

# Trattamento dell'Iperglicemia Mild nel Soggetto pre-diabetico e nel Paziente con Diabete Tipo 2 Intollerante a Metformina: un nuovo spazio per la nutraceutica

Nino Cristiano Chilelli<sup>1</sup>,  
Giovanni Sartore<sup>2</sup>

<sup>1</sup> PhD Student, Endocrinology and Metabolic Diseases,  
Department of Medicine (DIMED) University of Padova;

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina, Università di Padova

## Parole chiave

Nutraceutica

Ridotta Tolleranza ai Carboidrati (IGT)  
Diabete Mellito Tipo 2 (DMT2)

I meccanismi fisiopatologici alla base delle complicanze micro- e macrovascolari del diabete mellito tipo 2 (DMT2) sono oggetto di intensa ricerca clinica e sperimentale, tuttavia l'iperglicemia cronica rappresenta ancora il principale fattore eziopatogenico implicato<sup>1</sup>.

Il DMT2 è caratterizzato infatti da una condizione di iperglicemia in relazione a un difetto assoluto o relativo di secrezione insulinica, associato a una forma più o meno accentuata di insulino-resistenza (epatica e/o periferica).

Il DMT2 è solitamente associato ad altri fattori di rischio cardiovascolare quali stili di vita non salutari (dieta inadeguata e sedentarietà), ipertensione, obesità o sovrappeso, dislipidemia.

Lo sviluppo delle complicanze determina costi molto elevati per la cura del paziente. Diversi studi hanno dimostrato che le azioni volte a prevenire queste complicanze sono costo-efficaci<sup>2</sup>. Lo sviluppo stesso del DMT2 può essere prevenuto, o almeno ritardato, nei pazienti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) o alterata glicemia a digiuno (IFG), mediante l'attuazione di cambiamenti nello stile di vita<sup>3</sup> o l'uso di approcci terapeutici appropriati<sup>4,5</sup>. A tal proposito, i cambiamenti dello stile di vita hanno dimostrato di essere la prevenzione più efficace e con minor incidenza di effetti collaterali.

La comparsa del DMT2 coincide con una progressiva e graduale alterazione della massa  $\beta$  cellulare pancreatica, preceduta e accompagnata da una diminuzione della risposta dei tessuti periferici all'insulina (insulino-resistenza). Spesso non è necessario un iniziale trattamento con insulina e, in diversi casi, un adeguato controllo glicemico può essere ottenuto con la sola perdita di peso, l'esercizio fisico e/o agenti ipoglicemizzanti orali. Al contrario, i pazienti con severo depauperamento delle cellule  $\beta$ , e quindi secrezione insulinica residua molto ridotta, richiedono il trattamento insulinico definitivo.

Il DMT2 è preceduto da forme di cosiddetto "pre-diabete" (le già citate IFG e IGT), in cui le alterazioni fisiopatologiche sono già presenti, anche se in misura minore. Queste condizioni possono perdurare molti anni – prima di essere riconosciute e trattate – per almeno 2 cause: la pressoché totale asintomaticità del paziente e la scarsa disponibilità di soluzioni terapeutiche in questa fase, eccetto la prescrizione della dieta e dell'attività fisica, spesso scarsamente seguite dai pazienti. Le condizioni pre-diabetiche rappresentano, già di per sé, degli importanti fattori di rischio, sia dal punto di vista cardiovascolare (i soggetti con IFG e IGT presentano un rischio

## Indirizzo per la corrispondenza

NINO CRISTIANO CHILELLI  
ninochristiano.chilelli@phd.unipd.it

GIOVANNI SARTORE  
g.sartore@unipd.it

umentato di cardiopatia ischemica e vasculopatia carotidea), e metabolico (maggior progressione verso il DMT2, rispetto a soggetti con normale glicemia). Tuttavia, verso queste patologie persiste in genere una scarsa *medicina di iniziativa*, mentre le campagne di prevenzione primaria del DMT2 risultano di difficile attuazione, con il solo approccio allo stile di vita.

