

Attualità in
ADIETETICA
e **NUTRIZIONE CLINICA**

Estratto

Numero 2 • Volume 10 • Dicembre 2018

Orientamenti per le moderne dinamiche clinico-assistenziali

Prediabete e prevenzione del diabete mellito tipo 2: i nutraceutici come alternativa ai farmaci

Giuseppe Fatati

Rivista fondata da Giuseppe Fatati e Giuseppe Pipicelli



ADI ONLUS
Associazione Italiana
di Dietetica e Nutrizione Clinica



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Giuseppe Fatati

Direttore Struttura Complessa
di Diabetologia, Dietologia e Nutrizione
Clinica, Azienda Ospedaliera
Santa Maria di Terni

PAROLE CHIAVE

Prediabete, diabete mellito tipo 2, nutraceutici,
prevenzione

Prediabete e prevenzione del diabete mellito tipo 2: i nutraceutici come alternativa ai farmaci

Il prediabete

Lo stato di diabete conclamato è preceduto da una fase asintomatica, caratterizzata da alterazioni dell'omeostasi glicidica con spiccata variabilità fenotipica. Le condizioni note come iperglicemia a digiuno (*Impaired Fasting Glucose*, IFG), ridotta tolleranza al glucosio (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT) e la combinazione contemporanea di entrambe, raccolte sotto l'etichetta comune di Alterazioni della Regolazione Glicemica (ARG), devono essere considerate non solo fattori di rischio per lo sviluppo di diabete, ma anche per lo sviluppo di complicanze micro- e macrovascolari. In particolare per quanto riguarda il rischio di progressione a diabete conclamato, a distanza di 10 anni il tasso di conversione cumulativo è stimato essere di 7,6 per 1000 persone-anno, con un rischio 11 volte più elevato fra i soggetti con IFG, 3,9 volte più elevato fra i soggetti con IGT e 20,5 volte più elevato fra i soggetti con IFG e IGT combinate¹⁻⁴. Non sono situazioni di scarsa rilevanza: secondo i dati più recenti dell'*International Diabetes Federation* (IDF) la prevalenza mondiale di IGT è stimata intorno al 6,7%⁵. L'*American Diabetes Association* (ADA) è favorevole all'utilizzo del termine prediabete considerando che la corretta gestione dell'obesità può ritardare la progressione da prediabete a diabete mellito tipo 2 (DMT2)³. Il prediabete costituisce una emergenza mondiale ed è in costante crescita; ad esempio, in Inghilterra la prevalenza del prediabete è passata dall'11,6% del 2003 al 35,3% del 2011⁶ (Fig. 1).

Il prediabete è frequentemente associato a obesità, in particolare viscerale o addominale, dislipidemia con elevati livelli di trigliceridi e/o bassi valori di colesterolo HDL e ipertensione arteriosa. La Tabella I illustra la definizione delle condizioni di prediabete e disglucemia predia-

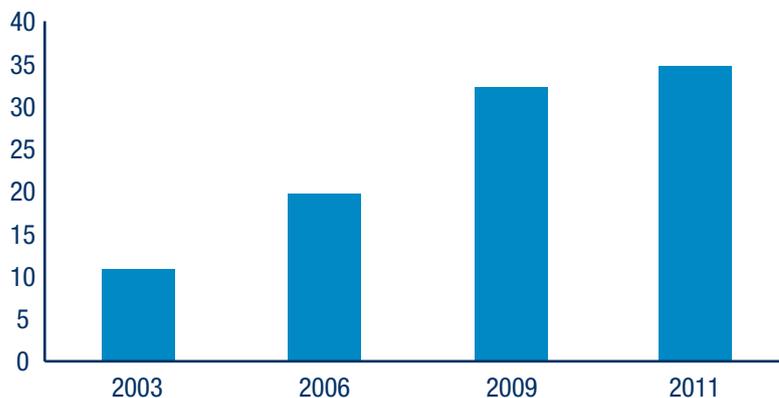


Figura 1. Percentuale della popolazione adulta inglese affetta da prediabete (da Mainous et al., 2014, mod.)⁶.

© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa

CORRISPONDENZA

Giuseppe Fatati
fatati.giuseppe@tiscali.it

betica secondo l'ADA e gli standard italiani AMD-SID (Associazione Medici Diabetologi-Società Italiana di Diabetologia)^{3,5}; la Tabella II i criteri ADA per ricercare diabete e prediabete negli adulti asintomatici.

La posizione delle società scientifiche italiane è diversa: negli Standard AMD-SID² si precisa che le condizioni di IFG e IGT non sono situazioni di malattia, quanto piuttosto fattori di rischio per DMT2 e malattie cardiovascolari che possono coesistere nello stesso individuo, ma sono spesso presenti in forma isolata. Di conseguenza, il termine prediabete non sembra appropriato. Sono due le eccezioni sollevate: prima di tutto l'uso del termine prediabete potrebbe avere conseguenze psicologiche, sociosanitarie ed economiche negative; inoltre, un'elevata percentuale di soggetti con IFG e/o IGT e/o con HbA_{1c} non ottimale (valore fra 42-48 mmol/mol [6,00-6,49%]) non svilupperà diabete: in Italia, solo il 20-25% dei soggetti con IFG e/o IGT è destinato in realtà a sviluppare un diabete nell'arco di 10 anni. Nella pratica clinica consigliano, di conseguenza, di definire IFG e IGT come condizioni di di-

sglicemia o di alterato metabolismo glicidico. Il termine prediabete è comunque adottato in ambito pediatrico per identificare bambini e adolescenti con evidenza di autoimmunità beta-cellulare, suscettibilità genetica al diabete tipo 1 e alterata secrezione insulinica.

