



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

2018 – 2020

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ

ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΟΣ ΡΥΖΙΟΥ ΚΟΚΚΙΝΗΣ ΖΥΜΩΣΗΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΜΕ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

ΤΡΟΓΚΑΝΗΣ ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ

ΑΜ: 2191

Επιβλέπουσα:

Βασιλάκου Ναϊρ-Τώνια, Καθηγήτρια

Αθήνα, 2022



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF PUBLIC HEALTH
DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH POLICY
MSc in PUBLIC HEALTH
Direction: Chronic Diseases and Health Behaviors

Postgraduate Msc thesis

EFFECTIVENESS AND EFFICACY OF RED YEAST RICE CONSUMPTION
IN HUMANS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA.
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

TROGKANIS EFSTRATIOS

Registration Number: 2191

Supervisor: Vassilakou Nair-Tonia, Professor

Athens, 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ**

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

2018 – 2020

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ

ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΟΣ ΡΥΖΙΟΥ ΚΟΚΚΙΝΗΣ ΖΥΜΩΣΗΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΜΕ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	Βασιλάκου Ναϊρ-Τώνια	Καθηγήτρια	
2	Κορνάρου Ελένη	Αναπλ. Καθηγήτρια	
3	Σεργεντάνης Θεόδωρος	Επικ. Καθηγητής	

Αθήνα, 2022

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Τρογκάνης Ευστράτιος του Κωνσταντίνου με αριθμό μητρώου 2191, φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Επιστήμη και Πολιτική Δημόσιας Υγείας του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

**Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι τη δημόσια υποστήριξή της και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.*

Ο Δηλών

Τρογκάνης Ευστράτιος

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'E' followed by the name 'ΤΡΟΓΚΑΝΗΣ' written in capital letters.

Copyright © Τρογκάνης Ευστράτιος, Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας,

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Δημόσια Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα Διπλωματική Εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "T. PANTAZIS". The signature is written in a cursive, somewhat stylized manner with some overlapping lines.

Υπογραφή:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της κατανάλωσης ενός τροφοφαρμάκου, του εκχυλίσματος ρυζιού κόκκινης ζύμωσης (Red yeast rice extract), ως προς τη μείωση της υπερχοληστερολαιμίας σε ανθρώπους.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, με αναζήτηση άρθρων από τις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL), Excerpta Medica Database (Embase), Scopus, CINAHL και Clinicaltrials.gov με βάση τη μεθοδολογία PRISMA. Η αναζήτηση των μελετών αφορούσε την περίοδο από τον Ιανουάριο του 2012 μέχρι τον Μάιο του 2022.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 14 κλινικές δοκιμές. Οι παρεμβάσεις διήρκησαν από 4-24 εβδομάδες. Στις περισσότερες μελέτες υπήρχε 1 ομάδα παρέμβασης και 1 ομάδα ελέγχου. Ως προς την αποτελεσματικότητα, στις μελέτες που ανασκοπήθηκαν, τα σκευάσματα με Red Yeast Rice extract, φαίνονται να συμβάλλουν στατιστικά σημαντικά κυρίως στη μείωση της ολικής χοληστερόλης (μείωση 37.43mg/dl, 95% CI -47.08, -27.79) και της LDL-C (μείωση 35.82mg/dl, 95% CI -43.36, -28.29), χωρίς να επηρεάζουν τις παραμέτρους HDL-C, TGs, ApoA-I, Apo-B. Ως προς την ασφάλεια, στις μελέτες που ανασκοπήθηκαν, βρέθηκε ότι το συγκεκριμένο τροφοφάρμακο παρουσιάζει σπάνιες και μη απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπεράσματα: Η κατανάλωση του εκχυλίσματος ρυζιού κόκκινης ζύμωσης από ανθρώπους με υπερχοληστερολαιμία σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την μείωση της ολικής χοληστερόλης και της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης, ενώ δεν σχετίζεται με απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Λέξεις-κλειδιά: εκχύλισμα μαγιάς κόκκινου ρυζιού, τροφοφάρμακο, υπερχοληστερολαιμία, ασφάλεια, αποτελεσματικότητα, συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση

ABSTRACT

Aim: The aim of this research is to explore the safety and efficacy of the consumption of the nutraceutical “red yeast rice extract” for the reduction of hypercholesterolemia in human.

Methodology: A systematic literature review and meta-analysis were conducted with articles retrieved from PubMed, Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL), Excerpta Medica Database (Embase), Scopus, CINAHL και Clinicaltrials.gov database, using PRISMA methodology. The relevant article search period was from January 2012 to May 2022.

Results: In total, 14 clinical trials were included in the review. The interventions lasted 4-24 weeks. In most of the studies, there were 1 intervention and 1 control group. As regards the efficacy, data analysis revealed that Red Yeast Rice extract seem to reduce statistically significant total cholesterol (mean absolute reduction 37.43mg/dl, 95% CI -47.08, -27.79) and LDL-cholesterol (mean absolute reduction 35.82mg/dl, 95% CI -43.36, -28.29), but not HDL-C, TGs, ApoA-I, ApoB. As regards the safety, Red Yeast Rice extract may be considered a choice with neither threatening nor frequent side effects.

Conclusions: The consumption of Red Yeast Rice extract by people with hypercholesterolemia is associated with statistically significant reduction of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol, whereas is not associated with an increase in life-threatening side effects.

Key-words: red yeast rice extract, nutraceutical, hypercholesterolemia, safety, efficiency, systematic review, meta-analysis

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	i
ABSTRACT	ii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	viii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	ix
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ	x
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	xi
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	2
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ ΩΣ ΜΕΙΖΟΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ	6
1.1. Ο βιολογικός ρόλος των λιπιδίων – Λιποπρωτεΐνες – Απολιποπρωτεΐνες	6
1.2. Βασικές αρχές μεταφοράς και μεταβολισμού των Λιποπρωτεϊνών	10
1.2.1. VLDL.....	12
1.2.2. IDL.....	13
1.2.3. LDL.....	13
1.2.4 HDL	15
1.3. Διαταραχές Λιποπρωτεϊνών – Δυσλιπιδαιμίες	17
1.4. Δυσλιπιδαιμίες και καρδιαγγειακός κίνδυνος	19
1.5 Η Υπερχοληστερολαϊμία ως προτεραιότητα της σύγχρονης Δημόσιας Υγείας	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑΣ.....	26
2.1 Διαιτητικές παρεμβάσεις και υπερχοληστερολαϊμία	26
2.2 Περιορισμός της συνολικής κατανάλωσης λίπους.....	27

2.3 Αντικατάσταση των λιπαρών οξέων	28
2.4 Αύξηση της πρόσληψης φυτικών στερολών	29
2.5 Εναλλακτικές στρατηγικές μείωσης της ολικής χοληστερόλης.....	30
2.6 Τα τροφοφάρμακα ως μέσο αντιμετώπισης της υπερχοληστερολαιμίας.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: RED YEAST RICE EXTRACT (RYR EXTRACT) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑΣ	33
3.1 Ιστορική αναδρομή, μέθοδοι καλλιέργειας και μέθοδοι παραγωγής του RYR	33
3.2 RYR extract - βιοδραστικά συστατικά, φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική	36
3.3 Η επιστημονική άποψη σχετικά με το RYR extract: δεδομένα και ερωτήματα.....	40
3.3.1 Ασφάλεια	40
3.3.2 Αποτελεσματικότητα	44
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	46
4. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ.....	47
4.1 Σκοπός.....	47
4.2 Στόχοι	47
5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	48
5.1 Ερευνητική μέθοδος	48
5.2 Κριτήρια επιλεξιμότητας μελετών	52
5.3 Βάσεις δεδομένων	53
5.4 Στρατηγική αναζήτησης	53
5.5 Διαδικασία επιλογής μελετών	54
5.6 Μέθοδος εξαγωγής δεδομένων	59
5.7 Μέτρηση αποτελεσμάτων και Στατιστική Ανάλυση.....	59
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	60

