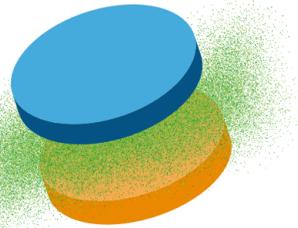


Problematiche legate all'aumento degli AGEs



1. Malattie Cardiovascolari

L'accumulo di AGEs può incidere sulla funzione cardiovascolare e può aumentare il rischio d'infarto. Le glicotossine riducono l'uptake delle lipoproteine a bassa densità LDL da parte dei recettori cellulari determinandone un aumento in circolo. È stato dimostrato che le LDL glicosilate si legano con più facilità alle cellule endoteliali, favorendo la formazione di placche aterosclerotiche e quindi l'aumento del rischio di formazione di eventi trombotici ed ictus.

2. Diabete e complicanze

L'aumento della glicemia comporta un incremento dei processi di glicazione tanto che l'emoglobina glicata è in tal senso il prodotto più conosciuto come indicatore di livelli elevati di glicemia protratti nel tempo. La glicazione si verifica soprattutto nei tessuti insulinici indipendenti come i globuli rossi, il tessuto nervoso periferico, gli occhi, i reni e le cellule endoteliali in genere. Di conseguenza le glicotossine, nei diabetici, sono determinanti per lo sviluppo della retinopatia, nefropatia, neuropatia, insufficienza renale, malattie cardiovascolari, ritardo di guarigione delle ferite, piede diabetico.

3. Insufficienza renale

Pazienti con insufficienza renale hanno maggior difficoltà ad eliminare gli AGEs; di conseguenza, si ha un peggioramento del quadro clinico. La presenza delle glicotossine è inversamente proporzionale alla funzionalità renale. Queste due condizioni creano un circolo vizioso in quanto l'accumulo di AGEs peggiora la funzionalità renale e nel contempo una funzionalità renale ridotta ne ostacola l'escrezione favorendone l'accumulo.

4. Disturbi cognitivi

Elevati livelli di AGEs nel tessuto cerebrale promuovono processi infiammatori e ossidativi; questi, a loro volta, sono ritenuti in grado di causare un deterioramento cognitivo attraverso effetti patologici svolti a livello dei neurocircuiti. Esiste dunque uno stretto rapporto che lega gli AGEs alla neuroinfiammazione e quindi alla disfunzione cognitiva.

5. Osteoporosi

Studi scientifici hanno dimostrato che i prodotti finali della glicazione avanzata sono implicati nella perdita del tessuto osseo. Livelli elevati di AGEs riducono infatti il numero degli osteoblasti nel tessuto osseo.

6. Sindrome dell'ovaio policistico

È stata documentata una correlazione negativa tra le glicotossine e il rapporto glucosio/insulina. Sulla base di tali osservazioni, si è visto che donne con la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) presentano elevati livelli di AGEs nel sangue, pertanto sono sottoposte ad un maggiore rischio di malattie cardiovascolari e aterosclerosi.

7. Sarcopenia

Gli AGEs, aumentando lo stress ossidativo e l'infiammazione, favoriscono la precoce insorgenza della sarcopenia, ovvero la perdita di massa muscolare, uno dei fattori che incide di più sulla debolezza dell'anziano. Di conseguenza, insieme a fattori ormonali, problemi di vascolarizzazione e inattività, la glicazione contribuisce a determinare il decadimento.

8. Invecchiamento della pelle e alterazione del collagene

Il collagene è la proteina maggiormente rappresentata nell'organismo umano, ne consegue che è quello più sottoposto a rischio glicazione. Una volta glicato, il collagene assume maggiore rigidità e ridotta flessibilità agli stimoli meccanici, ostacolando, oltre al suo turnover, anche il rimodellamento cutaneo. In soggetti sani la glicazione della cute avviene in modo proporzionato all'avanzare dell'età; la formazione di collagene glicato inizia intorno ai 20 anni e si accumula con tasso annuo del 3.7% raggiungendo una quota tra il 30-50% a 80 anni. Elevati livelli di AGEs accelerano dunque il processo di invecchiamento della pelle, ne alterano l'elasticità e il tono determinando la formazione di rughe.