II DMT2

Il DMT2 è la forma più comune di diabete e rappresenta circa il 90% dei casi di questa malattia. La causa è ancora ignota, anche se è certo che il pancreas è in grado di produrre insulina ma, almeno inizialmente, le cellule dell'organismo non riescono a utilizzarla completamente. La malattia si manifesta in genere dopo i 30-40 anni e numerosi fattori di rischio sono stati riconosciuti associarsi alla sua insorgenza. Tra questi: la familiarità, lo scarso esercizio fisico, il sovrappeso e l'appartenenza ad alcune etnie. Circa il 40% dei diabetici tipo 2 ha parenti di primo grado (genitori, fratelli) affetti dallo stesso problema, mentre nei gemelli monozigoti

Tabella I. Definizioni diagnostiche delle alterazioni prediabetiche: confronto tra standard ADA e italiani.

Prediabete (American Diabetes Association)	Stati di disglycemia, standard italiani AMD-SID 2016
IFG (Impaired Fasting Glucose, alterata glicemia a digiuno)	
Glicemia a digiuno (FPG) tra 100 e 125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)	Glicemia a digiuno tra 100 e 125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)
IGT (Impaired Glucose Tolerance, ridotta tolleranza al glucosio)	
Glicemia 2 ore dopo test da carico orale di glucosio (OGTT, 75 g) tra 140 e 199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L)	Glicemia 2 ore dopo test da carico orale di glucosio (OGTT, 75 g) tra 140 e 199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L)
Emoglobina glicata, alterazioni prediabetiche	
HbA _{1c} tra 5,7 e 6,4% (39-47 mmol/mol)	HbA _{1c} tra 6 e 6,49% (42-48 mmol/mol) (solo con dosaggio allineato IFCC).

Tabella II. Criteri ADA per ricercare diabete e prediabete negli adulti asintomatici (ADA, 2017)³.

<p>1. I test di screening per diabete e prediabete dovrebbero essere utilizzati negli adulti di tutte le età in sovrappeso o obesi (BMI \geq 25 kg/m² o BMI \geq 23 kg/m² per la popolazione asiatica) che presentino uno o più tra i seguenti fattori di rischio aggiuntivi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A1C \geq 5,7% (39 mmol/mol), alterata tolleranza al glucosio (IGT) o alterata glicemia a digiuno (IFG) in test precedenti • parenti di primo grado diabetici • etnie/razze a elevato rischio di sviluppare diabete (ad es. afroamericani, origine centro- e sudamericana, nativi americani, asiatici, abitanti delle isole del Pacifico) • donne con pregressa diagnosi di diabete gestazionale • anamnesi positiva per patologie cardiovascolari • ipertensione (\geq 140/90 mmHg o in terapia antipertensiva) • livelli di colesterolo HDL $<$ 35 mg/dL (0,90 mmol/L) e/o livelli di trigliceridi $>$ 250 mg/dL (2,82 mmol/L) • donne con sindrome dell'ovaio policistico • inattività fisica • altre condizioni cliniche associate a insulino-resistenza (ad es. obesità grave, acantosi nigricans)
<p>2. Il test dovrebbe essere in ogni caso eseguito in tutti i soggetti di età \geq 45 anni</p>
<p>3. Se il test è negativo, dovrebbe essere ripetuto almeno ogni 3 anni, considerando di ripeterlo più frequentemente in relazione al risultato iniziale (ad es., la rivalutazione dovrebbe avvenire prima in coloro che presentano prediabete) e alla condizione di rischio individuale</p>

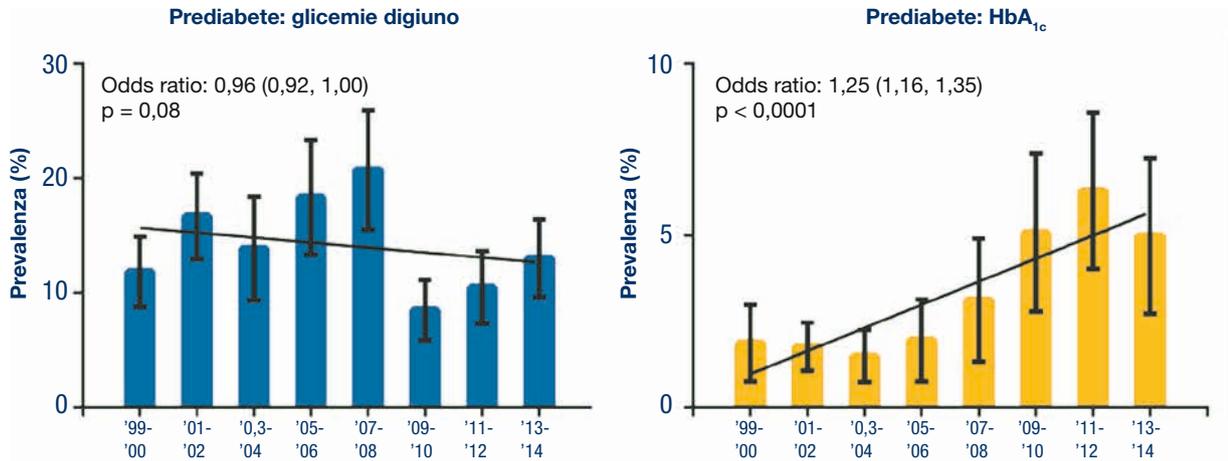


Figura 2. Prevalenza del prediabete negli adolescenti americani (da Lee et al., 2017, mod.)¹⁰.

