



BOTANICALS FOR THE MAINTENANCE OF PHYSIOLOGICAL LEVELS OF BLOOD GLUCOSE

Maria Daglia - Dipartimento di Scienze del Farmaco - Università di Pavia
maria.daglia@unipv.it





Fonte OMS

346 milioni le persone affette da diabete in tutto il mondo
Più dell'80% delle morti correlate a questa patologia avvengono in Paesi a basso e medio reddito.

L'OMS stima inoltre che i decessi per diabete sono destinati a raddoppiare tra il 2005 e il 2030

52 milioni di persone all'interno della Regione europea vivono con il diabete.

La prevalenza di questa malattia è in crescita in tutta la Regione arrivando, in alcuni Stati, a tassi del 10-14% della popolazione.

Questo aumento è in parte dovuto all'**INVECCHIAMENTO** generale della popolazione ma principalmente alla diffusione di condizioni a rischio come **SOVRAPPESO** e **OBESITÀ**, **SCORRETTA ALIMENTAZIONE**, **SEDENTARIETÀ** e **DISUGUAGLIANZE ECONOMICHE**.



ANNUARIO STATISTICO ISTAT 2012 24 settembre 2012

Il 4,9% (5,2% delle donne e 4,5 % degli uomini), degli italiani pari a circa **3 milioni persone è diabetico**.

IL **DIABETE MELLITO** È UN DISORDINE METABOLICO A EZIOLOGIA MULTIFATTORIALE CARATTERIZZATO DALLA PRESENZA DI IPERGLICEMIA CRONICA ASSOCIATA AD ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI, DEI LIPIDI E DELLE PROTEINE , DERIVANTI DA UNA ALTERAZIONE DELLA SECREZIONE DELL'INSULINA, DELLA SUA AZIONE O DALLA COMBINAZIONE DI ENTRAMBE.



CEC
EDITORE srl



DeFronzo RA. (2004) International Textbook of Diabetes Mellitus 3rd ed. (John Wiley, Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ).

Diabete:

Tipo 1: mancanza di insulina

- dovuto a lesioni distruttive (β -cellule pancreas)
- le persone che presentano la formazione di autoanticorpi contro gli antigeni nelle β -cellule del pancreas sono soggette a possibile sviluppo di esordio acuto o un diabete insulino- dipendente a lenta progressione.

Tipo 2: diminuzione della secrezione insulinica e diminuita sensibilità all'insulina

- fasi iniziali: resistenza all'azione dell'insulina, iperglicemia eccessiva nel post-prandiale
- peggioramento della prima fase di secrezione insulinica in risposta all'aumento della concentrazione di glucosio.

Diabete gestazionale: alterazione del metabolismo del glucosio

- sviluppo durante la gravidanza e sparisce con il parto.
- circa 70% donne con diabete gestazionale svilupperanno diabete successivamente.

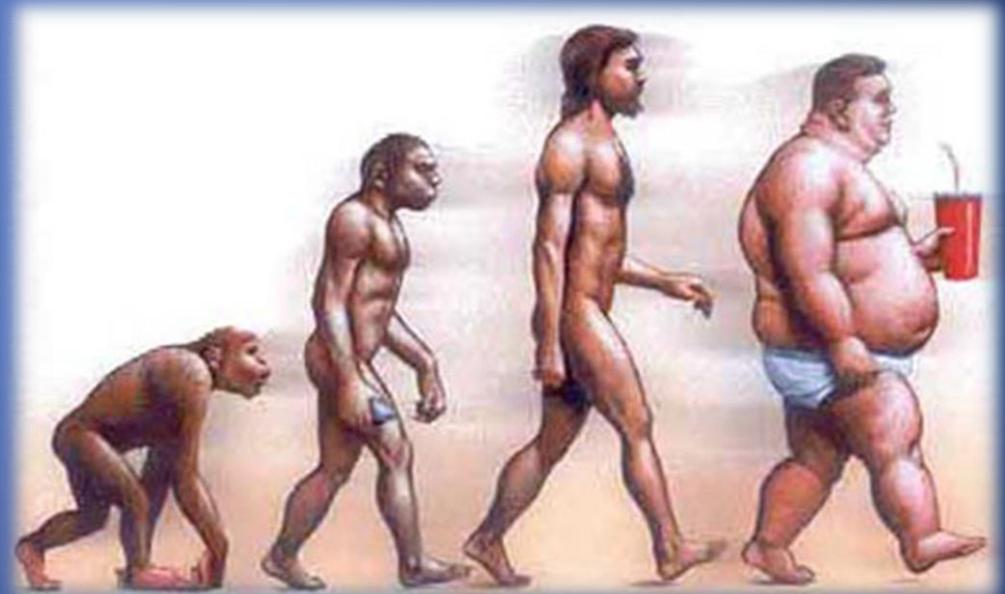
Prevenire l'evoluzione del diabete

Sviluppo diabete di tipo 2, spesso preceduto da:

- alterazione dello stato metabolico (intolleranza ai carboidrati)
- dislipidemia
- insulino-resistenza



RISCHIO ELEVATO



Prevenire l'evoluzione del diabete ...ciò è noto dagli anni '90!

STUDIO SVEDESE : incremento attività fisica e perdita di peso riduce il rischio a meno della metà, durante i 5 anni di follow-up

Erikson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-898

STUDIO CINESE DA QING: 577 soggetti con IGT sono stati randomizzati in uno dei seguenti quattro gruppi, durante i 6 anni di follow-up

Solo esercizio fisico: 41% nel gruppo esercizio

Solo dieta: 44% nel gruppo dieta

Dieta + esercizio fisico: 44% nel gruppo dieta integrato con esercizio fisico

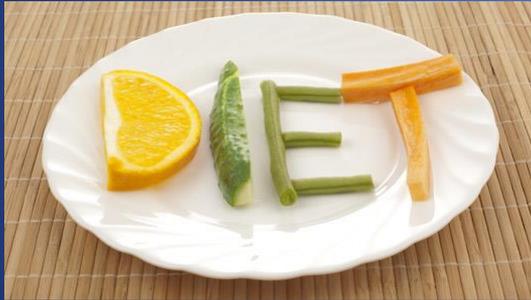
Controllo :68%

Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537-544.

STUDIO FINNISH DIABETES PREVENTION STUDY: riduzione del peso corporeo $\geq 5\%$, con programma intensivo di dieta ed esercizio fisico



- ✓ riduzione del 58% del rischio di sviluppare diabete di tipo 2 in uomini e donne di mezza età sovrappeso con IGT.
- ✓ riduzione del rischio di progredire del diabete è direttamente proporzionale al grado di cambiamento dello stile di vita.



58% del rischio
di sviluppare
diabete di tipo 2

Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, et al. Prevention of diabetes mellitus in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish Diabetes Prevention Study: results from a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:S108-S113.

Diabete e malattie cardiovascolari



IPERGLICEMIA CRONICA:

- ✓ complicanze microvascolari a carico di retina e reni.
- ✓ malattie macrovascolari di cuore, encefalo, arti inferiori e neuropatia del sistema nervoso autonomo e periferico.

EVENTI MACROVASCOLARI SONO 10 VOLTE PIÙ COMUNI DEI MICROVASCOLARI.

