



Narval Pharma S.A.

SEGUIMIENTOS CLÍNICOS

*Acta Toxicol Ther, Vol XVI, N° 1996*

### **Efecto de un nuevo integrador dietético basado en Poli-N-Acetil-Glucosamina y de la dieta hipocalórica sobre la hiperlipidemia y el sobrepeso en los pacientes obesos.**

VENERONI G \*, VENORINI F \*\*, CONTOS S \*\*, TRIDIPODI S \*\*, DE BERNARDI M\*\*, GUARINO C \*\*\* Y MERLETTA M \*\*\*\*

\* Servicio de Inmunohematología, Hospital Fatebenefratelli, Milán

\*\* Cátedra de Toxicología, Instituto de Farmacología, Universidad de Pavia

\*\*\* Dirección de Sanidad Marítima, Roma Civitavecchia

\*\*\*\* División II, Ministerio de Sanidad. Dirección General Hospitalaria, Roma

#### **Resumen**

En un ensayo aleatorizado, controlado doble ciego frente a placebo se estudiaron la pérdida de peso y el efecto hipolipemiente obtenido con una restricción calórica y una nueva fibra dietética (una mezcla de Poli-N-Acetil-Glucosamina, harina de guar, ácido ascórbico y otros micronutrientes) en un programa de reducción de peso en 80 sujetos obesos adultos con hiperlipidemia. Los sujetos recibieron tratamiento con una dieta hipocalórica más 4 comprimidos/día de fibra dietética con Poli-N-Acetil-Glucosamina o dieta hipocalórica más 4 comprimidos/día de placebo durante 4 semanas. Al final del periodo del estudio, se observó una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal y el sobrepeso, los triglicéridos y el colesterol total y LDL, y un aumento en el colesterol HDL en ambos grupos, pero en el grupo tratado con Poli-N-Acetil-Glucosamina las diferencias fueron estadísticamente mayores que en el placebo.

La reducción del peso corporal fue de 7,9 kg en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y 3,4 kg en el grupo placebo, con una reducción del sobrepeso de 11,2% en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 4,2% en el grupo placebo. La reducción del colesterol total fue del 23,9% en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 10,4% en el grupo placebo. La reducción del colesterol LDL fue del 33,4% en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 9,3% en el grupo placebo. El aumento del colesterol HDL fue del 10,2% en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y del 3,5% en el grupo placebo.

Se registraron acontecimientos adversos en el 2,6% de los sujetos tratados con Poli-N-Acetil-Glucosamina (nauseas leves y transitorias) y en el 5,4% de los sujetos del grupo placebo (estreñimiento) sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

No se observaron cambios clínicos o patológicamente significativos en la bioquímica sanguínea o los datos hematológicos.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que la dieta con la administración de una fibra dietética con Poli-N-Acetil-Glucosamina parece ser un tratamiento útil (más activo que la dieta sola) para el sobrepeso y la hiperlipidemia en los sujetos obesos.

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

## **1. Introducción**

El colesterol, un componente esencial de las membranas celulares y un precursor de la síntesis de hormonas esteroideas, y los triglicéridos, una importante fuente de energía, se transportan en sangre en forma de lipoproteínas. Las lipoproteínas son partículas globulares de alto peso molecular que contienen un núcleo hidrofóbico, que supone la mayoría de la masa de las partículas y está formado por triglicéridos y colesterol (y colesterol éster) en distintas proporciones, rodeado por una cubierta polar de fosfolípidos, una pequeña cantidad de colesterol no esterificado y polipéptidos específicos denominados apoproteínas, que quedan expuestas en la superficie. Las apoproteínas se unen a enzimas específicas o a proteínas de transporte sobre las membranas celulares del tejido periférico diana, dirigiendo así las lipoproteínas a sus lugares de metabolismo.

