

# FARMACI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2018 • Volume 17 • N. 3 (Estratto)

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

**L'associazione di vitexina  
(*Crataegus oxyacantha medicus*),  
vitamina K<sub>2</sub> (menachinone-7)  
e vitamina D<sub>3</sub> (PLAK2<sup>®</sup>) favorisce il  
miglioramento della *claudicatio intermittens*  
nei pazienti con arteriopatia ostruttiva  
periferica agli arti inferiori**

---

**The association of vitexin  
(*Crataegus oxyacantha medicus*),  
vitamin K<sub>2</sub> (menachinone-7)  
and vitamin D<sub>3</sub> (PLAK2<sup>®</sup>) promotes the  
improvement of *claudicatio intermittens*  
in patients with peripheral obstructive  
arterial disease in the lower limbs**

---

G. Rosi\*, E. Diaco\*\*\*, S. Bacci\*\*, V. D'Alessandro\*, A. Bigi\*

\*Centro Medico AngioVascolare Europeo - Perugia - Terni;

\*\*Dipartimento di Economia e Statistica, Università di Perugia

\*\*\*Sant'Anna Hospital - Catanzaro

Comitato Scientifico Editoriale:

ALLEGRA C.	BIANCHI PORRO G.	CONCIA E.	ESPOSITO S.	OLIVIERI D.	TODESCO S.
ALTAMURA C.	CACCIAPUOTI F.	CRINÒ L.	FERRARA P.	PUDDU P.	VAIRA D.
AMBROSIONI E.	CAMANNI F.	DAL PALÙ C.	LUISETTI M.	SCAGLIONE F.	VISCOLI C.
BASSETTI M.	CARRATÙ L.	DE GRANDIS D.	MALERBA M.	SIRTORI C.	
BELLIA V.	CARRUS P.	DI BIAGIO A.	MANCINI M.	STERNIERI E.	

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2018 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 12/18  
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma  
tel. 06.81153040 - fax. 06.81153063  
[medizioni@medizioni.it](mailto:medizioni@medizioni.it)

Vol. 17 - n. 3/2018 - settembre-dicembre  
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002  
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo  
(compresa fotocopia), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl  
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Estratto finito di stampare nel mese di dicembre 2018

# L'associazione di vitexina (*Crataegus oxyacantha medicus*), vitamina K<sub>2</sub> (menachinone-7) e vitamina D<sub>3</sub> (PLAK2<sup>®</sup>) favorisce il miglioramento della *claudicatio intermittens* nei pazienti con arteriopatia ostruttiva periferica agli arti inferiori

## The association of vitexin (*Crataegus oxyacantha medicus*), vitamin K<sub>2</sub> (menachinone-7) and vitamin D<sub>3</sub> (PLAK2<sup>®</sup>) promotes the improvement of *claudicatio intermittens* in patients with peripheral obstructive arterial disease in the lower limbs

G. Rosi\*, E. Diaco\*\*\*, S. Bacci\*\*, V. D'Alessandro\*, A. Bigi\*

\*Centro Medico AngioVascolare Europeo - Perugia - Terni; \*\*Dipartimento di Economia e Statistica, Università di Perugia

\*\*\*Sant'Anna Hospital - Catanzaro

### Abstract

This article illustrates the outcome of an observational study carried out in order to verify the efficacy of some potentially valid active ingredients to reduce the *Claudicatio intermittens*, a symptomatology related to peripheral obstructive arterial disease of the lower limbs, whose most frequent symptom is represented by pain after walking that greatly reduces the quality of life. Hawthorn (*Crataegus oxyacantha medicus*), with its main pharmacologically active fractions of vitexin, flavonoids and procyanidins oligomere, improves cardiovascular function, with increased contraction power of the heart muscle and coronary blood flow. The phytoextracts titrated at vasodilatory action such as vitexin play a significant role in the *Claudicatio intermittens*, significantly improving the symptomatology of the treated patients. The association with vitamin K<sub>2</sub>, aims to reduce the Ca<sup>++</sup> content at arterial level to improve arterial contractility and vasodilatory action. The study carried out shows that the therapy with the nutraceutical PLAK2<sup>®</sup> improves the symptoms of the *Claudicatio intermittens*, inducing the same patients to a greater physical activity with beneficial effects on the reduction of the Ca<sup>++</sup> content of the arteries, on vascular state, collateral circulation and quality of life.

