

## InSea2<sup>®</sup>

### DIMINUI EFETIVAMENTE A ABSORÇÃO DO CARBOIDRATO

Na nossa dieta nós ingerimos mais de 64kg de açúcares por ano, enquanto a Associação Americana do Coração recomenda uma ingestão de 10kg por ano. Os açúcares ficam "escondidos" em produtos supostamente saudáveis como pães integrais, iogurtes naturais, cereais matinais e alimentos processados, na forma de carboidratos e amidos. Após sua ingestão, o excesso de açúcar induz a um excesso de sua concentração no sangue e à elevação nos níveis de insulina. Esse excesso ocorre todos os dias, após cada refeição, por períodos prolongados, expondo nosso organismo a um grande estresse psicológico. Com o tempo, altos níveis de insulina acabam gerando uma resistência do organismo a esse hormônio. Aproximadamente 84 milhões de indivíduos americanos já estão em quadro de pré-diabetes.

A maioria dos açúcares são compostos de glucose, frutose ou galactose, quer sozinhos (monossacarídeos) ou ligados entre si em pequenas cadeias (sacarose, a lactose, a maltose) ou longas cadeias (maltodextrinas, amidos). Uma vez que apenas os monossacarídeos podem ser absorvidos pelos nossos intestinos, a maior parte dos açúcares que comemos precisam ser digeridos antes de entrarem na corrente sanguínea.

A  $\alpha$ -glucosidase e a  $\alpha$ -amilase são enzimas que estão ligadas à digestão dos amidos e carboidratos em monossacarídeos absorvíveis. A digestão é um processo que ocorre em dois passos: após a ingestão, os açúcares são divididos em oligossacarídeos menores pela  $\alpha$ -amilase; em seguida, a  $\alpha$ -glucosidase converte esses oligossacarídeos em monossacarídeos, que podem finalmente ser absorvidos. A inibição dessas enzimas reduz a absorção de carboidratos, contribuindo para uma melhoria do controle glicêmico.

**InSea2<sup>®</sup>** é um combinado dos polifenóis de *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*, padronizado em florotaninos, que tem a capacidade de inibir a atividade da  $\alpha$ -glucosidase e da  $\alpha$ -amilase, reduzindo a digestão e assimilação de amido e açúcar, a resposta glicêmica normal que segue uma refeição, bem como o pico de insulina associada, e ajuda a manter a sensibilidade à insulina saudável.

#### Maré pós-prandial

Durante a digestão, o fluxo sanguíneo do nosso corpo é direcionado para o aparelho digestivo, diminuindo a circulação cerebral, com conseqüente diminuição do transporte de oxigênio para essa região, diminuindo nosso estado de alerta. Além disso, o aumento da produção do suco gástrico faz com que também ocorra um aumento da liberação de bicarbonato de sódio, provocando uma alcalose metabólica chamada maré alcalina; essa situação também reduz a atividade cerebral. Outro, e não menos importante fator para o sono e cansaço pós-refeição, é o aumento da glicose circulante. Refeições ricas em carboidratos aumentam os níveis de glicose no sangue, provocando picos de glicemia, especialmente após a ingestão de carboidratos de rápida absorção. O aumento das taxas de açúcar no sangue reduz o estado de alerta do nosso cérebro, aumentando o cansaço e o sono. **InSea2<sup>®</sup>**, como um potente redutor da absorção de carboidratos, ajuda a reduzir a sonolência e o cansaço corporal logo após uma refeição, através da redução da absorção de açúcar dos alimentos.

#### Ações

- ✓ Redução dos níveis de insulina e açúcar no sangue;
- ✓ Promove o metabolismo natural e saudável da glicose;
- ✓ Reduz os efeitos da maré pós-prandial;
- ✓ Reduz o índice glicêmico dos alimentos ingeridos;
- ✓ Ajuda manter o funcionamento saudável da insulina;
- ✓ Melhora a resistência à insulina;
- ✓ Gerenciamento de peso;
- ✓ Prevenção de Diabetes Tipo II;
- ✓ Modula a digestão e absorção de amido e açúcares.

