

Il controllo del picco glicemico post-prandiale: razionale scientifico e novità dal mondo degli integratori

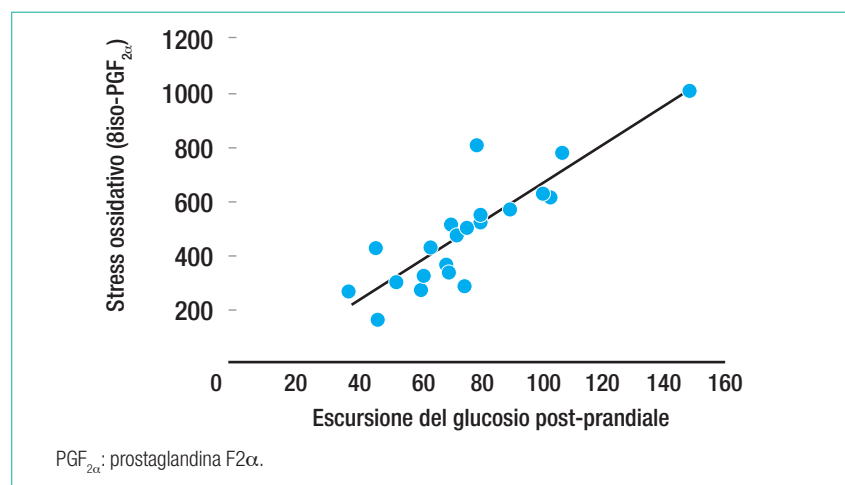
Introduzione

Molte informazioni, di varia natura, suggeriscono che il controllo delle oscillazioni postprandiali della glicemia (e specie dei "picchi" glicemici) concorra in maniera importante al mantenimento del benessere cardio-metabolico.

Il meccanismo del danno potenziale che deriva da queste oscillazioni è ormai ben chiarito: la rapida comparsa del picco glicemico induce, infatti, una altrettanto rapida e marcata risposta insulinemica, con una conseguente accelerazione del metabolismo del glucosio che aumenta sia lo stress ossidativo, sia la risposta infiammatoria sistemica (Fig. 1) ¹. Ricercatori italiani hanno documentato in modo chiaro questi fenomeni e le loro conseguenze: inducendo mediante infusioni di glucosio, combinate con l'inibizione farmacologica della risposta insulinica, specifici e predefiniti livelli e "traiettorie" della glicemia, Giugliano ed Esposito hanno dimostrato come l'aumento della glicemia "trascini", parallelamente, l'aumento di alcuni parametri infiammatori (l'interleuchina IL-6 e il TNF- α , ad esempio), e come tale effetto sia bloccato dalla contemporanea somministrazione di antiossidanti (glutazione) ²; Ceriello ha invece dimostrato come le oscillazioni della glicemia causino variazioni di segno opposto della funzione endoteliale, e come un picco glicemico induca, di conseguenza, un'acuta disfunzione dell'endotelio arterioso stesso ³. Il coinvolgimento dell'insulina in questi

FIGURA 1.

Effetto delle oscillazioni della glicemia post-prandiale sullo stress ossidativo, misurato come escrezione urinaria di isoprostani F2 (da Monnier et al., 2006, mod.) ¹.



fenomeni (e specie nell'incremento dello stress ossidativo e della risposta infiammatoria) ha importanti implicazioni pratiche: ne deriva infatti che una riduzione della velocità di salita della glicemia sarà preferibile a una sua rapida discesa causata da un'aumentata secrezione insulinica, che può essere indotta, ad esempio, dalla contemporanea somministrazione di proteine e di carboidrati. Nella prima condizione, conseguente, ad esempio, al consumo preferenziale di carboidrati a lenta digeribilità o all'inibizione degli enzimi amidolitici o al rallentato assorbimento del glucosio causato dalla fibra alimentare, infatti, l'insulinemia tenderà a ridursi a seguito dell'intervento,

mentre nella seconda tenderà ovviamente ad aumentare, innescando vie metaboliche non sempre favorevoli. Rallentare l'arrivo del glucosio nel sangue, in altre parole, è certamente meglio che facilitarne l'uscita.

