

## Articolo di Ricerca

# Efficacia di *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus* sui Componenti della Sindrome Metabolica: Studio Osservazionale nel Real World

Antonio Nicolucci<sup>1</sup>,<sup>ORCID</sup> Maria Chiara Rossi,<sup>1</sup> e Massimiliano Petrelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro per la Ricerca sui Risultati ed Epidemiologia Clinica (CORESEARCH), Pescara, Italia

<sup>2</sup>Clinica di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti di Ancona", Ancona, Italia

Indirizzare la corrispondenza a Antonio Nicolucci; [nicolucci@coresearch.it](mailto:nicolucci@coresearch.it)

Ricevuto il 25 giugno 2021; Accettato il 15 Settembre 2021; Pubblicato il 30 Settembre

2021 Editore Accademico: Stefania Camastra

Copyright © 2021 Antonio Nicolucci et al. Questo è un articolo ad accesso aperto distribuito ai sensi della Licenza di Attribuzione Creative Commons, che ne permette l'uso illimitato, la distribuzione e la riproduzione in qualsiasi media a condizione che l'opera originale venga adeguatamente citata.

**Introduzione.** Gdue è un nutraceutico ottenuto dall'associazione di due alghe marine: *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*, con l'aggiunta di cromo picolinato, che può risultare utile per il trattamento della disglucemia, del sovrappeso e delle altre componenti della sindrome metabolica. Lo scopo di questo studio è di valutare l'efficacia e la sicurezza nel mondo reale della somministrazione di Gdue a soggetti che presentano una o più componenti della sindrome metabolica. **Metodi.** Studio osservazionale, retrospettivo, longitudinale condotto tra medici di base, nutrizionisti e specialisti di varie discipline. L'effetto di 180 giorni di somministrazione di Gdue è stato valutato sul peso corporeo, circonferenza vita, glicemia a digiuno, HbA1c, profilo lipidico e livelli di pressione arteriosa. Si è stimata la probabilità di sperimentare un primo evento cardiovascolare maggiore in dieci anni utilizzando le carte del rischio italiane. Si sono applicati modelli lineari generali per misurazioni ripetute per valutare le variazioni nei parametri di interesse durante il follow-up. I risultati sono espressi come medie marginali stimate con il relativo intervallo di confidenza del 95%.

**Risultati.** Complessivamente, sono stati coinvolti 505 pazienti da 282 medici. Dopo 6 mesi di trattamento con Gdue, il peso corporeo è stato ridotto in media di 7,3 kg (-8,0; -6,6), la circonferenza vita di 7,5 cm (-8,2; -6,8), la glicemia a digiuno di 16,3 mg/dL (-17,8; -14,7), l'HbA1c dello 0,55% (-0,62; -0,49), la pressione arteriosa sistolica e diastolica rispettivamente di 7,1 mmHg (-8,3; -6,0) e 4,2 mmHg (-5,0; -3,5), il colesterolo LDL di 18,2 mg/dL (-21,2; -15,3), ed i trigliceridi di 39 mg/dL (-45; -32). Il colesterolo HDL è aumentato in maniera significativa di 2,9 mg/dL (0,7; 5,0). Il rischio di sviluppare nell'ambito di 10 anni eventi cardiovascolari è diminuito notevolmente dell'1,8%, che corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 27,7%.

**Conclusioni.** Il nostro studio nel mondo reale indica che 6 mesi di trattamento con Gdue producono un effetto su tutte le componenti della sindrome metabolica, offrendo pertanto il potenziale per la riduzione del rischio cardiovascolare associato alla sindrome metabolica.

## 1. Introduzione

La sindrome metabolica rappresenta un grave problema di salute nella maggior parte dei paesi sviluppati ed è caratterizzata da obesità addominale, resistenza insulinica, disglucemia, ipertensione ed iperlipidemia [1, 2]. Il maggior fattore determinante di questa condizione è la crescente adozione di stili di vita non salutari, che comprendono il consumo di alimenti altamente calorici ed a basso contenuto di fibre e la riduzione dell'attività fisica sia per lavoro che ricreazionale. La sindrome metabolica favorisce l'insorgenza del diabete di tipo 2, malattie coronariche, ictus, ed altre disabilità.

Due alghe marine, *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*, possono risultare utili per il trattamento della disglucemia, del sovrappeso e delle altre componenti della sindrome metabolica [3–5]. *Ascophyllum nodosum* è un'alga bruna della famiglia delle Fucaee che prolifera sulle coste dell'Oceano Nord Atlantico. *Fucus vesiculosus* appartiene alla famiglia delle Fucaee e si trova in tutte le acque fredde [6]. Gdue è un estratto di alghe ottenuto dall'associazione dell'*Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus*, con l'aggiunta di cromo picolinato. Queste due alghe, presenti in Gdue in rapporto di 95 : 5, riescono a migliorare l'equilibrio del peso corporeo ed

a stimolare il metabolismo generale, in particolare quello dei lipidi e dei carboidrati [4, 5, 7–12]. I florotannini contenuti nelle alghe esercitano un'azione bloccante reversibile e non competitiva sugli enzimi  $\alpha$ -amilasi e  $\alpha$ -glucosidasi nell'intestino, causando un rallentamento nell'assorbimento e digestione dei carboidrati e rivelando una importante azione anti-iperglicemica in vivo, in particolare sulla iperglicemia postprandiale [13–17]. Inoltre le alghe brune sono caratterizzate dalla presenza di diverse proteine, lipidi, carboidrati, vitamine e minerali. Negli ultimi anni, sono stati sperimentati come coadiuvanti nel trattamento e nella prevenzione delle malattie collegate alla sindrome metabolica i polifenoli, i polisaccaridi solfati, i carotenoidi e gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) [18]. Va inoltre considerato che le alghe brune contengono molti minerali utili e polisaccaridi non digeribili in grado di influire sulla digestione e sull'assorbimento dell'amido e di altri carboidrati complessi [18].

