



INIBIDOR DE PROTEINASE II

***O único extrato que realmente contém
Inibidor de Proteinase II (IP2)***

Segundo a Abeso, a obesidade é uma doença cada vez mais comum e vem apresentando um crescimento em grande escala, cuja prevalência já atinge proporções epidêmicas. Uma grande preocupação médica é o risco elevado de patologias associadas ao sobrepeso e à obesidade, como diabetes, ansiedade e depressão, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares (DCV) como hipertensão arterial, infarto do miocárdio e alguns tipos de câncer. Por esta razão, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu a obesidade como uma doença epidêmica global do século 21. A projeção para 2015 é que cerca de 2,3 bilhões de pessoas apresentem excesso de peso ($IMC \geq 25\text{Kg/m}^2$) e 700 milhões sejam obesos ($IMC \geq 30\text{Kg/m}^2$), indicando um aumento de 75% dos casos de obesidade em 10 anos (Melo, 2009).

Perder peso e voltar a ficar de bem com a balança não garante apenas um corpo bonito e sim o resgate da saúde e da auto-estima como um todo, amenizando distúrbios de humor, melhorando a saúde osteoarticular, manutenção da pressão arterial, entre outras.

Uma das razões primárias para que pessoas que seguem uma dieta desistam no meio do caminho é o sentimento excessivo de fome. Conseqüentemente se você está satisfeito, você não sente muita fome e tem uma menor chance de cair em tentações.

Os controladores do apetite podem ser considerados elementos-chave para a manutenção do peso, uma vez que ajudam a obter a sensação de saciedade mais rapidamente. Dessa forma, diminuem as chances das pessoas praticarem as tais "beliscadas", ou seja, ingerirem muitos alimentos calóricos entre as refeições. No final, a redução de peso se dá por duas situações: seja porque sentiu menos fome ou porque comeu menos e ficou satisfeito mais rapidamente.

Esse controle acontece de forma natural no organismo através de uma série de processos, que se iniciam com a ingestão do alimento e são finalizados através do envio da mensagem "estou satisfeito" ao cérebro. Um dos agentes envolvidos nesse processo é a Colecistoquinina (CCK), um hormônio peptídico que, uma vez liberado na corrente sanguínea, age naturalmente em vários órgãos, incluindo o estômago e o cérebro, onde é responsável pela manutenção da saciedade.

Quando ocorre um aumento nos níveis de CCK no organismo, observa-se a redução do esvaziamento gástrico, diminuição do apetite e da ingestão alimentar, além de controlar os níveis de glicose sanguínea em humanos (Hu *et al*, 2005, Schwartz, 1994).

Várias tentativas vêm sido realizadas para sintetizar o CCK em laboratório, no entanto, ele não pode ser administrado via oral, pois trata-se de um peptídeo e seria portanto degradado durante o processo de digestão.

Em um estudo realizado em seres humanos e publicado em 2000, Gutzwiller (2000) e sua equipe mostrou que a administração intravenosa de CCK promoveu a diminuição

do apetite e da ingestão alimentar (Figuras 1 e 2). As doses injetadas são comparáveis ao aumento de 4 vezes do CCK pós-prandial.

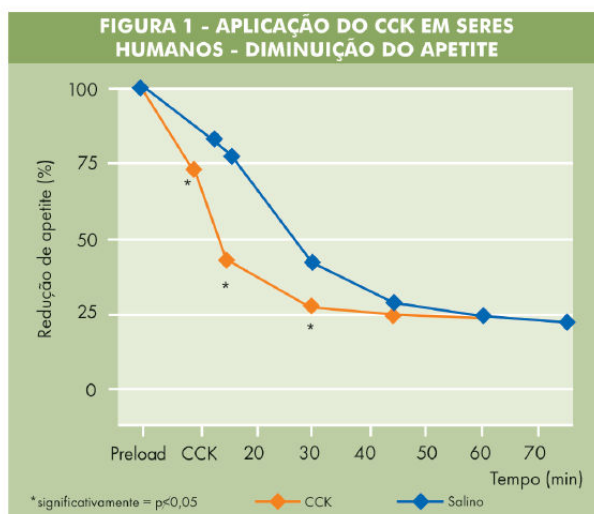


Figura 1: Sensações subjetivas de fome vividas por voluntários saudáveis ($n=16$), antes e depois da ingestão alimentar, durante a perfusão intravenosa de soro fisiológico, juntamente com infusões do CCK (CCK-8*, 0,75mg durante 10 minutos) ou solução salina isoladamente. A cerca de 20 minutos antes da ingestão alimentar, os participantes tomaram um batido de banana (400 mL – 154 Kcal) padronizado, mas estavam livres para comer e beber o que quisessem, após o procedimento. CC-8 induziu uma diminuição significativa no sentimento de fome ($p < 0,05$). Além disso, um aumento na plenitude foram observadas.

