DNF-10

EMAGRECEDOR COMPEPTÍDEOS QUE AUMENTAM A SACIEDADE

HOMEOSTASE DE ENERGIA

A homeostase energética é um processo biológico que envolve a regulação da ingestão alimentar e o gasto benergético em um estado dinâmico de equilíbrio. A fome faz com que o corpo procure e consuma alimentos para que as células possam desempenhar seu papel. Quando o nível de energia é restaurado, para limitar a ingestão de nutrientes inicia-se um ciclo de regulação fisiológica. Ambos os processos, fome e saciedade, podem ser exacerbados por estímulos da vida cotidiana (sensorial, emocional etc.). Um desequilíbrio entre a ingestão de alimentos e o gasto de energia causa modificações no peso corporal.

REGULAÇÃO CENTRAL E PERIFÉRICA

A regulação da ingestão de alimentos faz parte de um sistema complexo que envolve o centro de decisão cerebral, o hipotálamo e os sinais hormonais do estado energético liberados pelo sistema gastrointestinal e pelas células adiposas. O hipotálamo desempenha um papel fundamental nos ciclos regulatórios de curto e longo prazo que controlam a ingestão de alimentos e suas consequências no peso corporal. Múltiplos sinais periféricos transmitem informações sobre o estado nutricional e metabólico para o sistema nervoso central.

No hipotálamo, esses sinais modulam vários neuropeptídeos e caminhos neuronais que desencadeiam respostas adequadas aos alimentos ingeridos. O núcleo arqueado (ARC) pode acessar sinais da periferia, que atuam em duas populações neuronais distintas: uma delas co-expressa os neuropeptídeos orexígenos Proteína Relacionada ao Agouti (AgRP) e o neuropeptídeo Y (NPY); a outra libera Transcritos relacionados à cocaína e Anfetamina (CART), e Própiomelanocortina (POMC), ambos são anorexígenos e, portanto, inibem a ingestão de alimentos. Estas populações projetam para o núcleo paraventricular (PVN) e outros núcleos envolvidos na regulação de energia. A regulação periférica ocorre na liberação de diferentes hormônios pelo intestino e órgãos relacionados, como por exemplo a grelina, hormônio orexígeno secretado pelo estômago.

MECANISMO DA SACIEDADE

A sensação de fome aumenta à medida que a glicemia diminui. Ao mesmo tempo, após o processo de digestão, o estômago secreta a grelina, “o hormônio da fome”. A grelina é um hormônio peptídeo produzido no trato gastrointestinal, que funciona como um neuropeptídeo no sistema nervoso central. A ação da grelina substitui progressivamente o efeito da leptina, conhecida como "o hormônio do apetite". De fato, a leptina atua como um mediador da regulação de longo prazo do balanço energético. A leptina é liberada no sistema circulatório pelo tecido adiposo em função de reservas de energia: quanto mais tecido adiposo, mais secreção de leptina. Todos esses mediadores, associados à exposição a alimentos, geram a secreção de neuropeptídeos hipotalâmicos como o neuropeptídeo Y (NPY), que está envolvido em processos fisiológicos e homeostáticos no sistema nervoso central e periférico. Essa reação em cadeia é responsável pela ingestão de alimentos, e pode levar a escolhas alimentares não saudáveis quando desequilibrada. Quando a comida chega ao sistema digestivo o estômago inibe a liberação de grelina; o aumento da glicemia leva ao aumento da produção de insulina e, à medida que a comida se desloca para o intestino, estimula a liberação de hormônios, como CCK, ou PYY, promovendo a saciedade. Desta forma, o equilíbrio de energia requer uma habilidade do cérebro para detectar o status dos estoques energéticos e combinar o consumo de energia com o gasto, implicando numerosos mediadores de apetite e saciedade, que ocorrem durante e entre as refeições. A gestão do peso é alcançada através de modificações comportamentais, como dieta e prática de exercícios físicos, no entanto, estratégias de suplementação podem contribuir de maneira significativa.

DNF-10 possui propriedades benéficas para a perda de peso, podendo ser usado para prevenir o ganho ou reduzir o peso corporal, especialmente o acúmulo de gordura abdominal, e pode ser recomendado como um suplemento alimentar anti-obesidade dentro da classe de ingredientes sacietogênicos. **DNF-10** é composto por uma seleção específica de peptídeos com ação nos mecanismos reguladores da fome e saciedade para promover o controle da ingestão alimentar. Uma fração ativa peptídica é obtida após a hidrólise de proteínas de *Saccharomyces cerevisiae*, uma espécie de levedura que tem sido usada há milhares de anos em panificação e fermentação em processos de fabricação de alimentos. A decomposição da *Saccharomyces cerevisiae* é realizada através de uma proteólise enzimática. O produto desta proteólise é então ultrafiltrado e concentrado, para obter as pequenas frações peptídicas de *Saccharomyces cerevisiae* após a secagem por pulverização e a fração ativa peptídica isolada após este processo patenteado é o **DNF-10**.

Concentração e Dose
500mg ao dia, antes da principal refeição.

Aplicações

- Gerenciamento de peso;
- Aumento da saciedade;
- Redução do IMC;
- Redução da gordura abdominal total;
- Redução da ingestão calórica;
- Redução da secreção de grelina;
- Redução da expressão de NPY.

Vantagens

- Non-GMO;
- Gluten-free;
- BSE/TSE free;

Clinicamente testado;

- Certificação Halal;
- Vegano;
- Patenteado;
- Dose única diária.