### Riassunto

In questo articolo viene illustrato l'esito di uno studio osservazionale effettuato al fine di verificare l'efficacia di alcuni principi attivi potenzialmente validi per ridurre la *Claudicatio intermittens*, una sintomatologia collegata all'arteriopatia ostruttiva periferica degli arti inferiori, il cui sintomo più frequente è rappresentato dal dolore dopo il cammino che riduce fortemente la qualità della vita. Il biancospino (*Crataegus oxyacantha medicus*), con le sue principali frazioni farmacologicamente attive vitexina, flavonoidi e procianidine oligomere, migliora la funzionalità cardiocircolatoria, con aumento della forza di contrazione del muscolo cardiaco e del flusso sanguigno coronarico. I fitoestratti titolati ad azione vasodilatatoria come la vitexina svolgono un ruolo significativo nella *Claudicatio intermittens*, migliorando significativamente la sintomatologia dei pazienti trattati. L'associazione alla vitamina K<sub>2</sub> si prefigge di ridurre il tenore di Ca<sup>++</sup> a livello arterioso per migliorare la contrattilità arteriosa e l'azione vasodilatatoria. Lo studio effettuato dimostra che la terapia con il nutraceutico PLAK2<sup>®</sup> migliora i sintomi della *Claudicatio intermittens*, inducendo gli stessi pazienti a una maggiore attività fisica con effetti benefici sulla riduzione del tenore di Ca<sup>++</sup> delle arterie, sullo stato vascolare, sul circolo collaterale e sulla qualità di vita.

### Premessa

L'arteriopatia ostruttiva periferica (AOP) degli arti inferiori è alla base di una caratteristica sintomatologia definita "Claudicatio intermittens"; il sintomo più frequente è rappresentato dal dolore che insorge agli arti inferiori dopo il cammino, rendendo la marcia difficoltosa e riducendo, in maniera significativa, la qualità della vita di questi pazienti. Al fine di migliorare questo stato clinico si è deciso di effettuare uno studio osser-

vazionale per verificare l'efficacia di alcuni principi attivi potenzialmente validi per ridurre questa sintomatologia.

Il biancospino (*Crataegus oxyacantha medicus*), con le sue principali frazioni farmacologicamente attive vitexina, flavonoidi e procianidine oligomere, migliora la funzionalità cardiocircolatoria, con aumento della forza di contrazione del muscolo cardiaco e del flusso sanguigno coronarico. Ha dimostrato, inoltre, di favorire il rilascio della muscolatura liscia vasale, con conseguente vasodilatazione e riduzione delle resi-

stenze periferiche, di aumentare la tolleranza all'ipossia con un miglioramento delle performance cardiache; la vitexina (biancospino) ha dimostrato di possedere, infine, attività ipotensiva, ipolipidemizzante e antiossidante (1).

Una metanalisi pubblicata nel giugno 2003 ne ha valutato l'efficacia in pazienti con scompenso cardiaco classe NYHA II e III. Nei 13 studi controllati inclusi nella metanalisi il biancospino si è rivelato significativamente superiore al placebo ( $p<0,01$ ) nel ridurre la pressione arteriosa e nel controllo della frequenza cardiaca.

Anche nei tipici sintomi dello scompenso quali dispnea, senso di affaticamento, parestesie e sensazione di "cuore in gola" si è riscontrato un miglioramento significativo ( $p<0,01$ ) nei pazienti trattati con vitexina (biancospino) rispetto a quelli che ricevevano il placebo. Gli autori della metanalisi hanno concluso che l'estratto titolato di vitexina (biancospino) è decisamente più efficace del placebo nel trattamento dello scompenso cardiaco classi NYHA II e III; il suo impiego risulta, pertanto, clinicamente vantaggioso in aggiunta al trattamento convenzionale (2).

Ad analoghe conclusioni sono giunti gli autori di una revisione Cochrane del 2008, che includeva solo studi di tipo randomizzato, versus placebo, con tutti i pazienti stadiati secondo le classi NYHA. In totale si tratta di 14 trial, per complessivi 1.110 pazienti, seguiti per circa 26 mesi.

