



## VinOgrape™ (Nexira Health / França)

*Aumenta a saciedade enquanto cuida do seu intestino*

**Nome científico:** *Extract from Vitis vinifera*

**Dose Usual:** 600mg ao dia, após o café da manhã.

### Certificações:



BSE  
FREE



### DEFINIÇÃO DO ATIVO

**VinOgrape™** é um extrato natural de uva, padronizado em no mínimo 90% de polifenóis totais, 18% de procianidinas oligoméricas e 2% de antocianinas totais.

**VinOgrape™** foi desenvolvido através de um processo exclusivo, que garante sua eficácia e seu efeito prebiótico-like de excelência. Isso é um diferencial, visto que as condições de processamento dos polifenóis podem afetar a sua metabolização pela microbiota intestinal e, consequentemente, a sua biodisponibilidade<sup>2</sup>.

O ativo atua como um prebiótico-like, aumentando a variedade e qualidade dos microrganismos intestinais, em especial a *Akkermansia muciniphila*. Esse probiótico está relacionado a diversos benefícios metabólicos, entre eles o aumento da saciedade através da produção de propionato, ácido graxo de cadeia curta que atua no eixo intestino-cérebro aumentando os níveis de GLP-1, auxiliando no gerenciamento do peso.

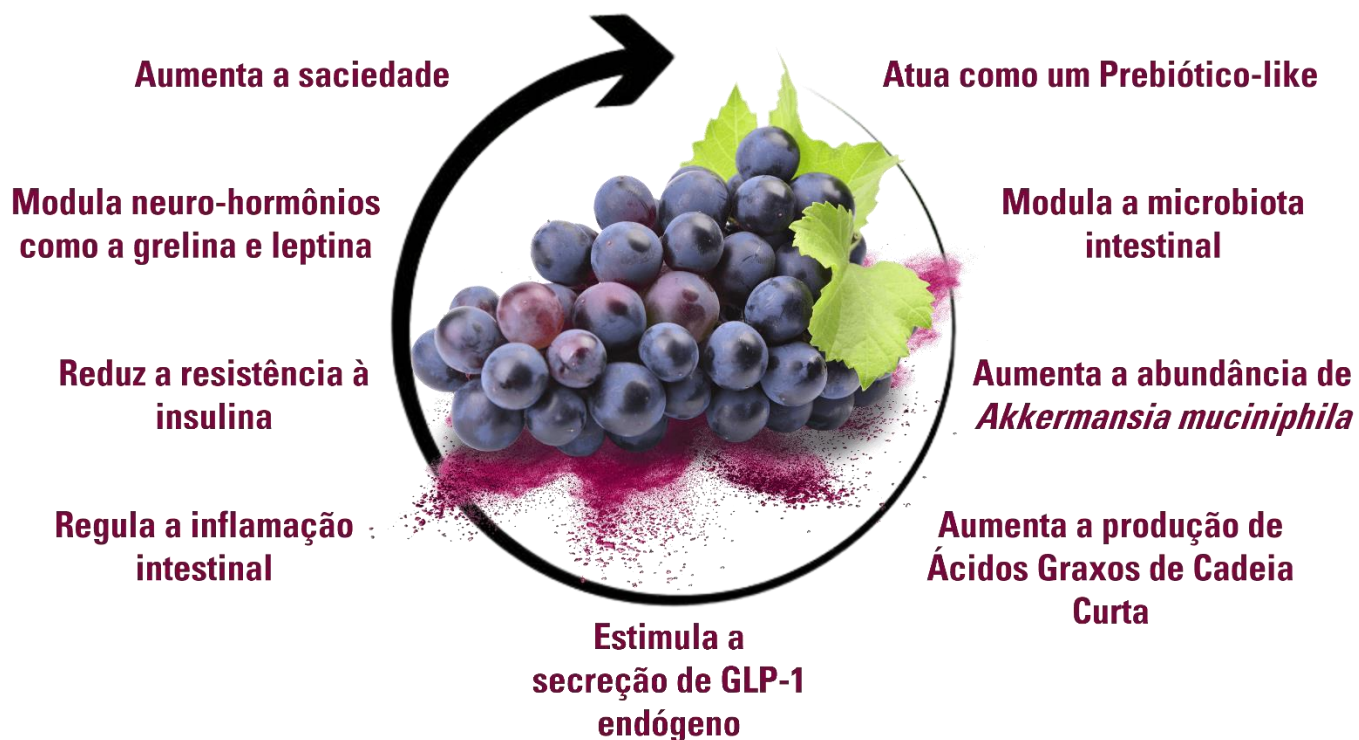
Além de uma potente ação antioxidante, o ativo também favorece a saciedade por meio da modulação dos hormônios da fome (grelina e leptina, por exemplo), melhora a sensibilidade a insulina e contribui para a diminuição da inflamação intestinal. Tudo isso sem causar efeitos adversos e com a praticidade de poder ser administrado em cápsulas ou em sachês.

# INFORME CIENTÍFICO



## MECANISMO DE AÇÃO

VinOgrape™ possui um mecanismo de ação completo:



Mecanismo de ação VinOgrape™

Todos estes mecanismos são discutidos detalhadamente abaixo e são possíveis em decorrência da rica composição do VinOgrape™:

