

PROFILO LIPIDICO IN DONNE POST MENOPAUSA: EFFETTI DELLA CAIGUA

(Cyclantera pedata)

Gustavo F. Gonzales, Carmen Góñez, Arturo Villena

**Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad peruana Cayetano Heredia**

Questo studio ha meritato il premio

Organón in Climaterio e Menopausa, 1994



DESCRIZIONE GENERALE DELLA PIANTA

La **Caigua**, il cui nome botanico è *Cyclanthera pedata*, appartiene alla famiglia delle Cucurbitacee; tale famiglia è costituita da 100 generi ed oltre 750 specie. Esiste una notevole diversità genetica all'interno della famiglia, diversità che riguarda sia le caratteristiche vegetative sia riproduttive; il range d'adattamento ambientale, per le specie appartenenti, comprende regioni tropicali, subtropicali, deserti aridi e zone temperate, poche specie si sono adattate alle elevate altitudini (2000 m). Nello specifico, la *Cyclanthera pedata*, chiamata anche Korila, melone selvaggio, Caihua, Achoccha, e una pianta annuale, si adatta facilmente al freddo e alle elevate temperature ma è anche facilmente coltivata in zone tropicali e subtropicali. È solitamente coltivata nel sud e centro America.

Le foglie sono glabre e profumate; i frutti sono di colore verde chiaro con venature di un verde più scuro; i semi sono collegati ad un'unica placenta e sono circa 12. I semi sono generalmente rimossi ed i frutti sono mangiati crudi o cotti. Le specie appartenenti alla famiglia delle cucurbitacee sono note per essere fonte di metaboliti secondari.

INTRODUZIONE

L'iperlipidemia è riconosciuta come una delle cause principali di morte per malattia cardiaca coronarica ⁽¹⁾, e gli sforzi realizzati per ridurre l'ipercolesterolemia hanno prodotto una significativa riduzione di questa mortalità ⁽²⁾. La diminuzione nei livelli di colesterolo particolarmente nella frazione legata alla lipoproteina di bassa densità può prevenire la malattia cardiaca coronarica ⁽³⁻⁵⁾. Al contrario, un aumento nella concentrazione della frazione del colesterolo nella lipoproteina d'alta densità è in relazione inversa con la malattia cardiaca coronarica ⁽⁶⁻⁸⁾. Questi dati suggeriscono l'importanza delle misure del colesterolo-LDL e del colesterolo-HDL in siero, così come gli effetti benefici di qualsiasi terapia che riduca i livelli sierici del LDL-colesterolo e che aumenti i livelli sierici del HDL-colesterolo.

Esistono situazioni fisiologiche come la menopausa, dove ci sono cambi nel quadro lipidico come conseguenza della diminuzione nella produzione estrogenica delle ovaie ⁽⁹⁾. In queste circostanze, il colesterolo sierico totale s'incrementa come conseguenza di un aumento nella frazione LDL-colesterolo ed una riduzione della frazione HDL-colesterolo ⁽⁹⁾; questo cambio nel quadro lipidico è anche associato ad un maggior rischio di malattia cardiaca coronarica ⁽¹¹⁾. La prevalenza della malattia cardiaca coronarica è relativamente bassa fra le donne in pre-menopausa però s'incrementa significativamente durante la post-menopausa ⁽¹¹⁾.

La dieta è il metodo preferito per il trattamento dell'ipercolesterolemia ma in molti casi risulta insufficiente per ridurre i livelli del colesterolo a valori inferiori a 250 mg/dl ⁽¹⁰⁾, per il quale si utilizzano farmaci con proprietà riduttrici del colesterolo. Tra questi agenti si trovano i clofibrati ⁽¹²⁾, la colestaramina ⁽¹³⁾, l'acido nicotinic ⁽¹⁴⁾, il gemfibrozil ⁽¹⁵⁾, la simvastatina ⁽¹⁶⁾, ed il fosinopril, un inibitore dell'enzima convertitore d'angiotensina ⁽¹⁷⁾. Questi farmaci hanno gli inconvenienti d'avere effetti collaterali, e la maggioranza di essi incrementano i livelli di HDL-colesterolo, solamente in forma lieve o moderata, per questo si è tentato nei prodotti naturali, la ricerca d'altre sostanze con proprietà riduttrici del colesterolo-LDL ed elevatrici della frazione colesterolo-HDL ⁽¹⁸⁾.

Per secoli i peruviani hanno utilizzato molte piante per curare le malattie; tra le quali la caigua è stata utilizzata per la cura dell'ipercolesterolemia ⁽¹⁸⁾, ed è d'uso comune tra le persone che soffrono di questa patologia.

Recentemente si è svolto uno studio a doppio cieco utilizzando la caigua disidratata ed incapsulata e cercando di determinare il suo effetto sul profilo lipidico trovando che, la cura con la caigua disidratata diminuisce del 18,3 % il colesterolo sierico totale, del 23 % la frazione LDL-colesterolo e produce un aumento della frazione HDL-colesterolo del 42 % ⁽¹⁸⁾. Non si sa tuttavia se questo prodotto naturale ha alcun effetto ripristinante le dislipidemie causate dalla cessazione della funzione ovarica. Se fosse efficace il

trattamento sarebbe di gran rilevanza nella salute pubblica considerando la percentuale importante di donne che attualmente vivono nella post-menopausa e che pertanto si troverebbero in un rischio maggiore di malattia cardiovascolare per disturbi nel profilo lipidico.

Il presente studio è stato disegnato con due propositi, il primo per determinare il profilo lipidico in donne post-menopausa e compararlo con quello di donne che mestruano regolarmente, ed il secondo, per determinare l'effetto della cura con capsule di caigua disidratata sui livelli di colesterolo sierico totale, la frazione LDL-colesterolo, la frazione HDL-colesterolo, ed i livelli di trigliceridi in donne post-menopausa.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Lo studio consta di due parti, nella prima di esse si comparano due gruppi di donne: donne che mestruano regolarmente e donne post-menopausa. La seconda parte consiste nel trattamento di un gruppo di donne post-menopausa con dosi differenti di caigua disidratata incapsulata per un periodo di 12 settimane.

