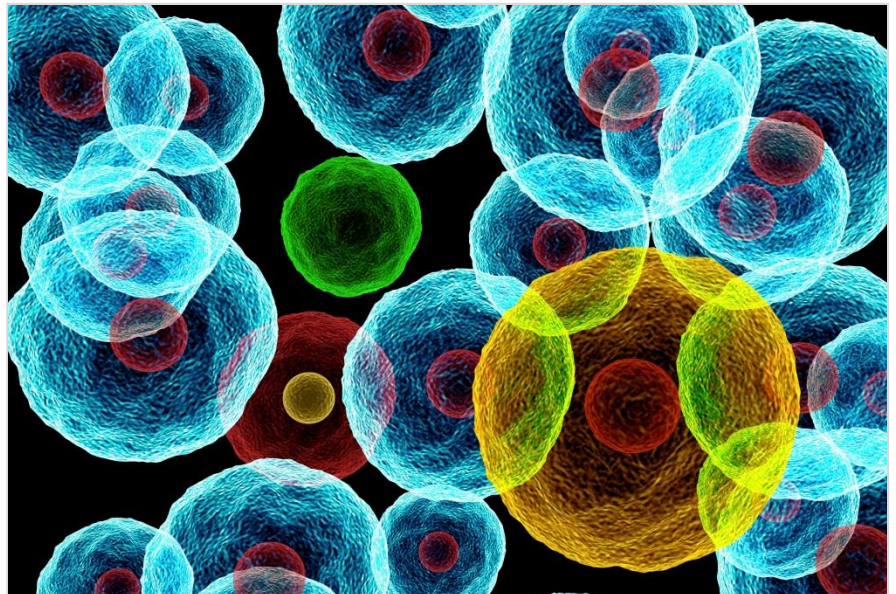


Disponibilizado por:



Oligonol®

Molécula diferenciada de baixo peso molecular obtida do extrato da lichia (*Litchi chinensis*) é utilizada para suplementação e reduz parâmetros de obesidade e síndrome metabólica^{1,2}.



Estudo em humanos sugere a capacidade de inibição da absorção de gordura pelo polifenol da lichia, além do efeito preventivo na aterosclerose^{5,6}.

Oligonol reduz o estresse oxidativo em células adiposas, regulando a secreção de adipocinas que interferem no metabolismo de lipídeos e glicose⁹.

Estudo investiga a suplementação com Oligonol® na redução da gordura abdominal e parâmetros relacionados à obesidade em pacientes adultos¹.

Neste ensaio clínico duplo-cego, 18 pacientes de ambos os sexos (14 homens e 4 mulheres), com idade superior a 20 anos foram randomizados em dois grupos para seguir o seguinte protocolo de tratamento, com duração de 10 semanas:

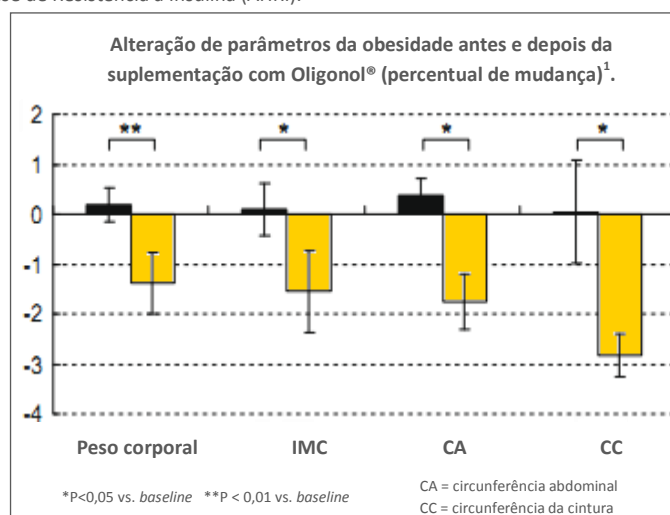
Grupo 1 (n=10)
Oligonol 50mg duas vezes ao dia.

Grupo 2 (n=2)
Placebo

Os voluntários tinham circunferência abdominal acima de 85cm e IMC de 18 a 30kg/m². Amostras de sangue em jejum foram feitas à *baseline*, e nos dias 35 e 70 para análise hematológica, função renal e hepática. Conteúdo fenólico e capacidade antioxidante plasmáticos foram avaliadas através da biodisponibilidade do Oligonol® também foram mensurados. Adicionalmente, a determinação dos níveis de citocinas totais e expressão gênica da adiponectina foram medidas. Foi medida a resistência à insulina através do modelo de Avaliação da Homeostase de Resistência à Insulina (AHRI).