Modalità di trattamento non farmacologica:

- ✓ modifiche dello stile di vita



- 30 min attività fisica al giorno (5 giorni alla settimana)
- Dieta ipocalorica (1500 kcal/dì)
- Riduzione consumo di grassi al 30 % del tot. delle cal giornaliere
- Eliminazione acidi grassi trans
- Aumento consumo di fibre a più di 30 g/dì
- Eliminazione mono- e disaccaridi



Strategie per la il trattamento del dismetabolismo post-prandiale:



TERAPIA FARMACOLOGICA

- Alimenti naturali e freschi
- A basso contenuto calorico
- Alta densità di micronutrienti
- Moderati livelli di proteine
- Bassi livelli di carboidrati elaborati e grassi saturi
- Alimenti ricchi di antiossidanti



**MODIFICA DELLO STILE DI VITA PER RISPONDERE AI
BISOGNI FIOLOGICI**



**DIETA MEDITERRANEA
DIETA DI OKINAWA**

Alimenti associati a un miglioramento della salute e della longevità



Fibra alimentare

- ✓ ritarda lo svuotamento gastrico, rallenta la digestione,
- ✓ riduce le escursioni post-prandiali di glucosio e trigliceridi

Alimento	Fibra insolubile (g/100g p.e.)
1) Crusca di frumento	41.13
2) Biscotti integrali arricchiti con fibra	26.67
3) Fave secche crude	20
4) Carrube	19.07
5) Fagioli -Borlotti secchi crudi	15.71
6) Fagioli -Cannellini secchi crudi	15.25
7) Fagioli crudi	15.14
8) Lenticchie secche crude	12.91
9) Castagne, secche	12.66
10) Ceci secchi crudi	12.45
11) Mandorle dolci, secche	12.04
12) Fagioli, dall'occhio secchi	11.7
13) Fichi, secchi	11.01
14) Farina di segale	10.69
15) Snack di frutta pressata	10.22
16) Arachidi, tostate	9.89
17) Mele, disidratate	9.66
18) Noci pecan	9.07
19) Lenticchie secche, cotte [bollite in acqua distillata senza aggiunta di sale e scolate]	7.74

Alimento	Fibra solubile (g/100g p.e.)
1) Carciofi, cotti [bolliti in acqua distillata senza aggiunta di sale]	4.68
2) Orzo perlato	4.41
3) Carrube	4.05
4) Prugne secche	3.8
5) Farina di segale	3.58
6) Fiocchi d'avena	3.3
7) Carciofi, surgelati crudi	3.04
8) Cereali da colazione per bambini	2.89
9) Mele, disidratate	2.8
10) Fagioli crudi	2.34
11) Snack di frutta pressata	2.34
12) Fagioli -Cannellini secchi crudi	2.3
13) Fichi, secchi	1.94
14) Farina di frumento integrale	1.92
15) Pappa per bambini alle verdure	1.74
16) Fagioli -Borlotti secchi crudi	1.54
17) Crackers senza grassi	1.48
18) Pane di tipo 00	1.46
19) Pane formato rosetta	1.46

Indicazioni sulla salute consentite sui prodotti alimentari

REGOLAMENTO (UE) N. 432/2012 DELLA

COMMISSIONE

del 16 maggio 2012

AMIDO RESISTENTE

La sostituzione di amidi digeribili con amido resistente in un pasto contribuisce alla riduzione dell'aumento del glucosio ematico post-prandiale.



Quest'indicazione può essere impiegata solo per un alimento in cui l'amido digeribile è stato sostituito con amido resistente in modo da ottenere un contenuto finale di amido resistente pari almeno al 14 % dell'amido totale.

Indicazioni sulla salute consentite sui prodotti alimentari

REGOLAMENTO (UE) N. 432/2012 DELLA COMMISSIONE

del 16 maggio 2012

ARABINOXILANO PRODOTTO DALL'ENDOSPERMA DEL FRUMENTO

L'assunzione di arabinoxilano nell'ambito di un pasto contribuisce alla riduzione dell'aumento di glucosio ematico post-prandiale.



Questa indicazione può essere impiegata solo per un alimento che contiene almeno 8 g di fibre ricche di arabinoxilano (AX) prodotto dall'endosperma del frumento (almeno il 60 % di AX in termini di peso) per 100 g di carboidrati disponibili in una porzione quantificata nell'ambito del pasto. L'indicazione va accompagnata dall'informazione al consumatore che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione di fibre ricche di arabinoxilano (AX) prodotto dall'endosperma del frumento nell'ambito del pasto.

Indicazioni sulla salute consentite sui prodotti alimentari

REGOLAMENTO (UE) N. 432/2012 DELLA COMMISSIONE del 16 maggio 2012

BETA-GLUCANI DA ORZO E AVENA

L'assunzione di beta-glucani da orzo o avena nell'ambito di un pasto contribuisce alla riduzione dell'aumento del glucosio ematico post-prandiale



Questa indicazione può essere impiegata solo per un alimento che contiene almeno 4 g di beta-glucani da orzo o avena per ogni 30 g di carboidrati disponibili in una porzione quantificata nell'ambito del pasto. L'indicazione va accompagnata dall'informazione al consumatore che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione di beta-glucani da orzo o avena nell'ambito del pasto.



Indicazioni sulla salute consentite sui prodotti alimentari
REGOLAMENTO (UE) N. 432/2012 DELLA
COMMISSIONE
del 16 maggio 2012

PECTINE

L'assunzione di pectine durante il pasto contribuisce alla riduzione dell'aumento del glucosio ematico post-prandiale.



Questa indicazione può essere impiegata solo per un alimento che contiene 10 g di pectine per porzione quantificata. L'indicazione va accompagnata dall'informazione al consumatore che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione di 10 g di pectine nell'ambito di un pasto.

LA GESTIONE DEL DIABETE, SENZA PROVOCARE EFFETTI COLLATERALI, E' ANCORA UNA SFIDA PER IL SETTORE MEDICO

- Botanicals sono ampiamente utilizzati: efficacia, pochi effetti collaterali, costi relativamente bassi
- COSTITUENTI ATTIVI:
 - Peptidoglicani
 - Ipoglicani
 - Terpenoidi
 - Glicopeptidi
 - Alcaloidi
 - Glicosidi
 - Gomma da galattomannani
 - Polisaccaridi

CASCADE METABOLICHE CON EFFETTO INDIRETTO SUI LIVELLI DI GLUCOSIO

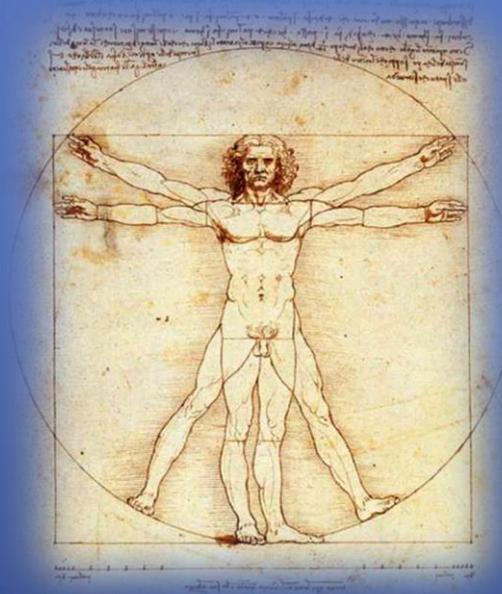
Glicolisi e Ciclo di Krebs

Gluconeogenesi

Esoso Monofosfato Shunt (HMP-Shunt)

Sintesi glicogeno

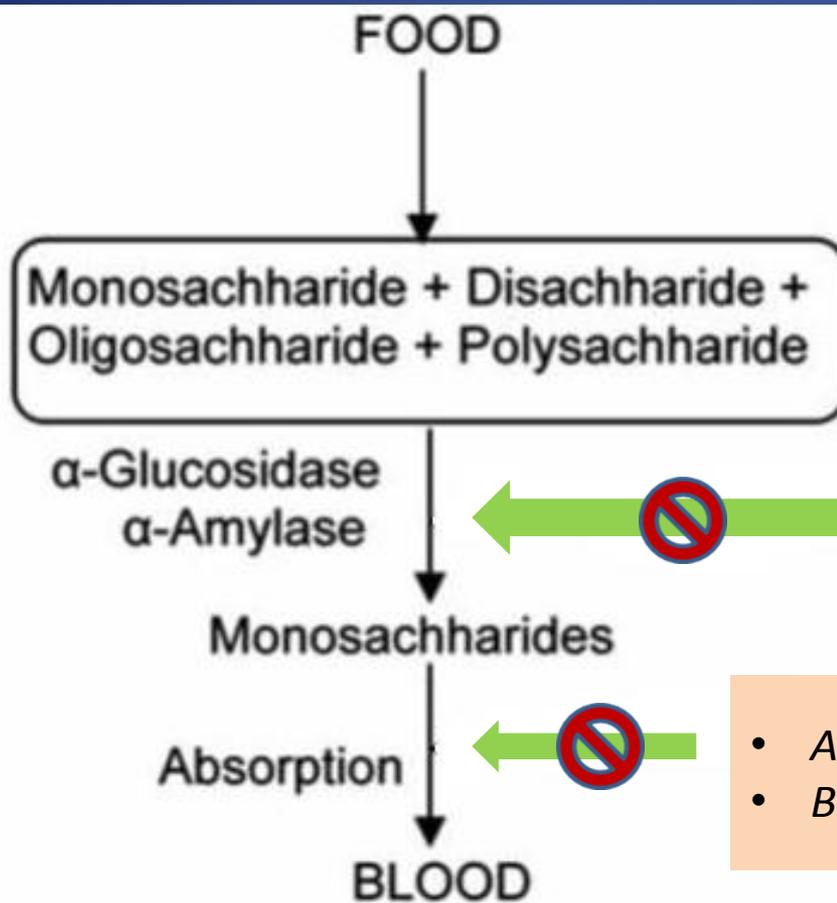
Digestione e Assorbimento dei Carboidrati



