



Gdue

**IL NUOVO ALLEATO PER UN EFFICACE
E FISIOLÓGICO CONTROLLO GLICEMICO**

- **ALLEATO NELL'ALIMENTAZIONE**
- **ALLEATO ALLA TERAPIA**
- **ALLEATO DELL'ATTIVITA' FISICA**



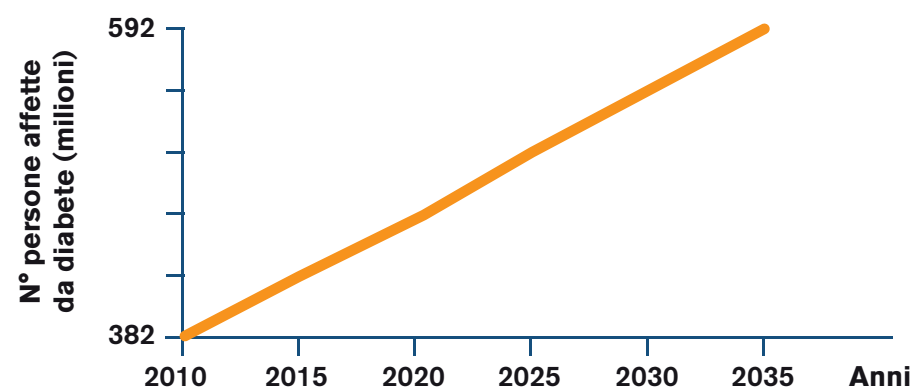
ÆSCULAPIUS
FARMACEUTICI

Ricerca • Produzione • Controllo

DIABETE E ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI^(1,2)

Diabete mellito

382 milioni di persone, l'**8,3%** di adulti, soffrono di diabete e questo numero è destinato a salire ad oltre **592 milioni** nei prossimi 25 anni.



Secondo l'OMS

- L'accresciuta prevalenza nel mondo del **diabete tipo 2** è da considerarsi una vera e propria **"epidemia"**.
- L'intervento deve essere il **più precoce possibile** (*the earlier, the better*) per evitare che la cattiva memoria metabolica aumenti il rischio di complicanze macrovascolari.

E' oggi scientificamente condivisa la teoria che la diagnosi clinica di diabete sia preceduta da una fase asintomatica di malattia di durata variabile di diversi anni, e caratterizzata da alterazioni lievi della glicemia, da insulino-resistenza e da precoce decremento della capacità secretoria insulare.

Durante questi anni, l'iperglicemia esercita effetti deleteri a livello dei tessuti bersaglio, così che alla diagnosi clinica sono spesso già presenti le complicanze della malattia.

Questa fase è caratterizzata da:

- **IPERGLICEMIA POSTPRANDIALE**
- **IFG (impaired fasting glucose):** aumento della glicemia a digiuno
- **IGT (impaired glucose tolerance):** ridotta tolleranza al glucosio

Per i soggetti affetti da **ridotta tolleranza** ai carboidrati è raccomandata una **radicale modifica dello stile di vita**:

Perdere peso mediante l'attività fisica e **modificare le abitudini alimentari**, riducendo l'apporto di grassi e aumentando l'apporto di fibre



TUTTAVIA LA MODIFICA DELLO STILE DI VITA NON SEMPRE è SUFFICIENTE PER RIDURRE IL CRESCENTE RISCHIO DI DIABETE MELLITO E SPESSO RISULTA ESTREMAMENTE DIFFICILE DA ATTUARE

Nei soggetti con rischio molto elevato di sviluppare diabete mellito di tipo 2 (quelli con una storia di diabete gestazionale, obesità severa e rapida progressione dell'iperglicemia) un trattamento farmacologico (metformina, acarbiosio, glitazoni) può essere considerato in aggiunta all'intervento sullo stile di vita...la prevenzione non è fra le indicazioni ministeriali per l'uso di tali farmaci (off-label).

(Livello della Prova I, Forza della raccomandazione B)

«E' ragionevole ipotizzare che gli interventi proposti siano efficaci anche in altre categorie a rischio di diabete (ad es. soggetti con IFG, obesità, familiarità per il diabete, etc.)»

«Per quanto riguarda i carboidrati, la maggioranza degli studi epidemiologici osservazionali suggerisce che una dieta ricca in fibre e in alimenti a basso indice glicemico è protettiva nei confronti del rischio di diabete di tipo 2»

Tratto da:
Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014 AMD-SID

Tratto da:
Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014 AMD-SID.
Nu . Me . Nutrition and Metabolism. 7th International Mediterranean Meeting Riccione 26-28 marzo 2015.