Las lipoproteínas se caracterizan por una densidad variable, que aumenta, en general, a medida que se metabolizan y aumenta la relación entre el colesterol éster y los triglicéridos. Las lipoproteínas de densidad más baja y los quilomicrones, que transportan los triglicéridos derivados de la grasa de la dieta, y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que transportan los triglicéridos endógenos que se sintetizan en el hígado cuando la dieta contiene un exceso de hidratos de carbono, hasta el tejido periférico. Una vez allí, tanto los quilomicrones como las VLDL se van deplecionando progresivamente de triglicéridos (mediante la acción de una lipoproteína lipasa) y se intercambia la composición de apoproteínas, produciéndose unas partículas de una mayor densidad que se denominan partículas remanentes. Los remanentes de los quilomicrones se eliminan rápidamente del plasma por el hígado, donde son metabolizados liberando el colesterol libre. Los remanentes de las VLDL, que incluyen las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), se pueden eliminar en el hígado o convertirse en lipoproteínas de baja densidad, ricas en colesterol (LDL), que suministran el colesterol a distintas células parenquimatosas extrahepáticas, como las células de la corteza adrenal, los linfocitos y las células renales. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se sintetizan en el hígado e intestino delgado, y tienen un papel en el transporte del colesterol liberado desde el tejido periférico hacia el hígado. El colesterol no utilizado por el hígado se segrega en la bilis como ácidos biliares, un colesterol sin esterificar. La mayoría se reabsorbe en los intestinos y una pequeña proporción se excreta en las heces.

Las hiperlipoproteinemias son alteraciones del transporte lipídico como resultado de una síntesis acelerada o de un retraso en la degradación de las lipoproteínas que transportan el colesterol y los triglicéridos a través del plasma. En general, estas anomalías se detectan por una concentración elevada de triglicéridos y colesterol en el plasma en ayunas, una patología que se denomina hiperlipidemia.

Los niveles elevados de lipoproteínas tienen una gran importancia clínica, debido a que provocan dos alteraciones potencialmente mortales distintas: aterosclerosis y pancreatitis. La reducción de las lipoproteínas que transportan el colesterol, que se consigue mediante la dieta y los fármacos, reduce a su vez el riesgo de infarto de miocardio en los sujetos con hiperlipoproteinemias.

El primer abordaje para el tratamiento de todas las hiperlipoproteinemias es la dieta. Los sujetos que presentan sobrepeso deberían realizar una dieta de adelgazamiento y todos los sujetos con hiperlipoproteinemias pueden tratarse con una dieta que sea baja en colesterol y grasas animales saturadas y relativamente alta en aceites vegetales poliinsaturados, que reducen la concentración plasmática de las LDL. El segundo objetivo terapéutico es eliminar los factores agravantes y otros factores de riesgo, como la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la hipertensión, el tabaquismo y el alcoholismo, y se alentará la realización de un buen programa de ejercicio y forma física.

Será necesario utilizar fármacos hipolipemiantes cuando el tratamiento dietético no puede reducir suficientemente las concentraciones lipídicas y el sujeto presenta un riesgo de desarrollar una enfermedad sintomática, aunque su tolerabilidad es, con frecuencia, 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 el 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, la Poli-N-Acetil-Glucosamina 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 dietético (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 los efectos que se obtienen con una nueva fibra dietética que contiene Poli-N-Acetil-Glucosamina, harina de guar, ácido ascórbico y otros nutrientes <sup>1</sup> y la restricción calórica en un programa de reducción de peso en los sujetos obesos con hipertrigliceridemia.

## **2. Materiales y Métodos**

---

<sup>1</sup> Nofat (Poli-N-Acetil-Glucosamina)

### *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 80 pacientes adultos (edad entre 32 y 70 años, media  $52,4 \pm 16,7$  años) de ambos sexos (37 varones y 43 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) 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 estudio. Si se habían tomado estos fármacos con anterioridad, deberían haberse interrumpido al menos 30 días antes de la nueva pauta de tratamiento.

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.

Los pacientes se asignaron aleatoriamente (Tablas de números aleatorios) en dos grupos que contenían el mismo número de sujetos (ver la Tabla 1). 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 (Tabla 1).

### *Fármacos*

En este estudio, utilizamos comprimidos de Nofat 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. También se estableció un programa estándar de ejercicio y forma física.

