

CONSENSUS EDITORIALE

Prediabete, Monitoraggio e fotografia clinica

Silvia Ballerini¹, Sara Giannetti², Vanessa Guerri³, Cosimo Pacella³, Paolo Pedicelli³, Andrea Salvetti^{2,3}, Francesca Sbrulli³,
Giorgio Serinelli⁴, Lorenzo Sorrentini³, Gianmarco Straticò³

* *Responsabile scientifico*

¹ *Medico di Medicina Generale (MMG) convenzionato a Manciano*

² *Medico in formazione, Roma*

³ *MMG convenzionato a Grosseto*

⁴ *Medico di Assistenza Primaria a Grosseto*

Il prediabete rappresenta una condizione ad alto rischio di progressione verso il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e di sviluppo di complicanze cardiovascolari. Questo studio clinico ha valutato l'efficacia di un nutraceutico a base di *Ilex paraguariensis*, *Morus alba* e cromo picolinato in una coorte di 85 pazienti con glicemia a digiuno alterata (IFG). I risultati hanno evidenziato significativi miglioramenti del profilo glicemico, lipidico e infiammatorio, suggerendo che questa supplementazione possa rappresentare un'efficace strategia complementare alle modifiche dello stile di vita nella gestione dei pazienti a rischio di progressione verso il T2DM. Ulteriori studi, sono auspicabili per confermare questi risultati, valutando anche gli effetti a lungo termine su una popolazione più ampia e diversificata.

Introduzione

Il prediabete è una condizione caratterizzata da iperglicemia non diagnostica per diabete, definita come disglycemia, associata ad un rischio > 70% di sviluppare diabete mellito di tipo 2 e malattie cardiovascolari (1,2). Si tratta di uno stato che coinvolge un'alterazione progressiva e persistente del metabolismo del glucosio, che determina un aumento della produzione epatica di glucosio a digiuno (IFG), la riduzione dell'utilizzo del glucosio da parte del tessuto muscolare (IGT) e la resistenza all'azione anti-lipolitica dell'insulina negli adipociti, con un maggior rilascio di acidi grassi nel sangue da parte del tessuto adiposo (3). La risposta compensatoria delle β -cellule pancreatiche inizialmente riesce a bilanciare questa condizione, ma col tempo diventa inefficace, portando a un insufficiente rilascio di insulina. Si osservano, di conseguenza, alterazioni della glicemia postprandiale, ma con il peggiorare della funzione delle β -cellule, anche il livello della glicemia a digiuno aumenta, esacerbando i rischi di complicanze micro- e macro-vascolari

come retinopatia, neuropatia, nefropatia, ictus e infarto (4). La diagnosi di prediabete si basa su criteri specifici, tra cui glicemia a digiuno (IFG) tra 100 e 125 mg/dl, ridotta tolleranza al glucosio (IGT) definita come glicemia a due ore dal test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) tra 140 e 199 mg/dl o valori di emoglobina glicata (HbA1c) tra 39 e 47 mmol/mol. Inoltre, l'*American Diabetes Association* (ADA) suggerisce di effettuare controlli di routine per disglycemia a tutti i soggetti con più di 35 anni, anche in assenza di altri fattori predisponenti, poiché l'età è un importante fattore di rischio ed una diagnosi precoce permette di avviare interventi preventivi, riducendo il rischio di complicanze a lungo termine (5).

I dati epidemiologici evidenziano che il prediabete è una condizione estremamente diffusa. Negli Stati Uniti, interessa circa il 38% degli adulti (6), mentre in Europa coinvolge oltre 61 milioni di individui (7). In Italia, si stima che 2,6 milioni di persone, pari al 4,3% della popolazione, convivano con questa condizione, mentre un ulteriore

Si può ricorrere a integratori nutraceutici, che rappresentano un'opzione complementare alle modifiche dello stile di vita. Un esempio promettente è rappresentato da composti a base di *Ilex paraguariensis* (10), *Morus alba* (11) e cromo picolinato (12) (Glicoset®), che agiscono positivamente grazie alle loro proprietà antiossidanti e regolatorie sul metabolismo dei lipidi.

