espanha e Portugal. Estes países, então, trouxeram a fruta para a América, onde ficou conhecida pelo nome de **laranja amarga**.

Ela tem sido largamente utilizada como flavorizante de vários produtos, em bebidas alcoólicas e não-alcoólicas, sobremesas congeladas, guloseimas, confeitos, gelatinas, pudins, produtos à base de carne vermelha e condimentos em geral.

Desde que se iniciaram as pesquisas com os extratos dessa fruta, foram identificados mais de 110 substâncias ativas tanto nos frutos quanto na casca e na pele. A partir do ano de 2004, com a proibição de venda ostensiva (como suplemento nutricional) nos EUA de produtos para perda de gordura corporal à

base de efedrina, as pesquisas com a **laranja amarga** ganharam impulso dentro da comunidade científica.

Dentre aquelas substâncias biologicamente ativas estão incluídas aminas adrenérgicas estruturalmente similares a vários alcalóides naturais, incluindo sinefrina, octopamina, tiramina, N-metiltiramina e hordenina. É muito importante distinguir-se os constituintes alcalóides presentes no **extrato de laranja amarga** devido à sua potencial atividade alfa-adrenérgica e beta-adrenérgica.

Existem seis possíveis isômeros da sinefrina presentes naturalmente no **extrato de laranja amarga**: *para-sinefrina* (p-sinefrina), *meta-sinefrina* (m-sinefrina) e *orto-sinefrina* (o-sinefrina), sendo que os três aparecem tanto na forma levógera (L-) quanto na forma dextógera (D-). A distinção entre todos os seis isômeros é crucial devido às propriedades farmacológicas que podem afetar tanto a eficácia quanto a segurança de produtos comerciais contendo esse extrato. A p-sinefrina aparece naturalmente no corpo humano, é um agonista alfa-adrenérgico, possuindo forte atividade beta-adrenérgica. A m-sinefrina (frequentemente conhecida como fenilefrina) também é um agonista beta-adrenérgico e também possui alguma atividade beta-adrenérgica<sup>123-172</sup>.

Desde o final da década de 90, cientistas já haviam elucidado as aplicações do **extrato de laranja amarga** dentro do trabalho de perda de gordura corporal branca, confirmando que a p-sinefrina reduz a ingestão de alimento, reduz a quantidade de adipócitos em seres humanos (independentemente da dieta), eleva significativamente a termogênese de corpo inteiro, aumenta a utilização de aminoácidos no músculo contrátil, eleva o gasto energético de repouso e promove lipólise nos adipócitos através de estímulo beta-adrenérgico<sup>123-172</sup>.

As aminas beta-simpatomiméticas presentes na laranja amarga apresentam menor solubilidade em gordura comparado a outros alcalóides com mesmo tipo de ação. Desta forma, elas não atravessam regularmente a barreira hemato-encefálica. Além disso, elas exibem uma habilidade de estimularem preferencialmente os receptores beta-3, provocando impacto muito menor sobre receptores alfa 1,2 e beta 1,2<sup>123,172</sup>.

Devido ao fato da m-sinefrina (fenilefrina) ser um potente vasoconstritor (utilizado em descongestionantes nasais), existe a possibilidade desse isômero causar elevação da pressão arterial em algumas pessoas, além de provocar teste antidoping positivo em atletas competitivos, pois a fenilefrina é considerada uma substância banida por todas as entidades esportivas do planeta.

Desta forma, os melhores produtos para perda de peso por gordura corporal branca contêm **extrato de laranja amarga** onde apenas a p-sinefrina está presente, e são justamente tais produtos que não provocam reflexos cardiovasculares nem estímulo central, além de exibirem a maior eficácia e segurança<sup>123,172</sup>.

Desde a metade da década de 90, cientistas já haviam descoberto que os ácidos graxos essenciais **ômega-3** elevam a termogênese em seres humanos<sup>173</sup>. Além disso, outro benefício do consumo de ômega-3 é que eles tornam a membrana das células mais sensível aos efeitos da insulina<sup>174-179</sup>.

## **Passo #6**

### **Restauração do balaço hormonal (leptina)**

A obesidade abdominal é uma das mais marcantes características da síndrome metabólica, também conhecida como Síndrome X ou pré-diabetes. Ela envolve uma constelação de processos patológicos prejudiciais, os quais colocam a pessoa num risco mais elevado para doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, derrame cerebral e demência.

Até o início da década de 2010, parecia que as pessoas não poderiam fazer muita coisa para reduzirem de maneira significativa a gordura abdominal. Felizmente, as pesquisas laboratoriais de ponta identificaram um mecanismo de reversão em potencial tanto de peso corporal por gordura branca quanto daqueles riscos associados aos biomarcadores da síndrome metabólica.

A **leptina** é um hormônio produzido pelos adipócitos cuja principal função é a manutenção de uma composição corporal magra através de, pelo menos, dois mecanismos diferentes: em primeiro lugar, ela modula o apetite em seres humanos

ao se ligar a uma área específica do cérebro conhecida como **hipotálamo**, aonde ela gera sinais de saciedade<sup>90</sup>. Em condições normais, um estado bem nutrido é caracterizado por um aumento na produção de leptina e, em troca, os níveis elevados desse hormônio sinalizam ao hipotálamo para limitar a sensação de fome. E, em segundo lugar, a leptina melhora a habilidade do corpo em acessar e utilizar os estoques de gordura branca como fonte energética<sup>91</sup>.

Esse hormônio chamou a atenção da comunidade científica já na metade da década de 90, quando a sua administração em animais de laboratório geneticamente obesos fez com que os mesmos perdessem rapidamente 30% de seu peso corporal através de gordura branca em duas semanas de protocolo que incluía injeções diárias de leptina<sup>92</sup>.

No ano de 1995, muitos cientistas passaram a acreditar que eles finalmente haviam encontrado o cálice sagrado do controle de peso corporal. Estudos com seres humanos iniciaram-se imediatamente, porém quando indivíduos obesos receberam injeções de leptina, os resultados esperados jamais apareceram: os voluntários não tiveram seu apetite suprimido nem perderam peso corporal.

Embora os investigadores ficassem desapontados quando suplementos de leptina falharam em induzir perda de peso em humanos, eles não ficaram totalmente surpresos com o fato. Estudos anteriores haviam demonstrado que indivíduos com sobrepeso apresentavam níveis significativamente maiores de leptina sanguínea quando comparado com os grupos não obesos. De fato, aqueles trabalhos haviam descoberto de maneira conclusiva que tanto a quantidade total de gordura corporal branca quanto o tamanho das células individuais de gordura que o indivíduo possui estão diretamente correlacionados com a quantidade produzida de leptina<sup>92,93</sup>. Em resumo, quanto mais gorda a pessoa é, maiores são os níveis de leptina que circulam na corrente sanguínea.

Isso nos leva a uma pergunta óbvia: como pode uma substância que normalmente funciona para manter uma pessoa magra aparecer em níveis consistentemente maiores naquelas pessoas com excesso de peso corporal ou obesas?

No ano de 1996, pesquisadores começavam a acreditar que esse aparente paradoxo era explicado através de um fenômeno batizado como *resistência à leptina*<sup>93,94</sup>. Já que estar com sobrepeso acarreta em níveis cronicamente elevados desse hormônio, eles levantaram a hipótese de que a exposição prolongada a tal sobrecarga de leptina poderia eventualmente fazer com que os tecidos se tornassem “ímmunes” aos efeitos do hormônio, perdendo a capacidade normal de responder ao mesmo<sup>94</sup>.

