



La régulation du cholestérol et des dyslipidémies par des composés bioactifs naturels : *Une alternative aux traitements pharmacologiques*

Pr Anne-Marie Roussel,
Professeur à l'Université Joseph Fourier, Grenoble, France.

Introduction

L'hypercholestérolémie touche 20 à 30% de la population générale adulte française.

Malgré une baisse régulière de leur incidence depuis 30 ans, les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité en France et les coronaropathies dues à une hypercholestérolémie représentent 50% de ces décès.

Les récentes recommandations américaines et européennes font de la baisse du cholestérol LDL le facteur prioritaire de prévention du risque cardiovasculaire. Alors que les traitements pharmacologiques tels que l'usage des statines sont de plus en plus controversés pour leurs possibles effets secondaires, on voit grandir l'intérêt pour des formules associant des composés bioactifs naturels.

Un certain nombre, tels les phytostérols, sont connus, depuis plusieurs décennies, pour leurs propriétés hypocholestérolémiantes, d'autres tels les polyphénols de la feuille d'olivier ou les policosanols du son de riz ou encore la levure rouge de riz, riche en statine naturelle, font l'objet de recherches beaucoup plus récentes (*Castro 2005*) (*Mc Gowan 2009*) (*Costet 2010*).

Ces composés naturels, qui régulent les étapes du métabolisme du cholestérol à différents niveaux, peuvent ils constituer une alternative aux traitements pharmacologiques dont les possibles effets secondaires sont désormais connus ?

Les deux circuits du cholestérol

→ Le circuit exogène :

L'apport alimentaire de cholestérol, son absorption intestinale, son transport par les chylomicrons primaires puis remanants jusqu'au foie constituent un premier circuit de distribution du cholestérol. Cete première voie exogène peut être régulée par des mesures diététiques de type « régime méditerranéen » limitant l'apport alimentaire de cholestérol et/ou favorisant les apports en fibres, acides gras polyinsaturés, phytosterols et polyphénols par des apports complémentaires de molécules inhibant l'absorption intestinale du cholestérol et/ou favorisant l'excrétion hépato-biliaire.

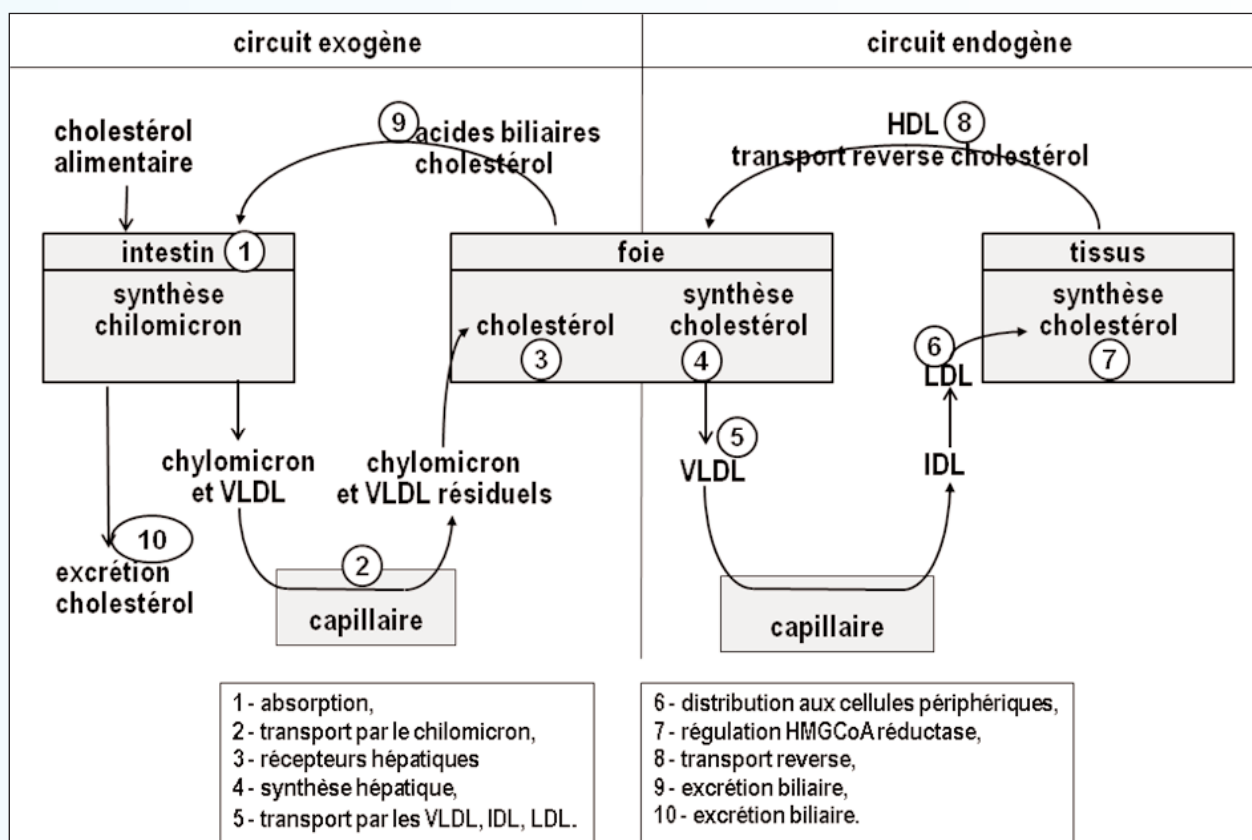
→ Le circuit endogène :