DIGESTIONE E ASSORBIMENTO CARBOIDRATI

CARBOIDRATI SONO LA MAGGIORE FONTE DI ENERGIA NELLA DIETA → AMIDO e ZUCCHERI.

LA DIGESTIONE DELL'AMIDO E DEGLI ZUCCHERI PRODUCE GLUCOSIO, CHE E' ASSORBITO NEL FLUSSO SANGUIGNO ATTRAVERSO LE PARETI DELL'INTESTINO, E INFINE PORTATO AL FEGATO. QUESTO PROCESSO DETERMINA I LIVELLI DI GLUCOSIO EMATICO.



- *Artemisia pallens*
- *Urtica dioica*
- *Morus alba*
- *Myrtus communis*
- *Taraxacum officinale*

- *Artemisia pallens*
- *Bauhinia candicans*

DIGESTIONE E ASSORBIMENTO CARBOIDRATI

GLICOLISI: E' LA PIU' IMPORTANTE VIA METABOLICA DEL CORPO UMANO con cui il una molecola di glucosio viene ossidato a due molecole di acido piruvico.



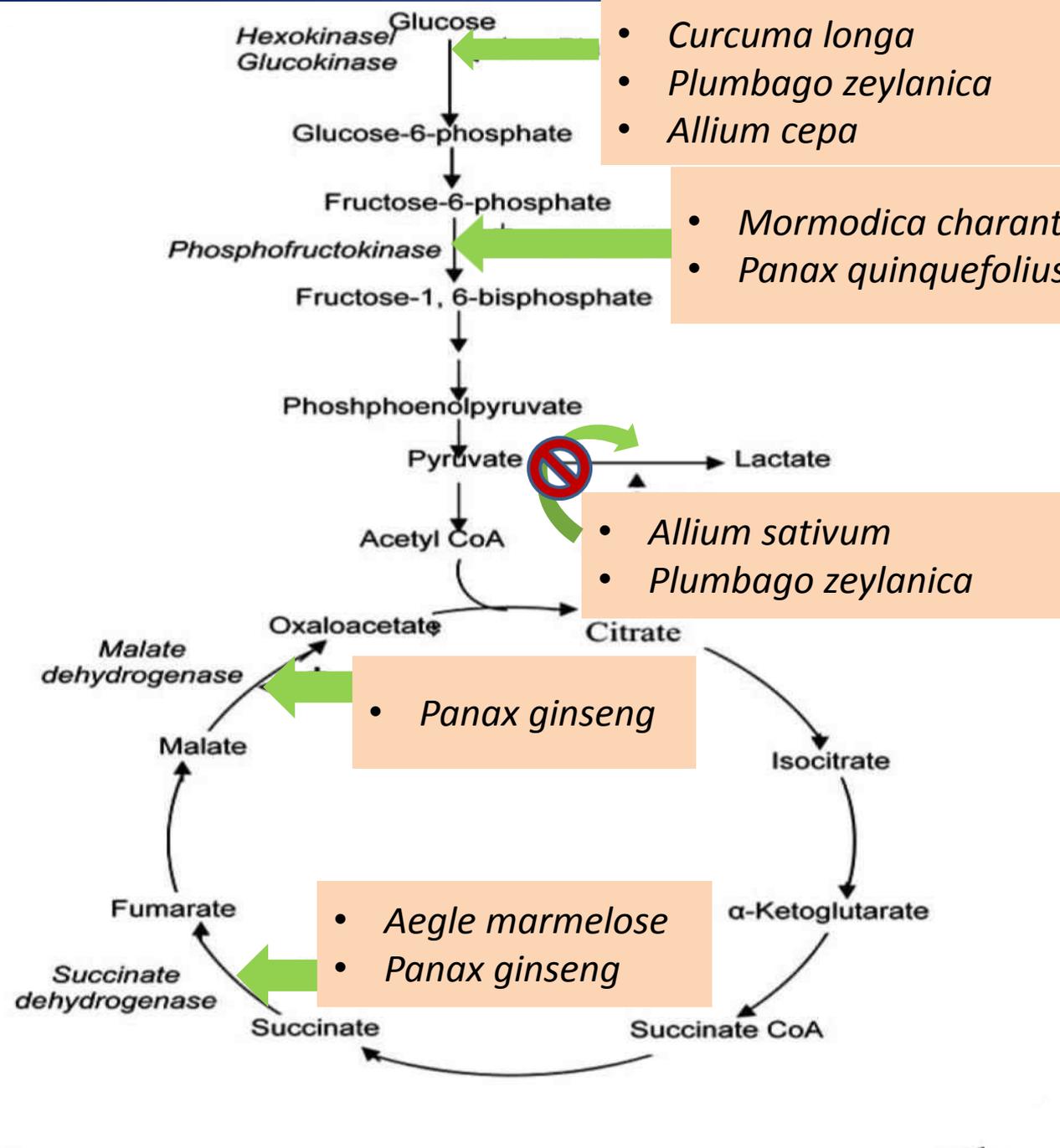
GLICOLISI E CICLO DI KREBS

CICLO DI KREBS: E' LA VIA PRINCIPALE PER LA PRODUZIONE DI ENERGIA in cui il piruvato viene ossidato a CO₂ e H₂O dall'acetyl CoA con la sintesi di energia equivalente, NADH.

Quest'ultimo viene ossidato e produce ATP attraverso la catena di trasporto degli elettroni.



GLICOLISI E CICLO DI KREBS



GLUCONEOGENESI

LA GLUCONEOGENESI E' LA VIA CHE
GENERA IL GLUCOSIO DA UN SUBSTARTO
CARBONIOSO NON ZUCCHERINO

COME piruvato, lattato, glicerolo, e amminoacidi
glucogenici (nella maggior parte alanina e
glutammina).