## Vantagens

- ✓ Fácil de manipular: solúvel em água e estável ao calor;
- ✓ 100% natural;
- ✓ Seguro e eficaz;
- ✓ Clinicamente testado;
- ✓ Certificado GRAS, Ecocert, Non-GMO e Orgânico.

## Recomendação de uso

De 250mg a 500mg, 30 minutos antes das principais refeições.

## Mecanismo de ação

O **InSea2<sup>®</sup>** é o primeiro bloqueador de carboidratos com ação dupla, agindo nas duas principais etapas de absorção de carboidratos presentes no organismo, o que lhe garante ainda mais sucesso em sua função desejada.

O **InSea2<sup>®</sup>** age inibindo duas enzimas: a  $\alpha$ -glucosidase e a  $\alpha$ -amilase, o que o torna superior à bloqueadores simples de amido que agem inibindo somente a  $\alpha$ -amilase.

Uma vez inibidas ambas as enzimas, não haverá degradação dos carboidratos, reduzindo a absorção em sua maioria. Portanto, os carboidratos não conseguem ser digeridos e são enviados diretamente ao intestino para sua eliminação através das fezes. Esse mecanismo apresenta uma alternativa segura para auxiliar as dietas de emagrecimento e para diabéticos que precisam diminuir a quantidade de açúcar circulante.

## Estudos de Eficácia

### 1. Estudo *in vitro*

O efeito inibitório da mistura de polifenóis que formam **InSea2<sup>®</sup>** foi medida em enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glucosidase por incubação das enzimas com um substrato quimioluminescente na presença de concentrações crescentes de **InSea2<sup>®</sup>**.

**InSea2<sup>®</sup>** foi capaz de inibir tanto a  $\alpha$ -amilase e a  $\alpha$ -glucosidases de um modo dependente da dose com uma concentração de 2,8 mcg/mL para  $\alpha$ -amilase (0,06 mcM **InSea2<sup>®</sup>**) e 5,0 mcg/mL para  $\alpha$ -glucosidase (0,09 mcM). Uma inibição quase total (96-100%) de ambas as enzimas foi obtida em concentrações sub-micromolares. Geralmente, a afinidade de um inibidor de uma enzima é dada pela  $K_i$ : quanto menor for o  $K_i$ , maior a afinidade. Para inibição da  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glucosidase, os  $K_i$  foram, respectivamente, de  $6,0 \times 10^{-8}$  M e  $7,0 \times 10^{-8}$  M, demonstrando uma afinidade muito forte.

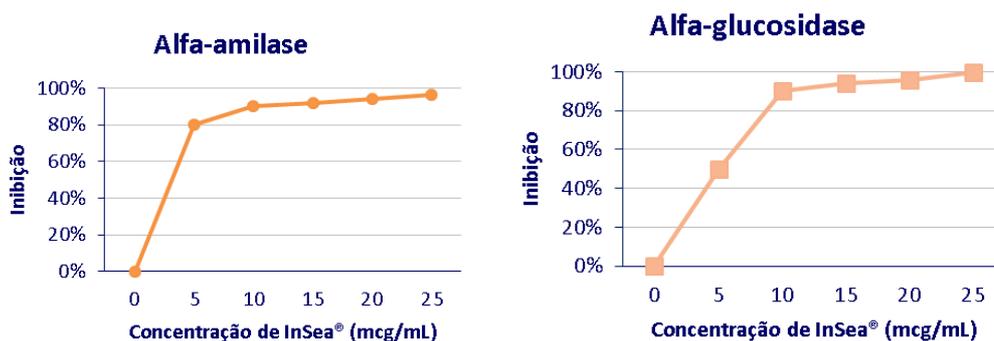
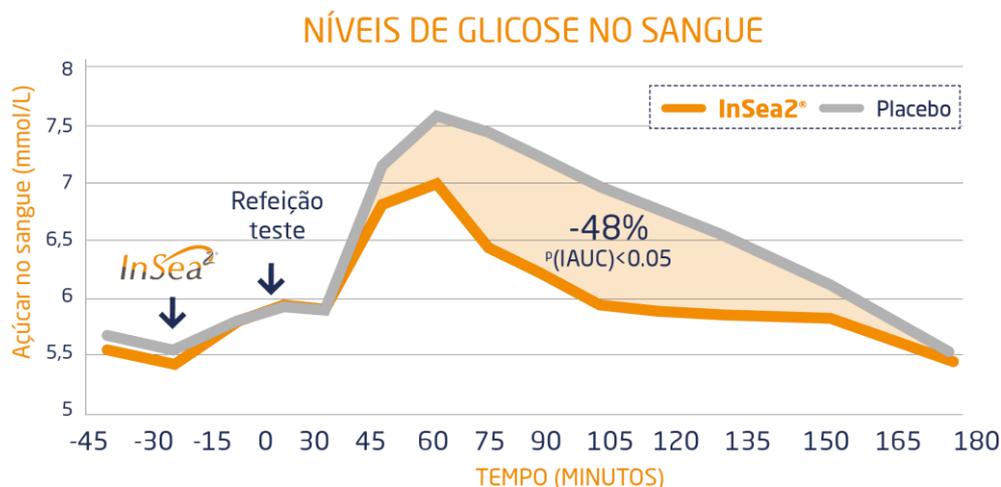


