

REVIEW

Nutraceutici, integratori e probiotici nel paziente con diabete tipo 2. Quali evidenze?

Nutraceuticals, supplements and probiotics in type 2 diabetic people: what the real evidence?

A. Da Porto¹, D. Albini¹, V. Fagotto¹, G. Colussi¹, A. Cavarape¹, L. Sechi¹

¹Ambulatorio Diabetologia e Malattie Metaboliche, SOC Clinica Medica, Dipartimento di Area Medica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine.

Corresponding author: daporto.andrea@gmail.com

Abstract

Nutraceuticals (“nutrition” and “pharmaceutical” crases) is a term coined by Dr. Stephen De Felice in 1989 and refers to the study of foods with beneficial effects on human health. A nutraceutical is therefore a food that combines nutritional components selected for their characteristics, such as high digestibility and hypoallergenicity, to the healing properties of natural active ingredients. The European Commission Concerted Action on Functional Food Science (FUFOSE) defines a “functional food” as one whose positive effect on one or more functions of the organism is such that it is relevant for improving health and/or reducing risk of disease, regardless of its nutritional effect; it must also be able to exert its effects on the amounts normally consumed with the diet. Otherwise, the “nutraceutical” is a real pharmaceutical preparation with active ingredients naturally present in food but extracted, purified, concentrated and taken in a pharmacological dose. In this discussion we will focus only on the evidence available in the literature on the use of nutraceuticals, supplements and probiotics in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus.

KEY WORDS nutraceuticals; supplements; probiotics; diabetes.

Riassunto

La nutraceutica (crasi di “nutrizione” e “farmaceutica”) è un termine coniato dal Dr. Stephen De Felice nel 1989 e si riferisce allo studio di alimenti con funzione benefica sulla salute dell'uomo. Un nutraceutico è, quindi, un alimento che associa componenti nutrizionali selezionati per caratteristiche, come l'alta digeribilità e l'ipoallergenicità, alle proprietà curative di principi attivi naturali. Non è raro che i termini “alimento funzionale” e “nutraceutico” siano erroneamente utilizzati come sinonimi in primis quindi facciamo chiarezza sulle differenze tra i due. La European Commission Concerted Action on Functional Food Science (FUFOSE) definisce un “alimento funzionale” quello il cui effetto



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A. Da Porto, D. Albini, V. Fagotto, G. Colussi, A. Cavarape, L. Sechi (2019). Nutraceutici, Integratori e probiotici nel paziente con diabete tipo 2. Quali evidenze? JAMD Vol. 22/3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2019

Accepted September, 2019

Published October, 2019

Copyright © 2019 Da Porto et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

positivo su una o più funzioni dell'organismo è tale da essere rilevante per il miglioramento dello stato di salute e/o nella riduzione del rischio di malattia, indipendentemente dal suo effetto nutrizionale; esso, inoltre, deve poter esercitare i suoi effetti per le quantità normalmente consumate con la dieta. Diversamente, il "nutraceutico" è una vera e propria preparazione farmaceutica con principi attivi presenti naturalmente negli alimenti ma estratti, purificati, concentrati e assunti in dosi farmacologica. In questa trattazione ci concentreremo solo sulle evidenze disponibili in letteratura sull'utilizzo dei nutraceutici nella prevenzione e nella cura del diabete mellito di tipo 2.

PAROLE CHIAVE nutraceutici; integratori alimentari; probiotici; diabete.

Diabete tipo 2 : il contesto epidemiologico Italiano

Il Diabete Mellito di tipo 2 è una patologia in costante crescita a livello mondiale e sul territorio nazionale. In parallelo all'invecchiamento della popolazione, i numeri del diabete stanno raggiungendo valori preoccupanti, si stima infatti che in Italia si contino circa 3,5 milioni di pazienti cui vanno sommati un altro milione circa di soggetti affetti dalla malattia ma non consapevolmente. La diffusione epidemica dei comportamenti a rischio (sedentarietà, iperalimentazione, junk food ecc.) e il conseguente incremento di prevalenza dell'obesità negli adolescenti e nei bambini fa sì che le cifre in futuro siano destinate ad aumentare ancora.

La buona notizia è che negli ultimi anni la ricerca e l'industria farmaceutica hanno messo a disposizione del medico numerosi farmaci (SGLT2 inibitori, GLP1-RA) di provata efficacia, non solo sul controllo glicemico, ma anche sulla riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità correlata al diabete. Nelle fasi di diabete conclamato, specie in presenza di complicanza cardiovascolare, le evidenze ci dicono che l'utilizzo di queste molecole è, sostanzialmente, una scelta obbligata. In questo contesto la nutraceutica non trova molto spazio stante la scarsità di dati in letteratura che forniscano un'evidenza robusta di efficacia e sicurezza della maggior parte dei prodotti disponibili.

Le linee guida ADA, così come quelle Italiane SID-AMD, non raccomandano l'uso di integratori, nutraceutici o fitoterapici nella cura del diabete. Questo detto, l'interesse della letteratura su questo argomento è crescente, negli ultimi anni infatti sono mol-

teplici le esperienze in modelli sperimentali e clinici che hanno cercato di dimostrare l'efficacia e la sicurezza di alcune sostanze nutraceutiche nel diabete. Di seguito analizzeremo schematicamente quali siano le evidenze attualmente disponibili sull'utilizzo nel diabete di tre categorie di sostanze: Integratori Alimentari, Probiotici e Fitoterapici.

