

Diabete mellito tipo 2

Nuove applicazioni terapeutico-nutrizionali

La statistica

La statistica ministeriale condotta tra 2003 e 2004⁽¹⁾ informa dell'incidenza complessiva delle forme diabetiche sulla popolazione italiana pari al 3% (di cui il 90% rappresentato da casi di diabete mellito tipo 2), ma analizzando più specifiche fasce d'età si arriva a percentuali di **incidenza del diabete mellito tipo 2** molto più alte: per le **persone con più di 65 anni si passa al 12%**, mentre fra le **persone tra i 35 ed i 74 anni, il 6% delle donne ed l'8,4% degli uomini** soffrono di questa patologia. A ciò si aggiunga che **solo il 50% circa dei diabetici sa di esserne affetto**.

Lo stesso documento riporta i risultati statistici di alcune esperienze di studio condotte su popolazioni diabetiche, evidenziando, dal punto di vista dello stato del paziente, la frequente incidenza dei tipici fattori di rischio associati alla malattia (obesità addominale, ipercolesterolemia, ipertensione), e dal punto di vista terapeutico la grande **prevalenza (67%) di trattamento mediante soli ipoglicemizzanti orali**, mentre il trattamento non farmacologico basato sul controllo nutrizionale è applicato solo nel 17% dei casi.

Diagnosi

Il diabete mellito tipo 2 è una patologia caratterizzata da un'inerzia anormale rispetto all'aumento della glicemia, sostanzialmente dovuta ad un'insufficienza nella risposta insulinica all'innalzamento della glicemia postprandiale o ad insulinoresistenza, cioè ad una deficienza di interazione dell'ormone a livello epatico e periferico; entrambe le ipotesi comportano la difficoltà o l'incapacità per l'organismo di abbassare la glicemia ematica.

Considerata la natura della patologia, merita un certo grado di riflessione il consolidamento della prassi, peraltro promossa da più linee guida⁽²⁻⁵⁾, di diagnosticarla basandosi sul tenore glicemico a digiuno, e precisamente considerando quale marcatore di positività un valore glicemico a digiuno superiore o pari a 126mg/dL. La contraddizione appare evidente, così come **l'opportunità di prestare piuttosto attenzione ad un test basato sul concetto di glicemia postprandiale**, quale il test orale di tolleranza al glucosio, anch'esso previsto dalle linee guida, con riferimento positivo pari ad una glicemia, a 2 ore di distanza dall'assunzione della soluzione di test (75g di glucosio), di 200 o più mg/dL.

Una scelta in questa direzione è peraltro avvalorata da recenti ricerche⁽⁶⁾ su pazienti diabetici, che **evidenziano come il 33% dei pazienti ai quali sia stato diagnosticato diabete mellito tipo 2 in base al test orale di tolleranza al glucosio, presentino dei valori di glicemia a digiuno nella norma (risultando perciò falsi negativi)**; andrebbe inoltre considerato come **il rischio di mortalità per cause cardiovascolari sia legato da una proporzione lineare al test orale di tolleranza al glucosio**, con un aumento di rischio già osservabile oltre i 90 mg/dL (quindi ben al di sotto degli standard previsti per la diagnosi di diabete mellito tipo 2).

Tra i fattori più facilmente riscontrabili nei pazienti diabetici, spiccano obesità addominale, ipertensione, ipercolesterolemia; se ipertensione ed ipercolesterolemia sono aspetti quantificabili con precisione nella routine della pratica medica, **la valutazione dell'obesità o dell'eccesso di peso corporeo restano soggetti alla scarsa specificità dell'indice di massa corporea (BMI, Body Mass Index)** che, esprimendosi come funzione di peso ed altezza, non è indicativo del reale rapporto tra massa muscolare ed adiposa.