Figura 1: Atividade inibitória do **InSea2<sup>®</sup>** nas enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glucosidase.

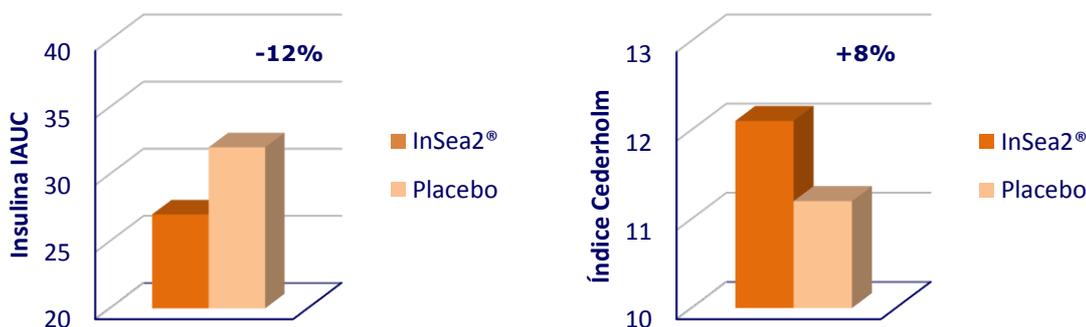
### 2. Gestão de amido

A fim de avaliar a eficácia de **InSea2<sup>®</sup>** sobre os níveis de açúcar no sangue após uma refeição rica em amido, um ensaio clínico foi realizado. Vinte e três participantes saudáveis (11 homens, 12 mulheres) com idades entre 19-59 anos foram recrutados neste estudo cruzado duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.

Os participantes receberam uma fonte de amido (2 fatias de pão branco) 30 minutos após a ingestão de 500 mg de **InSea2®** ou placebo. Os níveis de glicose no sangue e insulina foram medidos durante 3 horas e o efeito de **InSea2®** sobre a resposta glicêmica aos alimentos de teste foi avaliada.



