

# AKKERMAT<sup>®</sup>

INIBIDOR NATURAL DA FOME

**A nova geração de estimulantes de GLP-1**

4x mais saciedade

Aumento de *Akkermansia*

Modulação de grelina e leptina



AKKERMAT<sup>®</sup>  
Material Técnico



**Vendas**

(19) 3429 1199

Estrada Vicente Bellini, 175

[vendas@florien.com.br](mailto:vendas@florien.com.br)

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

**Grau:** Farmacêutico ( )      Alimentício (x)      Cosmético ( )      Reagente P.A. ( )

**Uso:** Interno (x)      Externo ( )

**Especificação Técnica / Denominação Botânica:** Fitocomplexo de capsaicinoides microencapsulados

**Equivalência:** Não aplicável.

**Correção:**

Teor: Não aplicável.

Umidade / perda por dessecação: Não aplicável.

**Fórmula Molecular:** Não aplicável.

**Peso Molecular:** Não aplicável.

**DCB:** Não aplicável.

**CAS:** Não aplicável.

**INCI:** Não aplicável.

**Sinonímia:** Não aplicável.

**Aparência Física:** *Beadlets* de cor marrom amarelado.

**Composição:** Fitoativo extraído dos frutos de *Capsicum frutescens* padronizado em 2% de fitocomplexo (capsaicina, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina) e microencapsulados.

## Características Especiais

- Produto de origem natural
- *Gluten-free*
- Vegano
- Kosher
- Halal
- Non-GMO
- *Food-based*
- *Clean Label*
- Processo *water-based*
- ISO 9001:2015
- ISO 14001:2015
- ISO 45001:2018

### Vendas

(19) 3429 1199  
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br  
www.florien.com.br



## Aplicações

### Propriedades:

- Redução do apetite ao promover sensação de saciedade por múltiplos mecanismos
- Regulação do metabolismo lipídico com aumento da taxa metabólica (termogênico)
- Aumento da temperatura corpórea
- Aumento do consumo de oxigênio
- Melhora do perfil lipídico
- Redução de marcadores inflamatórios

### Indicações:

- Redução do apetite
- Melhora da compulsão alimentar
- Gerenciamento de peso
- Anti-inflamatório natural
- Pacientes resistentes as terapias convencionais com GLP-1 sintéticos
- Desmame após o uso de análogos de GLP-1

**Via de administração/posologia ou concentração:** Via oral, na dose 150 mg ao dia, após a refeição (cápsula nº 4 gastrorresistente).

**Contraindicações:** A administração oral de AKKERMAT®, nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. Não deve ser utilizado em crianças, gestantes, lactantes e pacientes que apresentam doenças intestinais, úlcera gástrica, cistite crônica e de repetição, hemorroida e alérgicos a pimenta.

**Observações Gerais:** Não aplicável.

## Farmacologia

### MÚLTIPLO MECANISMO VIA ESTÍMULO DE GLP-1 E DE AKKERMANSIA, MODULAÇÃO DE GRELINA E LEPTINA E AÇÃO TERMOGÊNICA

#### Mecanismo de Ação:

AKKERMAT® é um complexo fitoativo, com tecnologia patenteada - desenvolvido a partir de frutos de *Capsicum frutescens* e padronizado em concentrações estratégicas de três compostos capsaicinoides complexados (capsaicina, dihidrocapsaicina e nordihidrocapsaicina) e posteriormente microencapsulados. AKKERMAT® tem capacidade redutora da fome ao estimular a saciedade devido ao aumento da liberação do GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) (Joseph et al., 2021b) e estímulo de *Akkermansia muciniphila* (Yue et al., 2022), além de propriedades moduladoras de grelina e leptina.

AKKERMAT® age como um agonista do receptor de potencial transitório vaniloide subtipo 1 (TRPV1), o que lhe confere a capacidade de aumentar a termogênese e reduzir a lipogênese no tecido adiposo. É também capaz de aumentar os níveis do hormônio intestinal GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e de modular grelina ("hormônio da fome) e leptina, portanto, tendo uma importância destacada na redução da fome. (Ludy et al., 2011; Wang et al., 2011; Gram et al., 2017). Além disso, age no estímulo de *Akkermansia muciniphila* via expressão aumentada de Muc2 e expressão de mRNA de Reg3g (Yue et al., 2022).