L'analisi dei risultati suggerisce che l'estratto di biancospino, associato al trattamento standard dello scompenso cardiaco, aumenta la performance fisica e il consumo di ossigeno e migliora i sintomi tipici del disturbo, quali la dispnea, producendo un beneficio significativo (3).

Alcuni autori hanno anche valutato gli effetti separati di alcuni composti isolati del biancospino.

Vitexina, vitexina-ramnoside e monoacetil-vitexinaramnoside sono risultati i composti più attivi come inotropi e come vasodilatatori coronarici e periferici. La loro attività sembra indipendente da un'azione sui beta-recettori adrenergici – non è stata, infatti, antagonizzata dal propanololo, né da un pretrattamento con reserpina – e sembra riconducibile a una inibizione delle fosfodiesterasi (4,5).

Gli estratti di biancospino sono noti e impiegati anche per la loro moderata azione antipertensiva, confermata dalle monografie ufficiali (6).

La vasodilatazione coronarica e periferica è mediata dall'azione sull'NO e da una blanda azione ACE-inibitoria. La somministrazione di estratto di biancospino, in pazienti con valori

pressori borderline, ha ridotto la pressione sistolica e diastolica in maniera statisticamente significativa (7).

La vitamina K<sub>2</sub> (menachinone-7) è la forma meno nota della vitamina K e viene spesso confusa con l'altra forma, la vitamina K<sub>1</sub> (fillochinone).

A differenza della K<sub>1</sub>, coinvolta nel processo della coagulazione del sangue, la K<sub>2</sub> è principalmente coinvolta nei processi di protezione vascolare dall'aterosclerosi e di protezione scheletrica dall'osteoporosi.

La vitamina K<sub>2</sub>, infatti, è in grado di attivare (attraverso un processo biochimico detto "carbossilazione") la proteina MGP, che viene sintetizzata dalle cellule muscolari lisce della tonaca media vascolare (MGP: Matrix Gla-Protein = Proteina Gla di Matrice vit. K-dipendente) e dai condrociti. Tale proteina impedisce al calcio circolante nel sangue (specie se in eccesso) di depositarsi in forma di cristalli nella parete arteriosa formando, soprattutto in presenza di una dislipidemia, placche aterosclerotiche le quali, sviluppandosi fino a occludere i vasi, possono favorire un evento trombotico.

Nei tessuti arteriosi con placche aterosclerotiche si è osservata una concentrazione di vitamina K<sub>2</sub> da 20 a 50 volte inferiore a quella delle arterie sane. Infatti la carenza di vitamina K<sub>2</sub> può causare la produzione di forme inattivate di MGP che non riescono, quindi, a inibire la calcificazione dei vasi.

Importanti studi sono stati condotti per documentare come un'assunzione a lungo termine di vitamina K<sub>2</sub> favorisca la riduzione delle calcificazioni dell'aorta. Anche lo studio "Rotterdam", che ha coinvolto oltre 4.800 pazienti, mostra chiaramente che la vitamina K<sub>2</sub> è molto più efficace della K<sub>1</sub> nel ridurre il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. I dati hanno confermato, inoltre, che l'MGP è l'inibitore chiave della calcificazione dei tessuti molli e che una regressione delle calcificazioni arteriose favorisce il recupero della distensibilità e dell'elasticità arteriosa. Questo beneficio non è osservabile solo a livello dei grandi vasi, ma anche sulle arteriole e sui capillari, dove la minore presenza di calcio libero migliora il flusso sanguigno e di conseguenza l'ossigenazione tissutale. La vitamina K<sub>2</sub>, attraverso la GLA-osteocalcina, è anche in grado di attivare l'osteocalcina prodotta nel tessuto osseo con il contributo degli estrogeni e della vitamina D<sub>3</sub>. L'osteocalcina attivata (osteocalcina carbossilata), legandosi al calcio, favorisce la creazione di una matrice proteica calcificata, che conferisce all'osso resistenza e flessibilità. La vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferolo) è la forma metabolicamente più attiva della vitamina D. Favorisce il riassorbimento di calcio a livello renale

e intestinale e la deposizione dello stesso a livello del tessuto osseo. Favorisce, inoltre, la sintesi della stessa osteocalcina. La vitamina D<sub>3</sub> è importante per la protezione dall'osteoporosi in quanto influenza, con il contributo degli estrogeni e della vitamina K<sub>2</sub>, i processi di mineralizzazione dell'osso, stimolando la produzione di varie proteine, specie quelle trasportatrici del calcio (8).