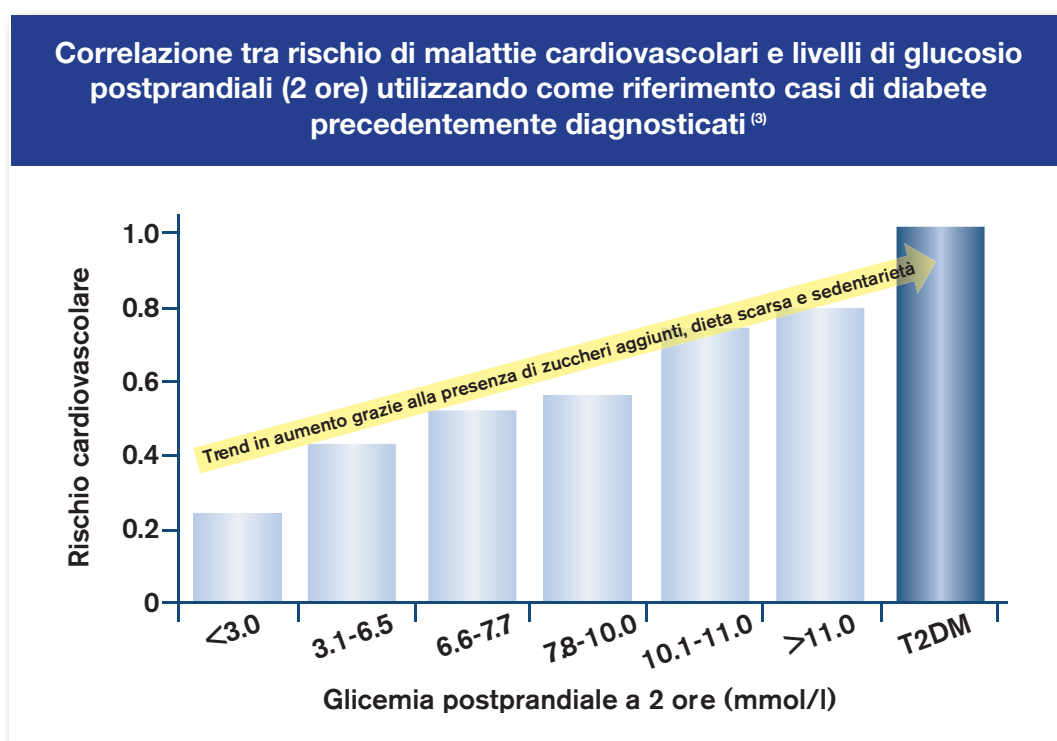
IMPATTO DELLA GLICEMIA POSTPRANDIALE

Elevati picchi glicemici postprandiali sono associati allo sviluppo del diabete e rappresentano un fattore di rischio indipendente e modificabile per le malattie cardiovascolari.

Inoltre i picchi postprandiali sono correlati all'aumento dell'insulina e predispongono a una ridotta sensibilità all'insulina stessa.

Velocità di assorbimento

La velocità con cui gli zuccheri vengono assorbiti a livello intestinale mediante la degradazione enzimatica, **influisce sull'innalzamento della glicemia postprandiale e sui livelli di insulinemia** e nel lungo termine sul **rischio cardiovascolare**.



DALLE LINEE GUIDA PER LA GESTIONE DELLA GLICEMIA POSTPRANDIALE

L'iperglicemia postprandiale inizia prima del diabete di tipo 2⁽⁴⁾

Lo sviluppo del diabete è caratterizzato da un progressivo declino nell'azione biologica dell'insulina e dall'inesorabile deterioramento della funzionalità delle cellule beta e quindi, della secrezione di insulina.

Queste anomalie metaboliche compaiono prima della manifestazione clinica del diabete sotto forma di incrementi di glucosio **plasmatico postprandiale**.

L'iperglicemia postprandiale è comune nel diabete e può verificarsi anche quando il controllo metabolico complessivo appare adeguato in base alla valutazione dell'HbA1c.

La riduzione della glicemia postprandiale è associata ad una riduzione della HbA1c quasi doppia rispetto a quella indotta dalla riduzione della glicemia a digiuno.

L'azione sul glucosio plasmatico postprandiale non è associata ad un aumento del rischio di ipoglicemia, mentre quest'ultimo può aumentare con l'azione sulla glicemia a digiuno.

Le diete a basso indice glicemico portano un beneficio nel controllo della glicemia postprandiale.



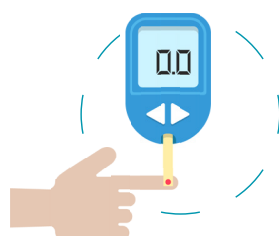
L'USO DELL'IG (INDICE GLICEMICO) PUÒ FORNIRE UN ULTERIORE BENEFICIO PER IL CONTROLLO DEL DIABETE E DELLE CONDIZIONI CHE NEGLI ANNI LO PRECEDONO, AL DI LÀ DI QUELLO DEL CONTEGGIO DEI CARBOIDRATI



IL NUOVO ALLEATO PER UN EFFICACE E FISIOLOGICO CONTROLLO GLICEMICO

INDICE GLICEMICO E PICCHI GLICEMICI

L'**indice glicemico** dei cibi è indicativo di quanto i carboidrati in esso contenuti siano in grado di mediare l'**innalzamento della glicemia** e quindi **dell'insulinemia**, dopo il loro consumo.



Risulta quindi molto importante cercare di controllare le oscillazioni eccessive nella glicemia soprattutto mediante le scelte dietetiche.

TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE

CARBOIDRATI

I vegetali, i legumi, la frutta e i cereali integrali devono far parte della dieta dei pazienti con diabete di tipo 1 e 2.

Quando l'apporto dei carboidrati è al limite superiore delle raccomandazioni, è particolarmente importante consigliare cibi ricchi di fibre e con basso indice glicemico. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)



INDICE GLICEMICO

L'indice glicemico deve essere considerato nella scelta degli alimenti. Una dieta a basso indice glicemico può infatti determinare un miglioramento del controllo glicemico, riducendo anche il rischio di ipoglicemia. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

*«E' ben documentato che la terapia nutrizionale può migliorare il controllo glicemico ...» e che le **riduzioni dell'HbA1c segnalate sono simili o maggiori di quelle ottenute con gli attuali trattamenti farmacologici per il diabete.**»*

«Nel giugno 2013 un summit internazionale ha chiarito i benefici e l'impiego dell'indice glicemico, del carico glicemico e della relativa risposta glicemica. Dai maggiori ricercatori e clinici mondiali è stato redatto il primo documento di consenso che fornisce risposte condivise su un tema finora controverso.»