AKKERMAT® possui destaque pelo mecanismo de estímulo de GLP-1, também estimulado pelo aumento de *Akkermansia muciniphila*, que traz alterações positivas na microbiota intestinal (Baboota et al., 2024). Este mecanismo regula diretamente a expressão do gene Muc2 da mucina 2 e do gene da proteína antimicrobiana Reg3g no intestino, acarretando o aumento de

### Vendas

(19) 3429 1199

Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br

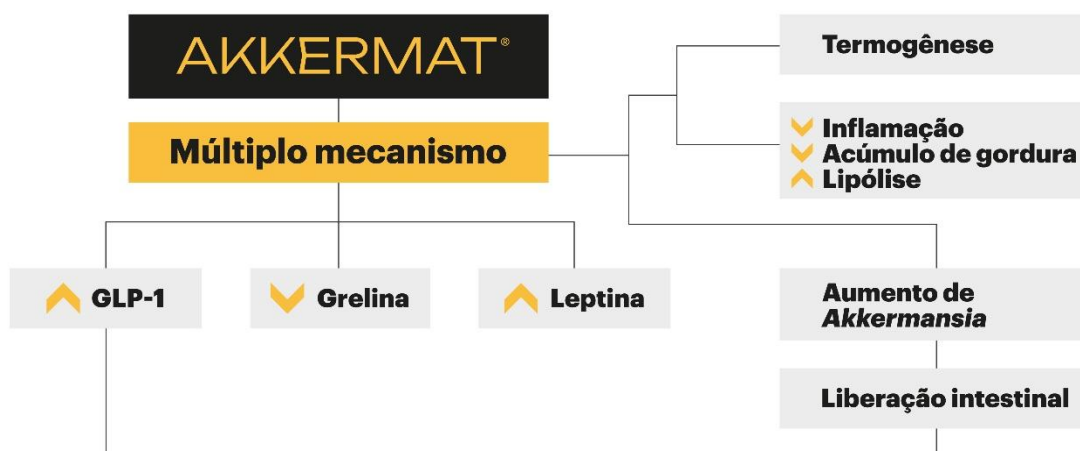
www.florien.com.br

células caliciformes (secretam mais componentes do muco) e aumento da secreção da proteína antibacteriana intestinal, que inibe bactérias patogênicas e, como consequência, aumenta a abundância desta bactéria benéfica. As células enteroendócrinas intestinais do tipo L desempenham um papel crucial no eixo intestino-cérebro. São capazes de detectar a presença de nutrientes, microbiota e metabólitos por meio de um receptor acoplado à proteína G (GPCR) e respondem secretando hormônios peptídicos intestinais, em associação com concentração intracelular elevada de cálcio (Ca<sup>2+</sup>), que sinaliza ao cérebro para regular a saciedade. (Shen et al., 2017; Si et al., 2022; Yue et al., 2022).

A formulação de **AKKERMAT**<sup>®</sup> atrelada à sua tecnologia possibilita a produção de partículas coloidais submicronizadas dos componentes bioativos, com caráter mucoadesivo e melhor permeabilidade de membrana e, portanto, apresentando 19 vezes mais biodisponibilidade dos bioativos, entrega intestinal efetiva e sustentada (até 24 horas).

Suas principais atuações estão relacionadas abaixo, seguidas da representação esquemática na figura 1:

- Estímulo de *A. muciniphila*:
  - Promove o aumento de células caliciformes, que secretam mais componentes do muco *A. muciniphila*;
  - Aumento da secreção da proteína antibacteriana intestinal (Reg3g), que inibe bactérias patogênicas, aumentando a abundância de *A. muciniphila*;
  - Aumento do hormônio GLP-1 pelo intestino, que sinaliza a saciedade ao cérebro
- Estímulo direto de GLP-1 e modulação de hormônios do apetite:
  - Inibição de glucagon e estímulo da transcrição do gene da insulina, biossíntese e secreção da insulina (GLP-1)
  - Redução da grelina
  - Aumento da leptina
  - Melhora do perfil lipídico
- Ação na termogênese:
  - Aumento da temperatura corpórea
  - Aumento do consumo de oxigênio
- Anti-inflamatório natural:
  - Inibição de fatores de transcrição, como NFκB (fator nuclear Kappa B)
  - Ativação de PPARγ (receptores ativados por proliferadores de peroxissoma do tipo gama)