1,6% potrebbe avere diabete non ancora diagnosticato (8). Le strategie di gestione del prediabete si concentrano principalmente su modifiche dello stile di vita. Queste includono un'alimentazione bilanciata, basata su cibi ricchi di fibre e poveri di grassi saturi e zuccheri, insieme a una regolare attività fisica di almeno 30 minuti al giorno (9). In aggiunta, si può ricorrere a integratori nutraceutici, che rappresentano un'opzione complementare alle modifiche dello stile di vita. Un esempio promettente è rappresentato da composti a base di *Ilex paraguariensis* (10), *Morus alba* (11) e cromo picolinato (12) (Glicoset®), che agiscono positivamente grazie alle loro proprietà antiossidanti e regolatorie sul metabolismo dei lipidi. Uno degli aspetti più critici nella gestione del prediabete è la difficoltà di valutare l'efficacia delle terapie, poiché questa condizione è spesso asintomatica. È quindi importante adottare indicatori di prevenzione, come il miglioramento del profilo lipidico.

In questo contesto, l'obiettivo del presente studio clinico non controllato non randomizzato è stato valutare l'effetto del nutraceutico Glicoset® nel migliorare lo stato glicemico e il profilo lipidico nei soggetti con IFG (glicemia a digiuno compromessa) o IGT (ridotta tolleranza al glucosio), a uno, tre e sei mesi di supplementazione. Lo studio mira a esaminare i benefici derivanti dall'intervento nutraceutico sul profilo cardiometabolico di questi pazienti, con particolare attenzione agli effetti sulla regolazione della glicemia e dei lipidi.

Metodi

Al fine di valutare l'effetto di Glicoset® nel controllo della glicemia e del metabolismo dei lipidi sono stati arruolati 85 pazienti di ambo i sessi, con età ≥ 35 anni, con glicemia a digiuno alterata compresa tra 100 e 125 mg/dL, con IFG diagnosticata tramite prelievo per glicemia a digiuno o con rilevazione con stick glicemico.

Ai soggetti idonei, identificati sulla base del loro profilo clinico, è stato prescritto il prodotto nutraceutico Glicoset®. Obiettivo primario dello studio è stato valutare l'effetto sulla regolazione della glicemia, valutando il livello della glicemia a digiuno (mg/dL) e della HbA1c (%) al T1 (1 mese), T2 (3 mesi) e al T3 (6 mesi), e i livelli di uricemia (mg/dL) e PCR

(mg/dL) al T2 (3 mesi). In aggiunta, è stato analizzato il miglioramento del profilo lipidico valutando il livello di colesterolo totale (mg/dL), C-LDL (mg/dL), e trigliceridi (mg/dL) fino a 3 mesi (T2).

L'analisi statistica dei risultati è stata condotta utilizzando un t-test a due code con il software GraphPad Prism 6.0e.

Risultati

In Tabella 1 sono descritte le caratteristiche demografiche e cliniche di base della popolazione. Gli individui arruolati nella valutazione presentano un'età media di $59,47 \pm 11,26$ anni. La distribuzione di genere risulta equamente rappresentata, con il 48,2% degli individui di sesso maschile (41/85) e il 51,8% di sesso femminile (44/85). Il 29,4% dei partecipanti (25/85) ha dichiarato di essere fumatore, mentre il 70,6% (60/85) ha riportato di non fumare. Inoltre, è stata rilevata una significativa presenza di familiarità di primo grado per alcune patologie croniche. Nello specifico, la percentuale di partecipanti con una familiarità di primo grado per ipertensione arteriosa è rilevante, pari al 71,8% (61/85). In aggiunta, il 51,8% (44/85) ha riferito una familiarità per il diabete, mentre il 38,8% dei soggetti (33/85) ha dichiarato una familiarità di primo grado sindrome metabolica o iperuricemia (Tabella 1).