Pyruvate

Pyruvate carboxylase

Oxaloacetate

- *Mormodica charantia*
- *Panax quinquefolius*
- *Ecommia ulmoides*

Phosphoenolpyruvate carboxykinase



Phosphoenolpyruvate

GLUCONEOGENESI

Fructose-1, 6-bisphosphate

Fructose-1, 6- bisphosphatase



- *Murraya koengii*
- *Trigonella foenumgraecum*

Fructose- 6-phosphate

Glucose- 6-phosphate

Glucose-6-phosphatase



- *Allium cepa*
- *Alium sativum*
- *Mormodica charantia*
- *Syzygum aromaticum*

D-Glucose

VIA DEI PENTOSO FOSFATI

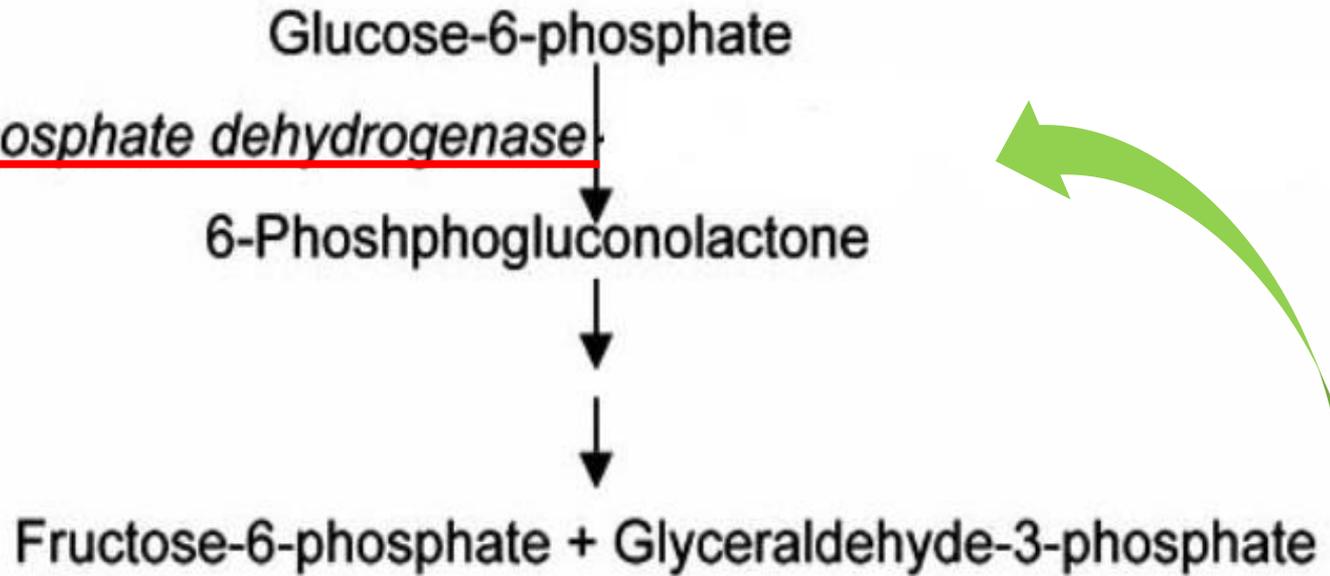
Shunt dell'Esoso-monofosfato E' UN PERCORSO ALTERNATIVO ALLA GLICOLISI E AL CICLO DI KREBS PER L'OSSIDAZIONE DEL GLUCOSIO

genera due importanti prodotti: ribose-5-phosphate e NADPH. È un percorso anabolico che utilizza i sei atomi di carbonio del glucosio per generare uno zucchero a cinque atomi di carbonio.

Lo step di regolazione e irreversibile è catalizzato dall'enzima glucosio-fosfato-deidrogenasi

La regolazione dell'enzima glucosio-fosfato-deidrogenasi nei soggetti diabetici è molto importante





- *Coscinum fenestratum*
- *Mormordica charantia*
- *Ocinum sanctum*
- *Syzygium aromaticum*
- *Dioscorea cayenensis*

VIA DEI PENTOSO FOSFATI

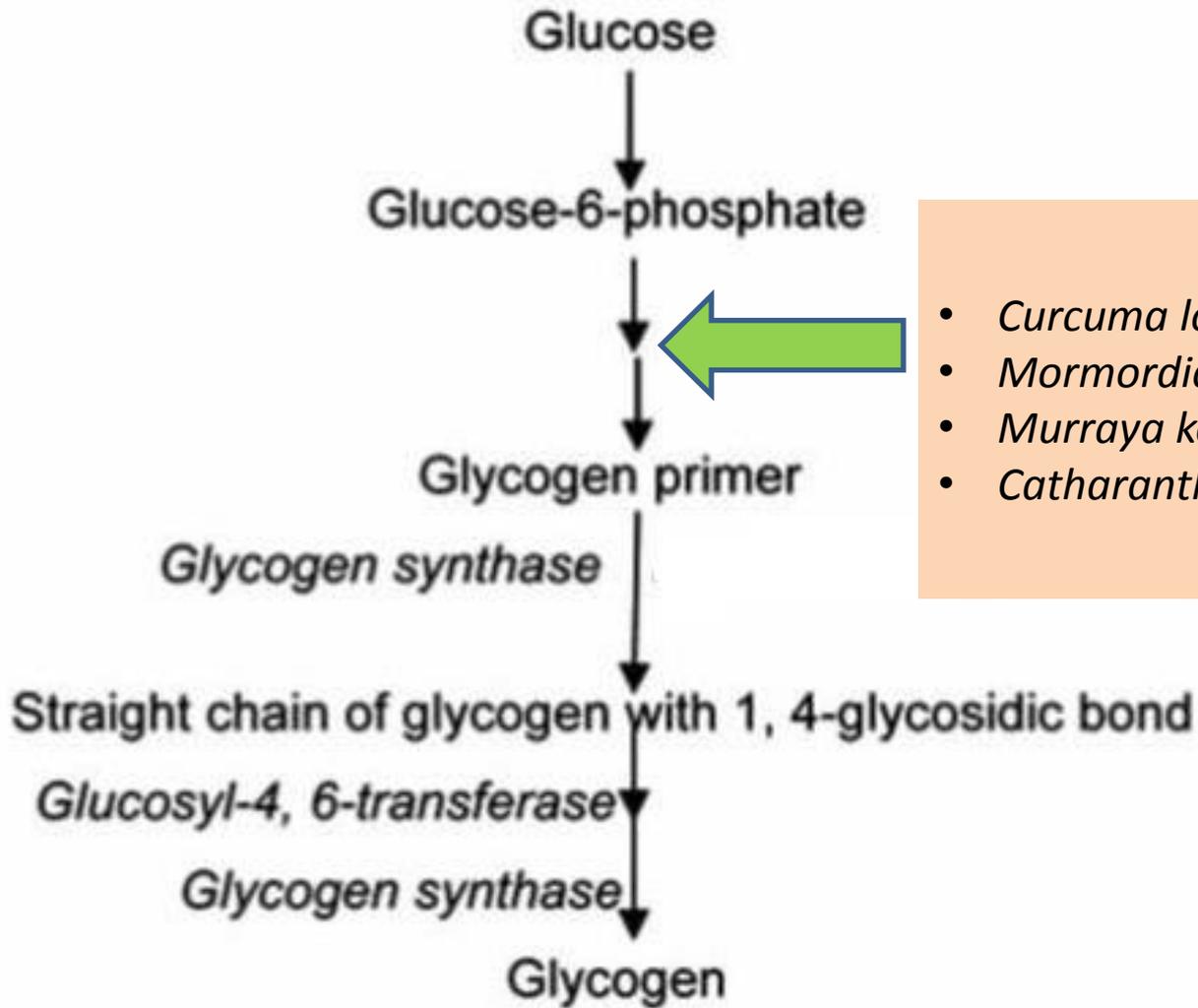
SINTESI DEL GLICOGENO

LA SINTESI DEL GLICOGENO DAL GLU NON UTILIZZATO E' UN PROCESSO MULTISTEP EFFETTUATO DALL'ENZIMA glicogeno-sintasi NEL FEGATO.

Questo enzima utilizza UDP-glucosio e l'estremità non riducente di glicogeno come un altro substrato e progressivamente allunga la catena di glicogeno. L'attivazione del glucosio da utilizzare per la sintesi del glicogeno avviene dall'enzima udp-glucosio-pirofosfatasi.

IN CASO DI DIABETE IL GLUCOSIO NON E' CORRETTAMENTE CONVERTITO IN GLICOGENO. QUESTO INDUCE L'INCREMENTO DEI LIVELLI DI GLUCOSIO EMATICO.





- *Curcuma longa*
- *Mormordica charantia*
- *Murraya koenigii*
- *Catharanthus roseus*

SINTESI GLICOGENO



AUMENTO SECREZIONE INSULINA

L'INSULINA è L'ORMONE PEPTIDICO PIU' IMPORTANTE DEL CORPO UMANO. ESSO REGOLA NON SOLO METABOLISMO DEI CARBOIDRATI, MA STIMOLA ANCHE LA LIPOGENESI, DIMINUISCE LA LIPOLISI, E AUMENTA IL TRASPORTO DI AMMINOACIDI NELLE CELLULE.