Gli esperti si sono trovati d'accordo nel ribadire che la qualità dei carboidrati (misurata dall'indice glicemico (o IG) conta e che i carboidrati presenti nei diversi cibi condizionano in modo diverso la glicemia postprandiale con importanti ripercussioni sulla salute.⁽⁵⁾



LA SCELTA DI CIBI A BASSO INDICE GLICEMICO E L'UTILIZZO DI PRESIDI CHE DETERMININO L'ABBASSAMENTO DELL'INDICE GLICEMICO E DEL CARICO GLICEMICO DEI PASTI PERMETTE DI EVITARE INNALZAMENTI FREQUENTI DEI LIVELLI DI GLUCOSIO EMATICI



IL NUOVO ALLEATO PER UN EFFICACE E FISIOLOGICO CONTROLLO GLICEMICO

Gdue contiene polifenoli standardizzati (min 20%) estratti da due alghe brune (*Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*) con metodologie che non prevedono l'utilizzo di solventi chimici, pesticidi e conservanti.

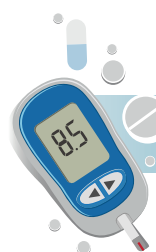
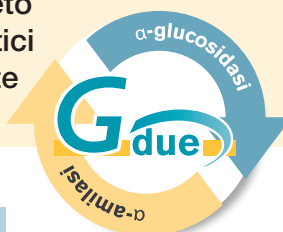


ALLEATO NELL'ALIMENTAZIONE

MECCANISMO D'AZIONE INNOVATIVO SU DUE FRONTI

Questi polifenoli hanno una potente azione di inibizione verso gli enzimi alfa-glucosidasi e alfa amilasi, andando quindi ad agire sia sugli zuccheri semplici che sugli amidi prolungando nel tempo l'assorbimento dei carboidrati.

Gdue risulta quindi più completo rispetto ad altri inibitori enzimatici utilizzati nella terapia del diabete e nella sua prevenzione.



ALLEATO NELLA TERAPIA

SENZA EFFETTI COLLATERALI

La potente azione inibitoria si esprime con un meccanismo non competitivo (anche qui differentemente da altri inibitori utilizzati) che determina un rallentamento dell'assorbimento dei carboidrati ingeriti. Non lasciando carboidrati indigeriti, che giungendo nel colon fermentano, evita i conosciuti effetti collaterali di altri inibitori enzimatici. Come tutti gli inibitori dell'alfa-glucosidasi non determina il rischio di ipoglicemia.

AZIONE NON SISTEMICA

I polifenoli contenuti sono caratterizzati da notevole ingombro sterico, in conseguenza agiscono a livello duodenale e non sistemico.

L'apporto del **CROMO PICOLINATO** che contribuisce a **regolarizzare i livelli glicemici e a potenziare l'azione dell'insulina**, determina un'ulteriore sinergia di azione favorevole.

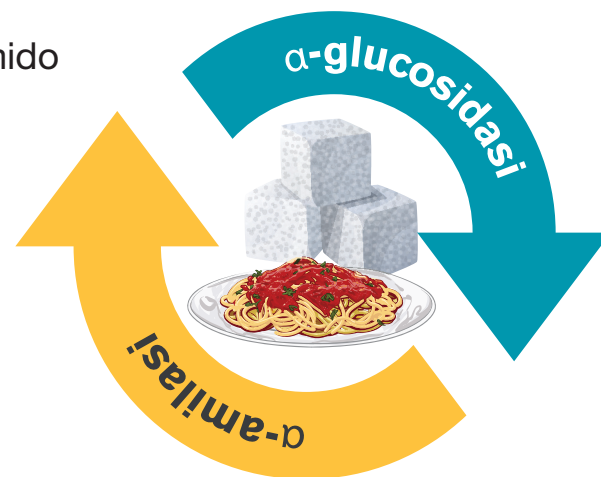
E' risaputo che il Cromo:

- Regolarizza i livelli glicemici e potenzia l'azione dell'insulina
- Controlla i livelli ematici di grassi e contribuisce a riequilibrare il profilo lipidico
- Favorisce l'azione anabolica dell'insulina
- Riduce il senso di fame