Allo scopo di ottenere un dato maggiormente significativo, la soluzione più applicabile è

quella di **eseguire un test di analisi clinica della composizione corporea** (vedi dispositivo *BIA-ACC*), che **consente di valutare rapidamente ed in modo più specifico sia la percentuale di tessuto adiposo del paziente, che il suo grado di idratazione e la sua caratteristica metabolica basale**. I dati ottenibili dall'analisi clinica della composizione corporea consentono molte valutazioni diagnostiche, che coinvolgono, oltre al rapporto tra masse muscolare ed adiposa, i **livelli di idratazione sistemico, intra ed extracellulare**, ed il **livello infiammatorio sistemico** del paziente (vedi *BIA-ACC analisi clinica della composizione corporea – Considerazioni cliniche sui parametri rilevati*). L'applicabilità dell'analisi in questione è soggetta alla condizione di disporre di uno strumento di precisione, **in grado di effettuare una misura diretta della conducibilità e di determinare direttamente lo sfasamento della conducibilità intra ed extracellulare**, senza utilizzare modelli statistici che approssimano tali valori quali funzioni della resistenza corporea; dette modalità di acquisizione dei dati, tipiche degli strumenti non professionali, comportano una propagazione dell'errore di misura tale da renderla praticamente inutilizzabile.

Dalla diagnosi alla terapia

Ciò che spesso sfugge alle possibilità di controllo da parte del medico (fatte salve nella condizione di ricovero ospedaliero, e comunque con limiti di applicabilità non trascurabili), è il monitoraggio continuo della risposta metabolica ai cibi ingeriti dal paziente; questa situazione di fatto impone comunque una particolare cautela nella valutazione dell'opportunità di una terapia ipoglicemizzante.

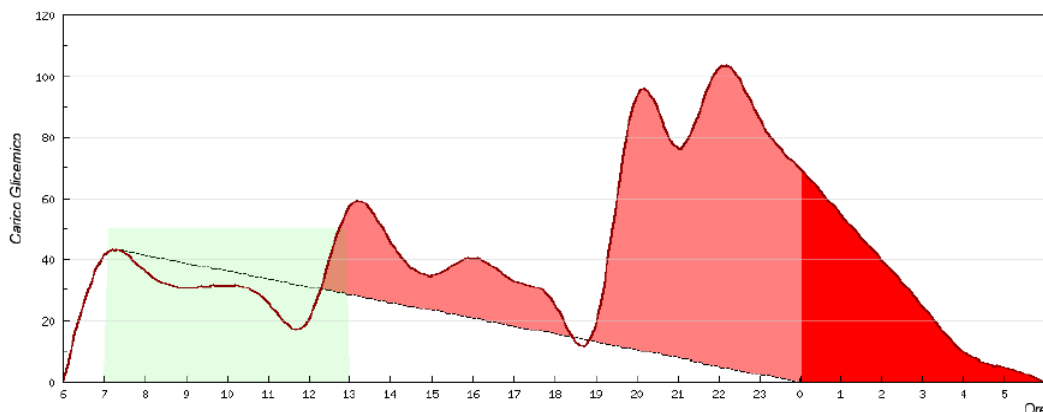
Ad oggi, **gli unici strumenti che permettono di prevedere efficacemente l'innalzamento della glicemia causato dall'ingestione di un cibo sono l'indice glicemico (GI, Glycemic Index) ed il carico glicemico (GL, Glycemic Load)**. La letteratura internazionale⁽⁷⁻²⁸⁾ al riguardo è vasta, e continua complessivamente a confermare come questi parametri assolvano nella pratica il compito che si prefissano: fornire un indice in grado di discriminare i carboidrati in base alla loro capacità di innalzare la glicemia (vedi *Nutrizione clinica – Nuove applicazioni pratiche diagnostiche e terapeutiche, MUS e soggetti dismetabolici – Obesità, diabete mellito tipo 2, disturbi funzionali gastroenterici*). Di fatto, **il carico glicemico è l'unico parametro che abbia confermato in vivo la sua correlazione alla risposta glicemica ai pasti**, ed è pertanto uno strumento imprescindibile nella valutazione di una terapia nutrizionale, specie per i pazienti diabetici, più sensibili alle variazioni glicemiche.

Nonostante l'utilità del carico glicemico sia innegabile, l'effettiva applicabilità del parametro non è scontata, soprattutto a causa della complessità del calcolo dell'effettiva risposta glicemica ai cibi. Un ulteriore aspetto al riguardo è che **il carico glicemico non tiene di per sé conto di alcune variabili strettamente coinvolte nella capacità metabolica del paziente, quali metabolismo basale e caratteristica neuroimmunoendocrina**.

