

# Effetto dell'aggiunta di Gdue su parametri glicometabolici e antropometrici in pazienti diabetici tipo 2 con breve durata di malattia in "prefailure da metformina": una valida opzione per il medico di medicina Generale

Paolo Desenzani

UOS Diabetologia, PO Montichiari, ASST Spedali Civili, Brescia

## Introduzione

La metformina è considerata universalmente la terapia farmacologica di scelta all'esordio del diabete mellito tipo 2: le linee guida e i consensus ne raccomandano l'utilizzo quando è indicata una monoterapia, associandola alla continuazione della dieta e dell'attività fisica, possibilmente strutturata<sup>1,2</sup>. In una elevata percentuale di pazienti diabetici tale monoterapia va incontro, nel tempo, a un fallimento primario con necessità di aggiungere un secondo farmaco in grado di controllare in particolare i picchi glicemici postprandiali sui quali il farmaco sopracitato non è in grado di agire<sup>3,4</sup>.

Sono a disposizione da anni i farmaci appartenenti alla classe degli inibitori dell'alfa glucosidasi che, agendo sull'enzima che scinde i carboidrati complessi e i disaccaridi, li trasformano in monosaccaridi ritardando l'assorbimento dei carboidrati del tratto gastrointestinale e riducendo conseguentemente le escursioni glicemiche postprandiali. L'unico farmaco di tale classe a disposizione in Italia è l'acarbiosio (50-100 mg) che deve essere assunto prima dei pasti: l'effetto anti-iperglicemico si esplica in particolare nei confronti dell'iperglicemia postprandiale e tale molecola può essere utilizzata anche in pazienti con malattia renale cronica (fino a un FG di 30 ml/min) e in pazienti con malattia epatica (esclusi i pazienti in classe Child C). In pazienti con *impaired glucose tolerance* (IGT) l'acarbiosio in prevenzione primaria ha

dimostrato di essere in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare (*Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*, STOP-NIDDM)<sup>5</sup> mentre tale dato non si è evidenziato in pazienti con IGT affetti da evento cardiovascolare che non traevano beneficio dall'utilizzo di inibitori dell'alfa glucosidi (studio *Acarbose Cardiovascular Evaluation*, ACE)<sup>6</sup>.

L'effetto collaterale più significativo di tale farmaco è rappresentato dalla diarrea e flatulenza che può indurre molti pazienti in trattamento a una bassa aderenza e persistenza della stessa terapia.

Per ovviare a tale inconveniente e poter agire sulla glicemia postprandiale in una fase precoce della malattia diabetica, al fine di poter verosimilmente aumentare la protezione cardiovascolare, il mondo della nutraceutica ci mette a disposizione Gdue. Si tratta di un prodotto a composizione polifenolica specifica (estratto da *Ascophilyum nodosum* e *Fucus vesiculosus*) attivo sugli enzimi intestinali alfa-amilasi e alfa glucosidasi: l'inibizione reversibile non competitiva di questi due enzimi si traduce in una minore assimilazione di polisaccaridi e a una conseguente riduzione delle escursioni glicemiche postprandiali degli zuccheri introdotti con la dieta. A ciò consegue una riduzione dei picchi glicemici postprandiali e della risposta insulinemica secondaria, il che a sua volta consente una più fisiologica modulazione della glicemia postprandiale. L'inibizione reversibile non competitiva dell'alfa amilasi e glucosidasi si traduce in

una minore comparsa di effetti collaterali gastrointestinali.

Il ricorso a integratori nutraceutici può pertanto ritardare il fallimento primario della terapia con metformina e costituire una alternativa valida al ricorso di un secondo ipoglicemizzante orale, specie quando quest'ultimo non risulta univocamente indicato. I dati presenti in letteratura confermano che il ricorso alla supplementazione con nutraceutici nel diabete mellito tipo 2 viene considerato dagli stessi pazienti non tanto come una sostituzione della medicina convenzionale, ma piuttosto una integrazione a essa<sup>7</sup>.

## Scopo dello studio

Lo scopo di questa raccolta di dati aggregati di *real life* è stato quello di valutare l'efficacia, la sicurezza e tollerabilità terapeutica dell'aggiunta del nutraceutico Gdue (1 cpr x 3/die prima dei pasti) alla terapia in atto (metformina a dosaggio terapeutico, 2500 mg/die).