Dati demografici degli individui arruolati nella valutazione di Glicoset®

	N=85
Sesso (M/F)	41/44
Età (anni, media\pmDS)	59,47 \pm 11,26
BMI (Kg/m²)*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 16,6-18,4: 1/85 (0,85%) ▪ 18,5-24,9: 21/85 (17,85%) ▪ 25-30: 47/85 (39,95%) ▪ 30,1-34,9: 11/85 (9,35%) ▪ 35-40: 4/85 (3,4%) ▪ >40: 1/85 (0,85%)
Abitudine tabagica (Y/N)	25/60
Familiarità I grado per	61/24
Iperensione arteriosa (Y/N)	44/41
Familiarità I grado per sindrome metabolica/iperuricemia (Y/N)	33/52

Abbreviazioni: N, numero totale di pazienti; M, maschile; F, femminile, DS, deviazione standard; Y, yes; N, no

*Sottopeso (16,6-18,4); Normopeso (18,5-24,9); Sovrappeso (25-30); Obesità grado I (30,1-34,9); Obesità grado II (35-40) Obesità grado III (>40)

TABELLA 1

Nel corso della valutazione, sono stati osservati cambiamenti significativi in diversi parametri metabolici e infiammatori, mentre i valori antropometrici si sono mantenuti stabili. Il peso corporeo e l'indice di massa corporea (BMI) non hanno mostrato variazioni significative dopo 1 mese (T1), 3 mesi (T2) e 6 mesi (T3) dall'inizio della supplementazione con Glicoset® (Tabella 2). Tuttavia, la rilevazione della glicemia a digiuno ha evidenziato un calo progressivo e altamente significativo, passando da $113,4 \pm 10,73$ mg/dL al T0 a $102,8 \pm 16,37$ mg/dL al T3 ($p < 0,0001$) (Tabella 2 e Figura 1A). Anche il livello di HbA1c, indicatore del controllo glicemico a lungo termine, è diminuito significativamente già al T1 ($p = 0,0003$) e ulteriormente al T3 ($p = 0,0011$) (Tabella 2 e Figura 1B). Parallelamente, i livelli di colesterolo totale e di C-LDL hanno mostrato riduzioni significative al T2 ($p = 0,0052$ e $p = 0,0013$, rispettivamente) (Tabella 2 e Figura 2A-2B). Al contrario, non è stata rilevata una variazione significativa dei livelli di trigliceridi e uricemia nel tempo (Tabella 2). Infine, si è osservata una riduzione significativa dei livelli di PCR, marker di infiammazione sistemica al T2 ($p = 0,0293$) (Tabella 2).

Discussione e conclusione

I risultati dello studio clinico presentato confermano l'effetto del nutraceutico Glicoset® nel migliorare il profilo metabolico e infiammatorio di soggetti con disglicemia. Sebbene i parametri antropometrici, quali peso corporeo e BMI, non abbiano mostrato variazioni significative, l'intervento nutraceutico ha determinato cambiamenti rilevanti nei parametri glicemici, lipidici e infiammatori.

La riduzione significativa della glicemia a digiuno già al primo mese di trattamento e il progressivo miglioramento osservato fino al sesto mese sottolineano un effetto positivo sull'omeostasi glicemica. Parallelamente, la riduzione dei livelli di HbA1c, significativa sia a breve termine che a medio-lungo termine conferma un miglioramento del controllo glicemico nel tempo. Questi risultati evidenziano un impatto positivo della supplementazione sul metabolismo glucidico, che potrebbe contribuire a prevenire la progressione verso il diabete mellito di tipo 2. Dati in letteratura sostengono tali evidenze. Infatti, è stato dimostrato come l'estratto di foglie di *Ilex paraguariensis*, con il 2% di 1-deossinojirimicina (DNJ), supporti il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci ipoglicemizzanti (12). Inoltre, è stata riportata la significativa riduzione del livello di glicemia a digiuno in pazienti con diabete di tipo 2, e del livello di HbA1c in individui prediabetici (13). Anche la somministrazione di foglie di *Morus alba*, contenente DNJ, fenoli, e flavonoidi, si è dimostrata in grado di ridurre significativamente sia il livello di glucosio a digiuno che postprandiale in soggetti affetti da

diabete di tipo 2 (14). In aggiunta, il trattamento con *Morus alba* è stata in grado di provocare la significativa riduzione del livello di glucosio a digiuno e di HbA1c in pazienti obesi in stato prediabetico (15).