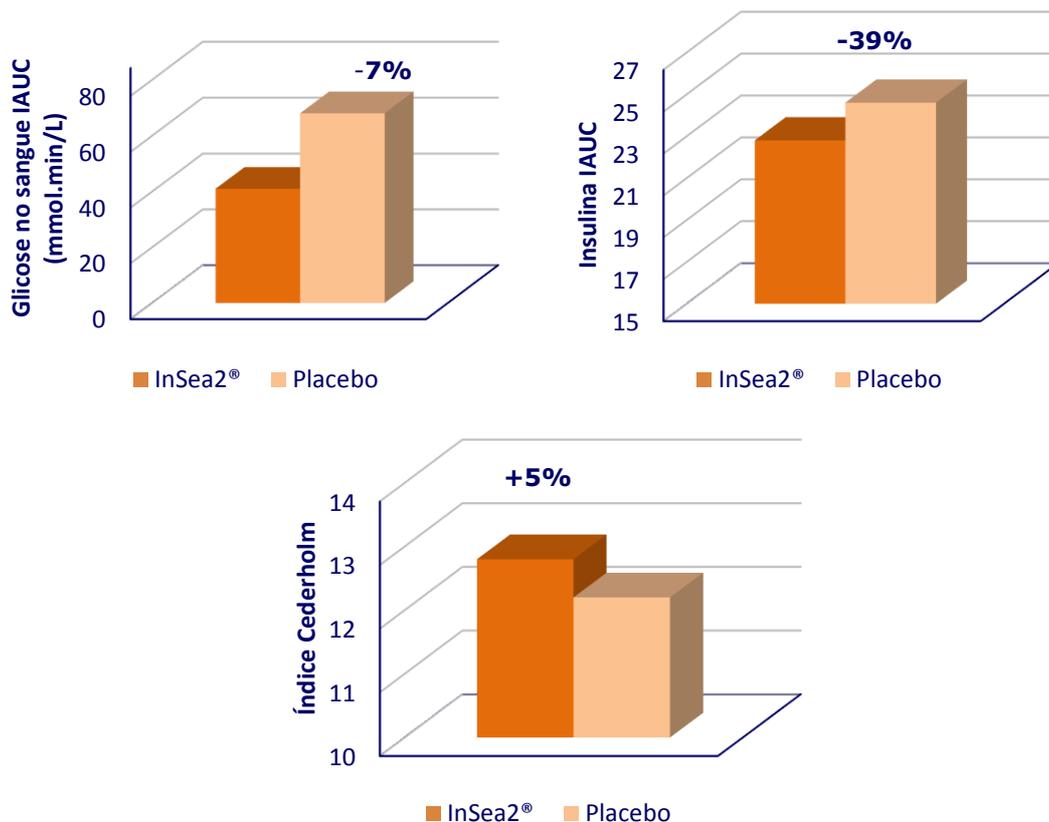
**Figura 2.** Efeito de uma única administração oral de **InSea2®** (500 mg) sobre os níveis de glicose no sangue de voluntários saudáveis.



**Figura 3.** Efeito de uma única administração oral de **InSea2®** (500 mg) em insulina IAUC nos 180 minutos após a absorção do alimento de teste (à esquerda) e o índice de Cederholm da sensibilidade à insulina (direita).

### 3. Gestão de açúcar

O presente estudo visa investigar a atividade inibitória da  $\alpha$ -glucosidase de **InSea2®**. Como a  $\alpha$ -glucosidase digere dissacarídeos como açúcar de mesa, este alimento foi escolhido para examinar esta propriedade de **InSea2®**. Foi um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, onde cada participante foi submetido a dois testes de tolerância a 50g de sacarose (ou placebo). Os 50g de sacarose, em cada ocasião, foram fornecidos como uma bebida com sabor limão contendo **InSea2®** ou não. Cada teste foi separado por pelo menos 2 semanas. Os níveis de glicose e insulina no sangue foram medidos durante 3 horas e o efeito de **InSea2®** sobre a resposta glicêmica aos alimentos de teste foi avaliada.



**Figura 4.** Efeito de uma única administração oral de **InSea2®** (500 mg em um chá de limão) simultaneamente com 50g de açúcar de mesa em glicose (esquerda), nos níveis de insulina (direita) e índice Cederholm de sensibilidade à insulina (inferior).

#### 4. Comparação dos extratos naturais de algas marinhas comercializados para o teor de polifenóis e inibição das enzimas $\alpha$ -amilase e $\alpha$ -glucosidase.

Os polifenóis bioativos de algas marrons são reconhecidos como potentes inibidores naturais da  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glucosidase, porém, a inibição obtida a partir de vários extratos pode variar drasticamente devido a desnaturação ou alteração química dessas moléculas bioativas frágeis durante o processo de extração.