Il cromo è un oligoelemento essenziale coinvolto nel metabolismo dei carboidrati, lipidi e proteine, ed è un cofattore necessario per molte funzioni dell'insulina perché favorisce i legami ai suoi recettori nelle cellule muscolari, negli adipociti e negli epatociti, ed incentivando inoltre la fosforilazione dei recettori [19–21].

Negli animali con diabete indotto da streptozotocina, la somministrazione di cromo picolinato ha diminuito i livelli di glucosio plasmatico, normalizzato il contenuto di glicogeno nel fegato, aumentato l'attività degli enzimi glicolitici (glucochinasi, fosfofruttochinasi e piruvato chinasi), ed inibito l'attività degli enzimi gluconeogenetici (glucosio-6-fosfatasi e fosfoenolpiruvato carbossichinasi) nel fegato [22]. Come ulteriore meccanismo di azione è stata inoltre suggerita l'inibizione della secrezione di resistina tramite l'attivazione delle AMPK in adipociti 3T3-L1 normali e insulino-resistenti [23].

Al dosaggio orale di 250-500 mg, Gdue raggiunge livelli 25-50 volte superiori nei fluidi intestinali rispetto alle concentrazioni inibitorie in vitro, inibendo in maniera reversibile, non competitiva e completa gli enzimi di degradazione dei carboidrati. Gli studi preclinici hanno confermato questo meccanismo di azione [7, 8], responsabile di una marcata riduzione nella variabilità della risposta metabolica, con la diminuzione dei picchi della glicemia postprandiale, un minore stress ossidativo, e livelli più bassi di insulinemia, con un conseguente rischio inferiore di esaurimento delle  $\beta$ -cellule pancreatiche.

Gli studi sugli animali suggeriscono inoltre un effetto positivo di *Ascophyllum nodosum* e di *Fucus vesiculosus* sulla steatosi epatica, spesso associata alla sindrome metabolica [10].

Studi in aperto o in doppio cieco controllato hanno dimostrato come Gdue riduca l'indice glicemico dei cibi ingeriti, i picchi glicemici postprandiali e la conseguente risposta insulinica [4, 9–11]. Nei casi trattati con Gdue rispetto a quelli trattati con placebo, è stata osservata una riduzione dell'HbA1c, del glucosio plasmatico a digiuno (FPG), del glucosio plasmatico postprandiale (PPG), e dell'HOMA-IR. Si è inoltre evidenziata una riduzione nella Proteina C-Reattiva (CRP) e nei livelli di TNF- $\alpha$ , valutati come marcatori di danno endoteliale [11]. Per quanto riguarda i parametri lipidici, è stata documentata una riduzione significativa, rispetto ai valori di riferimento, del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dei livelli dei trigliceridi [4]. Negli studi summenzionati, si è inoltre costantemente osservata una riduzione nella circonferenza addominale [5, 11].

Stabilire se i risultati di questi studi clinici siano applicabili ad un'ampia fascia di pazienti trattati in condizioni di pratica clinica di routine ed in scenari diversi è importante per determinare l'entità dell'efficacia dell'uso di Gdue.

L'obiettivo di questo studio è di valutare l'efficacia e sicurezza nel mondo reale della somministrazione di Gdue a soggetti con una o più componenti della sindrome metabolica. L'effetto di 180 giorni di somministrazione di Gdue è stato valutato sul glucosio a digiuno, sull'HbA1c, sul peso corporeo, sulla circonferenza vita, sul profilo lipidico e sui livelli di pressione arteriosa.

## 2. Materiali e Metodi

**2.1 Progetto.** Si tratta di uno studio osservazionale, retrospettivo, longitudinale condotto tra medici di base, nutrizionisti e specialisti di varie discipline.

Sono stati inclusi i pazienti che abbiano soddisfatto i seguenti criteri di eleggibilità:

1. Pazienti di sesso maschile o femminile di età  $\geq 18$  anni.
2. Presenza di una o più componenti della Sindrome Metabolica, secondo la definizione dell'IDF [2], compresa la Circonferenza vita  $\geq 94$  cm nei maschi e  $\geq 80$  cm nelle femmine, trigliceridi  $> 150$  mg/dL, colesterolo HDL  $< 40$  mg/dL nei maschi e  $< 50$  mg/dL nelle femmine, pressione arteriosa sistolica  $\geq 130$  mmHg o pressione arteriosa diastolica  $\geq 85$  mmHg o terapia antipertensiva, alterato glucosio a digiuno (IFG; 110-125 mg/dL), o diabete di tipo 2 (T2DM).
3. Pazienti trattati con Gdue. La decisione di prescrivere Gdue si basava sulla valutazione clinica ed era indipendente dalla partecipazione allo studio.

Gdue è stato generalmente somministrato nella dose consigliata di 2-3 capsule al giorno in concomitanza dei pasti come integrazione ad una prescrizione alimentare.

All'inizio dello studio e dopo 90 giorni e 180 giorni di trattamento, sono state raccolte dalle registrazioni cliniche su moduli appositi le seguenti informazioni: età, genere, peso corporeo, circonferenza vita, glucosio a digiuno, HbA1c, pressione arteriosa, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi. Sono state inoltre raccolte informazioni relative a comorbidità e trattamenti concomitanti. Ai medici partecipanti è stato chiesto di riportare qualsiasi effetto indesiderato registrato nel follow-up.

