



Acta Toxicol Ther, Vol XVI, N° 4, Oct/Dic 1995

Efecto hipolipemiante del integrador dietético Poli-N-Acetil-Glucosamina y la dieta hipocalórica en los sujetos obesos.

SCIUTTO A.M. Y COLOMBO, P

Cátedra de Cirugía Gastroenterológica

Universidad de Pavía

Resumen

Se ha realizado el presente estudio para evaluar la pérdida de peso y el efecto hipolipemiante obtenido con el empleo de una nueva fibra dietética con base de Poli-N-Acetil-Glucosamina (mezcla de Poli-N-Acetil-Glucosamina, harina de guar, ácido ascórbico y otros oligoelementos) y restricciones calóricas en un programa dietético aplicado a noventa sujetos obesos. En un ensayo aleatorizado, controlado doble ciego frente a placebo, los sujetos han recibido tratamiento con una dieta hipocalórica más cuatro comprimidos/día de una fibra dietética con base de Poli-N-Acetil-Glucosamina o con una dieta hipocalórica más cuatro comprimidos/día de placebo durante cuatro semanas. El estudio ha puesto de manifiesto en ambos grupos una reducción estadísticamente significativa del peso corporal, del colesterol total y de las LDL, y de los triglicéridos, con un aumento del colesterol HDL, pero en el grupo tratado con dieta más Poli-N-Acetil-Glucosamina las reducciones eran significativamente mayores que en el grupo tratado con dieta más placebo. La reducción del peso corporal fue de 7,19 en el grupo tratado con Poli-N-Acetil-Glucosamina y de 3,36 en el grupo tratado con placebo. La reducción del sobrepeso fue del 10,4% en el grupo tratado con Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 3,8% en el grupo tratado con placebo. La reducción de la presión sistólica fue de 12,1 mmHg en el grupo tratado con Poli-N-Acetil-Glucosamina y de 2,8 mmHg en el grupo tratado con placebo, mientras que la reducción de la presión diastólica fue de 12,4 mmHg en el grupo tratado con Poli-N-Acetil-Glucosamina y de 3,8 mmHg en el grupo tratado con placebo. La reducción de la tasa de colesterol total fue del 25,3% en el grupo tratado con Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 11,1% en el grupo placebo. La reducción del colesterol LDL fue del 32,1% en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 13,6% en el grupo placebo. La reducción en los triglicéridos fue del 22,6% en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 10,1% en el grupo placebo. El aumento del colesterol en las HDL fue del 11,8% en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 4,6% en el grupo placebo.

Se registraron acontecimientos adversos en el 2,3% de los sujetos tratados con Poli-N-Acetil-Glucosamina (nauseas) y en el 6,8% de los sujetos del grupo placebo (nauseas o estreñimiento), sin ninguna diferencia significativa entre ambos grupos.

No se observaron cambios clínica o patológicamente significativos en la bioquímica sanguínea o en la hematología.

Los datos de nuestro estudio sugieren que la dieta más una fibra dietética con Poli-N-Acetil-Glucosamina es un tratamiento muy útil para el sobrepeso de los sujetos obesos y la pérdida de peso que se asocia con una reducción evidente de la hipertensión y de la hiperlipoproteinemia.

Palabras clave: Poli-N-Acetil-Glucosamina, obesidad, dieta hipocalórica, hipolipemiantes, dislipidemias.

1. Introducción

La capacidad de almacenar energía de los alimentos en forma de grasa sirve para la supervivencia cuando el suplemento de alimentos es escaso o esporádico. No obstante, la sociedad de los países industrializados no se suele caracterizar por un aporte de alimentos periódico o insuficiente, sino más bien constante y abundante.

Como consecuencia, la capacidad de almacenar la grasa tiene con frecuencia un valor negativo sobre la supervivencia, debido al consumo excesivo y a la obesidad resultante.

Varios artículos mencionan que la obesidad aumenta el riesgo de muerte prematura, enfermedades de las vías biliares, diabetes, aterosclerosis, hipertensión y cáncer.

Con frecuencia, nos encontramos muchas secuelas metabólicas en sujetos con sobrepeso: la obesidad tiene un profundo impacto sobre la diabetes mellitus y otros estados hiperlipidémicos, principalmente a través de su influencia sobre la secreción de insulina y la sensibilidad a esta hormona.

El ciclo metabólico de los ácidos grasos libres en plasma, el colesterol total corporal, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL) y los triglicéridos están aumentados en la obesidad y el grado de ésta se correlaciona con el nivel de la hipertrigliceridemia.

La reducción en la ingesta de azúcares y grasas con el mantenimiento del almidón y la fibra es lógica y adecuada, en vista de la tendencia de las personas obesas de aumentar de peso con las dietas ricas en grasas.

Aunque una dieta baja en calorías y baja en grasas puede reducir los niveles lipídicos en sangre, con frecuencia es necesario un fármaco hipolipemiante. Las resinas secuestrantes de los ácidos biliares (colestiramina, colestipol) son eficaces fármacos hipolipemiantes, pero su tolerabilidad suele ser mala.