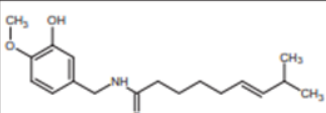
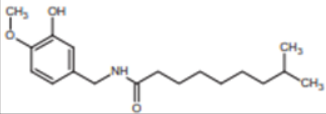
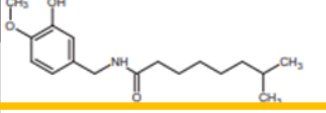
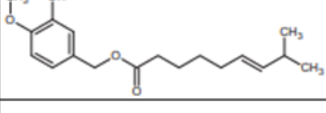
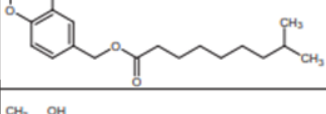
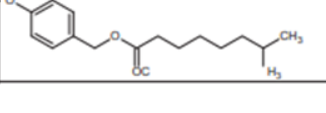
**Figura 1.** Múltiplo mecanismo de ação de AKKERMAT<sup>®</sup> para promoção da saciedade e perda de peso (adaptado de SANATI et al., 2018; SI et al., 2022).

## Referências Científicas

### Composição química

#### CAPSAICINOIDES E CAPSINOIDES

Os principais capsaicinoides naturais, consistem em capsaicina, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, entre outros. Estes componentes exercem múltiplos efeitos farmacológicos e fisiológicos, incluindo as atividades analgésica, anti-inflamatória, antioxidante e antiobesidade. Portanto, os capsaicinoides apresentam valor potencial na clínica, principalmente para a perda de peso. Além disso, os capsaicinoides também apresentam benefícios no sistema cardiovascular e gastrointestinal. Seu mecanismo é demonstrado por efeitos agonistas no receptor de potencial transitório vaniloide subtipo 1 (TRPV1) de capsaicina. Além de poderem exercer os efeitos não apenas pela via dependente do receptor, mas também pela via independente do receptor. Há também os capsinoides, que são compostos não pungentes relacionados à capsaicina, derivados de todas as variedades do gênero *Capsicum*. Capsiato, dihidrocapsiato e nordihidrocapsiato diferem dos capsaicinoides, pois as duas porções de suas moléculas são conectadas por ligação éster em vez de ligação amida. No entanto, os capsaicinoides (vanililamidas de ácidos monocarboxílicos) são considerados os principais bioativos nos frutos das plantas (Batiha et al., 2020; Luo et al., 2011). A figura 2 demonstra as estruturas moleculares, com destaque para os capsaicinoides de AKKERMAT®.

Nome	Estrutura química	Fórmula
Capsaicina		$C_{18}H_{27}NO_3$
Dihidro-capsaicina		$C_{18}H_{29}NO_3$
Nordihidro-capsaicina		$C_{17}H_{27}NO_3$
Capsiato		$C_{18}H_{28}NO_4$
Dihidro-capsiato		$C_{18}H_{30}NO_4$
Nordihidro-capsiato		$C_{17}H_{28}NO_4$

AKKERMAT®

Figura 2. Diferenças estruturais entre os capsaicinoides e os capsinoides. Adaptado de LUO et al., 2011.

Capsaicinoides e capsinoides são absorvidos passivamente na porção superior do intestino delgado e se ligam com alta afinidade ao receptor TRPV1. Dados farmacológicos sugerem que a capsaicina é inicialmente mais estável que o capsiato, que é clivado mais cedo e não é detectável na circulação portal. As diferenças na pungência percebida da capsaicina e do capsiato estão relacionadas ao local de ativação do TRPV1. A capsaicina ativa os receptores TRPV1 em neurônios localizados na língua, enquanto o capsiato é hidrolisado ao atravessar a mucosa oral, tornando-o um estímulo sensorial ineficaz. Tanto a capsaicina quanto o capsiato têm potencial para ativar os receptores TRPV1 no intestino, levando a aumentos semelhantes na ativação do sistema nervoso simpático (SNS). Estudos científicos apresentam maior embasamento e resultados positivos nos capsaicinoides quando se trata aos efeitos no apetite, em segundo, na termogênese. Diferente dos capsaicinoides, os capsinoides não apresentam resultados consistentes na redução do apetite, apenas para o aumento da termogênese via aumento do gasto energético (Ludy et al., 2012).