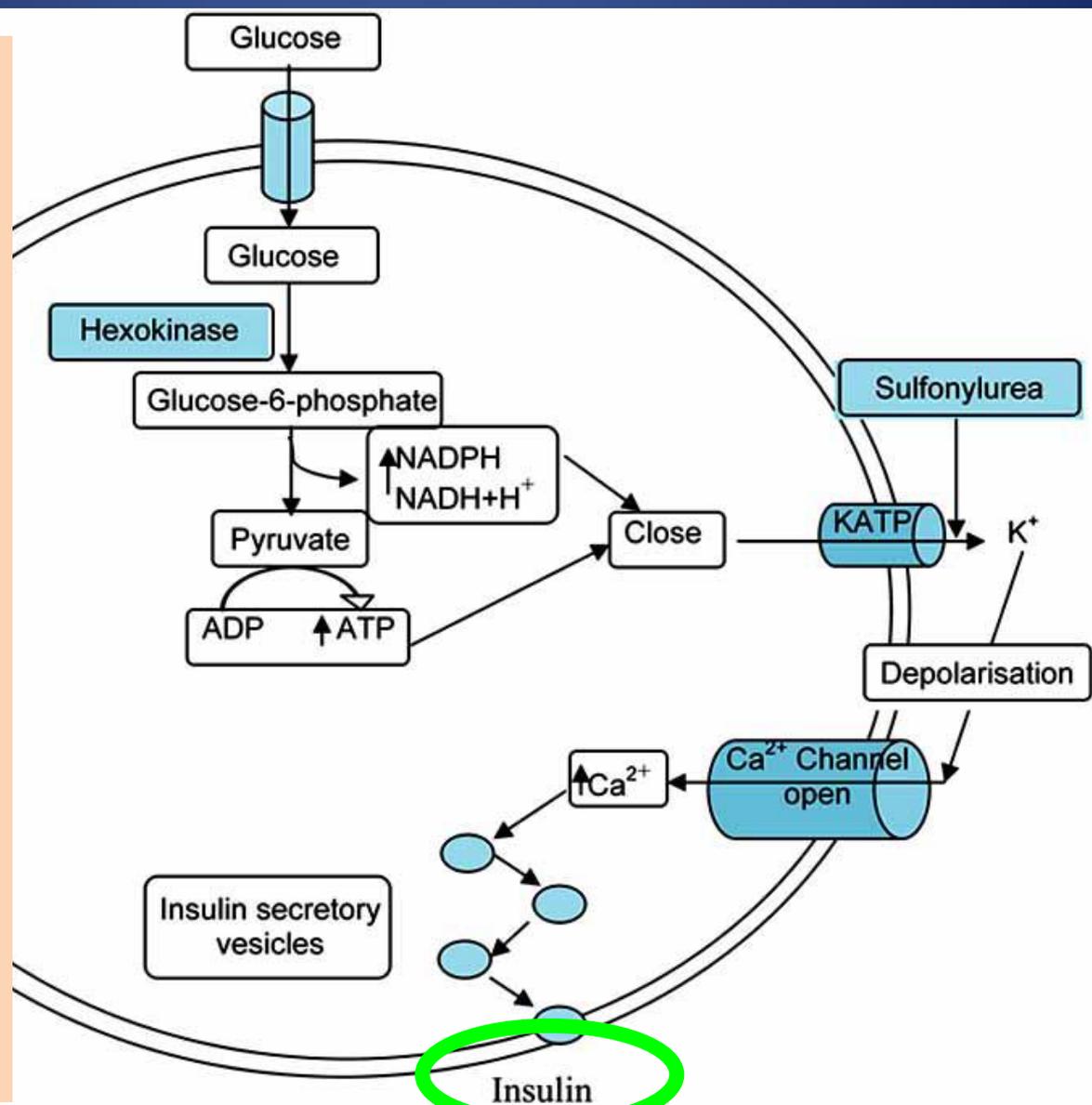
MOLTI BOTANICALS REGOLANO ESPRESSIONE, SINTESI E DEGRADAZIONE DELL'INSULINA

Questa è secreta dalle cellule β delle isole di Langerhans in risposta all'iperglicemia. Attualmente, la ricerca è mirata ad aumentare l'espressione del gene che codifica per insulina, aumentare la secrezione dai granuli secretori e inibire la sua degradazione.

Il meccanismo di rilascio di insulina dalle cellule β in risposta alle variazioni della concentrazione di glucosio nel sangue è un processo complesso. Il rilascio di insulina dai granuli comporta la chiusura dei canali del potassio ATP-dipendenti e l'attivazione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti.



- *Acacia arabica*
- *Aloe barbadensis*
- *Biophytum sensitivum*
- *Centaurea iberica*
- *Cianammomum zeylanicum*
- *Coriandrum sativum*
- *Euphorbia helioscopia*
- *Gynostemma penthaphyllum*
- *Citrullus colocynthis*
- *Panax quinquefolium*
- *Stevia rebaudiana*
- *Vinca rosea*



**Aumento secrezione
insulina**

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 9 luglio 2012

Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e
preparati vegetali

(G.U. 21-7-2012 serie generale n. 169)

**72 vegetali diversi nell'elenco a cui è attribuita la
proprietà di modulare il metabolismo dei carboidrati**



GINSENG

Panax ginseng (Famiglia: *Araliacee*)



- **Habitat:** Originario dell'estremo oriente (Korea e Cina), coltivato estesamente negli Stati Uniti, nel Sud-Est asiatico e in Giappone.
- **Parte usata:** radice
- **Composizione chimica:** una pianta ricca di saponosidi (circa 20), detti ginsenosidi; contiene anche polisaccaridi e polipeptidi ad azione similinsulinica.



Yoo KM, Lee C, Lo YM, Moon B. J Food Sci. 2012 ,77: H147-52.

The hypoglycemic effects of American red ginseng (*Panax quinquefolius* L.) on a diabetic mouse model.



livelli relativamente bassi si glucosio nel sangue nei topi trattati (150mg/kg body weight), rispetto al gruppo non trattato;

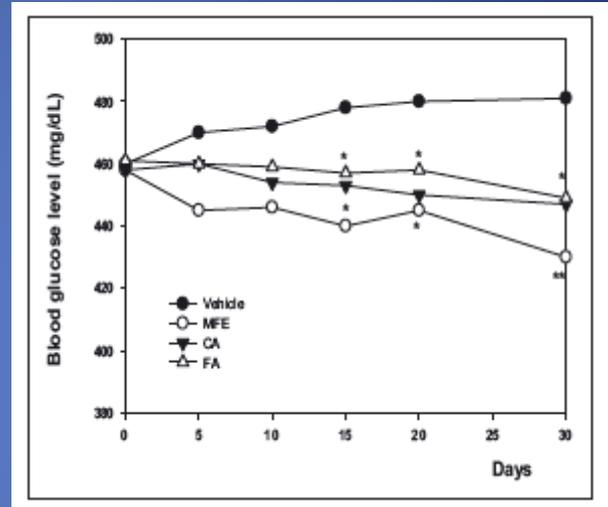
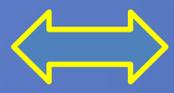


Figure 2—Effects of American red ginseng (ARG) extract, cinnamic acid, and ferulic acid on the glucose levels of *db/db* diabetic mice during the 30 d of feeding experiment. ARG = American red ginseng phenolic extract; CA = cinnamic acid; FA = ferulic acid, **P* < 0.05, ***P* < 0.01.



Incremento di insulina e glicogeno, diminuzione MDA



	Vehicle	ARG	CA	FA
Insulin	3.95 ± 0.29c	6.95 ± 1.61a	5.17 ± 1.76b	5.92 ± 1.35b
Glycogen	34.22 ± 2.03b	39.41 ± 2.50a	35.52 ± 3.11ab	35.98 ± 2.80ab
MDa	139.01 ± 5.66a	135.59 ± 6.00a	137.59 ± 6.00a	136.24 ± 4.71a

Data are expressed as mean ± SE; n = 15. Different letters in the same row are significantly different at *P* < 0.05 by Duncan's multiple range test. Insulin (ng/mL); MDA = malondialdehyde (mM/g liver); glycogen (mg/g liver); ARG = American red ginseng phenolic extract; CA = cinnamic acid as suspension; FA = ferulic acid as suspension.

- ALTRI STUDI.....