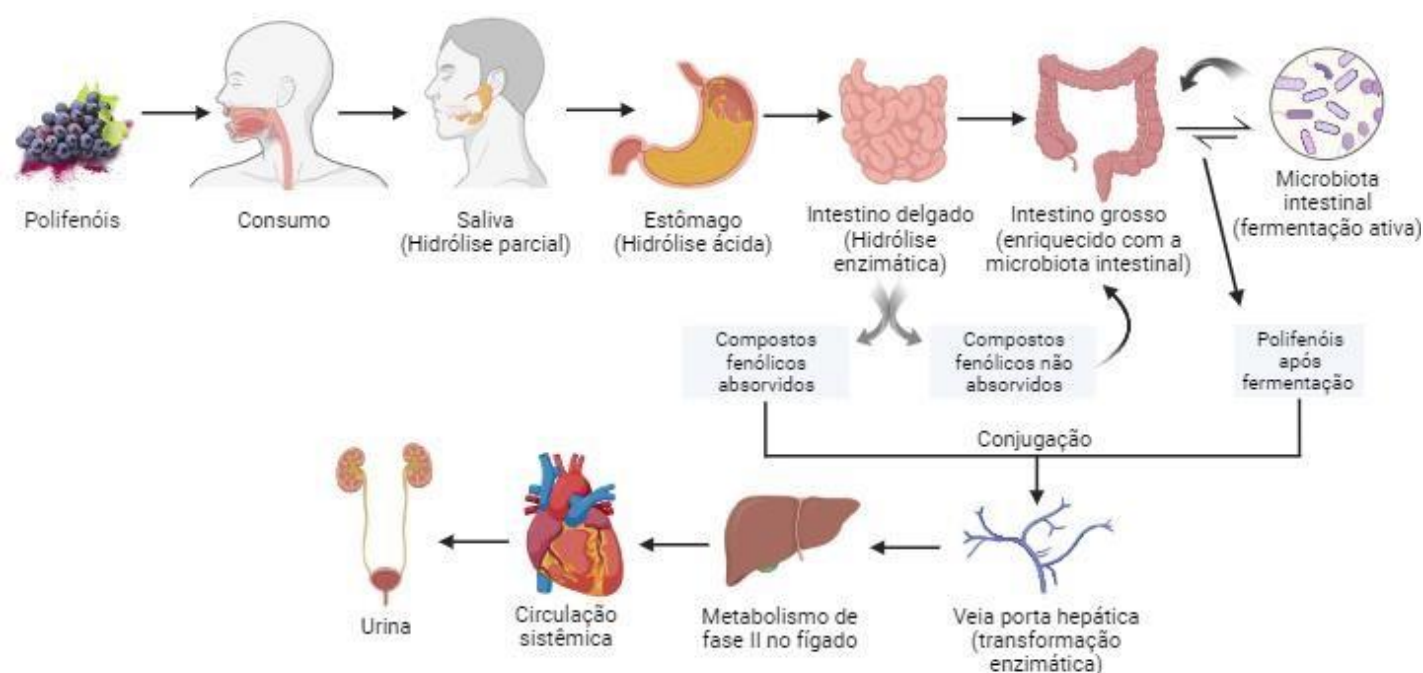
Os polifenóis são compostos com característica antioxidante, encontrados em vegetais, frutas, chás e cereais, entre outros. Eles e os seus metabólitos são conhecidos por seus efeitos prebióticos-like, aumentando o crescimento de bactérias benéficas e, desse modo, diminuindo a disponibilidade de nutrientes para as bactérias patogênicas, agindo, assim, como agentes antimicrobianos e favorecendo a homeostase intestinal<sup>2</sup>.

Quando consumidos, são metabolizados de duas formas diferentes<sup>2,3</sup>:

- Uma pequena fração (5 a 10%) é absorvida nos enterócitos do intestino delgado<sup>2,3</sup>;
- O restante, de 90 a 95% deles, chegam ao intestino grosso e interagem com a microbiota intestinal, sendo biotransformados pelos microrganismos residentes em metabólitos absorvíveis de baixo peso molecular, através de reações enzimáticas<sup>2,3</sup>.

# INFORME CIENTÍFICO

Após a sua absorção através do epitélio intestinal, os polifenóis e/ou metabólitos sofrem diversas reações no fígado, atuando no metabolismo de fase I e II para atingirem a circulação sistêmica e serem eliminados posteriormente pela urina<sup>2</sup>.



Adaptado de (ARAVIND, 2021)

A Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos (ISAPP), tem oficialmente reconhecido o extrato de uva como um prebiótico, ou seja, um substrato que é utilizado seletivamente por microrganismos hospedeiros, conferindo benefícios à saúde<sup>2,4</sup>.

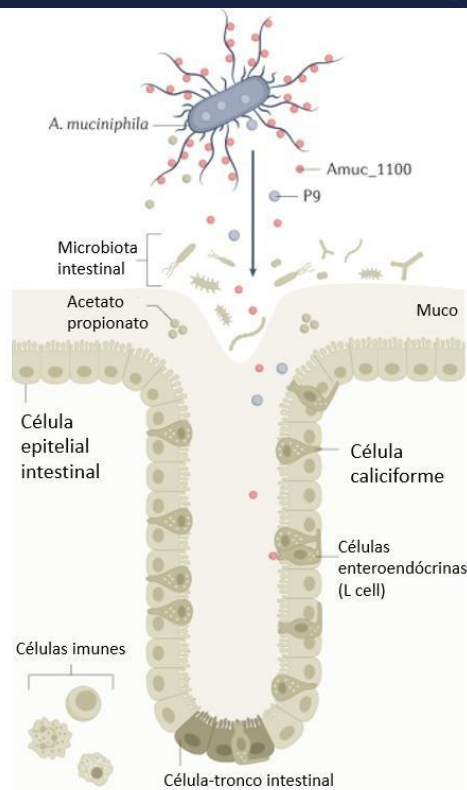
Em geral, estudos mostram que a dieta à base de polifenóis aumenta bactérias do gênero *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* e *Bacteroides*. Ao mesmo tempo, diminuem significativamente as bactérias do tipo *Enterococcus faecalis*, *Lachnospiraceae* e a proporção de *Firmicutes* para *Bacteroides*.

## VinOgrape™ e o aumento de *Akkermansia muciniphila*

O **VinOgrape™**, por sua rica composição em polifenóis, demonstrou uma capacidade significativa de aumentar a abundância de *Akkermansia muciniphila*, sugerindo um papel ativo na saúde intestinal e no controle de peso<sup>1</sup>.