Nesse estudo, foram avaliados dois extratos comercialmente disponíveis derivados de algas marinhas marrons, utilizando métodos padronizados e validados, o **InSea2®** que é composto de *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus* e Extrato 2, composto por *Ascophyllum nodosum*, *Fucus vesiculosus* e *Saccharina japonica*.

Os resultados mostraram que o **InSea2®** é vastamente superior ao Extrato 2 em todos os parâmetros, desde atividade inibitória de ambas as enzimas, como conteúdo de polifenóis. Na observação visual dos dois produtos, o **InSea2®** aparece como pó castanho escuro fino, enquanto o Extrato 2 apresenta um pó fino de cor avermelhada (Figura 5).



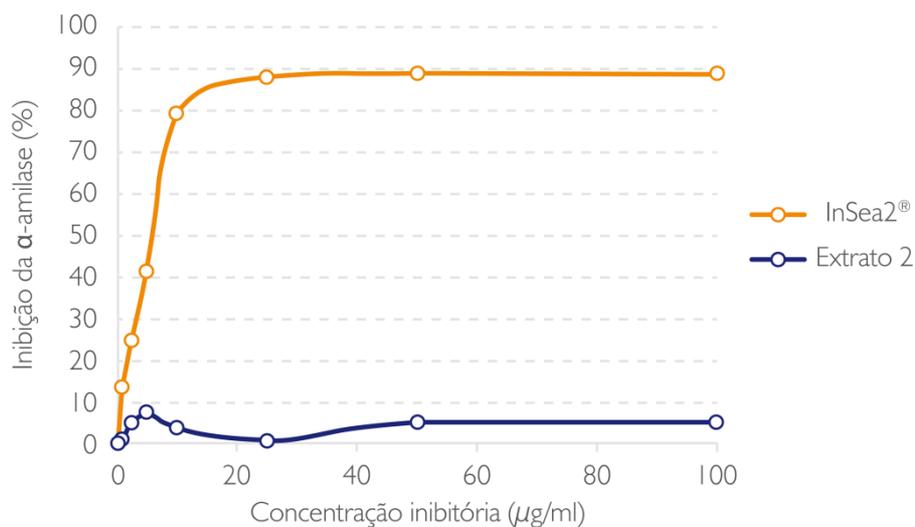
**Figura 5.** Representação das fotos do **InSea2®** (esquerda) e Extrato 2 (direita).

Os resultados dos ensaios de determinação de polifenóis utilizando o reagente Folin-Ciocalteu mostram uma grande distinção entre os dois produtos, o **InSea2®** apresentou um teor de 32,6% de polifenóis, enquanto o Extrato 2 não revelou níveis de polifenóis detectáveis (Tabela 1).

Amostras	Teor de polifenóis
<b>InSea2®</b>	32,6%
<b>Extrato 2</b>	Não detectável

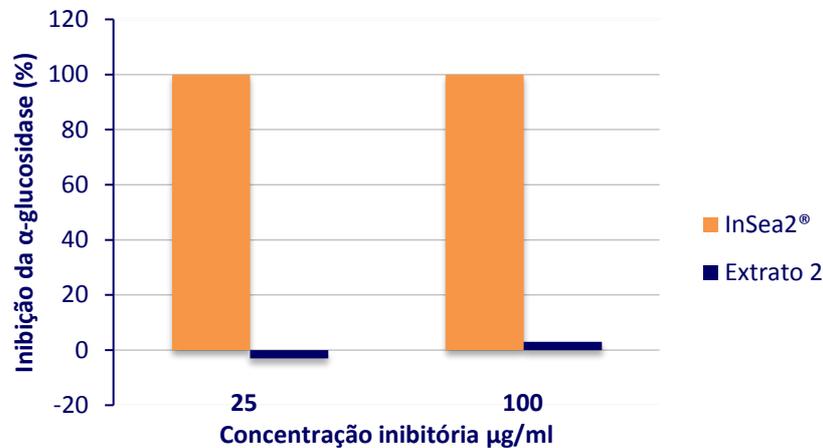
**Tabela 1.** Comparativo do teor de polifenóis nas amostras de extratos de algas marrons (**Insea2®** e Extrato 2).