6.1 Χαρακτηριστικά μελετών που ανασκοπήθηκαν.....	60
6.2 Δείγμα και δειγματοληψία	60
6.2.1 Ανάλυση ανά μελέτη.....	60
6.3 Περιγραφή παρεμβάσεων	67
6.3.1 Παρεμβάσεις διάρκειας 4-8 εβδομάδων	67
6.3.2 Παρεμβάσεις διάρκειας 10-16 εβδομάδων	69
6.3.3 Παρεμβάσεις διάρκειας 18-24 εβδομάδων	71
6.3.4 Σύνοψη χαρακτηριστικών των παρεμβάσεων	73
6.4 Αποτελεσματικότητα Red Yeast Rice extract.....	75
6.4.1 Αποτελεσματικότητα ανά μελέτη.....	75
6.4.2 Μετα-ανάλυση Αποτελεσματικότητας.....	80
6.5 Ασφάλεια του Red Yeast Rice extract.....	82
6.5.1 Γενικά	82
6.5.2 Χωρίς παρενέργειες	82
6.5.3 Σπάνιες παρενέργειες.....	83
6.5.4 Χωρίς αναφορά σε παρενέργειες.....	85
6.5.5 Σύνοψη ευρημάτων για την ασφάλεια χρήσης του Red Yeast Rice extract	85
7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	87
7.1 Ευρήματα	87
7.2 Ερμηνεία και αξιολόγηση ευρημάτων.....	89
7.3. Ισχυρά σημεία και μεθοδολογικοί περιορισμοί.....	92
7.4 Συνεισφορά στη Δημόσια Υγεία	92
8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	94
8.1 Συμπεράσματα.....	94

8.2 Προτάσεις.....	95
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	96

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1. Πυκνότητα, μέγεθος, πηγή προέλευσης, κύριες και άλλες αποπρωτεΐνες των λιποπρωτεϊνών.....	9
Πίνακας 1.2. Οι πιο συχνές πρωτοπαθείς (οικογενείς) διαταραχές των Λιποπρωτεϊνών.....	18
Πίνακας 1.3. Καταστάσεις που συνοδεύονται από διαταραχή μεταβολισμού των λιπιδίων...19	
Πίνακας 2.1. Απόλυτη πιθανότητα καρδιαγγειακού συμβάντος και παρέμβαση.....	27
Πίνακας 5.1. Οδηγίες PRISMA.....	50
Πίνακας 5.2. Ποιότητα μελετών που ανασκοπήθηκαν.....	58
Πίνακας 6.1. Χαρακτηριστικά δείγματος ανά μελέτη	67
Πίνακας 6.2. Χαρακτηριστικά των παρεμβάσεων ανά μελέτη	74
Πίνακας 6.3. Ευρήματα επίδρασης του Red Yeast Rice extract ανά μελέτη	79
Πίνακας 6.4. Μετα-ανάλυση της αποτελεσματικότητας του RYR-extract στην LDL-C.....	80
Πίνακας 6.5. Μετα-ανάλυση της αποτελεσματικότητας του RYR-extract στην TC.....	81
Πίνακας 6.6. Ανεπιθύμητες ενέργειες από τα σκευάσματα με Red Yeast Rice extract.....	86

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1. Χημική δομή των κύριων λιπιδίων του ανθρώπινου οργανισμού.....	7
Εικόνα 1.2. Συγκριτική σχέση μεγέθους-πυκνότητας των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος.....	8
Εικόνα 1.3. Μονοπάτι μεταφοράς λιπιδίων από το έντερο στους περιφερικούς ιστούς.....	11
Εικόνα 1.4. Μονοπάτι σύνθεσης των λιποπρωτεϊνών VLDL, IDL και LDL από το ήπαρ.....	12
Εικόνα 1.5. Βιοχημικά μονοπάτια σύνθεσης των VLDL εντός του ηπατοκυττάρου	15
Εικόνα 1.6. Μονοπάτι σύνθεσης της HDL χοληστερόλης.....	16
Εικόνα 1.7. Σχηματική αποτύπωση της διαδικασίας αθηρωγένεσης	21
Εικόνα 2.1. Σχηματική απεικόνιση της επίδρασης ορισμένων τροφίμων στην LDL αίματος.....	27
Εικόνα 3.1. Η χαρακτηριστική εμφάνιση του RYR.....	34
Εικόνα 3.2. Βασικές χρωστικές οι οποίες παράγονται από τον μύκητα <i>Monascus</i>	37
Εικόνα 3.3. Οι μονακολίνες (πολυκετίδια) που παράγονται από τον μύκητα <i>Monascus</i>	38
Εικόνα 3.4. Μηχανισμός μείωσης της χοληστερόλης μέσω της δράσης της μονακολίνης K..	38

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 5.1. Διαδικασία αναζήτησης μελετών	55
--	----