Resultados:

- No grupo suplementado a circunferência da cintura foi reduzida significativamente em relação à *baseline*, ($p < 0,01$) – gráfico ao lado; no grupo placebo não houve redução significativa;
- Também, a área de gordura subcutânea (AGS) e visceral (AGV) foi reduzida significativamente após a **suplementação**: AGS = $169,3 \pm 72,8 \text{ cm}^2$ (antes) e $158,6 \pm 65,9 \text{ cm}^2$ (depois); AGV = $80,5 \pm 45,8 \text{ cm}^2$ (antes) e $68,6 \pm 36,5 \text{ cm}^2$;
- Enzimas hepáticas e marcadores de função renal tiveram apenas uma alteração não significativa, assim como os marcadores lipídicos, sugerindo o perfil seguro do ativo;
- Os indivíduos suplementados apresentaram suprarregulação da adiponectina (proteína secretada por adipócitos a qual regula o metabolismo de glicose e lipídeos), em $11,7 \pm 1,3 \mu\text{g/mL}$ para $13,1 \pm 1,7 \mu\text{g/mL}$;
- O índice AHRI diminuiu no grupo suplementado ($2,4 \pm 0,3$ para $1,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), sugerindo seu potencial de melhorar a resistência à insulina.



O **Oligonol®** é uma molécula pequena, formulada da extração das proantocianidinas da Lichia e do extrato de chá verde como reagente nucleofílico. Aprovada em 2007 como ingrediente alimentar pelo FDA está disponível agora no Brasil. Em estudos comparativos, o conteúdo de proantocianidinas, a biodisponibilidade do Oligonol® e a concentração plasmática encontrada foram demonstrados ser superiores ao extrato de lichia apenas, devido ao Oligonol® ser uma molécula diferenciada, de baixo peso molecular e então rapidamente absorvida².

Suplementação com constituinte purificado da Lichia se mostrou eficaz em reduzir parâmetros relacionados à síndrome metabólica, como circunferência da cintura, nível de gordura subcutânea e visceral, assim como suprarregulação da secreção de adiponectina. O produto foi bem tolerado, sem níveis significativos de alterações séricas enzimáticas¹.

Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

CÁPSULAS DE OLIGONOL + CARNITINA

Oligonol®	50mg ¹
L-carnitina	500mg ³
Excipiente para cápsula qsp	Uma cápsula

Administrar uma cápsula uma hora antes do café da manhã e uma cápsula antes do jantar.

A L-carnitina apresenta ação antioxidante e permite a clivagem de energia a partir de estoques lipídicos, e por isso ela tem benefícios no tratamento da obesidade³.

CÁPSULAS DE OLIGONOL + VITAMINAS

Oligonol®	50mg ¹
Vitamina E	10mg ^{IDR}
Vitamina C	100mg ⁴
Ácido fólico	240mcg ^{IDR}

Administrar uma cápsula uma hora antes do café da manhã e uma cápsula antes do jantar.

Doses de 200mg de vitamina C são consideradas eficazes e seguras para a suplementação diária⁴.



Estudo avalia efeito de polifenol oligomerizado da lichia nas concentrações plasmáticas de lipídeos após ingestão de gordura⁵.

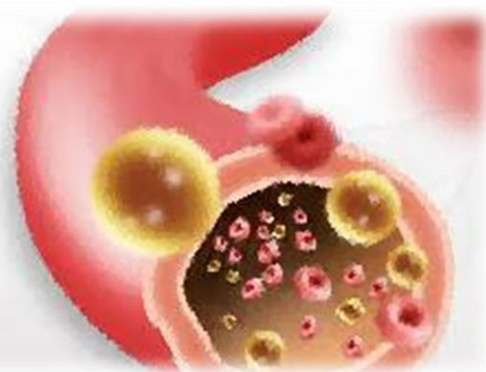
Hiperlipidemia pós-prandial tem sido reconhecida como um fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose. A lichia, uma fruta nativa da China, é rica em polifenóis e pode auxiliar na redução da resposta pós prandial lipídica em voluntários adultos.

