

SINTESI DELL'ARTICOLO:

## Effetti di *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus* sullo stato glicemico e sui marcatori di danno endoteliale nei pazienti disglicemici

GIUSEPPE DEROSA<sup>1,2,3</sup>, ARRIGO F.G. CICERO<sup>4</sup>, ANGELA D'ANGELO<sup>2</sup>, PAMELA MAFFIOLI<sup>1</sup><sup>1</sup> Centre of Diabetes and Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia and Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>2</sup> Laboratory of Molecular Medicine, University of Pavia;<sup>3</sup> Center for Prevention, Surveillance, Diagnosis and Treatment of Rare Diseases, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>4</sup> Department of Medical and Surgical Sciences, Sant'OrsolaMalpighi Hospital, University of Bologna

### Introduzione

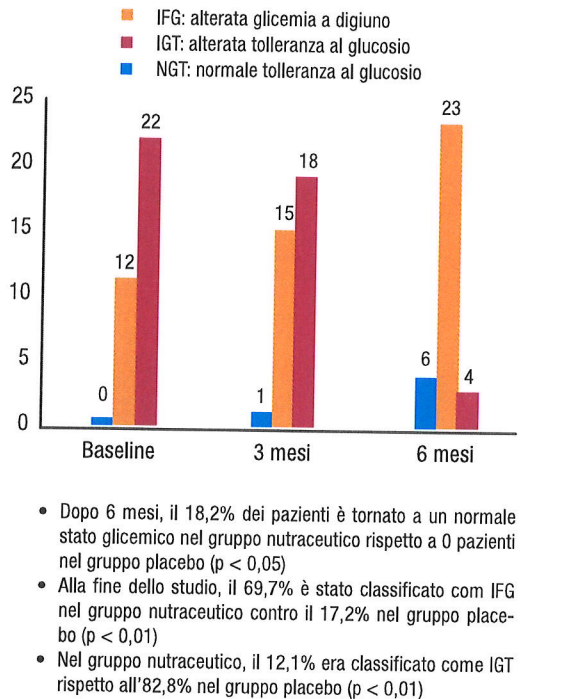
La disglicemia, che comprende alterata glicemia a digiuno (IFG) e ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT), è uno dei più importanti fattori di rischio per il diabete e contribuisce anche a un rischio incrementato di sviluppare malattie cardiovascolari. Nella popolazione generale, la relazione tra le complicanze correlate alla disglicemia, comprese patologie cardiovascolari, è lineare e continua. La glicemia postprandiale è considerata un fattore rischio cardiovascolare indipendente e un induttore del danno endoteliale. È stato dimostrato, da diversi studi farmacologici e clinici, che un nutraceutico con una composizione polifenolica specifica [estratto da *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus* in un rapporto di 95/5, e cromo picolinato (Gdue)] è in grado di inibire l' $\alpha$ -amilasi e l' $\alpha$ -glucosidasi con un'importante azione ipoglicemizzante in vivo.

È stato recentemente condotto da Derosa et al. uno studio <sup>2</sup> il cui endpoint primario era valutare l'effetto di Gdue sullo stato glicemico; gli endpoint secondari erano rappresentati dalla variazione dei marcatori endoteliali. Lo studio è stato condotto secondo un disegno in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. Il protocollo, approvato dal Comitato Etico, è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki del 1994 e sue successive modifiche. Tutti i pazienti hanno fornito consenso informato scritto.

Erano inclusi pazienti caucasici di età  $\geq 18$  anni di entrambi i sessi con FPG  $> 100$  mg/dl -  $< 126$  mg/dl. Erano esclusi pazienti con alta variabilità glicemica nell'anno precedente lo studio ( $\pm 20\%$ ), pazienti dia-

betici, funzione tiroidea anormale, insufficienza epatica (transaminasi superiori a 3 volte i limiti massimi di laboratorio) o insufficienza renale (creatininemia superiore al limite superiore del laboratorio). Erano inoltre esclusi pazienti in terapia con farmaci che potessero influire sul metabolismo del glucosio, pazienti con cancro, malattie infiammatorie croniche (reumatiche e infettive), patologie cardiovascolari (insufficienza cardiaca congestizia di classe I-IV NYHA o storia di infarto miocardico o ictus) o patologie cerebrovascolari nei 6 mesi prima dell'arruolamento dello studio o malattie psichiatriche. Erano escluse le pazienti in gravidanza o che allattavano al seno o in età fertile, in assenza di adeguate precauzioni contraccettive. Sono stati utilizzati come parametri di valutazione: glucosio plasmatico a digiuno (FPG), glucosio plasmatico postprandiale (PPG), HbA<sub>1c</sub>, insulina plasmatica a digiuno, indice HOMA, proteina C-reattiva ad alta sensibilità (Hs-CRP), fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), molecole di adesione (sVCAM-1, sICAM-1, sE-selectin). Questi parametri sono stati valutati al basale e a 3 e 6 mesi, inoltre, agli stessi tempi, tutti i pazienti sono stati sottoposti a un test orale di tolleranza al glucosio (OGTT) e determinazione della glicemia al tempo 0 e dopo 120 minuti per accertare la presenza di IFG (*Impaired Fasting Glucose*), IGT (*Impaired Glucose Tolerance*) o diabete mellito tipo 2. Prima di iniziare lo studio, tutti i pazienti sono stati sottoposti a screening iniziale; i pazienti con alterazioni della regolazione glicemica sono stati randomizzati a placebo o al nutraceutico e trattati per 6 mesi.