### TECNOLOGIA de revestimento

Os efeitos na saúde de ingredientes contendo capsaicinoides têm sido anunciados na medicina tradicional há séculos, mas sua pungência, notada como uma queimadura sensorial, e propensão para provocar efeitos colaterais gastrointestinais podem limitar o consumo em muitos indivíduos. A tecnologia de microencapsulação pode ser usada como uma plataforma para a entrega simultânea de vários fitonutrientes/fitocomplexos, a partir de microesferas individuais, como representado na figura 3 (*microbeadlets*) (Abhilash, et al., 2021; Joseph et al., 2022).

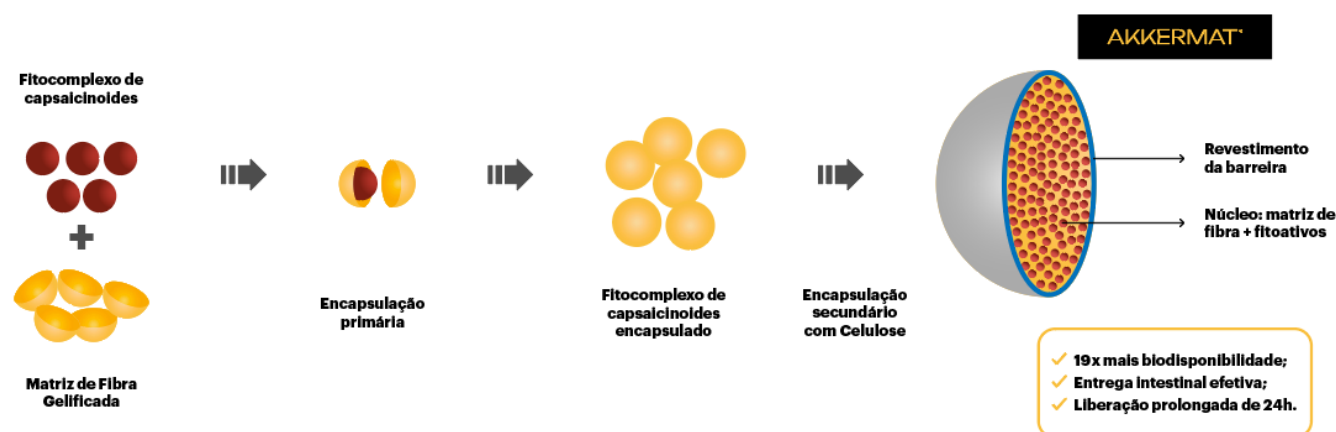


Figura 3. Processo de produção de microbeadlets. Adaptado do Material do Fornecedor, 2023.

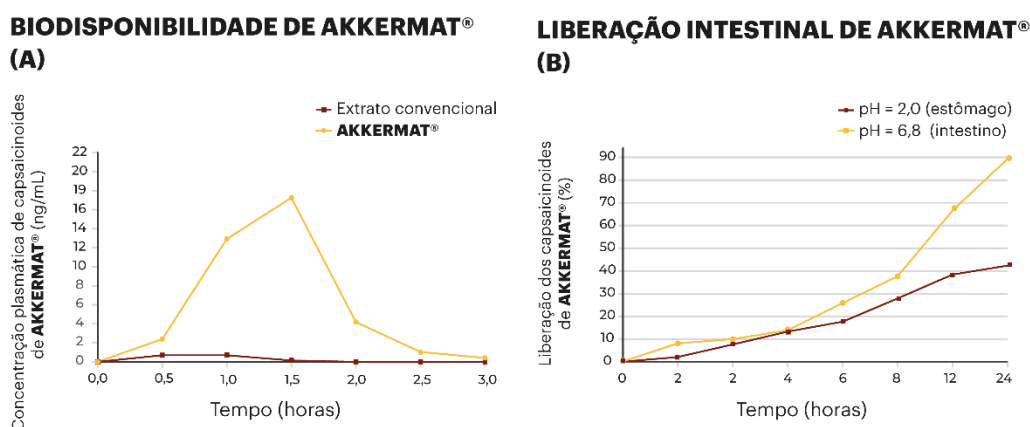
Além disso, os *microbeadlets* são revestidos por duas camadas funcionais, permitindo uma liberação reduzida/lenta dos ativos e mais eficiente. No caso de **AKKERMAT®**, a técnica possibilitou utilizar um fitocomplexo de capsaicinoides, sem desconfortos gastrointestinais e com entrega efetiva intestinal.