L'iperglicemia svolge un ruolo importante nella secrezione di insulina e nella riduzione di massa  $\beta$  cellulare, con un fenomeno chiamato glucotossicità che innesca processi di glico-ossidazione (specie a livello del DNA), deposizione di amiloide insulare e generazione fibrillare di *amylin*<sup>6</sup>. Il conseguente stress del reticolo endoplasmatico compromette la funzionalità  $\beta$  cellulare fin dagli stadi di alterata tolleranza glicemica pre-diabetici.

## Variabilità glicemica post-prandiale nel soggetto con pre-diabete e iperglicemia lieve nel diabetico tipo 2 con intolleranza a metformina: due casi molto frequenti

Nel paziente sovrappeso/obeso con IGT (glicemia post carico di glucosio tra 140 e 199 mg/dl) il contributo della glicemia post prandiale (PPG) all'HbA<sub>1c</sub> si riduce man mano che il controllo glicemico peggiora<sup>7</sup>, ma in realtà si assiste a un incremento degli indici di variabilità glicemica (tra cui la PPG), che si rivela un fattore importante anche nelle fasi di prediabete<sup>7</sup>.

Questa variabilità glicemica, pur moderata, è già di per sé associata a un aumentato rischio cardiovascolare<sup>8</sup>: in particolare la relazione fra PPG e malattia cardiovascolare è esponenziale, ancor più di quella con la glicemia a digiuno e/o la HbA<sub>1c</sub>, e indipendente da tutti gli altri fattori di rischio (fumo, dislipidemia, ipertensione).

Il trattamento della PPG nel soggetto con IGT è correlato a una riduzione dello stress ossidativo, della disfunzione endoteliale e dei fattori pro-coagulativi, unitamente al miglioramento di tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare. Il trattamento della PPG con glinidi migliora l'IMT così come l'interleuchina-6 e livelli di proteina C-reattiva. Il *Kumamoto Study* ha suggerito che la riduzione della PPG è fortemente associata a ridotta incidenza di retinopatia e nefropatia<sup>9</sup>. Infine, riducendo la PPG nei pazienti con IGT si riduce la progressione a DMT2 futuro.

Tuttavia il trattamento con farmaci in questi soggetti è da considerare *off-label* e, eccezion fatta per la prescrizione di dieta ed attività fisica – talora seguite con scarsa aderenza dal paziente –, l'unica opzione terapeutica è rappresentata dai composti naturali ad attività ipoglicemizzante. D'altra parte, per i soggetti con IGT le attuali linee guida non prevedono interventi farmacologici strutturati, al di là delle indicazioni sulla dieta e il corretto stile di vita<sup>10</sup>.

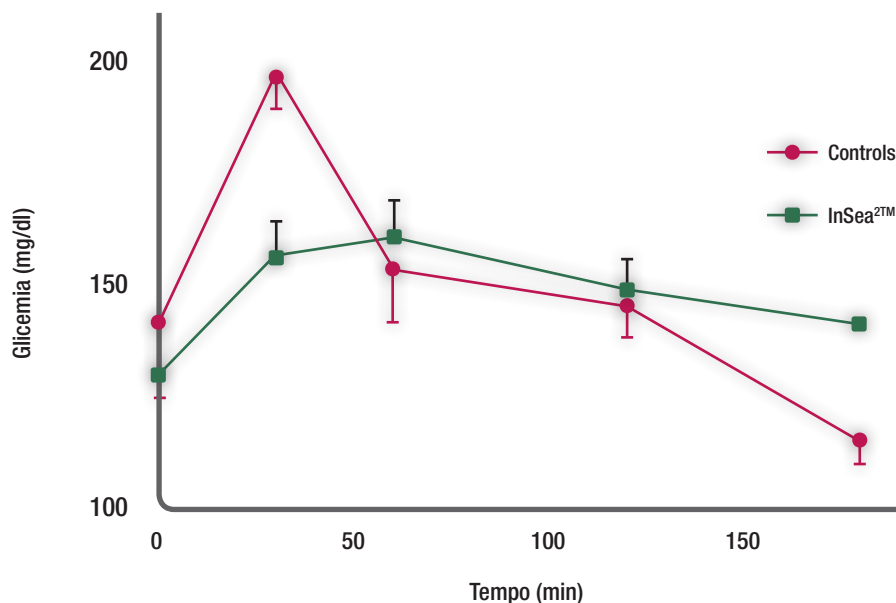
La metformina è considerata la terapia farmacologica di scelta all'esordio del DMT2; tuttavia circa il 30% dei pazienti inizialmente responsivi alla metformina, dopo 3 anni sperimentano un

