

Ruolo della Nutraceutica nel trattamento del Diabete Mellito

Michela D'Avino, Massimiliano Petrelli

Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Ospedali Riuniti di Ancona

Vengono definiti nutraceutici quei supplementi dietetici derivati dalle piante, dagli alimenti e da fonti microbiche in grado di migliorare lo stato di salute, ritardare la senescenza cellulare e supportare le funzioni metaboliche dell'organismo. I nutraceutici vengono categorizzati in: fibre alimentari, probiotici, prebiotici, acidi grassi polinsaturi, vitamine antiossidanti e composti fitochimici di varia natura. Da sottolineare che gli "alimenti funzionali" sono quegli alimenti con noti effetti positivi su una o più funzioni dell'organismo, mentre per nutraceutico si intende una vera e propria preparazione farmaceutica contenente i principi attivi presenti negli alimenti ma estratti, purificati e concentrati in modo da essere assunti in dose farmacologica. Si stima che il 70% della popolazione americana consumi nutraceutici sotto forma di integratori alimentari. (1) Secondo la legislazione vigente i nutraceutici possono essere venduti direttamente al pubblico senza ricetta medica, pertanto il loro utilizzo è molto diffuso nella popolazione generale e nella popolazione diabetica. Proprio per tale motivo è necessaria una buona conoscenza di questi prodotti da parte del medico in quanto "l'origine naturale" di tali composti non è garanzia di non pericolosità e di assenza di interazioni farmacologiche. (2-4).

Il diabete mellito è una patologia metabolica cronica caratterizzata da elevati livelli circolanti di glucosio a causa di un'alterata azione periferica dell'insulina o da un'alterata produzione pancreatica di insulina. Sulla base dell'eziologia il Diabete viene classificato (WHO 2006, ADA 2014) in:

- Diabete Mellito di tipo I, caratterizzato da distruzione autoimmune o idiopatica delle β cellule pancreatiche con conseguente carenza assoluta di insulina circolate.
- Diabete Mellito di tipo II, caratterizzato un deficit parziale di secrezione di insulina che si instaura su un quadro di insulino resistenza a genesi multifattoriale.
- Diabete Gestazionale, diagnosticato in genere nel II-III trimestre di e misconosciuto prima della gravidanza.
- Altri tipi di diabete es: Diabete indotto da farmaci, difetti genetici della beta cellula, difetti genetici della secrezione di insulina...

Il diabete mellito affligge il 6% della popolazione mondiale e il 90% di questi sono affetti da Diabete Mellito di tipo II (5).

Numerosi studi hanno dimostrato che il diabete Mellito tipo II è associato ad un aumento dello stress ossidativo per un aumento dei radicali liberi e una diminuzione del potenziale antiossidante (6). Alla base di questa aumentata produzione di radicali liberi vi sono la perossidazione lipidica, l'ossidazione mitocondriale del glucosio e la produzione di AGEs (advanced glycation end-product). Le sostanze fitochimiche possono avere un ruolo nella protezione dallo stress ossidativo e pertanto vengono sempre più frequentemente utilizzate in patologie croniche come il diabete mellito, le patologie cardiovascolari, le patologie neurodegenerative e tutte le patologie cronico-degenerative legate ad uno stato pro-infiammatorio (7,8).

Le principali sostanze fitochimiche antiossidanti come flavonoidi, diterpeni, lignani, monoterpeni, tannini, triterpeni, acido cinnamico, cumarine e fenilpropanoidi possono essere ricavati da alcune parti dei vegetali come legno, radici, bacche, fiori, baccelli e frutti. Queste sostanze esercitano una naturale azione antiossidante andando a potenziare i meccanismi endogeni di difesa contro i radicali liberi e migliorando con il tempo l'insulino sensibilità. Inoltre, data la

principale attività antiossidante di questi composti, la loro azione viene esercitata anche sulle complicanze del diabete andando a migliorare ad esempio il profilo lipidico e di conseguenza diminuendo il rischio cardio vascolare associato alla patologia stessa. Negli ultimi anni si è registrato un aumento dell'utilizzo di nutraceutici nei pazienti con diabete mellito II, soprattutto all'esordio di malattia. Le linee guida, infatti, incoraggiano l'utilizzo di molecole non farmacologiche, associate ad un cambiamento dello stile di vita, nella sindrome metabolica (9,10).