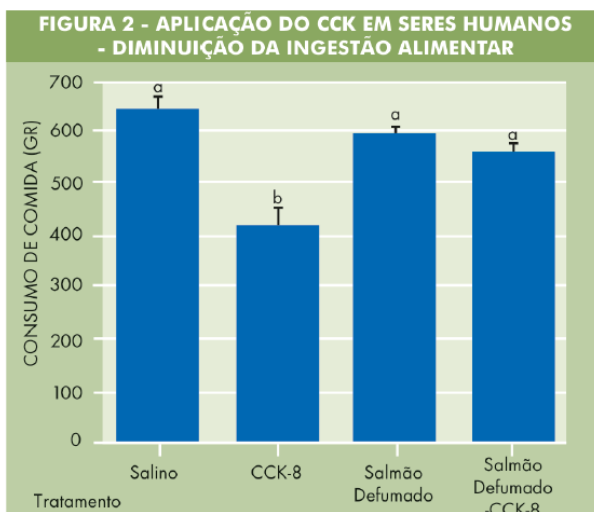


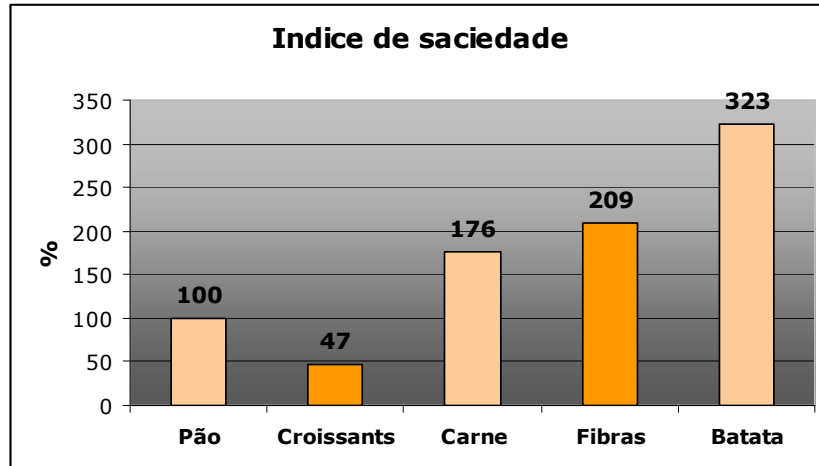
Figura 2: Na segunda etapa do estudo, salina, CCK-8* (0,75mg) ou loxiglumide (salmão defumado), um antagonista do CCK, foi administrado em voluntários saudáveis por mais de 10 minutos. A ingestão alimentar foi então monitorada durante todo o dia. Os resultados comprovaram que CCK-8 reduziu significativamente a ingestão alimentar, em comparação com o controle salina e a loxiglumide ($p < 0,001$).

* *Colecistoquinina octapeptide (CCK-8)*

Além do método natural de liberação de CCK no organismo através do consumo de alimentos, alguns estudos realizados comprovaram que existe uma segunda forma de modular a secreção desse hormônio de forma natural e segura: através da ação de Inibidores da Proteinase II (IP2), que pertencem a uma classe de proteínas compostas, presentes naturalmente em algumas espécies vegetais, incluindo a batata *Russet nugget*.



Holt et.al (1995) avaliou o índice de saciedade que alimentos comuns promovem no ser humano. Os resultados dos principais alimentos que atuam neste mecanismo estão expressos abaixo:



Originalmente descoberto nos anos sessenta, o IP2 é um inibidor das enzimas tripsina e quimotripsina que aumenta a secreção do hormônio CCK, promovendo a sensação de saciedade e controlando a ingestão de alimentos. Além disso, Inibidores da Proteína II (IP2) de origem vegetal mostram-se eficazes no controle dos níveis pós-prandiais de glicose, e por este motivo têm sido sugeridos também no tratamento do diabetes. Um estudo realizado por Schwartz (1994), afirmou que em pacientes diabéticos, retardar a taxa de esvaziamento gástrico têm sido associada com um melhor controle sobre a hiperglicemia pós-prandial e, conseqüentemente, a hiperinsulinemia. Como CCK não pode ser administrado por via oral, IP2 seria uma alternativa segura no tratamento para o controle glicêmico e redução de peso em diabéticos.

Diante disto, a empresa Kemin, líder em inovações para melhorar a saúde e bem estar das pessoas, focando não só a epidemia global que é a obesidade, mas também as dificuldades que as pessoas que fazem dietas apresentam em perder peso, utilizou a sua tecnologia patenteada para aproveitar o poder do IP2 para estimulação do CCK e produziu um extrato natural de uso oral padronizado em 5% de Inibidor de Proteinase II, que estimula a saciedade de forma segura e eficaz.

Este extrato de batata 100% natural é um ingrediente seguro para suplementos que visam a perda de peso. Estudos clínicos promovidos pela empresa Kemin comprovaram que a suplementação com IP2 aumenta a secreção do CCK e é capaz de induzir a sensação saciedade e a perda de peso de forma natural e segura, sem efeitos colaterais.