La Poli-N-Acetil-Glucosamina, una quitina no acetilada o parcialmente desacetilada (un homopolímero lineal de la beta N-acetilglucosamina unida en (1-4)), habitual en el reino de los hongos, en los animales invertebrados y en la cutícula de los crustáceos, posee efectos hipolipemiantes similares a los de la colestiramina pero sin efectos tóxicos (1,2).

Este efecto antihipercolesterolemia y antihiperlipidémico (3, 6) se debe a la inhibición de la digestión de la grasa por la Poli-N-Acetil-Glucosamina (7, 8). El uso de Poli-N-

Acetil-Glucosamina está muy extendido en los productos farmacéuticos como un buen vehículo, debido a su excelente tolerabilidad. También se ha demostrado la actividad inmunoestimulante (9,11) y los efectos anticoagulantes y antiagregantes de los derivados sulfatados de Poli-N-Acetil-Glucosamina (12, 13). En todos los casos, el Poli-N-Acetil-Glucosaminaosano mostró una baja toxicidad y un bajo poder alergizante.

Recientemente, se ha sintetizado y patentado (PAT RM 95A 000 772) una nueva Poli-N-Acetil-Glucosamina dietética ¹ (una fibra policationica no digerible). Se demostró que este polímero se puede unir con sus grupos amino de carga positiva a los grupos carboxílico con carga negativa de los ácidos grasos o de los ácidos biliares mediante enlaces iónicos, de la grasa neutra como los triglicéridos, del colesterol o de los esteroides de la dieta, que se unen con enlaces hidrofóbicos. Después de su ingestión, se solubiliza en el medio ácido del estómago y después de cambia a una forma de gel que atrapa la grasa, disminuye la absorción intestinal de la grasa y provoca un alto nivel de excreción de la grasa en heces.

El objetivo del presente estudio era evaluar la pérdida de peso y los efectos hipolipemiantes que se obtienen con la nueva fibra dietética Poli-N-Acetil-Glucosamina y la restricción calórica en un programa de reducción de peso en los sujetos obesos.

2. Materiales y Métodos

Diseño

El ensayo se diseñó como un estudio aleatorizado controlado con placebo con grupos paralelos en doble ciego.

Ética

El estudio se realizó cumpliendo los criterios de las Declaraciones de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki (1964) y sus revisiones, así como las Normas sobre calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos para uso humano de la Comunidad Europea (91/507/CEE).

Se informó verbalmente y por escrito a los pacientes de sus derechos, del objetivo y de los posibles riesgos del estudio, y otorgaron su consentimiento por escrito.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético competente para Investigaciones en el Hombre.

Sujetos

Se incluyeron en el estudio 90 pacientes adultos (edad entre 25 y 70 años, media $46,7 \pm 13,2$ años) de ambos sexos (45 varones y 45 mujeres).

Los criterios de inclusión eran los siguientes: sujetos ambulatorios con una edad entre 20 y 70 años, obesidad leve (sobrepeso entre el 10 y el 25% sobre las Tablas de normalidad de peso y talla), hipertensión leve e hiperlipoproteinemia.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los componentes de los fármacos (principio activo o excipientes), pacientes que no garantizaran una adhesión total al protocolo del ensayo, enfermedades hepáticas o gastrointestinales graves, insuficiencia renal, enfermedad crónica grave, embarazo y administración concomitante de fármacos que pudieran interferir con los resultados del

¹ Somagril ® (Poli-N-Acetil-Glucosamina)

estudio. Si se habían tomado estos fármacos con anterioridad, deberían haberse interrumpido al menos 30 días antes de la nueva pauta de tratamiento.

Los pacientes se asignaron aleatoriamente (Tablas de números aleatorios) en dos grupos que contenían el mismo número de sujetos.

Los grupos se compararon según la composición por sexos, la edad media, el peso corporal, la talla, el porcentaje de sobrepeso, la presión sistólica y diastólica, y los niveles séricos de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, utilizando las pruebas de la chi cuadrado y de la t de Student.

Fármacos

En este estudio, utilizamos comprimidos de Poli-N-Acetil-Glucosamina (Somagril ®) y de placebo. El placebo contenía sólo los excipientes.

Los dos productos se entregaban semanalmente a los sujetos en comprimidos de aspecto idéntico; cada caja de 30 comprimidos se identificaba con un número de paciente progresivo asignado al azar.

Tratamientos

La dosis a administrar era de dos comprimidos dos veces al día con las comidas principales (comida y cena) durante cuatro semanas.

La dieta adelgazante consistía en una dieta hipocalórica de unas 1000-1100 kcal con un 34% de grasas, un 41% de hidratos de carbono y un 25% de proteínas.