A proposito del presente lavoro si sono studiate 18 donne che mestruano regolarmente (range d'età di 28.08-52.33 anni) e 24 donne post-menopausa (range d'età da 45.33 a 64.25 anni). Quattro delle donne furono menopausiche per intervento chirurgico all'età di 32 a 36 anni.

Il tempo di post-menopausa delle donne studiate fu di 7.91 ± 1.09 (media \pm ES) anni con un range da 1 a 9 anni.

Tutte le donne si trovano in apparente buono stato di salute al momento dello studio, e furono studiate nel loro lavoro. Il 61 % delle donne che mestruano regolarmente, ed il 71 % delle donne post-menopausa sono operaie (P:NS).

Ad ogni donna le si registrò i seguenti dati: data di nascita, tempo di residenza nel luogo di studio, età all'ultima misurazione, antecedenti personali e familiari di diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertensione ed obesità. Non si osservarono differenze fra gruppi di pre e post-menopausa per gli antecedenti familiari di queste patologie (prova del $\chi^2 = q_i = X^2$), per cui i gruppi sono comparabili da questo punto di vista.

Ad ogni soggetto gli si registrò le seguenti misure antropometriche: statura al centimetro più vicino, il peso corporeo ai 50 grammi più vicini, il pannicolo adiposo del braccio sinistro al millimetro più vicino, il perimetro brachiale sinistro al millimetro più vicino. L'indice di Massa Corporea (IMC) fu calcolato come rapporto peso/statura².

La pressione sistolica e diastolica si misurarono in posizione seduta e dopo un riposo di 10 minuti.

Le donne che stanno mestruando regolarmente costituiscono il gruppo di controllo per comparare i valori basali dei lipidi sierici rispetto ai valori ottenuti nelle donne in post-menopausa. Le donne in post-menopausa furono distribuite aleatoriamente in quattro gruppi. Ogni gruppo ricevette le seguenti dosi di caigua disidratata incapsulata (Cycladin®, Laboratorios Farminindustria): il gruppo 1 ricevette 6 capsule di caigua, il gruppo 2 ricevette 4 capsule di caigua, il gruppo 3 ricevette 2 capsule di caigua, ed il gruppo 4 ricevette 4 capsule giornaliere di placebo per 12 settimane.

La caigua è stata disidratata con il sistema "freeze dry" ed il prodotto è micropolverizzato per ottenere una dimensione uniforme di granulo. Gli si aggiunge un conservante per evitare le crescite di funghi e batteri, e s'incapsula a misura di 100mg di polvere per capsula. 6 capsule corrispondono all'equivalente di una caigua allo stato naturale. Il prodotto è stato preparato dai Laboratorios Farminindustria, Lima, Perù, e riceve il nome commerciale di Cycladin®.

Durante il periodo di studio tutte le donne mantennero il loro regime alimentare abituale d'alimentazione. Ad ogni soggetto gli si prelevò un campione di sangue venoso dopo 12 ore di digiuno nelle settimane 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12 di trattamento.

Determinazioni biochimiche

Nei sieri ottenuti da ogni soggetto si determinarono i livelli di colesterolo totale, colesterolo-LDL, colesterolo-HDL e di trigliceridi. Le misure sieriche di trigliceridi, colesterolo e HDL-colesterolo si effettuarono con metodi enzimatici utilizzando kits commerciali Diagno Test (AB Chimica Laboratorios SA. Lima, Perù) ed i risultati si esprimono in mg/dl. La concentrazione di colesterolo nelle lipoproteine di bassa densità (LDL-colesterolo) fu calcolata utilizzando l'approssimazione di Friedewald ⁽¹⁹⁾; questo è:

$LDL = \text{Colesterolo totale} - (\text{HDL-colesterolo} + (\text{Trigliceridi}/5))$.

Il coefficiente di variazione interessato per il colesterolo totale sierico fu di 8.44%, 8.14% e 3.94% per valori bassi, medi ed alti di colesterolo.

Il coefficiente di variazione interessato per la frazione HDL-colesterolo fu di 5.48%, 10% e 8.44% per valori bassi, medi ed alti di HDL-colesterolo.

Il coefficiente di variazione interessato per la misurazione dei trigliceridi sierici è di 14%, 10%, 4.37% per valori bassi, medi ed alti di trigliceridi.

Si considera come valori d'alto rischio un colesterolo sierico ≥ 240 mg/dl, LDL-colesterolo ≥ 160 mg/dl, HDL-colesterolo < 40 mg/dl, e trigliceridi > 200 mg/dl (20).

Analisi statistiche

Quando si confrontano frequenze, i dati sono analizzati in base alla prova di chi quadrato. Quando si confrontano dati continui si analizza l'omogeneità di variazioni attraverso la prova di Bartlett. Nel caso in cui le variazioni non sono omogenee si analizzano i dati in base alla prova non parametrica di Wilcoxon. Quando le variazioni sono omogenee si realizza l'analisi in base alla prova t di Student quando si confrontano due medie, e con l'analisi di variazione di due vie quando si confrontano più di due gruppi.

I dati del colesterolo totale, LDL-colesterolo, HDL-colesterolo ed i trigliceridi si sono valutati tanto in forma assoluta quanto in forma percentuale, dove il cento per cento è il valore basale prima della cura con le capsule di caigua disidratata, ed i valori nelle settimane 1-12 sono percentuali riferite al cento per cento del basale. I valori in ogni momento della cura e per ogni dose è espresso come media ed i suoi intervalli di stima come i valori nelle percentuali 5 e 95.

La differenza assoluta nei livelli di colesterolo, LDL-colesterolo, HDL-colesterolo, e trigliceridi in funzione del tempo si è realizzata in base alla prova di Wilcoxon, ed alla prova binominale valutando il senso per la prova di un'appendice.

La differenza percentuale nei livelli di colesterolo, LDL-colesterolo, HDL-colesterolo e trigliceridi in ogni momento della cura si è calcolata in funzione della dose utilizzando analisi di variazione di una via (ANOVA).