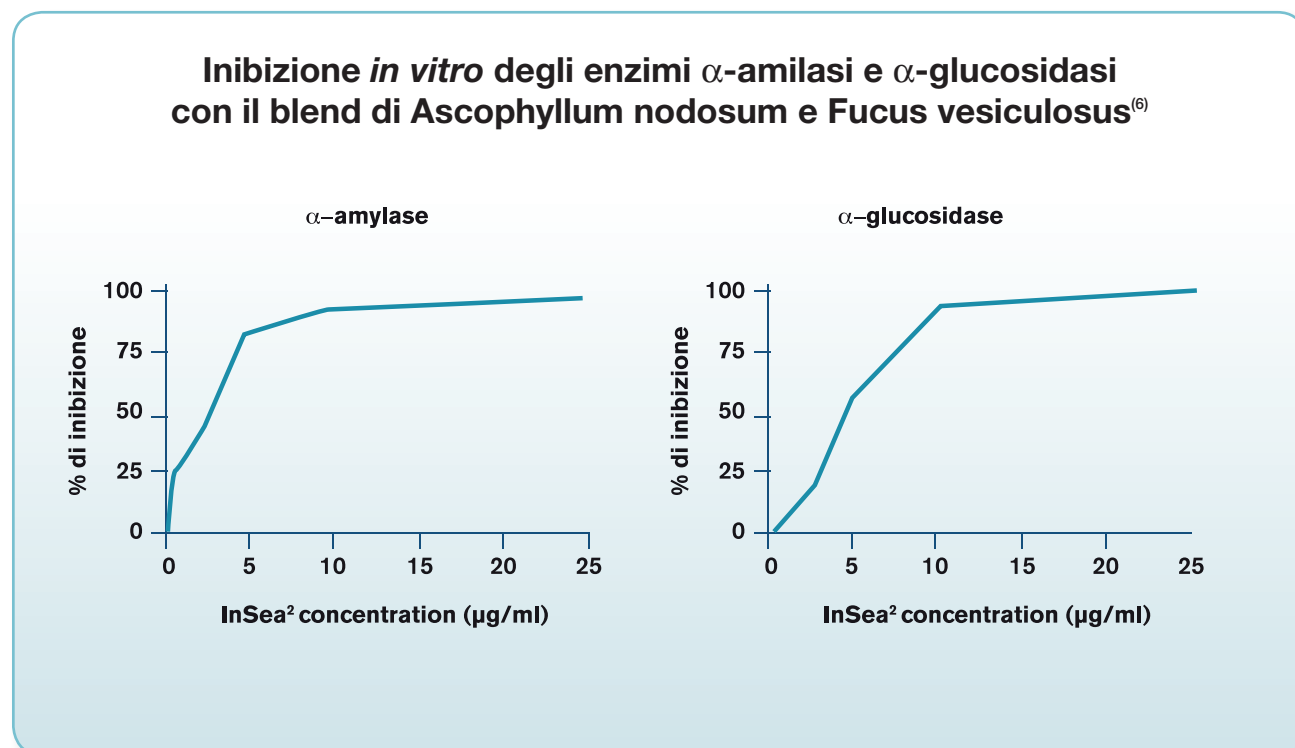
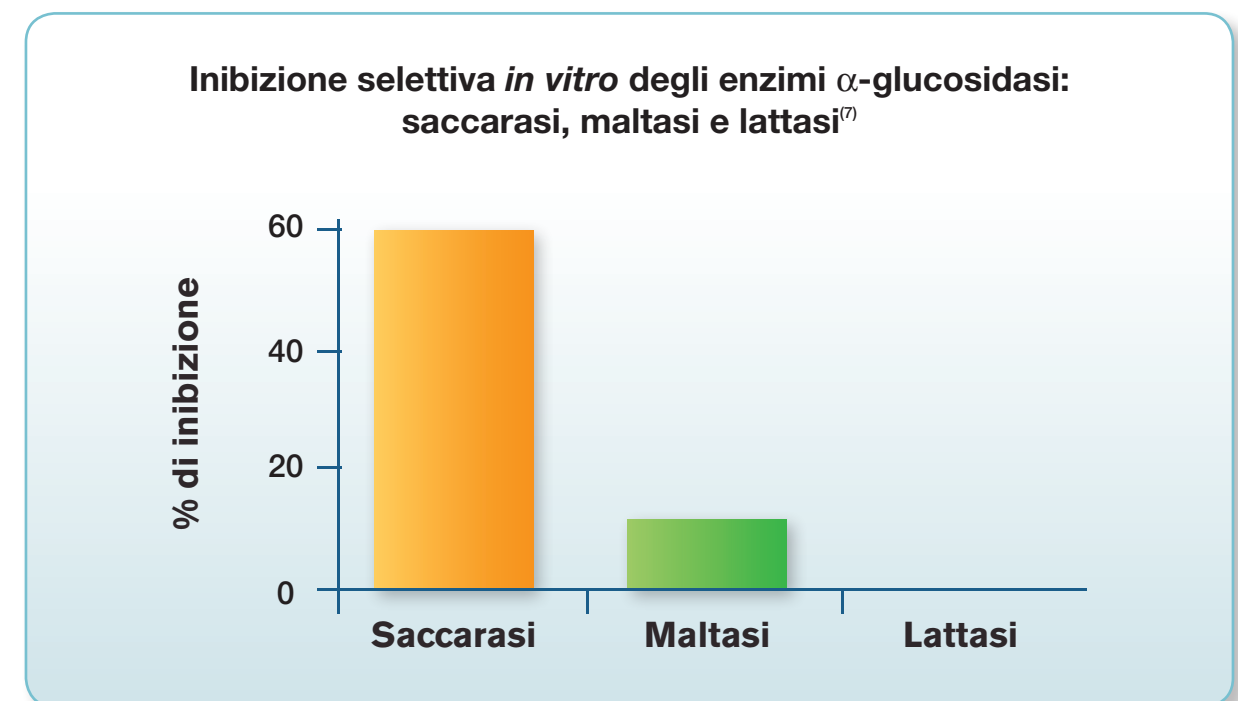


Gdue è il primo e unico prodotto con un duplice meccanismo di inibizione su due classi di enzimi che degradano amidi e zuccheri:

- Le α -amilasi, adibite alla degradazione dell'amido
- Le α -glucosidasi (in particolare la saccarasi) adibite alla degradazione dei digliceridi come saccarosio, maltosio e lattosio nei componenti principali



Gdue ha una forte attività inibitoria sulle saccarasi che sono fisiologicamente rilevanti per l'assorbimento del saccarosio, uno degli zuccheri più presenti nell'alimentazione.