Neste estudo transversal, nove adultos homens, saudáveis, ingeriram 15g de maionese e foram divididos em três grupos:

(1) Não ingeriram substância adicional

(2) ingestão de 500mg de polifenol da Lichia (PL)

(3) 500mg de polifenol da Lichia (oligomerizado) (PO)



Triglicerídeos e colesterol total, partículas de colesterol remanescente, quilomícrons de triglicerídeos, concentração de ácidos graxos livres e proteína ApoB48 (proteína responsável pelo carreamento de colesterol para os tecidos) foram medidos no jejum e após a refeição com maionese (alimento com altíssimo teor de gordura).

Resultados:

- A administração dos dois suplementos após a refeição teve efeitos benéficos na resposta pós-prandial dos triglicerídeos;
- A carga de gordura ingerida, avaliada pela área sob a curva (tempo vs. concentração) dos triglicerídeos produzidos foi menor que no grupo controle, para ambos os tratamentos (-56,1% e -62,7% para o polifenol e para o composto oligomerizado, respectivamente);
- A suplementação com PL e PO diminuiu significativamente a resposta aos quilomícrons e a área sob a curva (-62,9% com o PL e -53,3% com PO), com $p < 0,05$.
- Também com a suplementação, o tempo para a concentração máxima de triglicerídeos, quilomícrons de triglicerídeos, partículas de colesterol remanescente e concentração de ApoB48 foram diminuídas em relação ao grupo controle.

Adicionalmente, a atividade da MMP-2 foi mensurada após a ingestão de 15g de maionese, para os nove indivíduos participantes do estudo. A atividade plasmática desta enzima se encontrou elevada após 3 horas da ingestão de gordura, enquanto que a administração de PO suprimiu significativamente a ativação pós-prandial de MMP-2.

A suplementação com polifenóis da Lichia, inclusive o produto oligomerizado (Oligonol®) mostrou capacidade de inibir a absorção de gordura e melhorar a hiperlipidemia pós prandial em adultos saudáveis após ingestão de gordura⁵.

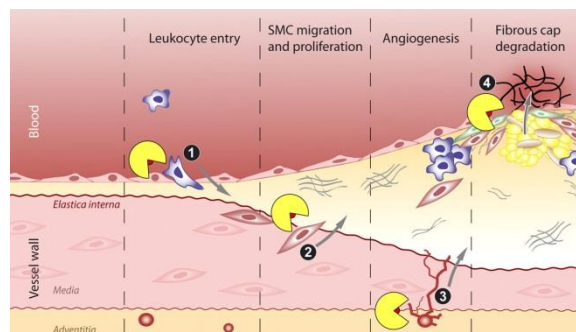
Em outro estudo, macrófagos (células de defesa que contém MMPs) foram tratados com polifenol da Lichia (PL) ou Oligonol® por 24 horas. A atividade gelatinolítica da MMP-9 foi examinada por ensaio zimográfico. O resultado foi que a atividade da MMP-9 foi significativamente inibida por ambos os tratamentos ($0,23 \pm 0,10$ e $0,23 \pm 0,16$ vezes pelo PL e Oligonol, respectivamente)⁶.

O estudo sugere que o Oligonol® pode ter um papel preventivo na aterosclerose por sua capacidade de inibição da ativação das MMPs⁶.

A aterosclerose é uma das causas principais de doença cardíaca coronária, e as metaloproteinases de matriz (MMPs) desempenham um importante papel na aterosclerose por degradarem a matriz extracelular, o que resulta na remodelação cardiovascular. Estudos recentes identificaram a expressão aumentada das MMPs na lesão aterosclerótica e sua contribuição para o enfraquecimento da parede vascular por degradar a matriz extracelular⁷.

Mecanismo de ação das MMPs na aterosclerose:

As MMPs (em amarelo) permitem a infiltração de células inflamatórias na parede do vaso (1), desprendimento e migração de células musculares lisas da média (2) na cápsula fibrosa e diferenciação em fibroblastos, provocando da angiogênese (3), resultando em surgimento de novos vasos e degradação de cápsula fibrosa (4). Este último parece ser passo decisivo na transformação da placa de estável para o estado instável e propenso à ruptura⁸.



Estudo investiga o efeito do Oligonol® nos adipócitos em ensaios *in vivo* e *in vitro*⁹.