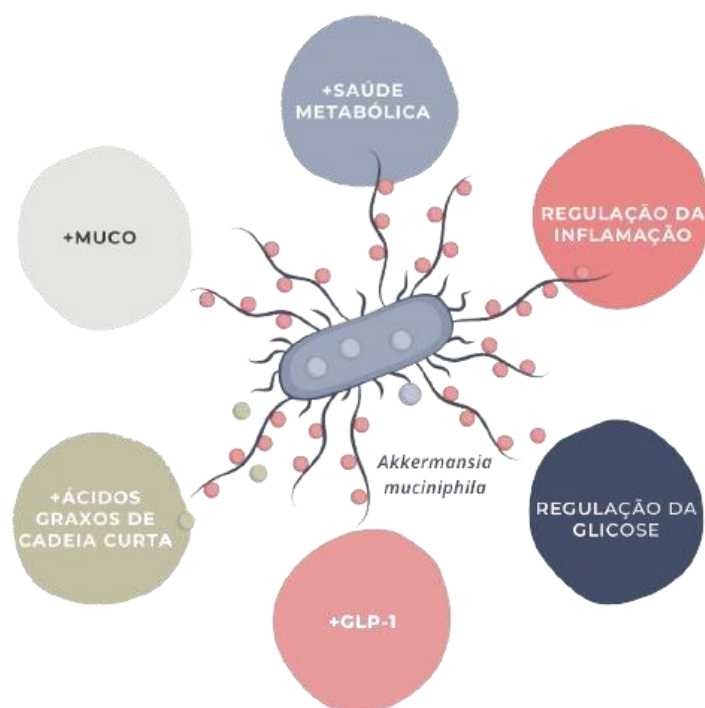
*Akkermansia muciniphila* é uma bactéria que vive no trato gastrointestinal, especialmente na camada de muco que reveste o intestino. Alimenta-se de mucina, uma glicoproteína essencial para a proteção da mucosa intestinal, além de contribuir para a produção de peptídeos antimicrobianos, regulação imunológica, espessura da camada de muco e regulação da inflamação. Além disso, estudos mostram que esta bactéria pode regular a atividade mitocondrial, a termogênese e o metabolismo de lipídios e glicose, o que influencia na saúde metabólica<sup>5</sup>.

# INFORME CIENTÍFICO



Efeitos metabólicos da *Akkermansia muciniphila* no contexto da saúde metabólica. Adaptado de (CANI, 2022).

A *Akkermansia muciniphila* atua em diferentes mecanismos de ação para promover todos esses benefícios:



Mecanismo de ação *Akkermansia muciniphila*

Sua atividade se dá, principalmente, por possuir em sua membrana externa as proteínas P9 e AMUC-1100, e por aumentar a produção ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o acetato e propionato<sup>5</sup>. Estes



# INFORME CIENTÍFICO

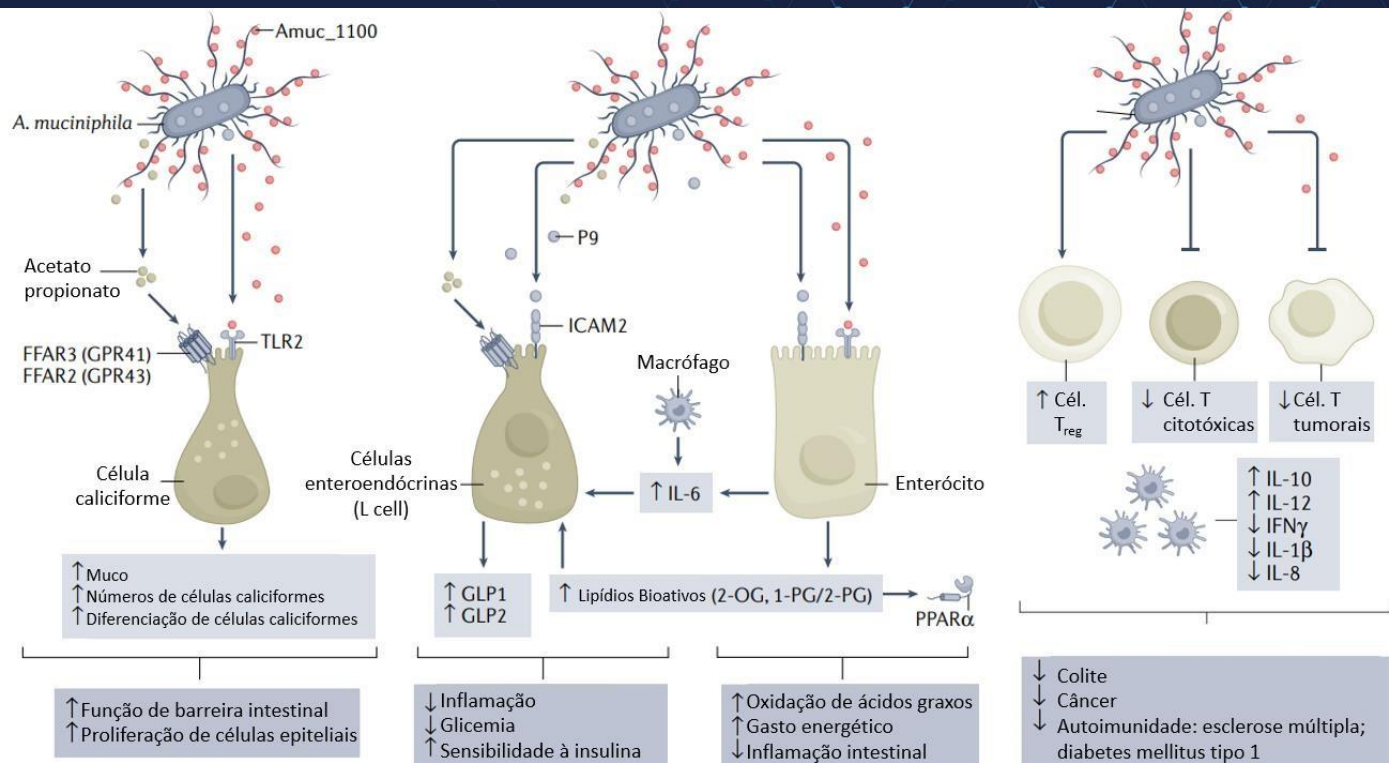
componentes da bactéria entram em contato com as células do intestino (caliciformes, enteroendócrinas e enterócito), produzindo diversos benefícios metabólicos:

