

Ο Ρόλος των Υπολιπιδαιμικών Συμπληρωμάτων Διατροφής στην Πρωτοπαθή Δυσλιπιδαιμία

**ΗΛΙΑΣ ΣΑΝΙΔΑΣ¹,
ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΓΡΑΣΣΟΣ²,
ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ¹,
ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΠΑΡΜΠΕΤΣΕΑΣ¹**

¹ Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»

² Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΚΑΤ»

Λέξεις Ευρητηρίου:

Υπολιπιδαιμικά συμπληρώματα διατροφής
χοληστερόλη, δυσλιπιδαιμία

**Ηλίας Σανίδας, MD, PhD, FACC,
FESC, ESH Specialist**

Επεμβατικός Καρδιολόγος

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
Αγίου Θωμά 17, 11527
E-mail: easanidas@yahoo.gr

Περισσότεροι από τέσσερα εκατομμύρια θάνατοι ετησίως οφείλονται σε καρδιαγγειακά νοσήματα στην Ευρώπη με την προχωρημένη ηλικία, το άρρεν φύλο, το θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), το κάπνισμα, την αρτηριακή υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και την παχυσαρκία να παίζουν σημαντικό ρόλο. Όσον αφορά τη δυσλιπιδαιμία, είναι γνωστό ότι τα χαμηλά επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης ελαττώνουν σημαντικά την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου.¹⁻⁶

Μια μετα-ανάλυση της Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration έδειξε ότι, για κάθε μείωση της LDL κατά 40mg/dL, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) μειώνονταν κατά 20%.⁷ Σε μια άλλη μετα-ανάλυση της CTT Collaboration φάνηκε η δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της ελάττωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της LDL. Συγκεκριμένα, για κάθε 40mg/dL μείωση της LDL, η ετήσια επίπτωση των καρδιακών ανακοπών και των ισχαιμικών ΑΕΕ μειωνόταν κατά 22% περίπου. Περαιτέρω ελάττωση της LDL κατά 80-120mg/dL μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 40-50%.⁸

Ο ακρογωνιαίος λίθος για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας είναι οι στατίνες, που δρουν αναστέλλοντας το ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση στο ήπαρ. Ωστόσο, καινοτόμες θεραπείες, που βασίζονται στην κατανάλωση υπολιπιδαιμικών συμπληρωμάτων διατροφής, τα επονομαζόμενα «nutraceuticals», έχουν προταθεί είτε σαν εναλλακτική θεραπεία είτε σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή (στατίνες ή εξετιμίμπη). Ο όρος «nutraceuticals» επινοήθηκε από τον Stephen DeFelice το 1989 και προέρχεται από τις λέξεις τροφή (nutrition) και φαρμακευτικός (pharmaceutical). Πρόκειται για τροφές με σημαντικά οφέλη για την υγεία που στοχεύουν στην πρόληψη ή/και θεραπεία. Στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση ασθενών με δυσλιπιδαιμία αναφέρονται τα ακόλουθα υπολιπιδαιμικά συμπληρώματα διατροφής: φυτοστερόλες (λαχανικά, φρέσκα φρούτα, κάστανα και όσπρια), κόκκινο ρύζι, διαλυτές φυτικές ίνες, πρωτεΐνη σόγιας, πολικοζανόλη (ζαχαροκάλαμο, ρύζι), μπερμπερίνη και ωμεγα-3 λιπαρά οξέα (ιχθυέλαιο, κάστανα, μερικά λαχανικά και μερικά έλαια σπόρων).^{9,10}

Όσον αφορά το μηχανισμό δράσης τους, δύνανται να αναστείλουν την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης ή τη σύνθεσή της στο ήπαρ ή ακόμη και να αυξήσουν την απέκκριση της LDL. Είναι ιδιαίτερα επωφελή σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια αύξηση των λιπιδίων τους, όπως και σε ασθενείς με συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση των στατινών.¹¹

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα του υπολιπιδαιμικού διατροφικού συμπληρώματος Armolipid σε σύγκριση με ένα πρόγραμμα υγιεινής διατροφής, βασιζόμενο στη Μεσογειακή διατροφή σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία, που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή. Τα κύρια