Inibidor de Proteinase II auxilia as pessoas em dieta a se sentirem satisfeitas rapidamente e por um longo período após ingestão controlada de alimentos, administrando a fome, reduzindo a ingestão de calorias e controlando as "beliscadas" entre as refeições. Reduzir a ingestão de calorias sem sentir fome, faz com que os objetivos da dieta sejam atingidos de maneira positiva.



Mecanismo de ação

Inibidor de Proteinase II é o extrato padronizado em 5% de IP2, é um ingrediente que ajuda na rápida obtenção e no prolongamento da sensação de saciedade. Estudos clínicos comprovaram que este ativo é capaz de induzir o sentimento de plenitude em seres humanos, pela capacidade de aumentar a liberação do hormônio CCK. Com os níveis aumentados de CCK na corrente sanguínea, observa-se a diminuição de apetite e a redução da ingestão alimentar, como citado anteriormente.

Da mesma forma, o IP2, quando ingerido, além de ativar maior liberação do CCK, liga-se às enzimas tripsina e quimiotripsina por afinidade, bloqueando a ação destas substâncias. Desta forma, o CCK liberado estará livre para ligar-se aos receptores específicos para envio da informação de saciedade ao cérebro. Age de forma prolongada, pois durante todo tempo de ação do Inibidor de Proteinase II, o hormônio CCK estará trabalhando no organismo enviando incessantemente a informação de saciedade ao cérebro.

Análises qualitativas e quantitativas comprovam a presença de Inibidor de Proteinase II (IP2) no extrato de batata padronizado

Este extrato padronizado, 100% natural é um ingrediente descoberto há cerca de duas décadas pela multinacional Kemin. As patentes que protegem o extrato garantem inimitabilidade legal. Este ingrediente tem marca registrada no Brasil e apresenta os benefícios cientificamente comprovados embasados em ensaios clínicos realizados em mais de 500 pessoas. É o autêntico extrato padronizado em IP2.

IP2 é uma proteína associada à saciedade e controle do peso. Insumos comercializados no mercado como amido de batata, batata em pó, flóculo de batata, proteinase de batata, não são o mesmo ingrediente, não contém IP2 e não podem utilizar os dados de eficácia e segurança gerados com o extrato padronizado.

Outro fato importante é que Inibidores da Proteínase 1, 7, 9, 11 não estão relacionados ao controle de peso e podem apresentar toxicidade ao ser humano.

Pensando na qualidade e segurança das pessoas, um teste foi realizado para certificar a autenticidade da presença de IP2 no extrato padronizado produzido pela Kemin, em relação a outros extratos de batata disponíveis atualmente no mercado.

A análise foi realizada pelo laboratório Zay Serviços de análises Químicas Ltda (auditado por empresas autorizadas pela ANVISA e certificadas pela ISO 9001:2008), e pelos laboratórios da Kemin nos Estados Unidos; 2 amostras de extrato de batata disponíveis atualmente no mercado (amostra A e amostra B) foram testadas, a fim de detectar e identificar a presença de inibidor de proteinase II (IP2) frente ao padrão primário (Inibidor de Proteinase II fornecido pela Kemin). Os resultados da análise efetuada pelos laboratórios da Kemin está abaixo documentada.

Aproximadamente 350mg de cada amostra foi dissolvido em uma solução de cloreto de sódio e analisado em triplicata. Uma parte da amostra dissolvida foi transferida para um tubo de microcentrífuga e centrifugado a 13,000 rcf (1.200 rpm) por aproximadamente 10 minutos. O sobrenadante clarificado foi transferido para um frasco de HPLC e analisados por HPLC. Além disso, a porção sobrenadante clarificada foi transferida para uma placa de ágar contendo anticorpos específicos para IP2 e analisados através do método de radioimunodifusão(RID), um método sensível para detectar se realmente as amostras apresentavam o IP2. Os resultados da análise das



amostras juntamente com um exemplar do cromatograma resultante da análise de uma amostra de IP2 padrão estão expressos nos gráficos abaixo:

