

Trattamento long-term (12 mesi) con armolipid plus nel dislipidemico non-diabetico e nel diabetico tipo 2 dislipidemico, entrambi in sovrappeso



M.C. Masoni, E. Matteucci, C. Consani, C. Giampietro, O. Giampietro

m.masoni@ao-pisa.toscana.it

Sezione di Dietologia Universitaria, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Parole chiave: Stile di vita, Obesità, Malattie cardiovascolari, Colesterolo, Nutraceutico

Key words: Lifestyle, Obesity, Cardiovascular Disease, Cholesterol, Nutraceutical Agents

Riassunto

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morbilità e mortalità nei paesi industrializzati. Le dislipidemie sono un riconosciuto fattore di rischio cardiovascolare.

Abbiamo pertanto valutato l'effetto di un prodotto nutraceutico un'associazione di Policosanolo, Riso fermentato con Monosuccinato di Policosano, Berberina, Acido folico, Coenzima Q10 e Astoxantina (AMPlus) su Colesterolemia Totale (T-Ch), LDL (LDL-Ch), non-HDL ed HDL (HDL-Ch), Trigliceridemia (TG), glicemia a digiuno, PAS, PAD, BMI e circonferenza vita (CV) in soggetti dislipidemici in sovrappeso ed in diabetici tipo 2 dislipidemici, nei quali abbiamo dosato anche l'emoglobina glicata (HbA1c), senza modificare le loro abitudini alimentari e lo stile di vita.

In 40 dislipidemici non-diabetici e 20 diabetici tipo 2 dislipidemici, che avevano rifiutato la terapia con statine, abbiamo iniziato un trattamento alternativo con AMPlus (una capsula/die).

In entrambi i gruppi abbiamo osservato una riduzione altamente significativa del valore medio di colesterolemia Totale, LDL e non-HDL, trigliceridemia. La HDL-colesterolemia aumentava, non significativamente. La glicemia media si riduceva in modo significativo nei dislipidemici non-diabetici così come nei diabetici con dislipidemia, nei quali anche l'HbA1c decrementava significativamente. La PAS, immutata nei dislipidemici non-diabetici, decrementava fortemente nei diabetici; la PAD era significativamente ridotta solo nei diabetici. In entrambi i gruppi si ridussero significativamente il BMI e la CV. L'AMPlus si rivela un affidabile risorsa terapeutica, durevolmente efficace nella dislipidemia, anche del diabetico tipo 2.

Summary

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in industrialized countries. Dyslipidemia is a crucial cardiovascular risk factor.

We evaluated the effect of Armolipid Plus (AMPlus) on Total (T-Ch), LDL (LDL-Ch), non-HDL-Ch, HDL Cholesterol (HDL-Ch), Triglycerides (TG), mean fasting glucose, SBP and DBP, BMI and waist circumference (W) in non-diabetic dyslipidemic patients and dyslipidemic type 2 diabetics, both groups remaining on their usual eating habits and lifestyle.

In 40 dyslipidemic subjects and 20 dyslipidemic type 2 dia-

betic patients, who had refused therapy with statins, we started an alternative treatment with AMPlus (one capsule/day).

In both groups of dyslipidemic people we observed a highly significant reduction in the mean Total, LDL, non-HDL-cholesterol level and triglycerides. Mean fasting glucose decreased significantly in dyslipidemic subjects as also in dyslipidemic type 2 diabetics (in these last ones also HbA1c). In both groups, while SBP and DBP did not change, BMI and W lowered.

AMPlus has proven to be a reliable therapeutic resource, readily and steadily effective in dyslipidemic people (diabetic and non-diabetic) untreated with synthetic statins.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nei paesi industrializzati; in Italia rendono conto del 43% circa della mortalità totale (rapporto ISTISAN 2001)⁽¹⁾.

Tra i fattori di rischio cardiovascolari le dislipidemie hanno un ruolo di primo piano. La Carta italiana⁽²⁾ del Rischio Cardiovascolare Globale riporta valori di Colesterolemia totale (T-Ch) borderline nel 30% degli italiani adulti e valori di Trigliceridemia (TG) sopranormali (150 mg/dL) in più del 20%⁽³⁾, verosimilmente in conseguenza del dilagare di stili di vita scorretti con progressivo aumento dell'introito calorico, senza una concomitante dispersione energetica⁽⁴⁾. L'approccio fondamentale per la correzione delle alterazioni lipidiche nel soggetto sovrappeso consiste nell'introduzione di opportune modifiche dello stile di vita⁽⁵⁾. Una dieta ipercalorica e/o non equilibrata da un punto di vista nutrizionale, l'eccesso ponderale, l'inattività fisica sono le condizioni più frequentemente predisponenti all'insorgenza delle dislipidemie⁽⁶⁾.