## Introduzione

Partendo da queste premesse e dalle attuali evidenze scientifiche sulla vitexina, sulla vitamina K<sub>2</sub> e sulla vitamina D<sub>3</sub>, il presente studio osservazionale si propone di valutare l'efficacia del prodotto PLAK2<sup>®</sup>, costituito proprio da un'associazione di vitexina, vitamina K<sub>2</sub> e vitamina D<sub>3</sub>, nel miglioramento sintomatologico dei pazienti affetti da *Claudicatio intermittens* conseguente ad AOP agli arti inferiori.

A tal scopo sono stati selezionati e arruolati pazienti affetti da AOP classificata al 2° stadio Fontaine con dolore al cammino 2°B (Classificazione Rutherford grado 1 cat. 2 e grado 1 cat. 3) (Tab. I).

## Materiali e metodi

Tutti i pazienti giunti alla nostra osservazione, presso l'ambulatorio di angiologia, in un periodo di mesi 6 sono stati sottoposti ad esame eco-color-Doppler agli arti inferiori e al questionario per misurare il numero dei passi, oltre i quali iniziava la percezione del dolore e del disagio al cammino (VAS); 40 pazienti, di cui 22 maschi e 18 femmine, con età media di 75 anni (età min. 61 - età max 90) sono risultati idonei all'inserimento nello studio osservazionale.

Mediante un questionario sono state rilevate, con un contapassi, sia la distanza di marcia libera dal dolore (PFWD) che la massima distanza di marcia senza dolore (MWD); inoltre a tutti i pazienti è stato sottoposto il questionario di percezione del dolore agli arti inferiori con la marcia utilizzando una scala VAS (da 1 a 10).

Ogni paziente è stato seguito per 12 settimane, con rilevazioni degli stessi parametri, ogni 4 settimane ed a tutti è stata mantenuta la terapia antiaggregante già in corso. Tutti i pazienti arruolati, inoltre, lamentavano dolore alla marcia nonostante la terapia antiaggregante in atto. Nessun paziente era affetto da diabete mellito.

**Tabella I.** Classificazioni dell'AOP secondo Fontaine e Rutherford.

Fontaine		Rutherford				
Stadio	Clinica	Segni e sintomi	Fisiopatologia	Clinica	Grado	Categoria
1°	Asintomatico	Scoperta casuale di calcificazioni aorto-iliache	Placca ATS Placca a rischio infiammazione della placca ATS Aterotrombosi	Asintomatico	0	0
2° A	Claudicazione lieve	ACD >200 m tempo di recupero <2 min.	Discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione lieve	I	1
2° B	Claudicazione moderata o severa	ACD <200 m tempo di recupero >2 min.	Elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno	Claudicazione moderata	I	2
		ACD <100-80 m tempo di recupero >2 min.	Molto elevata discrepanza tra richiesta muscolare e apporto arterioso di ossigeno + acidosi	Claudicazione severa	I	3
3°	Dolore ischemico a riposo	Dolore ischemico a riposo	Severa ipossia cutanea e acidosi	Dolore ischemico a riposo	II	4
4°	Ulcere ischemiche o gangrena	Necrosi	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Piccola perdita di tessuto	III	5
		Gangrena	Severa ipossia cutanea e acidosi Infezione	Grande perdita di tessuto	III	6

ACD=distanza assoluta di claudicazione; ATS=aterosclerotica; min.=minuti; t. recupero=tempo di recupero

Per ciascuno di essi sono stati rilevati i seguenti tre parametri sia alla baseline (T0), sia a distanza di 1 settimana (T1), 4 settimane (T2), 8 settimane (T3) e 12 settimane (T4) dall'inizio del trattamento:

- VAS: misura del dolore durante il cammino;
- PFWD: distanza libera di marcia senza dolore;
- MWD: massima distanza libera di marcia.