la concordanza della malattia si avvicina al 100%, suggerendo una forte componente ereditaria. Il DMT2 in genere non viene diagnosticato per molti anni in quanto l'iperglicemia si sviluppa gradualmente e inizialmente non è di grado tanto severo da dare i classici sintomi del diabete. Il rischio aumenta con l'età, con la presenza di obesità e con la mancanza di attività fisica: questa osservazione consente di prevedere strategie di prevenzione primaria che hanno il loro cardine nell'applicazione di uno stile di vita adeguato, che comprende gli aspetti nutrizionali e l'esercizio fisico. Si stima che il 44% dei casi di DMT2, il 23% dei casi di cardiopatia ischemica e fino al 41% di alcuni tumori siano attribuibili all'obesità/sovrappeso. Il rischio di DMT2 aumenta in parallelo alla durata e il grado di sovrappeso/obesità. Diversi studi hanno stabilito una relazione tra quantità di grasso addominale (viscerale) e rischio di DMT2 e sindrome metabolica^{7,8}. L'insulinoresistenza è caratteristica comune dell'obesità e del DMT2. Per insulinoresistenza si intende la bassa sensibilità delle cellule all'azione dell'insulina. Nella maggior parte dei pazienti, l'iperinsulinemia compensa l'insulino-resistenza, anche per diversi anni. Tuttavia, quando la risposta insulinica non è più adeguata alle richieste si instaura uno stato iperglicemico. Due dati di fatto caratterizzano il DMT2: l'insulinoresistenza con la conseguente ridotta azione insulinica e la insufficiente funzione beta-cellulare. Non appena i livelli insulinemici si riducono i valori glicemici postprandiali tendono a elevarsi.

Prevenzione del DMT2

Il numero dei soggetti affetti da DMT2 e da prediabete, nel mondo, è in continuo aumento. Recenti report per la popolazione americana, pubblicati dal *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) indicano in più di 100 milioni gli individui affetti da tali patologie⁹. Nel

2015, 30,3 milioni di americani, pari al 9,4%, erano affetti da DMT2 e 84,1 milioni da prediabete. Nel periodo, dal 1999 al 2014, sono state rinvenute tendenze contrastanti riguardo al prediabete negli adolescenti statunitensi. Usando l'HbA_{1c} si aveva un aumento del numero dei giovani prediabetici; la stessa tendenza non è stata rilevata considerando le glicemie a digiuno¹⁰ (Fig. 2). È ipotizzabile che l'incremento della prevalenza dell'obesità giustifichi questo dato. Non vi è alcun dubbio che vi è la necessità di interventi per la prevenzione del diabete e delle sue complicanze e che il cambiamento dello stile di vita è il miglior approccio suggeribile. Gli standard AMD SID hanno dedicato un interessante capitolo a questo argomento. Di seguito riportiamo le principali raccomandazioni:

- raggiungere e mantenere una perdita di peso del 7% e svolgere un'attività fisica regolare (20-30 minuti al giorno o 150 minuti alla settimana) rappresentano i mezzi più appropriati per ridurre il rischio di insorgenza di DMT2 nei soggetti con ridotta tolleranza glucidica (IGT). Sebbene non formalmente dimostrato è probabile che questa raccomandazione sia valida anche per altre forme di disglucemia (IFG, HbA_{1c} 42-48 mmol/mol [6,00-6,49%]) – I A;
- i soggetti con ridotta tolleranza glucidica devono ricevere un counseling sul calo ponderale, così come indicazioni per aumentare l'attività fisica, anche attraverso l'uso di mezzi tecnologici di supporto (social network, internet, DVD, App) – I A;
- i soggetti con ridotta tolleranza glucidica devono essere incoraggiati a modificare le abitudini alimentari secondo queste indicazioni: a) ridurre l'apporto totale di grassi (< 30% dell'apporto energetico giornaliero) e particolarmente degli acidi grassi saturi (meno del 10% dell'apporto calorico giornaliero), b) aumentare l'apporto di fibre vegetali (almeno 15 g/1000 kcal) – I A;

- nei soggetti con disglucemia a rischio molto elevato di sviluppare DMT2 (cioè con una storia di diabete gestazionale, obesità severa e rapida progressione dell'iperglicemia) può essere preso in considerazione un trattamento farmacologico con metformina in aggiunta all'intervento sullo stile di vita. Tale trattamento, che non è compreso tra le indicazioni del farmaco (*off-label*), può esporre al rischio di deficit di vitamina B12, di cui si raccomanda il periodico dosaggio – I B;
- nei bambini e adolescenti a elevato rischio di DMT2 è indicato un intervento sullo stile di vita, facendo attenzione a che il calo ponderale non sia eccessivo e venga mantenuto un BMI appropriato per l'età e il sesso – VI B.

Tali raccomandazioni sono basate principalmente su alcuni studi che hanno chiaramente dimostrato come le modifiche dello stile di vita siano in grado di prevenire l'insorgenza del DMT2. Il più citato è sicuramente lo studio *Diabetes Prevention Program (DPP)*. Interventi per migliorare lo stile di vita, che includono un'attività fisica aerobica di moderata intensità e della durata di almeno 20-30 minuti al giorno o 150 minuti alla settimana e il calo ponderale del 5-10%, riducono del 60% circa l'incidenza del DMT2 e rappresentano, pertanto, uno strumento preventivo particolarmente efficace. È verosimile che la riduzione dell'incidenza di DMT2 ottenuta in questi studi sia dovuta in parte anche alle modificazioni della dieta ^{11 12}. Purtroppo, nella pratica clinica questo approccio razionale non è seguito da successi particolari e che soprattutto si mantengano nel tempo ¹³. Le modificazioni dei comportamenti alimentari sono un risultato molto difficile da raggiungere. Secondo Maslow l'uomo è considerato come una totalità dinamica e integrata, per cui un bisogno si riverbera sull'individuo nella sua globalità ¹⁴. Nutrirsi è una risposta a un bisogno biologico ma il soddisfacimento di questo bisogno è anche una risposta sociale e culturale.