9. Problemi oculari

Oltre alla retinopatia diabetica, anche altre alterazioni oculari, soprattutto legate all'età, come la cataratta e la degenerazione maculare, sono strettamente dipendenti dagli AGEs e dal loro legame con gli specifici recettori presenti sulla retina.

10. Lipodistrofia

La glicazione nel tessuto adiposo favorisce l'insorgenza della lipodistrofia (alterazione degli adipociti). Ciò comporta una maggiore permeabilità dell'ambiente extracellulare con aumento di processi infiammatori, un incremento dell'insulino-resistenza, favorisce l'accumulo di grasso in organi e tessuti del corpo come fegato e muscoli e l'aumento della circolazione di acidi grassi liberi.

GLICASIN

20 bustine da 3,5 g
INTEGRATORE ALIMENTARE

Patologie metaboliche cronic-degenerative come diabete, sindrome metabolica, obesità.

Patologie riconducibili direttamente ed indirettamente alla presenza di "glicotossine", con conseguente invecchiamento cellulare precoce:

- **malattie cardiovascolari**
- **patologie del connettivo**
- **riduzione della massa e della forza muscolare (sarcopenia)**
- **osteoporosi**
- **neuropatie**
- **insufficienza renale**
- **sindrome dell'ovaio policistico PCOS**
- **degenerazione del cristallino**
- **disturbi cognitivi**
- **lipodistrofia**
- **aging cutaneo**

Posologia: una bustina al giorno o secondo prescrizione medica

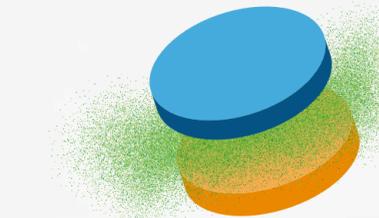


 Officine Naturali srl
Variante esterna, snc
86091 Bagnoli del Trigno (IS)

 Biogroup srl S.p.A. Società Benefit
Variante esterna, snc
86091 Bagnoli del Trigno (Is)
Tel. +39 0874 870014
Fax +39 0874 1865244
www.biogroup.it
info@biogroup.it

Cod. Paraf.: A942960725
Registrazione Ministero della Salute: cod. 115752

GLICASIN



L'antiglicazione



Glicazione e formazione degli AGEs

La glicazione è un processo biochimico che consiste nell'unione tra un carboidrato e una proteina; ciò porta alla formazione di una proteina glicosilata, alterata sia nella sua struttura che nella sua funzione.

Quando il carboidrato si fissa sulla proteina, la "caramellizza" fino ad irrigidirla, portando alla formazione di composti detti glicotossine o AGEs (Advanced Glycation End Products) che l'organismo non è in grado di eliminare.

Gli AGEs possono formarsi sia per via esogena che endogena.

Un ruolo importante per ridurre la tossicità degli AGEs è svolto dai sistemi di detossificazione dell'organismo e dalla capacità di escrezione urinaria. L'accumulo degli AGEs nei tessuti produce stati infiammatori, aumento dello stress ossidativo, alterazioni delle strutture e delle funzioni delle proteine cellulari.

Gli AGEs si formano tramite una serie di reazioni chimiche non enzimatiche a catena (reazione di Maillard), suddivise in tre fasi.

Nella prima i carboidrati si legano alle proteine

e formano dei composti detti basi di Schiff. Questa prima fase dipende dalla glicemia ed è reversibile se essa si riduce; se invece aumenta, inizia la seconda fase, dove le basi di Schiff vengono trasformate in composti più stabili, chiamati prodotti di Amadori, di cui un esempio è l'emoglobina glicata. Questi ultimi, nella terza fase, si accumulano e subiscono ulteriori trasformazioni (ossidazioni, riduzioni, idratazioni) formando gli AGEs: prodotti di glicazione avanzata irreversibili. Oltre alla reazione di Maillard, gli AGEs si formano per autoossidazione del glucosio, ossidazione dei lipidi e tramite la via dei polioli; in quest'ultima, il glucosio è convertito prima in sorbitolo, grazie all'azione dell'enzima aldoso-reduttasi, e poi in fruttosio.