A Figura 6 mostra a atividade inibitória dos dois extratos de algas para  $\alpha$ -amilase salivar. O **InSea2®** mostrou atividade inibitória muito potente, atingindo inibição quase completa em doses de 10 $\mu$ g/mL. O Extrato 2 não mostrou qualquer inibição consistente para  $\alpha$ -amilase salivar.



**Figura 6.** Inibição da  $\alpha$ -amilase salivar dos extratos de algas marinhas comercializadas (**InSea2®** e Extrato 2)

A Figura 7 apresenta os efeitos inibitórios dos mesmos extratos de algas marinhas contra a  $\alpha$ -glucosidase. O **InSea2<sup>®</sup>** apresentou eficácia superior ao Extrato 2 que não mostra atividade inibitória contra essa enzima nas duas concentrações testadas.



**Figura 7.** Inibição da  $\alpha$ -glucosidase dos extratos de algas marinhas comercializados (**InSea2<sup>®</sup>** e Extrato 2)

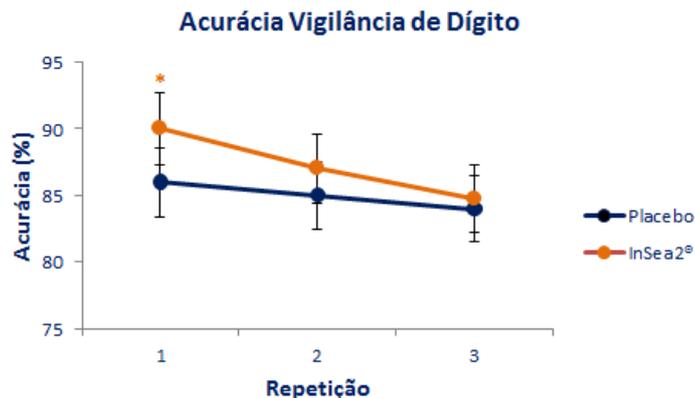
Em conclusão, o ensaio permitiu uma clara diferenciação entre os dois extratos derivados de algas marinhas marrons comercialmente disponíveis. O Extrato 2 não apresenta qualquer ação inibitória para as enzimas que estão envolvidas na digestão dos carboidratos. O **InSea2<sup>®</sup>** destaca-se como o único com eficácia para inibição das enzimas envolvidas na quebra dos carboidratos. Suportado por ensaios clínicos humanos e estudos publicados, aprovado pela *Health Canada* após revisão completa da sua evidência de qualidade e eficácia, **InSea2<sup>®</sup>** deve ser usado com confiança.

## 5. Estudo de eficácia na maré pós-prandial

Estudo randomizado placebo-controlado, duplo-cego realizado com 60 adultos de ambos os sexos entre 18 e 65 anos. Os participantes foram divididos em 2 grupos, em que um grupo recebeu suplementação com 500mg de **InSea2<sup>®</sup>** e o outro recebeu placebo 30 minutos antes de ingerir uma refeição contendo 50g de carboidratos. Os participantes foram submetidos a testes cognitivos e questionário de avaliação subjetiva de percepção, em que foram avaliados os seguintes parâmetros: memória, atenção, tempo de reação e vigilância de dígito. Os testes foram aplicados por 5 vezes no período de 3h após a ingestão da refeição.

O teste de vigilância de dígitos consiste em exibir um único dígito alvo continuamente no canto direito da tela do computador e uma série de dígitos únicos são apresentados à esquerda da tela na taxa de 150 por minuto. O participante era obrigado a pressionar o botão de resposta o mais rápido possível toda vez que o dígito da série correspondesse ao dígito alvo, a tarefa teve duração de 3 min e tem como objetivo avaliar os critérios de precisão, tempo de reação para o número de respostas corretas e alarmes falsos.

Os resultados demonstraram que o grupo que recebeu **InSea2<sup>®</sup>** teve melhor desempenho cognitivo em comparação ao placebo, sendo que diferenças significativas foram encontradas nesta análise de reação de vigilância de dígitos ( $p = 0,035$ ), indicando desempenho mais rápido e preciso nesta tarefa, além de tempo de reação de escolha ( $p = 0,043$ ).