#### *Evaluación de la eficacia y tolerabilidad*

Se evaluó el peso corporal y el porcentaje de sobrepeso en los días 7, 14, 21 y 28. También se evaluó el cumplimiento de la dieta y del programa de forma física y del tratamiento farmacológico, así como el aspecto de las heces.

A los 28 días se evaluaron las concentraciones séricas de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos. Al final de estudio se expresó una valoración global de los efectos terapéuticos (excelentes, buenos y malos). Consideramos un resultado excelente la reducción estadísticamente significativa en el sobrepeso que se asocia con una variación estadísticamente significativa (clínicamente favorable) en la hiperlipidemia; un buen resultado era la reducción estadísticamente significativa en el peso o en la hiperlipidemia, menos evidente, y un resultado malo, cuando las reducciones tuvieron una magnitud limitada y no eran estadísticamente significativos.

#### *Evaluación de la tolerabilidad*

A los 7, 14, 21 y 28 años se evaluó en los sujetos la incidencia de acontecimientos adversos y la calidad de vida. Se registraron los acontecimientos adversos producidos durante el tratamiento, especificándose la gravedad y resultado de los mismos. El cumplimiento del tratamiento se evaluó según el número de comprimidos de ambas formulaciones que se devolvía cada semana.

En el tiempo 0 y al final de los tratamientos, se realizaron análisis de sangre y bioquímica sanguínea (hemoglobina, hematocrito, leucocitos, hematíes, glucosa, nitrógeno uréico, creatinina, bilirrubina, transaminasas ASAT y ALAT, Gamma-GT, sodio, potasio, calcio, magnesio, ferritina y hierro).

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 cumplimiento de los sujetos fue muy bueno: los abandonos por esta causa fueron dos sujetos (5,0%) en el grupo tratado con la dieta más Poli-N-Acetil-Glucosamina y tres (7,5%) en el grupo placebo.

El estudio demostró una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal, en el sobrepeso, el 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 89,6 kg a 81,7 kg en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y de 88,4 kg a 85,0 kg en el grupo placebo. La reducción del sobrepeso fue de 18,8% a 7,6% en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y de 18,1% a 13,9% en el grupo placebo. El colesterol total se redujo de 317,4/dl a 241,5 mg/dl en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y de 304,5 mg/dl a 272,8 mg/dl en el grupo placebo. La reducción del colesterol LDL fue de 202,3 mg/dl a 134,7 mg/dl en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y de 197,2 mg/dl a 173,4 mg/dl en el grupo placebo. La reducción de los triglicéridos fue de 251,8 mg/dl a 192,6 mg/dl en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y de 238,6 mg/dl a 216,4 mg/dl en el grupo placebo. El aumento del colesterol HDL fue de 24,9 mg/dl a 27,4 mg/dl en el grupo Poli-N-Acetil-Glucosamina y de 25,7 a 26,6 mg/dl en el grupo placebo.

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

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

Se registraron acontecimientos adversos leves y transitorios en uno (2,6%) de los sujetos tratados con la fibra dietética con Poli-N-Acetil-Glucosamina (nauseas) y en dos (5,4%) de los sujetos del grupo placebo (nauseas o estreñimiento) sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

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

### **4. Conclusiones**

Los datos de nuestro estudio sugieren que la administración de la fibra dietética con Poli-N-Acetil-Glucosamina durante un programa de adelgazamiento con restricción calórica en los sujetos obesos puede conseguir una reducción del peso corporal y del sobrepeso mayor que la obtenida con una dieta hipocalórica sola y una actividad hipolipemiente más evidente con una disminución significativa de la digestión ya absorción de las grasas en el lumen intestinal, con un mayor nivel de expresión de las grasas en heces.

La actividad hipolipemiente fue similar a la publicada para la colestiramina, pero la tolerabilidad fue mejor.

Por lo tanto, la fibra dietética con Poli-N-Acetil-Glucosamina puede emplearse con grandes ventajas en todos los casos con obesidad moderada remitidos a programas de pérdida de peso, en los cuales puede permitir una reducción más rápida de peso y un eficiente control de la hiperlipidemia sin utilizar fármacos liporreguladores cuya tolerabilidad es, con frecuencia, mala.