In un sottogruppo di 89 pazienti, sono state disponibili anche informazioni sui livelli di insulina a digiuno all'inizio e durante il follow-up. In questi pazienti, l'HOMA-IR è stato calcolato per valutare l'insulina resistenza. I dati raccolti erano quelli disponibili nelle registrazioni mediche e prescritti in base alla pratica clinica di routine, e non è stato effettuato alcun test di laboratorio specificatamente per lo studio.

**1.2.2 Analisi Statistiche.** I dati descrittivi sono stati riepilogati come media e deviazione standard (variabili continue) o conteggi e percentuali (variabili categoriali).

Tabella 1: Caratteristiche del paziente per genere (i dati sono medie  $\pm$  SD o %).

Caratteristica	Maschi	Femmine	P
N	214	277	
Età (anni)	58:2 $\pm$ 12:6	55:7 $\pm$ 12:9	0,006
Peso corporeo (kg)	97:6 $\pm$ 16:4	85:9 $\pm$ 17:0	<0,0001
Circonferenza vita (cm)	115:2 $\pm$ 16:1	103:3 $\pm$ 17:5	<0,0001
Glucosio a digiuno (mg/dL)	126:9 $\pm$ 24:4	118:1 $\pm$ 23:3	<0,0001
HbA1c (%)			
Pazienti con T2DM	7:4 $\pm$ 1:0	7:2 $\pm$ 0:8	0,28
Pazienti senza T2DM	6:4 $\pm$ 0:8	6:3 $\pm$ 0:8	0,22
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	137:2 $\pm$ 14:4	132:5 $\pm$ 14:2	0,0001
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	83:4 $\pm$ 9:4	81:9 $\pm$ 11:1	0,06
Colesterolo totale (mg/dL)	215:3 $\pm$ 40:8	221:3 $\pm$ 41:0	0,31
Colesterolo HDL (mg/dL)	45:5 $\pm$ 12:0	53:9 $\pm$ 20:9	<0,0001
Colesterolo LDL (mg/dL)	130:4 $\pm$ 36:9	135:3 $\pm$ 37:4	0,36
Trigliceridi (mg/dL)	187:4 $\pm$ 89:7	166:8 $\pm$ 66:2	0,07
Insulina a digiuno ( $\mu$ u/mL)	25:8 $\pm$ 16:3	27:8 $\pm$ 33:4	0,37
HOMA-IR	7:6 $\pm$ 4:7	10:4 $\pm$ 8:0	0,18
Diabete (%)	32,7	22,7	0,01
Ipertensione (%)	47,7	37,9	0,03
Dislipidemia (%)	16,8	16,6	0,95
Malattie cardiovascolari (%)	4,7	5,4	0,71
Numero di componenti della sindrome metabolica			0,49
1	2,1	2,4	
2	7,2	15,0	
3	27,8	27,6	
4	39,2	33,9	
5	23,7	21,3	
Rischio di CVD a 10 anni (%)	16:7 $\pm$ 16:3	5:2 $\pm$ 8:8	<0,0001

Le caratteristiche dei pazienti all'inizio sono state confrontate per genere servendosi del test U di Mann-Whitney per le variabili continue e del test chi-quadrato per le variabili categoriali.

Sono stati applicati modelli lineari generali per le misurazioni ripetute per valutare le variazioni nei parametri di interesse durante il follow-up. I risultati sono stati espressi come medie marginali stimate con il relativo intervallo di confidenza del 95% (95% IC). Le variazioni medie di ogni parametro sono state inoltre stimate per terzili del parametro all'inizio. Tutti i test sono bilaterali, e si è considerato un valore  $P < 0,05$  ai fini della rilevanza statistica.

Si è stimata la probabilità di sperimentare un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) nel corso dei successivi dieci anni servendosi della Carta del rischio cardiovascolare italiana del Progetto Cuore [24].

Le analisi statistiche sono state effettuate per mezzo del software SPSS ver. 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

### 3. Risultati

In totale, sono stati coinvolti 505 pazienti da parte di 282 medici (tra 1 e 8 pazienti a medico). Tra i medici partecipanti, il 65,5% era medico di base, il 10,9% era nutrizionista, l'8,1% era endocrinologo ed il 15,5%

apparteneva a altre specializzazioni (cardiologia, nefrologia, gastroenterologia e medicina interna). Le caratteristiche dei pazienti coinvolti per genere sono riportate nella Tabella 1. Non è stato riportato il genere per 14 pazienti. I pazienti maschi hanno mostrato valori sensibilmente maggiori rispetto alle femmine per quanto riguarda l'età, il peso corporeo, la circonferenza vita, il glucosio a digiuno e la pressione arteriosa sistolica, e valori inferiori dei livelli di colesterolo HDL. Anche la prevalenza di T2DM ed ipertensione, nonché il rischio cardiovascolare a 10 anni, era sensibilmente maggiore negli uomini rispetto alle donne.

La proporzione dei pazienti con informazioni disponibili all'inizio dello studio variava tra il 98,6% per il peso corporeo ed il 49,9% per il colesterolo totale; la disponibilità di informazioni relative a 180 giorni andava dall'88,9% per il peso corporeo al 41,8% per il colesterolo totale (tabella supplementare 1). In totale, dati completi per tutte le variabili investigate sia all'inizio sia dopo 180 giorni, permettendo così la stima del rischio cardiovascolare a 10 anni, erano disponibili per 138 pazienti. Le caratteristiche dei pazienti con i dati completi e con i dati incompleti sono riportate nella tabella supplementare 2. I pazienti con i dati completi erano sensibilmente più anziani rispetto a quelli con i dati incompleti (58:5 $\pm$  13:7 vs. 56:0 $\pm$  12:4 anni;

TABELLA 2: Medie marginali stimate (IC 95%) dei parametri di interesse all'inizio e relativa variazione dopo 90 e 180 giorni di trattamento.