Il véhicule le pool de cholestérol hépatique depuis le foie vers les cellules périphériques, et comprend schématiquement, la production des apo B100, des VLDL, celle des LDL et des IDL, leur distribution aux cellules via les recepteurs LDL, la synthèse intracellulaire de cholestérol par l'HMGCoA réductase, le transport réverse du cholestérol par les HDL, la clearance des LDL via l'activité du récepteur LDL hépatique et la voie hépato-biliaire d'élimination.

Ce circuit est fortement dépendant du métabolisme des lipoprotéines, de leur clearance et des voies de synthèse endogène controlées par l'HMGCoA réductase.

Plusieurs composés bioactifs naturels régulent le circuit endogène via des mécanismes agissant sur les principales étapes métaboliques comme l'inhibition de l'HMG CoA réductase par les policosanols et la levure rouge de riz, l'augmentation de la clearance des LDL et diminution de leur oxydation par les polyphénols et la régulation du transport reverse par le chrome ou celle de la synthèse des apoB par les tocotrienols de la vitamine E naturelle.

Schéma 1 : les deux circuits du cholestérol.



→ Formule proposée :

Phytostérols - 1,6 g - huile de pin

- Inhibition de l'absorption intestinale
- Augmentation de la clearance des LDL hépatiques

Polycosanols - 15 mg - son de riz

- Inhibition de l'absorption intestinale par compétition
- Inhibition de l'HMGCoA reductase
- Stimulation de l'excrétion biliaire

Monacoline K - 2 mg - levure rouge de riz

- Inhibition de l'HMGCoA reductase
- Amélioration de la sensibilité à l'insuline
- Stimulation de l'excrétion biliaire

Allicine - 0,3 mg - ail

- Inhibition de l'HMGCoA reductase
- Inhibition de la squalène monoxygénase
- Protection des LDL contre l'oxydation

Polyphénols : Oleuropeine 18 mg - feuille d'olivier

- Prévient l'oxydation des LDL
- Favorise le transport reverse

Acide nicotinique - 8 mg - vitamine B3

- Diminution de la synthèse des VLDL
- Diminution des Lp(a)
- Augmentation du Chol HDL

Chrome trivalent - 25 µg - picolinate de chrome

- Baisse des VLDL
- Augmentation du Chol HDL

Tocophérols - 6 mg - vitamine E naturelle

- Prévient l'oxydation des LDL
- Diminue la synthèse de l'apo B

Une alternative aux traitements pharmacologiques :

La complémentation par des produits naturels bioactifs

1 - Les polycosanols :

Les polycosanols, extraits du riz ou de la canne à sucre, sont un mélange d'alcool gras à longues chaînes dont le principal représentant est l'octacosanol et le triacontanol (*Marinengeli 2007*) (*Uribari 2002*) (*Hargrove 2004*). Ils sont, sur la base de plus de 80 études cliniques, utilisés pour leurs propriétés hypolipémiantes établies (*Gouni Berthold 2002, Chen 2005*). D'autres bénéfiques, décrits dans la littérature, sont également à prendre en compte tels qu'un effet anti-thrombotique à peu près équivalent à celui de l'aspirine, un pouvoir antioxydant et une action anti-inflammatoire (*Varady 2003, Mirkin 2001*). Les doses efficaces, rapportées dans les études d'intervention varient de 10 à 40mg/j de polycosanols. Ces apports entraînent une réduction significative du cholestérol total (13 à 23%) et du LDL cholestérol (19 à 31%). Les propriétés hypocholestérolémiantes des polycosanols ont été observées dans de nombreuses études cliniques dont certaines menées sur plusieurs années et sur plusieurs sortes de patients : volontaires sains (*Menendez 2000*), patients âgés (*Fernandez 2004*), sujets hypercholestérolémiques et hypertendus (*Castano 2002*), hypercholestérolémie de type II (*Castano 2001*), diabétiques de type II (*Castano 2002, 2003*), femmes ménopausées présentant une hypercholestérolémie de type II (*Castano 2000*). Ainsi, les polycosanols de riz, administrés 8 semaines à la dose de 10mg/j à des patients hypercholestérolémiques, réduisent significativement le cholestérol total, augmentent l'ApoA1 et sont bien tolérés, sans modification des aminotransférases ou de la créatine phosphokinase (*Reiner 2005*).