Evaluación de la eficacia y tolerabilidad

En el momento de su ingreso, se determinó el peso ideal según la talla y ajustado por las distintas constituciones corporales, según el Boletín Estadístico de la Metropolitan Life Insurance Company de 1983, publicado en las Tablas Científicas Geigy en 1981-1984. También se determinó el porcentaje de sobrepeso, la presión sistólica y diastólica y la concentración sérica de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos.

Se evaluó el peso corporal, el porcentaje de sobrepeso, la presión sistólica y diastólica en los días 7, 14, 21 y 28. También se evaluó la incidencia de acontecimientos adversos, la calidad de vida, el cumplimiento de la dieta y farmacológico, así como el aspecto de las heces.

A los 7 y 28 días se evaluaron las concentraciones séricas de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos. En el tiempo 0 y al final de los tratamientos, se realizaron análisis de sangre y bioquímica sanguínea (hemoglobina, hematócrito, leucocitos, hematíes, glucosa, nitrógeno uréico, creatinina, bilirrubina, transaminasas ASAT y ALAT, Gamma-GT, sodio, potasio, calcio, magnesio, ferritina y hierro). El cumplimiento del tratamiento se evaluó según el número de comprimidos de ambas formulaciones que se devolvía cada semana. Se registraron los acontecimientos adversos durante el tratamiento, especificándose la severidad y el resultado.

Al final de estudio se expresó una valoración global de los efectos terapéuticos (excelentes, buenos y malos) y de la tolerabilidad (buena, bastante buena y mala). En cuanto a la tolerabilidad, consideramos un buen resultado cuando no se referían acontecimientos

adversos o alteraciones, un resultado bastante bueno cuando se referían acontecimientos adversos ligeros y transitorios y un mal resultado cuando se referían efectos más graves y persistentes.

Estadística

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico para ordenador Systat v5.2 (Systat Inc., Evanston, IL, EE.UU., 1992). El nivel de significación se situó en $p=0,05$ a dos colas.

La significación de las diferencias entre las medias se calculó usando pruebas estadísticas paramétricas. Se utilizó la prueba de la *t* de Student para las medias de las variables continuas y la prueba de la Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher para la comparación de frecuencias.

3. Resultados

El estudio demostró una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal, en el sobrepeso, la presión sistólica y la presión diastólica, además del colesterol total y en las LDL y de los triglicéridos, con un aumento del colesterol HDL en ambos grupos, pero en el grupo de dieta + Poli-N-Acetil-Glucosamina las variaciones fueron estadísticamente mayores que en el grupo dieta + placebo.

La reducción del peso corporal fue de 7,19 kg en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y de 3,36 kg en el grupo placebo. La reducción del sobrepeso fue del 10,4% en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 3,8% en el grupo placebo. La reducción de la presión sistólica fue de 12,1 mmHg en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y de 2,8 mmHg en el grupo placebo. La reducción de la presión diastólica fue de 12,4 mmHg en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y de 3,8 mmHg en el grupo placebo. La reducción del colesterol total fue del 25,3% en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 11,1% en el grupo placebo. La reducción del colesterol LDL fue del 32,1% en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 13,6% en el grupo placebo. La reducción de los triglicéridos fue del 22,6% en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 10,1% en el grupo placebo. El aumento del colesterol HDL fue del 11,8% en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 4,6% en el grupo placebo.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la valoración de la eficacia clínica en ambos grupos (Tabla 4).

Todos los pacientes tratados con Poli-N-Acetil-Glucosamina refirieron una mayor facilidad en la expulsión de las heces, que parecían blandas, grasas y fáciles de evacuar.

Se registraron acontecimientos adversos leves y transitorios en el 2,3% de los sujetos tratados con Poli-N-Acetil-Glucosamina (nauseas) y en el 6,8% de los sujetos del grupo placebo (nauseas o estreñimiento) sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 5).

No se observaron cambios clínica o patológicamente significativo en las valoraciones de la bioquímica sanguínea o la hematología (Tabla 3).

El cumplimiento de los sujetos fue bueno: un sujeto abandonó (2,2%) en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y otro (2,2%) en el grupo placebo.

4. Conclusiones

Los datos de nuestro estudio sugieren que la administración de la fibra dietética con Poli-N-Acetil-Glucosaminaosano durante un programa de adelgazamiento con restricción calórica en los sujetos obesos puede conseguir una depresión significativa de la digestión y absorción grasa en el lumen intestinal con un nivel mayor de grasa excretada en las heces. Este efecto permitió una reducción de peso mayor que el obtenido con una dieta hipocalórica sola y una actividad antihipertensiva y antihiperlipidémica más evidente. La reducción del colesterol total, del colesterol LDL y de los triglicéridos fue similar a los publicados para la colestiramina pero la tolerabilidad fue, sin duda, mejor. La fibra dietética Poli-N-Acetil-Glucosaminaosano puede emplearse con grandes ventajas en todos los casos en los cuales se requiera una rápida reducción de peso y un control paralelo de la hipertensión y la hiperlipidemia.