Mais de uma década mais tarde, os investigadores ainda se digladiavam na tentativa de elucidar aquilo que passou a ser conhecido como um relacionamento cada vez mais complicado entre epigenética e hormônios. Apesar de tudo, diversos aspectos sobre a resistência à leptina foram decifrados e descritos com sucesso na literatura científica.

Por exemplo, passou-se a ter certeza de que a resistência à leptina compartilha vários dos mesmos aspectos metabólicos apresentados pela resistência à insulina. Da mesma forma que esta última, a resistência à leptina é uma condição inflamatória crônica que contribui diretamente para o ganho de peso corporal e falta de capacidade para perda de peso por gordura branca. Entretanto, além das conseqüências cosméticas, essa resistência à leptina coloca o indivíduo em risco mais elevado para várias disfunções fisiológicas, entre elas derrame cerebral<sup>95</sup> e demência<sup>96</sup>.

Estar com sobrepeso corporal de maneira crônica acarreta em níveis cronicamente maiores de leptina e tais níveis mais elevados fazem com que os tecidos-alvo (mais notadamente os *adipócitos* e os *neurônios*) percam a capacidade de responder a isso. Conforme o tamanho (hipertrofia e o número (hiperplasia) dos adipócitos aumenta com o ganho de peso, eles tentam bombear cada vez mais leptina para a circulação sanguínea numa tentativa de enviar a mensagem para o cérebro de que os estoques de gordura corporal branca estão adequados e que a sensação de apetite deva ser desligada.

Entretanto, devido ao fato de que essas mesmas células de gordura estão constantemente banhadas em níveis elevados de leptina, elas progressivamente vão perdendo a sensibilidade para esse hormônio que elas estão produzindo em

excesso com o tempo. De forma inevitável, essa sensibilidade defeituosa dos receptores se reflete como resposta metabólica diminuída, a qual acarreta em dois resultados desastrosos: primeiro, o processo normal de oxidação de ácidos graxos (queima de gordura) significativamente diminui dentro do adipócito e, segundo, o adipócito torna-se menos inclinado em absorver ácidos graxos livres da circulação. O conseqüente excesso de ácidos graxos na corrente sanguínea provoca a resistência funcional à insulina em tecidos periféricos, principalmente em músculos contráteis<sup>97</sup>.

Infelizmente, descobriu-se que os adipócitos não são os únicos a sucumbir aos efeitos dos níveis mais elevados de leptina. Logo que a resistência à leptina se estabelece no metabolismo, os neurônios do hipotálamo também passam a ter menor resposta aos níveis circulantes desse hormônio. Entretanto, esses mesmos neurônios respondem normalmente à leptina se esta for injetada diretamente no cérebro, sugerindo que (ao contrário dos adipócitos) os neurônios retêm seus receptores de leptina apesar da resistência à mesma<sup>98,99</sup>.

No ano de 2006, graças ao trabalho de um grupo de cientistas do Departamento de Fisiologia e Biologia Celular da Universidade de Pittsburgh (EUA), aumentou-se em muito a compreensão dos mecanismos que estão por trás desse fenômeno<sup>100</sup>. Eles identificaram toda uma classe de proteínas sanguíneas que interagem diretamente com a leptina em seres humanos.

Uma delas é a velha conhecida *proteína C-reativa (CRP)*<sup>100</sup>, a qual é produzida pelos adipócitos e células hepáticas, e um biomarcador de inflamação sistêmica. Pesquisas anteriores já haviam relacionado níveis elevados de CRP tanto com maior adiposidade corporal quanto com níveis mais elevados de leptina. Porém o mais surpreendente foi quando os investigadores confirmaram que a CRP em seres humanos se liga à leptina e, ao fazer isso, impede com que a leptina sinalize ao cérebro a sensação de saciedade.

O grupo descobriu também que, quando ocorre essa ligação, isso também interfere com a habilidade da leptina em atravessar a barreira hemato-encefálica e atingir o hipotálamo. Sem possibilidade de acesso a esses neurônios controladores de

apetite, já não importa mais quais sejam os níveis desse hormônio que estejam presentes no sangue.

Até mesmo em casos de obesidade mórbida e, correspondentemente, elevados níveis de leptina, o sinal de saciedade **já** é iniciado porque a CRP se liga à leptina e a impede de cruzar a barreira hemato-encefálica para suprimir o apetite. Ao bloquear as funções fisiológicas desse hormônio, a CRP representa um poderoso componente na progressão da resistência à leptina e no ganho de peso corporal por gordura branca.

Assim, os investigadores municiaram-se com a tarefa de suplantar essa insuficiência relativa de leptina através da administração exógena desse hormônio, tendo tido alguns sucessos iniciais<sup>101,102</sup>.

Entretanto, mesmo que a pessoa não se oponha a injeções diárias pelo resto da vida, a suplementação com leptina não é a solução para o problema: afinal de contas, é justamente o excesso de leptina que origina os círculos viciosos de resistência à mesma.

Além disso, esse hormônio não é o único ator atuando nesse cenário de perda de peso por gordura corporal. Como ocorre com qualquer hormônio, os efeitos da leptina através do corpo humano são extremamente abrangentes e complexos e podem demorar anos antes que a pessoa experimente as repercussões benéficas do uso de leptina.

Portanto, a suplementação com leptina ainda não parece ser a resposta correta para esta charada. Novamente a pesquisa científica veio a descobrir uma forma de interceptar as cascatas fundamentais da resistência à leptina e identificar um atalho nesse processo como um todo.

Emergindo novamente das selvas tropicais de algumas regiões da África, o extrato das sementes da **manga africana** tem ganhado os holofotes na literatura científica devido à sua particular habilidade em induzir a perda de peso corporal mesmo na ausência de quaisquer outras alterações no estilo de vida. Conforme os cientistas continuaram o trabalho de elucidar os vários mecanismos de ação dessa fruta,

tornou-se rapidamente aparente que uma de suas admiráveis qualidades está diretamente relacionada à sua habilidade em combater a resistência à leptina ao diminuir os níveis circulantes de CRP.

Já no ano de 2005, um estudo duplamente cego com um grupo de 102 voluntários obesos que recebeu 150 mg de extrato de manga africana ou placebo duas vezes ao dia concluiu que o grupo suplementado com extrato de manga africana **perdeu uma média de 11 kg** (redução de **13.1%** no peso corporal), **diminuiu em média 17 cm** de cintura e **reduziu sua gordura de corpo inteiro em 18.4%** em média<sup>103</sup>. No entanto, foram identificadas outras mudanças tão dramáticas quanto essas reduções em peso e melhoria da composição corporal. O grupo suplementado com extrato de **manga africana** apresentou uma redução de 52% nos níveis de CRP no sangue<sup>103</sup>.

Conforme as pesquisas foram avançando, demonstrou-se que a diversidade de mecanismos de ação da manga africana é realmente extraordinária. Além de seu impacto favorável no balanço metabólico da leptina, a **manga africana** também influencia favoravelmente outros hormônios como *adiponectina* e *insulina*, bem como enzimas vitais dentro do aspecto de perda de gordura corporal branca, como *amilase* e *glicerol-3-fosfato desidrogenase*.