Mecanismo de ação DNF-10

Diminui a sensação de fome, reduzindo a secreção de fatores orexigênos, como a grelina, que por sua vez reduz a ingestão de alimentos a curto prazo. A longo prazo, um aumento nos níveis de leptina pode ser um efeito indireto de uma redução cumulativa da grelina no apetite. **DNF-10** contém altos níveis de CHP (dipeptide cyclo-His-Pro), que desempenha um papel importante na regulação da leptina, já que CHP está relacionado com mecanismos dopaminérgicos pré-sinápticos e função semelhante à leptina no SNC. Além disso, **DNF-10** altera a expressão do NPY no hipotálamo, o neuropeptídeo orexígeno, auxiliando na redução da ingestão calórica e consequentemente no gerenciamento de peso, com a perda de gordura corporal, especialmente na região abdominal, sem reduzir a massa magra em indivíduos obesos. A perda de peso corporal provocou mudanças no sabor doce, os limiares médios de reconhecimento para sacarose caíram significativamente como conseqüência da perda de peso corporal.

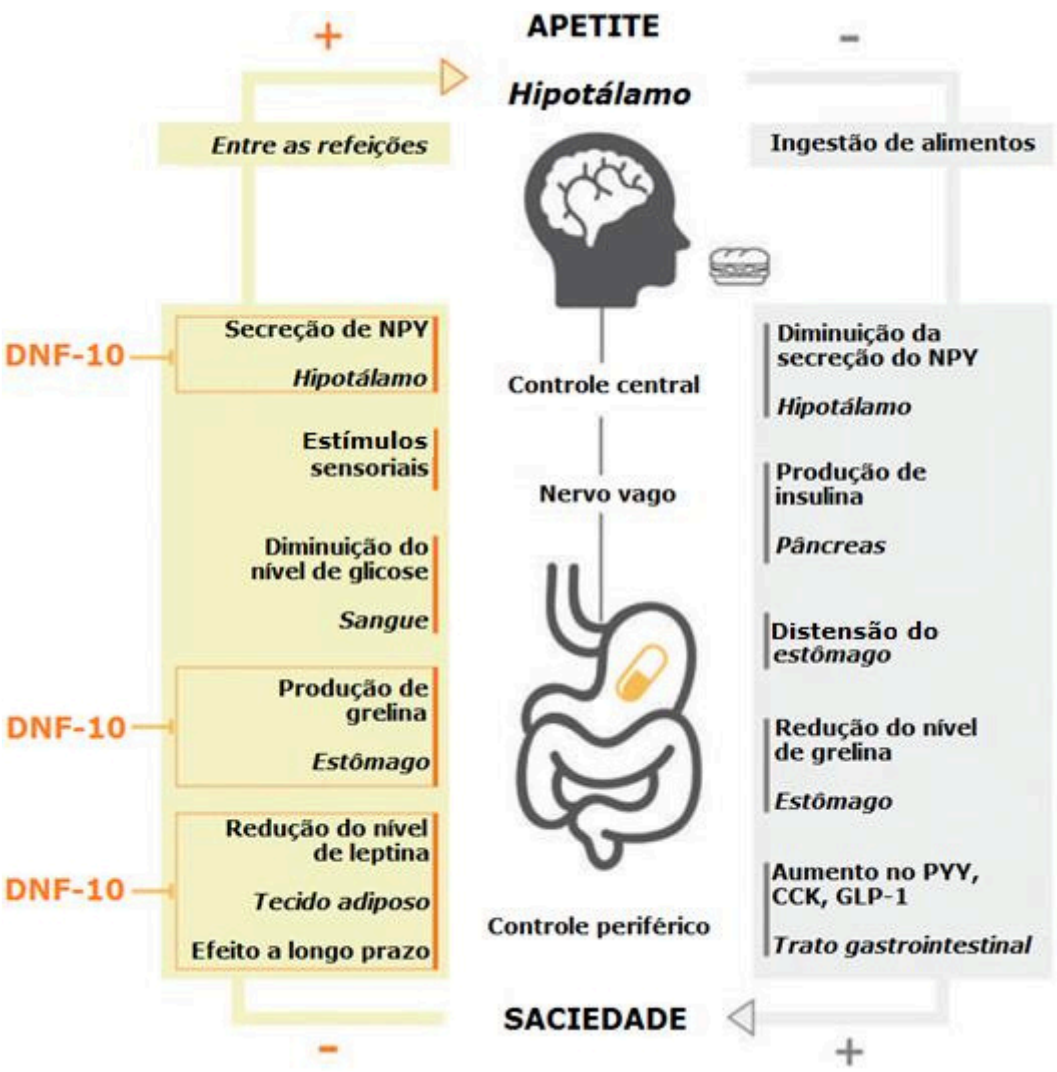


Figura 1.
Ação de **DNF-10** sobre os mediadores da saciedade e do apetite. Vias complexas modulam o balanço energético,envolvendo centros de apetite no hipotálamo e sinais hormonais do estado energético liberados pelo intestino e pela periferia. Algumas horas após a última refeição, uma ligeira sensação de fome começa a aumentar com o tempo,à medida que a glicemia diminui. Quando o estômago esvazia,secreta a grelina,o hormônio da fome,que funciona como um neuropeptídeo no sistema nervosocentral.Todos esses sinais ativarão a liberação do neuropeptídeo Y (NPY) no hipotálamo e iniciarão a próxima ingestão de alimentos.A ingestão de alimentos leva à distensão do estômago que inibe a liberação de grelina.O aumento da glicemia leva a um aumento da produção de insulina e, à medida que a comidades pelo trato gastrintestinal, estimula a liberação de neuro mediadores,como a colecistocinina(CCK) ou o peptídeo YY (PYY),que promovem a saciedade. **DNF-10** atua como um potencializador de saciedade pela sua ação de reduzir a produção de grelina e por uma redução a longo prazo da leptina.Estes efeitos nos moduladores do apetite são concomitantes com uma reduzida secreção de NPY.

Estudos Oresultado de 15 anos de investigação científica, ilustrada com 8 artigos publicados, 4 estudos em animais e mecanísticos, seguido por 4 investigações clínicas envolvendo 140 indivíduos com sobrepeso e obesos de ambos os sexos, demonstram os benefícios de **DNF- 10** para reduzir significativamente o excesso de gordura corporal, particularmente na região abdominal. O mecanismo de ação comprova que os efeitos são mediados pela redução do consumo calórico, especialmente em relação ao desejo por carboidratos.