La risposta insulinica, ed in generale il metabolismo glucidico, subiscono modificazioni causate da molteplici interazioni ormonali: dovranno essere in particolare considerati **l'assetto e la ritmicità dell'asse HPA** (Hypothalamus-Pituitary-Adrenal, ipotalamo, ipofisi, surrenali), ed in particolare la **fase del cortisolo**, qualora una fase sia ancora presente e non ci si trovi in condizione di aritmicità⁽²⁹⁻³¹⁾. **L'eccesso o la persistenza di cortisolo, causato da processi infiammatori cronici, stress cronico o cattiva nutrizione, esercita infatti un'azione antagonistica rispetto alla secrezione di insulina** e si riflette perciò direttamente sulla glicemia del paziente. **L'assetto ormonale dell'asse HPA è valutabile grazie ad un test di tomografia elettrolitica extracellulare** (vedi dispositivo *TomEEEx*), in grado di valutare la capacità di reazione dell'asse neuroimmunoendocrino in modo non invasivo, e con modalità e tempistiche adeguate

all'impiego nel contesto dello studio medico.

Considerata l'incidenza delle caratteristiche metaboliche e neuroimmunoendocrine sul metabolismo del paziente, è stato progettato un **sistema diagnostico nutrizionale** (vedi *Portale DINU*, www.portaledinu.it) in grado di integrare tutti i dati citati con il carico glicemico dei cibi ingeriti, presentandoli su un grafico di semplice lettura riportante l'andamento della risposta metabolica nelle 24 ore.



Esempio di andamento della risposta metabolica nelle 24 ore

La lettura del grafico permette di **evidenziare rapidamente le fasce orarie soggette ad iper o ipoglicemia**, basandosi sull'**integrazione del complesso dei parametri strumentali BIA-ACC e TomEEEx** e di un'intervista sulla **ripetitività dei cibi** nel corso della giornata-tipo₍₃₂₎, è infatti la scelta nutrizionale che entra a far parte della routine, e non quella occasionale, a determinare una caratteristica metabolica.

Terapia

Il controllo nutrizionale, per un paziente diabetico, significa terapia; da questo punto di vista il portale DINU (www.portaledinu.it) si configura come uno strumento dalle notevoli potenzialità: con le stesse modalità con cui è possibile ottenere l'elaborazione della risposta metabolica giornaliera, è infatti possibile **ipotizzare delle modifiche relative alle scelte dei cibi ed ottenere l'elaborazione simulata sulla base delle variazioni operate**. Attraverso questo processo di correzione nutrizionale è possibile **attenuare significativamente gli squilibri metabolici giornalieri**, permettendo non solo un controllo glicemico sostanzialmente migliorato, ma anche un'azione mirata al miglioramento dei fattori di rischio coinvolti nel diabete, quali obesità, ipercolesterolemia, ipertensione.

Il portale DINU è predisposto inoltre al riconoscimento di specifiche condizioni di carenza nutrizionale, e può automaticamente formulare delle proposte di supplementazione al riguardo, finalizzate all'**abbassamento del livello sistemico di infiammazione, di acidosi e di stress ossidativo**: tutti interventi in grado di aumentare la capacità metabolica del paziente.

La valutazione dell'andamento della risposta metabolica nelle 24 ore consente di promuovere delle scelte nutrizionali che favoriscano il recupero della ritmicità circadiana ormonale, con acrofase della secrezione del cortisolo al mattino e progressivo abbassamento fino alla batifase notturna, promuovendo il riposo pancreatico nelle ore notturne ed evitando picchi glicemici che, nelle ore serali, potrebbero comportare fenomeni di ipoglicemia reattiva durante il sonno ed il conseguente fenomeno di autocannibalismo della massa muscolare.

Lo stress delle ghiandole surrenali può tuttavia essere la risultante di molteplici fattori, e non solo di cattiva nutrizione: basti pensare all'**aumento della secrezione di cortisolo determinato dalla persistenza di processi infiammatori, o all'appiattimento aritmico associato ad un tasso elevato di stress psicofisico**. Siffatte situazioni possono rendere necessarie delle strategie terapeutiche che agiscano in più direzioni; in particolare, per quanto riguarda l'**abbassamento del grado infiammatorio sistemico**, la supplementazione con sistemi tampone risulta efficace (vedi *Approfondimenti sul pH tissutale extracellulare – Sistemi tampone fosfato e bicarbonato*), in particolare se associata a **terapia di regolazione della matrice extracellulare** (vedi dispositivo *RegMatEx*) che, **modulando il potenziale di membrana delle cellule, favorisce la loro capacità di assorbire i nutrienti e contribuisce all'abbassamento del livello di glucocortidi**.