A **manga africana** também demonstrou o efeito de estímulo da produção de adipócitos de tamanho menor e de maior sensibilidade à insulina, sendo que tal efeito eleva indiretamente os níveis sanguíneos de adiponectina. Mais impressionante ainda foram os resultados obtidos por trabalhos que tiveram início no ano de 2008 confirmando que a **manga africana** também estimula diretamente a expressão do gene adiponectina dentro dos adipócitos<sup>104</sup>. Na verdade, ao final das 10 semanas do protocolo descrito acima, os níveis de adiponectina entre os participantes do estudo aumentaram **160%** em média<sup>103</sup>.

Entretanto, os efeitos benéficos do extrato de **manga africana** sobre a adiponectina e leptina são apenas uma parte do quadro em que ela combate e reverte a resistência à insulina. Comprovou-se que ela também inibe a enzima amilase<sup>105</sup>, a enzima digestiva responsável pela degradação de carboidratos

complexos em açúcar. Como resultado dessa atividade anti-amilase, a **manga africana** reduz significativamente a taxa (velocidade) com que a glicose penetra na corrente sanguínea. Isso, por sua vez, diminui funcionalmente o índice glicêmico dos carboidratos ingeridos e diminui a sua resposta à insulina, diminuindo também o *Índice Inflamatório* do carboidrato ingerido.

## **Passo #7**

### **Inibição da enzima lipase**

No ano de 2000, cientistas identificaram pelo menos um dos mecanismos pelos quais o **extrato de chá verde** previne excesso de peso corporal por gordura branca<sup>110</sup>. Confirmou-se que o **extrato de chá verde** inibe a enzima *lipase* tanto no estômago quanto no pâncreas, reduzindo a absorção de gordura presente na dieta de seres humanos e mitigando diversos perigos existentes quando se consome excesso de calorias por gordura alimentar.

Após diversas confirmações em outros estudos, um deles publicado em 2006 no *European Journal of Clinical Nutrition* demonstrou que tanto o **extrato de chá verde** quanto o *chá oolong enriquecido de polifenóis* (um primo parcialmente fermentado do chá verde) inibem a enzima lipase e promovem a excreção fecal de lipídios após o consumo de alimentos gordurosos (tanto de origem animal quanto vegetal)<sup>111</sup>.

## Passo #8

### Nutrigenômica de restauração de serotonina cerebral

Quando o cérebro está inundado com o hormônio **serotonina**, uma sensação de saciedade normalmente ocorre em seres humanos. No final da década de 90, investigadores confirmaram que uma deficiência epigenética de serotonina está definitivamente associada ao fanatismo por carboidratos que contribui para o acúmulo de gordura branca corporal<sup>180</sup>. Indivíduos obesos apresentam universalmente baixos níveis de triptofano, indicando que suas atitudes ingestão exagerada de alimento estão relacionadas com deficiência cerebral de serotonina<sup>181,182</sup>.

Além disso, já está reconhecido o fato de que inflamação crônica e sobre-estímulo do sistema imunológico afetam de maneira crítica a obesidade em seres humanos<sup>182-183</sup>. Gordura branca corporal é uma fonte de produção de *citoquinas* (*citocinas*) inflamatórias, tais como *interferon-gama* (*IFN-gama*). Uma enzima conhecida como indoleamina 2,3-dioxigenase é ativada pelo IFN-gama, o que acarreta na degradação de triptofano no corpo humano: este aminoácido é justamente a matéria prima que o corpo utiliza para a produção de serotonina.

De fato, estudos com seres humanos demonstraram que indivíduos com excesso de peso possuem menores níveis sanguíneos de triptofano e que permanecem baixos independentemente de redução de peso ou ingestão de alimento<sup>181,182</sup>. Tal metabolismo alterado de triptofano reduz a produção de serotonina e contribui para um prejuízo da saciedade, o que por sua vez contribui para uma maior ingestão calórica e excesso gordura branca.

Desde o início da década de 2000, cientistas já haviam descrito com inúmeros detalhes o fato de que a *alfa-lactoalbumina* (a principal fração biopeptídica presente no isolado do soro do leite ou **whey** exerce efeitos cognitivos diretos em seres humanos. Essa fração do **whey** é particularmente abundante em triptofano e um dos primeiros estudos identificou uma elevação de 48% na relação entre triptofano e outros aminoácidos em voluntários consumindo **whey** em comparação com o consumo de caseína<sup>184</sup>. Isso também foi acompanhado por uma diminuição

significativa dos níveis de cortisol e um aumento significativo nos níveis de prolactina.

A relação Trp-LNAA (triptofano / aminoácidos fortemente neutros) é considerada uma indicação indireta de maiores níveis de serotonina cerebral. Os autores concluíram que *“... o consumo de **isolado de soro de leite enriquecido com triptofano** elevou a relação Trp-LNAA (aminoácidos fortemente neutros) e, em voluntários vulneráveis ao stress, melhorou a habilidade em lidar com esse stress, através de alterações na serotonina cerebral”*.

Outro trabalho publicado dois anos depois também concluiu que o consumo de **isolado de whey** eleva significativamente a relação Trp-LNAA, tendo sido a primeira de uma série de demonstrações indiretas e diretas de que o whey na forma de isolado eleva os níveis de serotonina cerebral ao aumentar os níveis de triptofano<sup>185</sup>.

Um dos hormônios que mais ganharam atenção dos cientistas dentro do trabalho de perda de gordura corporal branca e possíveis soluções para a obesidade é a *colecistoquinina* (CCK). Várias décadas atrás, pesquisadores descobriram que a CCK era uma das grandes responsáveis pela sensação de saciedade vivenciada após o consumo de uma refeição e, parcialmente, pelo controle do apetite.

O hormônio CCK é um polipeptídeo pequeno com múltiplas funções tanto no sistema nervoso central (CNS) quanto no periférico (respectivamente, via receptores CCK-B e CCK-A). Juntamente com outros hormônios, tais como glucagon pancreático, bombesina, peptídeo-1 do tipo glucagon, GLP-1, oxintomodulina, peptídeo YY (PYY) e polipeptídeo pancreático (PP), a colecistoquinina é liberada pelo consumo de alimento pelo trato gastrointestinal e intermedia a sensação de saciedade após uma refeição.

Já no primeiro Congresso Mundial de Whey, ocorrido em 1997 na cidade de Chicago (EUA) diversos trabalhos haviam sido apresentados demonstrando as propriedades do **whey** sobre a CCK. No ano de 2003, publicou-se o resultado do primeiro de uma série de estudos elegantes comparando os efeitos do consumo de **whey** versus caseína sobre o apetite, níveis de CCK e vários outros hormônios<sup>186</sup>. O

protocolo instituiu o consumo de uma refeição líquida à base de **whey** ou caseína 90 minutos antes que os voluntários fossem liberados para comer qualquer coisa que quisessem e em qualquer quantidade (*ad libitum*) através de um buffet contendo inúmeros pratos com proteína, carboidratos, gorduras, além de sobremesas. Os investigadores concluíram que os níveis de CCK elevaram-se em 60% juntamente com elevações significativas nos níveis de *peptídeo-1 do tipo glucagon* e de *polipeptídeo insulínico dependente de glucose* após o consumo da pré-refeição de **whey** em comparação com caseína.