Il trattamento del prediabete

I farmaci

È bene sottolineare che a oggi, nessun farmaco è stato specificatamente approvato per l'uso nel prediabete e/o nella prevenzione del DMT2. Nello studio DPP, dopo un periodo di follow-up della durata media di 2,8 anni, l'incidenza del diabete è risultata del 7,8% nei pazienti trattati con placebo e del 4,8% nei pazienti trattati con metformina, con una riduzione del rischio relativo di sviluppare la malattia pari al 31%; le modifiche dello stile di vita erano più efficaci dell'intervento farmacologico nella prevenzione del DMT2 (riduzione relativa rispettivamente (58 vs. 31%). Nello studio XENDOS (*XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects*),

si è evidenziata, dopo 4 anni di terapia con orlistat, una riduzione complessiva del 37% del rischio di diabete, che nei soggetti con IGT ha raggiunto il 45% ¹⁵. Altri studi sono stati condotti con acarbiosio nei pazienti con IGT; il farmaco sembrerebbe in grado di ritardare la progressione verso il diabete mellito, anche se l'effetto scompare alla sospensione del trattamento. Risultati positivi sono stati ottenuti anche con pioglitazone. Più recentemente è stato dimostrato come gli agonisti recettoriali del GLP-1 da soli ¹⁶, o in associazione agli SGLT2 inibitori ¹⁷, sono in grado di prevenire il diabete, ripristinando l'euglicemia in soggetti con prediabete. In conclusione, alcuni farmaci hanno una sicura efficacia nella prevenzione della progressione da prediabete a diabete, ma dobbiamo riconoscere loro delle limitazioni che brevemente elenchiamo e che ne impediscono l'uso generalizzato, rinviando per una analisi più esaustiva all'articolo comparso nel numero precedente di questa rivista ¹³ e agli Standard Italiani ²:

- pioglitazone: aumento del peso, edema;
- acarbiosio: gonfiore intestinale e flatulenza;
- metformina: effetti collaterali gastro-intestinali.

L'intervento nutrizionale e le alternative ai farmaci

Per le caratteristiche proprie del prediabete la terapia farmacologica dovrebbe essere assunta per tutta la vita; per tale motivo si cercano modelli di approccio più naturali che rappresentino una valida alternativa. La prima scelta deve essere, sicuramente, un intervento nutrizionale adeguato. A tal proposito sono opportune alcune premesse riguardanti i soggetti affetti da prediabete o DMT2:

1. 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;
2. una dieta ricca in fibre e in alimenti a basso indice glicemico è protettiva nei confronti del rischio di DMT2;
3. l'iperglicemia postprandiale è un fattore di rischio indipendente e modificabile;
4. la quantità e il tipo dei carboidrati ingeriti sono il principale determinante della glicemia postprandiale;
5. il consumo di alimenti a basso indice glicemico provoca un minore aumento della glicemia postprandiale a parità di carboidrati disponibili consumati e un miglioramento della sensibilità all'insulina;
6. il rischio di sviluppare malattia diabetica è ridotto se si consumano alimenti a basso indice glicemico, grazie al miglioramento della sensibilità all'insulina;
7. effetti funzionalmente simili a quanto ottenuto con alimenti a basso indice glicemico si possono ottenere rallentando lo svuotamento gastrico o acidificando il cibo.

La risposta glicemica agli alimenti è dunque influenzata sia dalla quantità sia dalla qualità dei carboidrati. È ormai unanimemente riconosciuto che, a parità di contenuto di carboidrati, alimenti diversi possono produrre effetti molto differenti sulla glicemia post prandiale¹³. Per tale motivo il consiglio più frequente, a maggior ragione in presenza di obesità, è quello di ridurre il carico dei carboidrati e aumentare il consumo di alimenti ricchi in fibre idrosolubili e a basso indice glicemico in grado di ridurre lo spike glicemico post prandiale. In alternativa o in parallelo all'intervento nutrizionale può essere ipotizzato l'uso di prodotti in grado di inibire l'attività degli enzimi che degradano gli amidi e gli zuccheri. Una efficace inibizione di questi enzimi è in grado di rallentare il rilascio e l'assorbimento del glucosio. Conseguenziale è la riduzione della glicemia post prandiale. I carboidrati indigeriti raggiungeranno il tenue e il colon e, grazie al microbiota, metabolizzati ad acqua, CO₂ e parzialmente acidi grassi a catena corta¹⁴. L'acarbiosio, citato in precedenza, è in grado di svolgere un'attività di questo tipo; infatti, grazie all'inibizione dell'alfa-glucosidasi, ritarda la rottura enzimatica dei carboidrati complessi e dei disaccaridi in monosaccaridi nel piccolo intestino, provocando un ritardo nella loro digestione dose-dipendente, con conseguente diminuzione del picco glicemico post-prandiale. Come ricordato, per questo farmaco è stata segnalata un'efficacia simile alla metformina con un effetto più pronunciato sulle escursioni post prandiali e minore sulla iperglicemia a digiuno; inoltre sembrerebbe mostrare una maggiore efficacia nei soggetti con alimentazione di tipo orientale che occidentale¹⁹. Gli effetti collaterali più spesso segnalati sono diarrea e flatulenza, in grado di impedire una buona compliance alla terapia.

I polifenoli estratti da alghe brune

In uno studio controllato condotto su soggetti con alto rischio cardiometabolico (STOP-NIDDM), la somministrazione di acarbiosio ha ridotto del 36% i nuovi casi di diabete e del 34% i nuovi casi di ipertensione²⁰, confermando l'efficacia della inibizione dell'alfa-glucosidasi. Una attività analoga è svolta da polifenoli presenti in alimenti di origine vegetale, che sono in grado di inibire in maniera significativa l'attività di amilasi e glucosidasi, rallentando la comparsa del picco glicemico. In particolare, alcuni polifenoli estratti da alghe brune, ben caratterizzati chimicamente e ormai studiati in modo dettagliato, mostrano una efficace inibizione degli enzimi amidolitici anche in vivo. Le alghe brune sono organismi complessi da un punto di vista anatomico e morfologico, sempre pluricellulari, quasi esclusivamente marini, che prediligono acque fredde e ben ossigenate. Comprendono circa 250 generi per un totale di oltre 1500