### ENTREGA INTESTINAL SUSTENTADA DE FITOCOMPLEXO RICO EM CAPSAICINOIDES (AKKERMAT®) COM BIODISPONIBILIDADE APRIMORADA

Apesar dos efeitos farmacológicos benéficos à saúde, a baixa biodisponibilidade oral, a meia-vida curta e a falta de formas seguras de administração oral limitam o uso funcional e terapêutico dos capsaicinoides. Em estudo pré-clínico de biodisponibilidade, AKKERMAT® apresentou cerca de 19 vezes mais concentração plasmática (**Figura 4A**) do fitocomplexo de capsaicinoides, em comparação ao extrato convencional (JOSEPH et al., 2021a). Além da alta biodisponibilidade, a tecnologia favorece a liberação prolongada em pH próximo à neutralidade, como ocorre no intestino (**Figura 4B**), protegendo a mucosa gástrica de efeitos relacionados ao contato direto. A maior biodisponibilidade e entrega efetiva de



AKKERMAT® permitem que seus componentes sejam entregues em elevadas e seguras concentrações, no local adequado de absorção (intestinal), possibilitando seu múltiplo mecanismo de ação (JOSEPH et al., 2021a).



**Figura 4.** Diferenciais da tecnologia sobre a biodisponibilidade (A) e liberação intestinal dos ativos de AKKERMAT® (B) (JOSEPH et al., 2021a).

## Estudo clínico com AKKERMAT®

### INFLUÊNCIA DE AKKERMAT® EM INDIVÍDUOS COM EXCESSO DE PESO: ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO

Em estudo clínico duplo cego e randomizado, indivíduos com sobrepeso e obesidade foram tratados por 28 dias com o placebo e AKKERMAT®. A influência de AKKERMAT® no comportamento alimentar e no apetite foi acompanhada por *Three-Factor Eating Questionnaire* (TFEQ) e *Council of Nutrition Appetite Questionnaire* (CNAQ), respectivamente. A análise TFEQ e CNAQ revelou uma melhora significativa na alimentação descontrolada e redução do apetite entre os indivíduos, com destaque em redução da restrição cognitiva (preocupação constante em comer), alimentação descontrolada e alimentação emocional. Além da melhora cognitiva e comportamental na compulsão alimentar, foi observado redução de 2kg e do índice de massa corporal devido ao aumento da saciedade e melhora dos comportamentos alimentares, por mecanismos multialvo (JOSEPH et al., 2021b). O estudo demonstrou ainda a segurança e tolerabilidade de AKKERMAT® na dosagem experimental. Diante de todos os levantamentos, AKKERMAT® mostra-se como um aliado natural para o **emagrecimento sem efeitos colaterais ou rebote, proporcionando resultados duradouros**, nas doses indicadas (Figura 5):



**CONTROLE DO APETITE COM MELHORA DOS SINTOMAS:**



Restrição cognitiva (preocupação constante com a ingestão calórica)



Descontrole alimentar



“Comer” emocional

**REDUÇÃO DE PESO**

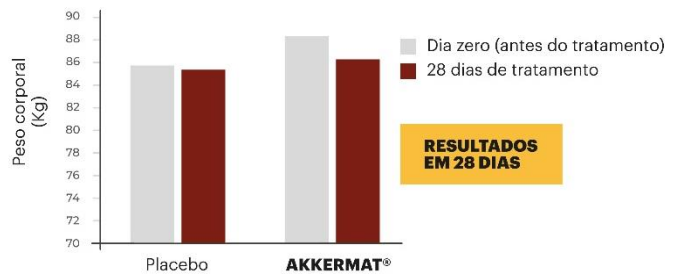


Figura 5. Pontuação da análise TFEQ-R18 (Three Factors Eating Questionnaire): Restrição cognitiva, alimentação descontrolada e alimentação emocional com redução de peso em 28 dias (JOSEPH et al., 2021b).