Isso significa que indivíduos que consomem um shake contendo isolado de **whey** antes de ingerirem qualquer alimento que quiserem e em qualquer quantidade consomem um número significativamente menor de calorias e em maiores níveis de CCK comparado com o consumo de caseína.

The logo for VITAFOR is a large, stylized speech bubble shape in a light pink color. Inside the bubble, the word "VITAFOR" is written in a bold, white, sans-serif font. A small registered trademark symbol (®) is located to the upper right of the letter 'O'.

**VITAFOR<sup>®</sup>**

### **Protocolo VITAFOR para redução de peso por gordura branca em homens**

Para a perda de peso corporal por gordura branca, os passos abaixo podem ser facilmente empregados todos os dias:

1. Pela manhã, tome 4 gramas de **Termo Plus** diariamente
1. Tome 4 cápsulas de **Lipix** diariamente
2. Tome 12 gramas de **Juice Plus** com água mineral gelada diariamente
3. Tome 1 cápsula de **Omegafor** junto com as principais refeições

4. Tome 30 gramas de **Isofort** com água mineral fria no café pela manhã e meia hora antes do jantar
5. Tome 5 gramas de **Glutamax** nas mesmas ocasiões em que ingerir **Isofort** diariamente
6. Tome 8 gramas de **Aminofor** com chá verde gelado 15 minutos antes da prática de atividade física diariamente
7. Minimize o consumo de alimentos cozidos a altas temperaturas
8. Consuma a maior parte das calorias no início do dia (evite comer à noite)
9. Reduza o consumo de alimentos com alto índice glicêmico (pães, massas, batatas, suco de frutas, lanches doces, guloseimas)
10. Reduza o consumo de gorduras saturadas (carnes vermelhas gordas, manteiga) e aumente o consumo de alimentos com ácidos graxos ômega-3 (peixes de água fria)
11. Consuma frutas e vegetais frescos

### **Protocolo VITAFOR para redução de peso por gordura branca em mulheres**

Para a perda de peso corporal por gordura branca, considere a implementação do seguinte programa de 12 passos todos os dias:

2. Pela manhã, tome 4 gramas de **Termo Plus** diariamente
3. Tome três cápsulas de **Lipix** diariamente
4. Tome 8 gramas de **Juice Plus** com água mineral gelada diariamente

5. Tome 1 cápsula de **Omegafor** junto com as principais refeições
6. Tome 30 gramas de **Isofort** com água mineral fria meia hora antes do jantar
7. Tome 10 gramas (1 sachê) de **Colagentek** diariamente pela manhã
8. Tome 4 gramas de **Aminofor** com chá verde gelado 15 minutos antes da prática de atividade física diariamente
9. Minimize o consumo de alimentos cozidos a altas temperaturas
10. Consuma a maior parte das calorias no início do dia (evite comer à noite)
11. Reduza o consumo de alimentos com alto índice glicêmico (pães, massas, batatas, suco de frutas, lanches doces, guloseimas) <sup>®</sup>
12. Reduza o consumo de gorduras saturadas (carnes vermelhas gordas, manteiga) e aumente o consumo de alimentos com ácidos graxos ômega-3 (peixes de água fria), bem como frutas e vegetais frescos

### ***Referências bibliográficas***

1. Smith J, Al-Amri M, Dorairaj P, Sniderman A. The adipocyte life cycle hypothesis. *Clin Sci (Lond)*. 2006 Jan;110(1):1-9.
2. Azain MJ. Role of fatty acids in adipocyte growth and development. *J Anim Sci*. 2004 Mar;82(3):916-24.
3. Kiess W, Petzold S, Töpfer M, Garten A, Blüher S, Kapellen T, Körner A, Kratzsch J. Adipocytes and adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;22(1):135-53.
4. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev*. 2007 May;8(3):253-61.
5. Fulop T, Larbi A et al. Insulin receptor and ageing. *Pathol Biol (Paris)*. 2003 Dec;51(10):574-580.
6. Sharma, A.M., Staels, B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and adipose tissue—Understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92:386-395.
7. Greenfield JR, Campbell LV. Insulin resistance and obesity. *Clin Dermatol*. 2004 Jul;22(4):289-295.
8. Nair KS. Aging muscle. *Am J Clin Nutr* . 2005 May;81(5):953-963.
9. Garvey WT, Hermayer KL. Clinical implications of the insulin resistance syndrome. *Clin Cornerstone* . 1998;1(3):13-28.
10. Zeman M, Zak A et al. [Insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases]. *Cas Lek Cesk* . 2005;144 Suppl 1:19-6
11. Lacquemant C, Vasseur F, Lepretre F, Froguel P. [Adipocytokins, obesity and development of type 2 diabetes] *Med Sci (Paris)*. 2005 Dec;21 Spec No10-8.
12. Velasquez MT, Katz, JD. Osteoarthritis: another component of Metabolic Syndrome? *Metab Syndr Relat Disord*. 2008 Winter;6(4):299-304.
13. Herring PT, Irvine JC, and Macleod JJR. The Efficiency of Various Sugars and their Derivatives in Relieving the Symptoms caused by Insulin in Mice *Obes Rev*. 2009 Mar;10(Suppl 1):24-33.

14. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a601244.html>. Acessado em 5/08/2010
15. Chong MFF, Fielding BA, Frayn KN. Mechanisms for the acute effect of fructose on postprandial lipemia. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1511–20.
16. Fasshauer M, Paschke R, Stumvoll M. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. *Biochimie.* 2004 Nov;86(11):779-84.
17. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.* 2003 Sep;5(5):349-53.
18. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002 53:409-435.
19. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001 7:941-946.
20. Kadowaki T and Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005 May;26(3):439-51.
21. Kershaw EE and Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2548-56.
22. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes.* 2001 May;50(5):1126-33.
23. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999 Apr 2;257(1):79-83.
24. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J.* 2004 Nov;68(11):975-81.
25. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2003 Oct;52(10):1274-8.

26. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):87-90.
27. Rosen ED, Walkey CJ, Puigserver P, Spiegelman BM. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev.* 2000 Jun 1;14(11):1293-307.
28. Gustafson B, Jack MM, Cushman SW, Smith U. Adiponectin gene activation by thiazolidinediones requires PPAR gamma 2, but not C/EBP alpha-evidence for differential regulation of the aP2 and adiponectin genes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Sep 5;308(4):933-9.
29. Oben JE, Blum K. Inhibition of OB131 Irvingia gabonensis seed extract (gabonectin™) on adipogenesis as mediated via down regulation of the PPAR $\gamma$  and leptin genes and up-regulation of the adiponectin gene. *Lipids Health Dis.* (submitted)
30. Oben JE, Blum K. Inhibition of OB131 Irvingia gabonensis seed extract (gabonectin™) on adipogenesis as mediated via down regulation of the PPAR $\gamma$  and leptin genes and up-regulation of the adiponectin gene. *Lipids Health Dis.* (submitted)
31. Wise LS, Green H. Participation of one isozyme of cytosolic glycerophosphate dehydrogenase in the adipose conversion of 3T3 cells. *J Biol Chem.* 1979 Jan 25;254(2):273-5.
32. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest.* 1996 Sep 15;98(6):1277-82.
33. Valtueña S, Numeroso F, Ardigò D, Pedrazzoni M, Franzini L, Piatti PM, Monti L and Zavaroni I Relationship between leptin, insulin, body composition and liver steatosis in non-diabetic moderate drinkers with normal transaminase levels *European Journal of Endocrinology*, 2005 Vol 153, Issue 2, 283-290
34. Adamson I, Okafor C, Abu-Bakare A. A supplement of Dikanut (Irvingia gabonensis) improves treatment of type II diabetics. *West Afr J Med.* 1990 Apr-Jun;9(2):108-15.