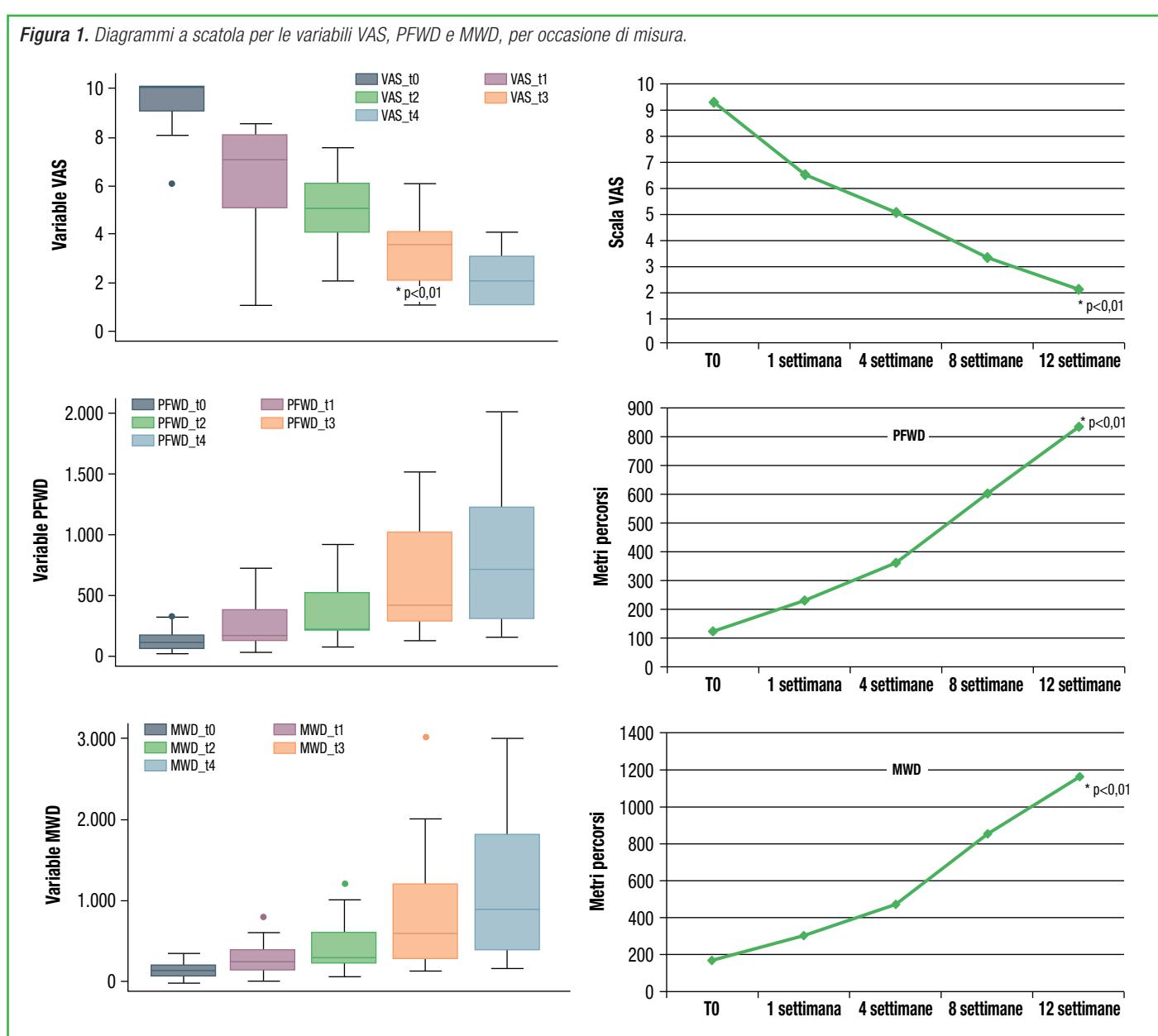
Ad ogni paziente, infine, veniva chiesto di assumere 1 cpr al

giorno di PLAK2® (associazione precostituita di vitamina K<sub>2</sub>, vitexina e vitamina D<sub>3</sub>).

## Risultati

Nella tabella II vengono riportate le seguenti statistiche descrittive per le tre variabili rilevate, distintamente per ciascu-

**Figura 1.** Diagrammi a scatola per le variabili VAS, PFWD e MWD, per occasione di misura.



na delle quattro occasioni di misura: media aritmetica, deviazione standard, valori minimo e massimo.