Effetti Biologici

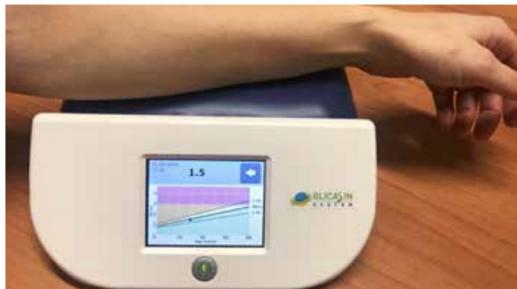
Gli AGEs, oltre a causare un'alterazione morfo-funzionale delle proteine, si legano a specifici recettori cellulari detti RAGE (Receptor for Advanteced Glycation End products). Da questa interazione AGEs-recettore, tramite meccanismi di trasduzione del segnale, vengono attivati dei fattori nucleari NF- κ B che permettono la trascrizione di citochine infiammatorie quali IL6 e TNF α ; ciò comporta l'insorgenza di processi flogistici, ma anche la possibilità di eventi trombotici, nonché insulino-resistenza e angiogenesi.

L'accumulo di AGEs e l'aumento dello stress ossidativo accelerano i processi di invecchiamento e di apoptosi cellulare; le alterazioni dei tessuti sono proporzionali all'aumento della glicemia.

La presenza degli AGEs ha dunque un significato patologico, mentre, fisiologicamente, la loro concentrazione è direttamente proporzionale all'aumento dell'età.

Fonti Esterne di AGEs

La principale fonte esterna degli AGEs è rappresentata dal fumo di sigarette e da alcuni alimenti, tra questi maggiormente quelli di origine animale come carne di maiale e pollo, pesce, uova, formaggi, dolci, farine raffinate, mentre sono presenti in minor quantità nella frutta fresca, verdura, cereali integrali e altri tipi di cibi ed alimenti non raffinati.



Misurazione degli AGEs

L'apparecchio AGE READER / GLICASIN SYSTEM, tramite un meccanismo a fluorescenza, permette di misurare in modo semplice, veloce e non invasivo gli AGEs presenti nell'organismo.

La misurazione avviene semplicemente poggiando il braccio sull'apparecchio per circa 10 secondi.

Un sistema computerizzato elaborerà i dati riportandoli ad altri parametri fisiopatologici che vengono presi in considerazione e calcolerà un indice di rischio utile sia a fini preventivi che curativi.

GLICASIN

20 bustine da 3,5 g

INTEGRATORE ALIMENTARE

COMPONENTI CON VALENZA FISIOLÓGICA		
Componenti	per dose	*VNR%
Carnosina	500 mg	
Bardana, radici, E.S. tit. 2% in inulina	250 mg	
Salacia, radici, E.S. E/D 10:1	250 mg	
Melissa, foglie, E.S. tit. 10% in ac. rosmarinico	100 mg	
Vitamina B6	9,5 mg	678.5%
Vitamina B1	4,2 mg	381.8%

*VNR: Valore Nutritivo di Riferimento I valori riportati rappresentano un valore medio calcolato su un campione rappresentativo.

Indicazioni:

Patologie metaboliche cronico-degenerative come diabete, sindrome metabolica, obesità. Patologie riconducibili direttamente ed indirettamente alla presenza di "glicotossine", con conseguente invecchiamento cellulare precoce:

- malattie cardiovascolari
- patologie del connettivo
- riduzione della massa e della forza muscolare (sarcopenia)
- osteoporosi
- neuropatie
- insufficienza renale
- sindrome dell'ovaio policistico PCOS
- degenerazione del cristallino
- disturbi cognitivi
- lipodistrofia
- aging cutaneo

Proprietà:

- Inibizione della glicazione non enzimatica e della formazione di "glicotossine" con conseguente riduzione degli stati infiammatori cronici.
- Prevenzione dell'insulino-resistenza.
- Azione di eliminazione delle scorie metaboliche dell'organismo.
- Potenziamento dell'attività epatica e biliare, della diuresi e della funzionalità intestinale.
- Azione ipoglicemizzante e ipocolesterolemizzante.
- Miglioramento della risposta metabolica in soggetti obesi e diabetici con inibizione del glucosio post-prandiale e riduzione dell'assorbimento degli zuccheri.