Padrão IP2

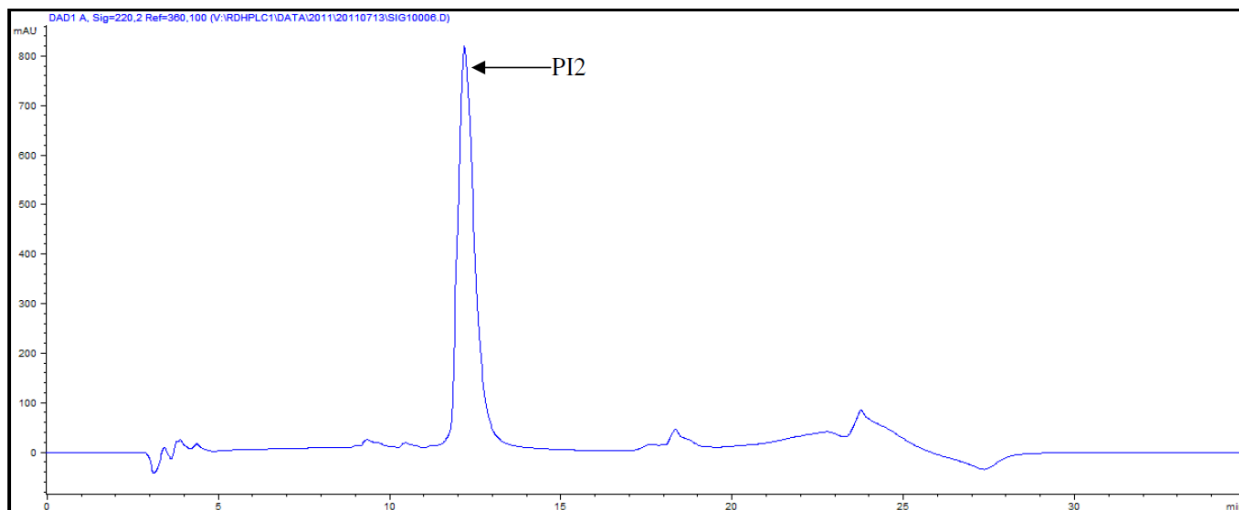


Gráfico 1.: Amostra de IP2 padrão – cromatograma HPLC, mostrando o tempo de retenção e forma do pico de IP2.

Amostra A

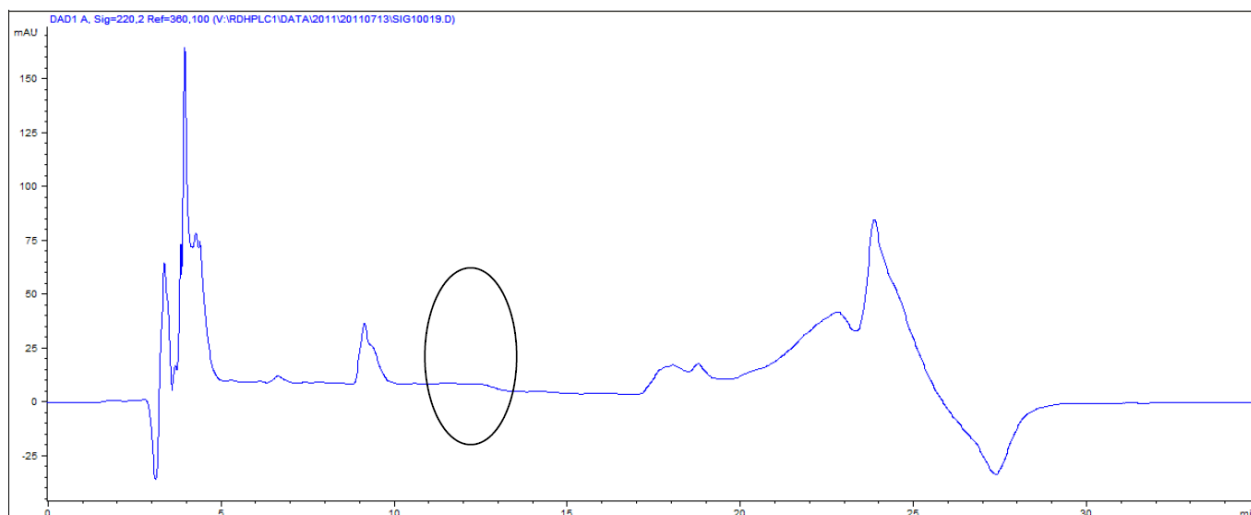


Gráfico 2.: Amostra A - o certificado de análise especifica o nome do insumo como Extrato em pó de Proteína da Batata a 5%. No entanto, não houve detecção do IP2 na amostra analisada.