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΟΠ: Ομάδα Παρέμβασης

ΟΕ: Ομάδα Ελέγχου

ΑποΒ: Apolipoprotein B

BMI: Body Mass Index

CI: confidence interval

HDL-C: High-density lipoprotein Cholesterol

hs-CRP: high-sensitive C Reactive Protein

LDL-C: Low-density lipoprotein Cholesterol

non-HDL-C: non-High Density Lipoprotein Cholesterol

TC: Total Cholesterol

TGs: Triglycerides

RYR extract: Red Yeast Rice extract

RCTs: Randomized Controlled Trials

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στη Δημόσια Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, με αφορμή τη συνειδητοποίηση της αναγκαιότητας αντιμετώπισης της υπερχοληστερολαιμίας σε επίπεδο πρόληψης και δημόσιας υγείας από τις σύγχρονες δυτικές κοινωνίες, σε συνδυασμό με την ιδιότητα του εκπονούντος ως καρδιολόγου, που καλείται καθημερινά να αντιμετωπίσει ασθενείς με εγκατεστημένη πλέον καρδιαγγειακή νόσο, η οποία αποδεδειγμένα αντανακλά σε σημαντικό βαθμό, το αποτέλεσμα πλημμελούς αντιμετώπισης μακροχρόνιας υπερχοληστερολαιμίας. Η σπουδαιότητα της αντιμετώπισης της υπερχοληστερολαιμίας σε επίπεδο πρόληψης του πληθυσμού που βρίσκεται σε κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθιστούν εξαιρετικά επιτακτική την ανάγκη αποσαφήνισης της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας κάθε δυνατού διαθέσιμου μέτρου που απευθύνεται σήμερα στο ευρύ κοινό και σχετίζεται με την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας. Ένα τέτοιο μέτρο, είναι η κατανάλωση του τροφοφαρμάκου “red yeast rice (RYR) extract”, δηλαδή του «εκχυλίσματος ρυζιού κόκκινης ζύμωσης», το οποίο διατίθεται στο μέσο καταναλωτή με σκοπό την πρωτογενή ή τη δευτερογενή πρόληψη της υπερχοληστερολαιμίας. Η παρούσα εργασία εξετάζει μέσω συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κατανάλωσης του συγκεκριμένου τροφοφαρμάκου, ως προς τη μείωση της υπερχοληστερολαιμίας.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στην επιβλέπουσα Καθηγήτρια κα Ναΐρ-Τώνια Βασιλάκου για τις πολύτιμες επισημάνσεις της, τόσο στα μαθήματά της ως διδάσκουσα κατά τη διάρκεια ολόκληρου του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών (που στάθηκαν έντονη αφορμή για διερεύνηση της σχέσης διατροφής και Δημόσιας Υγείας), όσο και στην καθοδήγησή της κατά την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο τρόπος ζωής και οι καθημερινές διατροφικές συνήθειες του σύγχρονου δυτικού κόσμου έχουν καταγραφεί βιβλιογραφικά ότι συμβάλλουν στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αυτό έχει ως συνέπεια να προτείνεται από την επιστημονική κοινότητα η λήψη συγκεκριμένων υγιεινοδιαιτητικών μέτρων σε επίπεδο γενικού πληθυσμού, με σκοπό τη μείωση της επίπτωσης της καρδιαγγειακής νόσου (Sharifi-Rad et al, 2020). Σταθερή στόχευση των συγκεκριμένων μέτρων είναι η μείωση της υπερχοληστερολαιμίας και ιδιαίτερα η αντικατάσταση του κορεσμένου λίπους με μονοακόρεστα ή πολυακόρεστα λίπη (Hooper et al, 2020). Στη μείωση της υπερχοληστερολαιμίας είναι γνωστό ότι συμβάλλουν αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα, με συνηθέστερα και πρωταρχικά χρησιμοποιούμενα τις στατίνες, οι οποίες έχουν μελετηθεί εκτεταμένα και επί αρκετά έτη ως προς τις πολλαπλές καρδιαγγειακές επιδράσεις τους αλλά και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Τα τελευταία χρόνια όμως έχουν αναδυθεί νεότερες κατηγορίες σκευασμάτων, τα «τροφοφάρμακα» (“neutraceuticals”), τα οποία διατίθενται ευρέως στην αγορά, κατόπιν διαφορετικών κανονισμών έγκρισης κυκλοφορίας τους συγκριτικά με εκείνους των κλασσικών φαρμάκων, χωρίς να έχει εξακριβωθεί επακριβώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους (Cicero et Colletti, 2016). Παρ’ όλα αυτά, συστήνεται η χρήση τους από ομάδα ειδικών παγκοσμίου κύρους σε θέματα διαχείρισης της υπερχοληστερολαιμίας ήδη από το 2017 (Cicero et al, 2017a).

Ο όρος «τροφοφάρμακα» (“neutraceuticals”) εμφανίστηκε για πρώτη φορά το 1989 από τον ιατρό Dr. Stephen DeFelice ο οποίος συνδύασε τον όρο «τροφή» (“nutrition”) και «φαρμακευτικός» (“pharmaceuticals”) για να δηλώσει το ενδιαφέρον του και την προσοχή του σε τροφές με οφέλη στην γενικότερη υγεία του ανθρώπου, τόσο σε επίπεδο πρόληψης όσο και σε επίπεδο θεραπείας συγκεκριμένων νοσημάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι ένα τέτοιο ενδιαφέρον δεν είναι καινούργιο στην πορεία της σκέψης του ανθρώπου και έχει πιθανώς τις ρίζες του στην εποχή του Ιπποκράτη ο οποίος συνδέεται με τη γνωστή ρήση **«κάνε την τροφή το φάρμακό σου και το φάρμακο την τροφή σου»**, παρ’ ότι δεν καταγράφεται

πουθενά το συγκεκριμένο απόφθευγμα στα γραπτά κείμενά του (Witkamp et al, 2018). Η όλη φιλοσοφία όμως του πατέρα της Ιατρικής σχετικά με τη συσχέτιση Τροφής και της Υγείας όπως αναδεικνύεται σε πολλά κείμενά του (με προεξάρχον ίσως το «Περί Διαιτήσης» κείμενό του), τονίζουν ήδη από αρχαιοτάτων ετών ότι είχε απασχολήσει την ανθρώπινη παρατήρηση η επίδραση των διαιτητικών συνηθειών στη γενικότερη ισορροπία του ανθρώπινου οργανισμού και στους μηχανισμούς μέσω των οποίων η τροφή διαμορφώνει την υγεία ή τη νόσο. Σήμερα, το συγκεκριμένο θέμα έχει επανέλθει στο προσκήνιο και απασχολεί έντονα τη βιομηχανία τροφίμων, σε μια προσπάθεια μετάβασης (paradigm shift) από τη θεραπεία των νοσημάτων (ειδικά των χρόνιων και εκφυλιστικών), στην πρόληψη και αποφυγή αυτών (Fogacci et al 2019).

Στην παρούσα εργασία, γίνεται εστίαση σε ένα συγκεκριμένο τροφοφάρμακο, το εκχύλισμα ρυζιού κόκκινης ζύμωσης (Red Yeast Rice extract, RYR extract), το οποίο χρησιμοποιείται παγκοσμίως για τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και τη μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και παράγεται κατά τη ζύμωση του ρυζιού από τον μύκητα *Monascus purpureus*. Το εκχύλισμα αυτό περιέχει ως βασικό συστατικό τη μονακολίνη Κ (monacolin K), η οποία είναι δομικά πανομοιότυπη με την *λοβαστατίνη*, μια στατίνη που χρησιμοποιείται σήμερα για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας. Με τη μέθοδο της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυσης επιλεγμένων κλινικών δοκιμών, θα ελεγχθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χρήσης του συγκεκριμένου τροφοφαρμάκου. Συγκεκριμένα, ως προς την ασφάλεια, εξετάζονται συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες από την κατανάλωσή του. Ως προς την αποτελεσματικότητα, θα αναζητηθούν η μεταβολή των παραμέτρων του λιπιδαιμικού προφίλ που πιθανώς επιφέρει.

Έχουν δημοσιευθεί στο πρόσφατο παρελθόν ανάλογες ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συγκεκριμένου τροφοφαρμάκου με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, όμως τα δεδομένα κρίνονται συνολικά ανεπαρκή για να υποστηριχθεί μια ξεκάθαρη θέση ως προς τη χρήση του εν λόγω τροφοφαρμάκου στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Cicero et al 2021, Fogacci et al 2019 και Sungthong et al, 2020).

Αυτός είναι ο βασικός λόγος που η παρούσα εργασία επαναφέρει το ερώτημα της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του συγκεκριμένου τροφοφαρμάκου, ανασκοπώντας τις μελέτες που έχουν δημοσιευτεί έως τον Μάιο του 2022. Αναμένεται αυτή η προσπάθεια αφενός να συμπληρώσει τη διεθνή βιβλιογραφία ως προς την κατανόηση του ρόλου του συγκεκριμένου τροφοφαρμάκου και τα πιθανά οφέλη του, με απώτερο σκοπό να εκτιμηθεί αν θα μπορούσε το RYR extract να ενταχθεί σε προγράμματα Δημόσιας Υγείας για την υπερχοληστερολαιμία, και αφετέρου, αναμένεται να συμβάλει στην καλύτερη ενημέρωση του γενικού πληθυσμού σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους από την κατανάλωσή του.

Στο Γενικό Μέρος γίνεται προσπάθεια ανάδειξης της Υπερχοληστερολαιμίας ως ενός σημαντικού προβλήματος δημόσιας υγείας της σύγχρονης εποχής (Κεφάλαιο 1), στη συνέχεια αναφέρονται διαιτητικές παρεμβάσεις αντιμετώπισης της υπερχοληστερολαιμίας (Κεφάλαιο 2) και παρουσιάζεται το Red Yeast Rice extract ως ένα παράδειγμα τροφοφαρμάκου για την αντιμετώπισή της (Κεφάλαιο 3).