In prevenzione primaria nei soggetti con alterazioni lipidiche borderline, come nei soggetti che rifiutano una terapia cronico-continuativa con statine e/o fibrati, è razionale l'impiego di supplementi dietetici, evitando/ritardando il ricorso ai farmaci ipolipemizzanti classici. Gli integratori sono prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta, costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali vitamine e minerali, o di altre sostanze quali aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predate. Si arriva così alla definizione di *nutraceutico*: "...alimento o parte di un alimento con effetti positivi sullo stato di salute, inclusa la prevenzione e/o il trattamento di una malattia..."⁽⁷⁾.

Abbiamo valutato l'effetto di un nutraceutico del commercio, Armolipid Plus (AMPlus), su Colesterolemia Totale (T-Ch), LDL (LDL-Ch), non-HDL ed HDL (HDL-Ch), Trigliceridemia (TG), glicemia a digiuno, PAS, PAD, peso corporeo e circonferenza vita (CV) in soggetti dislipidemici in sovrappeso ed in diabetici tipo 2 overweight, nei quali abbiamo dosato anche l'emoglobina glicata (HbA1c), senza modificare le loro abitudini alimentari ed il loro stile di vita.

Scopo

Abbiamo valutato l'effetto di AMPlus su T-Ch, LDL-Ch, non-HDL-Ch, HDL-Ch, TG, glicemia a digiuno, Pressione Arteriosa Sistemica (PAS) e Diastolica (PAD), BMI,

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

circonferenza vita (CV) in dislipidemici e in diabetici tipo 2 con dislipidemia, entrambi sovrappeso, senza modificare le loro abitudini alimentari ed il loro stile di vita.

Materiali e metodi

In 40 soggetti dislipidemici non-diabetici (6 maschi e 34 femmine, età media 58.7 ± 11.7 anni, BMI 28.8 ± 5.9 kg/m²) e in 20 diabetici tipo 2 dislipidemici (6 maschi, 12 femmine, età media 57.6 ± 8.8 anni, BMI 29.1 ± 5.4 kg/m²), afferenti all'Ambulatorio di Dietologia e Dietoterapia ed all'Ambulatorio delle Dislipidemie del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, che presentavano valori di T-Ch compresi tra 200 mg/dl e 280 mg/dl, con aumentati livelli di Colesterolo LDL e che avevano rifiutato la terapia con statine, abbiamo iniziato un trattamento alternativo con *AMPlus* al dosaggio di una capsula/die.

I criteri di esclusione prevedevano: gravidanza in corso, creatininemia > 2.5 mg/dl, presenza di neoplasia. Lo studio, previsto all'inizio di breve durata, ha continuato per oltre un anno e tuttora prosegue per mancata volontà di interruzione da parte dei pazienti stessi, assolutamente complianti e soddisfatti.

T-Ch, LDL-Ch, non-HDL-Ch, HDL-Ch, TG, glicemia, HbA1c sono stati valutati all'inizio dello studio e dopo ogni 60 giorni su prelievi eseguiti al mattino dopo un digiuno notturno di almeno 12 ore; gli esami ematochimici sono stati eseguiti nel Laboratorio Centrale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP, sede di Santa Chiara).

All'inizio dello studio e dopo ogni 60 giorni sono state eseguite visite ambulatoriali con misurazione di peso, altezza, BMI, CV, PA. La valutazione della PA è stata effettuata secondo le indicazioni delle attuali Linee Guida della ESH e della ESC. La PA è stata misurata con apparecchio elettronico, con il paziente seduto da almeno 5', con il braccio in leggera flessione all'altezza del 4° spazio intercostale e privo di indumenti fino all'ascella. Sono state effettuate due misurazioni a distanza di 3' l'una dall'altra, utilizzando come riferimento la media delle due valutazioni. Inoltre, se era nota al paziente una discrepanza pressoria tra i due arti, la pressione è stata rilevata al braccio con valori maggiori.

Le medie e le deviazioni standard (DS) sono state utilizzate per descrivere la distribuzione delle variabili continue. La significatività statistica delle differenze tra i parametri misurati è stata valutata utilizzando il test t di Student. Sono stati considerati significativi i dati con $p < 0.05$.

Risultati

Nelle tabelle 1 e 2 sono riportati i risultati (mg/dL) a 12 mesi del trattamento con *AMPlus* sui parametri chimico-clinici dei 40 dislipidemici non-diabetici e dei 20 diabetici tipo 2 con dislipidemia che hanno partecipato al protocollo.