Une méta-analyse (*Chen 2005*) souligne que les polycosanols ont des propriétés hypolipémiantes supérieures à celles des phytostérols, pourtant reconnus eux-mêmes comme hypocholestérolémiants car les polycosanols diminuent de 24% le LDL cholestérol vs 10% avec les phytostérols. De plus, tout en étant dépourvus de leurs effets secondaires, leur efficacité est comparable à celle des statines (*Chen 2005*).

Le mécanisme d'action des polycosanols n'est pas encore complètement élucidé. Plusieurs hypothèses sont avancées : inhibition de l'HMG CoA réductase (*Menendez 1996*), modulation de l'excrétion des acides biliaires (*Keller 2008*) ou inhibition de l'absorption du cholestérol (*Menendez 2001*).



2 - La Levure rouge de riz (Monacoline K) :

La levure rouge de riz est un produit fermenté d'origine chinoise (*Monascus purpureus*) qui contient de la monacoline K, lovastatine naturelle et 8 autres monacolines ainsi que des phytosterols (Ma 2000). Plusieurs études chez l'animal ou chez l'homme, ont décrit l'effet hypocholestérolémiant de la levure rouge de riz (*revue de Journoud et Jones, 2004*).

On trouve, confirmant les résultats publiés sur modèle animal, plusieurs études d'intervention récentes et sérieuses qui rapportent l'effet hypocholestérolémiant sans effets adverses de 2mg de monacoline, en particulier quand ils sont associés à 10mg de polycosanols.

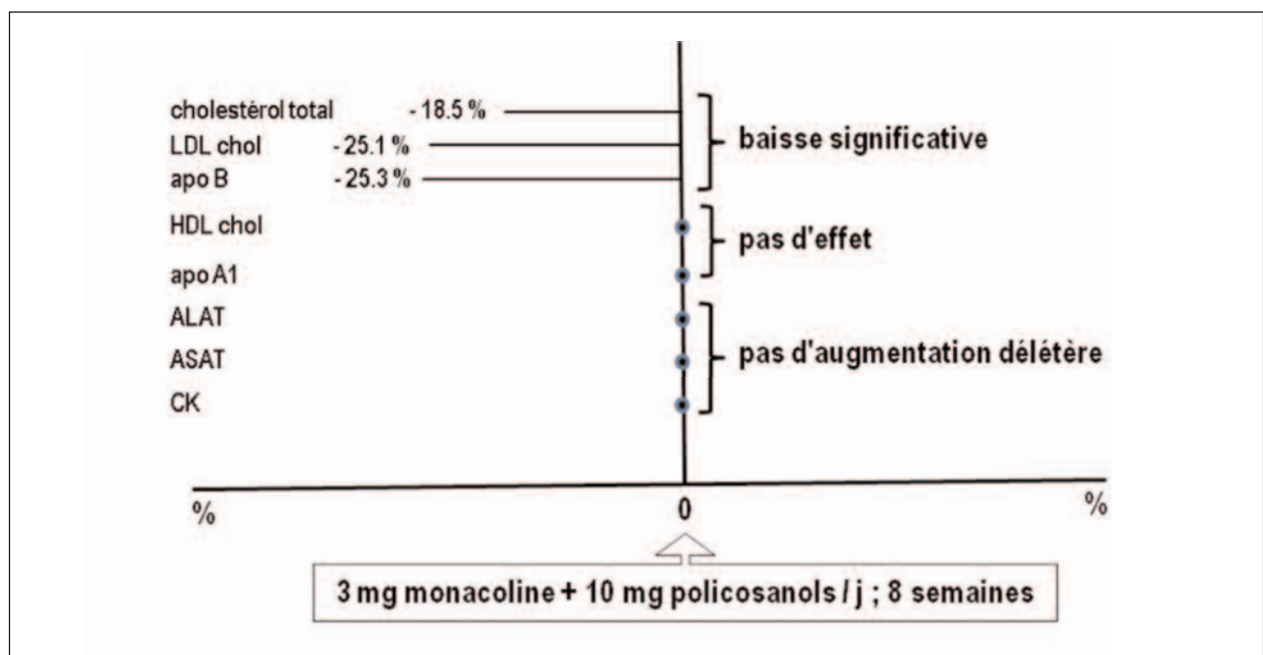
En 2006, une méta analyse reprenant 93 essais randomisés est publiée. Elle conclut à une réduction significative du cholestérol total, des triglycérides, et du LDL cholestérol par la levure rouge de riz sans effets adverses autres que l'inconfort gastrointestinal (*Liu 2006*).

Chez des patients intolérants aux statines, ayant développé auparavant des myalgies (68%), des intolérances gastrointestinales (16%), des transaminases élevées (8%), le cholestérol total est abaissé de 15% et le LDL cholestérol de 21% après 3 mois de traitement, par ailleurs bien toléré pour 92% d'entre eux (*Venero 2010*).