ESTUDOS EM RATOS

O efeito do mecanismo supressor do apetite de **DNF-10** foi estudado em dois diferentes níveis: na corrente sanguínea e no cérebro.

- A **grelina e a leptina** foram investigadas a partir de amostras de plasma de camundongos. No início da experiência, foram injetados intraperitonealmente solução salina ou **DNF-10** nos camundongos divididos aleatoriamente em grupos (n = 6):
- Grupo controle (solução salina); Grupo
- DNF-10 0,5g/kg de peso corporal;
- Grupo DNF-10 1g/kg de peso corporal

A expressão do **neuropeptídeo Y** (NPY) foi estudada no cérebro de camundongos. No início da experiência, foram administrados por via oral diariamente durante 4 semanas, solução salina ou **DNF-10** nos camundongos divididos aleatoriamente em 3 grupos (n = 8):

- Grupo controle (solução salina);
- Grupo **DNF-10** 0,1g/kg de peso corporal;
- Grupo **DNF-10** 1g/kg de peso corporal.

1. REDUÇÃO DA INGESTÃO DE ALIMENTOS

A atividade de saciedade de **DNF-10** pode ser atribuída à secreção hormonal, o que implica uma diminuição na ingestão de alimentos e, consequentemente, uma diminuição no peso corporal.

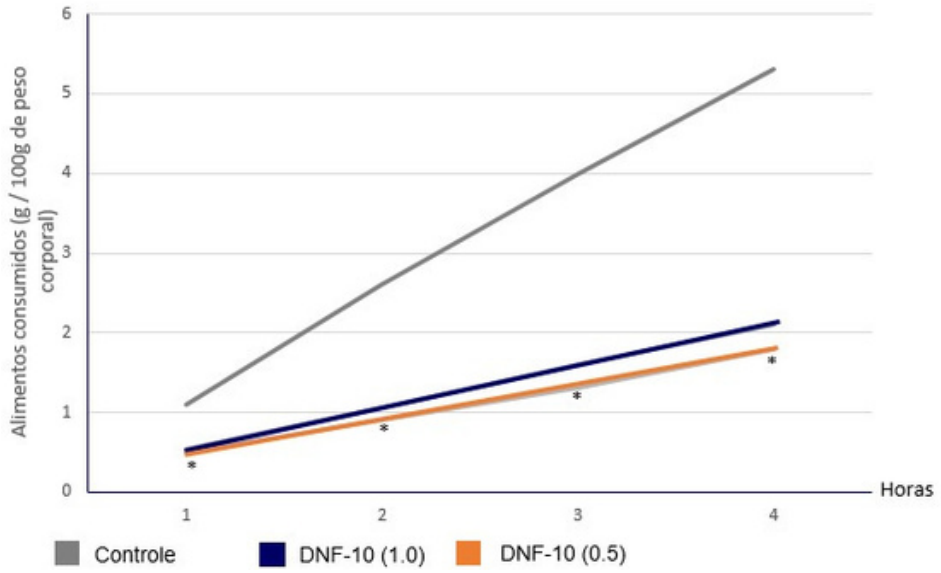


Gráfico 1. Consumo alimentar de camundongos durante 4 horas. **DNF-10** causou uma atenuação significativamente maior da ingestão de alimentos, em ambas as doses e em todos os momentos, em ratos em jejum em comparação com o grupo placebo. * Sobrescritos indicam uma diferença significativa em comparação com o grupo controle em p <0,05.

2. MEDIADORES DA SACIEDADE

Os níveis séricos de leptina e grelina foram medidos 30 minutos após a injeção de **DNF-10** nos gráficos **2A e 2B**. A expressão de NPY dentro das regiões hipotalâmicas foram medidas no núcleo paraventricular (PVN) e na área hipotalâmica lateral (LHA) nos gráficos **3A e 3B**.

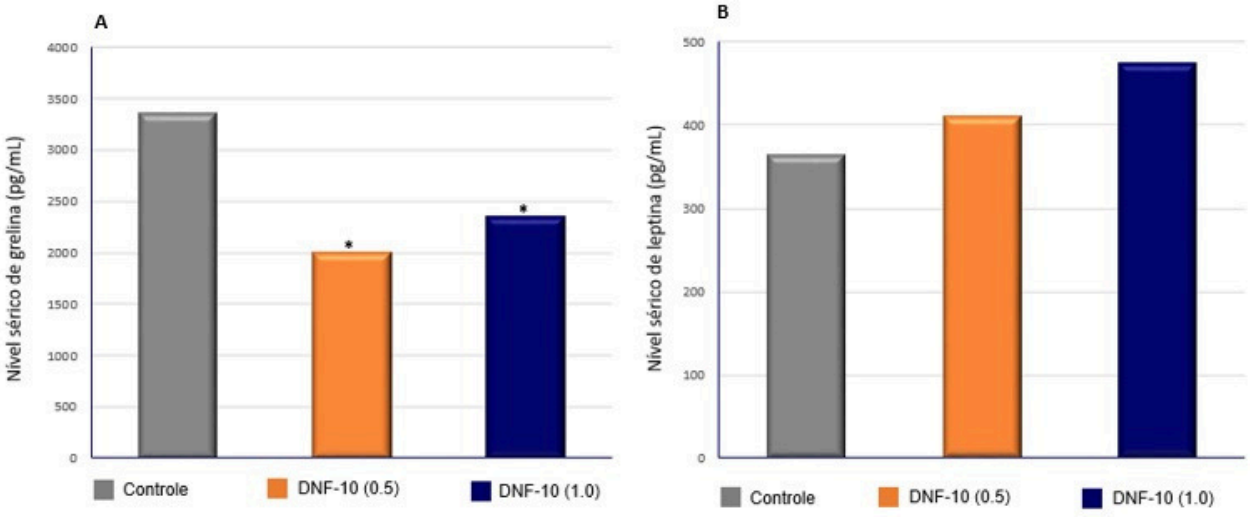


Gráfico 2. Níveis séricos de grelina **(A)** e níveisséricos de leptina **(B)** após injeção de **DNF-10** (0.5), **DNF-10** (1.0) ou injeção de soro fisiológico(controle). Ambas as doses de **DNF-10** reduziram significativamenteosníveis séricos de grelina. *Sobrescritos indicam uma diferença significativaem comparação com o grupo controle em p <0,05.