Adipócitos secretam uma variedade de adipocinas, membros da classe que quimiocinas e citocinas. Elas incluem o TNF- α , inibidor de plasminogênio tipo 1, leptina, e estes têm importantes efeitos no metabolismo da glicose e dos lipídeos. A secreção desregulada de adipocinas é uma das hipóteses para ser a razão-chave para o desenvolvimento da síndrome metabólica. Também, a expressão diminuída de genes de adiponectina no tecido adiposo, e níveis diminuídos da mesma são observados no plasma de indivíduos obesos. Adiponectina induz a oxidação de ácidos graxos e diminui a concentração de triglicerídeos no músculo esquelético e no fígado, e a redução dos níveis de adiponectina está relacionada ao diabetes tipo 2. Por último, respostas inflamatórias no tecido adiposo são consideradas como causa da resistência à insulina⁹.

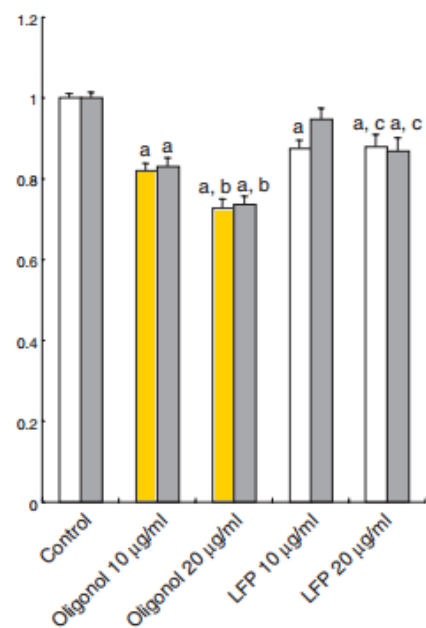
Neste estudo, adipócitos provenientes de ratos do tipo HB2 foram cultivados a fim de verificar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), lipoperoxidação, e expressão de genes de adipocinas no tecido adiposo com a suplementação com Oligonol® e extrato de lichia enriquecido com polifenol. Também, ratos foram tratados por 5 semanas com Oligonol® para detectar seus efeitos com dietas ricas em gordura.

Resultados:

- As células tratadas com Oligonol® tiveram redução significativa na produção de ROS comparadas às células controle, por outro lado, os efeitos antioxidantes do extrato de lichia modificado foram menores que o tratamento com o Oligonol® (visualização no gráfico);
- A expressão de genes para adipocinas foram infrarregulados pelo tratamento com Oligonol® em células HW, enquanto que a atividade transcricional do NF-kB também foi reduzida com o tratamento com o Oligonol®;
- A diferenciação das células adiposas e o acúmulo de gordura celular foram suprimidos nos dois tipos de células tratadas. Resultados semelhantes foram encontrados para o extrato de lichia modificado;
- Para alguns ratos, o Oligonol® teve efeito supressor do ganho de massa corpórea devido à ingestão de dieta rica em gordura.

Os resultados do estudo sugerem efeitos antioxidantes do Oligonol® nas células de gordura, pois atenua a expressão desequilibrada de genes para produção de adipocinas, induzidas por dieta rica em gordura⁹.

Efeito do Oligonol® na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em adipócitos.



Células do tipo HW e HB2 foram tratadas com Oligonol ou extrato de Lichia enriquecido com polifenol (LFP), por 24 horas. A produção de ROS em ambos os tipos de células foi mensurada pela redução do NBT (método utilizado). Os dados foram apresentados como relação do valor do controle (controle = 1). a= p<0,05 vs. controle e b= 0,05 vs. Oligonol® 10µg/mL e c= p<0,05 vs. Oligonol® 20 µg/mL.

Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

CÁPSULAS BODYCARE

Oligonol®	100mg ¹
Ácido alfa lipoico	400mg ¹⁰
Excipiente para cápsula qsp	5g

Administrar uma vez ao dia, depois da refeição.

Autores revelam que a suplementação antioxidante com ácido alfa-lipoico é eficaz na obesidade e suas doenças relacionadas, pois proporciona perda de peso corporal, redução do IMC, da pressão arterial e da circunferência abdominal¹⁰.

- O tratamento com gengibre (*Zingiber officinale*) demonstra potenciais efeitos benéficos na obesidade, pois reduz a glicose sérica, a insulina e os níveis lipídicos, que podem significativamente retardar o ganho de peso corporal¹¹.