**AKKERMAT® NA MODULAÇÃO SEGURA DO EQUILÍBRIO ENERGÉTICO E DESEMPENHO DE RESISTÊNCIA: UM ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO POR PLACEBO.**

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com três braços e três sequências, 105 participantes saudáveis com sobrepeso foram randomizados para receber placebo e outras duas doses de AKKERMAT® por 28 dias. O gasto energético, a oxidação de gordura e a resistência foram medidos usando o sistema Quark C-PET. O teste de exercício cardiopulmonar (C-PET) foi conduzido em uma esteira com os participantes se exercitando em uma velocidade auto selecionada. AKKERMAT® demonstrou uma resposta dose-dependente na perda de peso, chegando a uma redução expressivas de até 4,5 kg após os 28 dias de tratamento (Figura 6).

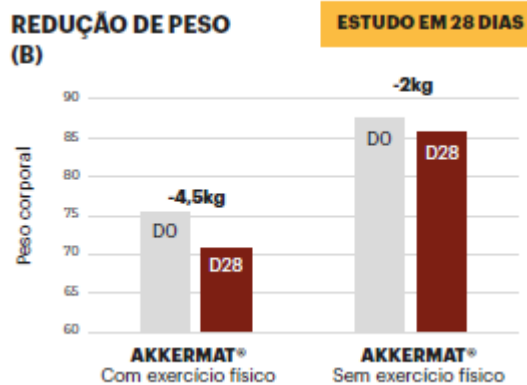


Figura 6. Influência de AKKERMAT® na redução de peso em tratamento realizado por 28 dias aliado ao exercício físico (JOSEPH et al., 2021b; Roopashree et al., 2024).

Ainda, AKKERMAT® demonstrou uma resposta dose-dependente ao aumento do gasto energético e oxidação de ácidos graxos (importantes para manutenção do peso e produção de energia), e em ambas as doses de AKKERMAT® foi possível observar um aumento no tempo até a exaustão, indicando um desempenho de resistência aprimorado com o uso do fitoativo (Roopashree et al., 2024).

**PACIENTES RESISTENTES AS TERAPIAS CONVENCIONAIS COM ANÁLOGOS DE GLP-1 SINTÉTICOS**

Análogos de GLP1, exercem efeito mimético a ação do GLP1, são utilizados para aumentar os níveis de GLP1 e melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. Ainda, esses medicamentos também têm apresentado um efeito



positivo no tratamento da obesidade e sobrepeso. Nossas combinações genéticas podem facilitar ou dificultar a perda de peso, mesmo quando utilizado agonistas de GLP-1. O gene TCF7L2, por exemplo, é um dos genes mais estudados em relação ao diabetes tipo 2 e à resposta aos agonistas de GLP1. Sua alteração genética pode diminuir a ação terapêutica relacionada à perda de peso e glicemia, mesmo com o uso de agonistas de GLP-1. O mesmo ocorre com o gene GLP1R, que codifica o receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP1) e é o alvo principal destes fármacos no tratamento do diabetes tipo 2 e obesidade. A alteração deste gene em particular, pode levar a redução na resposta terapêutica relacionada à perda de peso e glicemia. Além disso, o gene CNR1 codifica o receptor de canabinoides tipo 1 (CB1), que é um receptor presente no sistema endocanabinoide, desempenhando um papel importante na regulação de diversas funções fisiológicas, incluindo o metabolismo energético, a regulação do apetite e a homeostase da glicose. Quando alterado este gene, ocorre a diminuição da ação terapêutica relacionada à glicemia. As particularidades de cada indivíduo, devido (ou não) a alterações genética, mostra que **AKKERMAT®** pode ser uma escolha interessante de tratamento para estes casos em particular.