Le prevalenze d'ipercolesterolemia, alto LDL-colesterolo, e basso HDL-colesterolo si è calcolato pre e post-cura con la caigua e si è analizzato la differenza tra loro in base alla prova del chi quadrato.

Si considera che una differenza è statisticamente significativa quando P è minore di 0.05.

RISULTATI

PROFILO LIPIDICO IN DONNE PRE E POST-MENOPAUSA

Nella tavola 1 si osserva la distribuzione delle donne in pre-menopausa e in post-menopausa d'accordo agli antecedenti personali e familiari d'ipertensione arteriosa (HTA), dislipidemie ed obesità. Secondo questi risultati non si osservano differenze negli antecedenti personali e familiari di HTA, ipercolesterolemia ed obesità nei gruppi di pre e post-menopausa.

Tavola 1. Prevalenza d'antecedenti personali e familiari d'ipertensione arteriosa, obesità e dislipidemia in donne che mestruano regolarmente (pre-menopausa), e in donne post-menopausa.

| Prevalenza | Pre-menopausa | | Post-menopausa | |
|------------------------------|---------------|------|----------------|------|
| | n/N | % | n/N | % |
| Antecedenti familiari | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - |
| 1. Ipercolesterolemia | 7/18 | 38.9 | 10/24 | 41.7 |
| 2. Ipertensione arteriosa | 12/18 | 66.7 | 13/24 | 54.2 |
| 3. Obesità | 3/18 | 16.7 | 3/24 | 12.5 |
| - | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - |
| Antecedenti personali | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - |
| 1. Ipercolesterolemia | 2/18 | 11.1 | 6/24 | 25.0 |
| 2. Ipertensione arteriosa | 5/18 | 27.7 | 9/24 | 37.5 |
| 3. Obesità | 3/18 | 16.7 | 3/24 | 12.5 |

P: NS tra percentuali in donne pre-menopausa e post-menopausa.

I livelli sierici di colesterolo totale, LDL-colesterolo e trigliceridi furono più alti nelle donne post-menopausa che in quelle che mestruano regolarmente, per contro i livelli di HDL-colesterolo furono più bassi nella post-menopausa (Tavola 2). La taglia fu significativamente minore in quelle in post-menopausa (1.51 ± 0.01 m e 1.54 ± 0.01 m; media \pm errore standard, in post-menopausiche e pre-menopausiche rispettivamente; $P < 0.05$), mentre il peso, l'Indice di Massa Corporea, il perimetro brachiale, il pannicolo adiposo del tricipite, il perimetro addominale ed il perimetro pelvico non mostrarono differenze; anche la pressione arteriosa diastolica e sistolica furono simili nel gruppo di donne pre e post-menopausa. (Dati non mostrati).

Tavola 2. Livelli sierici di colesterolo totale, LDL-colesterolo, HDL-colesterolo, e trigliceridi in donne che mestruano regolarmente ed in quelle post-menopausa.

| | Donne pre-menopausa | Donne post-menopausa |
|-------------------------|---------------------|-----------------------|
| - | - | - |
| Colesterolo (mg/dl) | 189.40 \pm 30.10 | 232.60 \pm 51.60 • |
| LDL-colesterolo (mg/dl) | 116.25 \pm 26.04 | 160.28 \pm 48.02 • |
| HDL-colesterolo (mg/dl) | 47.18 \pm 12.55 | 39.02 \pm 10.35 •• |
| Trigliceridi (mg/dl) | 129.58 \pm 51.32 | 166.47 \pm 55.09 •• |

I dati sono medie \pm scostamento standard.

• $P < 0.01$; •• $P < 0.02$ rispetto ai valori nelle donne pre-menopausa (ANOVA)

Undici delle 24 donne in post-menopausa (45.8%) presenteranno ipercolesterolemia (>240 mg/dl) in comparazione all'11.1% del gruppo di controllo. Inoltre il 54.4% ed il 52% delle donne in post-menopausa presentarono LDL-colesterolo elevato (>160 mg/dl) e HDL-colesterolo diminuito (<40 mg/dl) (Tavola 3), valori significativamente maggiori che quelli osservati nel gruppo di controllo.

Tavola 3.- Prevalenza di dislipidemia in donne in pre e post-menopausa.

| Dislipidemie | Pre-menopausa | | Post-menopausa | |
|-------------------------------|---------------|------|----------------|--------|
| | n/N | % | n/N | % |
| - | - | - | - | - |
| Ipercolesterolemia (>240) | 2/18 | 11.1 | 11/24 | 45.8 • |
| Colesterolo di(200-240) | 3/18 | 16.7 | 6/24 | 25.0 |
| LDL-colesterolo (>160) | 2/18 | 11.1 | 13/24 | 54.2 • |
| HDL-colesterolo (<40) | 5/18 | 27.7 | 14/24 | 58.3 • |
| Trigliceridi (>200) | 2/18 | 11.1 | 7/24 | 29.2 |

• $p < 0.01$ per differenza di proporzioni.

L'analisi in ragione delle probabilità (odds ratio) dimostra che la post-menopausa incrementa 5 volte il rischio d'ipercolesterolemia (OR = 5.0; $P < 0.01$).

Non si osservò correlazione lineare tra l'età cronologica ed i livelli di colesterolo sierico tanto nel gruppo di post-menopausiche ($r = 0.239$; colesterolo sierico = $103.44 + 2.29$ (età), come in quello di pre-menopausiche (0.347 ; colesterolo sierico = $112.02 + 1.65$ (età)).

EFFETTO DELLA CAIGUA DISIDRATATA NEL PROFILO LIPIDICO

Colesterolo sierico

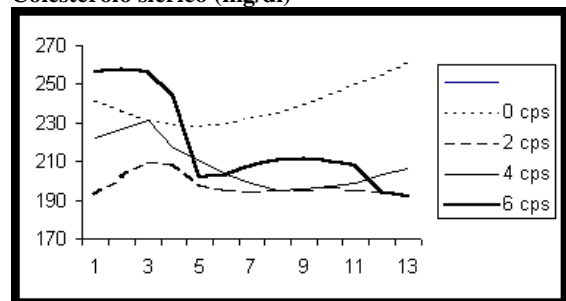
I dati delle medie delle variazioni del colesterolo sierico durante le 12 settimane di trattamento e con le differenti dosi si trovano nelle figure 1 (valori assoluti) e 2 (valori percentuali).