## Caratteristiche dei pazienti

In particolare è stata valutata la capacità di Gdue di controllare:

1. i picchi glicemici postprandiali migliorando i valori di HbA<sub>1c</sub>;
2. la dislipidemia;
3. il peso corporeo.

La popolazione in oggetto comprendeva: 47 pazienti (20 maschi e 27 femmine) di razza

## TABELLA I.

### Caratteristiche popolazione diabetica.

	Basale	FU/3 mesi	FU/6 mesi
Popolazione	20 M/27 F	20 M/26 F	20 M/26 F
Età (anni)	62 ± 8	62 ± 8	63 ± 8
Durata malattia (anni)	5 ± 2	5 ± 2	5 ± 2
Caucasici	40	40	40
Complicanze micro/macro	0	0	0

## TABELLA II.

### Caratteristiche antropometriche della popolazione.

	Basale	FU/3 mesi	FU/6 mesi
Peso (kg)	92 ± 4	90 ± 3	90 ± 4 p < 0,008 vs basale
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	33 ± 4	32 ± 3	32 ± 3 p ns vs basale
Massa grassa (%)	36 ± 4	35 ± 3	35 ± 3 p ns vs basale
Circonferenza vita (cm)	100 ± 5	102 ± 5	102 ± 4 p < 0,05 vs basale
Pressione arteriosa (mmHg)	140/85	140/85	140/80 p ns vs basale

Analisi statistica eseguita con ANOVA.

caucasica, affetti da diabete mellito tipo 2 di breve durata di malattia (5 ± 2 anni), età di 62 ± 8 anni, BMI di 33 ± 4 kg/m<sup>2</sup>, in assenza di complicanze micro e macrongiopatiche, in terapia con metformina a dosaggio terapeutico (2500 mg/die) con valori basali di HbA<sub>1c</sub> di 7,3 ± 0,3, valori glicemici postprandiali al basale superiori a 160 mg/dl (190 ± 10) (Tabb. I, II).

grassa, glicemia a digiuno e dopo 2 ore dopo il pasto, emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>), creatinemia, col totale, *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL), trigliceridemia, tireotropina (TSH). A tutti i pazienti è stato eseguito un refresh educazionale riguardo alla necessità di introdurre carboidrati complessi a basso/medio indice glicemico, cercando di attribuire a Gdue

un significato nutrizionale/educazionale ("per non avere fastidiosi effetti collaterali gastrointestinali meglio evitare sovraccarico di carboidrati ad alto indice glicemico e/o carboidrati semplici!"). Sono stati considerati criteri di esclusione la presenza di distroidismi (sia iper sia ipotiroidismo), malattia renale cronica di stadio 3b, malattie infiammatorie intestinali.

## Risultati

Al T6 i pazienti hanno presentato un significativo miglioramento vs il basale dei seguenti parametri antropometrici: peso, CV (rispettivamente 90 ± 4 vs 92 ± 4 kg, p < 0,008, 102 ± 4 vs 100 ± 5 come p < 0,05) (Tab. II). Per quanto riguarda i parametri glicometabolici si è assistito dopo 6 mesi a un significativo miglioramento rispetto al basale di glicemia a digiuno (135 ± 7 vs 148 ± 8 mg/dl p < 0,05), glicemia postprandiale (150 ± 8 vs 190 ± 10 mg/dl p < 0,05) e dell'HbA<sub>1c</sub> (6,8 ± 0,4 vs 7,3 ± 0,3% p < 0,05) (Tab. III). Per quanto riguarda i parametri lipidici a T6 si è osservata una significativa riduzione rispetto al basale della colesterolemia totale (180 ± 5 vs 198 ± 8 mg/dl p < 0,0009), della colesterolemia HDL (55 ± 3 vs 50 ± 4 mg/dl p < 0,05), della colesterolemia LDL (95 ± 2 vs 105 ± 4 mg/dl p < 0,05) e della trigliceridemia (148 ± 8 vs 167 ± 6 mg/dl p < 0,05) (Tab. IV). Durante il periodo di osservazione è stata registrata una sola ipoglicemia di grado lieve (trattata dal paziente con assunzione di latte) e non è stata osservata nessuna alterazione dei valori né della funzione renale ed epatica

## Materiali e metodi

La raccolta dati è stata effettuata presso l'ambulatorio dell'UOS di Diabetologia del PO di Montichiari: si è trattato una osservazione dati aggregati senza presenza di un gruppo di controllo e pertanto inquadrabile in uno studio di *real life*.