## Estudos pré-clínicos com AKKERMAT®

### SEGURANÇA DE AKKERMAT®

A segurança foi avaliada por via oral em modelo experimental de toxicidade aguda, com administração única das doses de 300, 2000 e 5000 mg/kg, com os grupos sendo observados por 14 dias. Já nos estudos de toxicidade subcrônica, foram administradas as doses de 250, 500 e 1000 mg/kg. Nenhum dos grupos de animais pertencentes aos tratamentos agudo e subcrônico produziu qualquer efeito adverso nos parâmetros hematológicos/bioquímicos quando comparados ao controle. Entretanto, observou-se diminuição do peso corporal entre os grupos tratados nas doses de 500 e 1000 mg/kg. A autópsia terminal não revelou nenhuma alteração no peso relativo do órgão, exceto para a alta dose tratada, onde foi observado um aumento no peso do fígado e do rim e a histopatologia de todos os animais foi considerada normal. Assim, o nível baixo de efeito adverso observado (LOAEL) de **AKKERMAT®** foi determinado para 500 mg/kg/dia (Joseph et al., 2020).

Experimentos	Resultados
Toxicidade aguda (administrações únicas em diferentes doses e observação até 14 dias)	Dose letal média (DL <sub>50</sub> ) maior que 5000 mg/kg
Toxicidade subcrônica (administrações repetidas em diferentes doses por 90 dias)	Low-observed-adverse-effect level (LOAEL) = 500 mg/kg

**Efeitos Adversos:** Nenhum evento adverso foi relatado durante os estudos **nas doses indicadas**.

**\*Material destinado ao profissional da saúde (médico, nutricionista, farmacêutico).**

## Farmacotécnica

**Estabilidade (produto final):** Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

**pH Estabilidade (produto final):** Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

**Solubilidade:** Água e etanol.

**Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula:** Preferencialmente excipiente manitol ou isomalte.

### Vendas

(19) 3429 1199  
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br  
www.florien.com.br

**Orientações Farmacotécnicas:** O produto não deve ser triturado ou quebrado ou manuseado em equipamentos que venham a romper ou comprometer seu microencapsulamento. O produto não deve ser associado **NA MESMA CÁPSULA**, deve ser manipulado de maneira isolada, a fim de se manter a integridade do microencapsulamento. **Utilizar a cápsula 4 gastrorresistente**, neste caso, sem a necessidade de uso de excipientes; para reduzir a eletrostática do produto, polvilhar talco farmacêutico ao manipular.

**Compatibilidades (para veículos):** Não aplicável.

**Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos):** Não aplicável.

**Incompatibilidades:** Qualquer material que apresente incompatibilidades com celulose e feno-grego.

**Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante:** Armazenar em local seco e fresco, protegido da luz, calor e oxidação. A temperatura de armazenamento recomendada é a ambiente.

**Conservação / Armazenamento do produto final definido pelo farmacêutico RT da farmácia:** De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final **em recipiente fechado, em local seco e fresco, protegido de luz, calor e oxidação**, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

## Formulações

### Uso Oral

#### Saciedade e estímulo de GLP-1

<b>Akkermat®</b>	<b>150 mg</b>
Capsula número 4 gastrorresistente	1 cápsula

**Posologia:** Ingerir uma dose ao dia, após a refeição.

## Referências

1. Material do fornecedor, 2023.
2. Abhilash, M. B., Kumar, D., Deepti A., Nair, A., Greet, V., An-Katrien, V., Mieke, V. D. D., Das Sivadasan, S., Maliakel, B., Chakrapani B., Madhavamenon, K. I. (2021). Enhanced absorption of curcuminoids and 3-Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid from fenugreek galactomannan hydrogel beadlets: A natural approach to the co-delivery of lipophilic phytonutrients. *Journal of Functional Foods*, 79, 104405.
3. Baboota, R. K., Murtaza, N., Jagtap, S., Singh, D. P., Karmase, A., Kaur, J., ... & Bishnoi, M. (2014). Capsaicin-induced transcriptional changes in hypothalamus and alterations in gut microbial count in high fat diet fed mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(9), 893-902.
4. Batiha, G. E., Alqahtani, A., Ojo, O. A., Shaheen, H. M., Wasef, L., Elzeiny, M., Ismail, M., Shalaby, M., Murata, T., Zaragoza-Bastida, A., Rivero-Perez, N., Magdy-Beshbishy, A., Kasozi, K. I., Jeandet, P., Hetta, H. F. (2020). Biological