35. Ngondi JL, Djiotsa EJ, Fossouo Z, Oben J. Hypoglycaemic effect of the methanol extract of *irvingia gabonensis* seeds on streptozotocin diabetic rats. *Afr J Trad CAM*. 2006 3:74–7.
36. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes*. 1996 May;45(5):695-8.
37. Ngondi JL, Makamto SC, Oben J. *Irvingia gabonensis* on body weight and blood lipids in normolipidemic guinea pigs. *J Food Technology*. 2005;3(4): 472-474.
38. Chen K, Li F, Li J, et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med*. 2006 Apr;12(4):425-32
39. McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis*. 1975 Sep;22(2):215-27.
40. McCully KS. Homocystine, atherosclerosis and thrombosis: implications for oral contraceptive users. *Am J Clin Nutr*. 1975 May;28(5):542-9.
41. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1969 Jul;56(1):111-28.
42. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, et al. Homocysteine, MTHFR 677C—>T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):529-36.
43. bdel-Raheem MM, Hebert B, Potti A, Koka VK, Danielson BD. Hyperhomocysteinemia and the risk of thromboembolic phenomenon in patients with chronic renal failure. *Thromb Res*. 2002 Feb 15;105(4):299-302
44. Bray GA and Champagne, CM. Beyond energy balance: there is more to obesity than kilocalories *J Am Diet Assoc* 2005 May;105(5):17-23
45. Alfonzo-Gonzalez G, Doucet E, Bouchard C, Tremblay A. Greater than predicted decrease in resting energy expenditure with age: cross-sectional and longitudinal evidence. *Eur J Clin Nutr*. 2006 Jan;60(1):18-24.

46. Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Newly discovered endocrine functions of white adipose tissue: possible relevance in obesity-related diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2005 Jun;62(12):1359-62.
47. Cannon B, Houstek J, Nedergaard J. Brown adipose tissue. More than an effector of thermogenesis? *Ann NY Acad Sci.* 1998 Sep 29;856:171-87.
48. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Aug;293(2):E444-52.
49. Saito S, Saito CT, Shingai R. Adaptive evolution of the uncoupling protein 1 gene contributed to the acquisition of novel nonshivering thermogenesis in ancestral eutherian mammals. *Gene.* 2007 Oct 23.
50. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Funayama K, Miyashita K. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Jul 1;332(2):392-7.
51. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, et al. Fucoxanthin and its metabolite, fucoxanthinol, suppress adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Int J Mol Med.* 2006 Jul;18(1):147-52.
52. Sugawara T, Matsubara K, Akagi R, Mori M, Hirata T. Antiangiogenic activity of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol. *J Agric Food Chem.* 2006 Dec 27;54(26):9805-10.
53. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Miyashita K. Dietary combination of fucoxanthin and fish oil attenuates the weight gain of white adipose tissue and decreases blood glucose in obese/diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem.* 2007 Sep 19;55(19):7701-6.
54. Tiraby C, Tavernier G, Lefort C, et al. Acquisition of brown fat cell features by human white adipocytes. *J Biol Chem.* 2003 Aug 29;278(35):33370-6.
55. Nubel T, Ricquier D. Respiration under control of uncoupling proteins: Clinical perspective. *Horm Res.* 2006;65(6):300-10.

56. Ramazanov, Z. Effect of Fucoxanthin and Xanthigen™, A phytomedicine containing fucoxanthin and pomegranate seed oil, on energy expenditure in obese non-diabetic female volunteers: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial (submitted)
57. Ramazanov, Z. The effect of Xanthigen, a phytomedicine containing fucoxanthin and pomegranate seed oil in obese non-diabetic female volunteers: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial (submitted)
58. Ahima RS, Lazar MA. Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Mol Endocrinol*. 2008 May;22(5):1023-31.
59. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev*. 2007 May;8(3):253-61.
60. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev*. 2002 Oct;60(10 Pt 2):S1-14.
61. Cohen P, Zhao C, Cai X, et al. Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J Clin Invest*. 2001 Oct;108(8):1113-21.
62. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995 Jul 28;269(5223):546-9.
63. Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Sep;82(9):2771-6.
63. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995 Nov;1(11):1155-61.
65. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med*. 2004 May;10(5):524-9.
66. Kim WK, Lee CY, Kang MS, et al. Effects of Leptin on Lipid Metabolism and Gene Expression of Differentiation-Associated Growth Factors and Transcription Factors during Differentiation and Maturation of 3T3-L1 Preadipocytes. *Endocr J*. 2008 May 23.

67. Tajima D, Masaki T, Hidaka S, Kakuma T, Sakata T, Yoshimatsu H. Acute central infusion of leptin modulates fatty acid mobilization by affecting lipolysis and mRNA expression for uncoupling proteins. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005 Mar;230(3):200-6.
68. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Salvador J. Leptin-induced lipolysis opposes the tonic inhibition of endogenous adenosine in white adipocytes. *FASEB J*. 2001 Feb;15(2):333-40.
69. Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*. 2003 Mar 14;278(11):9073-85.
70. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl*. 2005 May;6(2):7-14.
71. Okui H, Hamasaki S, Ishida S, et al. Adiponectin is a better predictor of endothelial function of the coronary artery than HOMA-R, body mass index, immunoreactive insulin, or triglycerides. *Int J Cardiol*. 2008 May 7;126(1):53-61.
72. Fasshauer M, Paschke R, Stumvoll M. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. *Biochimie*. 2004 Nov;86(11):779-84.
73. Gil-Campos M, Cañete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr*. 2004 Oct;23(5):963-74.
74. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab*. 2003 Sep;5(5):349-53.
75. Nakamura T, Kodama Y, Takano H, et al. Increase in circulating levels of adiponectin after treatment with statin and fibrate in patients with coronary artery disease and hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2007 Aug;193(2):449-51.
76. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004 Jul 7;292(1):40.
77. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb 6;49(5):531-8.

78. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Jan 1;23(1):85-9.
79. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002 53:409-435.
80. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001 7:941-946.
81. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005 May;26(3):439-51.
82. Kershaw EE and Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jun;89(6):2548-56.
83. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001 May;50(5):1126-33.
84. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Apr 2;257(1):79-83.
85. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J.* 2004 Nov;68(11):975-81.
86. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003 Oct;52(10):1274-8.
87. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):87-90.
88. Wise LS, Green H. Participation of one isozyme of cytosolic glycerophosphate dehydrogenase in the adipose conversion of 3T3 cells. *J Biol Chem* 1979 Jan 25;254(2):273-5.