- diminuisce l'insulino-resistenza,
- diminuisce il livelli di glucosio plasmatico,
- protegge dall'apoptosi le cellule beta pancreatiche,
- inibisce la perossidazione dei lipidi.

Si suppone che gli effetti ipoglicemici del **GINSENG ROSSO (*PANAX GINSENG*)** siano più alti del ginseng bianco (*Ginseng alba*) e del ginseng americano (*Panax quinquefoli*).



J Ethnopharmacol. 2012 Nov 21;144(2):225-33. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) ameliorates type 1 diabetes and restores immune cell compartments.

Hong YJ, Kim N, Lee K, Hee Sonn C, Eun Lee J, Tae Kim S, Ho Baeg I, Lee KM.

J Ethnopharmacol. 2013 Jan 9;145(1):233-40. Antidiabetic effects of malonyl ginsenosides from *Panax ginseng* on type 2 diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin.

Liu Z, Li W, Li X, Zhang M, Chen L, Zheng YN, Sun GZ, Ruan CC.



Curcuma

Curcuma longa (Famiglia: *Zingiberaceae*)

- **Habitat:** originaria dell'Asia (Pakistan, India)
- **Part used:** radice
- **Chemical composition :** ricca in amido (45-55% del suo peso). Contiene una buona quantità di olio essenziale (2,5 -6%). curcuminoidi, come curcumina.
- **Proprietà benefiche:** effetto protettivo, specialmete su intestino e fegato.

Curcumin and Liver Disease: from Chemistry to Medicine

Seyed Fazel Nabavi, Maria Daglla, Akbar Hajjzadeh Moghaddam, Solomon Habtemariam, and Seyed Mohammad Nabavi

Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety • Vol. 13, 2014

Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial.

Somministrazione a 100 pazienti diabetici tipo 2 e sovrappeso di una dose giornaliera (300mg) di curcuminoidi o di placebo per 3 mesi:

Table 3. Blood glucose and lipids of the subjects at baseline and after intervention

	Placebo (n = 50)		Curcuminoids (n = 50)		<i>p</i> ^{a)}
	Baseline	After intervention	Baseline	After intervention	
Glucose (mmol/L)	8.41 ± 2.17	8.17 ± 2.06	8.58 ± 2.66	7.28 ± 1.77	< 0.01
HbA _{1c} (%)	7.72 ± 2.12	7.99 ± 2.86	7.77 ± 1.82	7.02 ± 2.04	0.031
HOMA-IR	5.82 ± 3.90	5.49 ± 2.15	5.80 ± 3.35	4.14 ± 1.81	< 0.01
FFAs (μg/mL)	2484.4 ± 392.7	2393.2 ± 378.1	2494.8 ± 268.9	2104.8 ± 248.3	< 0.01
Triglycerides (mmol/L)	2.19 ± 1.04	2.11 ± 0.75	2.23 ± 0.53	1.78 ± 0.56	0.018
Total cholesterol (mmol/L)	6.08 ± 1.24	5.90 ± 1.19	6.11 ± 1.13	5.58 ± 1.08	0.136
LDL-C (mmol/L)	4.32 ± 1.15	4.15 ± 1.17	4.30 ± 1.20	3.80 ± 1.03	0.115
HDL-C (mmol/L)	1.33 ± 0.28	1.34 ± 0.23	1.37 ± 0.26	1.42 ± 0.29	0.152
Apo A-I (g/L)	1.02 ± 0.26	1.10 ± 0.21	1.06 ± 0.30	1.17 ± 0.29	0.153
Apo B (g/L)	1.43 ± 0.36	1.39 ± 0.36	1.51 ± 0.34	1.40 ± 0.35	0.172
LPL (ng/dL)	21.93 ± 6.69	22.91 ± 7.69	20.71 ± 7.46	28.26 ± 7.26	< 0.01

a) *P* values were for the differences between the placebo group and curcuminoids group after 3-month intervention. The effects of curcuminoids intervention on these variables were analyzed by ANCOVA with the baseline values, age, gender, smoking history, lipid-lowering drug use, physical activity level, blood pressure, diabetes duration and drug treatment as covariates.

Effetto positivo sui livelli ematici di glucosio e la resistenza all'insulina.



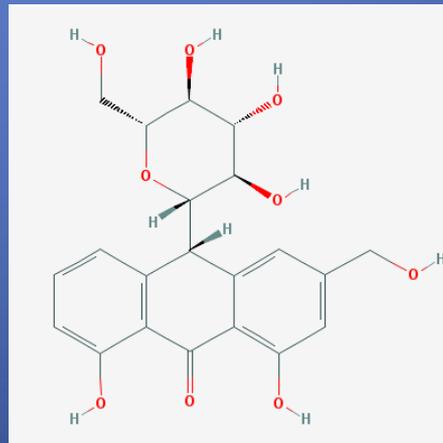
Aloe

Aloe vera (Famiglia: Liliaceae)

- **Habitat:** Mediterraneo, India orientale, Antille, costa orientale dell'Africa, Medio oriente.
- **Parte usata :** succo concentrato.

- **Composizione**

chimica: dal 15 al 40% di alcuni tipi di composti appartenenti alla famiglia dei glucosidi antrachinonici.



Effects of Aloe vera supplementation in subjects with prediabetes/metabolic syndrome.



- Studio pilota su 2 prodotti a base di aloe (UP780 e AC592) Durata: 8 settimane: Riduzione significativa di :

COLESTEROLO TOTALE

LIPOPROTEINE A BASSA DENSITÀ (LDL)

GLUCOSIO

La preparazione standard di prodotti a base di aloe può offrire una strategia aggiuntiva per i pazienti con sindrome metabolica pre-diabete.



Melone amaro

Momordica charantia



- **Habitat:** regioni tropicali e sub-tropicali del mondo.

- **Parte usata:** foglie, frutto, semi.

- **Proprietà benefiche:**

Effetto ipoglicemico → stimola la produzione di insulina da parte delle cellule β del pancreas.



Comprehensive Evaluation of Anti-hyperglycemic Activity of Fractionated *Momordica charantia* Seed Extract in Alloxan-Induced Diabetic Rats.



I risultati indicano che i semi di melone amaro contengono un composto (proteina) con attività anti-iper-glicemici, che può trovare applicazione nel trattamento del diabete senza effetti tossici apparenti.