specie. Il vantaggio dei polifenoli estrattivi è che esercitano la loro azione a livello locale e non sistemico e che quindi hanno una sicura efficacia. D'altra parte, le alghe commestibili sono state consumate dalle comunità costiere asiatiche fin dall'antichità e gli estratti di *Fucus vesiculosus* e *Ascophyllum nodosum* sono stati tradizionalmente utilizzati per il trattamento dell'obesità e di diverse malattie gastrointestinali. Recentemente è stata valutata²¹ la capacità di questi estratti di inibire in vitro gli enzimi digestivi α -amilasi e α -glucosidasi e di controllare i livelli plasmatici di glucosio postprandiale in un modello murino di steatoepatite non alcolica (NASH) (Fig. 3). La NASH spesso precede lo sviluppo del DMT2. Questo modello è stato ottenuto con la somministrazione di una dieta ricca di grassi. I risultati dimostrano che queste alghe hanno ritardato e ridotto il picco di glicemia ($p < 0,05$) nei topi alimentati con una dieta normale, e nel modello della NASH, il fitocomplesso è stato in grado di ridurre sia il picco glicemico postprandiale, sia l'area sottesa alla curva glicemica (Fig. 4). La somministrazione dell'estratto in una dieta particolarmente ricca di grassi si è associata a un ritardo nella digestione dei carboidrati, ma anche a una diminuzione della sua assimilazione. Gli Autori concludono che è evidente che questo effetto può essere sfruttato terapeutamente per impedire la transizione di NASH in DMT2.

Prodotti del commercio a composizione polifenolica

In commercio abbiamo disponibile un integratore (Gdue, con InSea2® e cromo picolinato) con una composizione polifenolica specifica altamente standardizzata* (estratta da *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus* in rapporto 95:5), in grado di inibire, in modo dose-dipendente, sia l' α -amilasi sia l' α -glucosidasi con una IC50 di 2,8 μ g/ml per l' α -amilasi e di 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 elevati nei fluidi intestinali, rispetto alle concentrazioni inibenti definite in vitro e, quindi, certamente efficaci. Anche per questo prodotto l'attività di inibizione nei confronti delle due attività enzimatiche è reversibile e non competitiva e quindi si hanno minori effetti collaterali rispetto ai farmaci comunemente usati. La particolare metodologia produttiva abbatte a soli 75 mcg per capsula lo iodio naturalmente presente nei derivati algali. Nell'uomo il prodotto è stato testato dopo assunzione di 50 g di carboidrati, sia sotto forma di pane bianco che di soluzione di saccarosio, e ha mostrato di poter diminuire in modo significativo sia la glicemia postprandiale sia la risposta insulinemica (Figg. 5, 6)²². Questi risultati, che sono

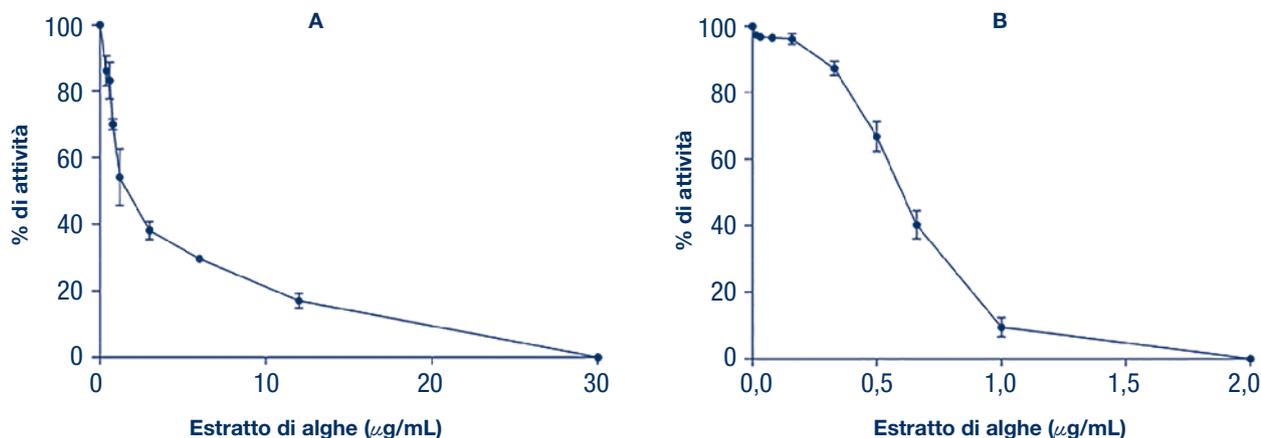


Figura 3. Inibizione dose dipendente dell'attività dell' α -amilasi (A) e α -glucosidasi (B) (da Gabbia et al., 2017, mod.)²¹.