89. Ngondi JL, Matsinkou R, Oben JE. The use of *Irvingia gabonensis* extract (IGOB131) in the management of metabolic syndrome in Cameroon. *Nutrition J.* (submetido)
90. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol.* 2003 Dec;24(4):225-53.
91. Wang MY, Orci L, Ravazzola M, Unger RH. Fat storage in adipocytes requires inactivation of leptin's paracrine activity: implications for treatment of human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 Dec 13;102(50):18011-6.
92. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 1995 Jul 28;269(5223):543-6.
93. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996 Feb 1;334(5):292-5.
94. Hamann A, Matthaei S. Regulation of energy balance by leptin. *Exp Clin Endocrinol diabetes.* 1996;104(4):293-300.
95. Towfighi A, Ovbiagele B. Metabolic syndrome and stroke. *Curr Diab Rep.* 2008 Feb;8(1):37-41.
96. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA.* 2004 Nov 10;292(18):2237-42.
97. Kraegen EW, Cooney GJ. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. *Curr Opin Lipidol.* 2008 Jun;19(3):235-41.
98. Harris RB. Leptin—much more than a satiety signal. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:45-75.
99. Wilsey J, Zolotukhin S, Prima V, Scarpace PJ. Central leptin gene therapy fails to overcome leptin resistance associated with diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003 Nov;285(5):R1011-20.
100. Chen K, Li F, Li J, et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med.* 2006 Apr;12(4):425-32.

101. Park BH, Wang MY, Lee Y, et al. Combined leptin actions on adipose tissue and hypothalamus are required to deplete adipocyte fat in lean rats: implications for obesity treatment. *J Biol Chem*. 2006 Dec 29;281(52):40283-91.
102. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, et al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest*. 2005 Dec;115(12):3579-86.
103. Ngondi JL, Oben JE, Minka SR. The effect of *Irvingia gabonensis* seeds on body weight and blood lipids of obese subjects in Cameroon. *Lipids Health Dis*. 2005 May 25;4:12.
104. Oben JE, Ngondi JL, Blum K. Inhibition of adipogenesis by *Irvingia gabonensis* seed extract (IGOB131) as mediated via down regulation of the PPAR gamma and leptin genes, and up-regulation of the adiponectin gene. *Lipids Health Dis*. 2008 Nov 13;7(1):44.
105. Ngondi JL, Djiotsa EJ, Fossouo Z, Oben J. Hypoglycaemic effect of the methanol extract of *Irvingia gabonensis* seeds on streptozotocin diabetic rats. *Afr J Trad CAM*. 2006;3:74-7.
106. Westerterp-Plantenga M, Diepvens K, Joosen AM, Berube-Parent S, Tremblay A. Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. *Physiol Behav*. 2006 Aug 30;89(1):85-91.
107. Wolfram S, Wang Y, Thielecke F. Anti-obesity effects of green tea: from bedside to bench. *Mol Nutr Food Res*. 2006 Feb;50(2):176-87.
108. Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L, Chantre P, Vandermander J. Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Feb;24(2):252-8.
109. Shixian Q, Vancrey B, Shi J, Kakuda Y, Jiang Y. Green tea extract thermogenesis-induced weight loss by epigallocatechin gallate inhibition of catechol-o-methyltransferase. *J Med Food*. 2006;9(4):451-8.
110. Juhel C, Armand M, Pafumi Y, et al. Green tea extract (AR25) inhibits lipolysis of triglycerides in gastric and duodenal medium in vitro. *J Nutr Biochem*. 2000 Jan;11(1):45-51.

111. Hsu TF, Kusumoto A, Abe K, et al. Polyphenol-enriched oolong tea increases fecal lipid excretion. *Eur J Clin Nutr*. 2006 Nov;60(11):1330-6.
112. Anderson RA, Cheng N et al. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*. 1997;46:1786–1791.
113. Vincent JB. The biochemistry of chromium. *J Nutr* . 2000 Apr;130(4):715–718.
114. Bahadori B, Wallner S et al. Effects of chromium picolinate on insulin levels and glucose control in obese patients with type-II diabetes mellitus. *Diabetes*. 1999;48(suppl):A349 (abstr).
115. Ghosh D, Bhattacharya B et al. Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Biochem*. 2002 Nov;13(11):690–697.
116. Cefalu WT, Wang ZQ et al. Oral chromium picolinate improves carbohydrate and lipid metabolism and enhances skeletal muscle Glut-4 translocation in obese, hyperinsulinemic (JCR-LA corpulent) rats. *J Nutr* . 2002 Jun;132(6):1107–1114.
117. Bernao A, Meseguer I et al. Effect of different doses of chromium picolinate on protein metabolism in infant rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2004;18(1):33–39.
118. Van de Ligt CP, Lindemann MD et al. Assessment of chromium tripicolinate supplementation and dietary protein level on growth, carcass, and blood criteria in growing pigs. *J Anim Sci* . 2002 Sep;80(9):2412–2419.
119. Crawford V, Scheckenbach R et al. Effects of niacin-bound chromium supplementation on body composition in overweight African-American women. *Diabetes Obes Metab*. 1999 Nov;1(6):331–337.
120. Preuss HG, Bagchi D et al. Effects of a natural extract of (-)-hydroxycitric acid (HCA-SX) and a combination of HCA-SX plus niacin-bound chromium and *Gymnema sylvestre* extract on weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2004 May;6(3):171–180.
121. Hoeger WW, Harris C et al. Four-week supplementation with a natural dietary compound produces favorable changes in body composition. *Adv Ther*. 1998 Sep;15(5):305–314.

122. Hendler SS, Rorvik D et al. Physicians' Desk Reference for Nutritional Supplements. Montvale, NJ: Thomson; 2001.
123. Leung A and Foster S. Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs, and Cosmetics . New York, NY: John Wiley and Sons, Inc; 1996:393-397.
124. Bissett NG Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1994: 91-92.
125. Huang KC. The Pharmacology of Chinese Herbs, 2nd ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1999 : 1291-1330 .
126. Orange. In: The Encyclopedia Americana International Edition. Danbury, CT: Grolier Incorporated; 1989 : 9-11 .
127. Chevallier A. The Encyclopedia of Medicinal Plants . New York, NY: DK Publishing; 1996: 188-189 .
128. Bent S, Padula A and Neuhaus J. Safety and efficacy of Citrus aurantium for weight loss. Am J Cardiol. 2004 ; 94 ( 10 ): 1359-1361 .
129. Blumenthal M. Bitter orange peel and synephrine . HerbalGram . 2005 ; 66 <http://content.herbalgram.org/wholefoodsmarket/herbalgram/articleview.asp?a=2833>. Acessado em 02/08/2010.
130. Nykamp D, Fackih M , Compton A . Possible association of acute lateral-wall myocardial infarction and bitter orange supplement. Ann Pharmacother . 2004 ; 38 (5): 812-816.
131. Carvalho-Freitas M, Costa M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from Citrus aurantium L. Biol Pharm Bull . 2002; 25 (12): 1629-1633.
132. National Toxicology Program. Bitter orange (Citrus aurantium var. amara) extracts and constituents (+/-) p-synephrine [CAS No. 94-07-5] and (+/-) p-octopamine [CAS No. 104-14-3]. Review of the Toxicological Literature. 2004:1-73.