Στο Ειδικό Μέρος αναφέρονται τα βήματα της Συστηματικής Ανασκόπησης και Μετα-ανάλυσης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του RYR. Συγκεκριμένα, αρχικά γίνεται αναφορά στο Σκοπό και τους Στόχους της συγκεκριμένης εργασίας (Κεφάλαιο 4) και στη Μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των βιβλιογραφικών δεδομένων (Κεφάλαιο 5). Ακολουθεί η παρουσίαση των αποτελεσμάτων της εργασίας (Κεφάλαιο 6) και η συζήτηση επί αυτών, καθώς και τα ισχυρά σημεία και οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης (Κεφάλαιο 7). Τέλος, καταγράφονται τα συμπεράσματα και οι προτάσεις (Κεφάλαιο 8).

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ ΩΣ ΜΕΙΖΟΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

1.1. Ο βιολογικός ρόλος των λιπιδίων – Λιποπρωτεΐνες – Απολιποπρωτεΐνες

Τα λιπίδια αποτελούν μια από τις τέσσερις βασικές κατηγορίες χημικών ουσιών της ζωής (νουκλεϊκά οξέα, αμινοξέα και υδατάνθρακες είναι οι υπόλοιπες) και περιλαμβάνουν μια ποικιλία μορίων όπως λιπαρά οξέα, εικασανοειδή, μονογλυκερίδια, διγλυκερίδια, τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια, σφιγγολιπίδια, στερόλες και πρενόλες (Curr et al. 2016). Τα λιπίδια διαδραματίζουν σαφώς ορισμένους βιολογικούς ρόλους (Morigny et al. 2021).

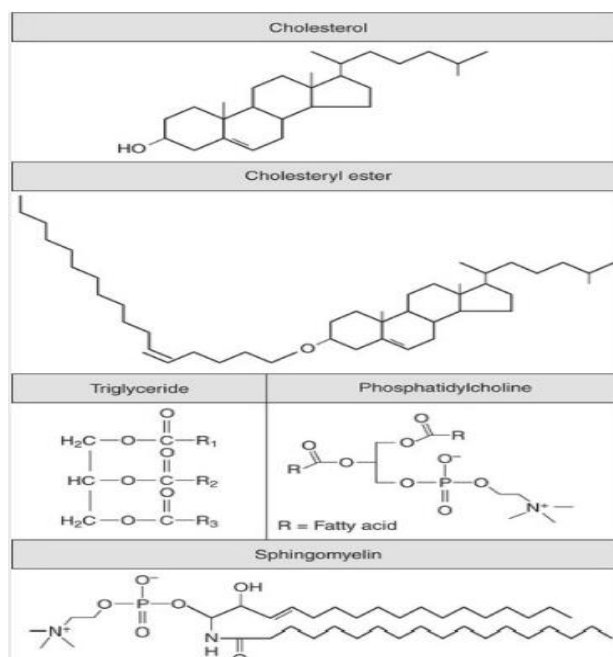
Συγκεκριμένα:

- 1) συμβάλλουν στη δομική σύνθεση των μεμβρανών της εξωτερικής στιβάδας αλλά και των πυρήνων των κυττάρων,
- 2) αποτελούν φυσικές αποθήκες ενέργειας για να καλύψουν τις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού,
- 3) λειτουργούν ως ενδιάμεσοι ρυθμιστές πολλών βιοχημικών μορίων «επικοινωνίας» εντός και μεταξύ των κυττάρων και
- 4) αποτελούν δομικά στοιχεία στεροειδών ορμονών (όπως είναι οι ορμόνες του φύλου).

Περίπου το 70% της ξηρής μάζας των κυκλοφορούντων συστατικών του πλάσματος είναι λιπίδια (Feuerstein & Bjerke, 2012). Σχεδόν τα μισά λιπίδια του αίματος ανήκουν στην κατηγορία των στερολών (με κυρίαρχη τη χοληστερόλη και τους εστέρες χοληστερόλης) και τα υπόλοιπα μισά λιπίδια περιλαμβάνουν τα γλυκεροφωσφολιπίδια (πιο γνωστά ως «φωσφολιπίδια»), τα σφιγγολιπίδια και τα γλυκερολιπίδια ή αλλιώς «τριγλυκερίδια» (Gunstone et al. 2007). Στην Εικόνα 1.1 φαίνεται η χημική δομή των κύριων λιπιδίων του ανθρώπινου οργανισμού.

Τα λιπίδια δεν διαλύονται στο νερό για αυτό έχει αναπτυχθεί, μέσα από αιώνες εξέλιξης, ένα σύστημα μεταφοράς από το σημεία κύριας εισόδου τους στον οργανισμό (που είναι ο γαστρεντερικός σωλήνας του πεπτικού συστήματος), μέχρι τα σημεία χρήσης τους (που είναι οι ιστοί, με βασικότερο όλων τον μυϊκό ιστό), δια μέσου του υδατινίου περιβάλλοντος του πλάσματος. Το σύστημα αυτό μεταφοράς περιλαμβάνει ειδικά επιφορτισμένες πρωτεΐνες, τις «αποπρωτεΐνες», οι οποίες περιέχουν τόσο υδρόφιλα μόρια στην εξωτερική τους επιφάνεια, όσο και υδρόφοβα μόρια στην εσωτερική τους επιφάνεια. Τα λιπίδια προσδένονται στην υδρόφοβη επιφάνεια αυτών των πρωτεϊνών και με αυτόν τον τρόπο αποφεύγεται η επαφή τους με το υδατινό στοιχείο του οργανισμού, με αποτέλεσμα να είναι εφικτή η κυκλοφορία τους δια μέσου του πλάσματος του αίματος σε όλα τα διαμερίσματα του ανθρώπινου σώματος. Αποπρωτεΐνες και λιπίδια μαζί, σχηματίζουν τις γνωστές «λιποπρωτεΐνες» (Ogier et al., 2013).

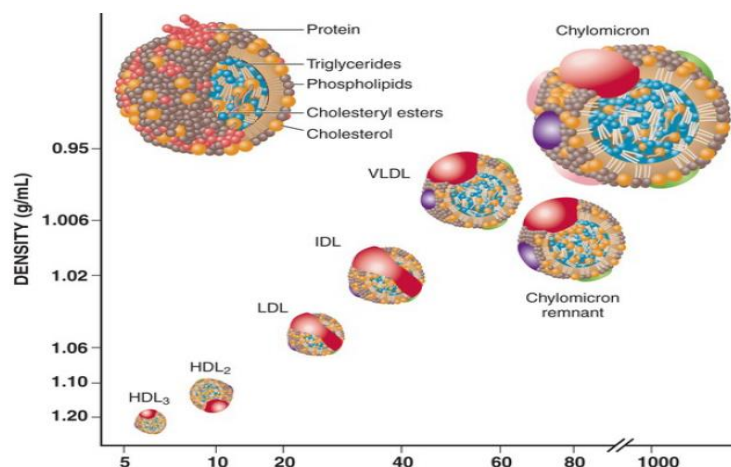
Εικόνα 1.1 Χημική δομή των κύριων λιπιδίων του ανθρώπινου οργανισμού