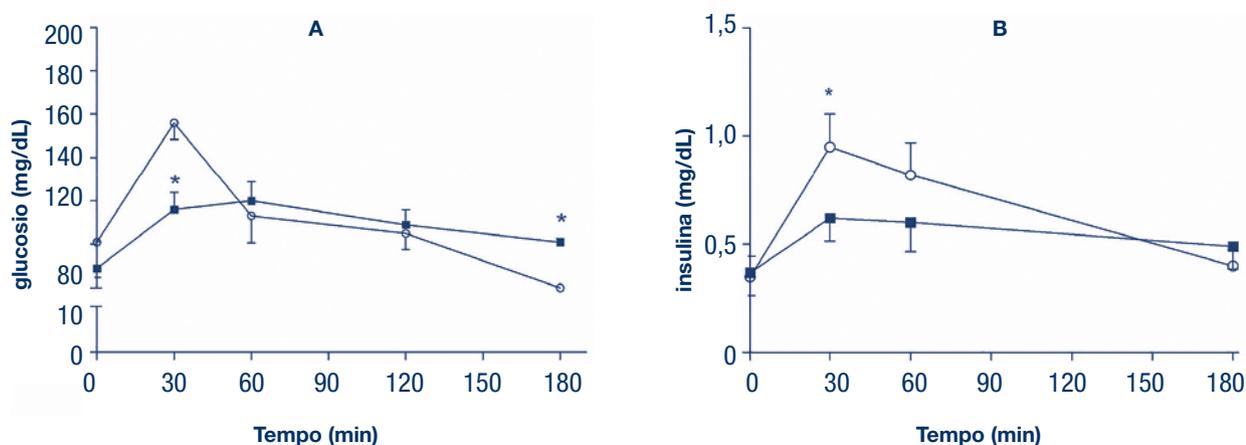


Figura 4. Livelli postprandiali di glicemia e insulinemia in topi nutriti con dieta standard trattati con veicolo (■, n = 15) o 7,5 mg/kg di estratti di alghe (○, n = 15). I dati sono presentati come media \pm DS. $p < 0,05$ vs topi trattati con veicolo, test di Student per dati non appaiati (da Gabbia et al., 2017, mod.)²¹.

stati ottenuti somministrando il Gdue in modo acuto, sono stati anche confermati con la somministrazione in cronico in soggetti obesi; in questi casi il miglioramento della glicemia e della insulinemia è stato accompagnato da un significativo calo ponderale, una ottima tollerabilità e l'assenza di ipoglicemie rilevanti. Al termine di questo report ci sembra importante sottolineare come le oscillazioni glicemiche dopo un pasto contenente carboidrati possono creare impatti negativi sulla concentrazione, sulla veglia e sulle capacità cognitive generali. Haskell-Ramsay ha dimostrato che l'assunzione di InSea 2 (Gdue) prima di un pasto ricco in carboidrati influenza positivamente attenzione, prestazioni e tassi di errore che si verificano dopo il pasto (Fig. 7)²³.

Il controllo della glicemia è fondamentale per molti processi fisiologici che influiscono su funzioni essenziali del nostro organismo. Un assorbimento più lento di amidi e zuccheri favorisce la riduzione del picco

glicemico postprandiale e la secrezione insulinica e verosimilmente migliora la sensibilità periferica alla stessa insulina. Tutti i processi endocrino metabolici legati all'*intake* alimentare ne risentono positivamente. Nell'ultimo report citato l'efficacia di Gdue risulta dimostrabile in modo immediato. In un recente studio, condotto in aperto su di un campione di pazienti sovrappeso affetti da IFG, l'aggiunta di Gdue all'intervento sullo stile di vita ha ridotto significativamente il picco glicemico a 2 ore dal pasto rispetto al solo intervento sullo stile di vita, senza determinare alcun effetto ipoglicemizzante precoce o tardivo e dimostrando un eccellente profilo di tollerabilità²⁴.

Conclusioni

La continua crescita, in termini di prevalenza, di obesità e DMT2 contribuisce a porre il sistema sanitario di fronte alla necessità di un cambiamento di paradigma,

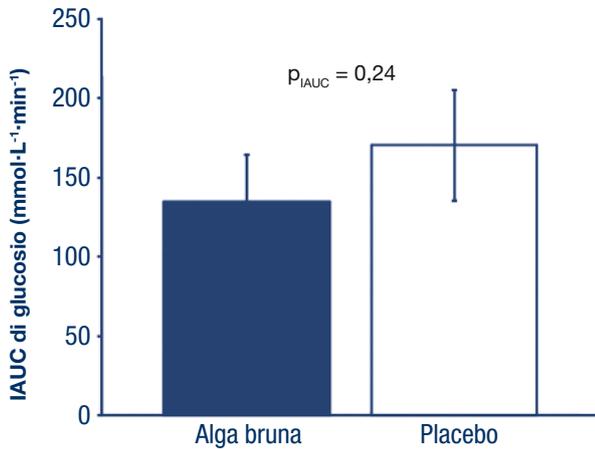


Figura 5. Concentrazioni plasmatiche di glucosio e area incrementale sotto la curva (IAUC) durante i 180 minuti seguenti il consumo di 50 g di carboidrati 30 minuti dopo l'assunzione di estratti dell'alga bruna o placebo (da Paradis et al., et al., 2011, mod.)²².

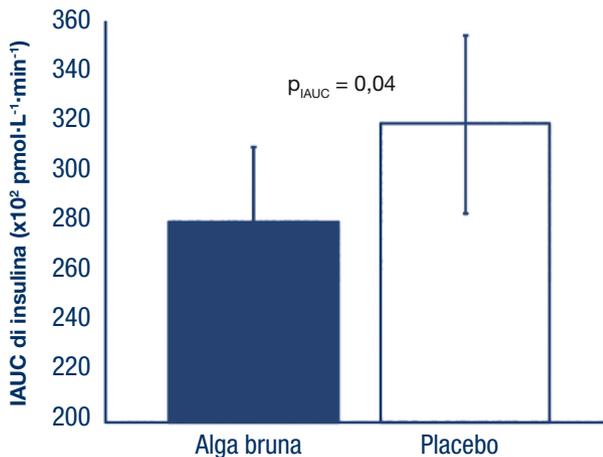


Figura 6. Concentrazioni plasmatiche di insulina e area incrementale sotto la curva (IAUC) durante i 180 minuti seguenti il consumo di 50 g di carboidrati 30 minuti dopo l'assunzione di estratti di alga bruna o placebo (da Paradis et al., 2011, mod.)²².