I benefici osservati nel profilo lipidico, in particolare la riduzione del colesterolo totale e del C-LDL a T1 rappresentano un effetto rilevante, suggerendo un impatto positivo sulla salute cardiovascolare, in quanto il miglioramento di questi parametri è associato a una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. La mancata variazione significativa dei trigliceridi potrebbe riflettere una minor sensibilità di questo parametro all'intervento nutraceutico specifico. Il cromo picolinato, presente nella formulazione di Glicoset®, aumenta la traslocazione insulino-dipendente dei trasportatori dal citoplasma alla membrana cellulare e, di conseguenza, l'avvio del trasporto attivo di glucosio nelle cellule, promuovendo la tolleranza al glucosio e diminuendo il livello di colesterolo totale (16). Infatti, è stato dimostrato il suo effetto nel ridurre in maniera significativa sia i livelli di colesterolo totale, trigliceridi, e C-LDL in pazienti con diabete di tipo 2, che i livelli di HbA1c e glucosio (11).

La significativa riduzione dei livelli di PCR a T1 è indicativa di un effetto benefico dell'intervento sulla modulazione dell'infiammazione, suggerendo un effetto benefico di Glicoset® sulla modulazione dell'infiammazione sistemica, contribuendo potenzialmente alla prevenzione di complicanze cardiovascolari e metaboliche associate alla disglicemia (17-20).

Inoltre, l'assenza di effetti significativi sul peso corporeo e sul BMI potrebbe riflettere la specificità del trattamento, che sembra agire prevalentemente attraverso il miglioramento del metabolismo glucidico e lipidico piuttosto che sul bilancio energetico complessivo.

I risultati di questa valutazione sono supportati da ulteriori studi che hanno evidenziato l'efficacia di Glicoset® nel migliorare il controllo glicemico e lipidico nei pazienti con disglicemia. In uno studio randomizzato su 148 pazienti (non in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti) hanno dimostrato come la supplementazione di tre mesi con Glicoset® riduca significativamente glicemia a digiuno, glicemia postprandiale e HbA1c, riportando ad uno stato euglicemico nel 25% dei partecipanti. Successivamente, uno studio di follow-up di 12 mesi effettuato su 186 pazienti che ha confrontato un gruppo trattato con dieta + Glicoset® (1.000 mg/die) e un gruppo di controllo, ha confermato significativi benefici su glicemia, HbA1c, Homa-IR, colesterolo totale, C-LDL e trigliceridi (11,21).

In conclusione, lo studio mostra che Glicoset® rappresenta una strategia efficace e ben tollerata per migliorare il controllo glicemico e lipidico in soggetti con disglicemia, offrendo un approccio alternativo o complementare alle modifiche

Effetto di Glicoset® sui parametri fisici e metabolici considerati nella valutazione

	T0	T1	T2	T3
Peso (Kg)	79,34±13,24	79,38±13,75	78,65±14,02	80,44±12,50
BMI (kg/m²)	27,49±4,683	27,14±5,864	27,495±4,164	27,45±4,114
Glicemia a digiuno(mg/dL)	113,4±10,73	107,6±10,69	104,9±11,88	102,8±16,37****
HbA1c (%)	6,526±4,016	5,916±0,3297***	5,959±0,3804	5,817±0,4731**
Colesterolo Totale (mg/dL)	204,8±39,44		196,4±33,90 **#	
C-LDL (mg/dL)	127,7±34,98		119,5±30,56**§	
Trigliceridi (mg/dL)	120,8±49,00		124,8±46,19	
Uricemia (mg/dL)	6,069±3,644		5,520±1,249	
PCR (mg/L)	2,507±4,912		2,094±3,956*	

Abbreviazioni: BMI, *Body Mass Index*; HbA1c, emoglobina glicata; C-LDL, *low-density lipoprotein cholesterol*; PCR, proteina C reattiva.