I 47 pazienti con le caratteristiche sopraelenate sono stati monitorati al tempo 0 a 3 (T3) e 6 mesi (T6). In particolare sono stati monitorati a T0, T3 e T6 i seguenti parametri: peso corporeo, *body mass index* (BMI), circonferenza vita (CV), percentuale massa

## TABELLA III.

### Parametri glucidici della popolazione in trattamento con Gdue.

	Basale	FU/3 mesi	FU/6 mesi
HbA <sub>1c</sub> , %	7,3 ± 0,3	7,2 ± 0,4	6,8 ± 0,4 p < 0,05 vs basale
Glicemia digiuno, mg/dl	148 ± 8	150 ± 6	135 ± 7 p < 0,05 vs basale
Glicemia postprandiale, mg/dl	190 ± 10	160 ± 8	150 ± 8 p < 0,05 vs basale
C peptide basale, ng/ml	3 ± 0,4	3 ± 0,4	2,7 ± 3

Analisi statistica eseguita con ANOVA.

**TABELLA IV.**

Parametri lipidici/epatici/renali/tiroidei.

	Basale	FU/3 mesi	FU/6 mesi
Colesterolo totale, mg/dl	198 ± 8	-	180 ± 5
Colesterolo HDL, mg/dl	50 ± 4	-	55 ± 3
Colesterolo LDL, mg/dl	105 ± 4	-	95 ± 2
Trigliceridi, mg/dl	167 ± 6	-	148 ± 8
Creatininemia, mg/dl	0,9 ± 0,2	-	1 ± 0,2
Transaminasi GOT/GTP, UI/L	37/40	-	35/41
Tireotropina, mIU/L	2 ± 0,4	-	1,9 ± 0,5

**TABELLA V.**

Effetti collaterali.

	Basale	FU/3 mesi	FU/6 mesi
Dispepsia	0	1	2
Ipo/ipertiroidismo	0	0	0
Ipoglicemie lievi/moderate	0	0	1 lieve
Ipoglicemie severe	0	0	0
Drop out	-	0	1

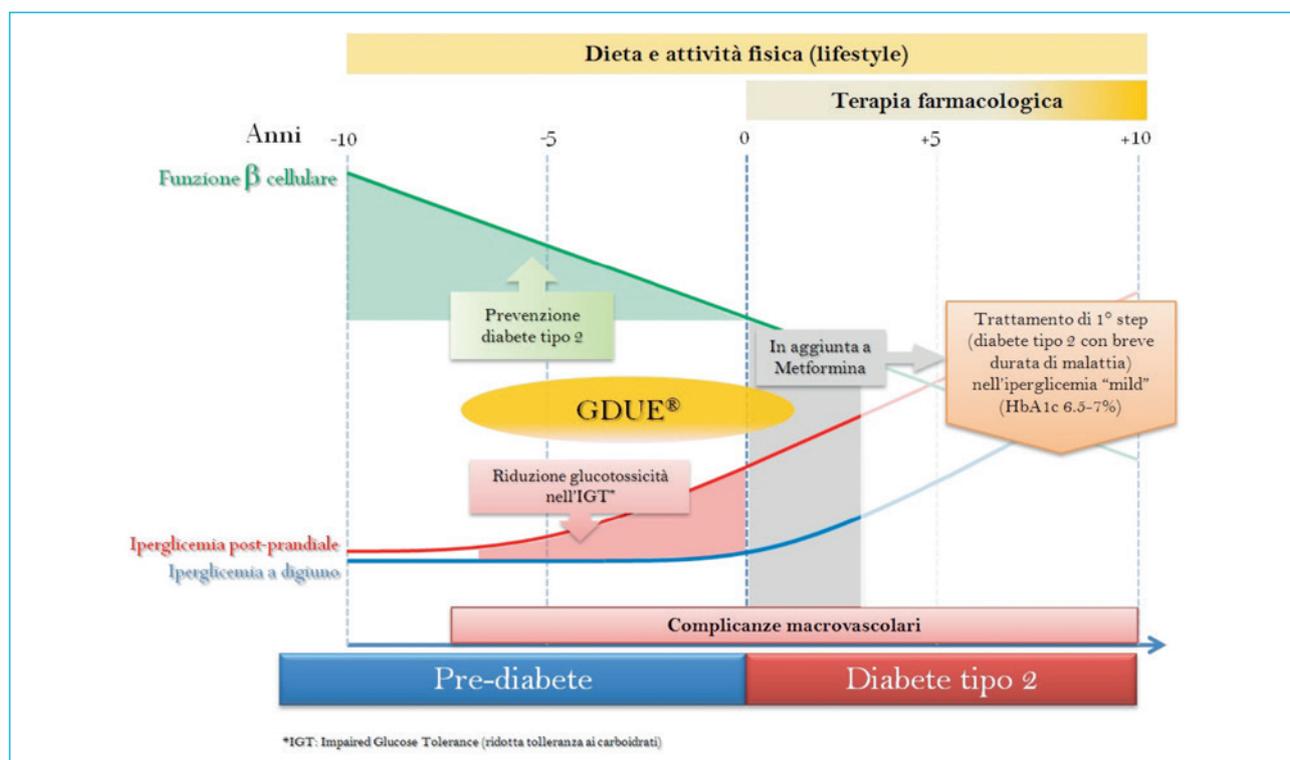
né di quella tiroidea (Tabb. IV, V). Un solo paziente non si è presentato al follow-up per cause non precisate e pertanto è stato considerato *drop-out*.