Il colesterolo sierico diminuisce significativamente dopo 12 settimane di trattamento con 6 capsule di caigua (Prova binoviale di 1 estremità; $P = 0.03$; prova di Wilcoxon; $P = 0.0251$).

Non s'incontrano cambi nei livelli di colesterolo sierico nelle donne in post-menopausa trattate con 4 e 2 capsule di caigua e con placebo.

Quando si analizzano le variazioni percentuali utilizzando analisi di varianza si trova che il colesterolo totale è significativamente minore nella settimana 12 di trattamento con 6 capsule di caigua disidratata che senza il trattamento (placebo) (Figura 2). La diminuzione alla 12^a settimana di trattamento è del 22 %.

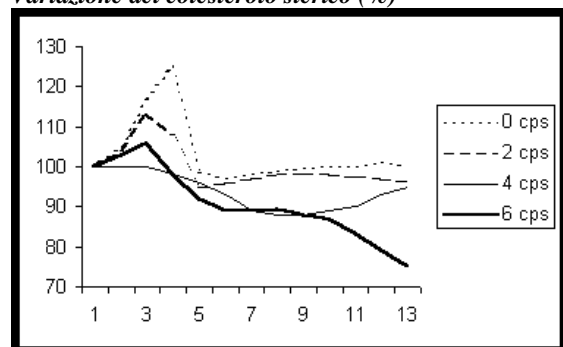
Colesterolo sierico (mg/dl)



Settimane di trattamento (1 = a valori iniziali)

Figura 1.- Livelli sierici di colesterolo totale in donne in post-menopausa trattate con la caigua disidratata (Cycladin®). ($P = 0.0251$, prova di Wilcoxon) alla 12^a settimana di trattamento con 6 capsule di caigua rispetto al valore prima del trattamento.

Variazione del colesterolo sierico (%)



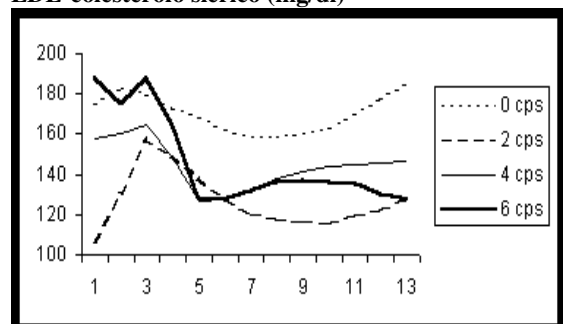
Settimane di trattamento (1 = a valori iniziali)

Figura 2.- Cambi in percentuale nei livelli sierici del colesterolo totale in donne post-menopausa trattate con la caigua disidratata (Cycladin®). $P=0.024$ alla 12^a settimana di trattamento con 6 capsule di caigua in rapporto al valore del gruppo placebo ($P=3.89$, Analisi di varianza di una via).

LDL-colesterolo

I livelli di LDL-colesterolo nelle donne trattate con 6 capsule di caigua disidratata diminuiscono significativamente nelle settimane 4, 8 e 12 di trattamento (prova di Wilcoxon ad una estremità) (Figura 3). La diminuzione alla 12^a settimana è del 33 % (Figura 4). Con il trattamento con 4 e 2 capsule di caigua o con il placebo non si osservano variazioni nei livelli di LDL-colesterolo (Figura 3).

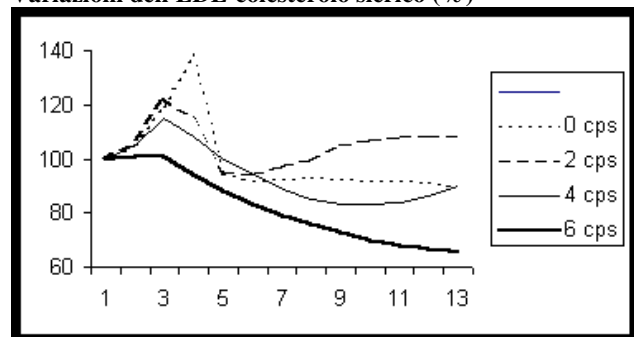
LDL-colesterolo sierico (mg/dl)



Settimane di trattamento (1 = ad inizio trattamento)

Figura 3.- Livelli sierici di LDL-colesterolo in donne in post-menopausa trattate con la caigua disidratata (Cycladin®). $P<0.05$ (prova di Wilcoxon) alla 4^a, 8^a e 12^a settimana di trattamento con 6 capsule di caigua rispetto al valore prima del trattamento. $P:NS$ quando si comparano gli effetti del trattamento con 4, 2 capsule di caigua al placebo rispetto ai loro valori basici prima del trattamento.

Variazioni dell'LDL-colesterolo sierico (%)



Settimane di trattamento (1 = a valori iniziali)

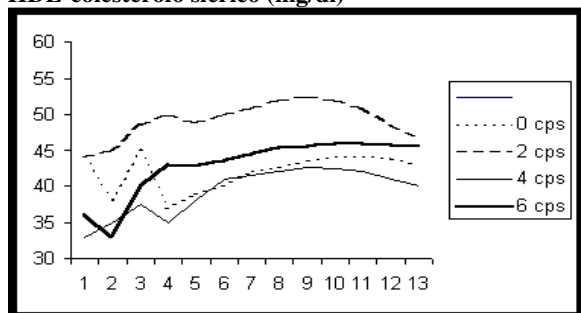
Figura 4.- Variazioni in percentuale nei livelli sierici di LDL-colesterolo nelle donne in post-menopausa trattate con la caigua disidratata (Cycladin®). $P<0.05$ alla 8a e 12a settimana di trattamento con 6 capsule di caigua in relazione al valore del gruppo placebo (Analisi di varianza di una via). $P:NS$ quando si comparano i valori ottenuti con 4 e 2 capsule di fronte al placebo.