L'approccio nutrizionale al problema

Il classico approccio nutrizionale a questo tema è rappresentato dalla scelta preferenziale di alimenti a basso indice glicemico, il cui consumo, come è noto, si associa a una minore AUC (area sotto la curva) della glicemia post-prandiale a parità di carboidrati disponibili consumati. La letteratura è ricca

di evidenze documentali che suggeriscono come tale scelta comporti rilevanti e favorevoli effetti di salute (Fig. 2) ⁴.

Un'alimentazione a basso indice glicemico (e che, per il controllo delle quantità dei singoli alimenti, possa essere considerata anche a basso *carico* glicemico) si associa infatti a un miglioramento del profilo lipidico (con una riduzione dei livelli plasmatici del colesterolo LDL e dei trigliceridi, e un aumento del colesterolo legato invece alle HDL) e a una riduzione del rischio di sviluppare eventi coronarici. Anche il rischio di malattia diabetica è ridotto, grazie al miglioramento della sensibilità all'insulina e alla riduzione dei marker di infiammazione e di stress ossidativo; nel paziente già diabetico, lo stesso approccio dietetico migliora l'emoglobina glicata e gli indicatori di compenso metabolico ⁵.

Anche il rischio di sviluppo di alcuni tumori sembra favorevolmente influenzato dall'indice (e dal carico) glicemico della dieta: sia il cancro del colon retto, sia il cancro della prostata nell'uomo e sia il cancro della mammella nella donna, tendono ad aumentare di incidenza passando dai soggetti con basso indice (o carico) glicemico medio a quelli all'estremo opposto della distribuzione.

Sul piano metabolico e comportamentale, inoltre, il rallentamento della digestione

dei carboidrati complessi, e la conseguente inibizione della comparsa del picco glicemico, comporta un altro vantaggio aggiuntivo da non sottovalutare: si riduce infatti in modo netto la possibilità che la risposta insulinemica induca, 2-3 ore dopo il pasto, un quadro più o meno marcato di ipoglicemia. Questo fenomeno è di riconosciuta rilevanza nel controllo del sovrappeso: l'ipoglicemia, infatti, da inizio a comportamenti di ricerca attiva del cibo, e particolarmente di carboidrati e zuccheri: innescando meccanismi che si auto-perpetuano (consumo di alimenti ad alto indice glicemico → picco glicemico → ampia risposta insulinemica → ipoglicemia dopo 2/3 ore → fame → consumo di alimenti ad alto indice glicemico) che portano, alla fine, all'aumento dell'apporto calorico. Come conseguenza, la scelta di alimenti a basso indice glicemico sembra facilitare il controllo ponderale, specie in presenza di ridotta sensibilità all'insulina ⁶.

Effetti funzionalmente simili alla scelta di alimenti a basso indice glicemico possono ottenersi anche mediante meccanismi differenti: ad esempio, rallentando lo svuotamento gastrico (aumentando lievemente la quota dei grassi o di fibra viscosa nel pasto) o acidificando il cibo (con l'aggiunta di aceto o ancora impiegando tecniche di lievitazione o fermentazione degli amidi che producono

acidi organici). Rallentando lo svuotamento gastrico, il cibo raggiungerà più lentamente il duodeno e verrà quindi digerito più lentamente, liberando una minore quantità di glucosio per unità di tempo.

L'inibizione degli enzimi amidolitici

Un approccio alternativo, probabilmente più efficace, prevede l'inibizione dell'attività degli enzimi che degradano gli amidi e gli zuccheri: se significativa, questa inibizione rallenterà infatti, evidentemente, il rilascio e quindi l'assorbimento del glucosio. Ne deriverà una più lenta salita della glicemia dopo il pasto e, se il fenomeno è rilevante, anche una possibile "dispersione" di calorie, perché i carboidrati non digeriti potranno raggiungere in parte il tenue e il colon, dove verranno metabolizzati dal microbiota intestinale ad acqua e CO₂, con una parziale formazione di acidi grassi a corta catena.