Alloxan-Induced Diabetic Rats



Melone amaro

Momordica charantia

Alloxan-Induced Diabetic Rats

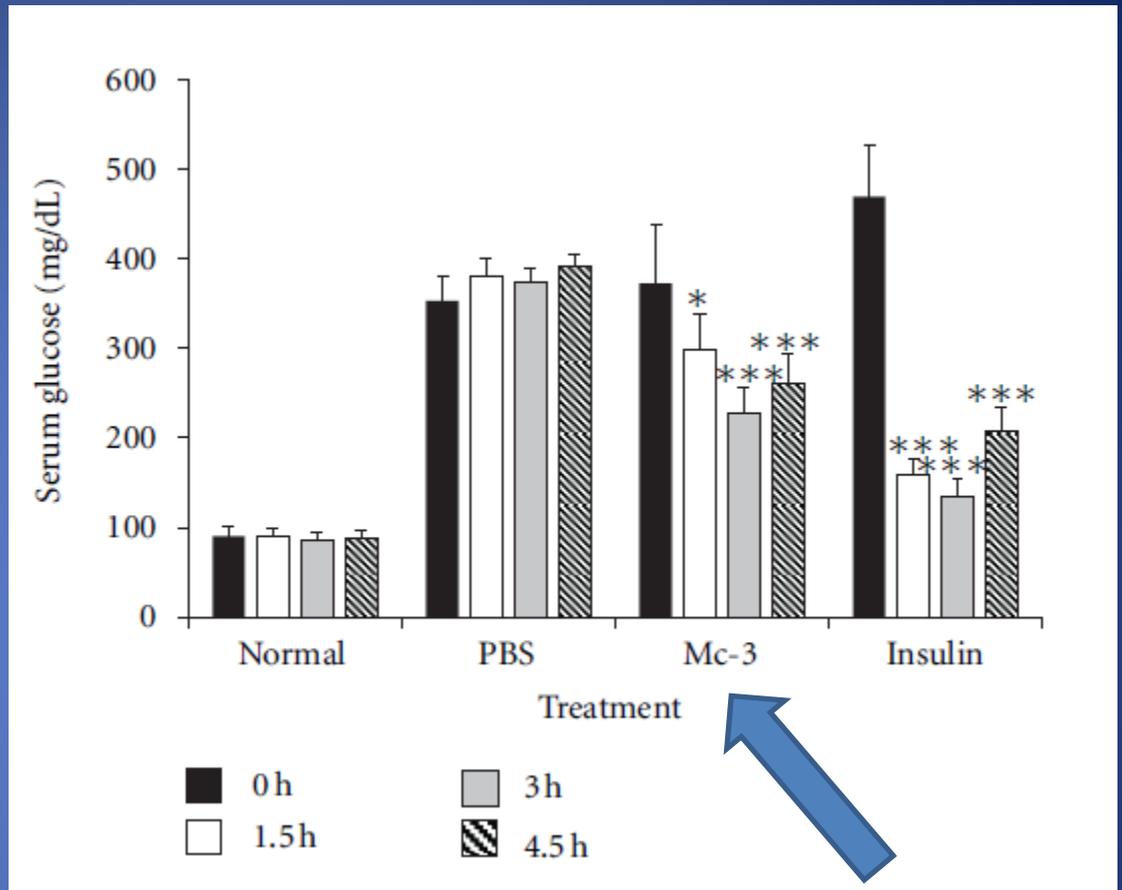
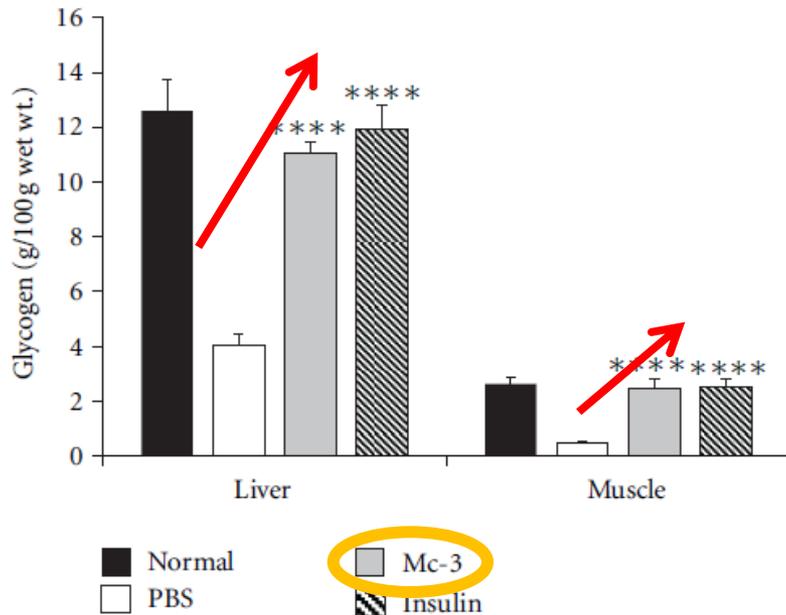


FIGURE 1: Short term anti-hyperglycemic effect of fraction Mc-3 of *M. charantia* seed extract: Diabetic animals were treated with fraction Mc-3 (15 mg/kg body wt., administered i.p.) or protamine zinc insulin (10 IU/kg b.wt.). Normal and control diabetic animals received equal volume of saline. Blood glucose levels were estimated at different time intervals post-intraperitoneal administration. Values are plotted as mean \pm SD from at least five rats in each group. * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$ compared with the respective group at 0 h.

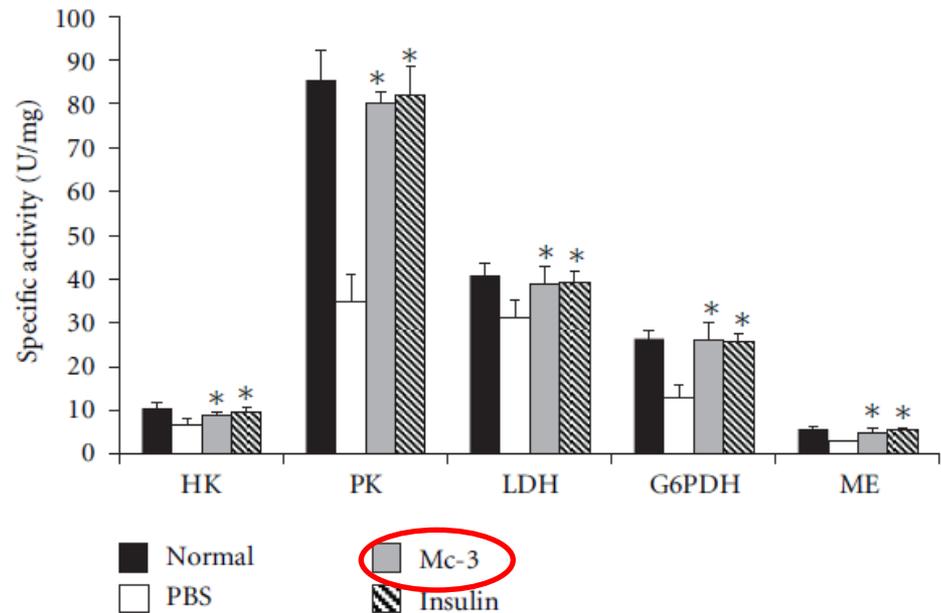


Melone amaro

Momordica charantia



(a)



(b)

FIGURE 2: Effect of fraction Mc-3 of *M. charantia* seed extract on (a) liver and muscle glycogen and (b) activities of certain enzymes of glucose metabolism in diabetic rat liver. PBS-treated and protamine zinc insulin-treated (10 IU/kg b.wt.) diabetic animals were taken as negative and positive controls, respectively. Values are plotted as mean \pm SD from at least five rats in each group. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; **** $P < 0.0001$ compared with the PBS-treated diabetic control group.





Cannella

Cinnamomum zeylanicum

- **Habitat:** Originaria dello Sri Lanka , ormai diffusa in Europa e Asia

Due varietà comunemente chiamate “cannella” sono impegnate come spezie:

Cinnamomum zeylanicum, e *Cinnamomum aromaticum*.

- **Parte usata:** parte interna della corteccia.

Le parti di corteccia, una volta tagliate, vengono essiccate e mano a mano che seccano si elimina la parte esterna in eccedenza fino ad ottenere il classico aspetto a «tubo»



Efficacy and safety of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis.



RICERCA IN LETTERATURA HA INDIVIDUATO 16 STUDI SU C. ZEYLANICUM:

5 *in vitro*,

6 *in vivo*

5 *in vivo/in vitro*.

Non ci sono stati studi sugli esseri umani.

STUDI IN VITRO

- Potenziale riduzione dell'assorbimento intestinale post-prandiale del glucosio nel pancreas
- Inibizione di α -amilasi e α -glucosidasi
- Stimolo metabolismo del glucosio e sintesi del glicogeno
- Inibizione della gluconeogenesi
- Stimolo rilascio di insulina
- Potenziamento dell'attività del recettore dell'insulina.



Efficacy and safety of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis.



RICERCA IN LETTERATURA HA INDIVIDUATO 16 STUDI SU C. ZEYLANICUM:

5 in vitro,
6 in vivo
5 in vivo/in vitro.

STUDI SUGLI ANIMALI:

- Attenuazione della perdita di peso associata al diabete
- Riduzione della glicemia a digiuno
- Riduzione LDL
- Riduzione HbA1c
- Aumento del colesterolo HDL
- Aumento livelli di insulina
- Migliora i disordini metabolici associati alla resistenza all'insulina.



Cinnamon extract improves fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin level in Chinese patients with type 2 diabetes.