fallimento terapeutico e devono essere trattati con un secondo ipoglicemizzante. Inoltre, i pazienti lamentano spesso effetti avversi gastrointestinali in concomitanza agli aumenti posologici di questo farmaco, con conseguente limitazione nella sua titolazione e controllo glicemico sub-ottimale.

## Trattamento dell'iperglicemia mild con prodotti nutraceutici: i floratannini, una categoria particolare di polifenoli

Esiste una *evidence based medicine* per gli integratori nutraceutici che hanno dimostrato un'efficacia nell'inibire le cascate infiammatorie intracellulari, la formazione di radicali liberi di ossigeno, la produzione di sostanze pro-ossidanti nel DMT2<sup>11</sup>. I floratannini, derivati dalle alghe brune, sono sostanze attive nel controllo glicemico, grazie alle loro proprietà inibitorie degli enzimi pancreatici e intestinali, correlate alla loro struttura ramificata non sferica, che facilita la formazione di ponti idrogeno con i gruppi carbonilici dei polipeptidi enzimatici; hanno un ingombro sterico elevato ed esplicano la loro azione a livello tissutale. Non avendo, quindi, un meccanismo d'azione sistemico, non sono soggetti a problematiche di biodisponibilità limitatissima tipica di molte sostanze simili che devono effettuare l'assorbimento intestinale e subire il passaggio epatico. Questa caratteristica li rende utili in molte condizioni particolari e si aggiunge a un'altra interessante peculiarità: il meccanismo d'azione è non competitivo e reversibile e determina quindi il ritardo di assorbimento dei carboidrati senza avere gli effetti collaterali tipici di altri inibitori competitivi che lasciano indigeriti dei carboidrati che fermentano una volta giunti al colon.

Gdue<sup>®</sup> (integratore costituito dall'associazione di una miscela derivata da *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus in rapporto 95/5* – InSea2<sup>®</sup> – e cromo picolinato, dove lo iodio naturalmente presente nelle alghe, grazie al particolare processo produttivo è stato quasi completamente eliminato) è un inibitore naturale sia dell' $\alpha$ -amilasi pancreatica che delle  $\alpha$ -glucosidasi intestinali. Questo composto è stato sottoposto a test approfonditi, *in vitro* e *in vivo*, che mostrano il suo potenziale sulla riduzione del picco glicemico per alimenti contenenti zuccheri e amidi<sup>12</sup>. Alla dose orale di 250-500 mg induce livelli da 25 a 50 volte più concentrati, nei fluidi intestinali, rispetto alle concentrazioni inibenti definite *in vitro*, inibendo completamente l'azione degli enzimi che degradano i carboidrati<sup>13</sup>. L'attività di inibizione nei confronti delle due attività enzimatiche, reversibile e non competitiva (non focalizzata cioè sul sito catalitico in competizione con il substrato) si traduce, nei modelli animali indagati e nell'uomo, in una riduzione della glicemia e della risposta insulinemica dopo somministrazione di amidi e zuccheri (Fig. 1). Nell'uomo, il prodotto è stato testato, somministrato 30' prima del consumo di una dose di pane bianco (con un contenuto in carboidrati di 50 g) e, in un secondo studio, assieme a