Un'azione di questa natura (l'inibizione dell'attività degli enzimi che demoliscono gli amidi e gli zuccheri) è posseduta da un farmaco ben noto, l'acarbiosio, ma anche da elementi presenti in specifici alimenti vegetali, come alcuni polifenoli.

È spesso sottovalutata, nel mondo medico, la qualità delle evidenze di carattere scientifico a favore di un simile approccio. In uno studio controllato e randomizzato, condotto ormai circa 15 anni fa (STOP-NIDDM) ⁷, la somministrazione di acarbiosio o di un placebo a circa 1.300 soggetti ad alto rischio cardiometabolico ha ridotto del 36% circa lo sviluppo di nuovi casi di diabete, e del 34% i nuovi casi di ipertensione, durante un follow-up di circa cinque anni. Gli eventi coronarici si sono ridotti, nello stesso intervallo di tempo, in modo addirittura maggiore (-49%) (Fig. 3). Si tratta di una "prova di concetto" di rara eleganza e forza della bontà di questo approccio metabolico.

Alcuni polifenoli presenti in alimenti di origine vegetale, come si ricordava, inibiscono in maniera significativa l'attività dell'amilasi, rallentando la comparsa del picco glicemico. Recentemente in letteratura sono apparsi lavori che confermano l'ampiezza e la rilevanza di questi fenomeni; in alcuni casi, tuttavia, i favorevoli risultati ottenuti in

FIGURA 2.

Effetto di una dieta ad alto indice glicemico (IG), rapportata a una dieta a basso IG, sul rischio di alcune malattie croniche (da Barclay et al., 2008, mod.) ⁴.