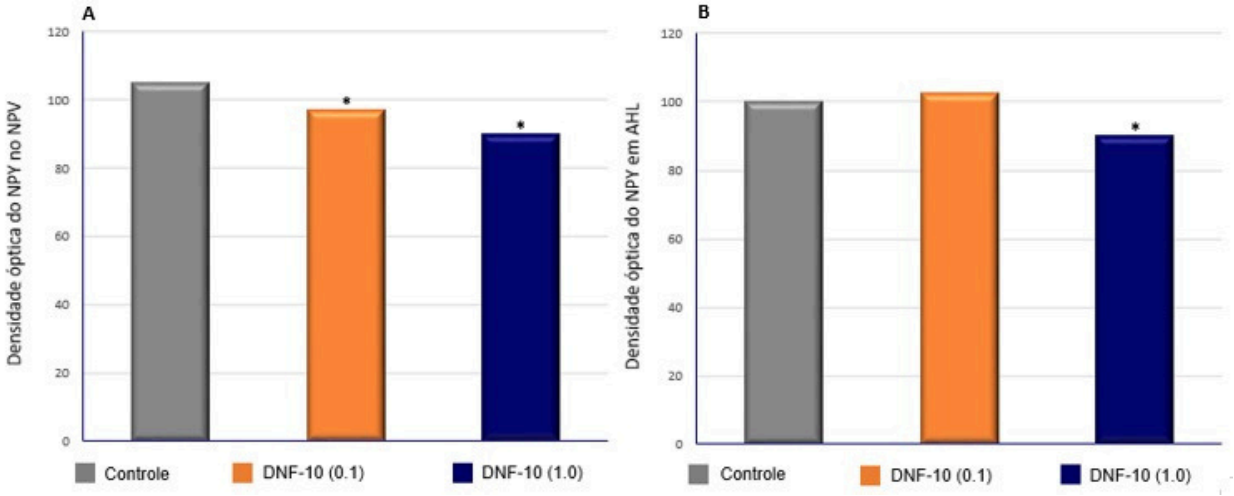
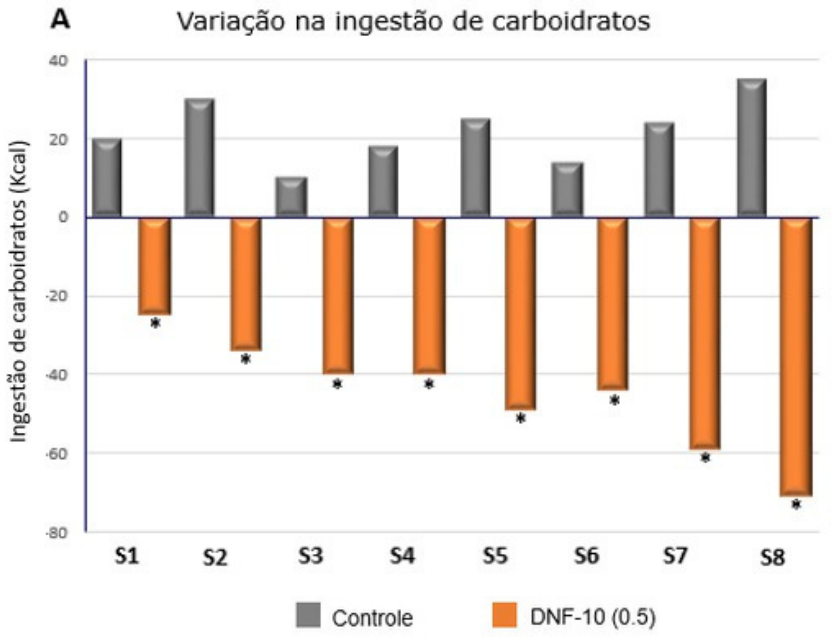


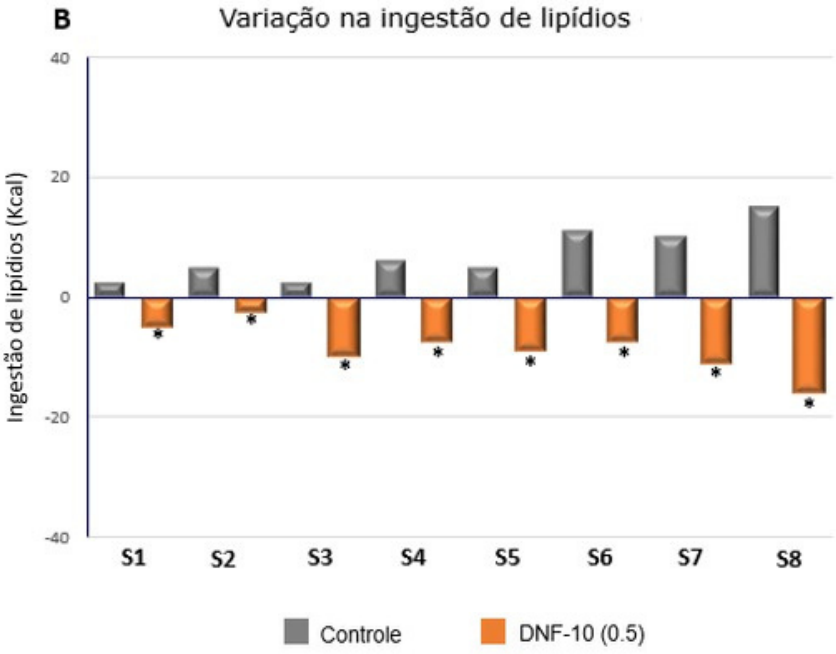
Gráfico 3. Efeitos de **DNF-10** na redução da expressão do NPY nas regiões hipotalâmicas no núcleo paraventricular (NPV) **(A)** e na área hipotalâmica lateral (AHL) **(B)** no grupo controle e nos grupos **DNF-10** (0.1) e **DNF-10** (1.0) * Sobrescritos indicam uma diferença significativa em comparação com o grupo controle em p <0,05.