HDL-colesterolo

Con il trattamento con 6 capsule di caigua disidratata si osserva un aumento significativo dei livelli di HDL-colesterolo alla 3^a settimana di trattamento, mantenendosi in detti valori alla 4^a, 8^a e 12^a settimana. Con le altre dosi di trattamento non si osservano variazioni nei livelli di HDL-colesterolo (Figura 5).

L'aumento dell'HDL-colesterolo al termine delle 12 settimane di trattamento con 6 capsule di caigua è dell'ordine del 33 %.

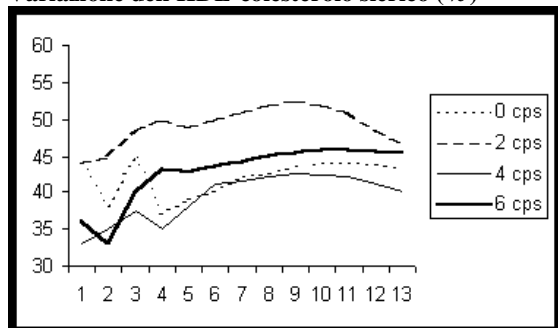
HDL-colesterolo sierico (mg/dl)



Settimane di trattamento (1 = ad inizio trattamento)

Figura 5.- Livelli sierici dell'HDL-colesterolo in donne in post-menopausa trattate con la caigua disidratata (Cycladin®). $P<0.05$ alla 3a, 4a, 8a e 12a settimana rispetto al valore basale prima del trattamento. Non si osservarono differenze statistiche con gli altri trattamenti.

Variazione dell'HDL-colesterolo sierico (%)



Settimane di trattamento (1 = ad inizio trattamento)

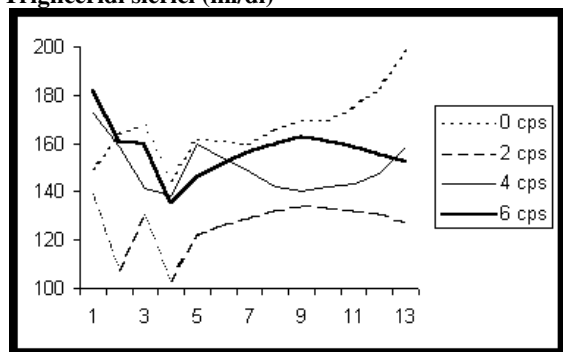
Figura 6.- Cambi in percentuale nei livelli di HDL-colesterolo in donne post-menopausa trattate con la caigua disidratata (Cycladin®). $P<0.05$ alla 3^a, 4^a, 8^a e 12^a settimana di trattamento con 6 capsule di caigua in relazione al valore del gruppo placebo. (Analisi di varianza d'una via). $P:NS$ tra i valori basali (100 %) ed alla 12^a settimana di trattamento con placebo, 2 capsule o 4 capsule di caigua, $P<0.02$ tra il valore a tempo 0 ed alla 3^a, 4^a, 8^a e 12^a settimana di trattamento con 6 capsule di caigua.

TRIGLICERIDI

I trigliceridi sierici diminuiscono significativamente a partire dalla terza settimana di trattamento quando si utilizzano 6 capsule al giorno di caigua disidratata (Figura 7).

La diminuzione dei trigliceridi sierici rispetto al basale è del 18% alla 12^a settimana di trattamento con 6 capsule di caigua, senza significato statistico (Figura 8).

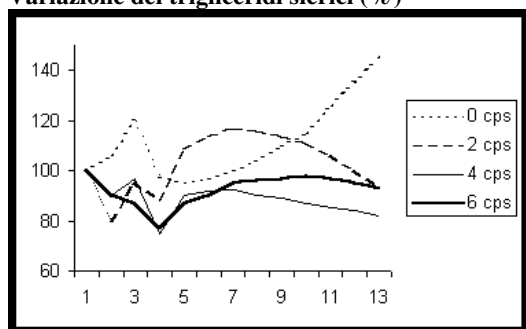
Trigliceridi sierici (ml/dl)



Settimane di trattamento (1 = ad inizio trattamento)

Figura 7.- Livelli sierici di trigliceridi in donne in post-menopausa trattate con la caigua disidratata (Cycladin®). $P < 0.05$ (una estensione) all 3a, 4a, 8a e 12a settimana rispetto al valore basale prima del trattamento con 6 capsule di caigua. Non si osservano differenze statistiche con gli altri trattamenti.

Variazione dei trigliceridi sierici (%)



Settimane di trattamento (1 = ad inizio trattamento)

Figura 8.- Variazione in percentuale nei livelli sierici dei trigliceridi in donne in post-menopausa trattate con la caigua disidratata (Cycladin®). $P < 0.05$ alla 12ª settimana di trattamento con 6 capsule di caigua in rapporto al valore del gruppo placebo (Analisi di variazione di una via). $P: NS$ quando si comparano i valori ottenuti con 6, 4 e 2 capsule di fronte al valore basale (100 %).

Effetto della caigua disidratata sulle dislipidemie Ipercolesterolemia (colesterolo sierico > 240 mg/dl)

Il trattamento con 6 capsule di caigua disidratata ridusse l'ipercolesterolemia dal 75% all'inizio del trattamento al 12,5% all 12ª settimana di trattamento ($P < 0.02$). Tre casi d'ipercolesterolemia trattati con 4 capsule di caigua ridussero i loro livelli di colesterolo sierico al disotto dei 240 mg/dl al termine delle 12 settimane di trattamento ($P < 0.05$, t di Student di 1 via). Il trattamento della ipercolesterolemia con 2 capsule di caigua o con placebo non ebbe nessun effetto al termine delle 12 settimane di trattamento (Figura 9).