Chez des patients dyslipidémiques et intolérants aux statines, recevant 1800mg de levure rouge de riz, deux fois par jour durant 3 mois, le LDL est réduit, sans effet sur les enzymes hépatiques, la creatinephosphokinase, ou les douleurs musculaires (*Becker 2009*).

L'association de polycosanols et de levure rouge de riz semble particulièrement intéressante : dans une étude randomisée, double aveugle versus placebo, cette combinaison (polycosanol 10mg et levure rouge de riz 200mg), a récemment montré son efficacité non seulement en abaissant le taux de cholestérol mais aussi en protégeant aussi la fonction endothéliale et en améliorant la sensibilité à l'insuline (*Affuso 2009*). Une étude très récente, publiée en 2010 chez l'enfant atteint d'hypercholestérolémie familiale, rapporte également le bénéfice de l'association de polycosanols et de levure de riz rouge, administrée pendant 8 semaines aux mêmes doses que dans l'étude d'Affuso (2009). Cette formule, étudiée versus placebo réduit le cholestérol total de 18.5%, le cholestérol LDL de 25% et l'Apo B de 25% (*schéma 2*).

Schéma 2 :



3 - L'extrait d'Ail (allicine) :

L'extrait d'ail (*Allium Sativum*) est actuellement considéré comme un des composants naturels les plus actifs dans la régulation des hypercholestérolémies (Yeh et Liu, 2001). Cette efficacité est due à la présence, dans l'extrait, de composés soufrés, essentiellement de la S-allylcysteine et de l'allicine, cette dernière étant formée après action de l'allinase (Liu et Yeh 2000).

Les propriétés hypolipidémiantes de l'extrait d'ail ont fait l'objet de plusieurs revues et méta-analyses (Warshafsky 1993, Ackerman 2001, Stevinson 2003). Comme rapporté par Alder (2003), bien que la diminution du taux de cholestérol soit modeste, l'effet est significatif et dépourvu de toxicité. Six des dix études analysées dans cette revue, enregistrent un effet hypolipidémiant de l'extrait d'ail. Les baisses enregistrées sont de 10% pour le cholestérol, de 11.4% pour le Chol-LDL et de 10% pour les triglycérides. Parmi les études réalisées chez l'homme, on peut également citer celle de Kannar et al (2001), ou encore celle de Kerckoffs (2002). Plus récemment, chez des patients hypertendus, après un mois de supplémentation par des capsules d'ail, on observe un effet hypolipidémiant et une augmentation du pouvoir antioxydant du plasma, suggérant un bénéfice pour des patients à risque (Duda 2008). Dans une étude antérieure (Durak 2004), menée chez des patients hypercholestérolémiques (>5.98mmol/L) recevant des extraits d'ail pendant 4 mois, les mêmes résultats avaient déjà été décrits.

Les mécanismes de l'action hypocholestérolémiante de l'extrait d'ail ne sont pas complètement connus. L'hypothèse la plus souvent avancée est celle d'une inhibition d'activité enzymatique, soit de l'HMG CoA reductase, enzyme limitante de la synthèse intracellulaire du cholestérol (Liu 2002), soit, dans une étape ultérieure de la synthèse, de la squalènemonoxygénase (Gupta 2001 ; Singh 2006). De plus, la protection par l'extrait d'ail des lipoprotéines contre l'oxydation, démontrée également par de nombreuses études, reste un mécanisme indirect essentiel de la régulation de la synthèse intracellulaire du cholestérol (Lau 2001) car les LDL oxydées ne vont pas être reconnues par leurs récepteurs, ce qui conduira à une activation de l'HMGC0A reductase et à l'hypercholestérolémie.

4 - Les phytostérols et phytostanols :

Parmi les constituants bioactifs pouvant réguler le cholestérol, on trouve les phytostérols qui sont utilisés comme hypocholestérolémiants depuis fort longtemps. Les phytostérols et les phytostanols appartiennent à la famille des stérols végétaux, les phytostanols étant des dérivés des phytostérols issus de leur hydrogénation.

Les phytostérols possèdent une structure très similaire à celle du cholestérol qui entre de ce fait en compétition avec lui au niveau de l'absorption intestinale. Cette inhibition d'absorption réduit le contenu en cholestérol des chylomicrons intestinaux, modifie son transport vers le foie via les chylomicrons résiduels, entraîne une augmentation de l'activité des récepteurs LDL hépatiques et donc de la clearance des LDL et contribue ainsi à la baisse des taux circulants de LDL-Cholestérol (Cohn, 2010). Le bêtasitostérol, présent en grande proportion dans l'huile de pin, est un des phytostérols les plus actifs car il se fixe sur un transporteur spécifique du cholestérol et en inhibe fortement l'absorption (Fernandez, 2005). Dans la revue de Talati (2010), il n'apparaît pas de différence significative d'efficacité entre phytostérols et phytostanols qui agissent tous de façon comparable en abaissant le cholestérol total, le LDL-Cholestérol les triglycérides.