Integratori alimentari (vitaminici, proteici o di oligoelementi)

Negli ultimi anni, la disponibilità ed i consumi di multivitaminici o integratori di singoli complessi sono molto aumentati nei paesi occidentali, si stima che circa il 20-30% della popolazione occidentale assuma supplementi vitaminici, tuttavia senza averne bene chiari i possibili benefici. L'impiego di questi composti nella terapia del diabete è ancora tuttavia piuttosto controverso in letteratura, cercheremo in seguito di analizzare quelli le cui evidenze sono di una qualche rilevanza per il clinico.

VITAMINA C E VITAMINA E

La vitamina C e la vitamina E sono due vitamine conosciute per la loro potente attività antiossidante, in grado di determinare una protezione nei confronti degli effetti dannosi dei radicali liberi circolanti sui tessuti. E' noto come l'iperglicemia cronica sia correlata all'aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno e come la conseguente disfunzione endoteliale indotta dallo stress ossidativo possa essere direttamente implicata nella patogenesi delle complicanze del diabete. Se comparati ai soggetti sani, i pazienti con diabete tipo 2 sembrano inoltre avere ridotti livelli circolanti di vitamine dall'effetto antiossidante rendendo, in linea teorica, il paziente più esposto ai danni indotti dallo stress ossidativo. L'impiego di supplementi di queste molecole sembrerebbe quindi trovare un suo razionale scientifico. I dati provenienti dagli studi di intervento non sono tuttavia ancora univoci. Sebbene alcune esperienze condotte da singoli centri e su piccole numerosità suggeriscano un potenziale effetto positivo della supplementazione di vitamina C (1 g/die) sul controllo metabolico, una revisione sistematica condotta su 10 trial randomizzati controllati (RCT) da Montero ed al ha dimostrato che l'utilizzo di supplementazioni di vitamina C ed E non hanno effetti significativi nel ridurre la disfunzione endoteliale nel paziente con diabete di tipo 2. Un'altra revisione sistematica di 9 RCT ha esaminato gli

effetti della supplementazione di alte dosi di vitamina E (1800 UI/die) sul controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2 senza tuttavia dimostrare effetti positivi degni di nota. Nonostante sia noto il ruolo fondamentale dello stress ossidativo nell'aterosclerosi, la maggior parte degli RCT condotti ha fallito nel dimostrare chiari benefici nella supplementazione di vitamina E sulla progressione dell'aterosclerosi o sulla limitazione di eventi clinici. Di particolare rilievo in tal senso sono i risultati dello studio HOPE e MICRO-HOPE, che hanno dimostrato un effetto neutro della somministrazione di vitamina E (400 IU) per 4.5 anni su outcome cardiovascolari o progressione di nefropatia in pazienti anziani diabetici con patologie cardiovascolari e/o fattori di rischio coronarico.

Nel complesso le evidenze relative all'impiego delle vitamine "antiossidanti" nel paziente con diabete sono molto limitate e pertanto il loro utilizzo routinario non è raccomandato. Esistono invece dati che mettono in dubbio la sicurezza dell'utilizzo in cronico di supplementazioni di vitamina E che, a dosaggi maggiori di 400 UI/die, potrebbe essere associato ad un incremento della mortalità nella popolazione generale. La vitamina E, inoltre, non è scevra da interazioni con altri farmaci; in particolare esistono evidenze di potenziale effetto additivo antitrombotico se associata ad aspirina e di aumentato rischio di sanguinamento se associata a warfarin

VITAMINA B3 (NICOTINAMIDE)

La nicotinamide è l'ammide dell'acido nicotinico, ed è una vitamina idrosolubile del gruppo B. Sebbene sia stata utilizzata largamente per il trattamento dell'iperlipidemia alcuni studi suggeriscono che un suo utilizzo prolungato possa determinare effetti benefici anche nella prevenzione e nel trattamento del diabete. Uno studio italiano della fine degli anni novanta ha dimostrato un potenziale ruolo della vitamina B3 nella stimolazione della secrezione insulinica nei pazienti con diabete tipo 2 in fallimento secondario dopo l'utilizzo di sulfaniluree. Altre evidenze suggeriscono effetti benefici sulla prevenzione dell'insorgenza di diabete tipo 1 in soggetti predisposti. Uno studio condotto in Nuova Zelanda su 20195 bambini ad elevato rischio ha dimostrato che il trattamento prolungato con nicotinamide era associato ad una minore incidenza di diabete di tipo 1 nei 7 anni di follow-up (7,1 vs 16,1/100000 pazienti/anno). Il trattamento con nicotinamide (25 mg/kg/die) è stato anche associato ad un effetto protettivo sul declino della funzione beta-cellulare residua in una popolazione italiana di pazienti con recente diagnosi di diabete tipo 1. L'utilizzo in larga scala di dosi terapeutiche di nicotinamide è tuttavia molto limitato dai suoi effetti collaterali non trascurabili (flushing, nausea, vo-

mito, aumentato rischio di ulcera peptica, epatite) che rendono il bilancio rischio-beneficio del trattamento non favorevole e quindi non raccomandato routinariamente.