133. Slezak T, Francis PS, Anastos N , Barnett NW . Determination of synephrine in weight-loss products using high performance liquid chromatography with acidic potassium permanganate chemiluminescence detection . *Anal Chim Acta*. 2007; 593 (1):98-102.
134. Arias BA, Ramón-Laca L . Pharmacological properties of citrus and their ancient and medieval uses in the Mediterranean region. *J Ethnopharmacol*. 2005; 97 (1): 89-95.
135. Del Rio JA, Benavente O, Castillo J, Borrego F. Neodiosmin, a flavone glycoside of *Citrus aurantium*. *Phytochemistry*. 1992;31:723-724 .
136. Carnat A, Carnat AP, Fraisse D, Lamaison JL. Standardization of the sour orange flower and leaf [em Français]. *Ann Pharm Fr*. 1999; 57(5):410-414.
137. Huang S, Hu S, Shi J, Yang Y . Studies on chemical constituents from the flower of *Citrus aurantium* [em Chinois]. *Zhong Yao Cai*. 2001;24 (12):865-867.
138. Pellati F, Benvenuti S, Melegari M. High-performance liquid chromatography methods for the analysis of adrenergic amines and flavanones in *Citrus aurantium* L. var. *amara*. *Phytochem Anal*. 2004;15(4):220-225.
139. Synephrine. In: Buckingham J, exec ed. *Dictionary of Natural Products, Vol 5: R-Z*. New York: Chapman and Hall; 1994: 5307-5308.
140. Bennett RD, Miyake M, Ozaki Y, Hasegawa S . Limonoid glucosides in *Citrus aurantium*. *Phytochemistry*. 1991;30:3803-3805 .
141. Bennett RD, Hasegawa S. Isolimononic acid, a new citrus limonoid. *Phytochemistry*. 1980;19: 2417-2419.
142. Sarin PS, Seshadri TR. New components of *Citrus aurantium*. *Tetrahedron*. 1960;8:64-66.

143. McHale D, Khopkar PP, Sheridan JB. Coumarin glycosides from Citrus flavedo. *Phytochemistry*. 1987;26:2547-2549.
144. Fugh-Berman A, Myers A. Citrus aurantium, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research . *Exp Biol Med*. 2004; 229 698-704.
145. Haaz S , Fontaine KR , Cutter G , Limdi N , Perumean-Chaney S , Allison DB . Citrus aurantium and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: an update. *Obesity Rev*. 2006; 7(1): 79-88.
146. Allison DB, Cutter G, Poehlman ET, Moore DR, Barnes S. Exactly which synephrine alkaloids does Citrus aurantium (bitter orange) contain? *Int J Obes*. 2005;29(4):443-446.
147. Calapai G, Firenzuoli F, Saitta A, et al. Antiobesity and cardiovascular toxic effects of Citrus aurantium extracts in the rat: a preliminary report. *Fitoterapia* 1999;70:586-592.
148. Moro CO, Basile G. Obesity and medicinal plants. *Fitoterapia* 2000;71(suppl 1):S73-S82.
149. Preuss HG, DiFerdinando D , Bagchi M , Bagchi D . Citrus aurantium as a thermogenic, weight-reduction replacement for ephedra: an overview. *J Med*. 2002; 33 (1-4): 247-264.
150. Colker CM, Kaiman DS, Torina GC, Perlis T, Street C. Effects of Citrus aurantium extract, caffeine, and St. John's Wort on body fat loss, lipid levels, and mood states in overweight healthy adults. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1999; 60:145-153.
151. Bui LT, Nguyen DT, Ambrose PJ. Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(1):53-57.

152. Penzak SR, Jann MW, Cold JA, Hon YY, Desai HD, Gurley BJ. Seville (sour) orange juice: synephrine content and cardiovascular effects in normotensive adults. *J Clin Pharmacol.* 2001;41 (10): 1059-1063 .
153. Min B, Cios D, Kluger J, White CM. Absence of QTc-interval-prolonging or hemodynamic effects of a single dose of bitter-orange extract in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2005;25(12):1719-1724 .
154. Haller C, Duan M, Jacob P III, Benowitz N. Synephrine pharmacokinetics and cardiovascular changes after ingestion of Citrus aurantium dietary supplements. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77: P5.
155. Haller CA, Benowitz NL, Jacob P. Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *Am J Med* 2005; 118 (9): 998-1003.
156. Sale CH, Delves RC, Corbett SJ. Metabolic and physiological effects of ingesting extracts of bitter orange, green tea and guarana at rest and during treadmill walking in overweight males. *Int J Obes.* 2006;30(5):764-773 .
157. Song DK, Suh HW, Jung JS, Wie MB, Son KH, Kim YH. Antidepressant-like effects of p-synephrine in mouse models of immobility tests. *Neurosci Lett* . 1996;214(2-3):107-110.
158. Kim KW, Kim HD, Jung JS, et al. Characterization of antidepressant-like effects of p-synephrine stereoisomers . *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2001; 364 (1): 21-26 .
159. Penzak SR, Acosta EP, Turner M, et al. Effect of Seville orange juice and grapefruit juice on indinavir pharmacokinetics . *J Clin Pharmacol.* 2002;42(10):1165-1170 .
160. Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(1): 14-23 .

161. Di Marco MP, Edwards DJ, Wainer IW, Ducharme MP. The effect of grapefruit juice and Seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethrophan: the role of gut CYP3A and P-glycoprotein. *Life Sci.* 2002; 162 (10): 1149-1160.
163. Bouchard NC, Howland MA, Greller HA, Hoffman RS, Nelson LS. Ischemic stroke associated with use of an ephedra-free dietary supplement containing synephrine. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80 (4): 541-545.
164. Firenzuoli F, Gori L, Galapai C. Adverse reaction to an adrenergic herbal extract (*Citrus aurantium*). *Phytomedicine.* 2005;12(3):247-248.
165. Gange CA, Madias C, Weintraub EM, Estes AR, Mark NA . Variant angina associated with bitter orange in a dietary supplement. *Mayo Clinic Proc.* 2006;81(4):545-548.
166. Burke J , Seda G , Allen D , Knee TS . A case of severe exercise-induced rhabdomyolysis associated with a weight-loss dietary supplement. *Mil Med.* 2007;172(6):656-658.
167. Kubo K, Kiyose C, Ogino S, Saito M. Suppressive effect of *Citrus aurantium* against body fat accumulation and its safety. *J Clin Biochem Nutr.* 2005;36(1): 11-17.
168. Chen X, Liu LY, Deng HW, Fang YX, Ye YW. The effects of *Citrus aurantium* and its active ingredient N-methyltyramine on the cardiovascular receptors. *Yao Xue Xue Bao.* 1981;16 (4):253-259.
169. Huang YT, Lin HC, Chang YY, Yang YY, Lee SD, Hong CY. Hemodynamic effects of synephrine treatment in portal hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol* 2001;85(2):183-188.
170. Klontz KC, Timbo BB, Street D. Consumption of dietary supplements containing *Citrus aurantium* (bitter orange)—2004 California Behavioral Risk Factor Surveillance Survey (BRFSS). *Ann Pharmacother* 2006 ; 40 ( 10 ): 1747-1751 .

171. Chobanian AV , Bakris GL , Black HR , et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National HEart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program coordination Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-1252.

172. Nguyen DT, Bui LT, Ambrose PJ. Response of CEDIA amphetamines assay after a single dose of bitter orange. *Ther Drug Monit* . 2006;28(2):252-254.