- ➔ Si lega al complesso enzima-substrato e impedisce il rilascio dei prodotti finali della reazione
- ➔ L'efficacia dell'inibizione non-competitiva di Gdue non è influenzata dalla concentrazione di substrato
- ➔ La velocità della reazione viene ridotta in modo concentrazione-indipendente



(con InSea²® blend di *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*)

INIBIZIONE ENZIMATICA⁽⁸⁾

Nella terapia del diabete e nella sua prevenzione è talvolta previsto l'uso di **acarbosio** da solo e in associazione alla terapia di prima linea (metformina). L'acarbosio inibisce le α -glucosidasi intestinali, ma può dare **eventi avversi intestinali** che riducono l'aderenza al trattamento dovuti al suo meccanismo d'azione competitivo. **In uno studio *in vitro* è stata confrontata l'efficacia inibitoria verso le α -glucosidasi e le α -amilasi del blend rispetto ad acarbosio e ad altri estratti naturali presenti in commercio.**

Attività inibitoria di vari estratti vegetali verso la α -amilasi salivare umana

Estratto	Inibizione (n=3)	
	IC50 (μ g/ml)	IU/g
InSea²	1,0 \pm 0,0	2,5 x 10⁵
Estratto di semi di grano	3,8 \pm 0,2	6,6 x 10 ⁴
Acarbosio	5,5 \pm 0,2	4,5 x 10⁴
IdAlg TM	12,8 \pm 1,8	2,0 x 10 ⁴
MealShape TM	25,9 \pm 1,4	9,0 x 10 ³
Salaretin TM	197 \pm 25	1,3 x 10 ³
GCA [®]	4725 \pm 720	5,3 x 10
Phase2 TM	a	a
Morucel TM	b	b

Gdue ha un'efficacia inibitoria sulla α -amilasi salivare umana superiore agli altri composti e quasi 5,5 volte superiore rispetto all'acarbosio

a inibizione inferiore del 50% al tasso massimo di solubilizzazione
b nessuna inibizione al tasso massimo di solubilizzazione

Attività inibitoria di vari estratti vegetali verso la α -amilasi pancreatica suina

Estratto	Inibizione (n=3)	
	IC50 (μ g/ml)	IU/g
InSea²	3,1 \pm 0,5	8,1 x 10⁴
Acarbosio	8,3 \pm 0,8	3,0 x 10⁴
IdAlg TM	11,5 \pm 1,1	2,3 x 10 ⁴
MealShape TM	29,9 \pm 1,7	8,4 x 10 ³
Salaretin TM	602 \pm 62	4,2 x 10 ²
GCA [®]	9800 \pm 180	2,6 x 10
Wheat seed extract	>50	<5,0 x 10 ³
Morucel TM	a	a
Phase2 TM	b	b

Gdue supera tutti gli estratti di 3,5 volte e Acarbosio di 2,7

a nessuna inibizione al tasso massimo di solubilizzazione

Attività inibitoria di vari estratti vegetali verso la α -glucosidasi

Estratto	Inibizione (n=3)	
	IC50 (μ g/ml)	IU/g
InSea²	0,22 \pm 0,01	5,7 x 10⁴
IdAlg TM	1,15 \pm 0,13	1,1 x 10 ⁴
MealShape TM	1,51 \pm 0,04	8,3 x 10 ³
Salaretin TM	5,5 \pm 0,09	2,3 x 10 ³
Morucel TM	21,3 \pm 0,9	5,9 x 10 ²
Acarbosio	259 \pm 2,5	4,8 x 10
Phase2 TM	>100	
GCA [®]	>100	

Gdue possiede la più alta attività inibitoria tra tutti gli estratti testati



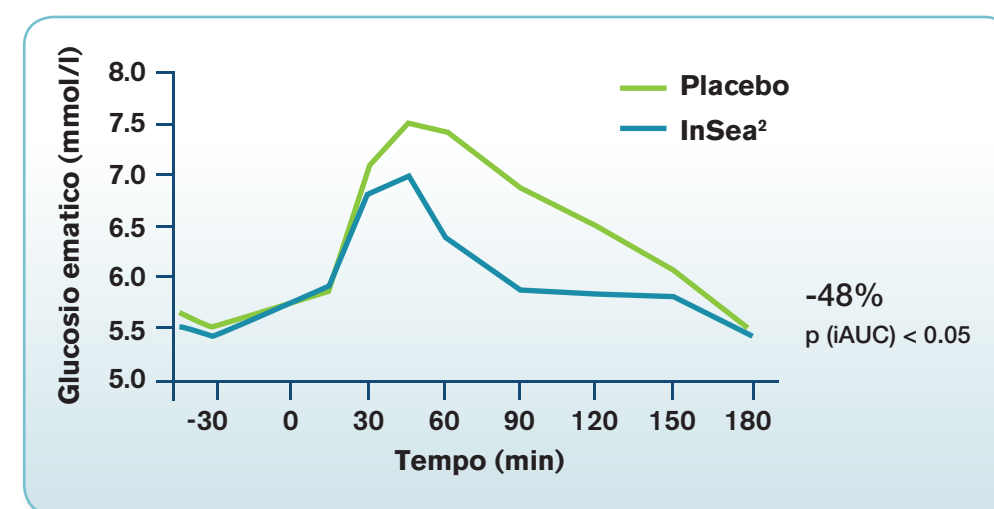
(con InSea²® blend di *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*)