VITAMINA D

La vitamina D è una vitamina liposolubile primariamente coinvolta nel metabolismo calcio-fosforo. L'associazione tra ipovitamini D e diabete negli studi osservazionali è nota da tempo. La scoperta di recettori della vitamina D a livello delle beta-cellule pancreatiche ha suggerito un potenziale ruolo della vitamina D nella patogenesi del diabete, tant'è che negli ultimi anni numerosi studi sono stati condotti per verificare questa associazione. I meccanismi con i quali la vitamina D possa regolare il metabolismo glucidico non sono ancora ben definiti e le ipotesi sono varie. L'effetto immunomodulatorio della vitamina D è stato ipotizzato possa essere implicato nella patogenesi del diabete di tipo 1, mentre effetti diretti della vitamina D sull'insulino-resistenza e sulla secrezione insulinica potrebbero essere collegati allo sviluppo del diabete di tipo 2. Sebbene le associazioni siano molte, anche in questo caso, gli studi di intervento non hanno dato i risultati sperati. In una revisione sistematica che ha incluso 23 RCT (1797 pazienti) Krueel-Poel et al hanno dimostrato come supplementi di vitamina D non avessero alcun effetto significativo sul controllo metabolico nei pazienti con diabete di tipo 2. Questi dati sono confermati da un'ulteriore revisione sistematica di qualità, condotta su 15 RCT nella quale la supplementazione di vitamina D non ha dimostrato alcun vantaggio sul controllo glicemico o sull'insulino-resistenza se paragonata al placebo. In sintesi le evidenze di letteratura sin'ora disponibili non raccomandano l'utilizzo routinario di supplementazioni di vitamina D nella gestione del paziente con diabete.

CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B12)

La vitamina B12, è un coenzima fondamentale per la sintesi della metionina e delle basi azotate (purine e pirimidine) coinvolte nei processi di sintesi del DNA. Sebbene non vi siano evidenze di associazione tra carenza di cobalamina e sviluppo di diabete di tipo 2 alcuni autori attribuiscono al deficit di B12 un ruolo nella patogenesi delle complicanze del diabete in gran parte mediato da un aumentato stress ossidativo e/o da un incrementato livello circolante di omocisteina. Ad oggi un cospicuo quantitativo di studi ha messo in evidenza una correlazione significativa tra deficit di vitamina B12 e sviluppo di neuropatia periferica nel paziente con diabete di tipo 2, altri dati suggeriscono anche una correlazione tra ipovitamini B12 e retinopatia diabetica. L'iperomocisteinemia indotta dalla carenza di vitamina B12 è stata

associata ad un incrementato rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2. Mancano tuttavia dati provenienti da studi di intervento che dimostrino con chiarezza che una supplementazione di cianocobalamina possa determinare un qualsivoglia beneficio sul controllo metabolico o sulla comparsa delle complicanze. Decisamente più rilevante, sia dal punto di vista epidemiologico che clinico, è l'ormai l'assodata associazione tra terapia prolungata con biguanidi e carenza di vitamina B12, in particolar modo nei pazienti anziani. La prevalenza della carenza di B12 tra i pazienti che assumono metformina varia tra il 5,8% e il 52% a seconda delle casistiche. Sappiamo che la metformina ostacola l'assorbimento della vitamina B12, tuttavia i meccanismi attraverso i quali si esplica tale azione non sono ancora completamente chiariti. Alcuni Autori ipotizzano un'alterazione del microbiota intestinale, altri un'alterazione della motilità enterica: secondo la teoria più accettata il farmaco potrebbe antagonizzare gli ioni Ca^{++} ed interferire con il legame del complesso vitamina B12 e fattore estrinseco con il recettore delle cellule ileali, tappa iniziale del processo di assorbimento della vitamina. Se non riconosciuto e prontamente trattato il deficit di cianocobalamina è stato associato ad incrementato rischio di deterioramento cognitivo e neuropatia periferica. Attualmente le linee guida non raccomandano la supplementazione routinaria di vitamina B12 nei pazienti in trattamento con Metformina, tuttavia appare utile e motivato un periodico monitoraggio ematico dei livelli sierici di vitamina B12 specie in presenza di sintomatologia compatibile o alterazione tipiche dell'emocromo (anemia e/o macrocitosi).

CROMO

Il cromo è un oligoelemento contenuto in tracce in alcuni alimenti quali pesce, carne, cereali non raffinati e noci. A fronte di un fabbisogno giornaliero raccomandato compreso tra 50-200 mcg/die, si stima che mediamente l'intake della popolazione generale sia ben al di sotto di questa soglia. Studi osservazionali hanno messo in evidenza come i livelli di cromo siano francamente ridotti nei pazienti con diabete di tipo 2 rispetto alla popolazione generale. Studi condotti su modelli animali hanno dimostrato come il cromo sia in grado di prolungare l'azione del recettore insulinico nelle cellule insulino-dipendenti. In sintesi, il cromo appare in grado di contrastare l'insulinoresistenza sia mediante una maggiore espressione del recettore insulinico sulla membrana cellulare a livello periferico che attraverso un miglioramento dell'affinità recettoriale a livello delle beta cellule²⁵.

Supplementi di Cromo (500ug/die) somministrati per 10 mesi, si sono dimostrati efficaci nel ridurre sia la glicemia

a digiuno sia l'emoglobina glicata su 833 soggetti con diabete di tipo 2 tuttavia la qualità dello studio (open label) lo rende suscettibile di numerosi bias. Una revisione sistematica di 21 studi non ha nel complesso dimostrato alcun beneficio sul controllo metabolico della supplementazione di cromo rispetto al placebo²⁵. Attualmente non vi è quindi alcuna raccomandazione nella supplementazione di Cromo nel paziente con diabete.

ZINCO

Lo zinco è un oligoelemento coinvolto nei processi fisiologici dell'uomo tra cui il metabolismo glucidico. Largamente presente nelle betacellule pancreatiche è coinvolto nei processi di sintesi, stoccaggio e secrezione insulinica. I pazienti con diabete mellito possono avere inoltre ridotte riserve di zinco determinate da un incremento della perdita urinaria in combinazione al malassorbimento intestinale del minerale. Ridotte concentrazioni di zinco sono state correlate ad un'incrementata morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti con diabete di tipo 2 pertanto l'utilizzo di supplementi parrebbe giustificata in questa tipologia di pazienti. In effetti una revisione sistematica della letteratura conclude che un adeguato introito di zinco è necessario per mantenere l'omeostasi glicemica e che supplementi di zinco (30-50 mg/die) possano determinare un miglioramento del controllo metabolico espresso in termini di riduzione dell'emoglobina glicata e della glicemia a digiuno. Un'altra recente revisione sistematica ha suggerito un potenziale ruolo protettivo della supplementazione di zinco nello sviluppo di malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete. Sono necessari ulteriori studi, ma nel complesso i dati relativi ai supplementi di zinco sono interessanti e promettenti per il futuro, ma sino alla produzione di evidenze scientifiche più robuste, non raccomandati.