**Figura 1.**

Effetto di InSea<sup>2TM</sup> sulla glicemia post-prandiale nei topi sottoposti a dieta standard (media  $\pm$  DS, 20 topi per gruppo).

una soluzione di saccarosio (50 g, disciolti in tè al limone). In ambedue i casi si è osservata riduzione dell'area incrementale sotto la curva (iAUC) della glicemia (-48 e -39%, rispettivamente) e dell'insulinemia (-12 e -7%, rispettivamente)<sup>13 14</sup>. In uno studio pilota ha dimostrato di ridurre l'AUC (area sotto la curva) post-prandiale del glucosio del 14,5% (da  $1.145 \pm 178$  a  $979 \pm 143$ ;  $p = 0,02$ ), e la iAUC del 28,1% (da  $351 \pm 64$  a  $252 \pm 66$ ;  $p = 0,02$ ) in soggetti asiatici sani e con T2D.

## Nutraceutici e diabete tipo 2: l'importanza dell'*engagement* nella comunicazione medico-paziente

Il ricorso alla supplementazione con nutraceutici in pazienti con DMT2 varia ampiamente in letteratura<sup>15</sup>. L'elevata percentuale di utilizzo, in aggiunta a terapie farmacologiche, conferma tuttavia che i pazienti non considerano i nutraceutici come una sostituzione della medicina convenzionale, ma piuttosto un'integrazione ad essa.

Un secondo principio fondamentale deriva dal fatto che la maggior parte dei pazienti con DMT2 ricorre ai nutraceutici per alleviare i sintomi legati a condizioni diverse dal diabete stesso e per migliorare lo stato di salute, considerando il benessere e la qualità della vita come più importanti del trattamento del diabete in sé<sup>16</sup>.

Tali osservazioni, derivate da studi epidemiologici, sono molto importanti perché riflettono un'attenzione e una fiducia già molto elevate nei confronti della cosiddetta "medicina alternativa": esse devono essere tuttavia indirizzate dal *care provider*, attraverso una efficace comunicazione, verso un atteggiamento di assunzione consapevole da parte del paziente. In particolare, compito del clinico, forte dell'esperienza dettata dal confrontarsi già con una patologia cronica – quale appunto il DMT2 –, è guidare il paziente verso l'accettazione della supplementazione nutrizionale come parte integrante, e soprattutto continuativa, del suo percorso educativo-terapeutico, piuttosto che come breve esperienza *una tantum*. In tale contesto, spiegare esaurientemente al paziente i benefici che deriveranno da questa scelta terapeutica determinerà una miglior aderenza nel tempo al trattamento stesso.

Infatti, come confermato da studi di psicologia clinica, solo una corretta comunicazione fra medico e paziente si traduce in un *engagement* efficace di quest'ultimo nel "patto di cura"<sup>17</sup>, il cui fine ultimo – oltre al trattamento della condizione patologica di base – è anche il netto cambiamento verso uno stile di vita più sano.

## Conclusioni

Nel panorama della crescente "epidemia diabetica", l'impiego dei nutraceutici dovrebbe essere fortemente considerato per

fronteggiare due condizioni cliniche, sulle quali attualmente grava una certa inerzia terapeutica.