Dose giornaliera raccomandata e modalità d'uso:

Una bustina al giorno, da far sciogliere in un bicchiere d'acqua, mescolando bene e bevendo subito.

Associazioni: Dibenorm, Dibenorm plus, Moringa unicus, Biodit Uno, Biodit Vir, Bioepat, Basemix, Linea Biodren, Linea Biophyt, Physic Level 10, Neurotrofin 1, Neurotrofin 2, Linea Monalip.

Controindicazioni, effetti collaterali e indesiderati:

Ad oggi non esistono segnalazioni in merito.

Dinamica farmacologica dei principi attivi

Carnosina

È un dipeptide composto da β -alanina e istidina, presente principalmente nel tessuto cerebrale e nel muscolo scheletrico; la sua concentrazione diminuisce con l'età. È nota soprattutto per la sua attività antiglicante. Diversi studi *in vitro* e *in vivo* hanno documentato sicurezza e tollerabilità della carnosina ed evidenziato un'efficacia paragonabile, per alcuni aspetti, a quella dell'aminoguanidina, un farmaco antiglicazione. Avendo maggiore affinità con gli zuccheri, agisce come scudo per le molecole proteiche e lipidiche, impedendone così la glicazione. Al contempo la carnosina glicata, priva di tossicità, viene facilmente eliminata dall'organismo. Questo dipeptide, infine, esplica un'azione antiossidante

simil-Vitamina E, di cui ne aumenta anche l'espressione; favorisce l'eliminazione di proteine danneggiate dalla glicazione; partecipa alla neurotrasmissione; riduce i danni cellulari indotti dalla proteina β -amiloide; stimola la maturazione di cellule immunocompetenti e aiuta la cicatrizzazione delle ferite.

Vitamina B6

Facilmente assorbita è disponibile per vari organi e tessuti, prediligendo il muscolo. La Vit. B6 ed alcuni dei suoi metaboliti sono considerati agenti antiglicanti poiché, con un meccanismo di competizione per gli zuccheri riducenti, interferiscono a diversi livelli (iniziale, intermedio e finale) del processo di glicazione.

Cofattore di un centinaio di enzimi, la Vit. B6 è coinvolta in numerosi processi biochimici e cellulari:

- metabolismo dei carboidrati, dell'omocisteina, dei grassi e delle proteine;
- sintesi di ormoni (ad es. insulina), di niacina, di acidi nucleici, delle porfirine (componenti essenziali dell'emoglobina, mioglobina, citocromi);
- regolazione ormonale e steroidea;
- detossificazione di metaboliti tossici, ecc.

Direttamente ed indirettamente, perciò, la Vit. B6 aiuta a limitare le quantità di "glicotossine" e a favorire il turnover di molecole glicate.

Vitamina B1

Conosciuta anche come tiamina, fa parte delle vitamine cosiddette idrosolubili e, in quanto tale, non si accumula nell'organismo, ma deve essere regolarmente assunta attraverso l'alimentazione. La sua carenza, frequente in alcolisti, anziani, soggetti affetti da condizioni patologiche croniche, determina affaticamento, irritabilità, perdita di appetito e di concentrazione e, se cronica, conduce ad una condizione patologica nota come beriberi. Viceversa, non si registrano problemi dovuti ad ipervitaminosi in quanto dosi eccedenti vengono eliminate per via urinaria, in tempi rapidi dall'assunzione.

In qualità di cofattore enzimatico, è utile per il metabolismo dei lipidi, dei carboidrati e delle proteine; è necessaria per la sintesi di mielina e per l'ematopoiesi. Gioca un ruolo chiave nel metabolismo del glucosio intracellulare; è stato dimostrato che inibisce gli effetti indotti da stimoli iperglicemici sulle cellule endoteliali (diminuzione dell'indice di proliferazione, tempi di migrazione ritardati) favorendo una riduzione della glicosilazione proteica intracellulare.