INOSITOLO

È noto da molto tempo che l'inositolo svolge un ruolo importante nel metabolismo del glucosio e viene considerato un secondo messaggero dell'azione insulinica. Infatti, il legame fra insulina e il suo recettore dà inizio a una cascata di eventi metabolici che, attraverso l'attivazione del substrato del recettore dell'insulina-1 (IRS-1) e l'azione dell'enzima fosfatidilinositolo-3-kinasi (PI-3K), converte il fosfatidilinositolo-2-fosfato (PIP2) in fosfatidilinositolo-3-fosfato (PIP3), attivando la proteina-chinasi B (PKB), che è la via metabolica che porta alla sintesi del glicogeno. Un altro importante meccanismo d'azione dell'inositolo riguarda l'attivazione della piruvato deidrogenasi chinasi, isoenzima 1 (PDK1), che agisce sul GLUT4 (glucotrasportatore 4), favorendo il trasporto del glucosio,

attraverso la membrana plasmatica, all'interno delle cellule dei tessuti che lo utilizzano maggiormente come substrato energetico. In definitiva, l'inositolo agisce a più livelli, svolgendo un ruolo importante nel favorire l'azione dell'insulina. Dati sperimentali dimostrano che una sua deplezione intracellulare sia correlata ad insulinoresistenza tissutale. Negli ultimi anni gli effetti dei supplementi di chiositolo sono stati ampiamente testati nelle donne con condizioni di insulinoresistenza (sindrome dell'ovaio policistico) e nel diabete gestazionale. Due studi clinici controllati italiani hanno testato il possibile ruolo dell'inositolo nella prevenzione del diabete gestazionale. D'Anna et al. (34) hanno testato l'effetto della supplementazione di mioinositolo (4g/die) nei confronti dell'acido folico (400 mcg/die) per 24 settimane su 220 gravide a rischio per il diabete gestazionale (GDM). L'incidenza di diabete gestazionale è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato con mioinositolo (6% vs 15%). Tali evidenze sono state confermate da un altro RCT di Matarrelli et al. in cui l'incidenza del GDM, si è ridotta significativamente nel gruppo trattato con mioinositolo (rischio relativo=0,127). Nel complesso gli studi osservazionali e i trial clinici finora condotti hanno dimostrato per questa molecola una buona tollerabilità e sicurezza; inoltre, se somministrato precocemente, ha la capacità di ridurre l'incidenza del GDM e la comparsa di complicanze materne-fetali. Se questi interessanti dati saranno confermati da studi più ampi, la supplementazione con inositolo potrebbe contribuire anche a ridurre i costi sanitari legati all'aumentata prevalenza del GDM.

L-CARNITINA

La L-Carnitina è un derivato aminoacidico sintetizzato nell'organismo umano, prevalentemente a livello epatico e renale. Detta più semplicemente Carnitina, viene sintetizzata a partire da due aminoacidi - la Lisina e la Metionina - in presenza di Niacina, Vitamina B6, Vitamina C e Ferro. L'attività più nota della carnitina è il suo ruolo come trasportatore di acidi grassi a lunga catena nella matrice mitocondriale, sede nella quale gli acidi grassi vengono convertiti in energia tramite il processo di Beta-Ossidazione. La L carnitina è coinvolta inoltre in vari modi nel metabolismo glucidico. Studi condotti su modelli murini e su cellule endoteliali hanno dimostrato che L-Carnitina possiede un'attività insulino-sensibilizzante sul muscolo scheletrico e sul fegato ed un effetto antiossidante particolarmente efficace nel contrastare la perossidazione lipidica, noto meccanismo coinvolto nei processi di aterogenesi. Uno studio condotto su 258 pazienti obesi con diabete di tipo 2 ha dimostrato l'efficacia del trattamento con L-Carnitina (in aggiunta alla terapia standard) nel migliorare il controllo glicemico,

il profilo lipidico, gli indici di insulinoresistenza (Homa Index) e di infiammazione (TNF-alfa e HsPCR). Dati interessanti vengono anche dall'impiego della carnitina nei pazienti con steatoepatite non alcolica e diabete di tipo 2: 24 settimane di terapia con 1 grammo di L-Carnitina si sono dimostrate efficaci nel ridurre la glicemia, il grasso epatico e di migliorare le alterazioni istologiche epatiche. Complessivamente le evidenze sull'efficacia dei supplementi di L-Carnitina sono interessanti, ma ancora controversi; ulteriori e più ampi studi sono necessari per raccomandarne un uso routinario.