**Figura 8.** Médias ajustadas e erros padrão (SE) para precisão de vigilância de dígitos das avaliações.  
\* tratamento x efeito de repetição, diferença significativa entre placebo e **InSea2®**.

O grupo placebo, quando comparado aos valores de seu próprio *baseline*, tiveram declínio de cognição nas tarefas realizadas nos minutos 120 e 160 pós-prandial, além de se apresentarem significativamente mais propensos a produzir taxas de alarme falso quando comparado ao grupo **InSea2®**. Nenhum efeito adverso foi reportado pelos participantes.

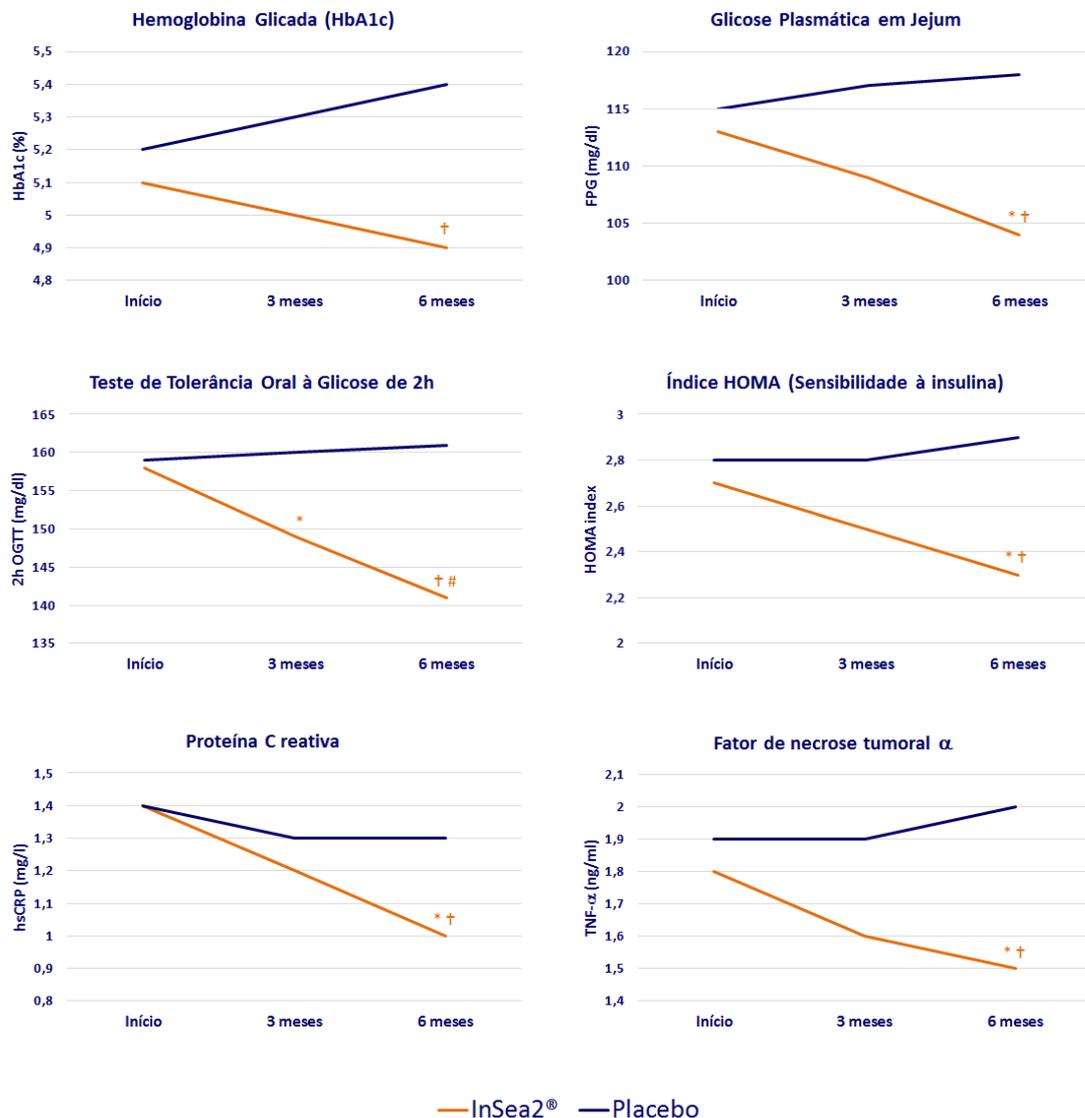
## 6. Estudo de eficácia em indivíduos pré-diabéticos

Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, realizado com 65 homens e mulheres em quadro de pré-diabetes, dietas restritivas e planos de exercícios físicos, para normalizar as condições entre grupos. A intervenção foi de uma cápsula de 250mg de **InSea2®** + 7,5mcg de picolinato de cromo ou placebo, antes de cada refeição (3 vezes ao dia), durante 6 meses.

		Normal	Pré-diabetes (IFG)	Pré-diabetes (IGT)	
<b>InSea2®</b>	Linha de base	0	12	22	Melhoria
	3 meses	1	15	18	
	6 meses	6	23	4	
<b>Placebo</b>	Linha de base	0	13	18	Deterioração
	3 meses	0	10	19	
	6 meses	0	5	24	

**Tabela 2.** Status glicêmico dos indivíduos avaliados na linha de base, após 3 e 6 meses utilizando **InSea2®**.

Os resultados mostram reversão no quadro de 6 indivíduos tratados para estado saudável, e regressão de quadros de pré-diabetes IGT (*Impaired Glucose Tolerance* – alto risco) para pré-diabetes IFG (*Impaired Fasting Glucose* – risco moderado). No grupo placebo, 7 indivíduos pioraram o quadro, saindo de IFG para IGT, sem nenhuma melhora observada. Outros parâmetros também melhoraram significativamente no grupo **InSea2®** em comparação ao placebo, como parâmetros glicêmicos e marcadores inflamatórios (Figura 9).



**Figura 7:** \*  $p < 0.05$  vs Início; #  $p < 0.01$  vs Início; †  $p < 0.05$  vs Placebo.

Embora esses resultados terem sido obtidos com uma combinação de **InSea2®** e picolinato de cromo, a dose de cromo administrada foi baixa (7,5mcg), representando uma pequena proporção à dose recomendada para esse nutriente (200mcg a 1000mcg ao dia). O estudo demonstra clara eficácia de **InSea2®** em reverter quadros de pré-diabetes, assim como comprova a segurança do uso prolongado.

## 7. Estudo de segurança

Estudo realizado em 72 ratos Wistar, com peso médio corporal de 350g. **InSea2®** foi dissolvido em água numa concentração de 1,25 e 125mg/mL e administrados a 7,5 e 750mg/kg/dia. Os animais foram divididos em placebo, **InSea2®** 7,5mg/kg e **InSea2®** 750mg/kg. Após o tratamento, não houve sinais de toxicidade. Dois animais morreram, porém durante a administração, sendo relacionado ao procedimento, e não ao produto. Não houve mudança no peso corporal ou dos órgãos internos. Dessa forma, **InSea2®** foi considerado seguro, mesmo em doses elevadas.

### Referências bibliográficas

1. Material do fabricante.
2. Roy MC et al. *Effect of a commercially-available algal phlorotannins extract on digestive enzymes and carbohydrate absorption in vivo*. Food Research International, 2011.
3. Paradis M.E. et al. *A randomized crossover placebo-controlled trial investigating the effect of brown seaweed (Aschophyllum nodosus and Fucus vesiculosus) on postchallenge plasma glucose and insulin levels in men and women*. NRC Research Press, November 2011.
4. Richard, Denis. *Safety Study in animals of InSea2®, a Blend of Polyphenols from Brown SeaWeeds Provided by Innovactiv Inc.*
5. Haskell-Ramsay et al. *Acute post-prandial cognitive effects of brown seaweed extract in humans*. Nutrients, 10, 85, 2018.

Última atualização: 17/05/2018 CB  
30/07/2018 BM