Parametro	Valore iniziale	Variazioni a 90 giorni	Valore P (90 giorni vs inizio)	Variazioni a 180 giorni	Valore P (180 giorni vs inizio)
Peso (kg)	91,3 [89,5; 93,0]	-4,6 [-5,0; -4,2]	<0,0001	-7,3 [-8,0; -6,6]	<0,0001
Circonferenza vita (cm)	107,9 [105,9; 109,9]	-4,3 [-4,8; -3,8]	<0,0001	-7,5 [-8,2; -6,8]	<0,0001
Glucosio a digiuno (mg/dL)	122,6 [120,1; 125,0]	-10,6 [-11,8; -9,3]	<0,0001	-16,3 [-17,8; -14,7]	<0,0001
HbA1c (%)	6,66 [6,55; 6,77]	-0,33 [-0,39; -0,27]	<0,0001	-0,55 [-0,62; -0,49]	<0,0001
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	134 [133; 136]	-4,8 [-3,7; -5,8]	<0,0001	-7,1 [-8,3; -6,0]	<0,0001
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	82 [81; 83]	-2,6 [-3,2; -2,0]	<0,0001	-4,2 [-5,0; -3,5]	<0,0001
Colesterolo LDL (mg/dL)	131 [127; 136]	-11,1 [-13,4; -9,0]	<0,0001	-18,2 [-21,2; -15,3]	<0,0001
Colesterolo HDL (mg/dL)	49,7 [47,0; 52,3]	1,5 [-0,5; 3,5]	0,15	2,9 [0,7; 5,0]	<0,0001
Trigliceridi (mg/dL)	185 [174; 196]	-23 [-34; -12]	<0,0001	-39 [-45; -32]	0,009
Insulina plasmatica a digiuno ( $\mu$ u/mL)	28,0 [21,8; 34,2]	-3,9 [-6,4; -1,4]	0,002	-5,7 [-8,4; -3,0]	<0,0001
HOMA-IR	8,2 [6,2; 10,2]	-1,6 [-2,3; -0,9]	<0,0001	-2,5 [-3,3; -1,7]	<0,0001
Rischio cardiovascolare a 10 anni (%)	6,5 [5,0; 7,9]	-1,2 [-1,5; -0,8]	<0,0001	-1,8 [-2,4; -1,2]	<0,0001

$P = 0,03$ ) e con maggiori probabilità di essere soggetti a ipertensione (51,4% vs. 38,1%;  $P = 0,007$ ). Per tutte le altre variabili investigate non sono emerse altre differenze statisticamente rilevanti.

La tabella 2 riporta le variazioni longitudinali nei parametri di interesse. Sia dopo 90 giorni sia dopo 180 giorni si è documentato un miglioramento significativo in tutti i parametri. In particolare, dopo 6 mesi di trattamento con Gdue, il peso corporeo si è ridotto in media di 7,3 kg, la circonferenza vita di 7,5 cm, il glucosio a digiuno di 16,3 mg/dL, l'HbA1c di 0,55%, la pressione arteriosa sistolica e diastolica rispettivamente di 7,1 mmHg e 4,2 mmHg, il colesterolo LDL di 18,2 mg/dL, ed i trigliceridi di 39 mg/dL. Il colesterolo HDL è aumentato in modo significativo di 2,9 mg/dL. Si è inoltre documentata una riduzione significativa nei livelli di insulina a digiuno e dell' HOMA-IR. Queste variazioni si traducono in una riduzione significativa del numero delle componenti della sindrome metabolica (Figura 1). Il rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni è diminuito in modo significativo dell'1,8%, che corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 27,7%.

L'analisi è stata svolta per genere (tabella supplementare 3). Tutti i parametri considerati sono migliorati in modo significativo negli uomini che nelle donne, con l'unica eccezione dei livelli di colesterolo HDL, che sono aumentati significativamente soltanto negli uomini (+5,2 mg/dL dopo 180 giorni;  $P < 0,0001$ ).

Le analisi per terzili dei valori iniziali di ogni parametro hanno ulteriormente documentato che i benefici sono stati significativi a qualsiasi livello iniziale di peso corporeo, circonferenza vita, glucosio a digiuno, HbA1c e trigliceridi, mentre per la pressione arteriosa e il colesterolo LDL non si è documentato alcun beneficio evidente nei pazienti nel terzile inferiore; similmente, non si è documentato alcun miglioramento significativo nei livelli di colesterolo HDL nei pazienti nel terzile superiore (Tabella 3). Più i valori dei vari parametri si allontanavano dalla normalità, maggiore era la riduzione documentata.

Quando i dati sono stati analizzati in base alle raccomandazioni alimentari prescritte ai pazienti (dieta libera, dieta bilanciata con -500 Kcal rispetto al Dispendio Energetico Giornaliero Totale stimato; tabella supplementare 4) i risultati dello studio non ne sono stati

influenzati.

Il 3,4% ( $N = 17$ ) dei pazienti ha riportato effetti collaterali gastrointestinali lievi (aerofagia, acidità di stomaco, diarrea, nausea e dolore addominale); lo 0,6% ( $N = 3$ ) dei pazienti ha riferito effetti collaterali gastrointestinali moderati (diarrea e tensione gastrointestinale significativa).

#### 4. Discussione

**1. Conclusioni principali.** Gli studi nel mondo reale rappresentano un complemento importante per gli studi clinici randomizzati, fornendo informazioni sull'efficacia di un trattamento somministrato ad un pubblico non selezionato ed in diversi scenari.