STUDI IN VIVO

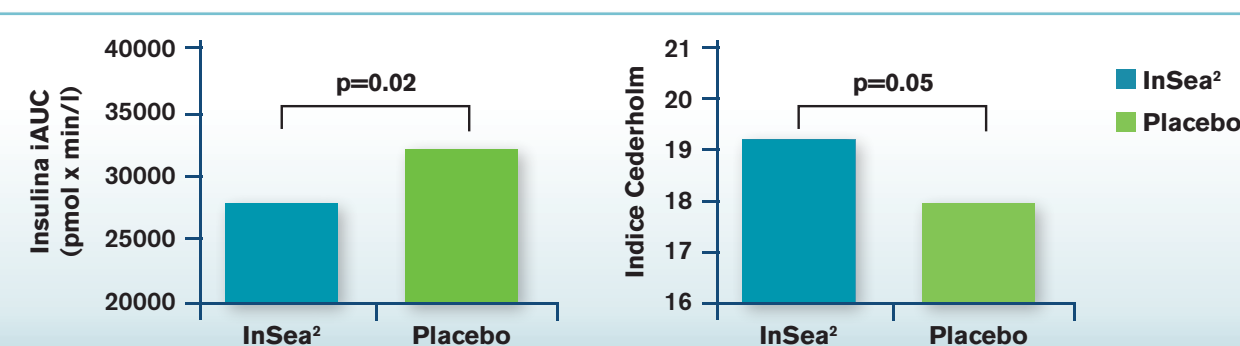
Studio ICAST (InSea² Carbohydrate ASSimilation Trial)⁽⁹⁾

Studio randomizzato, cross-over in doppio cieco su volontari sani, che hanno assunto 500 mg di InSea², o placebo, 30 minuti prima di un pasto a base di pane bianco. Sono stati misurati i livelli di glicemia e l'insulinemia durante le 3 ore successive.

Effetto di una singola somministrazione orale del blend sui livelli di glucosio



Effetto di una singola somministrazione orale del blend sui livelli di insulina e sull'indice Cederholm della sensibilità all'insulina dopo 3 ore



Una singola somministrazione di InSea² ha ridotto la glicemia postprandiale del 48,3% (p=0,05), ha ridotto iAUC dell'insulina del 12,1% e ha portato ad un aumento dell'indice Cederholm del 7,9%.



(con InSea²® blend di *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*)

STUDI IN VIVO

Studio ISMAN (InSea² Starch Management)⁽¹⁰⁾

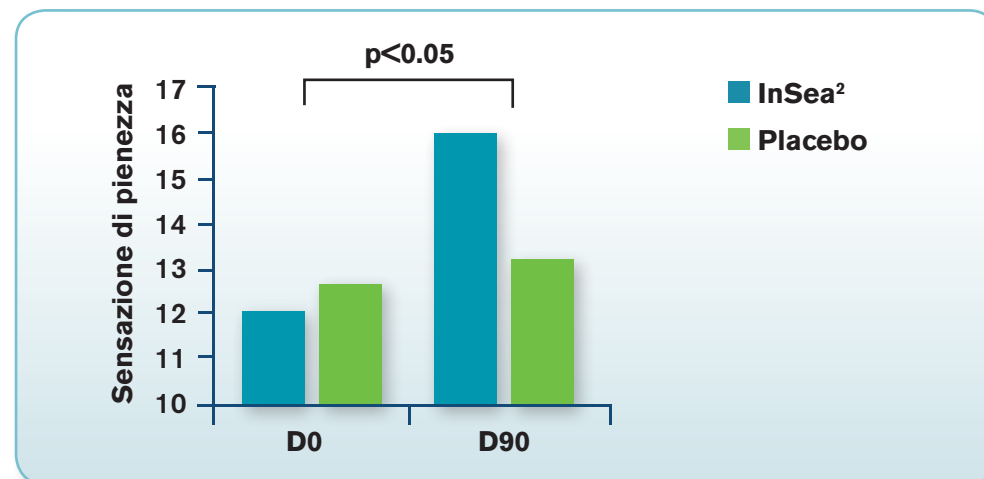
Studio randomizzato, cross-over in doppio cieco, controllato su placebo.

Volontari sani che hanno perso peso sono stati seguiti per più di 3 mesi per il mantenimento del peso con o senza l'uso di una formulazione contenente 500 mg del blend InSea² assunto 30 minuti prima dei due pasti principali.