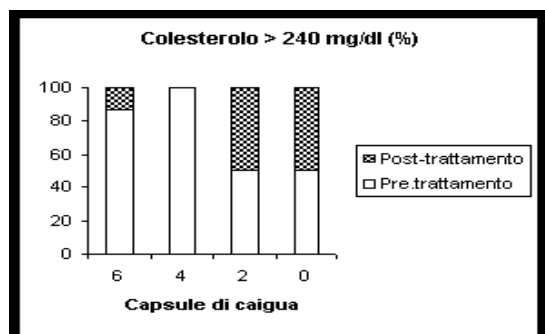


Figura 9.- Effetto del trattamento con la caigua disidratata incapsulata (Cycladin®) nella ipercoleste-roleemia (colesterolo sierico > 240 mg/dl) in donne in post-menopausa.

LDL-colesterolo elevato (> 160 mg/dl).

Il trattamento con 6 capsule di caigua disidratata ridusse l'iper LDL-colesterolemia dal 75 % all'inizio del trattamento al 12,5 % alla 12^a settimana di trattamento ($P < 0.02$). Di cinque casi (56%) d'iper LDL-colesterolemia trattati con 4 capsule di caigua, 2 di essi ridussero i loro livelli di LDL-colesterolo sierico al disotto di 160 mg/dl al termine delle 12 settimane di trattamento ($P: NS$, t di Student di 1 via). Il trattamento della iper LDL-colesterolemia con 2 capsule di caigua o con placebo non ebbe nessun effetto al termine delle 12 settimane di trattamento (Figura 10).

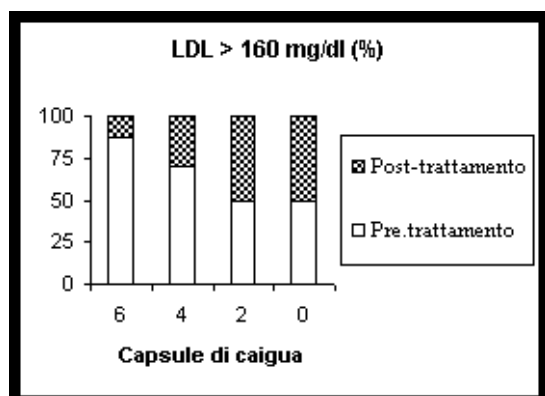


Figura 10.- Effetto del trattamento con la caigua disidratata incapsulata (Cycladin®) nella iper LDL-colesterolemia (LDL-colesterolo > 160 mg/dl) in donne in post-menopausa.

HDL-colesterolo diminuito (< 40 mg/dl).

Il trattamento con 6 capsule di caigua disidratata ridusse la ipo HDL-colesterolemia dall'87 % all'inizio del trattamento al 25 % alla 12^a settimana di trattamento ($P < 0.01$). Il trattamento della ipo HDL-colesterolemia con 4 e 2 capsule di caigua o con placebo non ebbe nessun effetto al termine delle 12 settimane di trattamento (Figura 11).

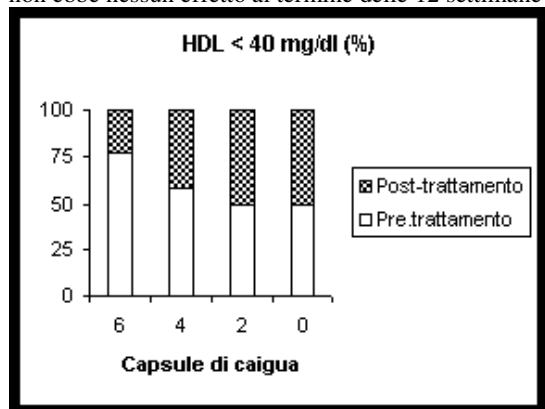


Figura 11.- Effetto del trattamento con la caigua disidratata incapsulata (Cycladin®) nella ipo HDL-colesterolemia (HDL-colesterolo < 40 mg/dl) in donne in post-menopausa.

Ipertrigliceridemia (Trigliceridi sierici > 200 mg/dl).

Il trattamento dell'ipertrigliceridemia con 6 capsule di caigua disidratata ridusse questa anormalità dal 38 % alla 0 % ($P<0.05$, 1 estremità); anche il trattamento di questa dislipidemia con 4 capsule di caigua diminuì l'alterazione osservata nel 33 % dei casi studiati prima del trattamento allo 0 % alla 12^a settimana di trattamento ($P<0.05$, 1 estremità). Non si trovò effetto del trattamento con 2 capsule di caigua o con placebo, sulla ipertrigliceridemia (Figura 12).

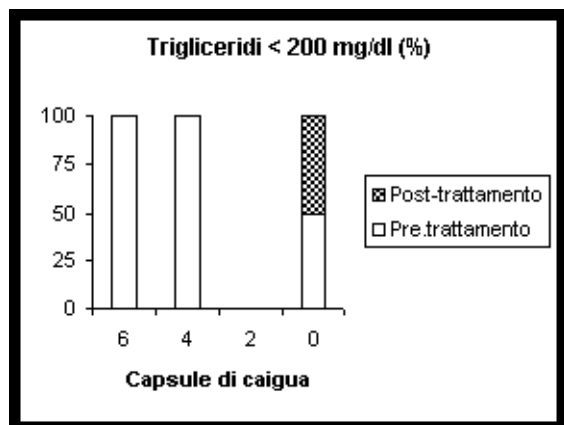


Figura 12.- Effetto del trattamento con la caigua disidratata incapsulata (Cycladin®) nella ipertrigliceridemia (Trigliceridi > 200 mg/dl) nelle donne in post-menopausa.

DISCUSSIONE

Il presente studio è stato disegnato con due finalità: conoscere, primo, i cambi nel profilo lipidico prodotti dalla menopausa, e, secondo, l'effetto del trattamento con capsule di caigua disidratata sul profilo lipidico e sulle dislipidemie nelle donne in post-menopausa.