Il nostro studio mostra che, in condizioni di pratica clinica di routine, il trattamento con Gdue per 6 mesi ha prodotto dei benefici sostanziali su tutte le componenti della sindrome metabolica, compresi il glucosio plasmatico a digiuno, l'HbA1c, il peso corporeo, la circonferenza vita, la pressione arteriosa ed il profilo lipidico. È stata inoltre documentata una riduzione nei livelli di insulina plasmatica a digiuno e di HOMA-IR. I benefici erano già evidenti dopo tre mesi di trattamento e sono ulteriormente aumentati dopo sei mesi.

Si noti che sono stati ottenuti benefici significativi anche nei pazienti del terzile inferiore di ogni parametro, sebbene l'entità del beneficio sia aumentata con l'aumentare dei valori allo stato iniziale. Questi dati suggeriscono che Gdue può giocare un ruolo importante non solo per i pazienti con diabete, ipertensione o dislipidemia conclamati, ma anche nelle fasi precoci della sindrome metabolica.

I benefici sulle componenti della sindrome metabolica si traducono in una riduzione significativa del rischio stimato di eventi cardiovascolari maggiori a 10 anni, con una riduzione del rischio relativo del 27,7%.

**4.2 Confronto con Studi clinici esistenti.** In due studi in doppio cieco, controllati verso placebo, il trattamento con Gdue per 6

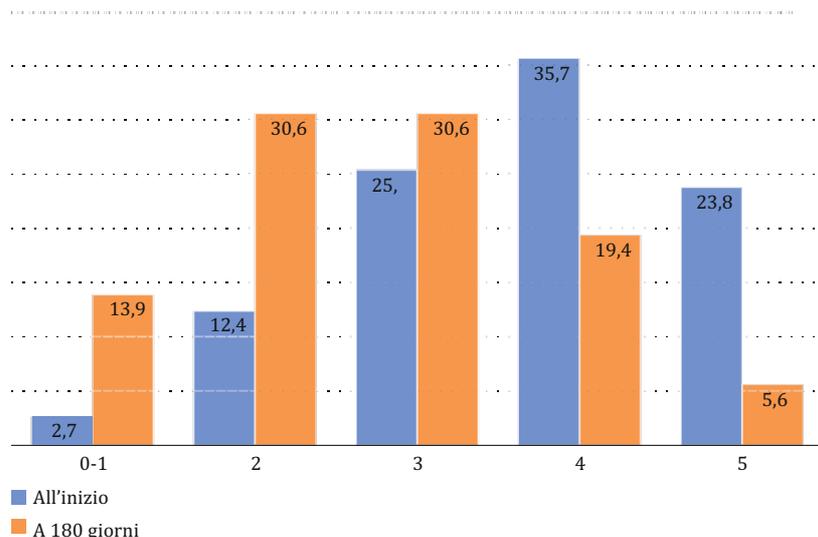


Figura 1: Numero delle componenti della sindrome metabolica all'inizio e dopo 180 giorni di trattamento con Gdue. Componenti della sindrome metabolica secondo i criteri dell'IDF [2]: circonferenza vita ( $M \geq 94$  cm;  $F \geq 80$  cm); trigliceridi  $> 150$  mg/dL; colesterolo HDL ( $M < 40$  mg/dL;  $F < 50$  mg/dL); pressione arteriosa (pressione arteriosa sistolica  $\geq 130$  mmHg o pressione arteriosa diastolica  $\geq 85$  mmHg o trattamento antipertensivo); glicemia a digiuno alterata o diabete di tipo 2.

mesi ha prodotto una riduzione significativa nei livelli del FBG (Fasting Blood Glucose) e del HbA1c negli individui con disglucemia T2DM [5, 11]. In linea con questi studi, abbiamo documentato una riduzione notevole nei livelli del FBG ( $-16,3$  mg/dL) e del HbA1c ( $-0,55\%$ ). Si noti che la riduzione media nei livelli del FBG è stata  $-23,5$  mg/dL tra i pazienti con valori iniziali del FBG  $> 125$  mg/dL, e la riduzione nei livelli del HbA1c ha raggiunto  $-0,86\%$  negli individui con HbA1c iniziale  $> 7,0\%$ .

Gli effetti positivi di Gdue sulla circonferenza vita sono stati anche documentati in precedenza in uno studio di 6 mesi, a braccio singolo, che coinvolgeva 50 pazienti obesi o sovrappeso [3], che hanno mostrato una riduzione media nella circonferenza vita dai  $112 \pm 17$  cm iniziali a  $105 \pm 13$  cm dopo 6 mesi di trattamento. Similmente, in uno studio a braccio singolo che coinvolgeva 47 pazienti con DM2 la circonferenza vita è stata ridotta dai  $102 \pm 4$  cm iniziali a  $100 \pm 5$  cm dopo 6 mesi di trattamento ( $P < 0,05$ ) [4]. Nel nostro studio, la riduzione media della circonferenza vita è stata di  $7,5$  cm dopo 6 mesi, senza grandi differenze rispetto al genere. Si noti che nei due studi randomizzati citati in precedenza non sono state documentate riduzioni significative né nel peso corporeo né nella circonferenza vita [5, 11].