La durata dello studio è stata di 48 settimane. Nei dislipidemici non-diabetici (Tabella 1) così come nei diabetici tipo 2 con dislipidemia (Tabella 2) abbiamo osservato una riduzione altamente significativa del valore medio di T- e LDL-colesterolemia, trigliceridemia, con cambiamenti altamente significativi anche di BMI e CV. Mentre l'HDL-co-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e di laboratorio dei soggetti dislipidemici all'inizio dello studio e dopo 12 mesi di trattamento con *AMPlus*®.

SOGGETTI DISLIPIDEMICI (n. 40)			
	basale	Follow-up a 12 mesi	p
BMI	28.8 ±5.9	27.5 ±4.6	<0.001
W (cm)	96.2±13.1	92.1±10	<0.001
SBP (mmHg)	133.5±14.8	133.2±8.8	ns
DBP (mmHg)	81.7±8.8	79.1±3.5	ns
T-Ch (mg/dL)	249.4±30.8	146.3 ±13	<0.001
LDL-Ch (mg/dL)	162.2±25.8	124.8±17.7	<0.001
HDL-Ch (mg/dL)	57.1±11.8	59.5±9.4	ns
non-HDL Ch (mg/dL)	192.3±10.8	87.7±8.7	<0.001
TG (mg/dL)	141.6±83.8	110±18.6	<0.001
FPG (mg/dL)	92.4±8.3	89±4.1	=0.01

Tabella 2. Caratteristiche cliniche e di laboratorio dei soggetti diabetici tipo 2 con dislipidemia all'inizio dello studio e dopo 12 mesi di trattamento con *AMPlus*®.

SOGGETTI DIABETICI TIPO 2 DISLIPIDEMICI (n. 20)			
	basale	Follow-up a 12 mesi	p
BMI	29.1±5.4	27.3±4.2	<0.001
W (cm)	92.5±11.5	87.5±8.8	<0.001
SBP (mmHg)	140±12.5	131.2±9.6	ns
DBP (mmHg)	85±7.3	79.5±4.5	<0.01
T-Ch (mg/dL)	243.5±31.1	155.5±13.8	<0.001
LDL-Ch (mg/dL)	152.5±38.3	122.1±8.6	<0.005
HDL-Ch (mg/dL)	56.7±23	53.2±7.7	ns
non-HDL Ch (mg/dL)	187.3±15.6	103.5±12.8	<0.005
TG (mg/dL)	189.3±104.1	123.4±6.8	<0.01
FPG (mg/dL)	151.1±82.2	91.4±3.1	<0.01
HbA1c	6.9±0.9	6.2±0.4	=0.001

lesterolemia aumentava, seppur non significativamente, il non-HDL calava drammaticamente in entrambi i gruppi fino a dimezzarsi. La glicemia media si riduceva in modo significativo nei dislipidemici non-diabetici così come nei diabetici tipo 2 con dislipidemia, nei quali anche HbA1c si riduceva significativamente. La PAS, immutata nei dislipidemici non-diabetici, decrementava fortemente nei diabetici; la PAD lievemente decrementale nei dislipidemici, era significativamente ridotta nei diabetici.

Discussione

Il rischio cardiovascolare è sotteso dalla concomitanza di più fattori di rischio, seppur borderline, piuttosto che dalla variazione, anche più consistente, di uno singolo di loro.

L'aumento della Colesterolemia totale e LDL (LDL-Ch) è significativamente associata con l'incidenza di ma-

lattia coronarica, inversa è la relazione con la Colesterolemia HDL (HDL-Ch)⁽⁴⁾.

Anche i livelli circolanti di TG e di Very Low Density Lipoproteins (VLDL) sembrano avere una associazione positiva con le coronaropatie. Sono considerati *accettabili* valori di TG < 150 mg/dL e T-Ch < 200 mg/dL; il rischio di aterosclerosi è *moderato* per livelli di T-Ch tra 200 e 240 mg/dL, *elevato* per livelli superiori a 240 mg/dL ed aumenta ulteriormente in presenza di bassi valori di HDL-Ch (< 40 mg/dL negli uomini ed < 50 mg/dL nelle donne). Negli ultimi anni la colesterolemia non-HDL si sta sempre più confermando un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo di rilevante preminenza. Il NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III)³ suggerisce valori di LDL-Ch < 100 mg/dl nei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare, < 130 nei soggetti a rischio moderato, < 160 nelle persone a basso rischio. Elevati valori di Body Mass Index (BMI) si associano con elevati livelli circolanti di T-Ch, LDL-Ch, TG, bassi livelli di HDL-Ch e Low Density Lipoproteins (LDL piccole e dense). Si ritiene che l'aumento di un punto di BMI si associa ad una riduzione di 1.1% di HDL-Ch nei ragazzi e di 0.69% negli adulti⁽⁸⁾. Nell'obesità viscerale la sintesi di lipoproteine ricche in TG è aumentata, con conseguente ipertrigliceridemia e riduzione della concentrazione ematica della frazione HDL. Sono stati studiati i meccanismi fisiopatologici⁽⁹⁾ che legano questo particolare fenotipo dislipidemico con l'obesità viscerale ed i fattori più rilevanti sembrano essere l'aumentata sintesi epatica di apoproteinaB (apoB), l'aumentata attività della lipasi epatica e l'aumentato arricchimento di TG nelle LDL. L'alterazione lipidica caratteristicamente associata all'obesità viscerale è la presenza di LDL modificate, con bassa colesterolemia ed elevati livelli di apoB, basso peso molecolare, elevata mobilità elettroforetica, piccole dimensioni ed alta densità, pertanto altamente aterogene^(3,9).