Un'azione ulteriore, mirata alla **diminuzione dell'infiammazione sistemica, può essere svolta mediante l'assunzione di acidi grassi omega-3 e di alcuni flavonoidi, particolarmente dello xantohumolo, del luppolo (*Humulus Lupulus L.*), che offrono peraltro delle caratteristiche protettive nei confronti delle problematiche cardiovascolari a cui spesso il paziente diabetico è soggetto**⁽³³⁻⁴⁰⁾.

Riferimenti bibliografici

1. Ministero della Salute, *Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2003-2004*;
2. Istituto Superiore di Sanità, *Programma Nazionale Linee Guida*;
3. American Diabetes Association, *Clinical practice recommendations*, 2006;
4. Institute for clinical systems improvement, *Health Care Guideline: Management of Type 2 Diabetes Mellitus*, 2005;
5. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé, *Principes de depistage du diabete de type 2*, 2003;
6. Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, Monnier L, Owens DR, Tajima N, Tuomilehto J; International Prandial Glucose Regulation Study Group, *Postprandial glucose regulation: new data and new implications*, Clin Ther. 2005, 27 Suppl B:S42-56;
7. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV, *Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange*, Am J Clin Nutr, 1981 Mar, 34(3):362-6;
8. Jenkins DJ, Wolever TM, Wong GS, Kenshole A, Josse RG, Thompson LU, Lam KY, *Glycemic responses to foods: possible differences between insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetics*, Am J Clin Nutr. 1984 Nov, 40(5):971-81;
9. Wolever TM, Nuttall FQ, Lee R, Wong GS, Josse RG, Csima A, Jenkins DJ, *Prediction of the relative blood glucose response of mixed meals using the white bread glycemic index*, Diabetes Care, 1985 Sep-Oct, 8(5):418-28;
10. Wolever TM, Jenkins DJ, *The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals*, Am J Clin Nutr, 1986 Jan, 43(1):167-72;
11. Wolever TM, Jenkins DJ, Josse RG, Wong GS, Lee R, *The glycemic index: similarity of values derived in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients*, J Am Coll Nutr, 1987 Aug;6(4):295-305;
12. Jenkins DJ, Wolever TM, Collier GR, Ocana A, Rao AV, Buckley G, Lam Y, Mayer A, Thompson LU, *Metabolic effects of a low-glycemic-index diet*, Am J Clin Nutr, 1987 Dec, 46(6):968-75;
13. Chew I, Brand JC, Thorburn AW, Truswell AS, *Application of glycemic index to mixed meals*, Am J Clin Nutr, 1988 Jan;47(1):53-6;
14. Wolever TM, Jenkins DJ, Ocana AM, Rao VA, Collier GR, *Second-meal effect: low-glycemic-index foods eaten at dinner improve subsequent breakfast glycemic response*, Am J Clin Nutr, 1988 Oct, 48(4):1041-7;
15. Wolever TM, Csima A, Jenkins DJ, Wong GS, Josse RG, *The glycemic index: variation between subjects and predictive difference*, J Am Coll Nutr, 1989 Jun, 8(3):235-47;
16. Wolever TM, *The glycemic index*, World Rev Nutr Diet. 1990, 62:120-85;
17. Wolever TM, Jenkins DJ, Vuksan V, Josse RG, Wong GS, Jenkins AL, *Glycemic index of foods in individual subjects*, Diabetes