L'effetto della terapia con Gdue sul profilo lipidico è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo che coinvolgeva 175 pazienti con T2DM [11]. In questo studio, il trattamento con Gdue non è stato associato a riduzioni significative rispetto al placebo nei livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi. Per contro, lo studio a braccio singolo che coinvolgeva 47 pazienti con DM2 citato in precedenza [10] ha documentato una riduzione significativa nei livelli di colesterolo totale (da  $198 \pm 8$  mg/dL a  $180 \pm 5$  mg/dL;  $P < 0,001$ ), di colesterolo LDL (da  $105 \pm 4$  mg/dL a  $95 \pm 2$  mg/dL;  $P < 0,05$ ), e dei trigliceridi (da  $167 \pm 6$  mg/dL a  $148 \pm 8$  mg/dL;  $P < 0,05$ ) ed un aumento significativo dei livelli

di colesterolo HDL (da  $50 \pm 4$  mg/dL a  $55 \pm 4$  mg/dL;  $P < 0,05$ ). Nel nostro studio, abbiamo riscontrato un effetto statisticamente rilevante su tutti i parametri del profilo lipidico, con una riduzione media di  $18,2$  mg/dL per il colesterolo LDL e di  $39,0$  mg/dL per i trigliceridi, mentre il colesterolo HDL è aumentato notevolmente di  $5,2$  mg/dL negli uomini.

Per quanto di nostra conoscenza, nessuno studio precedente ha valutato l'effetto della terapia con Gdue sulla pressione arteriosa. Noi abbiamo documentato una riduzione significativa nella pressione arteriosa sistolica e diastolica, evidente già dopo tre mesi ed ancora maggiore dopo sei mesi, con una riduzione media di  $7,1$  mmHg per la pressione arteriosa sistolica e di  $4,2$  mmHg per quella diastolica. L'effetto sui valori pressori può essere una conseguenza della perdita di peso; è infatti appurato che alla perdita di peso sia associata la riduzione parallela della pressione arteriosa sistolica e diastolica [25].

Infine, in uno studio di De Martin et al. [3], si descrive una riduzione rispetto ai valori iniziali nei livelli dell'insulina a digiuno e dell'indice HOMA dopo 6 mesi di trattamento con Gdue, mentre una riduzione significativa rispetto al placebo nell'indice HOMA, ma non nell'insulina a digiuno, è stata documentata in uno studio randomizzato condotto su pazienti con disglucemia [11].

Lo studio presenta punti di forza e punti deboli. Tra i punti di forza, l'alto numero di pazienti e di specialisti del settore sanitario coinvolti fornisce un quadro realistico dell'efficacia di Gdue in condizioni di pratica clinica di routine. Inoltre, lo studio consente la valutazione dell'effetto del trattamento su una vasta selezione di parametri diversi della sindrome metabolica.

Tra i punti deboli, andrebbe sottolineato che i dati di follow-up non sono stati disponibili per tutti i pazienti. Inoltre, non è stato possibile calcolare l'IMC per mancanza di informazioni sull'altezza della maggior parte dei pazienti.

TABELLA 3: Medie marginali stimate (IC 95%) dei parametri di interesse all'inizio e relativa variazione dopo 90 e 180 giorni di trattamento, per terzili dei valori iniziali o per classi clinicamente significative (per FBG e HbA1c).

Parametro	Valore iniziale	Variazione a 90 giorni	Valore P (90 gg vs inizio)	Variazione a 180 giorni	Valore P (180 gg vs inizio)
<b>Peso (kg)</b>					
I	75,2 [73,6; 76,8]	-3,1 [-3,5; -2,7]	<0,0001	-4,7 [-5,5; -3,9]	<0,0001
II	87,9 [86,8; 89,1]	-3,7 [-4,1; -3,2]	<0,0001	-6,2 [-6,8; -5,5]	<0,0001
III	109,3 [106,6; 112,0]	-6,9 [-8,5; -5,3]	<0,0001	-10,8 [-12,7; -9,0]	<0,0001
<b>Circonferenza vita (cm)</b>					
I	91,8 [89,8; 93,8]	-3,1 [-3,5; -2,6]	<0,0001	-5,4 [-6,1; -4,8]	<0,0001
II	106,2 [105,0; 107,5]	-4,5 [-5,1; -3,9]	<0,0001	-8,1 [-9,0; -7,3]	<0,0001
III	126,9 [124,8; 129,1]	-5,7 [-6,9; -4,5]	<0,0001	-9,5 [-11,1; -7,8]	<0,0001
<b>Glicemia a digiuno (mg/dL)</b>					
<110	89,5 [85,2; 93,9]	-2,1 [-3,7; -0,6]	0,007	-3,1 [-5,5; -0,7]	0,013
110-125	112,8 [11,7; 114,0]	-8,1 [-9,2; -7,1]	<0,0001	-12,8 [-14,1; -11,5]	<0,0001
>125	141,8 [138,5; 145,1]	-15,5 [-17,9; -13,0]	<0,0001	-23,5 [-26,3; -20,7]	<0,0001
<b>HbA1c (%)</b>					
<6,0	5,48 [5,36-5,59]	-0,18 [-0,26; -0,10]	<0,0001	-0,27 [-0,38; -0,16]	<0,0001
6,0-6,5	6,25 [6,21-6,29]	-0,20 [-0,25; -0,15]	<0,0001	-0,41 [-0,49; -0,32]	<0,0001
6,6-7,0	6,83 [6,80-6,86]	-0,38 [-0,49; -0,28]	<0,0001	-0,58 [-0,69; -0,47]	<0,0001
>7,0	7,74 [7,60-7,87]	-0,52 [-0,67; -0,37]	<0,0001	-0,86 [-1,00; -0,72]	<0,0001
<b>Pressione arteriosa sistolica (mmHg)</b>					
I	117,2 [115,2; 119,3]	0,3 [-1,4; 2,1]	0,69	0,17 [-2,8; 1,2]	0,86
II	135,1 [134,3; 135,9]	-4,7 [-5,8; -3,7]	<0,0001	-6,6 [-7,8; -5,5]	<0,0001
III	152,4 [150,0; 154,8]	-10,3 [-12,3; -8,4]	<0,0001	-16,3 [-18,7; -12,4]	<0,0001
<b>Pressione arteriosa diastolica (mmHg)</b>					
I	70,1 [68,5; 71,6]	0,9 [-0,5; 2,2]	0,22	0,9 [-0,8; 2,6]	0,29
II	81,5 [81,2; 81,9]	-2,2 [-2,9; -1,5]	<0,0001	-3,7 [-4,5; -2,8]	<0,0001
III	93,1 [90,2; 95,9]	-6,0 [-7,1; -4,9]	<0,0001	-9,4 [-10,6; -8,1]	<0,0001
<b>Colesterolo LDL (mg/dL)</b>					
I	95,5 [91,2; 97,7]	-2,3 [-6,2; 1,7]	0,25	-3,7 [-8,3; 0,9]	0,11
II	131,4 [129,5; 133,3]	-11,3 [-13,9; -8,7]	<0,0001	-18,6 [-21,8; -15,3]	<0,0001
III	168,9 [163,2; 174,6]	-19,9 [-23,9; -16,0]	<0,0001	-32,5 [-37,7; -27,2]	<0,0001
<b>Colesterolo HDL (mg/dL)</b>					
I	37,0 [35,9; 38,2]	4,0 [2,8; 5,3]	<0,0001	6,6 [5,1; 8,1]	<0,0001
II	47,1 [46,1; 48,1]	3,0 [1,7; 4,4]	<0,0001	4,8 [3,2; 6,4]	<0,0001
III	67,6 [61,5; 73,8]	-3,0 [-9,2; 3,1]	0,33	-3,6 [-9,8; 2,6]	0,25
<b>Trigliceridi (mg/dL)</b>					
I	110,0 [104,4; 115,6]	-4,6 [-8,6; -0,6]	0,025	-8,1 [-12,6; -3,7]	0,001
II	168,5 [165,1; 171,9]	-20,1 [25,3; -14,9]	<0,0001	-25,8 [-32,2; -19,4]	<0,0001
III	254,4 [235,0; 273,7]	-39,0 [-67,0; -10,9]	<0,0001	-72,9 [-86,0; -59,9]	<0,0001