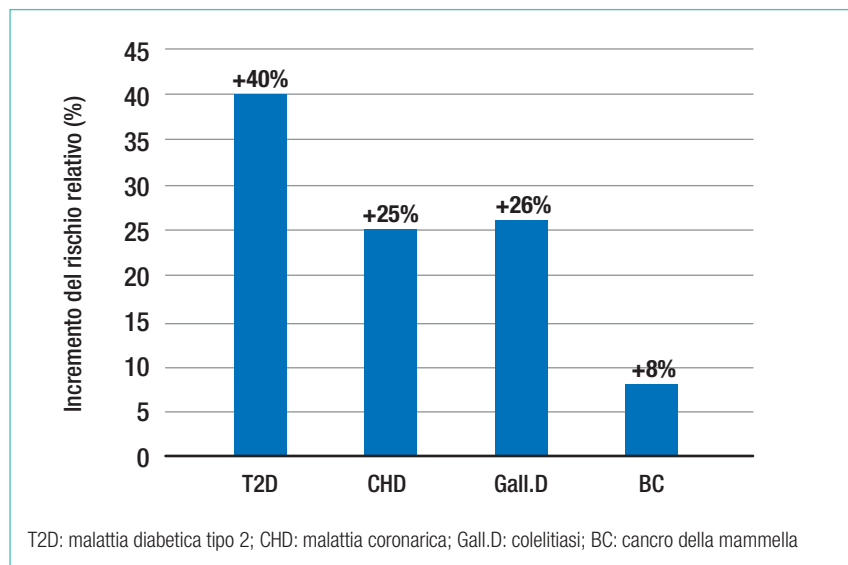
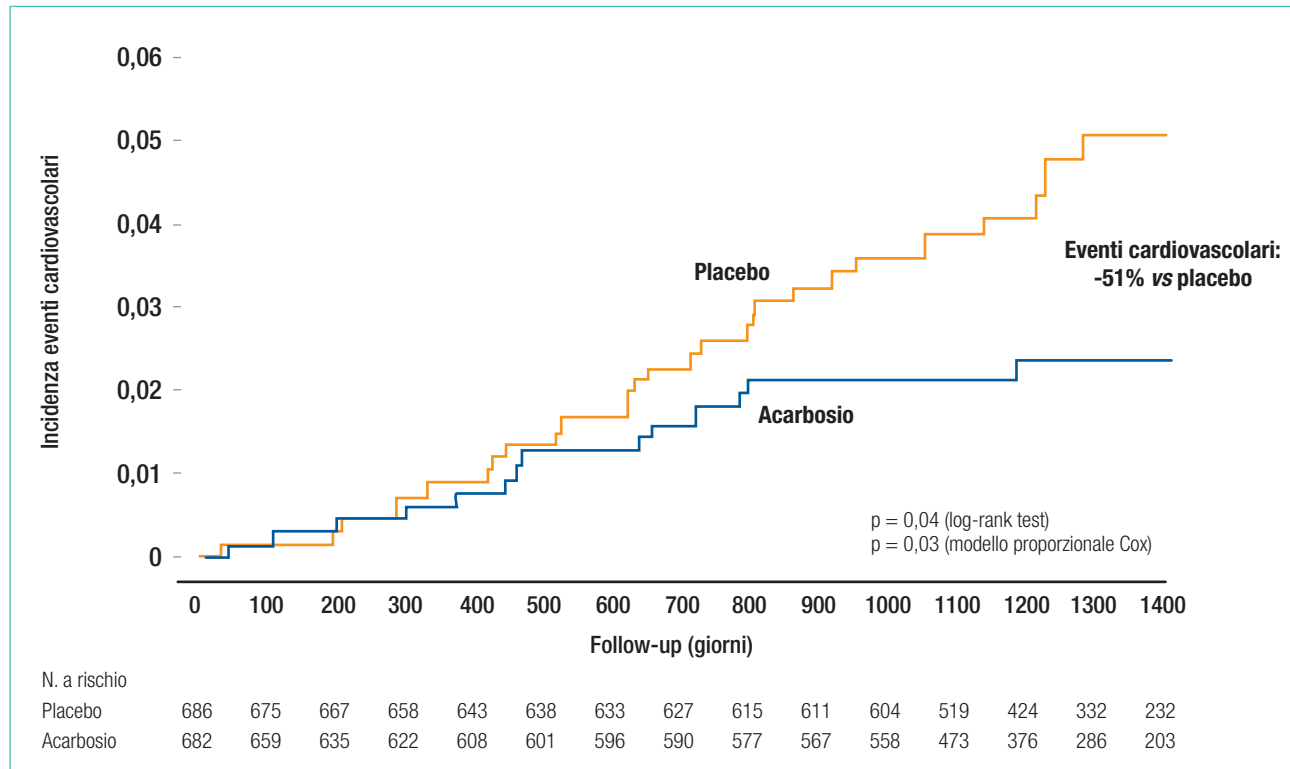


FIGURA 3

Lo studio STOP-NIDDM: effetto del trattamento con un inibitore dell'alfa-glucosidasi sul rischio di eventi coronarici in soggetti ad alto rischio (da Chiasson et al., 2003, mod.)⁷.



vitro non si riconfermano negli studi condotti nell'uomo. In un recente studio condotto aggiungendo polifenoli del tè verde al pane, ad esempio, non si è osservato alcun rallentamento nella digestione degli amidi del pane stesso (e quindi della comparsa e della morfologia del picco glicemico), anche se studi *in vitro* avevano suggerito che i polifenoli del tè posseggano una significativa attività di inibizione delle attività enzimatiche amilasiche e glucosidasiche.