Πηγή: <https://www.lipidmaps.org/resources/lipidweb>

Οι λιποπρωτεΐνες είναι σύνθετες μακρομοριακές δομές που αποτελούνται στο εξωτερικό τους (υδρόφιλη περιοχή) από φωσφολιπίδια, ελεύθερη χοληστερόλη και αποπρωτεΐνες και στο εσωτερικό τους (υδρόφοβη περιοχή), στον πυρήνα τους δηλαδή, από εστέρες χοληστερόλης και τριγλυκερίδια (Feingold et al., 2021). Οι λιποπρωτεΐνες ποικίλουν σε μέγεθος, πυκνότητα, σύσταση λιπιδίων και σύσταση αποπρωτεϊνών. Η κατηγοριοποίηση των λιποπρωτεϊνών γίνεται με βάση την πυκνότητά τους κατά την φυγοκέντρηση του πλάσματος. Τα ανώτερα στρώματα ενός φυγοκεντρίμενου δείγματος πλάσματος περιλαμβάνουν τις πιο ελαφριές σε πυκνότητα λιποπρωτεΐνες που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια (TGs) και περιλαμβάνουν τα «χυλομικρά», τα «υπολείμματα χυλομικρών» και τις «πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες - VLDL», ενώ τα κατώτερα στρώματα ενός φυγοκεντρίμενου δείγματος πλάσματος περιλαμβάνουν τις «χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες - LDL», τις «υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες - HDL» και τη «λιποπρωτεΐνη (a) - Lp(a)». Κάπου ενδιάμεσα στο φυγοκεντρίμενο δείγμα βρίσκονται οι «ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες -IDL» που στην ουσία είναι «υπολείμματα VLDL» (Cicero et al., 2013). Στην Εικόνα 1.2 φαίνεται η σχέση του μεγέθους των λιποπρωτεϊνικών παραγόντων του πλάσματος μεταξύ τους, καθώς και η πυκνότητά τους συγκρινόμενη με την πυκνότητα του πλάσματος που είναι περίπου 1.006 g/mL.

Εικόνα 1.2 Συγκριτική σχέση μεγέθους - πυκνότητας των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος.



Πηγή: *Advances Protein Chemistry* 45:303, 1994

Στον πίνακα 1 που ακολουθεί, παρατίθενται με λεπτομέρεια η πυκνότητα και το μέγεθος κάθε λιποπρωτεΐνης, η κύρια πηγή προέλευσής τους, καθώς και οι κύριες και δευτερεύουσες αποπρωτεΐνες που συνθέτουν τη δομή τους αντίστοιχα (Feingold et al., 2021).

Πίνακας 1.1

Πυκνότητα, μέγεθος, πηγή προέλευσης, κύριες και άλλες αποπρωτεΐνες των λιποπρωτεϊνών

	Πυκνότητα (g/ml)	Μέγεθος (nanometers)	Πηγή προέλευσης	Πρωτεΐνη (%)	Κύρια αποπρωτεΐνη	Άλλες αποπρωτεΐνες
Χυλομικρά	<0.95	100-1000	Έντερο	1-2	B48	A-I, Cs
Υπολείματα χυλομικρών	0.95-1.006	30-80	Μεταβολισμό χυλομικρών	3-5	B48, E	A-I, A-IV, Cs
VLDL	<1.006	40-50	Ήπαρ	10	B100	A-I, Cs
IDL	1.006-1.019	25-30	VLDL	18	B100, E	
LDL	1.019-1.063	20-25	IDL	25	B100	
HDL	1.063-1.210	6-10	Έντερο, Ήπαρ	40-55	A-I, A-II	A-IV
Lp(a)	1.051-1.082	25	Ήπαρ	30-50	B100, (a)	

Πηγή: Feingold et al., 2021

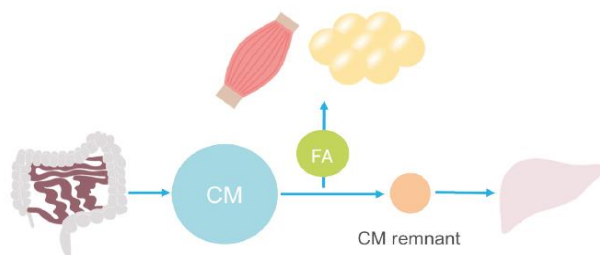
Οι αποπρωτεΐνες όπως ειπώθηκε, είναι δομικά στοιχεία των λιποπρωτεϊνών και έχουν πολλαπλούς ρόλους στη λειτουργία τους. Χρειάζονται για την ολοκλήρωση της δομικής στήριξης των λιποπρωτεϊνών, λειτουργούν ως συμπαραγοντες σε ένζυμα για την επιτέλεση χημικών αντιδράσεων και αποτελούν τα σημεία σύνδεσης των λιποπρωτεϊνών πάνω στους διάφορους κυτταρικούς υποδοχείς. Επίσης, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες έκκρισης και απορρόφησης των λιποπρωτεϊνών από και προς τους διάφορους ιστούς. Οι συνηθέστερα αναγνωριζόμενες αποπρωτεΐνες είναι οι A-I, A-II, A-IV, B-48, B-100, E, (a), Cs, C-II και C-III (Heinz et al., 2016).

1.2. Βασικές αρχές μεταφοράς και μεταβολισμού των Λιποπρωτεϊνών

Το σύστημα μεταφοράς λιπιδίων έχει δυο κυρίως ρόλους: α) την αποτελεσματική μεταφορά τριγλυκεριδίων από το σημείο απορρόφησής τους (έντερο και ήπαρ), στα σημεία χρήσης τους (μυϊκός και λιπώδης ιστός) και β) την αποτελεσματική μεταφορά χοληστερόλης αφενός στους περιφερικούς ιστούς για τη σύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών και τη σύνθεση στεροειδών ορμονών και αφετέρου στο ήπαρ για τη σύνθεση χολικών οξέων (Magno et al., 2018). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι αυτά τα δυο μονοπάτια διαπλέκονται και δεν μπορούν να διαχωριστούν σαφώς, καθιστώντας μόνο για εκπαιδευτικούς σκοπούς δυνατή τη διάκρισή τους.

Ως προς το πρώτο μονοπάτι, της μεταφοράς των τριγλυκεριδίων στους περιφερικούς ιστούς: τα τριγλυκερίδια αποτελούν το κυρίαρχο συστατικό των λιπών που καταναλώνονται από τις τροφές. Κατά τη διάρκεια της πέψης η λιπάση της σιέλου και η παγκρεατική λιπάση υδρολύουν τα τριγλυκερίδια σε ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA), μονογλυκερίδια και διγλυκερίδια, με σκοπό αυτά τα μικρότερα μόρια να απορροφηθούν ευκολότερα από τον βλεννογόνο του εντέρου. Μόλις τα λιπαρά οξέα περάσουν από τα κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου, εστεροποιούνται ώστε να συνθέσουν εκ νέου τριγλυκερίδια και ενσωματώνονται στα πλούσια σε τριγλυκερίδια χυλομικρά, για να ακολουθήσουν το δρόμο της πυλαίας κυκλοφορίας, προσλαμβάνοντας στη διαδρομή τους την αποπρωτεΐνη C-II (Apo C - II) από τις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL) που κυκλοφορούν στο αίμα (Barrat et al., 2013a). Τα χυλομικρά στη συνέχεια κατευθύνονται προς τον λιπώδη και το μυϊκό ιστό, όπου με τη βοήθεια ενός ενζύμου (την λιποπρωτεϊνική λιπάση, LPL) που βρίσκεται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών των ιστών αυτών, διασπών τα τριγλυκερίδια που περιέχουν και απελευθερώνουν με αυτόν τον τρόπο λιπαρά οξέα στην περιφέρεια, μετατρέποντας έτσι τα χυλομικρά στα υπολείμματά τους (remnants). Τα λιπαρά οξέα εν συνεχεία είτε αποθηκεύονται στον λιπώδη ιστό είτε χρησιμοποιούνται για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών των μυϊκών κυττάρων μέσω της παραγωγής ATP (τριφωσφορικής αδενοσίνης) στα μιτοχόνδριά τους (Mazza et al., 2018). Στην Εικόνα 1.3 συνοψίζεται το μονοπάτι αυτό από την απορρόφηση των λιπιδίων στο έντερο μέχρι τη μεταφορά τους στους περιφερικούς ιστούς.