Berberina

Nel trattamento del diabete mellito di tipo II si è dimostrato efficace l'utilizzo della Berberina, un alcaloide isochinolinico vegetale appartenente alla classe delle protoberberine presenti in diverse piante (radici, rizomi, gambi, frutti e corteccia) quali *coptis* (*coptis chinensis* e *japonica*), *hydrastis* (*hydrastis canadensis*) e *berberis* (*berberis aristata*, *vulgaris* e *croatica*). Tra le proprietà farmacologiche spiccano le modificazioni indotte dalla Berberina nel metabolismo glucidico con un miglioramento della glicemia a digiuno e dell' HbA1C e nel metabolismo lipidico con aumento delle HDL e diminuzione delle LDL. La berberina viene spesso utilizzata nella sindrome metabolica e nel Diabete Mellito tipo II all'esordio per le sue proprietà ipolipemizzanti, insulino sensibilizzanti, ipoglicemizzanti, antisteatosiche, anti microbiche e anti infiammatorie (11,12).

Resveratrolo

Il resveratrolo è una sostanza di origine vegetale appartenente al gruppo dei polifenoli. È molto abbondante nell'uva rossa, mirtilli, gelsi e nel caprifoglio giapponese. Il resveratrolo ha una spiccata azione antiossidante sulle cellule pancreatiche promuovendo la sintesi di enzimi antiossidanti come la superossido-dismutasi, glutatione perossidasi e glutatione s-transferasi (13,14). Inoltre in diversi esperimenti su cellule di isole pancreatiche è stata dimostrata la capacità del resveratrolo di proteggere dal danno ossidativo e di diminuire la secrezione insulinica. Tale effetto è stato confermato in animali con iperinsulinemia la cui somministrazione di resveratrolo riduceva i livelli circolanti di tale ormone e migliorava l'insulino resistenza periferica. Il meccanismo d'azione di tale effetto include la modulazione del gene dell'insulina e la riduzione dell'adiposità (15). È interessante notare che è stata provata la capacità del resveratrolo di ridurre l'apoptosi β cellulare in modelli animali con insulite autoimmune. Tale effetto è ancora oggetto di studi per quanto riguarda la patologia diabetica di tipo I (16,17). L'utilizzo del resveratrolo nei trials clinici ha dimostrato effetti benefici sul controllo glicemico diminuendo l'emoglobina glicata e il glucosio circolante unitamente a una diminuzione dei livelli di LDL ed un aumento di HDL. Data la concomitanza di patologie nella sindrome metabolica, l'utilizzo di tale composto si potrebbe rivelare molto interessante anche in associazione ai tradizionali approcci farmacologici (18). Nel paziente diabetico il resveratrolo si è rivelato efficace nel trattamento delle ulcere diabetiche grazie alla combinazione della sua azione antiossidante, della capacità di aumentare la vascolarizzazione a livello dei tessuti e di facilitare la deposizione di tessuto di granulazione (19). Sono tuttavia necessari ulteriori studi per confermare l'utilità di tale composto nella pratica clinica per prevenire e trattare la patologia diabetica.

Epicatechina

L'epicatechina, il maggior flavonoide contenuto nel cacao (abbondante nel cioccolato fondente) ma presente anche nel thè verde, nel vino e in numerosi vegetali, ha dimostrato di avere effetti sui livelli di insulina e sull'insulino resistenza modulando l'esposizione dei trasportatori GLUT 2 a livello cellulare e migliorando il segnale insulinico attraverso la fosforilazione del recettore (20-22).