I florotannini estratti dalle alghe brune

Ben differente è la situazione per alcuni polifenoli estratti da alghe brune, ben caratterizzati chimicamente e ormai studiati in modo dettagliato, la cui attività di inibizione degli enzimi amidolitici si rileva invece anche dopo somministrazione e uso *in vivo*. Un integratore disponibile sul mercato italiano (Gdue, con InSea2®) con una composizione polifenolica specifica (estratta da *Ascophilyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus* in rapporto 95:5), rappresentata

principalmente da florotannini, è in grado, ad esempio, di inibire sia l' α -amilasi sia l' α -glucosidasi in modo dose-dipendente, con una IC50 di 2,8 μ g/ml per l' α -amilasi e 5,0 μ g/ml per l' α -glucosidasi. Alla dose orale di 250-500 mg, il prodotto induce livelli da 25 a 50 volte più concentrati, nei fluidi intestinali, rispetto alle concentrazioni inibenti definite *in vitro* e quindi certamente efficaci (Fig. 4)⁸. 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 (ratto), in una riduzione della glicemia e della risposta insulinemica dopo somministrazione di amidi e zuccheri. Nell'uomo, il prodotto è stato testato in acuto, 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 una soluzione di saccarosio (50 g, disciolti in tè al limone). In ambedue i casi si è osservata una riduzione dell'area incrementale sotto la curva (iAUC) della glicemia (-48 e -39%, rispettivamente)

e dell'insulinemia (-12 e -7%, rispettivamente) (Fig. 5)⁹.

Risultati analoghi si sono ottenuti in uno studio condotto su soggetti di etnia orientale, diabetici e non diabetici, che hanno consumato quattro fette di pane bianco 45' dopo l'assunzione di InSea2® (Gdue) alla dose di 500 mg e la cui glicemia è stata monitorizzata per circa due ore. I risultati hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa dell'AUC post-prandiale del glucosio nel sangue del 14,5% (p = 0,02). Analizzando separatamente i soggetti diabetici e non diabetici si è osservato un effetto simile del prodotto in questi due sottogruppi, associata a un calo del 16 e del 13%, rispettivamente, dell'AUC per il glucosio successiva all'ingestione di pane bianco.

In uno studio randomizzato in doppio cieco, di taglio più clinico, volontari che avevano perso peso sono stati trattati per almeno 3 mesi con 1000 mg del prodotto (500 mg x 2), assunto prima dei pasti principali. Si è osservata una tendenza significativa al mantenimento del calo ponderale, a differenza di quanto osservato nel gruppo

FIGURA 4.

Curva dose-risposta per l'inibizione dell'alfa-amilasi (a sinistra) e dell'alfa-glucosidasi (a destra) da parte di Gdue con InSea®.

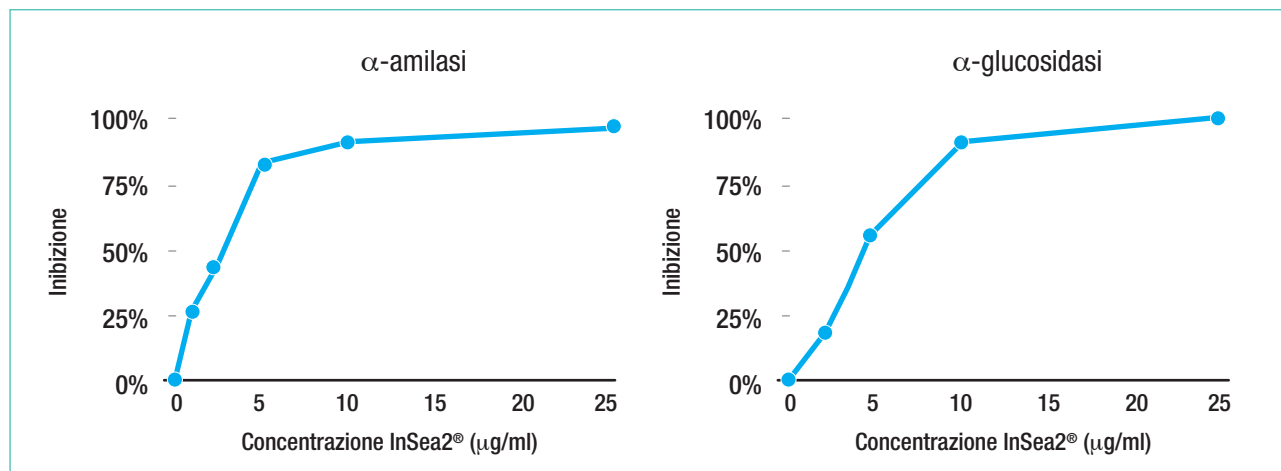
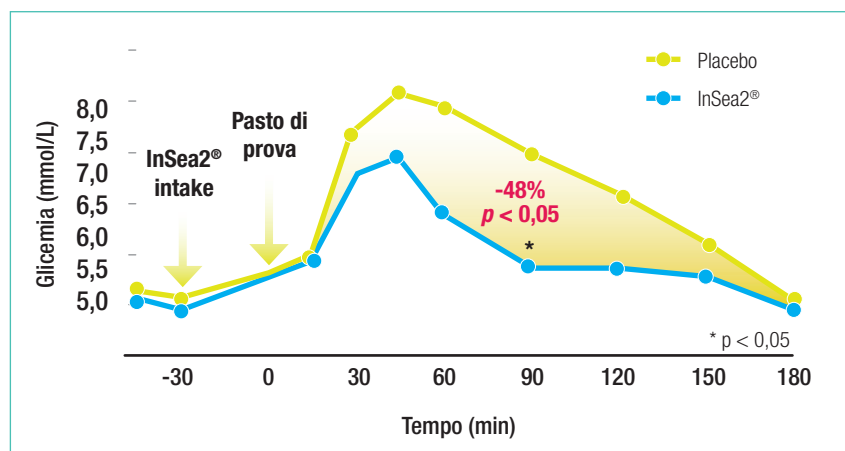