Εικόνα 1.3 Μονοπάτι μεταφοράς λιπιδίων από το έντερο στους περιφερικούς ιστούς.

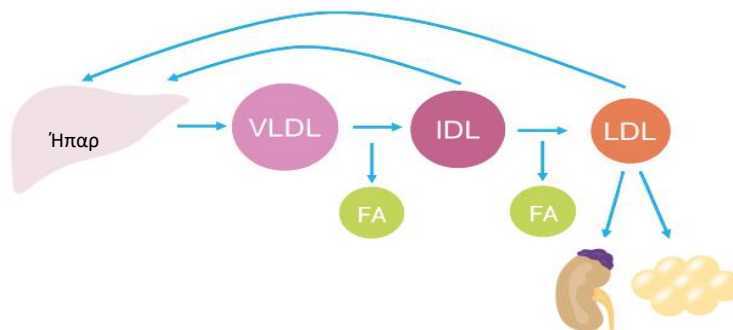


CM = χυλομικρά, FA = λιπαρά οξέα, CM remnant = υπολείμματα χυλομικρών

Πηγή: <https://www.medmastery.com/course/cardiology-lab-essentials>

Ως προς το δεύτερο μονοπάτι και επειδή οι περιφερικοί ιστοί απαιτούν μια συνεχή ροή πρώτης ύλης για παραγωγή ενέργειας, το ήπαρ αναλαμβάνει να διευθύνει μια πολύπλοκη «διαδρομή» και αλληλεπίδραση των λιποπρωτεϊνικών μορίων. Συγκεκριμένα, τα υπολείμματα των χυλομικρών που προκύπτουν από το πρώτο μονοπάτι που περιγράφηκε ανωτέρω, επιστρέφουν από την περιφέρεια και προσλαμβάνονται από το κύτταρα του ήπατος. Το λιπιδαιμικό φορτίο των υπολειμμάτων των χυλομικρών μετά την είσοδό τους στα ηπατοκύτταρα, είτε αποθηκεύεται, είτε καταβολίζεται, είτε επανεκρίνεται τελικά στο αίμα συσκευασμένο στην μορφή των VLDL. Το ήπαρ αναλαμβάνει να συνθέσει τριγλυκερίδια από ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη και τα συνδέει με αποπρωτεΐνη B100 (ApoB-100), φωσφολιπίδια και χοληστερόλη, σχηματίζοντας τελικά VLDL, την οποία διοχετεύει στην κυκλοφορία (Minamizuka et al., 2021). Στην Εικόνα 1.4 συνοψίζεται σχηματικά αυτό το μονοπάτι.

Εικόνα 1.4 Μονοπάτι σύνθεσης των λιποπρωτεϊνών VLDL, IDL και LDL από το ήπαρ.



Πηγή: <https://www.medmastery.com/course/cardiology-lab-essentials>

Ακολούθως, περιγραφικά και μόνο στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, θα σκιαγραφηθεί η βασική διαδρομή που κάθε κατηγορία των επιμέρους λιποπρωτεϊνών ακολουθεί στον οργανισμό, σημειώνοντας όμως ότι τα στοιχεία που παρατίθενται δεν μπορούν να αποτυπώσουν την πολυπλοκότητα της αλληλεπίδρασης μεταξύ τους και με τους ιστούς (ήπαρ και περιφερικούς ιστούς).

1.2.1. VLDL

Τα VLDL του αίματος καταβολίζονται στην κυκλοφορία από την λιποπρωτεϊνική λιπάση, η οποία είτε ενεργοποιείται από την Απολιποπρωτεΐνη C – II (ApoC – II) με αποτέλεσμα την κάθαρση των τριγλυκεριδίων, είτε αναστέλλεται από την Απολιποπρωτεΐνη C – III (ApoC – III), με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο αίμα. Αναφορικά με την ApoC – III αξίζει να αναφερθεί ότι βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στα μόρια HDL, ώστε η HDL να θεωρείται φυσική αποθήκη αυτής της αποπρωτεΐνης, και ότι πρόσφατες μελέτες έχουν συσχετίσει την αποπρωτεΐνη ApoC – III με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων (Jørgensen et al, 2014). Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι οι VLDL ανταλλάσσουν TGs με τις HDL έναντι εστέρων χοληστερόλης, στο πλαίσιο ενός είδους «συνομιλίας» μεταξύ των μορίων VLDL και HDL (Crosby et al, 2014).

1.2.2. IDL

Στη συνέχεια του ταξιδιού τους στην κυκλοφορία, με την επίδραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, τα μόρια VLDL μειώνονται σε μέγεθος και μετατρέπονται στις ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες IDL, οι οποίες αναφέρονται στη βιβλιογραφία και ως κατάλοιπα (remnants) των VLDL. Οι IDL είναι σχετικά πλούσιες σε χοληστερόλη και ένα μέρος τους προσλαμβάνεται άμεσα από τα ηπατοκύτταρα, ενώ οι υπόλοιπες υφίστανται την επίδραση της ηπατικής λιπάσης και μετατρέπονται στις ακόμα πιο μικρού μεγέθους, LDL (Ray et al, 2017).

1.2.3. LDL

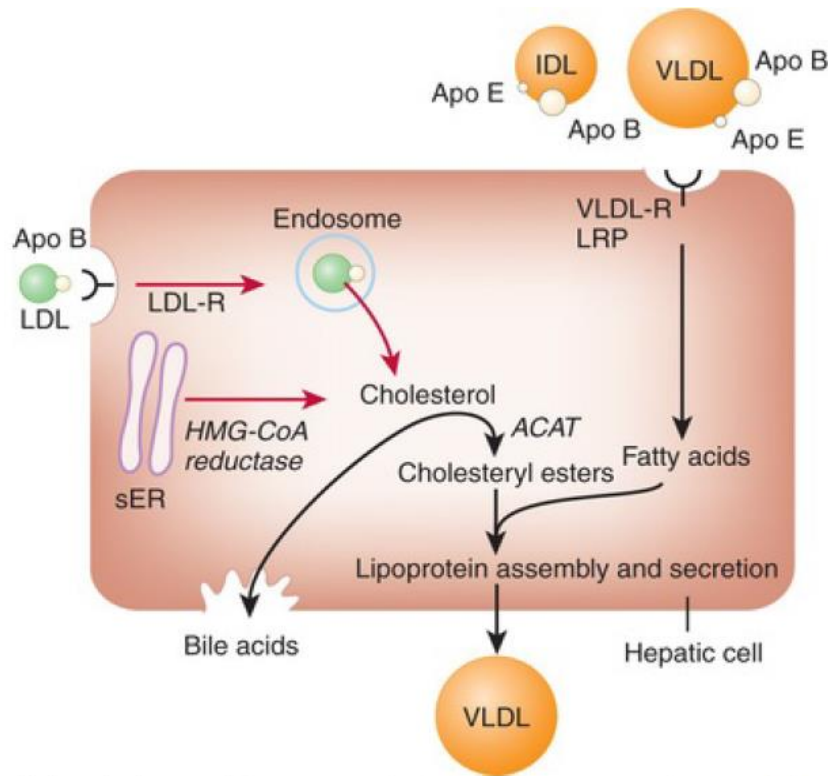
Οι LDL που προκύπτουν είναι αρκετά πλούσιες σε χοληστερόλη και πτωχές σε TGs (τα οποία αποτελούν μόλις το 4%-8% της μάζας τους) και έχουν ως κύρια πρωτεΐνη μεταφοράς την ApoB - 100. Οι LDL χρησιμεύουν κυρίως για τη μεταφορά της χοληστερόλης στη συστηματική κυκλοφορία, φαινόμενο το οποίο ισχύει μόνο στους ανθρώπους και όχι στα υπόλοιπα θηλαστικά. Μόλις φτάνουν στα κύτταρα της περιφέρειας (και ιδίως στα ηπατοκύτταρα), προσδέονται σε έναν υποδοχέα, τον LDL-υποδοχέα, ο οποίος αναγνωρίζει την ApoB – 100 και μαζί, ο υποδοχέας και το μόριο της LDL ενδοκυτταρώνονται, ώστε τελικά να διασπαστεί η LDL στο εσωτερικό των κυττάρων σε μικρότερα μόρια χοληστερόλης και λιπαρών οξέων. Ο αριθμός και η δραστηριότητα των LDL-υποδοχέων είναι καθοριστικής σημασίας για τη ρύθμιση της συγκέντρωσης των LDL σωματιδίων στο πλάσμα του αίματος. Έτσι, η μείωση της δραστηριότητας των LDL-υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του καταβολισμού τους (δηλαδή της διάσπασής τους σε μικρότερα μόρια) και την υψηλή συγκέντρωσή τους στο αίμα (Crosby et al, 2014). Ο αριθμός και η δραστηριότητα των LDL-υποδοχέων εξαρτώνται από τα επίπεδα της ελεύθερης χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα και ρυθμίζονται σε σημαντικό βαθμό από τη δραστηριότητα και ενεργότητα ενός μορίου του PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), το οποίο παράγεται από τα ίδια τα ηπατοκύτταρα. Αυτό το μόριο έχει ως στόχο τον LDL-υποδοχέα με τον οποίο συνδέεται και τον οδηγεί προς αποδόμηση και καταστροφή, με τελικό αποτέλεσμα να επιτρέπει στα μόρια LDL να συνεχίζουν να κυκλοφορούν στο αίμα σε υψηλές συγκεντρώσεις, καθώς με αυτόν τον μηχανισμό δεν καθαίρονται από την κυκλοφορία. Μεταλλάξεις στο γονίδιο PCSK9 που προσδίδουν