con lo spostamento delle risorse dalla cura delle acuzie alla prevenzione e cura delle cronicità. Abbiamo in precedenza sottolineato che la fase di diabete conclamato è preceduta da un periodo asintomatico, caratterizzato da alterazioni dell'omeostasi glicidica con spiccata variabilità fenotipica¹. Le condizioni definite iperglicemia a digiuno, ridotta tolleranza al glucosio e la combinazione contemporanea di entrambe, raccolte sotto l'etichetta comune di Alterazioni della Regolazione Glicemica, devono essere considerate non solo fattori di rischio per lo sviluppo di diabete, ma anche per lo sviluppo di complicanze micro e macrovascolari. L'ADA è favorevole all'utilizzo del termine prediabete e ci ricorda che la corretta

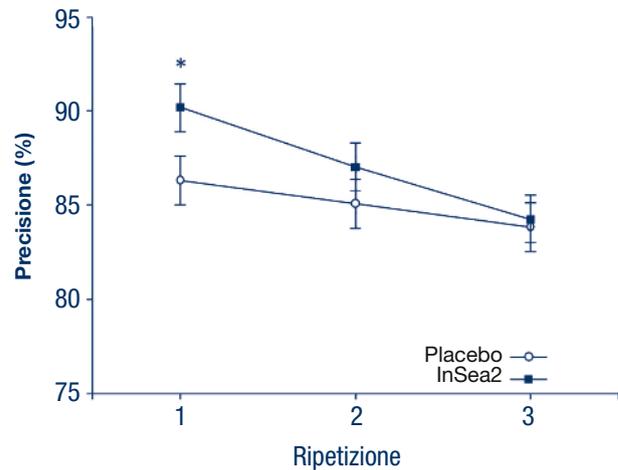


Figura 7. Medie ponderate ed errore standard (ES) per l'accuratezza della vigilanza per le cifre; oltre alla presenza di una significativa interazione trattamento x ripetizione, il confronto a coppie dei dati dimostra che l'assunzione di alghe brune è associata a una maggiore accuratezza rispetto al placebo durante la ripetizione 1 delle valutazioni* (da Haskell-Ramsay et al., 2018, mod.)²³.

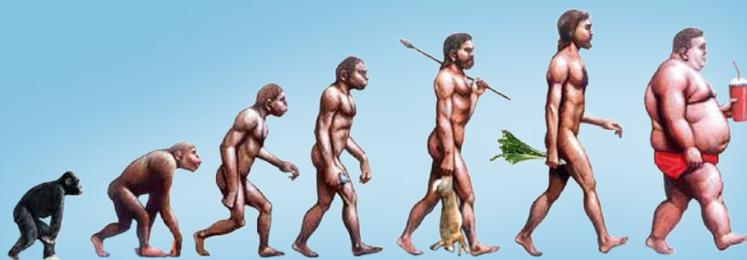
gestione iniziale può ritardare la progressione da prediabete a DMT2. I farmaci potrebbero dare un valido supporto a una strategia di prevenzione, ma hanno effetti collaterali e costi, a volte, rilevanti. L'uso di integratori in grado di ridurre il picco postprandiale senza effetti collaterali importanti può essere d'aiuto nel contrastare la progressione del prediabete e il rischio cardiometabolico. Si legge molto spesso che sono troppi i pazienti con DMT2 che non raggiungono i corretti obiettivi glicemici, perché non viene loro prescritta o intensificata la terapia. Il problema, noto come inerzia terapeutica, si associa anche all'impiego di farmaci ormai obsoleti e all'incapacità da parte dei sanitari di prendere coscienza del problema e di attivarsi per risolverlo²⁵. La stessa incapacità viene però ignorata quando parliamo di prediabete. Il paziente non ancora francamente diabetico sembra non meritare una grande attenzione e, d'altra parte, non vi sono farmaci approvati per la terapia di questa condizione clinica. L'aderenza alle raccomandazioni diventa, quasi sempre, una colpevole giustificazione. Se è vero che la libertà non è poter scegliere tra bianco o nero ma poter scegliere qualcosa di diverso dal bianco e dal nero, ovvero sottrarsi alla scelta prescritta, l'aver a disposizione prodotti naturali efficaci nei pazienti a rischio, vuol dire disegnare un nuovo possibile. Vuol dire conservare la libertà del medico di provare a intervenire sull'evoluzione della patologia diabetica indipendentemente da quanto riportato nelle diverse raccomandazioni scientifiche. In effetti, è stato anche evidenziato come il lavoro di revisione sistematica della letteratura sia reso sempre più difficile dalla difficoltà a distinguere tra fonti affidabili e dati distorti. Appare quindi opportuno evitare

una eccessiva rigidità nell'applicazione della EBM, tornando a mettere il paziente al centro della pratica clinica, attraverso l'opportuna individualizzazione del trattamento, che deve considerare le condizioni della vita reale e non solo quelle potenzialmente artificiose dei trial clinici, valutando il paziente nel suo insieme con le sue polipatologie e politerapie, bilanciando i possibili e spesso marginali benefici di alcune trattamenti con la maggiore tollerabilità di altri²⁶⁻²⁸. In questo senso, saper utilizzare prodotti naturali come i polifenoli estratti dalle alghe brune è perfettamente in linea con un modo di pensare moderno che analizza la crisi dell'EBM e sottolinea la necessità di riflettere sullo stile con il quale il professionista sanitario sceglie di praticare la professione.