L'effet bénéfique des phytostérols/phytostanols sur le profil lipidique a fait l'objet de très nombreuses publications et de plusieurs méta-analyses. Dans celle de Wu (2009), la baisse du cholestérol LDL (0.35 mmol/L), du cholestérol total (0.36mmol/L) et des triglycérides (0.1mmol/L) est significative dans les groupes traités par les phytostérols/phytostanols versus placebo. Les phytostérols/phytostanols sont également bénéfiques chez des sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale (Moruisi, 2006).

La dose d'apport en phytostérols recommandée par le NCEP (National Cholesterol Education Program) est de 2g/j (Grundy 2005). L'intérêt de cette dose a été confirmé par un essai en double aveugle comparant l'effet d'une supplémentation à 400 et 2000mg/j pendant 4 semaines (Racette, 2010). L'analyse des résultats montre la plus grande efficacité de l'apport supplémentaire de 2000mg/j. Dans l'essai de Brufau (2008), le cholestérol LDL est réduit de 10 à 15%. Dans celui de Marangoni (2010), un apport quotidien de 1.6 à 2g/j réduit l'absorption intestinale du cholestérol de 30% et les taux plasmatiques de cholestérol LDL de 8 à 10%. De plus, chez des sujets à taux élevés de TG (>1.7mmol/l), les phytostanols apparaissent également hypotriglycéridémiants (Theuwissen 2009), probablement via un mécanisme diminuant la production des VLDL hépatiques (Plat 2009).

En complément de leur action sur le profil lipidique, la résistance accrue des LDL à l'oxydation est un effet positif à mettre à l'actif des phytostérols (bêtasitostérol, stigmastérol, campestérol) qui agiraient en préservant la structure des apoprotéines (Ferretti 2010).

5 - Les polyphénols et les micronutriments :

→ **Les polyphénols** sont décrits comme cardioprotecteurs par leurs effets antioxydants sur les lipoprotéines (Zem 2005). Parmi eux, les polyphénols extraits de la feuille d'olivier (*olea Europa*) sont riches en oleuropéine et l'hydroxytyrosol (Goulas 2010). Les feuilles d'olivier sont utilisées traditionnellement depuis des siècles sur le pourtour méditerranéen dans la médecine traditionnelle (El SN 2009) et font l'objet de recherches nouvelles (Kremastinos 2008). Les effets hypocholestérolémiants et antioxydants de l'oleuropéine et de l'hydroxytyrosol des feuilles d'olivier sont dus à leur capacité à prévenir l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (Visioli 1994)(Briante 2004) .

Les micronutriments ont été peu pris en compte dans la régulation des dyslipidémies. Pourtant l'association du chrome et de l'acide nicotinique a été décrite dès 1988 comme hypocholesterolémiante (Urberg 1988).

→ **L'acide nicotinique (vitamine B3)** : Les effets hypocholestérolémiants de l'acide nicotinique sont connus depuis 1955. Son mécanisme d'action est lié à l'inhibition de la mobilisation des acides gras des tissus périphériques entraînant une baisse de la synthèse des triglycérides endogènes, de la sécrétion des VLDL, puis de leur conversion en LDL. De plus, l'acide nicotinique augmente le cholestérol HDL, favorise le passage des LDL petites et denses à des formes plus grosses, moins atherogènes, et diminue la Lp (a).

→ **Picolinate de chrome** : Le chrome, en potentialisant l'insuline, régule l'homéostasie glycémique et le métabolisme lipidique. Il est bien établi que la supplémentation en chrome entraîne chez les sujets hyperlipidémiques, une baisse des triglycérides et du cholestérol total et une augmentation du cholestérol HDL (Anderson 1997).

→ **Tocotriénols de la vitamine E naturelle** : Présents dans les formes naturelles de vitamine E, les tocotriénols sont des hypocholesterolémiants et antioxydants. Ils vont agir, en complémentarité des alphatocophérols en modulant l'activité de l'HMGCoA réductase (Khor 2000) et en régulant la synthèse des apo B (Theriault 1999). Leur rôle bénéfique est actuellement redécouvert ce qui souligne l'intérêt des formes naturelles de vitamine E, associant tous les isomères et non les seuls tocophérols (Sen 2007).



En résumé

Une revue approfondie des études publiées à ce jour a permis de sélectionner des composés bioactifs qui, ayant pour cible le métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines à différents niveaux, seront efficaces comme hypocholestérolémiants et hypolipidémiques. En association et à des doses rapportées utiles mais dépourvues d'effets secondaires, ces constituants, complémentaires et synergiques, apportent une alternative aux molécules de synthèse et ont leur place dans la prévention et le traitement de l'hypercholestérolémie et des dyslipidémies .