Probiotici

Recenti studi hanno suggerito un'importante associazione tra alterazioni del microbiota intestinale ed insorgenza di patologie croniche tra cui l'obesità e il diabete di tipo 2. Un interessante lavoro pubblicato sui *Nature* ha dimostrato che rispetto ai controlli sani, soggetti con diabete di tipo 2 presentano una tipica disbiosi intestinale caratterizzata dalla riduzione della popolazione di batteri produttori di butirrato (*Roseburia Intestinalis* e *F. Prausnitzii*) o catalizzatori di solfati (*Desulfovibrio*) a vantaggio di altre specie quali *Bacterioides* spp, *E. Coli* e *Clostridiacee*. I meccanismi fisiopatologici che collegano batteri intestinali e diabete non sono ancora ben noti, ma alterazioni della barriera intestinale, del trasporto transmembrana di carboidrati ed aminoacidi ramificati assieme a ridotta sintesi di solfati e di butirrato sembrano determinare delle alterazioni del metabolismo insulinico ed infiammazione a livello del tessuto adiposo e nel fegato⁴³. Alla luce di queste evidenze l'utilizzo di probiotici sembrerebbe indicato nel trattamento di queste categorie di pazienti. Sebbene studi condotti su modelli animali hanno in effetti dimostrato come supplementazioni di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* potrebbero essere in grado di ridurre l'insulinoresistenza e di preservare la massa beta-cellulare i dati sull'uomo sono ad oggi ancora limitati e molto contrastanti. Una recente metanalisi di 5 RCT ha di fatto potuto confermare solo un modesto effetto della supplementazione di probiotici sulla glicemia a digiuno, in assenza di benefici significativi sull'emoglobina glicata e sui parametri infiammatori. Attualmente quindi le evidenze sull'utilizzo di probiotici nella terapia del diabete sono inconsistenti.

Fitoterapici

Negli ultimi anni è stato altissimo l'interesse della ricerca sull'attività ipoglicemizzante di numerosi

principi attivi di origine vegetale. Si stima che oltre 1000 principi attivi di origine vegetale siano dotati di una qualche attività ipoglicemizzante. Le principali piante ed i relativi meccanismi molecolari con i quali si concretizza la loro attività ipoglicemizzante sono riassunti in tabella 1. Ci soffermeremo con maggiore dettaglio solo su alcune di quelle con maggiori evidenze sull'uomo.

CANNELLA

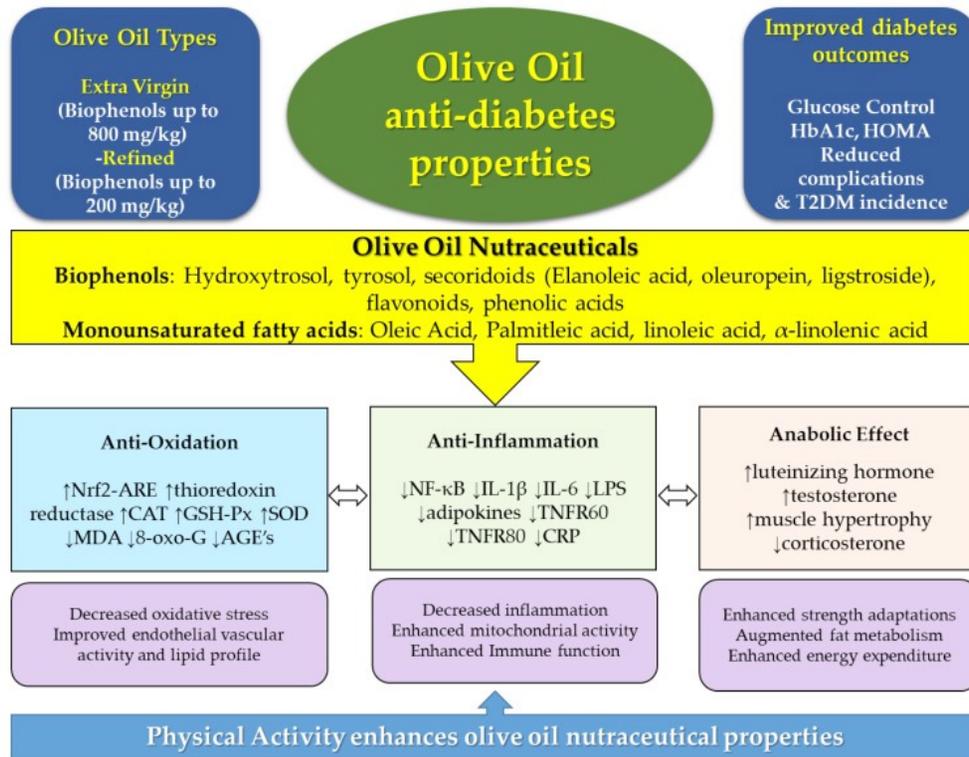
La cannella è una spezia diffusamente impiegata in fitoterapia e i suoi effetti sul metabolismo glucidico sono noti da qualche tempo. Studi sperimentali hanno dimostrato effetti insulinosensibilizzanti della cannella mediati da una sua attività diretta sul recettore insulinico oltre che dalla stimolazione alla sintesi di fattori di trascrizione modulanti l'attività delle proteine GLUT4 coinvolte nei meccanismi di trasporto trans-cellulare del glucosio. Gli effetti ipoglicemizzanti della cannella (*Cinnamomum Cassia*) sono stati valutati anche sull'uomo in alcuni RCT. Una metanalisi di 19 RCT condotti per un totale di 543 pazienti con diabete di tipo 2 ha dimostrato come rispetto al placebo l'utilizzo di cannella fosse in grado di determinare una significativa riduzione della glicemia a digiuno (media pesata - 24 mg/dl), del colesterolo LDL e dei trigliceridi ma non dell'emoglobina glicata. L'eterogeneità degli studi analizzati, in particolare per i dosaggi di cannella utilizzati molto variabili (tra 120 mg e 3 g die) non permettono tuttavia di trarre delle conclusioni definitive. Un recente RCT ben strutturato su 140 pazienti con diabete tipo 2 ha confermato l'efficacia della supplementazione di 500 mg/die di estratto di cannella nel ridurre la glicemia a digiuno, l'emoglobina glicata, i

marcatori di insulinoresistenza ed il peso rispetto al placebo. In conclusione, sebbene interessanti, i dati relativi all'efficacia della cannella nel coadiuvare la terapia del diabete non sono ancora chiari.