SHAKE OLIGOGEN

Oligonol®	100mg ⁹
Gengibre*	400mg ¹¹
Licopeno	6mg ¹²
Preparação extemporânea shake sabor baunilha	5g

Administrar um sachê ao dia, como adjuvante em programa de redução de peso. Misturar o conteúdo do sachê a 200mL de água ou leite e consumir imediatamente após o preparo. Uso de liquidificador ou *mixer* promove maior consistência à preparação.

O licopeno tem a capacidade de reduzir a inflamação sistêmica e a inflamação associada ao HDL, bem como modular a funcionalidade do HDL em fenótipos antiaterogênicos, proporcionando proteção cardiovascular em jovens moderadamente acima do peso¹².



Destaques desta edição



Parâmetros de obesidade como gordura visceral e circunferência abdominal foram reduzidos pela suplementação com Oligonol® em 10 semanas¹.

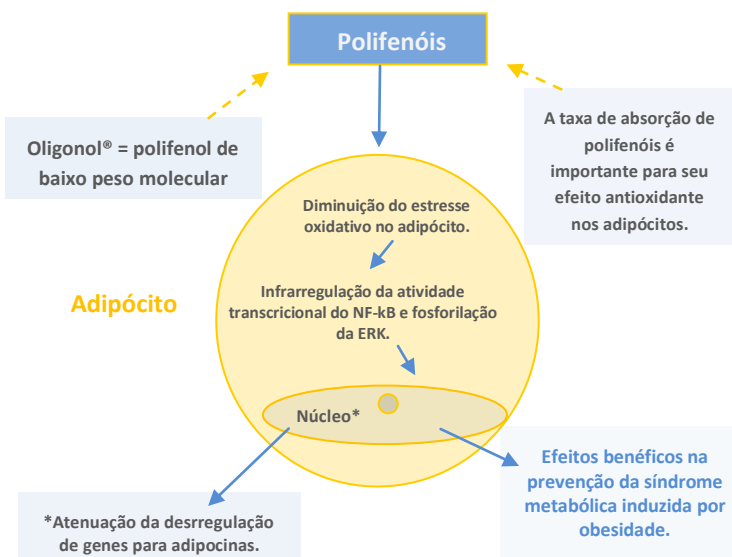


Inibição de proteínas-chave na alteração placa aterosclerótica e inibição da absorção da gordura pós-prandial são efeitos sugeridos para o Oligonol^{5,6}.



Oligonol apresenta efeitos antioxidantes nas células adiposas, o que equilibra a regulação de adipocinas e seus efeitos no metabolismo⁹.

Mecanismo de ação do Oligonol em células adiposas⁹



Modelo esquemático para a cascata de sinalização induzida por polifenóis nos adipócitos: O tratamento com polifenóis resulta em diminuição do estresse oxidativo nos adipócitos. Este decréscimo no estresse oxidativo atenua a expressão desregulada de genes para a síndrome metabólica relacionados à adipocinas por infrarregular a atividade transcricional de NF-kB (fator nuclear) e a fosforilação das ERKs (quinase extracelular regulada por sinal). Assim, os polifenóis ter efeitos benéficos na prevenção da síndrome metabólica induzida pela obesidade. Além disso, a taxa de absorção de polifenóis é importante para os seus efeitos antioxidantes nos adipócitos.

Ativo em destaque

Oligonol®

É uma molécula de baixo peso molecular produzida tecnologicamente do extrato polifenólico da lichia e do chá verde. Seu conteúdo total de monômeros, oligômeros e polímeros possui mais de 80% de polifenóis^{13,14}.

Doses propostas

Oligonol®

Faixa de dose: 100-200mg/dia^{1,14}.

Considerações farmacêuticas

Avaliação de segurança e toxicidade do Oligonol®:

Em 92 dias de suplementação, seis voluntários saudáveis, com idades entre 30 e 51 anos tomaram cápsulas de Oligonol® 400mg/dia (3 vezes a dose recomendada de 100mg/dia). Análises bioquímicas foram conduzidas nos dias 30 e 92. Os pacientes ingeriram duas cápsulas de Oligonol® pela manhã e duas pela noite, diariamente. Durante o período de estudo, não houve relatos de efeitos adversos. Apenas diarreia passageira foi detectada em um voluntário. Pelas análises bioquímicas, não foi possível observar dano ou alterações hepáticas ou renais¹⁴.