Références

- Introduction:

Castro IA, Barroso LP, Sinnecker P. Functional foods for coronary heart disease risk reduction: a metaanalysis using a multivariate approach. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):32-40.
Costel P. Molecular pathways and agents for lowering LDL-Cholesterol in addition to statins. *Pharmacol Ther*. 2010; 126(3):263-78.
Mc Gowan MP, Proulx S. nutritional supplements and serum lipids: does anything work, *curr atheroscler Rep*.2009; 11(6):470-6.

- Polycosanol:

Afuso F, Ruvolo A, Micillo F, Sacca L, Fazio S. Effects of a nutraceutical combination (red yeast rice and polycosanol) on lipid levels and endothelial function in a randomized, double-blind, placebo-controlled study ; *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009 Aug 19 Epub ahead of print
Batista J, Stusser R, Saez F, Perez B. Effect of polycosanol on hyperlipidemia and coronary heart disease in middle-aged patients. A 14-month pilot study. *Int J Clin Pharmacol Ther*1996; 34 :134-7.
Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, Bullitta M, Gouni-Berthold I. Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295 :2263-9.
Canetti M, Moreira M, Mas R, Illnait J, Fernandez L, Fernandez JC. Effects of policosanol on primary hypercholesterolemia: a 3-year open-extension follow-up. *Curr Ther Res Clin Exp*1997; 58 :868-75.
Castano G, Fernandez L, Mas R, et al. Comparison of the efficacy, safety and tolerability of original policosanol versus other mixtures of higher aliphatic primary alcohols in patients with type II hypercholesterolemia. *Int J Clin Pharmacol Res* 2002; 22 :55-66.
Castano G, Fernandez L, Mas R, Illnait J, Mesa M, Fernandez J. Comparison of the effects of policosanol and atorvastatin on lipid profile and platelet aggregation in patients with dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 2003; 23 :639-50.
Castano G, Mas Ferreiro R, Fernandez L, Gamez R, Illnait J, Fernandez C. A long-term study of policosanol in the treatment of intermittent claudication. *Angiology* 2001; 52 :115-25.
Castano G, Mas R, Fernandez JC, Illnait J, Fernandez L, Alvarez E. Effects of policosanol in older patients with type II hypercholesterolemia and high coronary risk. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 :M186-92.
Castano G, Mas R, Fernandez L, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of policosanol with atorvastatin in elderly patients with type II hypercholesterolemia. *Drugs Aging* 2003; 20 :153-63.
Castano G, Mas R, Fernandez L, et al. Effects of policosanol on postmenopausal women with type II hypercholesterolemia. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14 :187-95.
Castano G, Menendez R, Mas R, et al. Effects of policosanol and lovastatin on lipid profile and lipid peroxidation in patients with dyslipidemia associated with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Res* 2002; 22 :89-99.
Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G. Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanol. *Pharmacotherapy*2005; 25 :171-83.
Fernandez J, Mas R, Castano G, et al. Comparison of the efficacy, safety and tolerability of policosanol versus Fluvastatin in elderly hypercholesterolemic women. *Clin Drug Invest* 2001; 21 :103-13.
Gouni-Berthold I et Berthold HK Policosanol clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid lowering agent *Am Heart J* 2002 ; 143 :356-365
Greyling A, De Witt C, Oosthuizen W, Jerling JC. Effects of a policosanol supplement on serum lipid concentrations in hypercholesterolemic and heterozygous familial hypercholesterolemic subjects. *Br J Nutr* 2006; 95 :968-75.
Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Statiowska B, Martino F. The treatment of hypercholesterolemic children : efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010, Feb10.
Hargrove JL, Greenspan P, Hartle DK. Nutritional significance and metabolism of very long chain fatty alcohols and acids from dietary waxes. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004; 229 :215-26.
Keller S, Gimmler F, Jahreis G. Octacosanol administration to humans decreases neutral sterol and bile acid concentration in feces. *Lipids* 2008;43(2):109-15.
Marinangeli CP, Kassis, Jain D, Ebine N, Sc de Cunnane, Jones PJ (2007). Comparison of composition and absorption of sugar cane policosanols *Br. J. Nutr.* 97 (2): 381-8.
Mas R, Castano G, Fernandez L, Illnait J, Alvarez E. Clinical use: effects of policosanol on lipid profile and cardiac events in older hypercholesterolemic patients with coronary disease. *Clin Drug Invest* 2001; 21 :485-99.
Menendez R, Amor AM, Gonzalez RM, Fraga V, Mas R. Effect of policosanol on the hepatic cholesterol biosynthesis of normocholesterolemic rats. *Biol Res*1996; 29 :253-7.
Menendez R, Amor AM, Rodeiro I, et al. Policosanol modulates HMG-CoA reductase activity in cultured fibroblasts. *Arch Med Res*2001; 32 :8-12.
Menendez R, Marrero D, Mas R, Fernandez I, Gonzalez L, Gonzalez RM. In vitro and in vivo study of octacosanol metabolism. *Arch Med Res* 2005; 36 :113-9.
Mirkin A, Mas R, Martinto M, et al. Efficacy and tolerability of policosanol in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Int J Clin Pharmacol Res* 2001; 21 :31-41.
Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolemic patients. *Clin Drug Invest* 2005; 5 :701-7
Uribarri E, Laguna A, Sierra R, Ricardo Y. Physico-mechanical characterization of policosanol, a novel hypercholesterolemic drug. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28 :89-93.
Varady KA, Wang Y, Jones PJ. Role of policosanols in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Nutr Rev*2003; 61 :376-83.