Tuttavia, va anche notato che l'entità della mancanza è stato modesto per alcune variabili chiave come l'FBG, il peso corporeo e la circonferenza vita. Inoltre, le caratteristiche iniziali dei pazienti con i dati completi e quelle dei pazienti con i dati incompleti erano largamente sovrapponibili, con l'unica eccezione di un'età maggiore e di una più alta prevalenza di ipertensione tra quelli con tutte le informazioni disponibili.

Un altro punto debole è rappresentato dalla mancanza di un gruppo di controllo; oltre alla terapia con Gdue, aspetti aggiuntivi delle terapie possono aver influenzato i risultati dello studio. A questo riguardo, è utile far notare che i risultati dello studio non sono stati influenzati dall'analisi dei dati in base alle prescrizioni alimentari effettuate ai pazienti (dieta libera o dieta bilanciata).

## 5. Conclusioni

In conclusione, il nostro studio nel mondo reale dimostra che 6 mesi di trattamento con Gdue influiscono su tutte le componenti della sindrome metabolica, offrendo così il potenziale per ridurre il rischio cardiovascolare associato alla sindrome metabolica. Una riduzione significativa nei livelli dei fattori chiave di rischio è stata documentata anche nei pazienti del terzile inferiore della distribuzione di ogni variabile, suggerendo in tal modo che anche gli individui che inizialmente presentavano un lieve aumento di FBG, pressione arteriosa o parametri lipidici, possono trarre beneficio da questo approccio terapeutico.

## Disponibilità dei dati

Tutti i dati generati od analizzati nel corso di questo studio sono inseriti nel presente articolo pubblicato.

## Conflitti di Interesse

AN e MCR sono stati supportati da Aesculapius per l'analisi dei dati; MP non presenta conflitto di interesse.

## Ringraziamenti

Lo studio è stato condotto con il sostegno incondizionato di Aesculapius.

## Materiali Supplementari

Tabella Supplementare 1: disponibilità di informazioni all'inizio ed a 6 mesi di follow-up. Tabella Supplementare 2: caratteristiche del paziente per disponibilità di tutte le informazioni all'inizio e dopo 180 giorni di osservazione (i dati sono medi  $\pm$  SD o %). Tabella Supplementare 3: medie marginali stimate (IC 95%) dei parametri di interesse all'inizio e relative variazioni dopo 90 e 180 giorni di trattamento per genere. Tabella Supplementare 4: medie marginali stimate (IC 95%) dei parametri di interesse all'inizio e relative variazioni dopo 90 e 180 giorni di trattamento, in base al tipo di dieta (dieta libera, N = 267; dieta bilanciata con -500 Kcal rispetto al Dispendio Energetico Giornaliero Totale stimato, N = 238). (*Materiali Supplementari*)