Bibliografia

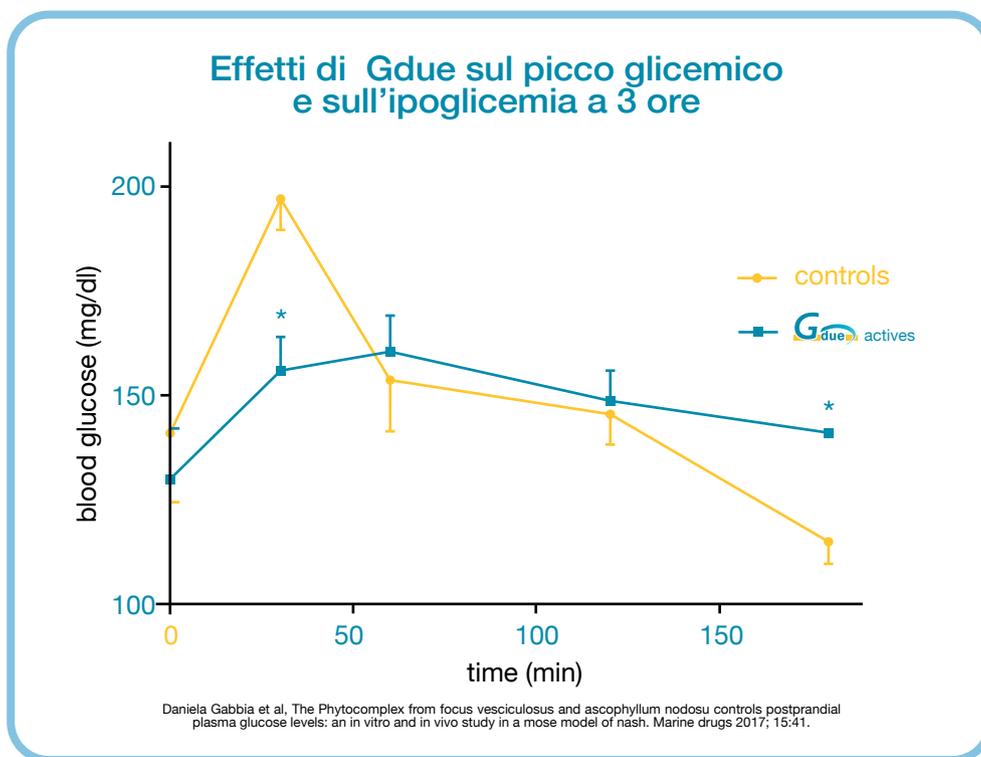
- 1 IDF Diabetes Atlas - 7th edition, 2015. <http://www.diabetesatlas.org>.
- 2 AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018*. www.standarditaliani.it.
- 3 American Diabetes Association. *Classification and diagnosis of diabetes*. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S11-24.
- 4 SID - Società Italiana di Diabetologia. *Il diabete in Italia*. Bonora E, Sesti G, a cura di. Bologna Bononia University Press 2016.
- 5 www.epicentro.iss.it/problemi/diabete/diabete.asp.
- 6 Mainous AG, Tanner RJ, Baker R, et al. *Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study*. *BMJ Open* 2014;4:e005002.
- 7 Efficers TW, de Mutsert R, Lamb HJ, et al. *Body fat distribution, in particular visceral fat, is associated with cardiometabolic risk factors in obese women*. *PLoS One* 2017;12:e0185403.
- 8 Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, et al. *The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study*. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:997-1002.
- 9 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *National Diabetes Statistics Report, 2017 Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States*. www.cdc.gov/media/releases/2017/p0718-diabetes-report.html.
- 10 Lee AM, Fermin CR, Filipp SL, et al. *Examining trends in prediabetes and its relationship with the metabolic syndrome in U.S. adolescents, 1999-2014*. *Acta Diabetol* 2017;54:373-81.
- 11 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.
- 12 Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.; Finnish 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.
- 13 Ceriello A. *Vecchie e nuove strategie di prevenzione del prediabetes*. *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica* 2018;10:14-21.
- 14 Maslow AH. *Motivazione e personalità*. Armando Editore 2010.
- 15 Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. *Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients*. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
- 16 le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. *3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial*. *Lancet* 2017;389:1399-409.
- 17 Lundkvist P, Sjöström CD, Amini S, et al. *Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: A 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:49-60.
- 18 Poli A. *Il controllo del picco glicemico postprandiale: razionale scientifico e novità dal mondo degli integratori*. *Rivista SIMG* 2016;(4):26-30.
- 19 Yang W, Liu J, Shan Z, et al. *Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:46-55.
- 20 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;359:2072-7.
- 21 Gabbia D, Dall'Acqua S, Di Gangi IM, et al. *The Phyto-complex 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. pii: E41. doi: 10.3390/md15020041.
- 22 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;36:913-9.
- 23 Haskell-Ramsay CF, Jackson PA, Dodd FL, et al. *Acute post-prandial cognitive effects of brown seaweed extract in humans*. *Nutrients* 2018;10(1). pii: E85. doi: 10.3390/nu10010085.
- 24 Cioni F, Maioli C. *Valutazione della tollerabilità e dell'efficacia sulla modulazione dei picchi glicemici post-prandiali in pazienti sovrappeso affetti da alterata glicemia a digiuno, di un inibitore non competitivo e reversibile degli enzimi α -amilasi e α -glucosidasi a composizione polifenolica specifica e standardizzata*. *Progress in Nutrition* 2018;20:1-8.
- 25 www.insalutenews.it/in-salute/diabete-tipo-2-inerzia-terapeutica-dei-medici-e-scarso-aderenza-alle-cure-i-principali-indagati.
- 26 Adorno TW. *Minima moralia*. Torino: Einaudi 2014.
- 27 Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N; Evidence Based Medicine Renaissance Group. *Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ* 2014;348:g3725. doi: 10.1136/bmj.g3725.
- 28 De Fiore L (Associazione Alessandro Liberati - Network Italiano Cochrane). *L'EBM è in crisi?* *Sanità* 24, 6 ottobre 2015. www.sanita24.ilssole24ore.com/art/lavoro-e-professione/2015-10-06/l-ebm-e-crisi-093919.

Evoluzione della Specie



Cod. DDT 991064

Gdue : **inibisce efficacemente α -amilasi e α -glucosidasi**
abbattendo il picco glicemico e insulinemico postprandiale



2/3 capsule/die
30' prima dei pasti



**Evoluzione
nell'approccio
alle disglucemie:**

- **PREDIABETE**
- **DIABETE**
- **SOVRAPPESO**
- **OBESITA'**
- **SINDROME METABOLICA**