- Nas células caliciformes, a proteína AMUC-1100 e os AGCC se ligam aos seus receptores (TLR2 e FFAR3 – FFAR2 [também conhecidos como GPR43 – GPR41], respectivamente), estimulando assim a produção de muco e melhorando a função de barreira intestinal<sup>5</sup>.
- Nas células L enteroendócrinas, a proteína P9 se liga ao receptor ICAM2 e os AGCC aos seus respectivos receptores mencionados anteriormente, estimulando a secreção de GLP-1\* e GLP-2\* e contribuindo para a regulação do metabolismo da glicose, além de reduzir a inflamação<sup>5</sup>.
- Nos enterócitos, a proteína P9 se liga ao receptor ICAM2 e a AMUC-1100 ao receptor TLR2, aumentando a produção de IL-6 por estas células e também por macrófagos, atuando indiretamente na síntese de GLP-1. Além disso, a bactéria ainda estimula a produção de lipídios bioativos específicos do sistema endocanabinóide que de acordo com estudos, contribui para a estimulação de GLP-1 e/ou GLP-2 e ativar PPAR $\alpha$ , que por sua vez, está envolvido na regulação da inflamação e da oxidação de ácidos graxos<sup>5</sup>.

É demonstrado ainda que a *Akkermansia muciniphila* diminui a secreção de diversas citocinas próinflamatórias como IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$  e IL-18 por aumentar as células T<sub>reg</sub>, potentes reguladoras do sistema imune, além de aumentar a produção de IL-10, uma citocina anti-inflamatória<sup>5</sup>.

*\*Observação:* O GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon 1), é um hormônio que desempenha um importante papel na regulação da glicose no sangue, estando envolvido com a melhora da sensibilidade à insulina em tecidos-alvo e também na ativação de vias do hipotálamo que aumentam a saciedade. Já o GLP2 é responsável pela produção de proteínas relacionadas à formação de *tight junctions*, que fortalecem a ligação entre os enterócitos e diminui a permeabilidade intestinal, garantindo a redução da endotoxemia metabólica e consequentemente resistência à insulina<sup>5</sup>.

# INFORME CIENTÍFICO

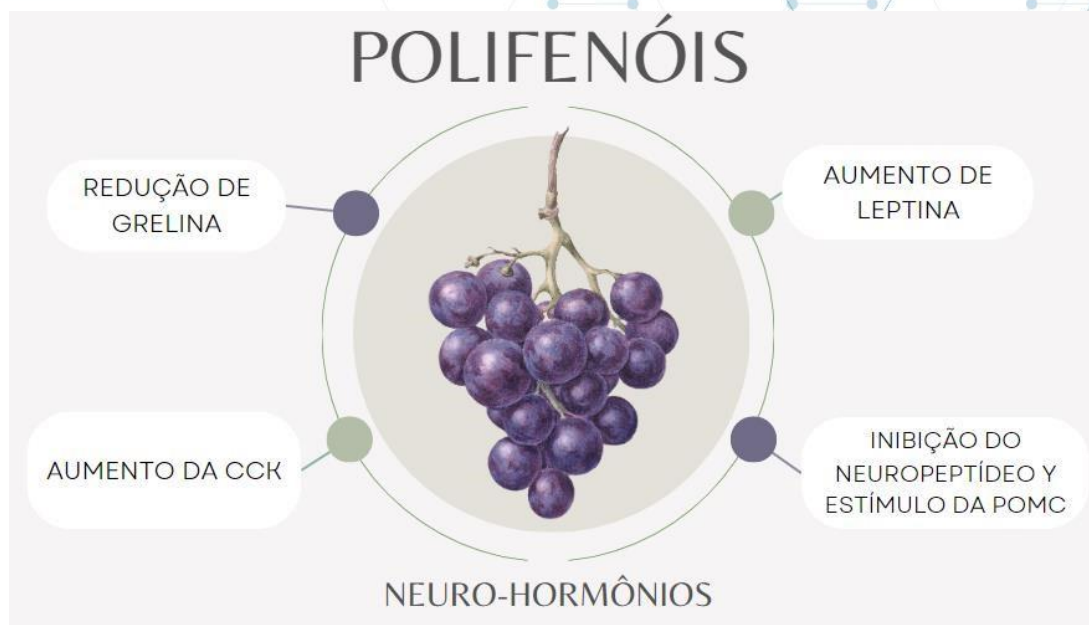


Principais mecanismos associados aos efeitos da *Akkermansia*. Adaptado de (CANI, 2022).

## Os Polifenóis e os Neuro-Hormônios

Além de todos esses benefícios demonstrados acima, os **polifenóis podem ser capazes modular os níveis de vários neuro-hormônios envolvidos na saciedade**<sup>6</sup>:

- **Redução dos níveis de grelina:** hormônio relacionada ao aumento da ingestão alimentar e do peso corporal, e diminuição da oxidação de lipídeos<sup>10,11</sup>.
- **Aumento dos níveis de leptina:** O tecido adiposo é um dos principais órgãos produtores de diversas adipocinas, entre elas a leptina. Esse hormônio está relacionado à saciedade, regulando o eixo intestino-cérebro, ativando os receptores do sistema nervoso central (SNC) no hipotálamo, e suprimindo, consequentemente, a ingestão de alimentos e estimulando as vias de gasto energético<sup>6,7,8</sup>. Alterações na quantidade de tecido adiposo, como ocorrem na obesidade, afetam a produção de inúmeros peptídeos e proteínas bioativas, como a leptina<sup>9</sup>.
- **Inibição do neuropeptídeo Y (NPY) e estímulo da Pró-opiomelanocortina (POMC):** A leptina inibe o NPY, que é orexígeno, e estimula a POMC e, esta, por sua vez, ativa fatores anorexígenos que induzem à saciedade<sup>6</sup>.
- **Aumento dos níveis de colecistocinina (CCK)**<sup>10</sup>: hormônio relacionado com a digestão e saciedade por estimular a contração da vesícula biliar e secreção de enzimas do pâncreas, com digestão de carboidrato, gordura e proteínas.