Una descrizione sintetica dei dati rilevati è, inoltre, riportata attraverso i diagrammi a scatola e lineari di figura 1, dalla cui analisi risultano differenze nette per tutte e tre le variabili tra T0 e T4. Più in dettaglio, il dolore sembra ridursi costantemente e, allo stesso tempo, la distanza libera di marcia senza dolore, così come la massima distanza libera di marcia aumenta gradualmente nel corso del periodo di osservazione. Per la scala VAS sono stati osservati i seguenti valori medi decrescenti nel tempo (scala da 1 a 10): 9,3 in T0; 6,5 in T1; 5,0 in T2; 3,3 in T3; 2,1 in T4, mentre per la distanza libera di marcia senza dolore (PFWD) si è rilevato un andamento crescente con valori medi (misurati in metri) pari a: 123 in T0; 230 in T1; 361 in T2; 602 in T3; 834 in T4; per la distanza massima di marcia le rilevazioni medie effettuate in metri sono state: 153 in T0; 290 in T1; 462 in T2; 852 in T3; 1.168 in T4. Al fine di valutare la significatività statistica delle differenze menzionate sono stati svolti dei test d'ipotesi del tipo t per dati appaiati sul confronto tra medie. Per ciascuna variabile si confronta il valore medio osservato in due occasioni di misura consecutive (T0 vs T1, T1 vs T2, T2 vs T3, T3 vs T4): l'ipotesi nulla assume che i due valori medi siano uguali a 0, mentre l'ipotesi alternativa assume che i due valori medi siano diversi da 0. Più precisamente, nel caso della variabile VAS, l'ipotesi alternativa prevede che il valore medio di VAS al tempo precedente sia superiore rispetto a quello successivo (quindi VAS si riduce nel corso del tempo), mentre per le variabili PFWD e MWD l'ipotesi alternativa prevede valori medi che aumentano da un'occasione all'altra.

## Discussione

I risultati dei test d'ipotesi sono riportati nella tabella III. Come si può osservare, tutte le differenze rilevate tra occasioni di misura consecutive risultano altamente significative da un punto di vista statistico (si veda la colonna dei p-value, che risultano tutti inferiori a 0,01). Per completezza si sottolinea come i test d'ipotesi siano stati ripetuti eliminando gli individui che presentano valori "anomali": i risultati confermano la significatività statistica delle differenze rilevate nelle quattro occasioni di misura per tutte e tre le variabili prese in esame. La somministrazione di PLAK2<sup>®</sup>, pertanto, ha consentito di migliorare e incrementare, in modo statisticamente signifi-

tivo, sia la distanza di marcia libera dal dolore da una media di circa 123 mt al tempo T0 a 834 mt al tempo T4 che la distanza massima di marcia da 153 mt fino a 1.168 mt. La scala del dolore, inoltre, ha rilevato un miglioramento medio della sintomatologia dal valore rilevato di 9,3 in T0 a 2,1 in T4. Tali risultati indicano che i pazienti con *Claudicatio intermittens* già in corso di terapia antiaggregante (acido acetil-salicilico, ticlopidina o clopidogrel) possono migliorare in maniera sensibile la loro performance di marcia attraverso l'impiego di PLAK2<sup>®</sup>. Nessun paziente, inserito nello studio ha presentato effetti collaterali degni di nota e tutti hanno completato il periodo di osservazione.

## Conclusioni

L'impiego di fitoestratti titolati ad azione vasodilatatoria come la vitexina può svolgere un ruolo significativo nella *Claudicatio intermittens* inducendo un miglioramento significativo della sintomatologia dei pazienti trattati.

L'associazione alla vitamina K<sub>2</sub> ha, come obiettivo, quello di ridurre il tenore di Ca<sup>++</sup> a livello delle arterie al fine di migliorare la contrattilità arteriosa e ulteriormente l'azione vasodi-

**Tabella II.** Descrizione dei dati: media, deviazione standard, minimo e massimo, per variabile d'interesse e occasione di misura.