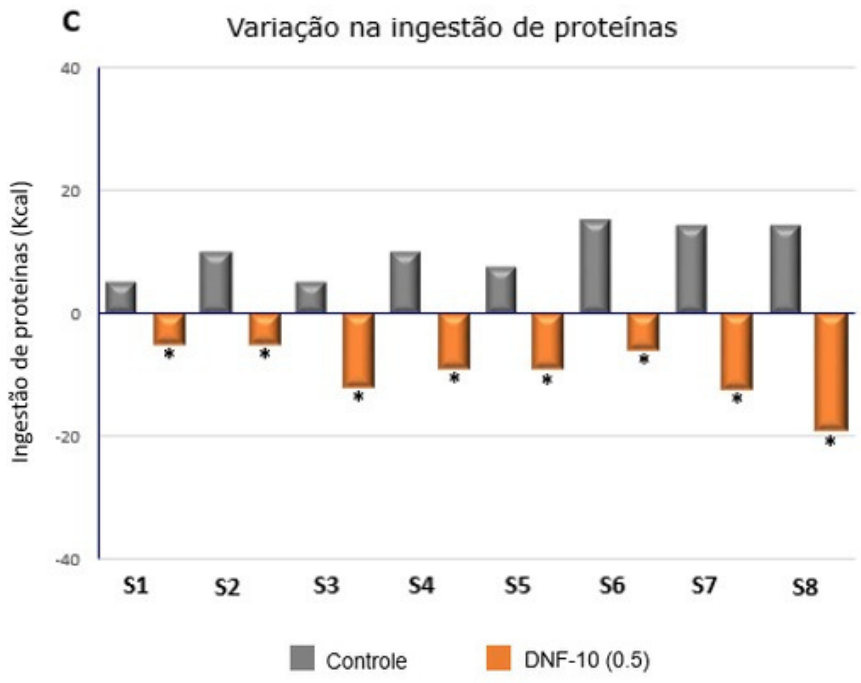
ESTUDOS CLÍNICOS EM HUMANOS

- Participaram 30 mulheres, com idade entre 20 e 60 anos, com índice de massa corporal (IMC) de pelo menos 25kg/m^2. Utilizou-se uma dose diária de 500mg divididos em duas cápsulas. Foi realizada uma investigação aleatória controlada por placebo, durante 8 semanas. Os participantes foram aleatoriamente designados para os grupos controle (placebo) ou **DNF-10**. Todos os indivíduos foram instruídos a continuar seus padrões regulares de dieta e exercício. As medidas antropométricas foram realizadas na primeira, na quarta e oitava semanas e a gordura corporal foi medida com uma avaliação de bioimpedância corporal.

1. REDUÇÃO DA INGESTÃO CALÓRICA







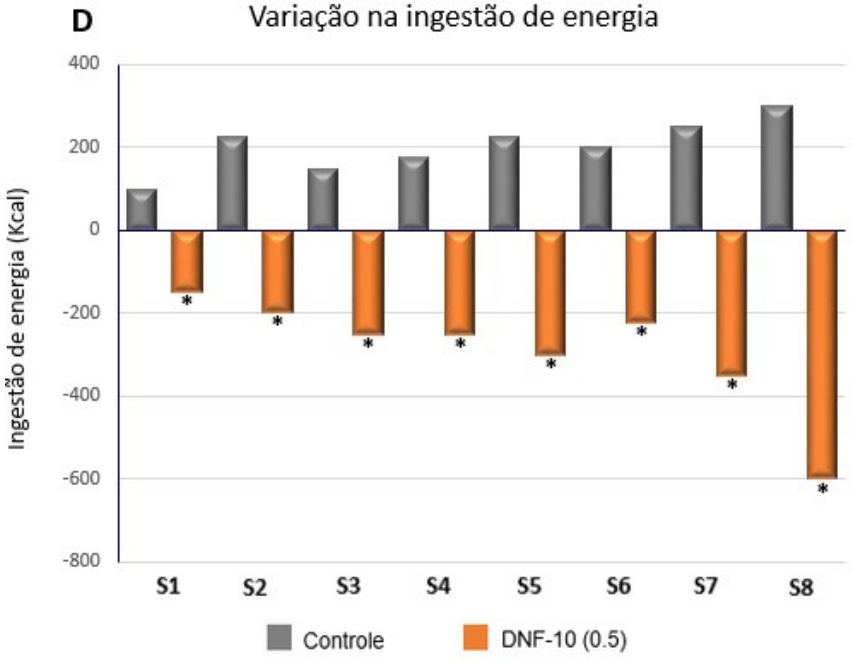


Gráfico 4. Variações na ingestão de carboidratos(**A**), lipídios (**B**) e proteínas (**C**) durante 8 semanas com **DNF-10**/500. A redução na ingestão calórica é significativa a partir da primeira semana de suplementação com **DNF-10** comparado aogrupo controle. Após 8 semanas, os indivíduos diminuíram sua ingestão calórica diária em 600kcal, enquanto que no grupo controle a ingestão calórica diária aumentou em 276 kcal. Essa redução veio principalmente de carboidratos, mas a redução na ingestão de lipídioseproteínas também contribuiu (**D**). * Sobrescritos indicam diferença significativaem relação ao grupo controle quando p <0,05.