I nostri risultati dimostrano che il colesterolo totale, il LDL-colesterolo ed i trigliceridi s'incrementano nella post-menopausa mentre la frazione HDL-colesterolo diminuisce significativamente. Questo corrobora le scoperte realizzate in paesi sviluppati ^(9, 10). I cambi nel profilo lipidico sembrano essere un effetto diretto della cessazione ovarica visto che non si sono osservati nel nostro studio cambi del colesterolo sierico come un effetto proprio dell'età; in altre parole la cessazione della funzione ovarica che si manifesta per una diminuzione drammatica nella secrezione d'estradiolo sarebbe da sola la causa dei cambi nei livelli di colesterolo, LDL-colesterolo, HDL-colesterolo e trigliceridi. La scoperta che il trattamento con estrogeni ripristina questi cambi conferma la nostra supposizione ^(11, 21, 22). Il trattamento con estrogeni favorisce l'elevazione nell'HDL, particolarmente la subelase HDL, (25). Questo è dovuto tanto ad un maggior tasso di produzione delle apolipoproteine associate all'HDL, particolarmente la apoAI ed ad una soppressione dell'attività della lipasi epatica che causerebbe una riduzione della depurazione dell'HDL.

Il presente studio dimostra anche che la taglia è minore nelle donne in post-menopausa che in quelle che mestruano regolarmente; questa situazione è dovuta in parte alla diminuzione della taglia con l'età ed in parte alla cessazione della funzione ovarica dove la deficienza estrogenica produce un'osteoporosi vertebrale ⁽²³⁾.

Nelle donne il rischio di malattia coronarica e di mortalità aumenta dopo la menopausa ^(2, 26) a conseguenza dei cambi nel profilo lipidico così com'è stato dimostrato nel presente studio, per cui si rende necessario il trattamento di detta dislipidemia in questa popolazione a rischio, che come abbiamo visto nel nostro studio aumenta la prevalenza d'ipercolesterolemia del 11% osservata prima della menopausa a 46% osservata dopo la menopausa, incrementandosi con essa il rischio relativo di cinque volte.

Il trattamento delle dislipidemie si converte quindi in una strategia indispensabile per le donne dopo la menopausa, poiché da essa va a dipendere il prolungare la loro aspettativa di vita. D'accordo con gli esperti,

il trattamento deve iniziare con interventi non farmacologici, basato particolarmente nella dieta ⁽²⁰⁾; tuttavia in molti casi la dieta sola, risulta insufficiente per ridurre i livelli di colesterolo sierico a valori al di sotto dei 200 mg/dl ⁽²⁾, per cui si contempla la necessità di un trattamento farmacologico concomitante.

Si sono descritte una serie di ipolipomianti con caratteristiche differenti tra loro ⁽²⁰⁾; le resine d'interscambio ionico (sequestratrici d'acidi biliari) riducono i livelli di colesterolo totale nell'ordine del 10-25%, quelli del LDL (15-30%) e quelli dell'HDL (3-5%). Le niacine diminuiscono in 15 % il colesterolo totale, l'LDL in 10-25% ed aumenta l'HDL in 15-35%; i fibrati (etofibrato e gemfibrozil) che riducono i livelli del colesterolo totale in 8-18%, aumentano HDL in 25% e diminuiscono i trigliceridi dal 35 al 50%. Gli inibitori della HMG CoA riduttasi hanno un importante effetto riduttore del colesterolo totale (16-25%) e dell'LDL (20-40%) con discreto aumento di HDL (2-12%) e riduzione dei trigliceridi (10-20%).

La niacina è l'agente che aumenta in maggior proporzione la frazione HDL-colesterolo, ed è l'unico agente che si è dimostrato ridurre la mortalità per malattia coronarica ⁽¹⁴⁾; tuttavia i suoi effetti collaterali come la miopatia può rendere difficoltoso accettare il suo uso.

Recentemente si è dimostrato che la somministrazione orale della caigua disidratata incapsulata riduce significativamente i livelli di colesterolo sierico, la frazione LDL-colesterolo, ed i trigliceridi, così come aumenta la frazione HDL, proponendosi come un'importante alternativa per il trattamento delle dislipidemie, tanto per il suo facile ottenimento quanto per il suo minor costo ⁽⁸⁾. In questo studio si è dimostrato che la caigua somministrata in forma disidratata è anche efficace nella post-menopausa.

Si sono studiate differenti dosi cercando di trovare l'ideale per ripristinare i cambi lipidici durante la post-menopausa. Il trattamento di donne in post-menopausa durante 12 settimane con caigua disidratata incapsulata produce un effetto benefico solo con la dose di 6 capsule che equivale ad una caigua naturale al giorno; questo evidentemente costituisce una scoperta di grande importanza poiché si potrebbe incorporare l'uso della caigua dentro alla gamma di trattamenti farmacologici utilizzati per ridurre l'ipercolesterolemia, e con il vantaggio di trattarsi di un prodotto naturale accessibile alla maggioranza della popolazione.

L'effetto riduttore del colesterolo totale del 22% e dell'LDL-colesterolo del 33% e l'elevazione dell'HDL-colesterolo del 33 % quando si utilizza una dose (6 capsule) equivalente al consumo di una caigua naturale, è superiore a quello d'altri farmaci ipolipomianti. Come si è detto precedentemente la niacina, un farmaco che ha come sua più importante proprietà quella che elevare significativamente la frazione HDL-colesterolo è quella che ha un'efficacia dimostrata a ridurre il tasso di mortalità per malattia cardiaca coronarica, ed il fatto che la caigua abbia un significativo effetto, tanto a livello dell'LDL-colesterolo che dell'HDL-colesterolo, fa di questo prodotto un'eccellente alternativa per il trattamento delle dislipidemie nella post-menopausa.

È importante tenere conto che la differenza nella cifra percentuale dell'effetto della caigua sul colesterolo totale (-22%) rispetto all'osservato per LDL-colesterolo (-33%), e per l'HDL-colesterolo (+33%), si deve al fatto che l'LDL-colesterolo come l'HDL-colesterolo sono frazioni del colesterolo totale, per cui l'incremento di HDL-colesterolo contribuisce ad aumentare il colesterolo totale e la riduzione della frazione LDL-colesterolo contribuisce a ridurre il colesterolo per cui il valore del colesterolo in qualunque momento del trattamento sarà la somma algebrica dell'effetto stimolante della caigua sull'HDL e l'effetto riduttore sull'LDL. È perciò importante tenere conto per valutare l'effetto di un trattamento, di non prestare attenzione ai livelli del colesterolo totale ma alle sue frazioni, l'LDL-colesterolo e l'HDL-colesterolo.