173. McCarty MF. Enhancing central and peripheral insulin activity as a strategy for the treatment of endogenous depression—an adjuvant role for chromium picolinate? *Med Hypotheses*. 1994 Oct;43(4):247–252.

174. Storlien LH, James DE et al. Fat feeding causes widespread in vivo insulin resistance, decreased energy expenditure, and obesity in rats. *Am J Physiol* . 1986 Nov;251(5 Pt 1):E576–E583.

175. Storlien LH, Kraegen EW et al. Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. *Science* 1987 Aug 21;237(4817):885–888.

176. Storlien LH, Baur LA et al. Dietary fats and insulin action. *Diabetologia* . 1996 Jun;39(6):621–631.

177. Borkman M, Storlien LH et al. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* . 1993 Jan 28;328(4):238–244.

178. Vessby B, Tengblad S. et al. Insulin sensitivity is related to the fatty acid composition of serum lipids and skeletal muscle phospholipids in 70-year-old men. *Diabetologia* . 1994 Oct;37(10):1044–1050.

179. Pan DA, Lillioja S et al. Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action. *J Clin Invest*. 1995 Dec;96(6):2802–2808.

180. Leigh C. Serotonin and the Biology of Bingeing. Eating Disorders: A Reference Sourcebook. In: Lemberg R. Ed., Oryx Press; 1998:51.

181. Breum L, Rasmussen MH, Hilsted J, Fernstrom JD. Twenty-four-hour plasma tryptophan concentrations and ratios are below normal in obese subjects and are not normalized by substantial weight reduction. Am J Clin Nutr. 2003 May;77(5):1112-8.

182. Brandacher G, Hoeller E, Fuchs D, Weiss HG. Chronic immune activation underlies morbid obesity: isIDO a key player? Curr Drug Metab. 2007 Apr;8(3):289-95.

183. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J Clin Invest. 2003 Dec;112(12):1821-30.

184. Markus RC, Berend O, Panhuysen EM G, Gugten JV et al The bovine protein  $\alpha$ -lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress Am Journal Clin Nutr 2000 Jun;71(6):1536-1544.

185. Markus RC, Berend O and de Haan EH F Whey protein rich in  $\alpha$ -lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects Am J Clin Nutr 2002 June;75(6):1051-1056.

186. Hall WL, Millward DJ, Long SJ and Morgan, LM. Casein and whey exert different effects on plasma amino acid profiles, gastrointestinal hormone secretion and appetite Br J Nutr 2003 Feb;89(2):239-48

187. Hodgson JM, Puddey IB, Burke V, Beilin LJ, Jordan N. Effects on blood pressure of drinking green and black tea. J Hypertens. 1999 Apr;17(4):457-63.

188. [http://www.cancer.gov/prevention/agents/Tea\\_Polyphenols.html](http://www.cancer.gov/prevention/agents/Tea_Polyphenols.html). Acessado em 02/08/2010.

189. Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol.* 2006 Nov 30;72(11):1439-52.
190. Curin Y, Andriantsitohaina R. Polyphenols as potential therapeutical agents against cardiovascular diseases. *Pharmacol Rep.* 2005;57 Suppl:97-107.
191. Meeran SM, Mantena SK, Elmets CA, Katiyar SK. (-)-Epigallocatechin-3-gallate prevents photocarcinogenesis in mice through interleukin-12-dependent DNA repair. *Cancer Res.* 2006 May 15;66(10):5512-20.
192. Klaus S, Pultz S, Thone-Reineke C, Wolfram S. Epigallocatechin gallate attenuates diet-induced obesity in mice by decreasing energy absorption and increasing fat oxidation. *Int J Obes (Lond).* 2005 Jun;29(6):615-23.
193. Murase T, Haramizu S, Shimotoyodome A, Tokimitsu I, Hase T. Green tea extract improves running endurance in mice by stimulating lipid utilization during exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006 Jun;290(6):R1550-6.
194. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, et al. Efficacy of a green tea<sup>®</sup> extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr.* 1999 Dec;70(6):1040-5.
195. Chantre P, Lairon D. Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine* 2002 Jan;9(1):3-8.
196. Chen D, Daniel KG, Kuhn DJ, et al. Green tea and tea polyphenols in cancer prevention. *Front Biosci.* 2004 Sep 1;9:2618-31.
197. Friedman M, Mackey BE, Kim HJ, et al. Structure-activity relationships of tea compounds against human cancer cells. *J Agric Food Chem.* 2007 Jan 24;55(2):243-53.
198. Na HK, Surh YJ. Intracellular signaling network as a prime chemopreventive target of (-)-epigallocatechin gallate. *Mol Nutr Food Res.* 2006 Feb;50(2):152-9.
199. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Hankin J, Pike MC. Green tea and risk of breast cancer in Asian Americans. *Int J Cancer.* 2003 Sep 10;106(4):574-9.
200. Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Yu MC. Green tea, black tea and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Carcinogenesis.* 2006 Jul;27(7):1310-5.

201. Seely D, Mills EJ, Wu P, Verma S, Guyatt GH. The effects of green tea consumption on incidence of breast cancer and recurrence of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther.* 2005 Jun;4(2):144-55.
202. Kumar N, Shibata D, Helm J, Coppola D, Malafa M. Green tea polyphenols in the prevention of colon cancer. *Front Biosci.* 2007;12:2309-15.
203. Katiyar SK. Skin photoprotection by green tea: antioxidant and immunomodulatory effects. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2003 Sep;3(3):234-42.
204. Lee YK, Bone ND, Strege AK, et al. VEGF receptor phosphorylation status and apoptosis is modulated by a green tea component, epigallocatechin-3-gallate (EGCG), in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2004 Aug 1;104(3):788-94.
205. Lin JK, Lin-Shiau SY. Mechanisms of hypolipidemic and anti-obesity effects of tea and tea polyphenols. *Mol Nutr Food Res.* 2006 Feb;50(2):211-7.
206. Riemersma RA, Rice-Evans CA, Tyrrell RM, Clifford MN, Lean ME. Tea flavonoids and cardiovascular health. *QJM.* 2001 May;94(5):277-82.
207. <http://nccam.nih.gov/research/extramural/awards/2005/>. Acessado em 09/08/2010.
208. Vinson JA, Zhang J. Black and green teas equally inhibit diabetic cataracts in a streptozotocin-induced rat model of diabetes. *J Agric Food Chem.* 2005 May 4;53(9):3710-3.
209. [www.centerwatch.com/patient/drugs/dru938.html](http://www.centerwatch.com/patient/drugs/dru938.html). Acessado em 09/08/2010.
210. Hsu S, Dickinson D. A new approach to managing oral manifestations of Sjogren's syndrome and skin manifestations of lupus. *J Biochem Mol Biol.* 2006 May 31;39(3):229-39.
211. Hsu S, Dickinson DP, Qin H, et al. Inhibition of autoantigen expression by (-)-epigallocatechin-3-gallate (the major constituent of green tea) in normal human cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005 Nov;315(2):805-11.
212. [http://www.pdrhealth.com/drug\\_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/gre\\_0319.shtml](http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/gre_0319.shtml). Acessado em 09/08/2010.

213. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021902lbl.pdf>. Acessado em 09/08/2010.