Oleuropeina e derivati (flavonoidi dell'olea europea) Da anni è nota l'associazione tra il consumo di olio d'oliva, caposaldo della dieta mediterranea, e la riduzione della mortalità cardiovascolare. Soggetti aderenti alla dieta mediterranea, ricca in polifenoli di origine vegetale (noci o olio d'oliva) hanno dimostrato di avere un profilo di rischio cardiovascolare notevolmente più favorevole (miglior controllo pressorio, miglior profilo lipidico, minor stress ossidativo, ridotta insulinoresistenza ecc). I polifenoli estratti dal comune Olivo (*olea europea*) hanno in effetti dimostrato di possedere interessanti proprietà officinali. In vari studi condotti su modelli animali, il trattamento con polifenoli derivati dall'olivo, si è dimostrato efficace nel ridurre l'insulinoresistenza, lo stress-ossidativo, l'assorbimento intestinale di glucosio e di inibire l'accumulo di sostanza amiloide nelle beta-cellule preservandone la funzione nel tempo. I meccanismi attraverso i quali si esplicano gli effetti sul metabolismo glucidico dei polifenoli dell'olivo sono riassunti in figura 1. Questi effetti benefici sul metabolismo glucidico hanno trovato conferma anche su studi condotti sull'uomo, pubblicati su riviste di rilievo. In particolare un RCT pubblicato su Plos One nel 2013 ha dimostrato come il trattamento con estratti di foglie d'olivo fosse in grado di determinare un significativo miglioramento della sensibilità all'insulina e della secrezione dell'ormone in un gruppo di pazienti adulti con sindrome metabolica. Nel complesso le evidenze sono molto più chiare sull'olio d'oliva. Una recente metanalisi di 29

Tabella 1 | Da: Naveen J, Baskaran V. Antidiabetic plant-derived nutraceuticals: a critical review. *Eur J Nutrition* 57:1275-1299, 2018.

Enzima bersaglio	Principio attivo	Fonte di estrazione
Alfa Amilasi e Alfa glucosidasi	Limonoidi, Myricetina, Betulina, Diosgenina, Labdano, Geraldone, Rutosina, Quercitina, Luteolina, Faseolamina.	Albero del Neem, Guaiava, Alghe fucus ed <i>Ascophyllum</i> spp, <i>Ruellia tuberosa</i> , <i>Discorea Bulbifera</i> , <i>Alpinia Nigra</i> , Eucalipto, Tarassaco, fagioli
Dipeptidil-Peptidasi 4	Oligofruzzani, Geraniolo, Mycerene, Citrale, acido fenilacetico, alfa-elemolo, beta-eudesmolo, beta-sitosterolo.	<i>Aureobasidium pullulans</i> , Citronella, Chaga, Mangrovia, <i>Urena Lobata</i> , Melissa, Mirto, Foglie di Geranio
Aldoso Reduttasi	Amarogentina, Glicoside-secoiridoide, Acacetina, Buteina, Esculetina	Genziana, <i>Grewia Hirsuta</i> , <i>Scrofularia nodosa</i> , <i>Butea superba</i> , Bergamotto
PPAR-gamma	Acido Sargaquinoico, Catechina, Quercetina, resveratrolo, Kaempferolo, Amorfutina, Nicosflorosside.	Gelso Indiano, Liquirizia, Alga dei sargassi, Foglie di The verde, Buccia d'uva, Cappero, Cipolla rossa, Propoli
AMP Kinasi	Berberina, Caffèina, Epigallocatechina gallato, Resveratrolo.	Caffè, Frutti rossi, <i>Berberis Vulgaris</i> , <i>Hydrastis canadensis</i> , Biancospino
GLUT 4	Cinnamanleide, Acido Cinnamico, Glucomannano, Curcumina, Arecolina, Epigallocatechina gallato, Resveratrolo	Cannella, Aloe Vera, Foglie di the verde, Buccie d'Uva, Noci di Betel, Curcuma



AGE's: Advanced glycated end-products; CAT: catalase; CRP: c-reactive protein; Hb1Ac: glycated haemoglobin; GSH-Px: glutathione peroxidase; IL: interleukin; LPS: lipopolysaccharide; MDA: malonaldehyde; SOD: superoxide dismutase; TNFR: tumor necrosis factor receptor. Arrows within caption indicate decrease (↓) or increase (↑).

Figura 1 | Riprodotta integralmente da Alkhatib A, Tsang C, Tuomilehto J. Olive Oil Nutraceuticals in the Prevention and Management of Diabetes: From Molecules to Lifestyle. Int J Mol Sci 19, 2024; dei: 10-3390, 2018..

RCT per un totale di 15 784 pazienti con diabete tipo 2 ha dimostrato come la supplementazione di olio d'oliva fosse associata ad un controllo metabolico significativamente migliore rispetto ad altri trattamenti (olio di pesce, PUFA-rich oils, placebo ecc). In conclusione i dati disponibili, sebbene non definitivi, suggeriscono che l'utilizzo di olio d'oliva o suoi estratti trova un suo razionale come coadiuvante della terapia nel paziente con diabete di tipo 2.