69 pazienti affetti da diabete tipo 2:

1. Gruppo placebo
2. Gruppo a basso dosaggio (120mg/dì)
3. Gruppo a alto dosaggio (360mg/dì)

- HbA1c e glicemia a digiuno significativamente ridotti nei gruppi ad alto e a basso dosaggio
- HbA1c e glicemia non modificati nel gruppo placebo
- Trigliceridi nel sangue significativamente ridotti nel gruppo a basso e a alto dosaggio
- Livelli di colesterolo totale (HDL e LDL) e transaminasi epatiche sono rimasti invariati nei tre gruppi.

L'INTEGRAZIONE DI CANNELLA È IN GRADO DI MIGLIORARE SIGNIFICATIVAMENTE IL CONTROLLO DEL GLUCOSIO NEL SANGUE IN PAZIENTI CINESI CON DIABETE DI TIPO 2.

Resultati:

Table 1 - Parameters of the patients at baseline and posttreatment

	Placebo	Low dose (120 mg/d)	High dose (360 mg/d)
Age	60 ± 5.9	62.4 ± 7.9	58.9 ± 6.4
No.	20	23	23
Sex			
Male	8	8	9
Female	12	15	14
Gliclazide tablet/d	2.25 ± 0.44	2.26 ± 0.45	2.22 ± 0.42
HbA _{1c} (%)			
Pre	8.93 ± 1.14	8.90 ± 1.24	8.92 ± 1.35
Post	8.93 ± 1.04	8.23 ± 0.99	8.00 ± 1.00
Δ (95% CI)	0.00 (-0.61 to 0.61)	-0.67 (-1.09 to -0.25)**	-0.93 (-1.38 to -0.47)**
Fasting glucose (mmol/L)			
Pre	8.92 ± 1.21	9.00 ± 1.23	11.21 ± 2.21
Post	8.71 ± 2.01	7.99 ± 1.05	9.59 ± 1.66
Δ (95% CI)	-0.22 (-1.34 to 0.91)	-1.02 (-1.61 to -0.42)**	-1.62 (-2.32 to -0.93)**
Triglyceride (mmol/L)			
Pre	1.68 ± 0.67	2.93 ± 2.08	1.74 ± 1.05
Post	1.82 ± 0.88	2.15 ± 1.19	1.84 ± 1.16
Δ (95% CI)	0.15 (-0.19 to 0.49)	-0.78 (-1.32 to -0.23)**	0.10 (-0.20 to 0.41)
Total cholesterol (mmol/L)			
Pre	4.60 ± 1.04	4.96 ± 1.35	5.18 ± 0.78
Post	4.83 ± 1.11	4.63 ± 1.09	4.91 ± 0.85
Δ (95% CI)	0.23 (0.01 to 0.45)*	-0.33 (-0.70 to 0.04)	-0.27 (-0.61 to 0.07)
HDL-cholesterol (mmol/L)			
Pre	1.43 ± 0.50	1.23 ± 0.36	1.56 ± 0.49
Post	1.39 ± 0.48	1.23 ± 0.28	1.59 ± 0.85
Δ (95% CI)	-0.04 (-0.17 to 0.09)	0.00 (-0.08 to 0.08)	0.03 (-0.34 to 0.40)
LDL-cholesterol (mmol/L)			
Pre	2.70 ± 0.86	2.65 ± 0.76	3.14 ± 0.60
Post	2.78 ± 0.68	2.66 ± 0.72	3.01 ± 0.54
Δ (95% CI)	0.08 (-0.10 to 0.26)	0.01 (-0.23 to 0.25)	-0.13 (-0.37 to 0.11)
AST (U/L)			
Pre	21.72 ± 6.03	21.81 ± 6.16	25.27 ± 11.16
Post	22.83 ± 7.34	21.00 ± 6.64	21.05 ± 4.58
Δ (95% CI)	1.11 (-1.74 to 3.96)	-0.81 (-3.43 to 1.81)	-4.23 (-9.14 to 0.69)
ALT (U/L)			
Pre	17.61 ± 7.06	20.45 ± 7.56	25.91 ± 8.55
Post	23.72 ± 11.97	19.00 ± 8.65	23.18 ± 11.50
Δ (95% CI)	6.11 (1.05 to 11.17)*	-1.45 (-4.42 to 1.52)	-2.73 (-7.35 to 1.90)

All the data are presented as means ± SD. Δ (95% CI) indicates that the difference between pretreatment and posttreatment and 95% confidence interval. CI indicates confidence interval; Pre, pretreatment; Post, posttreatment.

* P < .05 between pre- and posttreatment as analyzed by paired t test.

** P < .01 between pre- and posttreatment as analyzed by paired t test.





Ascophyllum

Ascophyllum nodosum (BROWN ALGAE)

- **Habitat:** grows on Norway's north coast, harsh environmental conditions (sun exposure → oxidative stress, cold water, grazing).
- **Part used:** tallus.
- **Chemical composition:**
 - **Fuoidani:** polysaccharide polymer SO₃ → mucilage, protection from dehydration. **FIBER**
 - **Iodine:** protection from oxidative stress, by sea, released to counter ROS. **INCREASE METABOLISM** (di-iodothyrosine, source of available iodine, thyroid hormone precursor)
 - **Florotannins:** (secondary metabolites), antioxidant potential. **ANTIOXIDANT**
 - **Fucoxanthin:** **INCREASE THERMOGENESIS** (increase UCP-1 protein expression in adipocytes)
- **Health properties:**
 - Body weight maintain.
 - Joints function.



Fucus



Fucus vesiculosus (BROWN ALGAE)

- **Habitat:** North sea

- **Part used :** tallus



- **Chemical composition:**

- **Fucoxanthin:** polycarotenoid pigment → mucilage, protection from dehydration. **FIBER**
- **Iodine:** protection from oxidative stress, by sea, released to counter ROS. **INCREASE METABOLISM (di-iodothyrosine, source of available iodine, thyroid hormone precursor)**
- **Florotannins:** (secondary metabolites), antioxidant potential. **ANTIOXIDANT**
- **Fucoxanthin:** **INCREASE THERMOGENESIS (increase UCP-1 protein expression in adipocytes)**

- **Health properties:**

- Body weight maintain.
- Joints function.
- Increase metabolism
- Emollient and soothing action: regular digestive system function
- Lipids metabolism.

Common components **POLIPHENOLS** (**BSP: Brown Seed Polyphenols**)

Mechanism of action, for weight control: α -AMILASE and α -GLYCOSIDASE inhibition,
→ Positive on POST-PRANDIAL GLUCOSE

BSP EXTRACT by: *Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus*:

- **STUDY 1:** - α -amilase and α -glycosidase inhibition *in vitro*,
-post-prandial glucose and insulin reduction after *in vivo* administration.

Roy MC., et al. Effect of a commercial available algal phlorotannins extract on digestive enzymes and carbohydrate adsorption in vivo. Food Res Int. 2011; 44(9): 3026-3029.



- **STUDY 2:** subjects feeded with starch's meal
 - Significant reduction in postprandial peak and insulin,
 - better insulin sensitivity

Paradis ME., et al. A randomised 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. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011; 36(6): 913-919.

- **STUDY 3:** aim of study: test *in vitro* inhibition of α -glucosidase, saccharase, maltase, lattase and *in vivo* efficacy (Zuker rat) of digestion and absorption of saccharose.
 - *in vitro*: BSP BSP inhibit α -glucosidase and sucrose, modest action against maltase and no action against lactase
 - *in vivo*: significantly reducing postprandial glycemik peak after ingestion of sucrose.

Berube J., et al. Estratto di alghe brune: inibizione della saccarasi. L'integratore nutrizionale. Aprile- Giugno 2014.



CONCLUSIONI:

Iperglicemia cronica:

- ✓ complicanze microvascolari a carico di retina e reni
- ✓ malattie macrovascolari di cuore, encefalo, arti inferiori

NON FARMACOLOGICHE STRATEGIE

- ✓ Esercizio fisico
- ✓ Dieta
- ✓ Stile di vita sano

- ✓ INTEGRATORI A BASE DI FIBRA E SALI MINERALI

- ✓ INTEGRATORI A BASE DI ESTRATTI VEGETALI

↙ ↘ PREVENZIONE

A SUPPORTO DELLA TERAPIA
FARMACOLOGICA





Grazie per l'attenzione



Maria Daglia

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Università di Pavia

maria.daglia@unipv.it