Modulação de neuro-hormônios pelos polifenóis.

Deste modo, **VinOgrape™** é um extrato natural da uva rico em compostos antioxidantes que demonstram efeitos prebióticos-like para o aumento da saciedade, gerenciamento do peso, modulação da microbiota intestinal, redução da inflamação e melhora da função de barreira do intestino.



## ESTUDOS IN VIVO

### Efeito do VinOgrape™ na modulação da microbiota intestinal<sup>1</sup>

Foi analisada a capacidade do **VinOgrape™** em modular a microbiota intestinal através da avaliação de camundongos que foram divididos em 3 grupos:

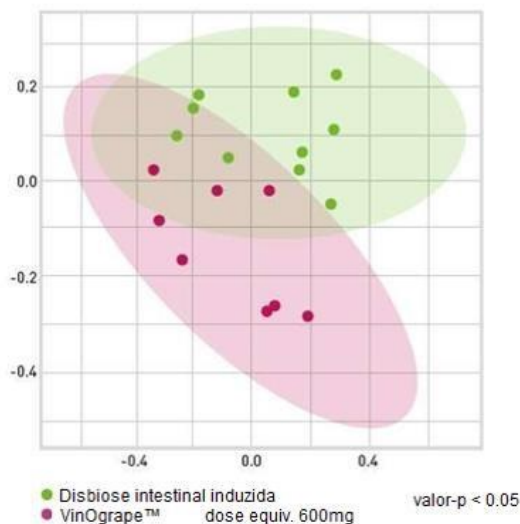
1. Suplementação com 600mg de **VinOgrape™** e indução de colite; 2. Sem suplementação e indução de colite (controle positivo); 3. Camundongos saudáveis (controle negativo).

O estudo teve 5 semanas de duração, sendo 4 semanas de administração oral e 1 semana de indução de colite com 2% de dextran sulfato de sódio.

Foram avaliados parâmetros como o a cinética do peso corporal, pontuações de danos de colite (comprimento e espessura do cólon, pontuação macroscópica) e a taxonomia da microbiota através da Análise de Coordenadas Principais (PCoA), uma técnica que representa visualmente, em duas dimensões, as diferenças na composição microbiana entre os grupos.

# INFORME CIENTÍFICO

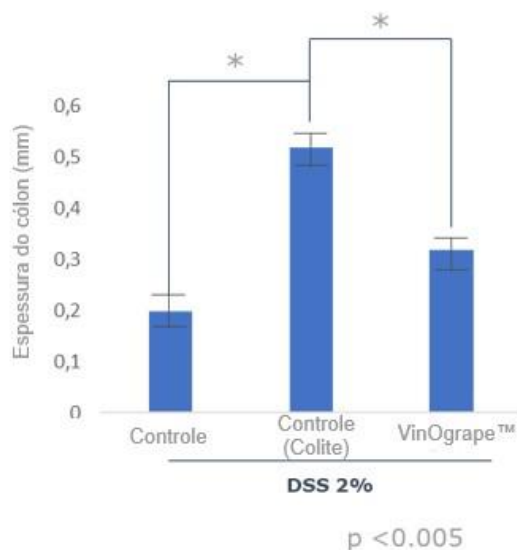
Análises de coordenadas principais (PCoA)



Modulação significativa do perfil do microbioma

**Resultados:** A indução da colite leve causou alterações significativas na taxonomia da microbiota, também conhecidas como disbiose. **VinOgrape™** modulou significativamente o perfil da microbiota intestinal em comparação com o controle após a indução de colite.

Efeitos do **VinOgrape™** na espessura do cólon



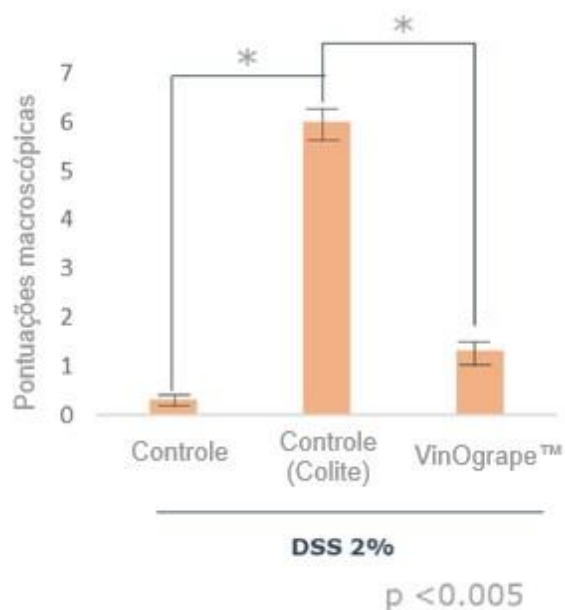
Espessura do cólon inferior

**Resultados:** A espessura do cólon é um marcador de dano à mucosa, ou seja, quanto maior a espessura, maior o dano. Após 7 dias da indução da colite, **VinOgrape™** foi significativamente eficiente na redução da espessura do cólon.



# INFORME CIENTÍFICO

## *VinOgrape™ na proteção contra a colite*



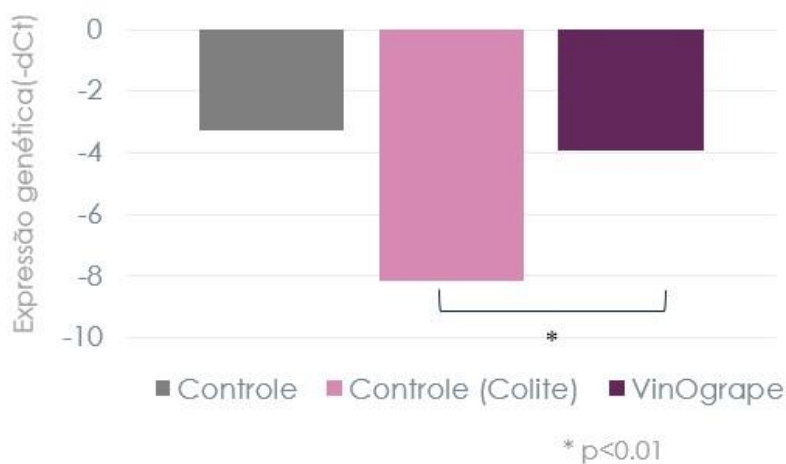
Efeito protetor contra colite através da redução de pontuação de danos

**Resultados:** Escores de danos macroscópicos foram avaliados observando 7 parâmetros diferentes (hemorragia, muco, edema, etc). **VinOgrape™** reduziu significativamente a pontuação de dano induzido por colite em comparação com o grupo 2.