BERBERINA

La berberina, un alcaloide isochinolinico quaternario, presente nella Berberis aristata, pianta officinale comunemente utilizzata nella medicina tradizionale cinese, è stata valutata per la sua azione ipolipemizzante ed ipoglicemizzante. Il principale meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante induce un aumento dell'espressione del recettore per le LDL a livello epatico, mediante un meccanismo post-trascrizionale che stabilizza l'mRNA codificante il recettore stesso; mentre, l'attività ipoglicemizzante e insulinosensibilizzante è dovuta ad un'azione diretta sull'AMP-activa-

ted-protein-kinase (AMPK) nel tessuto adiposo e muscolare. Anche per la berberina sono presenti in letteratura studi clinici randomizzati che hanno valutato l'effetto ipoglicemizzante di questa sostanza nell'uomo. Uno studio ha dimostrato come la somministrazione di 500 mg di berberina tre volte al giorno (prima di ogni pasto principale), fosse in grado di determinare una significativa riduzione della glicemia a digiuno e la glicemia postprandiale in una coorte selezionata di pazienti con diabete tipo 2 neodiagnosticato, raggiungendo livelli di riduzione dell'emoglobina glicata di circa 2 punti percentuali (dati simili a quelli della metformina). Una Metaanalisi di 14 RCT per un totale di 1068 pazienti con diabete di tipo 2 ha confermato l'efficacia ipoglicemizzante della berberina, talora paragonabile a quella di altri comuni ipoglicemizzanti orali. La bassa qualità degli studi tuttavia non permette di ottenere una raccomandazione forte per l'impiego routinario della berberina nella terapia dell'iperglicemia. I problemi principali riguardano le interazioni farmacologiche della berberina. La berberina spiazza il war-

farin, il tiopentale e la tolbutamide dai loro siti di legame, aumentando i loro livelli plasmatici. Allo stesso tempo, può aumentare marcatamente i livelli di ciclosporina A a causa dell'inibizione del citocromo P450 3A4 nel fegato, dell'inibizione della glicoproteina P nella parete intestinale e dell'aumento del tempo di svuotamento gastrico, che ne aumenta la biodisponibilità e ne diminuisce il metabolismo. Di conseguenza la berberina non deve essere utilizzata in pazienti che assumono farmaci con uno stretto range terapeutico. Certamente l'attenzione rimane alta su questa molecola.

CONCLUSIONI

Da questa revisione della letteratura è stato possibile mettere in luce l'interesse crescente della ricerca di base e clinica per l'utilizzo di nutraceutici e fitoterapici nella terapia del diabete di tipo 2. Tuttavia è stato possibile dimostrare come, ad oggi, non esistano a supporto evidenze scientifiche solide e conclusive: pertanto le principali linee guida non raccomandano l'utilizzo routinario di questi composti nella prevenzione o nella cura del diabete di tipo 2. L'attenzione per quel che ci riserveranno studi futuri rimane alta.

Bibliografia

- Standard di cura del Diabete Mellito SID-AMD, 2018.
- Sekhri K, Kaur K. Public Knowledge, use and attitude toward multivitamin supplementation: a cross sectional study among general public. *Int J Appl Basic Med Res* 4:77-80, 2014.
- Son SM. Role of vascular reactive oxygen species in development of vascular abnormalities in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 77:S65-70, 2007.
- Ahmad M, Khan MA, Khan AS. Naturally occurring antioxidant vitamin levels in patients with type 2 diabetes. *JAMC* 12: 54-57, 2003.
- Darkhale G et al. Supplementation of vitamin c reduces blood glucose and improves glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes a randomized double blind study. *Adv Pharmac sci*, 2011.
- Montero D et al. Effect of antioxidant vitamin supplementation on endothelial function in type 2 diabetes mellitus, a systematic review and metanalysis. *Obes Rev* 15:107-16, 2014.
- Suksomboon N et al. Effects of vitamin E supplementation on glycemic control in type 2 diabetes: systematic review of RCT. *J Clin Pharm Ther*; 36:53-63, 2011.
- Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B et al. *Diabetes Care* 25:1919-1927, 2002.
- Abner EL et al. Vitamin E and all cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci* 4:158-70, 2011.
- Yetle EA. Multivitamin and multimineral dietary supplements: definitions, characterization, bioavailability, and drug interactions. *Am J Clin Nutr* 85:269S-276S, 2007.
- Polo V. et al. Nicotinamide improves insulin secretion and metabolic control in lean type 2 diabetic patients with secondary failure to sulphonilureas. *Acta Diabetologica* 35:61-64, 1998.
- Elliot RB et al. A population based strategy to prevent insulin dependent diabetes using nicotinamide. *J Pediatr Endocrinol Metab* 9:501-509, 1996.
- Pozzilli P et al. Vitamin E and Nicotinamide has similar effects in mantening residual beta cell function in recent onset insulin dependent diabetes. *Eur H Endocrinology* 137:234-239, 1997.
- Palomer X et al. Role of Vitamin D on the pathogenesis of type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab J* 10:185-97, 2008.
- Mitri J et al. Vitamin D and type 2 diabetes, a sistematic review. *Eur J Clin Nutr* 65:1005-1015, 2011.
- Krull-Poel YH et al. The effects of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinology* 176:R1-14, 2017.
- George PS et al. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 29:142-150, 2012.
- Song, Y, Cook NR, Albert CM, Van Denburgh M, Manson JE (2009) Effect of homocysteine-lowering treatment with folic Acid and B vitamins on risk of type 2 diabetes in women: a randomized, controlled trial. *Diabetes* 58:1921-1928.
- Al-Maskari MY, Waly MI, Ali A, Al-Shuaibi YS, Ouhtit A. Folate and vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia promote oxidative stress in adult type 2 diabetes. *Nutrition* 28:e23-e26, 2012.
- Jianbo L, Yuche C, Ming S, Jingrong T, Qing D, Yu Z, Jiawei C, Hongxing, W. Association of homocysteine with peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 93:38-42, 2011.
- Satyanarayana A, Balakrishna N, Pitla S, Reddy PY, Mudili S, Lopamudra P, Suryanarayana P, Viswanath K, Ayyagari R, Reddy GB. Status of B-vitamins and homocysteine in diabetic retinopathy: association with vitamin-B12 deficiency and hyperhomocysteinemia. *PLoS One* 6: e26747, 2011.
- Shargorodsky M, Boaz M, Pasternak S, Hanah R, Matas Z, Fux A, Beigel Y, Mashavi M. Serum homocysteine, folate, vitamin B12 levels and arterial stiffness in diabetic patients: which of them is really important in atherogenesis? *Diabetes Metab Res Rev* 25:70-75, 2009.
- Holmes D. Diabetes: Metformin linked to vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Endocrinol* 12:312, 2016.
- Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 15:264, 2004.
- Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, Woodward M, Boundy K, Ellis KA, Bush AI, Faux NG, Martins R, Szoek C, Rowe C, Watters DA. AIBL Investigators. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care* 36:2981-2987, 2012.
- Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 33:156-61, 2010.
- Cerfalù WT et al. Role of chromium in human health an in diabetes. *Diabetes Care* 27:2741-2751, 2004.
- Cheng N. et al. Follow-up survey of people in china with type 2 diabetes consuming supplemental chromium. *J trace Elem Exp Med* 12:55-60, 1999.
- Chimienti F. Zinc, pancreatic islet cell function and diabetes: new insights into an old story. *Nutr Res Rev* 26:1-11, 2013.