Diversi trials clinici hanno dimostrato come la somministrazione di cioccolato fondente in pazienti obesi diabetici migliori l'HOMA index, i livelli di insulina circolante ed i livelli di HDL diminuendo globalmente il rischio cardio vascolare (23,24). Sono necessari ulteriori studi di approfondimento per capire pienamente l'effetto del cacao come agente antidiabetico ed il suo possibile utilizzo nella pratica clinica per ridurre le complicanze cardiovascolari legate al diabete.

Quercitina

La quercetina, o quercitina, è un flavonoide ubiquitario presente in una grande varietà di frutti (mele, uva, olive, agrumi, frutti di bosco), verdure (cipolle, broccoli, capperi), bevande (tè e vino rosso). In natura, la quercetina è presente come parte non zuccherina di vari glicosidi, tra cui rutina e quercitrina; sotto tale forma abbonda negli estratti di ippocastano, ginkgo biloba, calendula, biancospino, camomilla ed iperico.

Il principale meccanismo antidiabetico della quercitina include la perossidazione lipidica, l'aumento della super ossido dismutasi, glutazione perossidasi e catalasi. Inoltre, stimolerebbe l'esposizione di GLUT 4 sulla cellula muscolare riducendo l'insulino resistenza (25,26). Date le sue proprietà anti-iperglicemizzanti, antiipertensive ed antiossidanti la quercitina potrebbe essere usata nel controllo della tolleranza glucidica e dei livelli di glicemia post-prandiale (27,28).

Attualmente non ci sono studi sul ruolo della quercitina nel miglioramento dell'insulina resistenza nell'uomo, pertanto saranno necessari approfondimenti per valutarne l'efficacia nel paziente con diabete mellito di tipo II.

Curcumina

La curcumina è un pigmento vegetale giallo oro estratto dal rizoma della *Curcuma Longa* ed utilizzato per le sue funzioni antiinfiammatorie, antineoplastiche e antiossidanti. La curcumina possiede effetti pleiotropici nella modulazione di segnali molecolari inclusi fattori di trascrizione, chemochine, citochine ed adipochine.

Gli studi sul suo utilizzo nella patologia diabetica sono ancora scarsi anche se uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto su 53 pazienti con diabete di tipo II ha dimostrato una significativa riduzione del peso corporeo, del BMI e della circonferenza vita associati a riduzione della glicemia a digiuno. Non sono stati evidenziati cambiamenti nei livelli circolanti di insulina e nell'HOMA index. Nonostante la scarsità di studi clinici sul paziente diabetico la curcumina ha note proprietà antiossidanti con spiccata azione sul tessuto cardiovascolare, tale caratteristica la rende un possibile alleato nella lotta alle complicanze diabetologiche (29-31).

Spirulina Platensis

La spirulina è un'alga azzurra unicellulare presente nelle acque salmastre prevalentemente nelle zone tropicali. Quest'alga è particolarmente ricca di proteine, lipidi ed aminoacidi essenziali. Tra le proteine spicca la ficocianina che le conferisce il tipico colore azzurro verdastro e che possiede una probabile azione ipoglicemizzante andando ad agire sugli enzimi della via della gluconeogenesi come la glucosio 6 fosfatasi. Odiernamente non esistono trials clinici che possano investigare in maniera diretta l'effetto antidiabetico della Spirulina (32,33).