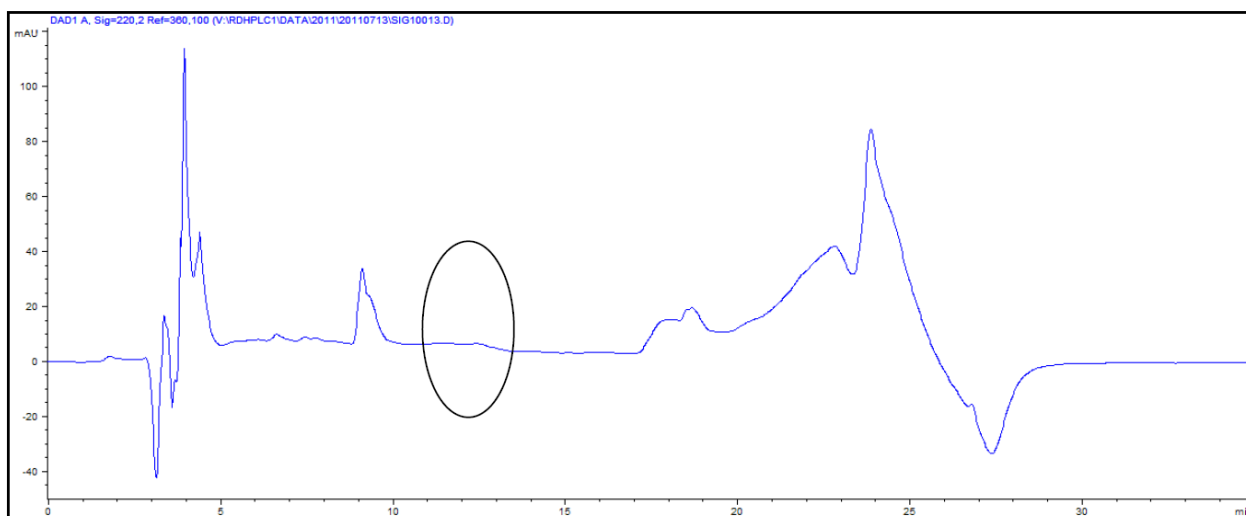
Amostra B

Gráfico 3.: Amostra B – o certificado de análise traz o nome científico *Extrait de Pomme de Terre Riche em Proteines pour la perte de poids* (Extrato de batata rico em proteínas para a perda de peso). O fabricante descreve o doseamento das proteínas totais e não em termos de IP2. O círculo indica a posição no cromatograma onde iria eluir o IP2 se presente. Podemos observar que não houve a detecção do IP2 através do método, em relação ao controle.

O teste de radioimunodifusão é um teste quantitativo, onde o anticorpo específico para IP2 é incorporado no gel de ágar, e diluições diferentes de antígeno (amostra teste) são aplicados e derramados no ágar contendo o anticorpo específico. A medida que o antígeno se difunde no gel, o IP2 contido na amostra reage com o anticorpo e quando o ponto de equivalência é atingido forma-se um anel de precipitação. O diâmetro do anel é proporcional ao *log* da concentração do antígeno, uma vez que a quantidade de anticorpo é constante. Portanto, ao aplicar diferentes concentrações de um antígeno padrão pode-se gerar uma curva padrão a partir da qual se pode quantificar a quantidade de um antígeno em uma amostra conhecida.

As amostras foram testadas em triplicata pelo método de radioimunodifusão (RID) a fim de confirmar a ausência do IP2 demonstrada no teste de HPLC. Os resultados obtidos no RID confirmam a autenticidade do teste de HPLC, conforme tabela abaixo:

**Tabela 1.:** Quantificação de IP2 nas amostra A e B através do método de radioimunodifusão

Amostra	IP2 (%) por HPLC	IP2 (%) por RID
Amostra A - Extrato em pó de Proteína da Batata a 5%	Não detectado	Não detectado
	Não detectado	Não detectado
	Não detectado	Não detectado
Padrão médio	Não detectado	Não detectado
Amostra B - <i>Extrait de Pomme de Terre Riche em Proteines pour la perte de poids</i> (Extrato de batata rico em proteínas para a perda de peso).	Não detectado	Não detectado
	Não detectado	Não detectado
	Não detectado	Não detectado
Padrão médio	Não detectado	Não detectado

Com base nos resultados da análise realizada, concluímos que o extrato em pó de proteína da batata a 5% e o extrato de batata rico em proteínas para a perda de peso disponíveis no mercado, apresentaram 0% (zero por cento) de IP2 detectados através dos métodos de HPLC e Radioimunodifusão.

Desta forma, é válido atentar-se a qualidade dos insumos disponíveis atualmente no mercado. O extrato padronizado comercializado pela Kemin apresenta a quantidade de IP2 cuja eficácia foi comprovada em ensaios clínicos.

Estudos – eficácia e toxicidade

A investigação clínica inicial realizada pela Kemin comprovou que o Inibidor de Proteinase II, administrado em seres humanos em doses diárias entre 7,5mg e 1000mg é capaz de aumentar a secreção de CCK, diminuir o esvaziamento gástrico e a concentração de glicose pós-prandial e induzir a sensação de saciedade levando a redução da ingestão de alimento e a perda de peso.

Estes estudos clínicos evidenciaram a eficácia do IP2 em induzir a sensação de saciedade e a consequente perda de peso e forneceram as bases para a seleção da dose do ingrediente recomendada atualmente cuja eficácia foi avaliada em 3 estudos realizados mais recentemente.

Um estudo clínico (HU J *et al*, 2004) realizado na Universidade do Estado de Iowa, nos Estados Unidos, aponta que o IP2 quando ingerido numa dose de 15mg a 30mg, é capaz de induzir a saciedade em indivíduos saudáveis. Neste estudo randomizado, cruzado, duplo cego, controlado por placebo, foram recrutados 45 indivíduos saudáveis do sexo feminino, entre 18 e 55 anos de idade e com um IMC entre 19-29 que foram avaliados num total de três visitas.

No dia da visita ocorrido em uma manhã, com os sujeitos ainda em jejum, foram realizadas colheitas de sangue para determinar os níveis de CCK e glicose circulante. Depois deste procedimento, os indivíduos, aleatoriamente, consumiram placebo, 15mg e 30mg de IP2 (respectivamente 0mg, 300mg ou 600mg de extrato) 60 minutos antes do café da manhã, estipulado em 390Kcal. Após a refeição, foram retirados amostras de sangue dos indivíduos a cada 30, 60, 90, 120 e 180 minutos.