### *Manutenção da permeabilidade da barreira intestinal e da inflamação intestinal*

Os efeitos do **VinOgrape™** foram estudados como um benefício prebiótico nos marcadores da mucosa intestinal e em distúrbios leves da homeostase da mucosa induzidos por colite por meio de uma análise de expressão gênica.

#### *• Tight junction e barreira intestinal*

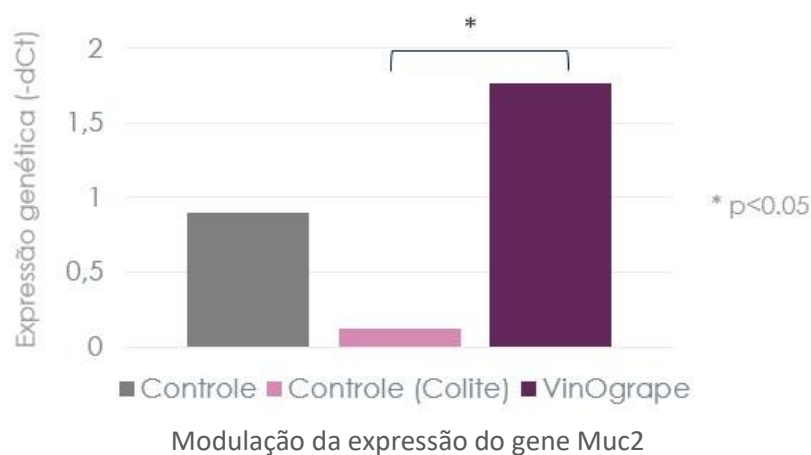


Modulação da expressão do gene Ocludina

# INFORME CIENTÍFICO

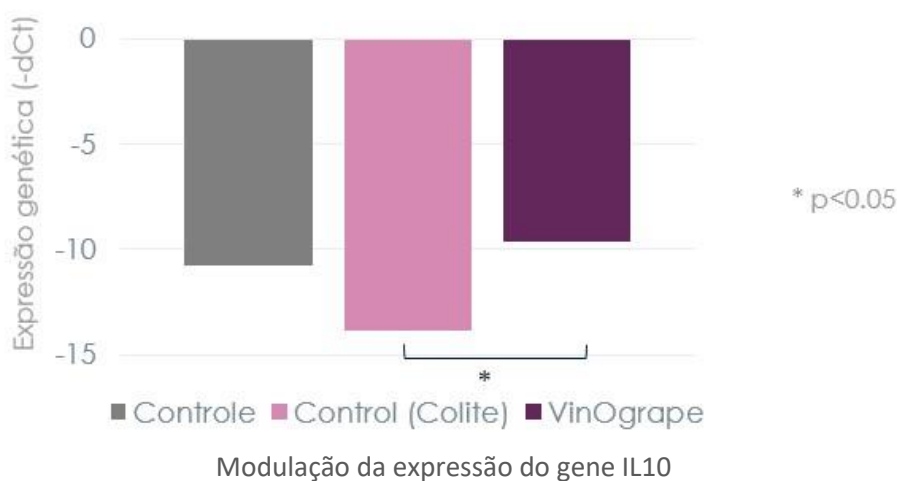
**Resultados: VinOgrape™** favorece a expressão da proteína de tight junctions (Ocludina), fortalecendo a impermeabilidade intestinal.

- *Produção de mucina*



**Resultados: VinOgrape™** induz a expressão de Muc2, uma proteína que aumenta a secreção de mucina, reforçando a barreira intestinal.

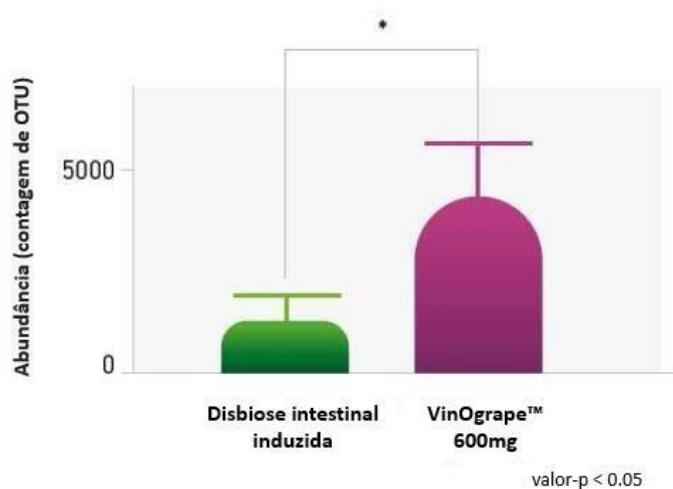
- *Estado de inflamação*



**Resultados: VinOgrape™** induz a expressão de IL10, uma citocina que possui atividade antiinflamatória.

# INFORME CIENTÍFICO

Aumento de *Akkermansia muciniphila* pelo **VinOgrape™**



Abundância de *Akkermansia muciniphila*

**Resultados:** **VinOgrape™** demonstrou uma capacidade significativa de aumentar a abundância de *Akkermansia muciniphila*, sugerindo um papel importante na redução da inflamação intestinal e distúrbios metabólicos.