συστατικά του Armolipid είναι 10mg πολικοζανόλη, 200mg κόκκινο ρύζι που εμπεριέχει 3mg μονακολίνη K, 2mg συνένζυμο Q10, 0,5mg ασταξανθίνη και 200mg φυλλικό οξύ. Οι υπολιπιδαιμικές ιδιότητες του Armolipid βασίζονται κυρίως στην πολικοζανόλη και τη μονακολίνη K. Η πολικοζανόλη αναστέλλει τη σύνθεση του ενζύμου HMG-CoA αναγωγή, ενώ η μονακολίνη K μιμείται το μηχανισμό δράσης των στατινών. Το συνένζυμο Q10 και η ασταξανθίνη έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες, εμποδίζοντας την υπεροξειδωση της LDL και τη μετατροπή των λιποπρωτεϊνών σε προ-αθηρογόνα σωματίδια. Τέλος, το φυλλικό οξύ συμβάλλει στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου ελαττώνοντας τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα μέσω της απομεθλίωσης της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη.^{9,12}

Μελετήθηκαν συνολικά 80 άτομα ηλικίας 49±10.6 έτη με ολική χοληστερόλη >200mg/dL ή/και LDL >160mg/dL ή/και τριγλυκερίδια >150mg/dL. Ασθενείς με ΣΝ, σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία (δείκτη μάζας σώματος - ΔΜΣ ≥30kg/m²) ή δευτεροπαθή δυσλιπιδαιμία αποκλείστηκαν.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ισάριθμες ομάδες. Στην ομάδα Α χορηγήθηκε το Armolipid (μια ταμπλέτα ημερησίως), χωρίς να δοθούν ακριβείς οδηγίες για τη διατροφή που θα ακολουθούσαν, και στην ομάδα Β ζητήθηκε να τηρήσουν ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα υγιεινής διατροφής. Το πρόγραμμα αυτό περιλάμβανε την κατανάλωση περισσότερων λαχανικών (>2 μερίδες/ημέρα), φρέσκων φρούτων (>2 μερίδες/ημέρα), ξηρών καρπών (30gr/ημέρα), φυτικών ινών (35-40gr/ημέρα) και ψαριών (1-2 μερίδες/ημέρα) και λιγότερου κόκκινου κρέατος (1 μερίδα/ημέρα), κεκορεσμένων (<10% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας) και trans λιπαρών (<1% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας).¹³ Τέλος, απαγορεύτηκε η κατανάλωση αλκοόλ και στις δύο ομάδες. Σε όλους τους ασθενείς μετρήθηκαν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL, της HDL και των τριγλυκεριδίων στην αρχή της μελέτης (baseline) και έξι μήνες μετά.

Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών αναλύσεων φαίνονται στον Πίνακα. Τα άτομα που έλαβαν το Armolipid είχαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (p<0.001) μετά τους έξι μήνες, σε αντίθεση με τους ασθενείς που ακολούθησαν ένα πρόγραμμα υγιεινής διατροφής (p=0.25). Επίσης, μείωση της LDL και των τριγλυκε-

ριδίων, καθώς και αύξηση της HDL, παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες, αλλά δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές.

Επομένως, στην τρέχουσα μελέτη φάνηκε ότι η χορήγηση του συμπληρώματος Armolipid σε ασθενείς με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία δύναται να βελτιώσει το λιπιδαιμικό προφίλ τους, μειώνοντας την ολική χοληστερόλη μετά από έξι μήνες θεραπείας.

Ο συνδυασμός των υπολιπιδαιμικών συμπληρωμάτων διατροφής με μια υπολιπιδαιμική δίαιτα θα μπορούσε να ελαττώσει την ολική χοληστερόλη, την LDL και τα τριγλυκερίδια, όπως και να αυξήσει την HDL σε επίπεδα παρόμοια με αυτά που επιτυγχάνονται από τη χορήγηση χαμηλής έντασης στατινών (π.χ. πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη) ή χαμηλών δόσεων άλλων στατινών (π.χ. συμβαστατίνη). Δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρουν ότι τα συγκεκριμένα συμπληρώματα διατροφής δύναται να μειώνουν την ολική χοληστερόλη και την LDL κατά 10-20% και 15-31%, αντίστοιχα.^{12,14,15} Σε μια τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη ασθενών με δυσλιπιδαιμία, που χορηγήθηκε το υπολιπιδαιμικό συμπλήρωμα για έξι εβδομάδες, παρατηρήθηκε ελάττωση της ολικής χοληστερόλης κατά 17% και της LDL κατά 22%.¹⁶ Παρόμοια αποτελέσματα υπήρξαν και μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.¹⁷ Η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε μερικώς αυτά τα ευρήματα, αποδεικνύοντας τη μείωση της ολικής χοληστερόλης μετά από έξι μήνες χορήγησης του υπολιπιδαιμικού συμπληρώματος Armolipid. Ελάττωση, όμως, παρατηρήθηκε και στα επίπεδα της LDL, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική.

Σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν τις επιθυμητές τιμές των λιπιδίων τους με την εξετιμίμπη, τα υπολιπιδαιμικά συμπληρώματα διατροφής ενδέχεται να βελτιώσουν περαιτέρω το λιπιδαιμικό προφίλ τους, μειώνοντας την ολική χοληστερόλη, την LDL και τα τριγλυκερίδια κατά 10%, 14% και 5%, αντίστοιχα.¹⁸ Μια μελέτη 100 ασθενών με δυσλιπιδαιμία, στους οποίους χορηγήθηκε είτε ένα υπολιπιδαιμικό συμπλήρωμα είτε η εξετιμίμπη, έδειξε ότι το 28% αυτών που έλαβαν το συμπλήρωμα βελτίωσαν το λιπιδαιμικό προφίλ τους μέσα σε τρεις μήνες, ενώ δεν παρατηρήθηκε κάτι αντίστοιχο σε κανέναν ασθενή από αυτούς που έλαβαν την εξετιμίμπη. Ωστόσο, η προσθήκη του συμπληρώματος στην ομάδα των ασθενών που αρχικά δόθηκε η εξετιμίμπη είχε ως αποτέλεσμα το 73% αυτών να μειώσουν τα επίπεδα

των λιπιδίων τους μετά από 12 μήνες συνδυασμένης θεραπείας.¹⁹

Η συχορήγηση ενός υπολιπιδαιμικού συμπληρώματος με τις στατίνες θα μπορούσε, επίσης, να αποτελέσει μια εναλλακτική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία. Μεταξύ 100 ασθενών με ΣΝ που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική (PCI), τα άτομα που έλαβαν συνδυασμό χαμηλών δόσεων στατίνης με κάποιο συμπλήρωμα είχαν μεγαλύτερη ελάττωση της LDL και της ολικής χοληστερόλης μετά από τρεις μήνες θεραπείας.²⁰

Τα υπολιπιδαιμικά συμπληρώματα διατροφής μπορούν να δοθούν και σε συγκεκριμένες υποομάδες του πληθυσμού, όπως οι ηλικιωμένοι με δυσανεξία στις στατίνες²¹ ή οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.²² Δύνανται, ακόμη, να συμβάλλουν στη μείωση της αρτηριακής σκληρίας, των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και των ΑΕΕ, ενώ ως πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια θεωρείται η δυσκοιλιότητα. Παρ' όλα αυτά, δεν μπορούν να σταθούν μόνο σαν συμπληρώματα διατροφής, διότι η δράση τους είναι παρόμοια της λοβαστατίνης, λόγω της μονακολίνης Κ που περιέχουν, επομένως έχουν δυνητικά και τις παρενέργειες των στατινών (μυοπάθειες, δυσανεξία κλπ).^{12,23}

Εν κατακλείδι, τα υπολιπιδαιμικά συμπληρώματα, σε συνδυασμό με την τήρηση ενός προγράμματος υγιεινής διατροφής, θα μπορούσαν δυνητικά να αποτελέσουν μια εναλλακτική τακτική πριν την έναρξη της φαρμακευτικής θεραπείας σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα πριν τη διεξαγωγή συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Armolipid σε μακροχρόνια χορήγηση.

Βιβλιογραφία

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37:3232-3245.
2. D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Glob Heart* 2013;8:11-23.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
4. Richter D. Are lower levels of LDL-cholesterol really better? Looking at the results of IMPROVE-IT: opinions of three experts - I. *Hellenic J Cardiol* 2015;56:1-3.
5. Foussas SG. Acute coronary syndromes and diabetes mellitus. *Hellenic J Cardiol* 2016;57:375-377.
6. Patrianakos AP. Women in danger: detecting coronary artery disease - Are there any sex differences? *Hellenic J Cardiol* 2017;58:425-426.
7. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
8. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
9. Authors/Task Force M, Catapano AL, Graham I et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
10. Kalra EK. Nutraceutical--definition and introduction. *AAPS PharmSci* 2003;5:E25.
11. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2017;13:965-1005.

Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών αναλύσεων του υπό μελέτη πληθυσμού.						
	Ομάδα Α - Armolipid (n=40)			Ομάδα Β - Δίαιτα (n=40)		
	Baseline	6 μήνες	p-value	Baseline	6 μήνες	p-value
Ολική χοληστερόλη	240.5 ± 31.4	211.7 ± 13.5	<0.001	240.4 ± 32.5	229.1 ± 28.8	0.25
LDL χοληστερόλη	166.4 ± 29.6	143.9 ± 17.9	0.052	162.4 ± 34.6	157.5 ± 30.5	NS
Τριγλυκερίδια	101.7 ± 28.4	100.1 ± 16	NS	103.9 ± 26.1	101.4 ± 29.4	NS
HDL χοληστερόλη	53.3 ± 9.8	57.8 ± 10.2	NS	52.2 ± 10.9	55.1 ± 13.9	NS

HDL: high-density lipoprotein - υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, **LDL:** low-density lipoprotein - χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, **NS:** non-significant - μη στατιστικώς σημαντικό

12. Barrios V, Escobar C, Cicero AF et al. A nutraceutical approach (Armolidip Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atheroscler Suppl* 2017;24:1-15.
13. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
14. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Ades AE. Dose-comparative effects of different statins on serum lipid levels: a network meta-analysis of 256,827 individuals in 181 randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:658-70.
15. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-51.
16. Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, Sacca L, Fazio S. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:656-61.
17. Sola R, Valls RM, Puzo J et al. Effects of poly-bioactive compounds on lipid profile and body weight in a moderately hypercholesterolemic population with low cardiovascular disease risk: a multicenter randomized trial. *PLoS One* 2014;9:e101978.
18. Pisciotto L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids Health Dis* 2012;11:123.
19. Marazzi G, Pelliccia F, Campolongo G et al. Usefulness of Nutraceuticals (Armolidip Plus) Versus Ezetimibe and Combination in Statin-Intolerant Patients With Dyslipidemia With Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 2015;116:1798-801.
20. Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia F et al. Comparison of Low-Dose Statin Versus Low-Dose Statin + Armolidip Plus in High-Intensity Statin-Intolerant Patients With a Previous Coronary Event and Percutaneous Coronary Intervention (ADHERENCE Trial). *Am J Cardiol* 2017;120:893-897.
21. Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F et al. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther* 2011;28:1105-13.
22. Affuso F, Mercurio V, Ruvolo A et al. A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. *World J Cardiol* 2012;4:77-83.
23. Mazzanti G, Moro PA, Raschi E, Da Cas R, Menniti-Ippolito F. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:894-908.

The Role of Nutraceuticals in Primary Dyslipidemia

Elias Sanidas¹, Charalampos Grassos², Dimitrios Papadopoulos¹, John Barbetseas¹

1. Dept. of Cardiology, LAIKO General Hospital, Athens, Greece

2. Dept. of Cardiology, KAT General Hospital, Athens, Greece

Despite the fact that statins are considered the “gold standard” treatment of dyslipidemia, novel nutritive strategies based on the consumption of ‘healthy’ functional foods and/or dietary supplements, the so-called “nutraceuticals”, have been suggested either as alternatives or in addition to drug therapy. The aim of the present study was to assess the efficacy of the nutraceutical Armolidip compared to healthy diet (Mediterranean type diet) among patients with primary dyslipidemia that were currently receiving no treatment. A total of 80 subjects with a mean age of 49±10.6 years were enrolled in the study. Inclusion criteria were TC >200mg/dL and/or LDL-C >160mg/dL and/or triglycerides (TG) >150mg/dL. Plasma concentrations of TC, LCL-C, high-density cholesterol (HDL-C) and TG were measured by the Elisa method at study entry and after six months follow-up. Patients in the Armolidip group had a statistically significant decrease in TC levels after six months follow-up whereas subjects that adhered to healthy diet had not. However, the changes of LDL-C, HDL-C and TG blood concentrations for both groups were not statistically significant. The current study showed that the administration of the nutraceutical Armolidip in patients with primary dyslipidemia improved their lipid profile reducing TC levels after six months follow-up.

Keywords: nutraceuticals, cholesterol, dyslipidemia