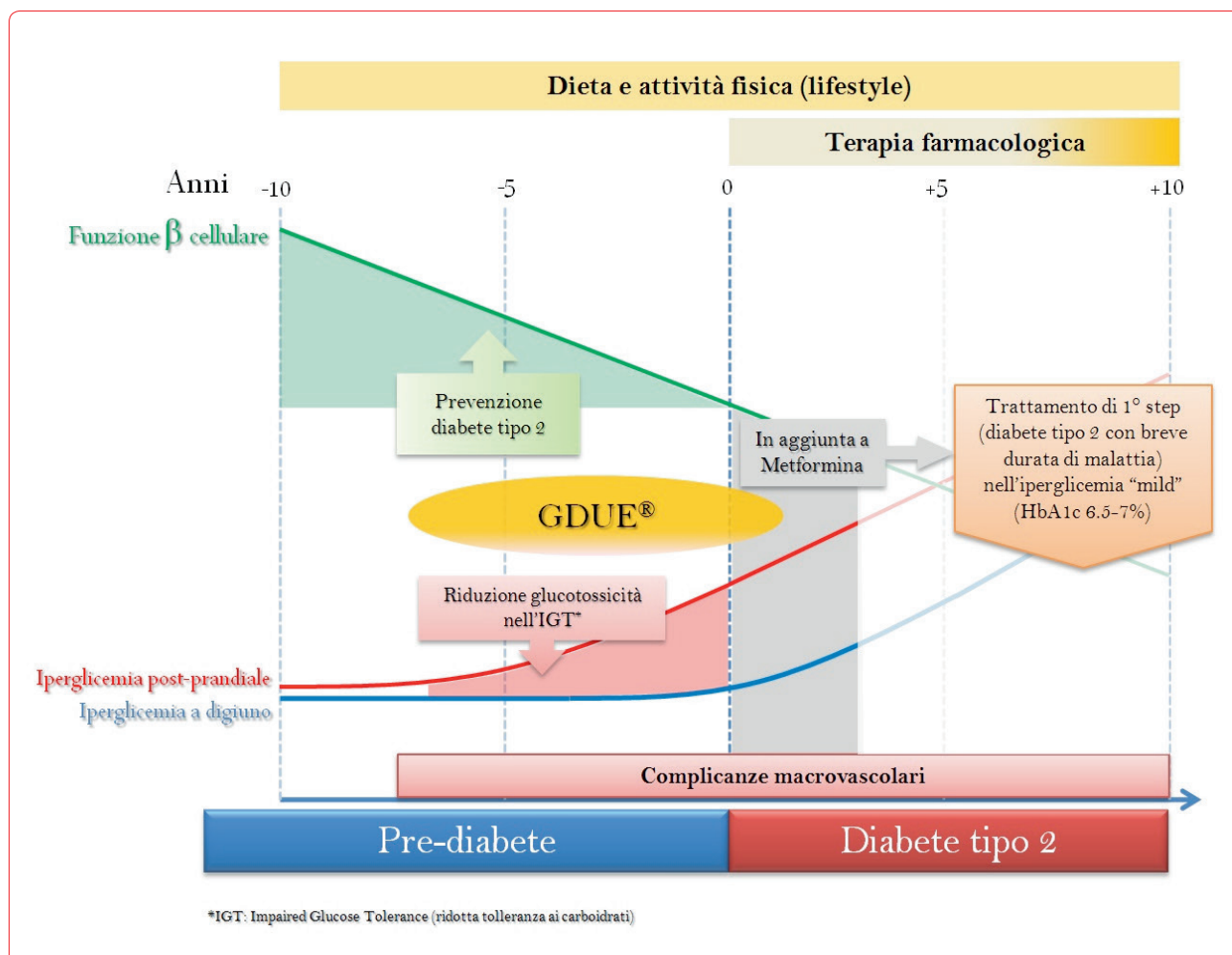
In primo luogo, il trattamento dell'iperglicemia postprandiale *mild* in soggetti pre-diabetici costituisce un importante obiettivo clinico, che mira a una doppia prevenzione primaria in questi soggetti, ovvero la riduzione del rischio cardiovascolare e dello sviluppo di DMT2 futuro.

A tal fine, il ricorso a integratori nutraceutici risulta una opzione prioritaria, insieme all'intervento sullo stile di vita, considerata la non indicazione a terapie farmacologiche in questa fase.