Melissa (Melissa officinalis L.)

Polifenoli, flavonoidi e aldeidi monoterpeniche sono i costituenti principali presenti nelle foglie di Melissa dal caratteristico odore di limone. Le aldeidi si legano ai recettori GABA ed esercitano effetti calmanti e rilassanti al contrario i polifenoli mostrano soprattutto proprietà antisettiche, antiflogistiche e coleretiche.

Un recente studio clinico ha focalizzato l'attenzione sull'effetto antiglicante della Melissa, selezionata per la sua capacità inibitoria nei confronti della pentosidina, una "glicotossina" in grado di formare una struttura reticolata con elastina e collagene. Così modificate, queste proteine alterano la loro funzione strutturale favorendo effetti degenerativi della cute e dei vasi sanguigni. Il gruppo di pazienti che ha assunto estratto di Melissa ha ottenuto,

Melissa (*Melissa officinalis* L.)



DINAMICA FARMACOLOGICA DEI PRINCIPI ATTIVI

rispetto al gruppo di controllo, un miglioramento di alcuni parametri (velocità d'impulso d'onda brachiale-caviglia, rigidità arteriosa, elasticità e colorito della pelle), correlati all'accumulo di AGEs e ad un sinergico fenomeno infiammatorio.

L'acido rosmarinico, abbondante nella frazione dei polifenoli, è considerato il principale responsabile dell'attività antiglicante, tra l'altro, come evidenziato *in vitro*, maggiore rispetto a quanto rilevato con l'aminoguanidina.

Bardana (*Arctium lappa* L.)

Ottimo drenante epato-biliare, decongestionante, diuretico, favorisce l'eliminazione delle tossine anche a livello della pelle. Gli estratti delle radici sono ricchi di inulina, acido arctico, mucillagini e polifenoli che aiutano a contrastare l'invecchiamento precoce, spesso associato ad un danno tissutale indotto dal malfunzionamento di proteine glicosilate.

Salacia (*Salacia reticulata* Wight)

L'azione ipoglicemizzante, ipolipemizzante e antiossidante, confermate da un consolidato utilizzo tradizionale, permettono di indirizzare questo fitocomplesso nella prevenzione e nel trattamento efficace di alterazioni metaboliche indotte dall'accumulo di glicotossine, frequente soprattutto in soggetti diabetici e/o obesi. Studi clinici hanno evidenziato una diminuzione del glucosio ematico, di emoglobina glicata e dei lipidi circolanti grazie alla capacità degli estratti di radice di Salacia di modulare positivamente molteplici target coinvolti nel metabolismo glucidico e lipidico (α -glucosidasi, aldoso reduttasi, lipasi pancreatica, il trasportatore del glucosio GLUT-4, il fattore di trascrizione PPAR- α).

Bibliografia essenziale

Polimeni A & Tomella C (2014) "La Glicazione e le sue implicazioni sulla salute femminile" Bollettino di Ginecologia Endocrinologica Vol 8: 15-22.

Boldyrev AA et al. (2013) "Physiology and pathophysiology of carnosine". Physiol Rev. 93(4):1803-45.

Ahmad S et al (2013) "Inhibitory effect of metformin and pyridoxamine in the formation of early, intermediate and advanced glycation end-products". PLoS One. 8(9):e72128.

Yui S et al (2017) "Beneficial effects of Lemon Balm leaf extract on *In Vitro* glycation of proteins, arterial stiffness, and skin elasticity in healthy adults". J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 63(1):59-68.

Medagama AB (2015) "Salacia reticulata (Kothala himbutu) revisited: a missed opportunity to treat diabetes and obesity?" Nutr J. 27; 14:21.

Stohs SJ & Ray S (2015). "Anti-diabetic and anti-hyperlipidemic effects and safety of Salacia reticulata and related species". Phytother Res. 29(7):986-95.