30. Maruthur NM, Clark JM, Fu M, Linda KWH, Shuldiner AR. Effect of zinc supplementation on insulin secretion: interaction between zinc and SLC30A8 genotype in old order amish. *Diabetologia* 58:295–303, 2015.
31. Jasen J, Rosenkranz E, Overbeck S et al. Disturbed zinc homeostasis in diabetic patients by in vitro and in vivo analysis of insulinomimetic activity of zinc. *J Nutr Biochem* 23:1458–1466, 2012.
32. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Pyörälä K, Lehto S, Rönnemaa T. Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:523–528, 2007.
33. Gabrielli Barbosa de Carvalho et al. Zinc's role in the glycemic control of patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Bio-metals* 30:151–162, 2017.
34. Chu A, Foster M, Samman S. Zinc Status and Risk of Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus. A Systematic Review of Prospective Cohort Studies. *Nutrients* 8:707. doi:10.3390/nu8110707, 2016.
35. Larner J, Brautigan DL, Thorner MO. D-chiroinositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med* 16:543–52, 2010.
36. Yoshizaki T, Maegawa H et al. Protein phosphatase-2C alpha as a positive regulator of insulin sensitivity through direct activation of phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 279:22715–26, 2004.
37. Asplin I, Galasko G, Larner J. Chiro-inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemo-dialysate, and muscle of control and type II subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:5924–8, 1993.
38. D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, Caruso C, Cannata, Interdonato ML et al. Myo-inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 36:854–7, 2013.
39. Matarrelli B, Vitacolonna E, D'Angelo M, Pavone G, Mattei PA, Liberati M et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: A randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 26:967–72, 2013.
40. Rajasekar P, Anuradha CV. Effect of L-carnitine on skeletal muscle lipids and oxidative stress in rats fed high fructose diet. *Exp Diabetes Res* 2007: 72741, 2007.
41. Calò LA, Pagnin E, Davis PA, et al. Antioxidant effect of L-carnitine and its short chain esters: relevance for the protection from oxidative stress related cardiovascular damage. *Int J Cardiol* 107: 54–60, 2006.
42. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, et al. Orlistat and L-carnitine compared to orlistat alone on insulin resistance in obese diabetic patients. *Endocr J* 57:777–86, 2010.
43. Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of non alcoholic steatohepatitis. A randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 105:1338–45, 2010.
44. Dambrova M, Liepinsh E. Risks and Benefits of Carnitine supplementation in diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 123: 95–100, 2015.
45. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and Diabetes an evolving relationship. *Gut* 63:1513–21, 2014.
46. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490:55–60, 2012.
47. Matsumaki T, Nagata Y, Kado S, Uchida K, Kato I et al. Prevention of onset in insulin-dependent diabetes mellitus model, NOD mice, by oral feedings of lactobacillus casei. *APMIS* 105:643–9, 1997.
48. Samah S, Ramasamy K, Lim SM, Neoh CF. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 118:172–182, 2016.
49. Naveen J, Baskaran V. Antidiabetic plant-derived nutraceuticals: a critical review. *Eur J Nutr* 57:1275–99, 2017.
50. Natural Medicines Comprehensive Database. Therapeutic Research Faculty, Stockton, CA, 1995.
51. Allen RW, Schwartzman E, Baker WL, et al. Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 11:452–459, 2013.
52. Zare R, Najarzadeh A, Zarshenas MM, Shams M, Heydari M. Efficacy of Cinnamon in Patients with Type II Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial, *Clinical Nutrition* 38:549–56, 2019.
53. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. PREDIMED INVESTIGATORS. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights from the PREDIMED Study. *Prog. Cardiovasc. Dis* 58:50–60, 2015.
54. De Bock M, Derraik et al. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS ONE* 8, e57622, 2013.
55. Schwingshackl L, Lampousi. Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials. *Nutrition & Diabetes* 7:e262–e262, 2017.
56. Lee YS, Kim WS, Kim KH et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes* 55: 2256–2264, 2006.
57. Martinez-Abundis E et al. Novel nutraceutical therapies for the treatment of metabolic syndrome. *World J Diabetes* 7:142–152, 2016.
58. Dong H, Wang N, Zhao L, Lu F. Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 591654, 2012.