Qualora la variazione dello stile di vita non sia sufficiente e/o in presenza di un alto rischio cardiovascolare è necessario ricorrere ad un intervento farmacologico per correggere le anomalie lipidiche con farmaci specifici⁽¹⁰⁾. Le opzioni terapeutiche per la modifica delle alterazioni lipidiche qualitative (LDL piccole e dense) e quantitative (ipertrigliceridemia e ridotti livelli di HDL-Ch) riscontrate nel soggetto sovrappeso, sono rappresentate dalle statine, dai fibrati e dai farmaci insulino-sensibilizzanti, in monoterapia od in associazione tra loro. Peraltro la riduzione del rischio cardiovascolare si ottiene solo se la correzione dei parametri lipidici è protratta nel tempo, il che necessita di una terapia cronico-continua. Valida alternativa a queste strategie terapeutiche è la possibilità di ricorrere all'utilizzo di nutraceutici.

AMPlus è un nutraceutico contenente Policosanolo, Lievito rosso e Berberina con Acido folico, Coenzima Q10 e Astaxantina. La Berberina in sinergia con il Policosanolo e il lievito rosso (riso fermentato con *Monuscus Purpureus*), non solo favorisce il controllo della colesterolemia, ma inibisce la sintesi della trigliceridemia. La formulazione di *AMPlus* è completata da un pool di sostanze antiossidanti (Coenzima Q10 e astaxantina), che aiutano a contrastare i processi ossidativi, e dall'acido folico che controlla l'omocisteinemia, riducendo il rischio cardiovascolare.

Nel nostro studio, sia nei dislipidemici non-diabetici che nei diabetici tipo 2 con dislipidemia abbiamo osservato una riduzione altamente significativa nel valore medio di colesterolemia Totale, LDL e non-HDL, trigliceridemia mentre l'HDL aumentava non significativamente⁽¹¹⁻¹³⁾. Anche la glicemia media si riduceva in modo significativo in entrambi i gruppi così come l'HbA1c nei diabetici. Mentre i valori pressori non furono influenzati dal nutraceutico, BMI e CV si ridussero significativamente nei due gruppi.

Conclusioni

L'AMPlus condiziona significativamente i parametri metabolici glico-lipidici del dislipidemico, diabetico e non, senza influenzare i valori pressori.

L'AMPlus si rivela un affidabile risorsa terapeutica, durevolmente efficace, nella dislipidemia, anche del diabetico.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Conti S, Farchi G, Capocaccia R, Masocco M, Minelli G, Scipione R, et al. La mortalità in Italia nell'anno 1997: Istituto Superiore di Sanità, 2001.
2. Giampaoli S, Calmieri L, Chiodini P et al. La carta italiana del rischio cardiovascolare globale. *It Heart J Suppl.* 5:177-185, 2004.
3. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Final Report. Circulation.* 106: 3143-3421, 2002.
4. Assmann G, Schulte H. Identification of individuals at high risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 110: S11-S21, 1994.
5. Aude YW, Mego P, Metha JL. Metabolic syndrome: dietary interventions. *Curr Opin Cardiol.* 19: 473-479, 2004.
6. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 337: a1344, 2008.
7. Poli A, Marangoni F, Paoletti R et al. Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 18: S1-S16, 2008.
8. Aderson KM, Wilson PWF, Garrison RJ et al. Longitudinal and secular trends in lipoprotein cholesterol measurements in a general population sample. The Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis.* 68: 59-66, 1987.
9. Grundy SM, Small LDL. Atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation.* 95: 1-4, 1997.
10. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 14 Suppl 2: S1-113, 2007.
11. Gi-Berthold I, Berthold IK. Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. *Am Heart J.* 143: 356-365, 2002.
12. Kong W et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med.* 10: 1344-1351, 2004
13. Brusq JM et al. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine. *J of Lipid Research.* 47:1281-8, 2006.