Acido Alfa Lipoico (ALA)

L'acido Alfa Lipoico è un importante cofattore enzimatico sintetizzato in parte nell'uomo e per gran parte assorbito attraverso l'alimentazione (fegato, cuore e numerosi vegetali). All'interno della cellula l'ALA svolge numerose attività: cofattore enzimatico del ciclo di Krebs, antiossidante (rigenerazione vitamina C e glutazione ridotto) e chelante dei metalli. Oltre a queste attività l'ALA ha delle note funzioni insulinomimetiche con capacità di potenziare l'azione periferica

dell'insulina, migliorare il trasporto del glucosio e favorirne l'ingresso nelle cellule contribuendo così alla diminuzione dei livelli di glucosio circolante (34). Diversi studi hanno dimostrato come nel diabete l'ALA possa prevenire la distruzione beta cellulare attraverso il suo effetto antiossidante, migliorare il controllo glicemico e contribuire al controllo delle complicanze a lungo termine del diabete. Le più forti evidenze cliniche in questo ultimo campo hanno dimostrato una buona efficacia nell'utilizzo di Acido alfa lipoico per il trattamento della polineuropatia diabetica. Altri studi sono stati condotti per verificare l'utilità di questo composto anche in altre complicanze come la retinopatia, le complicanze cardio vascolari, la nefropatia e la disfunzione erettile con risultati molto incoraggianti (35-36).

Conclusioni

Gli esempi sopracitati sono solo una piccola parte dei nutraceutici presenti sul mercato, ma già ben rendono l'idea di come questo settore possa offrire grandi potenzialità nel trattamento della patologia diabetica. Data la grande diffusione e la reperibilità dei nutraceutici sul mercato, le società scientifiche diabetologiche si esprimono regolarmente sulla base dei dati più attuali sull'utilizzo di tale sostanze.

L'associazione DIABETES UK, nel documento del 2011, ha sostenuto che nonostante esista una ricerca continua su queste sostanze e sui loro effetti, di fatto non vi è alcuna chiara evidenza di beneficio nel loro utilizzo nel paziente diabetico rispetto alla popolazione generale. Le persone che scelgono di utilizzare integratori o alimenti funzionali dovrebbero discuterne con il medico ed il dietista per valutare le esigenze individuali tenendo conto della sicurezza e dei rischi relativi.

Negli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito del 2018 (AMD-SID) si sottolinea che nonostante esista una grande attenzione per i nutraceutici, non esistono prove che dimostrano la loro sicurezza ed efficacia sulla riduzione del rischio di sviluppare Diabete di tipo II e sul controllo glicemico delle persone con diabete.

Nel 2019 è stata redatta una Position Statement ADI-AMD-SID sul consumo di polifenoli nel paziente con Diabete Mellito di tipo II e fattori di rischio cardio-metabolici. In questo documento si sottolinea come una dieta ricca di polifenoli possa avere effetti benefici nella prevenzione del rischio di sviluppare Diabete Mellito di tipo II (37). A causa del limitato numero di studi disponibile, non si è riusciti ad individuare uno specifico polifenolo o alimento in grado di controllare i fattori di rischio cardio metabolico. Si suppone che il beneficio dei polifenoli sia massimo quando consumati "in miscele" ovvero con una dieta ricca e bilanciata. Pertanto non è raccomandata la loro assunzione come supplementi bensì attraverso alimenti e bevande naturalmente ricchi di polifenoli.

Sulla base delle conoscenze analizzate i nutraceutici sembrano essere una valida risorsa per la prevenzione ed il mantenimento della salute cardiovascolare nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo II prima di iniziare i trattamenti terapeutici classici o in associazione ad essi, ma saranno necessari ulteriori studi che permettano di valutare la reale applicazione clinica di tali preparati nel paziente con malattia diabetica.

Bibliografia

- (1) Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2018 Jan 6;58:583-601..
- (2) Sachdeva V, Roy A, Bharadvaja N. Current Prospects of Nutraceuticals: A Review. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(10):884-896.
- (3) Chauhan B, Kumar G, Kalam N, Ansari SH. Current concepts and prospects of herbal nutraceutical: A review. *J Adv Pharm Technol Res.* 2013 Jan;4(1):4-8.