FIGURA 5.

Andamento della glicemia post-prandiale dopo assunzione di Gdue con InSea® o di un placebo 30' prima del pasto test con pane bianco.



placebo, associata a un aumento del 33%, pure statisticamente significativo, della sensazione di pienezza dopo una colazione standard, a un contenimento del consumo calorico in un pasto "ad libitum" e in una tendenza, al limite della significatività, della riduzione della glicemia basale.

Conclusioni

Le evidenze clinico-sperimentali più recenti, in conclusione, sottolineano l'importanza del controllo della glicemia post-prandiale, e in particolare dei picchi glicemici, non solo (come è naturale) nel paziente diabetico, ma anche nel gruppo, ben più ampio, dei pazienti a elevato rischio cardiometabolico. L'approccio nutrizionale centrato sulla scelta preferenziale

di alimenti a basso indice glicemico, combinato con alimenti e integratori ricchi in polifenoli che inibiscono le attività enzimatiche che digeriscono amidi e zuccheri, può ottenere, al proposito, risultati di interesse. Tra gli integratori, le preparazioni basate sui florotannini delle alghe brune (come Gdue), godono di un interessante supporto sperimentale, che ne legittima l'impiego in una vasta gamma di condizioni fisiologiche e cliniche.

Bibliografia

- 1 Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. *Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes.* JAMA 2006;295:1681-7.
- 2 Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al.

Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. Circulation 2002;106:2067-72.

- 3 Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. *Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients.* Diabetes 2008;57:1349-54.
- 4 Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, et al. *Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies.* Am J Clin Nutr 2008;87:627-37.
- 5 Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ, et al. *Glycemic index, glycemic load and glycemic response: an International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC).* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015;25:795-815.
- 6 Ebbeling CB, Leidig MM, Feldman HA, et al. *Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial.* JAMA 2007;297:2092-102. Erratum in: JAMA 2007;298:627.
- 7 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial.* JAMA 2003;290:486-94.
- 8 Apostolidis E, Lee CM. *In vitro potential of Ascophyllum nodosum phenolic antioxidant-mediated α-glucosidase and α-amylase inhibition.* J Food Sci 2010;75:H97-102.
- 9 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.* App Phys Nutr Met 2011;36:913-9.