## Riferimenti

- [1] M. G. Saklayen, "The global epidemic of the metabolic syndrome," *Current Hypertension Reports*, vol. 20, no. 2, p. 12, 2018.
- [2] K. G. Alberti, P. Zimmet, and J. Shaw, "The metabolic syndrome—a new worldwide definition," *The Lancet*, vol. 366, no. 9491, pp. 1059–1062, 2005.
- [3] S. De Martin, D. Gabbia, M. Carrara, and N. Ferri, "The Brown Algae *Fucus vesiculosus* and *Ascophyllum nodosum* Reduce metabolic syndrome risk factors: a clinical study," *Natural Product Communications*, vol. 13, no. 12, 2018.
- [4] P. Desenzani, "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," *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*, vol. 26, pp. 40–43, 2019.
- [5] G. Derosa, M. D. Pascuzzo, A. D'Angelo, and P. Maffioli, "Ascophyllum nodosum, *Fucus vesiculosus* and chromium picolinate nutraceutical composition can help to treat type 2 diabetic patients," *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, vol. 12, pp. 1861–1865, 2019.
- [6] J. Peng, J. P. Yuan, C. F. Wu, and J. H. Wang, "Fucoxanthin, a marine carotenoid present in brown seaweeds and diatoms: metabolism and bioactivities relevant to human health," *Marine Drugs*, vol. 9, no. 10, pp. 1806–1828, 2011.
- [7] M. E. Paradis, P. Couture, and B. Lamarche, "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," *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, vol. 36, no. 6, pp. 913–919, 2011.
- [8] M. C. Roy, R. Anguenot, C. Fillion, M. Beaulieu, J. Bérubé, and D. Richard, "Effect of a commercially-available algal phlorotannins extract on digestive enzymes and carbohydrate absorption *in vivo*," *Food Research International*, vol. 44, no. 9, pp. 3026–3029, 2011.
- [9] D. Gabbia, S. Dall'Acqua, I. di Gangi et al., "The Phytocomplex from *Fucus vesiculosus* and *Ascophyllum nodosum* controls postprandial plasma glucose levels: an *in vitro* and *in vivo* study in a mouse model of NASH," *Marine Drugs*, vol. 15, no. 2, p. 41, 2017.
- [10] D. Gabbia, M. Saponaro, S. Sarcognato et al., "Fucus and *Ascophyllum nodosum* ameliorate liver function by reducing diet-induced steatosis in rats," *Marine Drugs*, vol. 18, no. 1, p. 62, 2020.
- [11] G. Derosa, A. F. G. Cicero, A. D'Angelo, and P. Maffioli, "Ascophyllum nodosum and *Fucus vesiculosus* glycemic status and endothelial damage markers in dysglycemic patients," *Phytotherapy Research*, vol. 33, no. 3, pp. 791–797, 2019.
- [12] F. Cioni and C. Maioli, "Evaluation of the tolerability and efficacy of a noncompetitive, reversible inhibitor of the  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase enzymes with a specific, standardized polyphenolic composition on the modulation of postprandial glycemic peaks in overweight patients," *Progress in Nutrition*, vol. 20, pp. 290–297, 2018.
- [13] L. Audibert, M. Fauchon, N. Blanc, D. Hauchard, and E. Ar Gall, "Phenolic compounds in the brown seaweed *Ascophyllum nodosum*: distribution and radical-scavenging activities," *Phytochemical Analysis*, vol. 21, no. 5, pp. 399–405, 2010.
- [14] W. F. Caspary, "Physiology and pathophysiology of intestinal absorption," *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 55, no. 1, pp. 299S–308S, 1992.
- [15] S. H. Lee, K. F. Yong-Li, F. Karadeniz, M.-M. Kim, and S. Kim, " $\alpha$ - and  $\alpha$ -amylase inhibitory activities of phloroglucinol derivatives from edible marine brown alga, *Ecklonia cava*," *Journal of the Science of Food and Agriculture*, vol. 89, no. 9, pp. 1552–1558, 2009.
- [16] C. J. Barwell, G. Blunden, and P. D. Manandhar, "Isolation and characterization of brown algal polyphenols as inhibitors of  $\alpha$ -amylase, lipase and trypsin," *Journal of Applied Phycology*, vol. 1, no. 4, pp. 319–323, 1989.
- [17] J. Bérubé, E. Millette, M. E. Paradis et al., "Estratto di alghe brune: inibizione della saccarasi. Effetti *in vitro* e *in vivo* per la digestione e assimilazione del saccarosio," *L'Integratore Nutrizionale*, vol. 17, no. 2, pp. 24–30, 2014.
- [18] D. Gabbia and S. De Martin, "Brown seaweeds for the management of metabolic syndrome and associated diseases," *Molecules*, vol. 25, no. 18, p. 4182, 2020.

- [19] W. T. Cefalu and F. B. Hu, "Role of chromium in human health and in diabetes," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 11, pp. 2741–2751, 2004.
- [20] D. J. McIver, A. M. Grizales, J. S. Brownstein, and A. B. Goldfine, "Risk of type 2 diabetes is lower in US adults taking chromium-containing supplements," *The Journal of Nutrition*, vol. 145, no. 12, pp. 2675–2682, 2015.
- [21] A. F. Cicero, E. Tartagni, and S. Ertek, "Nutraceuticals for metabolic syndrome management: from laboratory to benchside," *Current Vascular Pharmacology*, vol. 12, no. 4, pp. 565–571, 2014.
- [22] B. Sundaram, K. Singhal, and R. Sandhir, "Ameliorating effect of chromium administration on hepatic glucose metabolism in streptozotocin-induced experimental diabetes," *BioFactors*, vol. 38, no. 1, pp. 59–68, 2012.
- [23] Y. Q. Wang, Y. Dong, and M. H. Yao, "Chromium picolinate inhibits resistin secretion in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes via activation of amp-activated protein kinase," *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, vol. 36, no. 8, pp. 843–849, 2009.
- [24] Istituto Superiore di Sanità, "Progetto Cuore", [http://www.cuore.iss.it/eng/assessment/calc-rischio\\_en](http://www.cuore.iss.it/eng/assessment/calc-rischio_en)
- [25] J. E. Neter, B. E. Stam, F. J. Kok, D. E. Grobbee, and J. M. Geleijnse, "Influence of weight reduction on blood Pressure," *Hypertension*, vol. 42, no. 5, pp. 878–884, 2003.