O apetite e saciedade foram avaliados imediatamente antes da refeição e 60, 120 e 180 minutos depois da mesma através da escala analógica visual (VAS), um método reprodutivo e validado para avaliar sensações subjetivas de apetite e motivação para comer.

Assim, notou-se que uma dose baixa de IP2 (15mg a 30mg) consumida antes de uma refeição fixa foi capaz de promover maior saciedade (Figura 3), amenizando a sensação de fome e a vontade de comer. Os autores referiram que estes efeitos parecem ser dose-dependentes.

O estudo mostrou também que o IP2 é capaz de promover a secreção de CCK e reduzir os níveis de glicose pós-prandial.

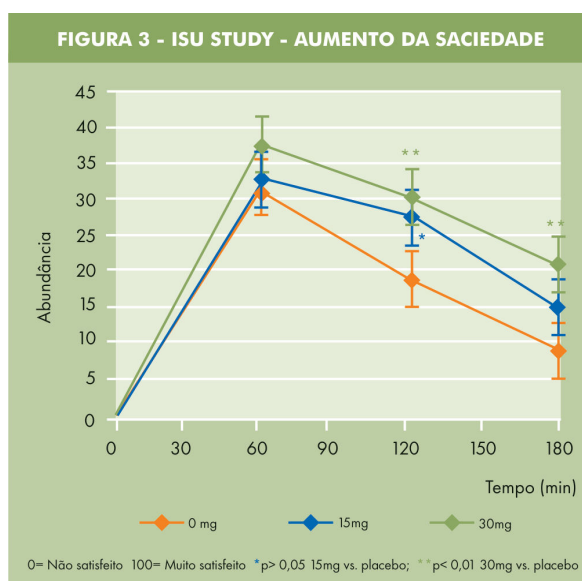


Figura 3 Variação desde o valor basal na sensação de saciedade pós-prandial após administração de placebo, 15mg e 30mg IP2 (*p<0.05 **p<0.01 vs placebo).

Outro estudo randomizado (HU *et. al*, 2005), duplo cego, controlado por placebo, foi conduzido em dois centros de estudo (*Great Neck e Huntington, NY, USA*), com o objetivo de avaliar a eficácia de 15mg e 30mg de IP2 fornecidos pelo extrato na perda de peso em sujeitos em sobrepeso ou obesos; 240 voluntários saudáveis (ambos os sexos, idade média de 47 anos (variando entre 18 a 65 anos) e um IMC entre 25-35 Kg/m²), receberam aleatoriamente, placebo ou o tratamento à base de IP2 de 15mg ou 30mg (300mg ou 600mg de extrato, diariamente 60 minutos antes das duas principais refeições, durante 12 semanas). Durante a pesquisa, os voluntários não poderiam utilizar outros produtos para emagrecimento ou estarem envolvidos em qualquer tipo de programa de perda de peso.

O estudo mostrou que o consumo diário dessa quantidade de IP2, antes das duas principais refeições, pode promover a perda de peso. Os sujeitos que tomaram IP2 tiveram uma redução significativamente maior de peso corporal, circunferência da cintura e quadril do que os que consumiram o placebo durante o período de estudo. Além disso, durante todo o tratamento, os participantes não demonstraram nenhum tipo de efeito colateral em relação ao consumo do Inibidor de Proteinase II.

Os resultados referentes à redução das medidas da cintura estão expressos na figura abaixo (Figura 4):

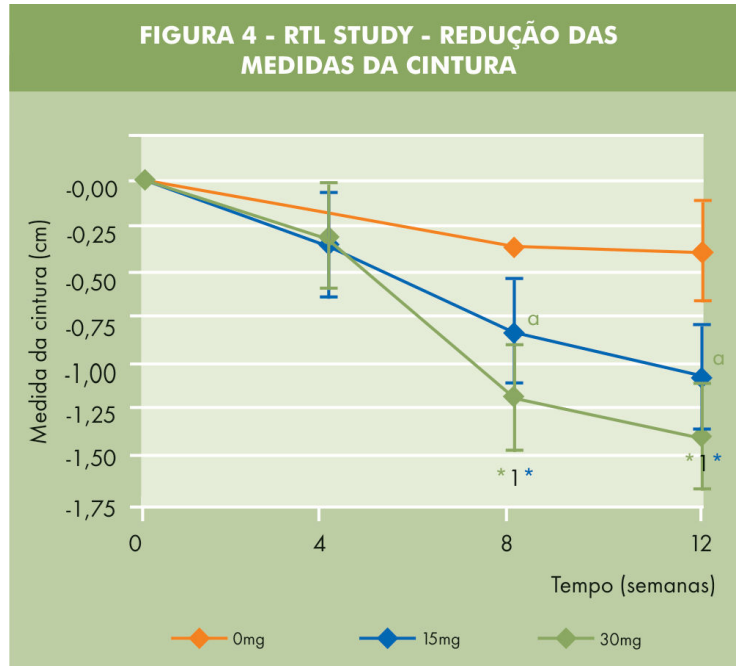


Figura 4: Redução das medidas da cintura durante as 12 semanas da administração oral de Inibidor de Proteinase II ($p < 0,01$ v.s linha base; $p < 0,03$ vs. Placebo).