**Conclusioni**

I dati aggregati della nostra osservazione clinica consentono di poter affermare che l'aggiunta del nutraceutico Gdue a metformina può rappresentare una valida integrazione alla terapia farmacologica nel paziente diabetico tipo 2 con iperglicemia prevalentemente postprandiale ("iperglicemia mild") e valori di HbA<sub>1c</sub> non a target (7-7,5%) (Fig. 1). Tale opzione terapeutica risulta in particolare fruibile e realizzabile dal medico di medicina generale (MMG) nel proprio setting di lavoro senza dover ricorrere a farmaci come le sulfoniluree/glinidi che potrebbero esporre il paziente a rischi di ipoglicemia o ad altre opzioni che necessitano di piani terapeutici (attualmente prescrivibili solo dallo specialista diabetologo).

**FIGURA 1.**

Riassunto dei razionali terapeutici di Gdue negli stadi di pre-diabete (particolarmente di ridotta tolleranza ai carboidrati o IGT) e nel diabete mellito tipo 2, in rapporto alla riduzione dell'iperglicemia postprandiale, della glucotossicità e al possibile ruolo coadiuvante nei pazienti trattati con metformina (da Chilelli e Sartore, 2017) <sup>7</sup>.



### Conflitti di Interessi

Paolo Desenzani, ai sensi dell'articolo 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 18 e 19 dell'Accordo Stato-Regione del 19 aprile 2012, dichiara che negli ultimi due anni ha avuto rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario: Sanofi, Novo Nordisk, Lilly, Bruno Farmaceutici, Takeda, Astra Zeneca.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> AMD-SID. *Standard Italiani per la cura del diabete mellito - 2018*.
- <sup>2</sup> Vinetti G, Mozzini C, Desenzani P, et al. *Supervised exercise training reduces oxidative stress and cardio metabolic risk in adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. *Sci Rep* 2015;5:9238.
- <sup>3</sup> Ceriello A. *Trattare la glicemia post prandiale ad 1 o 2 ore? Media* 2017;17:53-7.
- <sup>4</sup> Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c)*. *Diabetes Care* 2003;26:881-5.
- <sup>5</sup> Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. *JAMA* 2003;290:486-94.
- <sup>6</sup> Holman RR, Bethel MA, Chan JC, et al.; ACE Study Group. *Rationale for and design of the acarbose cardiovascular evaluation (ACE) trial*. *Am Heart J* 2014;168:23-9.e2.
- <sup>7</sup> Chilelli NC, Sartore G. *Trattamento dell'iperglicemia Mild nel soggetto prediabete e nel soggetto con diabete mellito tipo 2 intollerante a metformina: uno nuovo spazio per la nutraceutica*. *Media* 2017;17:93-7.