- (4) Das L, Bhaumik E, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Role of nutraceuticals in human health. *J Food Sci Technol*. 2012 Apr;49(2):173-83.
- (5) Carrizzo A, Izzo C, Forte M, Sommella E, Di Pietro P, Venturini E, Ciccarelli M, Galasso G, Rubattu S, Campiglia P, Sciarretta S, Frati G, Vecchione C. A Novel Promising Frontier for Human Health: The Beneficial Effects of Nutraceuticals in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 18;21(22):8706.
- (6) Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A. Pesticides and oxidative stress: a review. *Med Sci Monit*. 2004 Jun;10(6):RA141-7. Epub 2004 Jun 1.
- (7) Bacanlı M, Dilsiz SA, Başaran N, Başaran AA. Effects of phytochemicals against diabetes. *Adv Food Nutr Res*. 2019;89:209-238...
- (8) Rehman K, Akash MSH. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? *J Cell Biochem*. 2017 Nov;118(11):3577-3585.
- (9) Lee AL, Chen BC, Mou CH, Sun MF, Yen HR. Association of Traditional Chinese Medicine Therapy and the Risk of Vascular Complications in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Nationwide, Retrospective, Taiwanese-Registry, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(3):e2536.
- (10) Bacanlı M, Dilsiz SA, Başaran N, Başaran AA. Effects of phytochemicals against diabetes. *Adv Food Nutr Res*. 2019;89:209-238. doi: 10.1016/bs.afnr.2019.02.006. Epub 2019 Mar 4.
- (11) Ma X, Chen Z, Wang L, Wang G, Wang Z, Dong X, Wen B, Zhang Z. The Pathogenesis of Diabetes Mellitus by Oxidative Stress and Inflammation: Its Inhibition by Berberine. *Front Pharmacol*. 2018 Jul 27;9:782.
- (12) Poudel A, Zhou JY, Mekala N, Welchko R, Rosca MG, Li L. Berberine hydrochloride protects against cytokine-induced inflammation through multiple pathways in undifferentiated C2C12 myoblast cells. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019 Aug;97(8):699-707.
- (13) Szkudelska K, Szkudelski T. Resveratrol, obesity and diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2010 Jun 10;635(1-3):1-8..
- (14) Springer M, Moco S. Resveratrol and Its Human Metabolites-Effects on Metabolic Health and Obesity. *Nutrients*. 2019 Jan 11;11(1):143. doi: 10.3390/nu11010143. PMID: 30641865; PMCID: PMC6357128.
- (15) Szkudelski T, Szkudelska K. Anti-diabetic effects of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jan;1215:34-9.
- (16) Shen LL, Wang XM, He BL. [Advance of resveratrol in treating diabetes mellitus]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2013 Feb;33(2):279-81. Chinese.
- (17) Öztürk E, Arslan AKK, Yerer MB, Bishayee A. Resveratrol and diabetes: A critical review of clinical studies. *Biomed Pharmacother*. 2017 Nov;95:230-234
- (18) Hoseini A, Namazi G, Farrokhian A, Reiner Ž, Aghadavod E, Bahmani F, Asemi Z. The effects of resveratrol on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Food Funct*. 2019 Sep 1;10(9):6042-6051.
- (19) Bashmakov YK, Assaad-Khalil SH, Abou Seif M, Udumyan R, Megallaa M, Rohoma KH, Zeitoun M, Petyaev IM. Resveratrol promotes foot ulcer size reduction in type 2 diabetes patients. *ISRN Endocrinol*. 2014 Feb 20;2014:816307.
- (20) Grassi D, Desideri G, Mai F, Martella L, De Feo M, Soddu D, Fellini E, Veneri M, Stamerra CA, Ferri C. Cocoa, glucose tolerance, and insulin signaling: cardiometabolic protection. *J Agric Food Chem*. 2015 Nov 18;63(45):9919-26.
- (21) Cordero-Herrera I, Martín MA, Bravo L, Goya L, Ramos S. Cocoa flavonoids improve insulin signalling and modulate glucose production via AKT and AMPK in HepG2 cells. *Mol Nutr Food Res*. 2013 Jun;57(6):974-85..
- (22) Cordero-Herrera I, Martín MÁ, Goya L, Ramos S. Cocoa flavonoids attenuate high glucose-induced insulin signalling blockade and modulate glucose uptake and production in human HepG2 cells. *Food Chem Toxicol*. 2014 Feb;64:10-9.
- (23) Curtis PJ, Adamson AJ, Mathers JC. Effects on nutrient intake of a family-based intervention to promote increased consumption of low-fat starchy foods through education, cooking skills and personalised goal setting: the Family Food and Health Project. *Br J Nutr*. 2012 Jun;107(12):1833-44.
- (24) Curtis PJ, Sampson M, Potter J, Dhatariya K, Kroon PA, Cassidy A. Chronic ingestion of flavan-3-ols and isoflavones improves insulin sensitivity and lipoprotein status and attenuates estimated 10-year CVD risk in medicated postmenopausal women with type 2 diabetes: a 1-year, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):226-32.