Num terceiro estudos "open-label" (Dana, 2006), realizado com um número reduzido de indivíduos, foi novamente avaliada a eficácia da suplementação com cápsulas contendo 15mg a 30mg de IP2 (correspondentes a 300mg a 600mg de ingrediente) administrada 60 minutos antes das duas principais refeições durante 20 semanas. Entre outros parâmetros, testou-se a perda de peso ocasionada pelo consumo de IP2. Os participantes perderam, em média, 5 kg durante o estudo ($p < 0,001$). Ao todo, 90% dos indivíduos apresentam perda de peso corporal com o uso de Inibidor de Proteinase II (Figura 5).

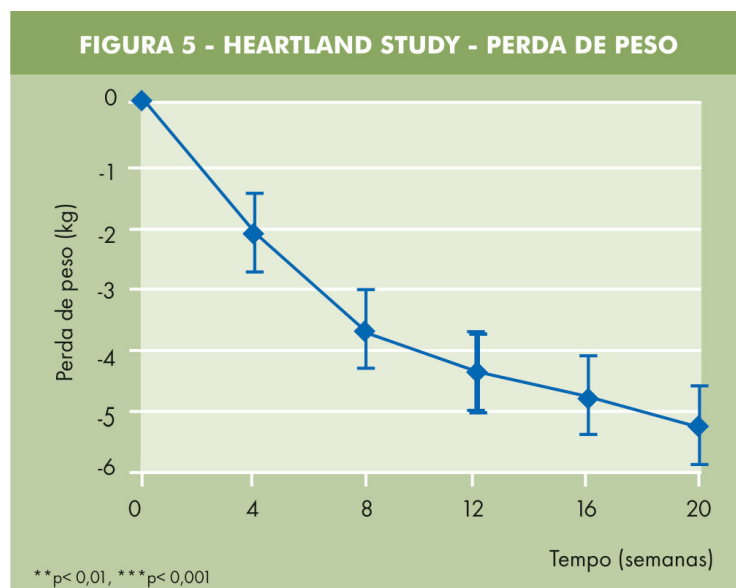


Figura 5: Variação média de peso corporal na sequência da administração oral de Inibidor de Proteinase II (** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ vs baseline)



Segurança Inibidor de Proteinase II

O IP2 consumido antes de uma refeição demonstrou ser seguro e a ingestão de 15mg a 30mg de IP2 (correspondente às doses de 300mg a 600mg de extrato padronizado a 5%) foi relacionada a uma significativa diminuição da sensação de fome, conforme avaliações efetuadas em indivíduos saudáveis com sobrepeso. E o mais importante: nenhum efeito colateral foi registrado durante os estudos, voltado ao consumo humano (SPIEGUEL *et. al*, 1999).

Para providenciar ainda mais informações de segurança sobre o ingrediente, a Kemin conduziu um estudo de segurança durante 28 dias em suínos. Quarenta suínos saudáveis, pesando entre 33Kg e 44Kg, foram aleatoriamente separados em 4 grupos de tratamento. Três grupos receberam 30mg de IP2 (dose recomendada), 300mg IP2 (10 vezes maior que a dose recomendada), ou um placebo diariamente durante um período de 28 dias. O quarto grupo não recebeu tratamento oral, mas foram alimentados de forma equilibrada para limitar a ingestão alimentar aproximada do grupo que recebera a dose de 300mg de IP2.

Após o período de 4 semanas, os resultados mostraram que não houve alterações significativas entre os grupos de tratamento nos parâmetros hematológicos, entretanto, todos os grupos de tratamento estavam dentro dos níveis fisiológicos normais. No final de 28 dias, análises histopatológicas de órgãos e tecidos dos animais foram realizadas. Não foram detectadas lesões microscópicas ou alterações nos tecidos examinados que poderiam estar relacionados ao tratamento. Os autores concluíram que a administração por via oral de IP2 em suínos ao longo período de 28 dias, com 30mg ou 300mg de IP2 puro não foram associados a efeitos tóxicos ou adversos nos animais.

Informações de qualidade e segurança:

- Ingrediente 100% natural padronizado para conter no mínimo 5% de IP2
- Todas as matérias primas utilizadas no processo de fabricação do ingrediente são *Food Grade* (Grau alimentício)
- Eficácia cientificamente comprovada em ensaios clínicos
- Segurança estabelecida através de estudos em animais e em seres humanos
- Ausência de efeitos adversos
- Programa de controle de pesticidas e contaminantes;
- Não alergênico
- Laboratório de suporte ao cliente (CLS)
- Certificação NSF que confirma que o ingrediente é produzido em conformidade com "US FDA CGMPs for Manufacturing, Packaging, Labeling or Holding Operations for Dietary Supplements (21 CFR Part 111)"
- Estatuto GRAS (*Generally Recognized as Safe for use in food application*)
- KOSHER
- HALAL
- Certificação AIB
- Ausência de Irradiação



- HACCP
- NON-GMO
- 2-3 anos de validade

Sugestão de aplicação

Inibidor de Proteinase II é sugerido para pessoas que estão ou não acima do peso, porém desejam gerenciá-lo, por meio do controle da fome e da redução de ingestão calórica.