αυξημένη ενεργότητα του παραγόμενου μορίου PCSK9, τελικά προκαλούν αυτοσωμικώς επικρατούσα υπερχοληστερολαιμία στους ανθρώπους, ενώ μεταλλάξεις στο γονίδιο που προσδίδουν μειωμένη λειτουργικότητα του μορίου PCSK9, τελικά επιφέρουν αυξημένη συγκέντρωση LDL-υποδοχέων, αυξημένη κάθαρση μορίων LDL από την κυκλοφορία και τελικά μειωμένα επίπεδα LDL στον οργανισμό (Ray et al, 2017). Σε αυτό ακριβώς το μονοπάτι δρουν τα πιο σύγχρονα και πλέον αποτελεσματικά υπολιπιδαιμικά φάρμακα, τα οποία είτε λειτουργούν ως αναστολείς της PCSK9 (PCSK9 inhibitors), με γνωστότερα την αλιροκουμάμπη και την εβολοκουμάμπη, είτε δρουν παρεμποδίζοντας την παραγωγή της ενδογενούς PCSK9, αδρανοποιώντας το RNA μόριο που κωδικοποιεί την PCSK9, με μοναδικό φάρμακο της κατηγορίας αυτής το inclisiran (Ray et al, 2017).

Σε αυτό το σημείο, αξίζει να σημειωθεί ότι η προσφερόμενη προς τα κύτταρα χοληστερόλη μέσω των μορίων LDL, αποτελεί έναν από τους δυο τρόπους απόκτησης χοληστερόλης για τις ανάγκες των κυττάρων. Ο δεύτερος τρόπος αφορά την ενδογενή παραγωγή χοληστερόλης από τα ίδια τα κύτταρα, μέσω της δραστηριότητας του λείου ενδοπλασματικού δικτύου και ειδικότερα μέσω ενός ενζύμου, της υδροξυμεθυλ-γλουταρυλ-συνένζυμο-A ρεδουκτάσης ή εν συντομία [HMG-CoA] reductase (Seth et al., 2016). Αυτό το ένζυμο είναι το υπόστρωμα δράσης των πρώτης γραμμής και ευρέως χρησιμοποιούμενων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, των γνωστών *στατινών*, οι οποίες παρεμποδίζουν τη δράση αυτού του ενδοκυττάρου ενζύμου, με τελικό αποτέλεσμα τα κύτταρα στην προσπάθειά αναζήτησης πηγών χοληστερόλης, να απορροφούν LDL από την κυκλοφορία, αφού πλέον δεν επαρκούν τα ίδια να την παράγουν. Με αυτόν τον μηχανισμό, μειώνονται οι τιμές LDL στο αίμα και ταυτόχρονα και οι επιβλαβείς δράσεις της στο καρδιαγγειακό σύστημα (Nafrialdi et al., 2019).

Ο κομβικός ρόλος που διαδραματίζει το ήπαρ ως προς τη συνεχή και πολύπλοκη διαχείριση των χυλομικρών, VLDL, IDL, και LDL απεικονίζεται σχηματικά στην Εικόνα 1.5.

Εικόνα 1.5 Βιοχημικά μονοπάτια σύνθεσης των VLDL εντός του ηπατοκυττάρου.



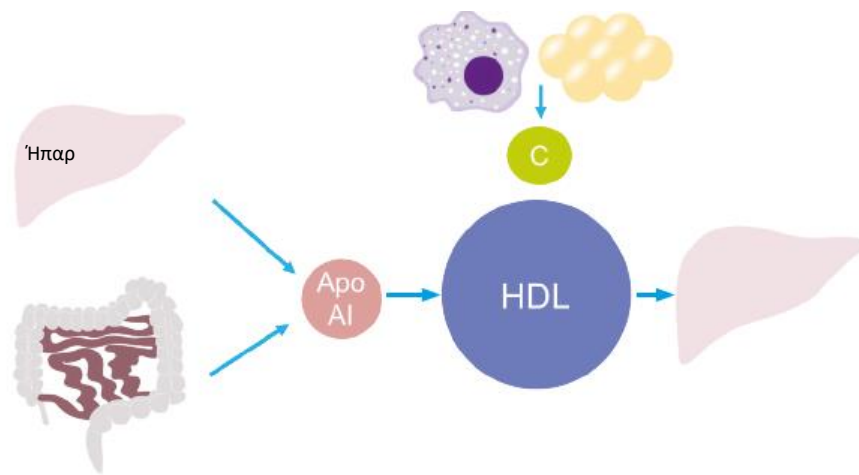
Πηγή: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th ed, 2015.

1.2.4 HDL

Σε αντίθετο ρόλο από τις LDL, βρίσκονται οι HDL, οι οποίες α) παράγονται στο ήπαρ κατά 80% (κυρίως υπό τη μορφή της ApoA-I η οποία προσλαμβάνει στην κυκλοφορία φωσφολιπίδια και χοληστερόλη από τις κυτταρικές μεμβράνες) ή β) προέρχονται κατά 20% από τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών (Blanchard et al., 2021). Οι HDL διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μηχανισμό της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης (reverse cholesterol transport). Συγκεκριμένα, η μετακίνηση της χοληστερόλης από τα κύτταρα στα αρχέγονα μικρά μόρια HDL, γίνεται μέσω ειδικών μεταφορέων (των ABCA1) που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων, για να σχηματιστούν πυρήνες λιπιδίων οι οποίοι εν συνεχεία μετατρέπονται σε ώριμα σφαιρικά μόρια HDL. Τα μόρια της χοληστερόλης που

βρίσκονται μέσα στις HDL θα μεταφερθούν μέσω του ενζύμου που μεταφέρει εστέρες χοληστερόλης (CETP) σε άλλες λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια και μέσω αυτών τελικά, είτε στα ηπατοκύτταρα είτε στα περιφερικά κύτταρα για την παραγωγή στεροειδών ορμονών. Σύμφωνα με αυτή τη θεώρηση της ανάστροφης μεταφοράς, οι HDL δεσμεύουν την πλεονάζουσα χοληστερόλη των κυττάρων της περιφέρειας καθώς και των αθηρωματικών πλακών (Verhoeven et al., 2013). Στην Εικόνα 1.6 φαίνεται αυτή η διαδρομή της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης που κυρίως επιτελείται μέσω των λιποπρωτεϊνών HDL.