**** p<0,0001; *** p=0,0003; **# p=0,0052; **§ p=0,0013; ** p=0,0011; *p=0,0293

TABELLA 2

**Efficacia significativa della somministrazione di Glicoset® sui parametri glucidici oggetto della valutazione.
(A) Glicemia a digiuno (T3, p<0,0001); (B) HbA1c (T1, p=0,0003; T3, p=0,0011)**

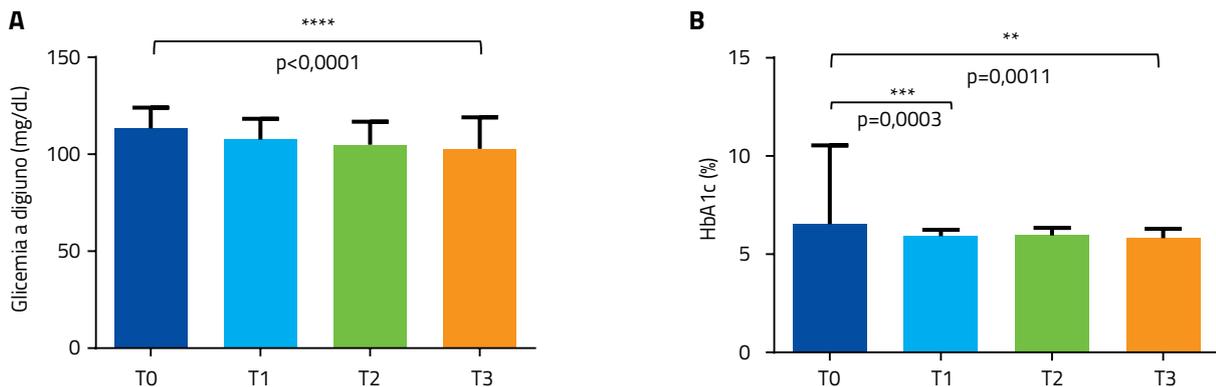


FIGURA 1

**Efficacia significativa della somministrazione di Glicoset® sui parametri lipidici oggetto della valutazione.
(A) colesterolo totale (T2, p=0,0052); (B) C-LDL (T2, p=0,0013)**

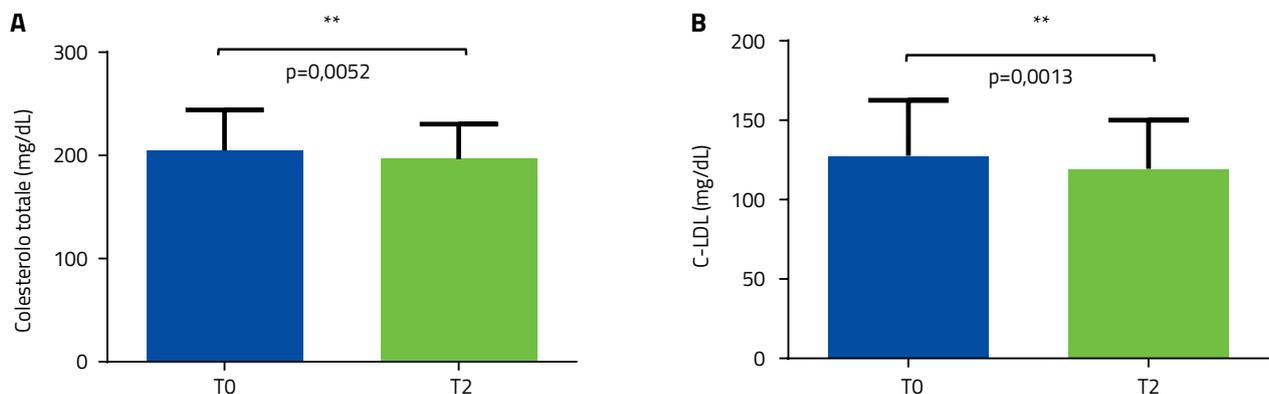


FIGURA 2

dello stile di vita per la prevenzione del diabete mellito di tipo 2 e delle complicanze cardiovascolari. Ulteriori studi, saranno utili per confermare questi risultati e per approfondi-

dire il meccanismo d'azione del nutraceutico, valutando anche gli effetti a lungo termine su una popolazione più ampia e diversificata.