O Oligonol® também foi testado em estudo de fase I (*open label*) com 30 mulheres saudáveis, de idades entre 18 a 60 anos, recebendo doses de 300mg duas vezes ao dia por 14 dias. Cada paciente foi observada por sete dias de intervalo para monitoramento dos efeitos adversos e adesão ao tratamento. Não houve alteração nos parâmetros bioquímicos entre a *baseline* e o final da intervenção. A maioria das mulheres (72%) não relatou efeitos adversos durante o ensaio e na avaliação final. Já, 10% das pacientes relataram desconforto e inchaço abdominal. Assim 600mg/dia em curto prazo foram tolerados por indivíduos normais e saudáveis¹⁴.

Interações medicamentosas podem ocorrer com pessoas em administração de outros medicamentos, devido ao comprovado efeito **INIBIDOR** da CYP450 2C8 e do CYP450 2C9¹⁴.

Notas de edição

Pesquisado em Abril de 2013.

Literatura Consultada

1. Nishihira, J., Sato-Ueshima, M., Kitadate, K., Wakame, K., Fujii, H. Amelioration of abdominal obesity by low-molecular-weight polyphenol (Oligonol) from lychee. *Journal of Functional Foods*, 1 (2009), pp. 341-348.
2. SMIura, T., Kitadate, K. Scientific and Research Advisory Unit. Research and Development Division, Amino Up Chemical Co, Ltda. Oligonol. Literatura técnica do Fabricante Amino Up Chemical Co. Ltda, Japan.
3. Pekala J, Patkowska-Sokola B, Bodkowski R, Jamroz D, Nowakowski P, Lochyński S, Librowski T. L-Carnitine - Metabolic Functions and Meaning in Humans Life. *Curr Drug Metab*. 2011 May 12.
4. Frei B, Birlouez-Aragon I, Lykkesfeldt J. Authors' perspective: What is the optimum intake of vitamin C in humans? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012;52(9):815-29.
5. Tani, M., Kishimoto Y., Suzuki, K. et al. Effects of Lychee Polyphenol on Postprandial Serum Lipid Responses in Healthy Human Subjects. Institute of Environmental Science for Human Life, Tokyo, Japan.
6. Kihimoto, Y. Tani, M., Suzuki, K. et al. The Inhibitory Effect of Oligonol on MMP Activation. Institute of Environmental Science for Human Life, Tokyo, Japan.
7. Noboru Watanabe & Uichi Ikeda. Matrix metalloproteinases and atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*. 2004, Volume 6, Issue 2, pp 112-120.
8. Schäfers, M.; Schober, O.; Hermann, S. Matrix-Metalloproteinases as Imaging Targets for Inflammatory Activity in Atherosclerotic Plaques. *J Nucl Med* May 2010 vol. 51 no. 5 663-666.
9. Sakurai T, Nishioka H, Fujii H, Nakano N, Kizaki T, Radak Z, Izawa T, Haga S, Ohno H. Antioxidative effects of a new lychee fruit-derived polyphenol mixture, oligonol, converted into a low-molecular form in adipocytes. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2008 Feb;72(2):463-76.
10. Carbonelli MG, Di Renzo L, Bigioni M, Di Daniele N, De Lorenzo A, Fusco MA. Alpha-lipoic acid supplementation: a tool for obesity therapy? *Curr Pharm Des*. 2010;16(7):840-6.
11. Goyal RK, Kadnur SV. Beneficial effects of Zingiber officinale on goldthiogluucose induced obesity. *Fitoterapia*. 2006 Apr;77(3):160-3.
12. McEneny J, Wade L, Young IS, Masson L, Duthie G, McGinty A, McMaster C, Thies F. Lycopene intervention reduces inflammation and improves HDL functionality in moderately overweight middle-aged individuals. *J Nutr Biochem*. 2012 Jul 20.
13. Fujii H, Nishioka H, Wakame K, Magnuson BA, Roberts A. Acute, subchronic and genotoxicity studies conducted with Oligonol, an oligomerized polyphenol formulated from lychee and green tea extracts. *Food Chem Toxicol*. 2008 Dec;46(12):3553-62.
14. Evaluation of the Safety of Oligonol for Use in Patients/ Oligonol 3-month Clinical safety Study/ Safety of Oligonol in Animal Models and Normal Human Beings. Literatura Técnica do Fabricante. Amino Up Chemical Co. Ltda, Japan. Páginas 81-84 e 92-95.