In secondo luogo, i pazienti affetti da DMT2 spesso non raggiungono una titolazione adeguata di metformina, in gran parte a causa dei frequenti effetti collaterali, mantenendo un controllo glicemico discreto ma non ottimale. In questi

pazienti, il ricorso a integratori nutraceutici può ritardare il fallimento primario della terapia con metformina e costituire una valida alternativa al ricorso di un secondo ipoglicemizzante orale, specie quando quest'ultimo non risulta univocamente indicato.

In conclusione, la supplementazione con Gdue® è indicata nell'affiancare le prescrizioni legate allo stile di vita nel soggetto con pre-diabete, per la riduzione del rischio cardiovascolare e dello sviluppo di DMT2 futuro. Può essere inoltre molto utile nel paziente con DMT2 per meglio controllare le variazioni glicemiche postprandiali e prevenire il fallimento della terapia con metformina, o ridurre la necessità di un secondo ipoglicemizzante orale. Infine essa potrebbe rappresentare un'alternativa nei pazienti con intolleranza a metformina (Fig. 2).



**Figura 2.**

Riassunto dei razionali terapeutici di Gdue® negli stadi di pre-diabete (particolarmente di ridotta tolleranza ai carboidrati o IGT) e nel DMT2, in rapporto alla riduzione dell'iperglicemia post-prandiale, della glucotossicità e al possibile ruolo coadiuvante nei pazienti trattati con metformina.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a "glycooxidation-centric" point of view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:913-9.
- <sup>2</sup> CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. *Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes*. *JAMA* 2002;287:2542-51.
- <sup>3</sup> Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.; Diabetes Prevention Study Group. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- <sup>4</sup> Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. *Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- <sup>5</sup> Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. *STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial*. *Lancet* 2002;15:2072-7.
- <sup>6</sup> Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. *β-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:493-500.
- <sup>7</sup> Fysekidis M, Cosson E, Banu I, et al. *Increased glycemic variability and decrease of the postprandial glucose contribution to HbA1c in obese subjects across the glycemic continuum from normal glycemia to first time diagnosed diabetes*. *Metabolism*. 2014;63:1553-61.
- <sup>8</sup> Charpentier G, Riveline JP, Dardari D, et al. *Should postprandial hyperglycaemia in prediabetic and type 2 diabetic patients be treated?* *Drugs* 2006;66:273-86.
- <sup>9</sup> Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. *Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B21-9.
- <sup>10</sup> Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, et al. *Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes*. *Ann Intern Med* 2016;164:542-52.
- <sup>11</sup> Singh H, Venkatesan V. *Beta-Cell Management in Type 2 Diabetes: Beneficial Role of Nutraceuticals*. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2016 Jul 27 [Epub ahead of print].
- <sup>12</sup> Gabbia D, Dall'Acqua S, Di Gangi IM, et al. *The Phytocomplex from Fucus vesiculosus and Ascophyllum nodosum Controls Postprandial Plasma Glucose Levels: An In Vitro and In Vivo Study in a Mouse Model of NASH*. *Mar Drugs* 2017;15(2). pii: E41.
- <sup>13</sup> Roy MC, Anguenot R, Fillion C, et al. *Effect of a commercially available algal phlorotannins extract on digestive enzymes and carbohydrate absorption in vivo*. *Food Res Int* 2011;44:3026-9.
- <sup>14</sup> Paradis ME, Couture P, Lamarche B. *A randomised 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*. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36:913-9.
- <sup>15</sup> Chang H-Y, Wallis M, Tiralongo E. *Use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes: literature review*. *J Adv Nurs* 2007;58:307-19.
- <sup>16</sup> Chang HY, Wallis M, Tiralongo E. *Use of Complementary and Alternative Medicine among People with Type 2 Diabetes in Taiwan: A Cross-Sectional Survey*. *Evidence-Based Complement Alternat Med* 2011;2011. pii: 983792.
- <sup>17</sup> Ball L, Davmor R, Leveritt M, et al. *Understanding the nutrition care needs of patients newly diagnosed with type 2 diabetes: a need for open communication and patient-focussed consultations*. *Aust J Prim Health* 2015 Oct 5 [Epub ahead of print].