2. REDUÇÃO DE PESO E GORDURA CORPORAL

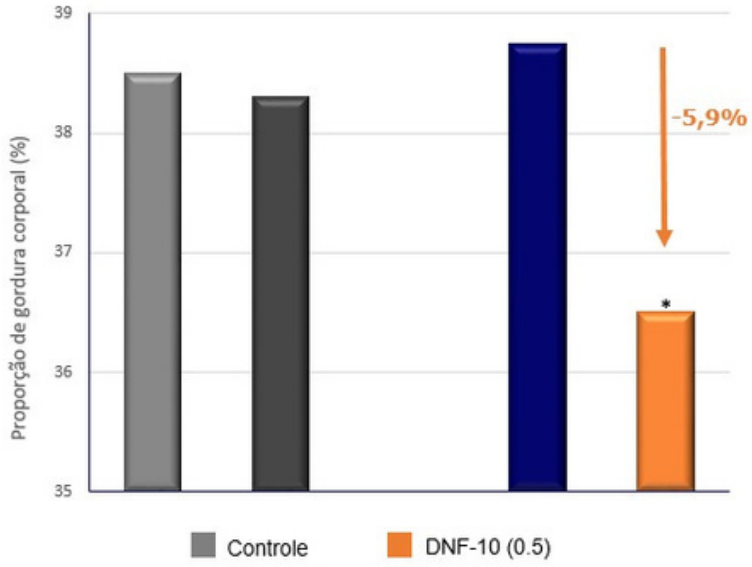


Gráfico 5. O grupo **DNF-10**/500 teve uma redução de -5,9% de gordura corporal, enquanto a proporção de massa gorda no grupo controle não foi significativamente alterada durante 8 semanas. * Sobrescritos indicam diferença significativa em relação ao grupo controle quando p <0,05.

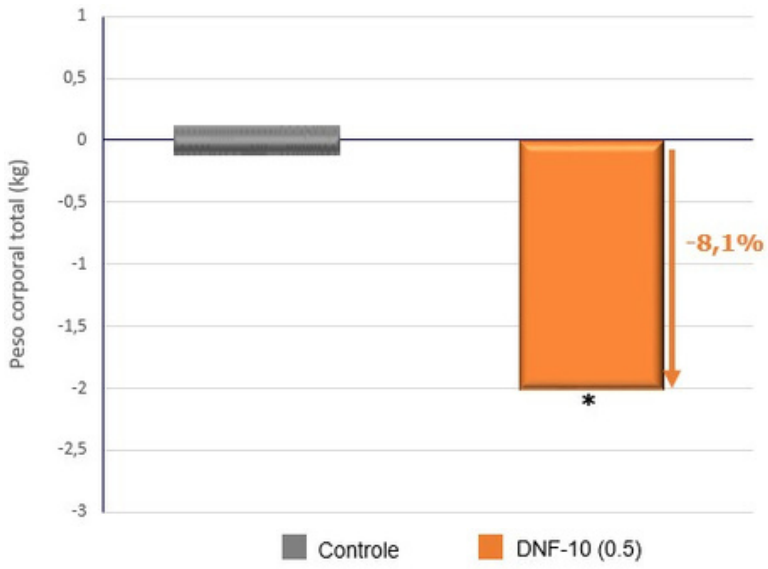


Gráfico 6. Variação do peso corporal total no período S1-S8.
* Sobrescritos indicam diferença significativa em relação ao grupo controle quando p <0,05.

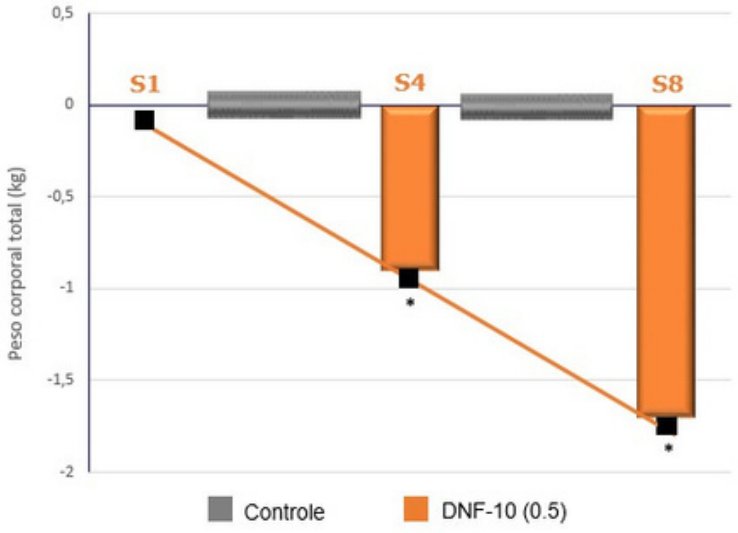


Gráfico 7. Variação do peso corporal total no períodoS1-S4-S8. O peso corporal e o IMC foram significativamente reduzidos no grupo **DNF-10**/500apartir da 4ª semana e no final do período de estudo (8ª semana), enquanto o peso do grupoplacebo não teve alteração significativa. * Sobrescritos indicam diferença significativa emrelação ao grupo controle quando p <0,05.

- Participaram 54 homens e mulheres de 20 a 50 anos com IMC de pelo menos 25kg/m^2. E foi utilizado uma dose regular de 1000mg, em duas cápsulas. Foi realizado um estudo randomizado controlado por placebo durante 10 semanas. Os participantes foram aleatoriamente designados para os grupos controle ou **DNF- 10**. Todos os indivíduos foram instruídos a continuar seus padrões regulares de dieta e exercício e a gordura abdominal foi escaneada com um scanner de tomografia computadorizada.

PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS

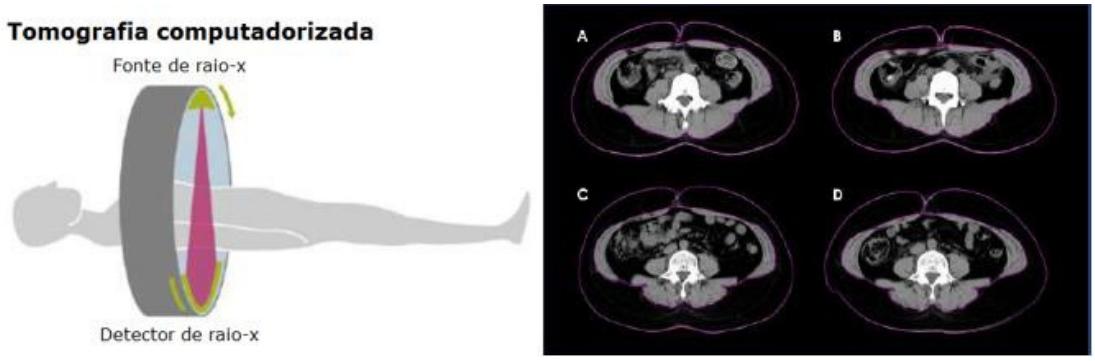


Figura 2. Área de gordura abdominal medida por tomografia computadorizada (TC) dentro do grupo controle em S0 **(A)** e S10 **(B)** e dentro do grupo **DNF-10**/1000 em S0 **(C)** e S10 **(D)**, antes e após 10 semanas de suplementação. Neste estudo, a suplementação com **DNF-10**/1000 diminuiu significativamente a espessura, a circunferência e a área de gordura abdominal em adultos obesos, *independentemente do sexo,semreduzir a massa corporal magra: grupo controle, -7,06cm versus -17,34cm² no grupo **DNF-10**/1000.*

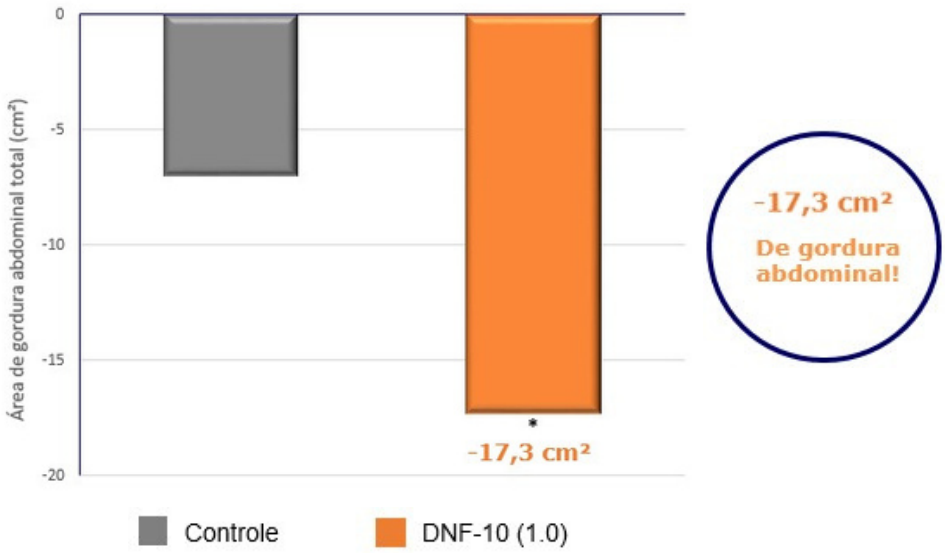


Gráfico 8. Área de gordura abdominal total durante o período S1-S10.
* Sobrescritos indicam diferença significativa emrelação ao grupo controle quando p <0,05.

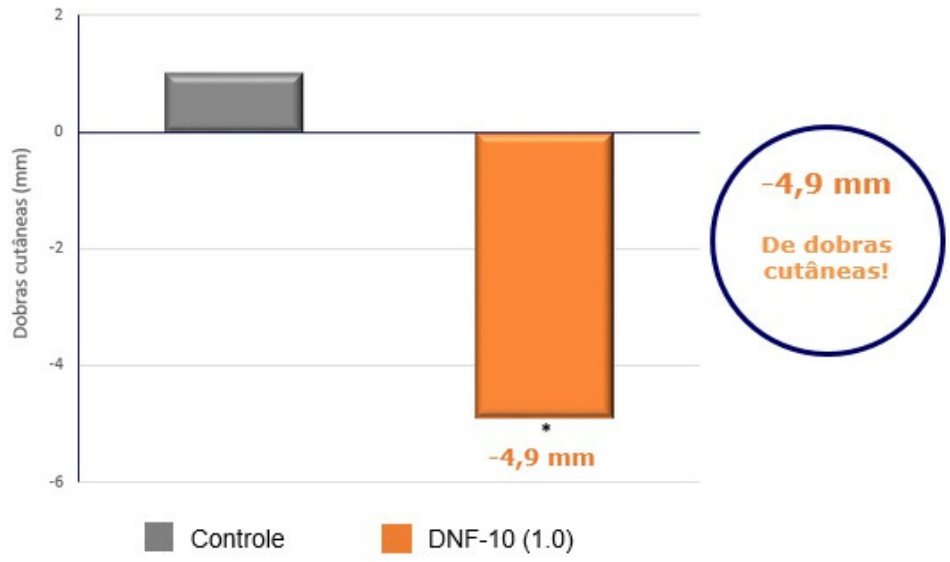


Gráfico 9. Dobras cutâneas durante o período S1-S10.Asalterações na espessura de dobras cutâneas após 10 semanas de tratamento mostraram uma variação significativano grupo DNF-10/1000 de –4,9 mm. Por outro lado, o grupo controle mostrou uma espessura de gorduraabdominal ligeiramente aumentada: +1,16 mm.