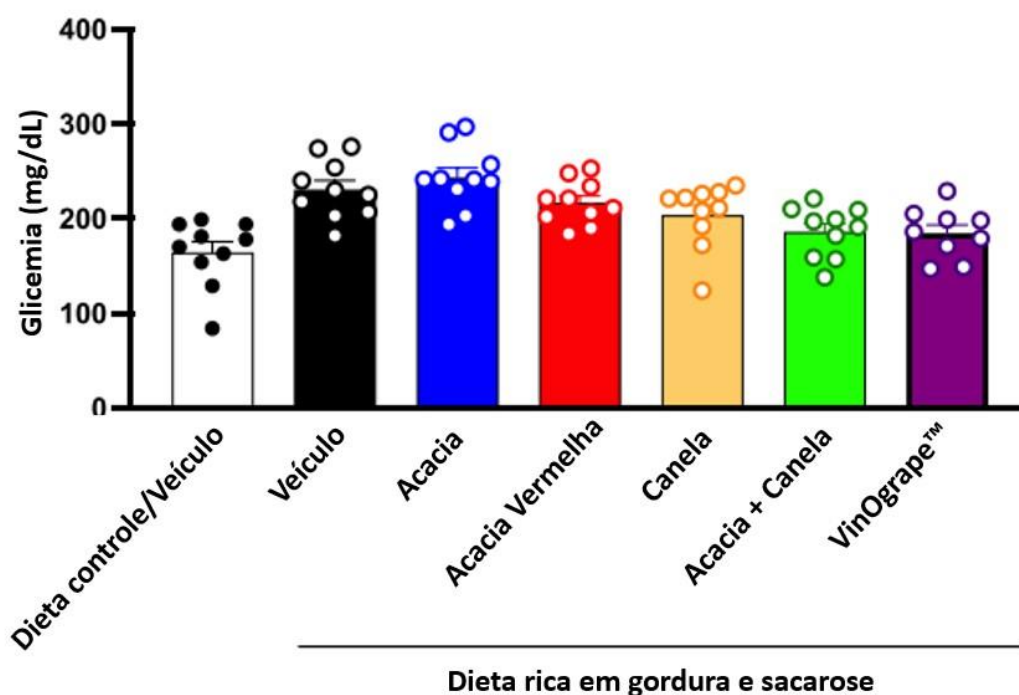
## Efeitos do **VinOgrape™** na redução da glicemia e aumento de Ácidos Graxos de Cadeia Curta<sup>1</sup>

Este estudo analisou 70 camundongos que foram divididos em 7 grupos, submetidos ou não a uma dieta rica em gordura e sacarose (High Fat High Sacarose). Após 4 semanas do início desta dieta, os animais foram suplementados com 5 suplementos dietéticos diferentes: **VinOgrape™**, Acácia, Red Acácia e Canela, durante 6 semanas:

1. Veículo: 100 µl/camundongo (dieta normal);
2. Veículo: 100 µl/camundongo (dieta rica em gordura e sacarose);
3. Acácia: 1025 mg/kg (dieta rica em gordura e sacarose);
4. Acácia Vermelha: 1025 mg/kg (dieta rica em gordura e sacarose);
5. Canela: 123 mg/kg (dieta rica em gordura e sacarose);
6. Acácia + Canela: 1025 + 123 mg/kg (dieta rica em gordura e sacarose);
7. **VinOgrape™**: 123 mg/kg (dieta rica em gordura e sacarose).

# INFORME CIENTÍFICO

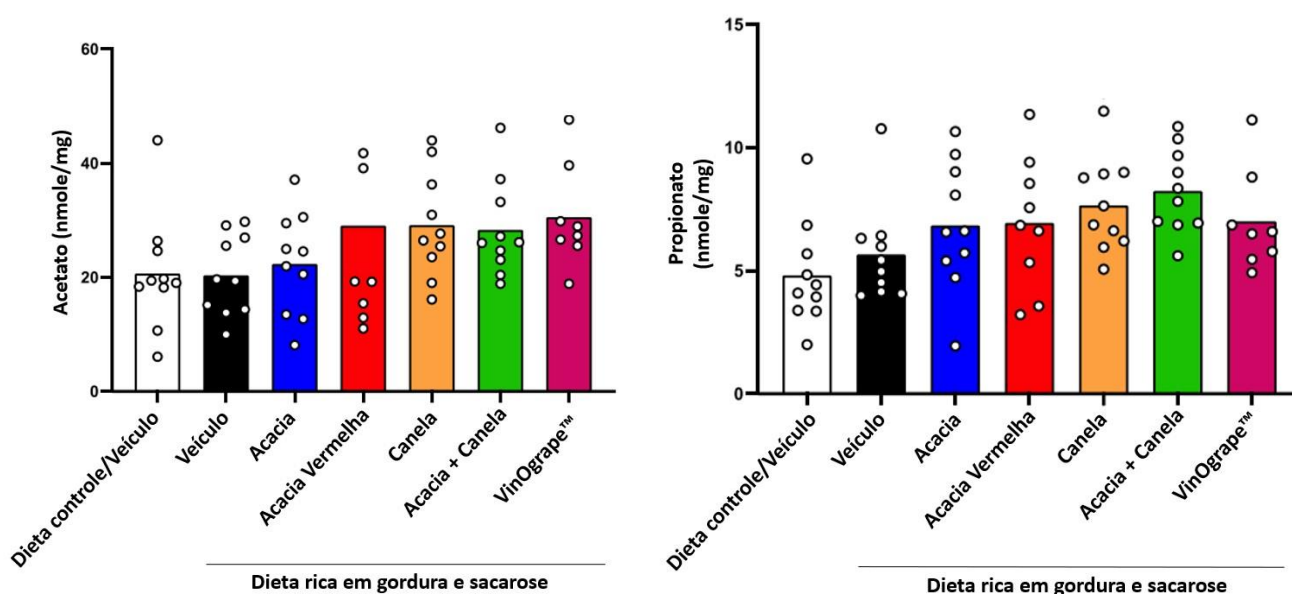
## Glicemia



Glicemia na semana 9

**Resultados:** Na semana 9, a glicemia dos camundongos suplementados com **VinOgrape™** e camundongos suplementados com Acacia + Canela reduziu significativamente em comparação com o veículo.