Variabile	Media	Dev. St.	Minimo	Massimo
<b>VAS</b>				
T0	9,33	1,11	6	10
T1	6,53	2,23	1	9
T2	5,07	1,57	2	8
T3	3,33	1,25	1	6
T4	2,10	1,00	1	4
<b>PFWD</b>				
T0	123,00	90,04	10	300
T1	230,67	182,66	20	700
T2	361,33	270,31	60	900
T3	602,67	444,67	120	1500
T4	834,67	585,72	140	2000
<b>MWD</b>				
T0	153,33	102,52	10	350
T1	290,00	205,36	30	800
T2	462,67	338,30	80	1200
T3	852,67	785,43	150	3000
T4	1168,67	922,88	190	3000

**Tabella III.** Risultati dei test t per dati appaiati: variabile d'interesse (Var.), ipotesi nulla, ipotesi alternativa, differenza tra valori medi (Diff.), errori standard (Err.St.), limiti inferiore (l1) e superiore (l2) dell'intervallo di confidenza al 95%, valore della statistica test (t value), gradi di libertà (gdl) e p-value.

Var.	Ipotesi nulla	Ipotesi alternativa	Diff.	Err. St.	l <sub>1</sub>	l <sub>2</sub>	t value	gdl	p-value
<b>VAS</b>									
T0 vs T1	media(VAS_T0) = media(VAS_T1)	media(VAS_T0) > media(VAS_T1)	2,80	0,48	1,78	3,82	5,89	14	< 0,0001
T1 vs T2	media(VAS_T1) = media(VAS_T2)	media(VAS_T1) > media(VAS_T2)	1,47	0,47	0,46	2,47	3,13	14	0,004
T2 vs T3	media(VAS_T2) = media(VAS_T3)	media(VAS_T2) > media(VAS_T3)	1,73	0,26	1,17	2,30	6,61	14	< 0,0001
T3 vs T4	media(VAS_T3) = media(VAS_T4)	media(VAS_T3) > media(VAS_T4)	1,23	0,24	0,71	1,76	5,07	14	< 0,0001
<b>PFWD</b>									
T0 vs T1	media(PFWD_T0) = media(PFWD_T1)	media(PFWD_T0) < media(PFWD_T1)	-107,67	34,15	-180,92	-34,42	-3,15	14	0,004
T1 vs T2	media(PFWD_T1) = media(PFWD_T2)	media(PFWD_T1) < media(PFWD_T2)	-130,67	34,29	-204,21	-57,13	-3,81	14	0,001
T2 vs T3	media(PFWD_T2) = media(PFWD_T3)	media(PFWD_T2) < media(PFWD_T3)	-241,33	69,42	-390,22	-92,45	-3,48	14	0,002
T3 vs T4	media(PFWD_T3) = media(PFWD_T4)	media(PFWD_T3) < media(PFWD_T4)	-232,00	45,83	-330,29	-133,71	-5,06	14	0,000
<b>MWD</b>									
T0 vs T1	media(MWD_T0) = media(MWD_T1)	media(MWD_T0) < media(MWD_T1)	-136,67	36,30	-214,53	-58,81	-3,76	14	0,001
T1 vs T2	media(MWD_T1) = media(MWD_T2)	media(MWD_T1) < media(MWD_T2)	-172,67	45,64	-270,56	-74,77	-3,78	14	0,001
T2 vs T3	media(MWD_T2) = media(MWD_T3)	media(MWD_T2) < media(MWD_T3)	-390,00	142,69	-696,04	-83,96	-2,73	14	0,008
T3 vs T4	media(MWD_T3) = media(MWD_T4)	media(MWD_T3) < media(MWD_T4)	-316,00	82,48	-492,91	-139,09	-3,83	14	0,001

latatoria. Lo studio effettuato dimostra che la terapia con il nutraceutico PLAK2® migliora le condizioni della *Claudicatio intermittens* in maniera statisticamente significativa.

Considerando che il gruppo dei pazienti osservati nello studio ha un'età media di 75 anni, è lecito supporre che il mi-

gliorare dei sintomi indurrà gli stessi pazienti a una maggiore attività fisica con ulteriori effetti benefici sulla riduzione del tenore di Ca<sup>++</sup> delle arterie, sullo stato vascolare, sul circolo collaterale e, in generale, sulla loro qualità della vita (Tabb. II,III).