In conclusione il presente lavoro ha dimostrato che per popolazioni come la nostra la menopausa produce cambi significativi nel profilo lipidico, i quali possono essere adeguatamente trattati con una dose di 6 capsule di caigua disidratata equivalente ed una caigua naturale al di che va a produrre dopo 12 settimane una riduzione del 22 % del colesterolo totale del 33% dell'LDL-colesterolo ed un'elevazione del 33% dell'HDL-colesterolo; così come una diminuzione della prevalenza dell'ipercolesterolemia, iper-LDL-colesterolemia ed ipo-HDL-colesterolemia.

RINGRAZIAMENTI

Lo studio è stato finanziato dai Laboratori Farindustria.

Ringraziamento speciale all'Ing. David Chlimper dei Laboratori Farindustria per aver fornito il prodotto (Cycladin®) per la realizzazione dello studio.

Gli autori ringraziano il personale dei laboratori Farindustria per l'appoggio offerto per l'esecuzione dello studio.

Si ringrazia la Biologa Mary Takara e la Tecn. Angela Sanchez per il loro contributo nella presa dei campioni ed analisi biochimiche.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

- 1.- Thompson, G.R. (1989) Current management of hyperlipidaemia. *British Journal of Hospital Medicine*, 42, 268-274.
- 2.- Thompson, G.R. (1993) Treatment of hyperlipidaemia. *Clinical Endocrinology*, 38: 337-342.
- 3.- La Rosa JC. (1993) Cholesterol lowering, low cholesterol, and mortality. *Am. J. Cardiol.* 72: 776-786.
- 4.- Holme I. (1993) Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasma cholesterol reduction in randomised trials: use of meta-analysis. *Br. Heart J.* 69 (suppl) S42-S47.
- 5.- Davies MJ., Krikler DM., Katz D. (1991) Atherosclerosis: inhibition or regression as therapeutic possibilities. *Br. Heart J.* 65: 302-310.
- 6.- Pekkanen J., Linn S., Heiss G., Suchidran CM., Leon A., Rifkin BM., Tyroler HA. (1990) Ten year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 322: 1700-1707.
- 7.- Wong ND., Wilson PWF., Kannel WB. (1991) Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 687-693.
- 8.- Solymoss BC., Marcil M., Wesolowska E., Gilfix BM., Lesperance J., Campeau L. (1993) Relation of coronary artery disease in women < 60 years of age to the combined elevation of serum lipoprotein (a) and total cholesterol to high-density cholesterol ratio. *Am. J. Cardiol.* 72: 1215-1219.
- 9.- Bonithon-Kopp C., Scarabin P., Darne B., Malmejac A., Guize L. (1990) Menopause-related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol*; 19: 42-48.
- 10.- Vermeulen A. (1990) Plasma lipid and lipoprotein levels in obese post-menopausal women: effects of a short term low-protein diet and exercise. *Maturitas*; 12: 121-126.
- 11.- Sitruk-Ware R., de Palacios I (1989) Oestrogen replacement therapy and cardiovascular disease in post-menopausal women. A review. *Maturitas* 11: 259-274.
- 12.- Committee of Principal Investigators (1980) WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol. *Lancet* II: 379-385.
- 13.- Lipid Research Clinics Program (1984) The Lipid Research Clinics Program: The lipid Research Clinics primary prevention trial results I and II. *JAMA* 251: 351-374.
- 14.- Canner PL., Berge KG., Wenger NK. et al (1986) Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long term benefit with niacin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 8: 1245-1255.
- 15.- Friek MH., Elo O., Haapa K., et al (1987) Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.* 317: 1237-1245.
- 16.- Molgaard J., von Schenk H., Olsson AG (1988) Effects of simvastatin on plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein concentrations in hypercholesterolemia. *Eur. Heart J* 9: 541-555.
- 17.- Scglucter W., Keilani T., Battle DC (1993) Metabolic effects of converting enzyme inhibitors: Focus on the reduction of cholesterol and lipoprotein (a) by fosinopril. *Am. J. Cardiol.* 72: 3711-4411.
- 18.- Gonzales GF., Chlimper D., Góñez C., Takara M. (1994) Estudios de los efectos de la caigua deshidratada (Cycladin) sobre el perfil lipídico de adultos de mediana edad de Lima. Diagnóstico (enviado a publicación e impreso por Laboratorios Farindustria ?Lima).pp 1-8
- 19.- Friedewald WT., Levy RI., Fredrickson DS (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 18: 499-502.
- 20.- ILIB (comité Peruano) (1994) Recomendaciones de ILIB para el diagnóstico de las dislipidemias en Latinoamérica. *Lipid Digest* 1: 1-20.
- 21.- Gambrell RD (1994) Management of hormone replacement therapy side effects. *Menopause* 1: 67-72.
- 22.- Gambrell RD., Terán A-Z (1991) Changes in lipids and lipoproteins with long-term estrogen deficiency and hormone replacement therapy. *Am. J. Obst. Gynecol* 165: 307.
- 23.- Hall V., Petitti DB., Ettinger B., Quesenberry C (1994) Does estrogen replacement therapy prevent height loss? *Menopause* 1: 3-9.
- 24.- Gharavi AG., Diamond JA., Smith DA., Phillips RA (1994) Niacin-induced myopathy. *Am J Cardiol.* 74: 841-842.
- 25.- Krauss RM (1994) Effects of hormone replacement therapy on plasma lipids and lipoproteins. *Menopausal medicine.* 2: 9-12.
- 26.- Grodstein P., Stampfer MJ (1994) Estrogen replacement therapy and cardiovascular disease. *Menopausal Medicine* 2: 1-4.