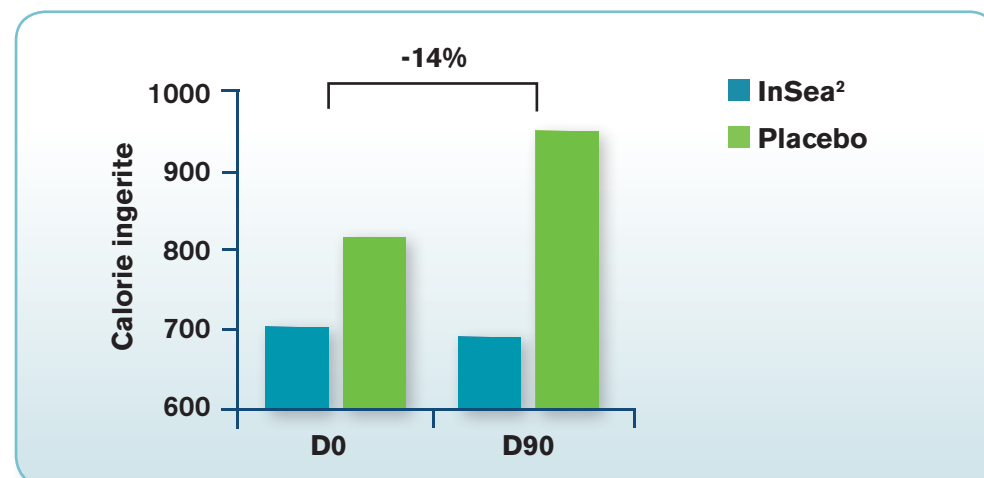
E' stata misurata la glicemia a digiuno, la sensazione di appetito mediante una scala analogica visiva.

E' stato offerto un pasto «all you can eat» per valutare il raggiungimento della sazietà e le quantità di calorie ingerite.

Effetto sulla sensazione di pienezza dopo l'ingestione di un pasto standard



Effetto sulla quantità di calorie ingerite durante un pasto «all you can eat»



(con InSea²® blend di *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*)

RISULTATI

L'assunzione per 3 mesi dell'integratore contenente InSea² ha portato a:

- **Aumento della sensazione di pienezza** dopo una colazione standard
- **Inferiore apporto calorico** al pasto «all you can eat» sia al primo giorno di trattamento sia alla fine del periodo di 3 mesi, rispetto a placebo
- **Ridotta glicemia a digiuno** nel gruppo trattato che ha quasi raggiunto la significatività statistica ($p=0,11$) a dimostrare che la riduzione dei livelli di glicemia postprandiale ha un effetto sulla secrezione insulinica e sulla sensibilità all'insulina
- **Mantenimento significativo del calo ponderale** nei soggetti trattati, obiettivo che non è stato raggiunto nel gruppo con placebo

Il blend InSea² in aggiunta alla dieta può generare effetti di sazietà in soggetti sovrappeso nella fase di rebound, contribuendo al mantenimento del peso corporeo ideale

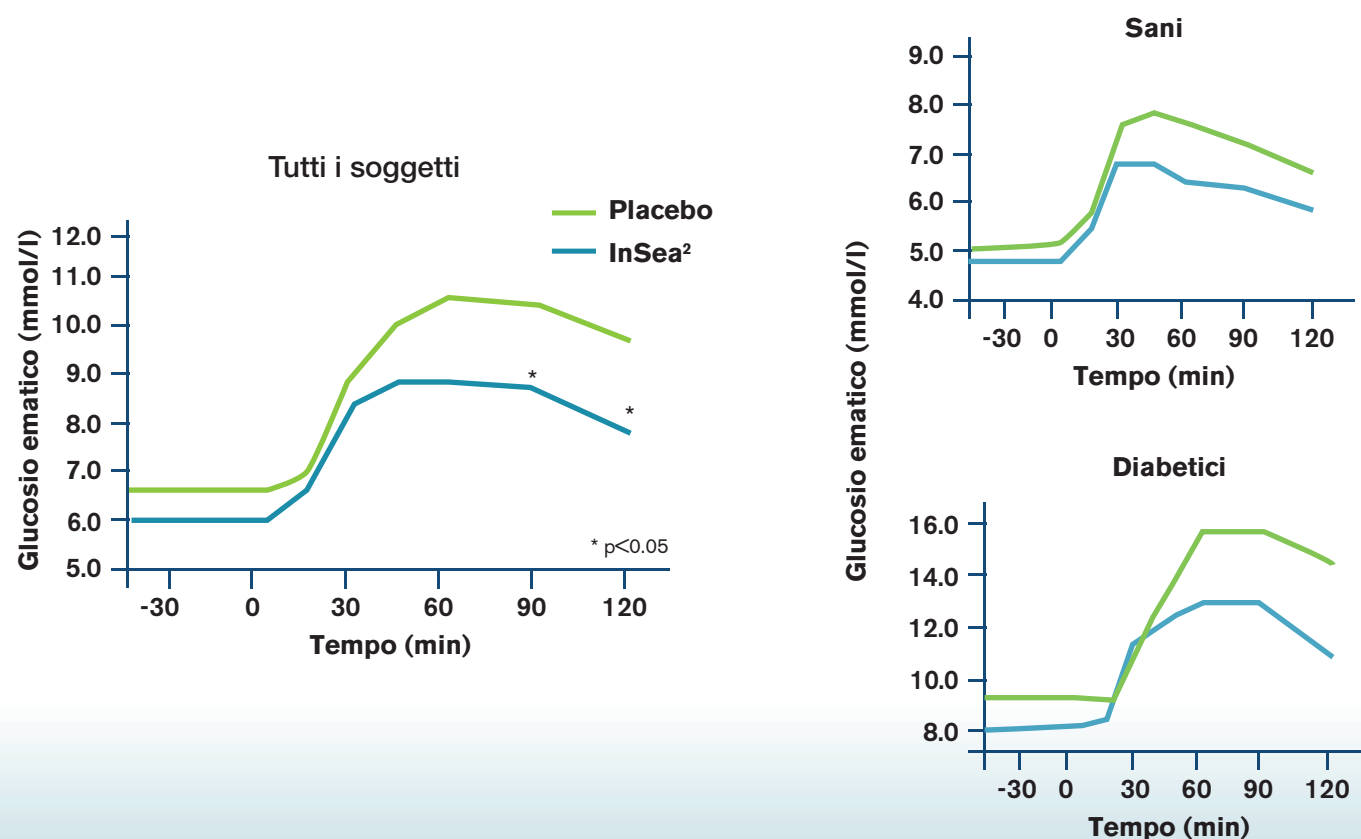


(con InSea²® blend di *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*)