- properties, bioactive constituents, and pharmacokinetics of some *Capsicum* spp. and capsaicinoids. *Int J Mol Sci.*;21(15), 5179.
- Gram, D. X., Holst, J. J., & Szallasi, A. (2017). TRPV1: a potential therapeutic target in type 2 diabetes and comorbidities? *Trends in Molecular Medicine*, 23(11), 1002-1013.
  - Joseph, A., Johannah, N. M., Kumar, S., Maliakel, B., & Krishnakumar, I. M. (2020). Safety assessment of a fenugreek dietary fiber-based formulation of capsaicinoids-rich red chili extract (Capsifen®): Acute and sub-chronic studies. *Toxicology Reports*, 7, 602-609.
  - Joseph, A., Balakrishnan, A. M., Mulakal, J. N., Sivadasan, S. D., Mohan, R., Maliakel, B., & Madhavamenon, K. I. (2021a). A green approach for the sustained-intestinal delivery of red chili (*Capsicum annum* L) extracted capsaicinoids with enhanced bioavailability. *Journal of Functional Foods*, 85, 104658.
  - Joseph, MSc, A., John, PhD, F., Thomas, MSc, J. V., Sivadasan, S. D. P., Maliakel, PhD, B., Mohan, PhD, R., & IM, K. (2021b). Influence of a novel food-grade formulation of red chili extract on overweight subjects: randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Journal of Dietary Supplements*, 18(4), 387-405.
  - Joseph, A., Shanmughan, P., Balakrishnan, A., & Maliakel, B. (2022). Enhanced Bioavailability and Pharmacokinetics of a Natural Self-Emulsifying Reversible Hybrid-Hydrogel System of Quercetin: A Randomized Double-Blinded Comparative Crossover Study. *ACS omega*.
  - Roopashree, N., Syam, D. S., Krishnakumar, I. M., Mala, K. N., Fleenor, B. S., & Thomas, J. (2024). A natural sustained-intestinal release formulation of red chili pepper extracted capsaicinoids (Capsifen®) safely modulates energy balance and endurance performance: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1348328.
  - Ludy, M. J., & Mattes, R. D. (2011). The effects of hedonically acceptable red pepper doses on thermogenesis and appetite. *Physiology & Behavior*, 102(3-4), 251-258.
  - Ludy, M. J., Moore, G. E., & Mattes, R. D. (2012). The effects of capsaicin and capsiate on energy balance: critical review and meta-analyses of studies in humans. *Chemical senses*, 37(2), 103-121.
  - Luo, X. J., Peng, J., & Li, Y. J. (2011). Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *European Journal of Pharmacology*, 650(1), 1-7.
  - Sanati, S., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2018). A review of the effects of *Capsicum annum* L. and its constituent, capsaicin, in metabolic syndrome. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 21(5), 439.
  - Shen, W., Shen, M., Zhao, X., Zhu, H., Yang, Y., Lu, S., ... & Le, S. (2017). Anti-obesity effect of capsaicin in mice fed with high-fat diet is associated with an increase in population of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in Microbiology*, 8, 272.
  - Si, J., Kang, H., You, H. J., Ko, G. (2022). Revisiting the role of *Akkermansia muciniphila* as a therapeutic bacterium. *Gut Microbes*, 14(1), 2078619.
  - Smeets, A. J., & Westerterp-Plantenga, M. S. (2009). The acute effects of a lunch containing capsaicin on energy and substrate utilisation, hormones, and satiety. *European journal of nutrition*, 48, 229-234.
  - Wang, P., Liu, D., Zhu, Z. (2011). Transient receptor potential vanilloid type-1 channel in cardiometabolic protection. *Journal of the Koren Society of Hypertension*, 17(2), 37-47.
  - Wang, P., Yan, Z., Zhong, J., Chen, J., Ni, Y., Li, L., ... & Zhu, Z. (2012). Transient receptor potential vanilloid 1 activation enhances gut glucagon-like peptide-1 secretion and improves glucose homeostasis. *Diabetes*, 61(8), 2155-2165.
  - Whiting, S., Derbyshire, E., Tiwari, B. K. (2012). Capsaicinoids and capsinoids. A potential role for weight management? A systematic review of the evidence. *Appetite*, 59(2), 341-348.

21. Yue, C., Chu, C., Zhao, J., Zhang, H., Chen, W., & Zhai, Q. (2022). Dietary strategies to promote the abundance of intestinal *Akkermansia muciniphila*, a focus on the effect of plant extracts. *Journal of Functional Foods*, 93, 105093.