- Monacoline K et levure de riz rouge :

Afuso F et al. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice, polycosanol) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009. Aug 19. (Epub ahead of print)
Becker DJ et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*.2009;150(12):830-9.W147-9.
Chen Y et al. Lowered lipids efficiency of compound red yeast rice extract in rats with hyperlipidemia. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2010;35(4):504-7.
Guardamagna O et al. The treatment of hypercholesterolemic children: efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols; *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Feb 10 (Epub ahead of print)
Journoud M and Jones PJ. Red yeast rice: a new hypolipidemic drug. *Life Sci*. 2004;74(22):2675-83
Liu J et al. Chinese red yeast rice for primary hyperlipidemia: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Chin Med*.200; Nov23;1:4
Ma J et al. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine ; *J agric Food Chem*.2000;48(11) :5220-5.
Ma KY et al. Red yeast rice increases excretion of bile acids in hamsters. *Biomed Environ Sci* 2009;22(4):269-77.
Venero CV et al. Lipid lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *Am J Cardiol*. 2010;105(5):664-6
Wei W et al. Hypolipidemic and anti-atherogenic effects of long-term cholestin (red yeast rice) in cholesterol fed rabbits. *J Nutr Biochem* 2003;14(6):314-8

- Extrait d'ail:

Ackermann RT, Mulrow CD, Ramirez G, Gardner CD, Morbidoni L, Lawrence VA. Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med*. 2001;161:813-24.

Alder R, Lookinland S, Berry JA, Williams M. A systematic review of the effectiveness of garlic as an anti-hyperlipidemic agent. *J Am Acad Nurse Pract*. 2003;15:120-9.

Duda G, Suliburska J, Papek-Musialik D. Effects of short term garlic supplementation on lipid metabolism and antioxidant status in hypertensive adults. *Pharmacol res* 2008;60(2):163-70.

Durak I, Kavutcu M, Aylaç B, Avci A, Devrim E, Özbek H, Öztürk HS. Effects of garlic extract consumption on blood lipid and oxidant/antioxidant parameters in humans with high blood cholesterol. *J Nutr Biochem*.2004;15(6):373-7

Gupta N, Porter TD. Garlic and garlic-derived compounds inhibit human squalene monooxygenase. *J Nutr*. 2001;131:1662-7

Kannar D, Wattanapenpaiboon N, Savage GS, Wahlqvist ML. Hypocholesterolemic effect of an enteric-coated garlic supplement. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:225-231

Kerckhoffs DA, Brouns F, Hornstra G, Mensink RP. Effects on the human serum lipoprotein profile of beta-glucan, soy protein and isoflavones, plant sterols and stanols, garlic and tocotrienols. *J Nutr*. 2002;132:2494-2505.

Lau BH. Suppression of LDL oxidation by garlic. *J Nutr* 2001.131(3s):985S-988S.

Liu L, Yeh YY. Inhibition of cholesterol biosynthesis by organosulfur compounds derived from garlic. *Lipids*. 2000;35:197-203

Liu L, Yeh YY. S-alk(en)yl cysteines of garlic inhibit cholesterol synthesis by deactivating HMG-CoA reductase in cultured rat hepatocytes. *J Nutr*. 2002;132:1129-34.

Singh DK, Porter TD. Inhibition of sterol 4 alpha methyloxidase is the principal mechanism by which garlic decreases cholesterol synthesis. *J Nutr* 2006.136:759S-764S

Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Garlic for treating hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med*. 2000;133:420-9

Warszafsky S, Kamer RS, Sivak SL. Effect of garlic on total serum cholesterol: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993;119:599-605

Yeh YY and Liu L. Cholesterol lowering effect of garlic extracts and organosulfur compounds: human and animal studies. *J Nutr*. 2001,131(3s):989S-93S.

- Phytosterols et stanols :

Brufau G, CanellaMA, Rafeças M. Phytosterols: physiologic aspects related to cholesterol-lowering properties. *Nutr Res*. 2008;28(4):217-25.

Cohn JS, Kamili A, Wat E, chung RW, Tandy S. reduction in intestinal cholesterol absorption by various food components : Mechanisms and implications. *Atheroscler suppl*.2010;11(1):45-48.

Fernandez ML, Vega-Lopez S. Efficacy and safety of sitosterol in the management of blood cholesterol levels. *Cardiovasc Drug Res* 2005;23(1):57-70.

Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Bicchiaga V. Effects of phytosterols on copper lipid peroxidation of human low-density lipoproteins. *Nutrition*.2010;26(3):296-304.