## Bibliografia

1. Furey A, Tassell M. Towards a systematic scientific approach in the assessment of efficacy of an herbal preparation: Hawthorn (*Crataegus* spp.). *Eur J Heart Fail* 2008;10(12):1153-1157.
2. Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2003;114(8):665-674.
3. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD005312.
4. Schussler M, Holzl J, Fricke U. Myocardial effects of flavonoids from Crataegus species. *Arzneimittelforschung* 1995;45:842-845.
5. Schussler M, Holzl J, Rump AF, Fricke U. Functional and antiischaemic effects of Monoacetyl-vitexin rhamnoside in different in vitro models. *Gen Pharmacol* 1995;26:1565-1570.
6. ESCOP Monographs 2003 - WHO Monographs 2002, Folium cum Flore Crategi.
7. Loew D, Albrecht M, Podzuweit H. Efficacy and tolerability of a hawthorn preparation in patients with heart failure stage I and II according to NYHA: a surveillance study. *Phytomedicine* 1996;3(Suppl 1):92.
8. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiologia ed esiti di fratture osteoporotiche. *The Lancet* 2002;359:1761.

## BIBLIOGRAFIA di riferimento

- Andreozzi GM, Antignani PL, Arosio G et al. Gruppo di Lavoro SIAPAV. Modello di percorso diagnostico e terapeutico per l'arteriopatia obliterante periferica. *Minerva Cardioangiol* 2012;60(Suppl. 4 al n 2):1-35.
- Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C; Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med* 2006;259(6):598-605.
- Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:11201-11206.
- Gast GCM et al. A high menaquinone reduces the incidence of coronary heart disease in women, Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. Available online 28 January 2009.
- Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 2004;134(11):3100-3105.
- Hodges SJ, Pilkington MJ, Stamp BTC et al. Depressed levels of circulating menaquinones in patients with osteoporotic fractures of the spine and femoral neck. *Bone* 1991;12:387-389.
- Iannuzzella F, Murtas C, Bertolini R et al. Smart, social e mobile: la nefrologia nell'era della sanità digitale. *G Ital Nefrol* 2016;33(6):10-10.
- Ikeda Y, Iki M, Morita A et al. Intake of fermented soybeans, natto, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. *J Nutr* 2006;136(5):1323-1328.
- Jørgensen L, Joakimsen O, Rosvold Berntsen GK, Heuch I, Jacobsen BK. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a popul-based study. *Am J Epid* 2004;160(6):549-556.
- Kaneki M, Hodges SJ, Hosoi T et al. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition* 2001;17(4):315-321.
- Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: The Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001;68:271-276.
- Magnus JH, Broussard DL. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. *Osteoporose Int* 2005;16:2053-2062.
- Pawel Szulc, Terri Blackwell, Douglas P. Kiel et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrin & Metabol* 2004;89(9):4246-4253.
- Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M, Delmas PD. Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla protein) in elderly women. *J Bone Miner Res* 1991;6(11):1211-1216.
- Price PA, Urist MR, Otawara Y. Matrix Gla protein; a new gamma-carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bones. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;117:765-771.
- Rubin MR, Silverberg SJ. Vascular calcification and osteoporosis: the nature of nexus. *J Clin Endocrin & Metabol* 2004;89(9):4243-4245.
- Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995;345(8944):229-234.
- Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA et al. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of K vitamins in rats. *Blood* 2006;109(7):2823-2831.
- Schurgers LJ, Cranenburg ECM, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. Theme issue article. *Thromb Haemost* 2008;100:593-603.
- van Summeren M, Braam L, Nooit F, Kuis W, Vermeer C. Pronounced elevation of undercarboxylated osteocalcin in healthy children. *Pediatr Res* 2007;61(3):366-370.
- Vermeer C. Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K dependent carboxylase. *Biochem J* 1990;266(3):625-636.
- Yaegashi Y, Onoda T, Tanno K, Kurabayashi T, Sakata K, Orimo H. Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D, and K vitamins. *Eur J Epid* 2008;23(3):219-225.





# LA SOLUZIONE NATURALE PER UNA REGOLARE FUNZIONALITÀ CARDIOVASCOLARE



*PLAK2 è un'innovativa associazione di Vitamina K2, Vitamina D3 e Vitexina da Biancospino efficace nei casi di CLAUDICATIO INTERMITTENS da Arteriopatia Ostruttiva Periferica*



Via Milano 129 - Cantù (CO) - [www.omegapharmasrl.com](http://www.omegapharmasrl.com)