**Figura 1.** OGTT al basale e dopo 3 e 6 mesi in pazienti trattati con Gdue.

## Risultati

Sono stati arruolati nello studio 65 pazienti, 31 randomizzati al placebo e 34 a Gdue. 62 pazienti hanno completato lo studio; 3 hanno interrotto perché non complianti o persi al follow-up. Nessuna variazione del BMI o della circonferenze addominale è stata registrata coi due trattamenti. È stata evidenziata una riduzione di  $HbA_{1c}$  vs placebo ( $p < 0,05$ ); riduzione di FPG ( $p < 0,05$ ) e PPG ( $p < 0,01$ ) vs basale e vs placebo ( $p < 0,05$  per entrambi) e documentata una regressione della disglicemia a uno stadio meno grave: da IGT

a IFG, o da IFG a NGT (Fig. 1), con miglioramento dello stato di infiammazione.

Per quanto riguarda la resistenza all'insulina, c'è stata una riduzione dell'HOMA-IR con Gdue sia vs basale ( $p < 0,05$ ) sia vs placebo ( $p < 0,05$ ); ridotti anche Hs-CPR e  $TNF-\alpha$  nel gruppo Gdue sia vs basale che vs placebo ( $p < 0,05$  entrambe).

## Discussione

I dati più importanti, secondo l'opinione degli autori, sono la regressione all'IFG dall'IGT e la regressione dall'IFG alla normale tolleranza al glucosio (NGT) nel gruppo Gdue. I risultati positivi sul controllo glicemico osservati possono essere dovuti all'azione inibitrice della composizione polifenolica di Gdue verso le attività enzimatiche, in un meccanismo simile ad acarbosio.

## Conclusioni

Lo studio di Derosa et al. dimostra che la somministrazione di Gdue è utile, in associazione con uno stile di vita corretto, nel migliorare la sensibilità all'insulina e lo stato glicemico. Questi dati sono coerenti con i risultati di precedenti studi, condotti con Gdue, a partire dallo studio in vitro e in vivo condotto su un modello murino di steatoepatite non alcolica da Gabbia<sup>1</sup>, che aveva dimostrato che il fitocomplesso era in grado di ridurre sia il picco glicemico postprandiale, sia l'AUC della glicemia. Per quanto riguarda la clinica, in uno studio in aperto, De Martin et al.<sup>3</sup> hanno registrato una significativa riduzione della circonferenza addominale, della insulinemia e della glicemia dopo 3 e 6 mesi di trattamento con Gdue. Cioni e Maioli<sup>4</sup> avevano evidenziato l'efficacia di Gdue nel modulare le fluttuazioni glicemiche sia dopo pasti ordinari in condizioni di *real life* sia dopo pasto standard ad apporto controllato di carboidrati, con significativa riduzione della glicemia a 2 ore e senza alcuna manifestazione di effetti ipoglicemizzanti tardivi.

## BIBLIOGRAFIA

- 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;15:41.
- Derosa G, Cicero AFG, D'Angelo A, et al. *Ascophyllum nodosum*

- and *Fucus vesiculosus* on glycemic status and on endothelial damage markers in dysglycemic patients. *Phytotherapy Research* 2019;1-7.
- De Martin S, et al. *Effect of dietary supplement with Fucus vesiculosus and Ascophyllum nodosum (Gdue) on fasting blood insulin and glucose levels and abdominal circumference. A clinical study*. World Congress on Obesity and Nutrition

- Source, Barcelona 2017 (abstract).
- Cioni F, Maioli C. *Evaluation of the tolerability and efficacy of a non-competitive, reversible inhibitor of the  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase enzymes with a specific, standardized polyphenolic composition on the modulation of postprandial glycemic peaks in overweight patients with impaired fasting glucose*. *Progress in Nutrition* 2018;20:1-8.