- (25) Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res.* 2005 Feb;51(2):117-23.
- (26) Eid HM, Nachar A, Thong F, Sweeney G, Haddad PS. The molecular basis of the antidiabetic action of quercetin in cultured skeletal muscle cells and hepatocytes. *Pharmacogn Mag.* 2015 Jan-Mar;11(41):74-81.
- (27) Askari G, Ghasvand R, Feizi A, Ghanadian SM, Karimian J. The effect of quercetin supplementation on selected markers of inflammation and oxidative stress. *J Res Med Sci.* 2012 Jul;17(7):637-41.
- (28) Panchal SK, Poudyal H, Brown L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. *J Nutr.* 2012 Jun;142(6):1026-32. doi: 10.3945/jn.111.157263. Epub 2012 Apr 25.
- (29) Hajavi J, Momtazi AA, Johnston TP, Banach M, Majeed M, Sahebkar A. Curcumin: A Naturally Occurring Modulator of Adipokines in Diabetes. *J Cell Biochem.* 2017 Dec;118(12):4170-4182
- (30) Hodaei H, Adibian M, Nikpayam O, Hedayati M, Sohrab G. The effect of curcumin supplementation on anthropometric indices, insulin resistance and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2019 May 27;11:41.
- (31) Nabavi SF, Thiagarajan R, Rastrelli L, Daglia M, Sobarzo-Sánchez E, Alinezhad H, Nabavi SM. Curcumin: a natural product for diabetes and its complications. *Curr Top Med Chem.* 2015;15(23):2445-55.
- (32) Ren Z, Xie Z, Cao D, Gong M, Yang L, Zhou Z, Ou Y. C-Phycocyanin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via activating Akt and AMPK in insulin resistance hepatocytes. *Food Funct.* 2018 May 23;9(5):2829-2839.
- (33) Sadek KM, Lebda MA, Nasr SM, Shoukry M. Spirulina platensis prevents hyperglycemia in rats by modulating gluconeogenesis and apoptosis via modification of oxidative stress and MAPK-pathways. *Biomed Pharmacother.* 2017 Aug;92:1085-1094.
- (34) Brufani M. Acido α -lipoico farmaco o integratore. Una panoramica sulla farmacocinetica, le formulazioni disponibili e le evidenze cliniche nelle complicanze del diabete. *Prog. Nutr.* 2014;16:62-74.
- (35) Golbidi S, Badran M, Laher I. Diabetes and alpha lipoic Acid. *Front Pharmacol.* 2011 Nov 17;2:69.
- (36) Jeffrey S, Samraj PI, Raj BS. The role of alpha-lipoic acid supplementation in the prevention of diabetes complications: A comprehensive review of clinical trials. *Curr Diabetes Rev.* 2021 Jan 18.
- (37) Position Statement "Polifenoli: diabete mellito tipo 2 e fattori di rischio cardio-metabolico" del Gruppo di Studio intersocietario SID-ADI-AMD su "Diabete e Nutrizione"