- Care, 1990 Feb, 13(2):126-32;
18. Le Floch JP, Escuyer P, Baudin E, Baudouin D, Perlemuter L, *Blood glucose area under the curve. Methodological aspects*, Diabetes Care, 1990 Feb, 13(2):172-5;
 19. Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG. *The glycemic index: methodology and clinical implications*, Am J Clin Nutr, 1991 Nov, 54(5):846-54;
 20. Foster-Powell K, Miller JB, *International tables of glycemic index*, Am J Clin Nutr, 1995 Oct, 62(4):871S-890S;
 21. FAO/WHO Expert Consultation, *Carbohydrates in human nutrition: report of a joint FAO/WHO Expert Consultation*, Rome, 14–18 April, 1997, Rome: Food and Agriculture Organization, 1998, (FAO Food and Nutrition paper 66);
 22. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC, *International table of glycemic index and glycemic load values: 2002*, Am J Clin Nutr, 2002 Jul, 76(1):5-56;
 23. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, Jenkins AL, Axelsen M, *Glycemic index: overview of implications in health and disease*, Am J Clin Nutr, 2002 Jul, 76(1):266S-73S;
 24. Bell SJ, Sears B, *Low-glycemic-load diets: impact on obesity and chronic diseases*, Crit Rev Food Sci Nutr, 2003, 43(4):357-77;
 25. Wolever TM, Vorster HH, Bjorck I, Brand-Miller J, Brighenti F, Mann JI, Ramdath DD, Granfeldt Y, Holt S, Perry TL, Venter C, Xiaomei Wu, *Determination of the glycaemic index of foods: interlaboratory study*, Eur J Clin Nutr, 2003 Mar, 57(3):475-82;
 26. Brand-Miller JC, *Glycemic load and chronic disease*, Nutr Rev, 2003 May, 61(5 Pt 2):S49-55;
 27. Brand-Miller JC, Thomas M, Swan V, Ahmad ZI, Petocz P, Colagiuri S, *Physiological validation of the concept of glycemic load in lean young adults*, J Nutr, 2003 Sep, 133(9):2728-32;
 28. Wolever TM, *Effect of blood sampling schedule and method of calculating the area under the curve on validity and precision of glycaemic index values*, Br J Nutr, 2004 Feb, 91(2):295-301;
 29. Rooney DP, Neely RD, Cullen C, Ennis CN, Sheridan B, Atkinson AB, Trimble ER, Bell PM, *The effect of cortisol on glucose/glucose-6-phosphate cycle activity and insulin action*, J Clin Endocrinol Metab, 1993 Nov, 77(5):1180-3;
 30. Friedman TC, Mastorakos G, Newman TD, Mullen NM, Horton EG, Costello R, Papadopoulos NM, Chrousos GP, *Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: shared features with metabolic syndrome X and NIDDM*, Endocr J. 1996 Dec, 43(6):645-55;
 31. Khani S, Tayek JA, *Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome*, Clin Sci (Lond), 2001 Dec, 101(6):739-47;
 32. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC, *Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women*, Am J Clin Nutr, 2001 Mar, 73(3):560-6;
 33. Mori TA, Beilin LJ, *Omega-3 fatty acids and inflammation*, Curr Atheroscler Rep. 2004 Nov;6(6):461-7;
 34. Simopoulos AP, *Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases*, J Am Coll Nutr. 2002 Dec;21(6):495-505;
 35. Gil A, *Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases*, Biomed Pharmacother. 2002 Oct;56(8):388-96;
 36. Furse RK, Rossetti RG, Zurier RB, *Gammalinolenic acid, an unsaturated fatty acid with anti-inflammatory properties, blocks amplification of IL-1 beta production by human monocytes*, J Immunol. 2001 Jul 1;167(1):490-6;
 37. Calder PC, *n-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease*, Ann Nutr Metab. 1997;41(4):203-34;
 38. Hougee S, Faber J, Sanders A, Berg WB, Garssen J, Smit HF, Hoijer MA, *Selective inhibition of COX-2 by a standardized CO2 extract of Humulus lupulus in vitro and its activity in a mouse model of zymosan-induced arthritis*, Planta Med. 2006 Feb;72(3):228-33;
 39. Lukaczer D, Darland G, Tripp M, Liska D, Lerman RH, Schiltz B, Bland JS, *A pilot trial evaluating Meta050, a proprietary combination of reduced iso-alpha acids, rosemary extract and oleanolic acid in patients with arthritis and fibromyalgia*, Phytother Res. 2005 Oct;19(10):864-9;
 40. Yahiro K, Shirasaka D, Tagashira M, Wada A, Morinaga N, Kuroda F, Choi O, Inoue M, Aoyama N, Ikeda M, Hirayama T, Moss J, Noda M, *Inhibitory effects of polyphenols on gastric injury by Helicobacter pylori VacA toxin*, Helicobacter. 2005 Jun;10(3):231-9.