Os estudos clínicos foram realizados baseando-se em doses diárias de 300mg e 600mg de ingrediente, administrado 1 hora antes das principais refeições. Como o ingrediente é um extrato padronizado a 5% de IP2, 300mg e 600mg do ingrediente correspondem a 15mg e 30mg de IP2.

Gestantes e lactantes devem utilizar Inibidor de Proteinase II somente com orientação médica e nutricional, não tendo sido realizados ensaios clínicos nesta população.

Performance farmacotécnica

Inibidor de Proteinase II é uma proteína estável ao calor e as variações de pH; é de fácil manipulação e pode ser incorporado quer em matrizes alimentares (bebidas, barras, gomas, geis comestíveis, iogurtes, sopa, chá e café solúveis, shakes) quer em suplementos alimentares formulados em diferentes formas farmacêuticas: comprimidos e cápsulas (associada ou não com outros ingredientes ou suplementos), pós de reconstituição extemporânea ou ampolas de uso oral.

As cápsulas com Inibidor de Proteinase II podem ser manipuladas com qualquer tipo de excipiente, sendo que a maioria dos produtos levam estearato de magnésio e celulose microcristalina.

Como o extrato é padronizado à 5% de IP2, 300mg a 600mg do ingrediente correspondem a 15mg a 30mg de IP2, não sendo assim necessário uso de qualquer fator para correção de teor.

Informações comerciais Inibidor de Proteinase II

Inibidor de Proteinase II é comercializado nos EUA, União Européia, Japão e Austrália.



Sugestões de formulações

Cápsulas Body Slim

Inibidor de proteinase II	300mg
Ilex paraguariensis	50mg
Chá verde	150mg
Excipiente	qsp1 cápsula

Posologia: Ingerir 1 cápsula, uma hora antes das principais refeições.

As cápsulas Body Slim atuam na redução da fome e aumento a saciedade graças ao **Inibidor de Proteinase II** e acelera o metabolismo pela ação antioxidante, detoxificante e drenante do Ilex paraguariensis e Chá verde, promovendo maior queima de gordura, principalmene a gordura abdominal.

Gel comestível inibidor do apetite

Inibidor de proteinase II	300mg
Guaraná ext. seco.....	150mg
Gel comestível hidrocoloidal sabor calda de chocolate qsp.....	5g

Posologia: Ingerir 1 sachê, uma hora antes da principais refeições.

Esta formulação aumenta os níveis de CCK no organismo, promovendo uma diminuição do apetite e sensação de saciedade prolongada. Já a cafeína presente no guaraná, acelera o metabolismo e aumenta a lipólise.

** Entre em contato com a Pharma Nostra e solicite a farmacotécnica do Gel comestível hidrocoloidal sabor calda de chocolate.*

**Referências bibliográficas**

Material do Fabricante.

Dana, S. A 20-week open-label clinical study shows Slendesta Potato Extract is effective for weight loss and improved body measurements. *Kemin Health Technical Literature* KHBB-017-045, 2006.

GUTZWILLER JP, DREWE J, KETTERER S, HILDEBRAND P, KRAUTHEIM A, BEGLINGER C. Interaction between CCK and a preload on reduction of food intake is mediated by CCK-A receptors in humans, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 2000; 279:R189-R195.

HALFORD JC, BLUNDELL JE. Pharmacology of appetite suppression. *Prog Drug Res* 2000 (54): 25-58.

HOLT SHA, BRAND MILLER JC, PETOCZ P. A satiety index of common foods, *European Journal of Clin. Nutrition*, 1995; 49:675-690.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE – Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009, Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil (http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoadevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf).

MELO ME. Os números da Obesidade no Brasil: VIGITEL 2009 e POF 2008-2009 (http://www.abeso.org.br/pdf/Obesidade%20no%20Brasil%20VIGITEL%202009%20POF2008_09%20%20II.pdf).

Relatório Analítico – Identificação de Inibidor de Proteinase PI2 – Zay Serviços de Análises Químicas Ltda, Campinas, SP, Março, 2011.

SCHWARTZ JG, GUAN D, GREEN GM, PHILLIPS WT. treatment with an oral proteinase inhibitor slows gastric emptying and acutely reduces glucose and insulin levels after a liquid meal in type II diabetic patients. *Diabetes Care*, 1994, 17:255-262.

SPIEGEL TA, HUBERT C, PEIKIN SR. Effect of a premeal beverage containing a protease inhibitor from potatoes on satiety in dieting overweight women (Abstract). Presented at the North American Association for the Study of Obesity (NAASO) Annual Meeting and University of Medicine and Dentistry of New Jersey, 1999.