Grundy SM. Stanols esters as a component of maximal dietary therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report. *Am J Cardiol*. 2005;96 (1A):47D-50D.

Marangoni F, Poli A. Phytosterols and cardiovascular health. *Pharmacol Res*. 2010 ; 61(3) :193-9.

Mourisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/phytostanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects : a systematic review with metaanalysis. *J Am Coll Nutr*; 2006;25(1):41-8.

Plat J, Mensink RP. Plant stanol esters lower serum triacylglycerol concentrations via a reduced hepatic VLDL-1 production. *Lipids*. 2009;44(12):1149-53.

Racette SB, Lin X, Lefevre M, Spearie CA, Most MM, Ma L, Ostlund RE. Dose effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism : a controlled feeding study. *Am J clin Nutr*. 2010;91(1):32-8.

Talati R, Sobieraj DM, Makajni SS, Phung OJ, Coleman CI. The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids : a systematic review and metaanalysis. *J Am diet Assoc*.2010;110(5):719-26.

Theuwissen E, Plat J, van der Kallen CJ, van Greevenbroek MM, Mensink RP. Plant stanol supplementation decreases serum triacylglycerols in subjects with overt hypertriglyceridemia. *Lipids*. 2009. 44(12) :1131-40.

Wu T, Fu J, Yang Y, Zhang L, Han J. The effects of phytosterols/stanols on blood lipid profiles : a systematic review with meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009;18(2):179-86.

- Feuilles d'olivier et oleuropeine :

Briante R, Febbraio F, Nucci R. Antioxidant effects of dietary non-flavonoids phenols on the Cu2+-induced oxidation of human low density lipoproteins. *Chem Biodivers*. 2004;1(11):1716-29.

Ei SN, Karakaya S. Olive tree (*Olea Europea*) leaves: potential beneficial effects on human health . *Nutr rev*. 2009;67(11):622-8.

Goulas V, Papoti VT, Exarchou V, Tsimidou MZ, Gerothanassis IP. Contribution of flavonoids to the overall radical scavenging activity of olive (*olea europea L*) leaf polar extracts. *J Agric Food Chem* 2010;58(6):3303-8.

Jemai H, Bouaziz M, Fki I, El Feki I, Sayadi S. Hypolipidemic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from olive leaves. *Chem Biol Interact*. 2008;176(2-3):88-98.

Kremastinos DT. Olive and oleuropein. *Hellenic J Cardiol* 2008;49(4):295-8.

Viololi F, Galili C. Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation. *Life Sci*. 1994;55(24):1965-71.

Zem TL, Fernandez ML. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr*. 2005;135(10):2291-4.

- Micronutriments:

Anderson RA Chromium as an essential nutrient for humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1997, 26, S 35-41.

Khor HT, NgTT. Effects of administration of alphatocopherol and tocotrienols on serum lipids and liver HMGCoA reductase activity. *Int Food Sci Nutr*. 2000;51 SupplS3-11.

Sen CK, Khanna S, Roy S. Tocotrienols in health and disease: the other half of the natural vitamin E family. *Mol Aspects Med*. 2007. 28(5-6):692-728.

Therault A, Wang Q, Gapor A, Adeli K. Effects of gamma-tocotrienol on ApoB synthesis, degradation and secretion in HepG2 cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(3):704-12.

Urberg M, Beryl J, John R. hypocholesterolemic effects of nicotinic acid and chromium supplementation. *J Fam pract*. 1998;27(6):603-6



PHYSIOMANCE Diméol

**La consommation de 1.6 g
de phytostérols
par jour contribue à réduire
le cholestérol sanguin***

*Avis positif de l'Autorité Européenne de
Sécurité des Aliments du 31 juillet 2009

Indication :

Réduction du cholestérol sanguin.

Conseils d'utilisation :

1 à 3 comprimés par jour.

Conseillé en association avec PHYSIOMANCE Q10 Oméga 3 100mg : 1 capsule par jour.

Précaution d'emploi :

En cas de traitement hypocholestérolémiant, à ne consommer que sous contrôle médical. Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes et aux enfants de moins de 5 ans. Déconseillé en cas d'insuffisance hépatique.

Ingrédients :

Extrait d'huile de pin titré en phytostérols, agents de charge : phosphate dicalcique, carbonate de magnésium et cellulose microcristalline, levure de riz rouge titrée en monacoline K, extrait de feuille d'olivier titré en oleupérine, anti-agglomérants : stéarate de magnésium, talc et sillice colloïdale, extrait d'ail titré en alicine, émulsifiant : hydroxypropylméthylcellulose, son de riz titré en polycosanol, vitamine E naturelle, lubrifiant : acide stéarique, vitamine B3 (acide nicotinique), picolinate de chrome.

Conditionnement :

90 comprimés - PHY 147



THERASCIENCE
La physionutrition



VDOC513