L'opinione del Medico di Medicina Generale

Ovidio Brignoli

Vice-Presidente, SIMG

Fino a pochi anni fa, la terapia del diabete mellito si è concentrata soprattutto sulla riduzione dei livelli di HbA_{1c}, con una forte enfasi sul glucosio plasmatico a digiuno¹. Pur essendo necessario, tuttavia, il controllo dell'iperglicemia a digiuno è risultato generalmente insufficiente a raggiungere un controllo glicemico ottimale. Una crescente mole di dati suggerisce che la riduzione delle escursioni glicemiche postprandiali sia altrettanto importante² o addirittura più importante per raggiungere gli obiettivi terapeutici di HbA_{1c}³⁻⁷. Per questo motivo l'*International Diabetes Federation* (IDF) ha sviluppato una serie raccomandazioni che hanno lo scopo di assistere medici e organizzazioni nello sviluppo di strategie per gestire in modo efficace la glicemia postprandiale nei soggetti con diabete tipo 1 e 2.

Le raccomandazioni delle linee guida IDF sono 4 e sono supportate da *statements* con livelli diversi di evidenza. Le riporto qui di seguito in quanto si riferiscono a domande e problemi che il medico di medicina generale si dovrebbe porre di fronte alla persona con diabete e in corsivo riporto il principale *evidence statement*.

- l'iperglicemia postprandiale è dannosa e va corretta:
 - *l'iperglicemia postprandiale e dopo carico orale con glucosio è fattore di rischio indipendente per la malattia macrovascolare [Livello 1+];*
- adottare strategie terapeutiche per ridurre il glucosio plasmatico postprandiale nelle persone con iperglicemia postprandiale:
 - *il trattamento con farmaci che agiscono sul glucosio plasmatico postprandiale riduce gli eventi vascolari [Livello 1-];*
- è necessario prendere in considerazione strategie terapeutiche sia non farmacologiche sia farmacologiche per agire sul glucosio plasmatico postprandiale:
 - *le diete a basso indice glicemico portano beneficio nel controllo del glucosio plasmatico postprandiale [Livello 1+];*
 - *vari agenti farmacologici riducono in modo preferenziale il glucosio plasmatico postprandiale [Livello 1++];*
- il glucosio plasmatico a 2 ore dopo i pasti non dovrebbe superare 140 mg/dl (7,8 mmol/l), evitando comunque il rischio di ipoglicemia:
 - *l'auto-monitoraggio della glicemia (SMBG) va tenuto in considerazione, in quanto attualmente è il metodo più pratico per monitorare la glicemia postprandiale;*
 - *l'efficacia dei regimi terapeutici andrebbe monitorata con la frequenza necessaria a guidare la terapia verso il raggiungimento del target del glucosio plasmatico postprandiale;*
 - *i livelli postprandiali di glucosio plasmatico salgono raramente oltre i 140 mg/dl (7,8 mmol/l) nelle persone con normale tolleranza al glucosio e tipicamente ritornano ai livelli basali 2 o 3 ore dopo l'ingestione del cibo [Livello 2++].*

L'articolo di Andrea Poli presenta in maniera chiara ed esauriente un integratore (Gdue con InSea2®) a base di florotannini estratti dalle alghe brune per offrire al medico di medicina generale una doppia opportunità:

- fornire informazioni scientifiche nel segmento degli "integratori" che oggi rappresentano per il medico di famiglia la maggior parte delle "opportunità terapeutiche" rispetto alle quali la formazione di base è inesistente e quella fornita dalle aziende è spesso poco documentata e carente di evidenze;
- presentare una possibile terapia in una situazione che è frequente in Medicina Generale anche se poco indagata e valutata.

Bibliografia

- 1 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care 2006;29:1963-72.
- 2 Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, et al. *The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature*. Diabetes Care 2005;28:2626-32.
- 3 Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, et al. *Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients*. Biochem Biophys Res Commun 2005;336:339-45.
- 4 Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. *Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies*. Arch Intern Med 2004;164:2147-55.
- 5 Hanefeld M, Cagatay M, Petrowsch T, et al. *Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies*. Eur Heart J 2004;25:10-6.
- 6 Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, et al. *Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA_{1c} levels*. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:280-5.
- 7 Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, et al. *Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals*. Atherosclerosis 1999;144:229-35.