** Sobrescritos indicam diferença significativa emrelação ao grupo controle quando p<0,05.*

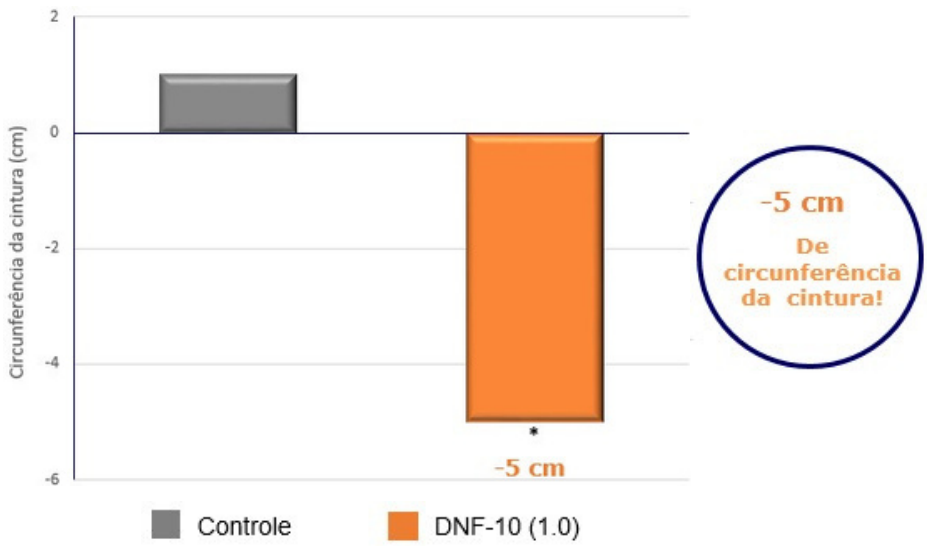


Gráfico 10. Circunferência da cintura (cm) durante o período S1-S10. As alterações na circunferência abdominal após 10 semanas de tratamento mostraram uma redução significativa no grupo **DNF-10**/1000 de -5 cm. Por outro lado, o grupo controle mostrou uma circunferência abdominal ligeiramente aumentada.

* *Sobrescritos indicam diferença significativa em relação ao grupo controle quando p <0,05.*

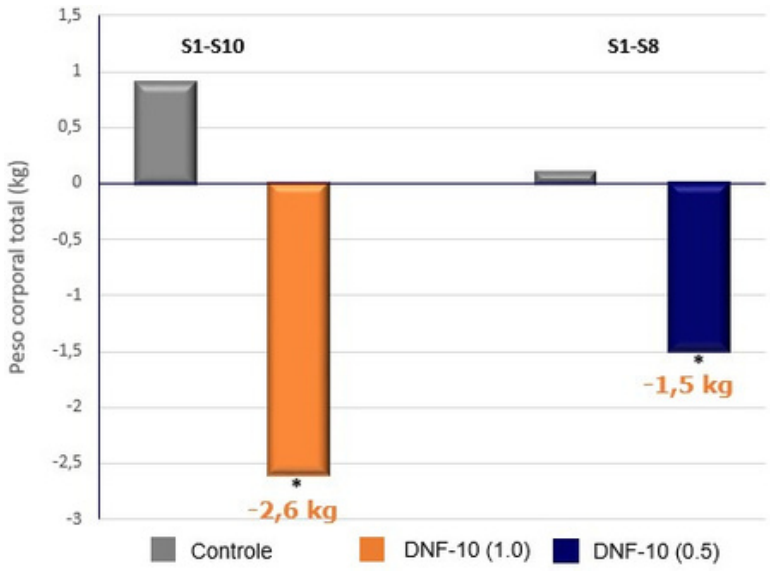


Gráfico 11. Variação do peso corporal totaldurante os períodos S1-S10 e S1-S8. * Sobrescritos indicam diferença significativa emrelação ao grupo controle quando p <0,05.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hong KB, Jung EY, Kim JH, Chang UJ, Suh HJ. 2015. Yeast hydrolysate as a
2. functional anti-obesity ingredient: appetite suppressive effects of yeast hydrolysate
3. in food-deprived mice. Prog Nutr 17: 262-264.
4. 2. Jung EY, Suh HJ, Kim SY, Hong YH, Kim MJ, Chang UJ. 2008. Appetite suppressive effects of yeast hydrolysate on nitric oxide synthase (NOS) expression and vasoactive intestinal peptide (VIP) immunoreactivity in hypothalamus. Phytother Res 22: 1417-1422.
5. Jung EY, Kang DH, Suh HJ, Chang UJ. 2009. Effects of yeast hydrolysate on neuropeptide Y (NPY) and tryptophan hydroxylase (TPH) immunoreactivity in rats. Phytother Res 23:619-623. KIM, K.M., CHANG, U.J., KANG, D.H., KIM, J.M.,
6. CHOI, Y.M. and SUH,H.J. 2004. Yeast hydrolysate reduces body fat of dietary obese rats. Phytother. Res. *18*, 950– 953. Jung EY, Son HS, Suh HJ. The weight reduction effect of yeast hydrolysate-SR101 on female college students. J Food
7. Sci Nutr. 2009;14:123–128. Jung EY, Kim SY, Bae SH, Chang UJ, Choi JW, Suh HJ. Weight reduction effects of Food
8. yeast hydrolysate below 10 kDa on obese young women. J Biochem. 2011;35:337–350. Jung EY, Cho MK, Hong YH, Kim JH, Park Y, Chang UJ, Suh HJ. Yeast hydrolysate obese can reduce body weight and abdominal fat accumulation in adults. Nutrition. 2014;30:25–32. Jung, E. Y., Lee, J. W., Hong, Y. H., Chang, U. J., Suh, H. J. (2017).
9. Low dose yeast hydrolysate in treatment of obesity and weight loss. Preventive Nutrition and Food Science, 22 (1), 45-49.

Última atualização: 07/08/2019 LM