STUDI IN VIVO

Studio pilota⁽¹⁾

Studio, cross-over in doppio cieco, controllato su placebo, volto a validare l'efficacia del blend InSea² in soggetti sani e diabetici in una popolazione asiatica 3 pazienti sani e 2 diabetici sono stati reclutati a ricevere, dopo un digiuno di almeno 8 ore, 500 mg di InSea² 45 minuti prima di un pasto a base di pane bianco e acqua. E' stata misurata la glicemia capillare nelle successive 3 ore.



Il blend InSea² ha ridotto significativamente la iAUC di glucosio ematico del 28% in tutti i soggetti e del 24 e 33% nei sottogruppi sani e diabetici rispettivamente



(con InSea²® blend di *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*)

PROFILO DI SICUREZZA

Gdue è composto da due alghe commestibili che vivono nell'oceano Nord Atlantico: *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*.



La sicurezza del blend è stata valutata nell'animale con dosaggi pari a 100 volte la dose giornaliera raccomandata per 30 giorni consecutivi.

Il blend è risultato ben tollerato e non sono state rilevate situazioni patologiche significative

4 studi nell'uomo hanno permesso la valutazione clinica di circa 100 soggetti e hanno evidenziato un'ottima tollerabilità in volontari sani, obesi e diabetici ad una dose giornaliera fino a 1000 mg per una durata di 90 giorni.

NO OGM

NO PESTICIDI



IL NUOVO ALLEATO PER UN EFFICACE E FISIOLOGICO CONTROLLO GLICEMICO

ALLEATO NELL'ALIMENTAZIONE

- Riduce l'indice glicemico dei cibi ingeriti
- Riduce i picchi glicemici postprandiali
- Riduce la risposta insulinica conseguente
- Aumenta il senso di sazietà

ALLEATO NELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

- Sostegno «a monte» della terapia ipoglicemizzante
- Non induce ipoglicemia
- Non ha gli effetti collaterali tipici di altri inibitori dell'alfa-glucosidasi (Acarbosio)

ALLEATO NELL'ATTIVITA' FISICA

- Prolungando l'assorbimento dei carboidrati predispone ad una costanza di apporto degli stessi determinando una disponibilità energetica prolungata
- Non apportando ipoglicemia non determina senso di affaticamento e predispone ad una migliore e più intensa attività fisica

Ed inoltre:

- Contribuisce a sostenere livelli fisiologici di glucosio nel sangue
- Aiuta a mantenere il peso corporeo ideale in soggetti sovrappeso
- Vanta un meccanismo d'azione duplice e innovativo di inibizione sugli enzimi che degradano i carboidrati rallentandone l'assorbimento
- È naturale al 100% e funziona a bassi dosaggi senza effetti collaterali



- L'unico con un duplice meccanismo d'azione inibitorio
- Valida integrazione della terapia del diabete
- Aiuto nella prevenzione degli eventi cardiovascolari e del diabete nei soggetti a rischio
- Integratore privo di effetti collaterali
- Contribuisce a ridurre l'indice glicemico dei cibi ingeriti
- Non induce ipoglicemia

Bibliografia:

1. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014 AMD-SID
2. Nu. Me. Nutrition and Meabolism. 7th International Mediterranean Meeting Riccione 26-28 marzo 2015
3. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group.. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care. 2003 Mar; 26(3): 688-96
4. Linee Guida per la gestione della Glicemia Postprandiale. International Diabetes Federation 2008
5. Augustin et al : Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). Nutrition, Metabolism & Cardiovascular diseases 2015; xx:1-21. In press, available on line.
6. Roy MC, Anguenot R, Fillion C, Beaulieu M, Bérubé J, Richard D. Effect of commercially-available algal phlorotannins extract on digestive enzymes and carbohydrate absorption in vivo. Food Res Intl. 2011 Nov; 44(9):3026-9
7. Internal report by innoVactiv inc.
8. Method validation and standardization in measuring inhibition of α -amilase by natural extracts. Technical note by innoVactiv Inc.
9. Paradis ME, Couture P, Lamarche B. A randomized crossover placebo-controlled trial investigating the effect of brown seaweed (*Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus*) on postchallenge plasma glucose and insulin levels in men and women. App Phys Nutr Met. 2011 Dec 36: (6) 913-919
10. Tremblay et al. Effects of Gly-Sea-Max on glycemia and the control of food intake. Centre de recherche de l'Institute Universitaire de Cardiologie et Pneumologie de Quebec, Hospital Laval - Canada -
11. Customer tests: Validation of starch-blocking action of InSea²™ in Asian Population. Technical note by innoVactiv inc.