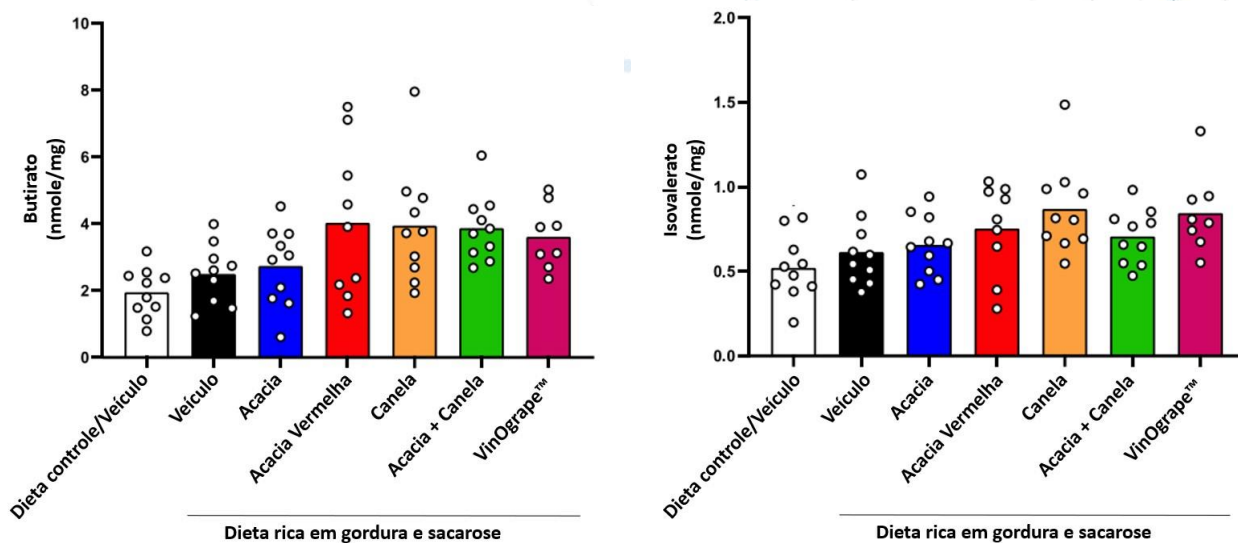
## Análise de Ácidos Graxos de Cadeia Curta



Aumento na concentração de acetato e propionato, respectivamente.



# INFORME CIENTÍFICO



Aumento na concentração de butirato e isovalerato, respectivamente.

**Resultados:** VinOgrape™ aumentou a concentração de acetato em comparação ao veículo submetido a dieta rica em gordura e sacarose. Além disso, todos os compostos analisados, inclusive o VinOgrape™, induziu um aumento de propionato em comparação com a dieta normal.

A suplementação com VinOgrape™, Acácia Vermelha, Canela e Acácia + Canela também induziram concentração significativamente maior de butirato em comparação ao veículo submetido a dieta rica em gordura e sacarose.

A concentração de isovalerato também foi aumentada pela suplementação com VinOgrape™, acácia vermelha e canela em comparação com a dieta normal.

## BENEFÍCIOS

- Polifenóis com ação Prebiótico-like;
- Favorece o aumento de *Akkermansia muciniphila*;
- Modula a produção de GLP-1, auxiliando no aumento da saciedade;
- Modula neuro-hormônios, como a grelina e leptina, favorecendo a saciedade;
- Colabora para a melhora da sensibilidade à insulina;
- Contribui para a produção de propionato;
- Modula positivamente a microbiota do intestino;
- Auxilia na melhora da função de barreira intestinal;
- Colabora para a diminuição da inflamação intestinal;
- Consagrado poder antioxidante das uvas;
- Contribui na promoção da longevidade.

# INFORME CIENTÍFICO



## APLICAÇÕES

**VinOgrape™** promove inúmeros benefícios em função de sua rica composição em polifenóis, podendo ser utilizado para pacientes que necessitam melhorar a saúde intestinal e aumentar a saciedade, auxiliando no gerenciamento do peso.



## REFERÊNCIAS

- 1 - Literatura do fabricante – Nexira (França).
- 2 - ARAVIND, S. Mithul et al. Role of dietary polyphenols on gut microbiota, their metabolites and health benefits. Food Research International, v. 142, p. 110189, 2021.
- 3 - WANG, Xiaofei; QI, Yue; ZHENG, Hao. Dietary polyphenol, gut microbiota, and health benefits. Antioxidants, v. 11, n. 6, p. 1212, 2022.
- 4 - ISAPP Science Blog. In: CAMPBELL, K. Do polyphenols qualify as prebiotics? The latest scientific perspectives, 18 maio 2022. Disponível em: <https://isappscience.org/do-polyphenols-qualify-as-prebioticsthe-latest-scientific-perspectives/>. Acesso em: 28 nov. 2023.
- 5 - CANI, Patrice D. et al. *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, v. 19, n. 10, p. 625-637, 2022.
- 6 - ALOO, Simon-Okomo et al. Insights on Dietary Polyphenols as Agents against Metabolic Disorders: Obesity as a Target Disease. Antioxidants, v. 12, n. 2, p. 416, 2023.
- 7 - SIDDIQUI, Shahida Anusha et al. A Comprehensive Review of Phytonutrients as a Dietary Therapy for Obesity. Foods, v. 12, n. 19, p. 3610, 2023.
- 8 - SINGH, Manisha et al. Managing obesity through natural polyphenols: A review. Future Foods, v. 1, p. 100002, 2020.
- 9 - GUIMARÃES, Daniella Esteves Duque et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. Revista de Nutrição, v. 20, p. 549-559, 2007.
- 10 - TALADRID, Diego et al. Grape pomace as a cardiometabolic health-promoting Ingredient: Activity in the intestinal environment. Antioxidants, v. 12, n. 4, p. 979, 2023.
- 11 - ORIÁ, Reinaldo Barreto. CONTROLE NEUROENDÓCRINO DA SACIEDADE. Sistema digestório: integração básico-clínica. Editora Edgard Blucher Ltda, 2016.

***Informativo exclusivo para profissionais da Saúde***