Bibliografia

1. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 15;370:m2297.
2. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012 Jun 16;379(9833):2279–90.
3. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am*. 2011 Mar;95(2):327–39, vii–viii.
4. Lamprou S, Koletsos N, Mintziori G, Anyfanti P, Trakatelli C, Kotsis V, et al. Microvascular and Endothelial Dysfunction in Prediabetes. *Life (Basel)*. 2023 Feb 25;13(3):644.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S17–38.
6. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988–2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1021–9.
7. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. *IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition* [Internet]. [cited 2022 Dec 2]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
8. Il diabete in Italia. Anni 2000–2016 – Istat [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.istat.it/comunicato-stampa/il-diabete-in-italia-anni-2000-2016/>
9. Gorodeski Baskin R, Alfakara D. Root Cause for Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: Can Lifestyle and Nutrition Be the Answer for Remission. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2023 Mar;52(1):13–25.
10. Arçari DP, Santos JC, Gambero A, Ferraz LFC, Ribeiro ML. Modulatory effects of yerba maté (*Ilex paraguariensis*) on the PI3K-AKT signaling pathway. *Mol Nutr Food Res*. 2013 Oct;57(10):1882–5.
11. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Metabolic Actions of a Supplement of *Ilex Paraguariensis* (An Extract of the Leaf Standardized to 2% I-Deoxinojirimicina), White Mulberry and Chromium Picolinate in Nondiabetic Subjects with Dysglycemia: A Randomized Trial. *Life (Basel)*. 2021 Jul 18;11(7):709.
12. Klein GA, Stefanuto A, Boaventura BCB, de Moraes EC, Cavalcante L da S, de Andrade F, et al. Mate tea (*Ilex paraguariensis*) improves glycemic and lipid profiles of type 2 diabetes and pre-diabetes individuals: a pilot study. *J Am Coll Nutr*. 2011 Oct;30(5):320–32.
13. Boaventura BCB, Di Pietro PF, Klein GA, Stefanuto A, de Moraes EC, de Andrade F, et al. Antioxidant potential of mate tea (*Ilex paraguariensis*) in type 2 diabetic mellitus and pre-diabetic individuals. *Journal of Functional Foods*. 2013 Jul 1;5(3):1057–64.
14. Banu S, Jabir NR, Manjunath NC, Khan MS, Ashraf GM, Kamal MA, et al. Reduction of post-prandial hyperglycemia by mulberry tea in type-2 diabetes patients. *Saudi J Biol Sci*. 2015 Jan;22(1):32–6.
15. Thaipitakwong T, Supasynhd O, Rasmi Y, Aramwit P. A randomized controlled study of dose-finding, efficacy, and safety of mulberry leaves on glycemic profiles in obese persons with borderline diabetes. *Complement Ther Med*. 2020 Mar;49:102292.
16. Chen G, Liu P, Pattar GR, Tackett L, Bhonagiri P, Strawbridge AB, et al. Chromium activates glucose transporter 4 trafficking and enhances insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes via a cholesterol-dependent mechanism. *Mol Endocrinol*. 2006 Apr;20(4):857–70.
17. Sun DK, Zhang N, Liu Y, Qiu JC, Tse G, Li GP, et al. Dysglycemia and arrhythmias. *World J Diabetes*. 2023 Aug 15;14(8):1163–77.
18. Gerstein HC. Dysglycemia and cardiovascular risk in the general population. *Circulation*. 2009 Feb 17;119(6):773–5.
19. Anwar SD, Foster C, Ashraf A. Lipid Disorders and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2023 Sep 1;52(3):445–57.
20. Duan D, Kengne AP, Echouffo-Tcheugui JB. Screening for Diabetes and Prediabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):369–85.
21. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Effects on Glyco-Metabolic Control after 12 Months of Treatment with a Supplement of *Ilex Paraguariensis*, White Mulberry and Chromium Picolinate in Non-Diabetic Patients with Dysglycemia. *Journal of Food and Nutrition Research*. 2023 Apr 26;11(4):319–24.