Εικόνα 1.6 Μονοπάτι σύνθεσης της HDL χοληστερόλης.



Πηγή: <https://www.medmastery.com/course/cardiology-lab-essentials>

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν σταθερά αναδείξει την αντίστροφη σχέση των επιπέδων HDL και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. Landmesser, 2014; Lüscher et al, 2014), χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση αυτής της σχέσης, καθώς ούτε οι μεταλλάξεις του γονιδίου που παράγει τους μεταφορείς ABCA1 και προκαλεί δια βίου ανεπάρκεια HDL, έχουν βρεθεί να προκαλούν επιπρόσθετο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά ούτε γενετικοί πολυμορφισμοί που επιφέρουν αύξηση της HDL έχουν βρεθεί να παίζουν προστατευτικό ρόλο (Holmes et al, 2015). Εκτός του καθοριστικού ρόλου που έχουν στο

μηχανισμό ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, τα μόρια HDL εμφανίζουν αντιοξειδωτικές δράσεις (μειώνουν την οξείδωση της LDL), αντιφλεγμονώδεις δράσεις (αναστέλλουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης και των κυτταροκινών στα ενδοθηλιακά κύτταρα και με αυτόν τον τρόπο αναστέλλουν την ενεργοποίηση των μακροφάγων στο αγγειακό τοίχωμα), αντιθρομβωτικές δράσεις, ενώ φαίνεται να επηρεάζουν ευνοϊκά την αγγειοκινητική λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων (αυξάνουν συγκεκριμένα τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου, NO) (Cicero et al., 2015). Επίσης, αναστέλλουν την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και συμβάλλουν στη βελτίωση της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβες. Αξίζει να αναφερθεί ότι η ApoA-I ρυθμίζει την ανοσολογική λειτουργία των λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων, συνεπώς και την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού. Η αντιαθηρωγόνος δράση των HDL επιβεβαιώνεται και από μελέτες σε πειραματόζωα που έδειξαν ότι η ενδοφλέβια έγχυση φυσικής ή ανασυνδυασμένης HDL ή της ApoA-I Milano (μιας μορφής της ApoA-I), είχε ως αποτέλεσμα την υποστρόφη των αθηρωματικών βλαβών σε κουνέλια (Zhao et al., 2008). Επίσης, κάποιες άλλες μελέτες σε διαγονιδιακά ποντίκια (transgenic mice) έδειξαν ότι πειραματόζωα που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα HDL χοληστερόλης και ApoA-I προστατεύονται σε σημαντικό βαθμό από την αθηρογένεση (Mazza et al., 2015).

1.3. Διαταραχές Λιποπρωτεϊνών – Δυσλιπιδαιμίες

Νέα γνώση και αρκετές ερευνητικές εργασίες έχουν επιφέρει αλλαγές στην ταξινόμηση των διαταραχών των λιποπρωτεϊνών, συγκριτικά με την αρχική παλαιά ταξινόμηση των Fredrickson, Lees και Levy, το 1967 (Fredrickson et al, 1967), η οποία βασιζόταν μόνο στην ηλεκτροφόρηση των λιποπρωτεϊνών. Οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί πλέον, στηρίζονται στο είδος του συγκεκριμένου λιποπρωτεϊνικού σωματιδίου που είναι αυξημένο και στο είδος του γενετικού ελλείμματος (αν επιβεβαιώνεται κάτι τέτοιο) που προκαλεί τις διαταραχές στη συγκέντρωση του συγκεκριμένου λιπιδίου στον οργανισμό (Crosby et al, 2014).

Οι διαταραχές των λιπιδίων κατηγοριοποιούνται αδρά στις πρωτοπαθείς (ή οικογενείς), και στις δευτεροπαθείς. Οι πρωτοπαθείς αφορούν γενετικά νοσήματα με κληρονομούμενη

εμφάνιση και κατά κανόνα απαιτούν φαρμακευτική αγωγή, ενώ οι δευτεροπαθείς συνδέονται με την παρουσία άλλων νοσημάτων και καταστάσεων, καθώς και με τη χρήση συγκεκριμένων κατηγοριών φαρμάκων και απαιτείται αρχικά αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς νόσου (Ferencse et al, 2018). Η πρώτη κατηγορία αφορά τη μειοψηφία των ατόμων με δυσλιπιδαιμίες παγκοσμίως και περιλαμβάνει (αναφορικά μόνο) εκείνες τις γενετικές διαταραχές που συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1.2 Οι πιο συχνές πρωτοπαθείς (οικογενείς) διαταραχές των Λιποπρωτεϊνών

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
A) Οικογενής Χυλομικροναιμία ή Υπερλιπιδαιμία τύπου I
B) Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία ή Υπερλιπιδαιμία τύπου Ια
Γ) Οικογενής Δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία ή Οικογενής Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου ΙΙΙ
Δ) Οικογενής Υπερτριγλυκεριδαιμία ή Οικογενής Υπερλιπιδαιμία τύπου ΙV
Ε) Οικογενής Υποαλφαλιποπρωτεϊναιμία
ΣΤ) Οικογενής Υπεραλφαλιποπρωτεϊναιμία
Z) Οικογενής Μικτή (συνδυασμένη) Υπερλιπιδαιμία
Η) Οικογενής Αβητα- και Υποβητα- λιποπρωτεϊναιμία

Πηγή: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th ed, 2015.

Η δεύτερη κατηγορία είναι η συνηθέστερη και αφορά το μεγαλύτερο τμήμα των ασθενών παγκοσμίως που απαιτούν είτε υγιεινο-διαιτητικές είτε/και φαρμακευτικές συστάσεις για την αντιμετώπιση και διόρθωσή τους σε συνδυασμό με την αντιμετώπιση του πρωταρχικού νοσήματος (Crosby et al, 2014). Οι συνηθέστερες καταστάσεις και τα νοσήματα εκείνα που συνοδεύονται από διαταραχή μεταβολισμού των λιπιδίων παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 3.

Πίνακας 1.3 Καταστάσεις που συνοδεύονται από διαταραχή μεταβολισμού των λιπιδίων

<u>ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ</u>
1. Σακχαρώδης Διαβήτης
2. Παχυσαρκία
3. Κατάχρηση Οινοπνεύματος
4. Χρόνια Νεφρική Νόσος – Νεφρωσικό σύνδρομο
5. Υποθυρεοειδισμός
6. Χολόσταση
7. Ρευματικά νοσήματα (πχ Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος)
8. Φάρμακα που προκαλούν δυσλιπιδαιμία: a) Προγεστερινοειδή b) Οιστρογόνα c) Κορτικοστεροειδή d) Αναβολικά στεροειδή e) Θειαζιδικά διουρητικά σε υψηλές δόσεις f) Κλασσικοί β-αποκλειστές g) Αντιρετροϊκά φάρμακα h) Ιντερφερόνη-α i) Ρετινοειδή j) Ταμοξιφαίνη k) Κυκλοσπορίνη

Πηγή: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th ed, 2015.

1.4. Δυσλιπιδαιμίες και καρδιαγγειακός κίνδυνος

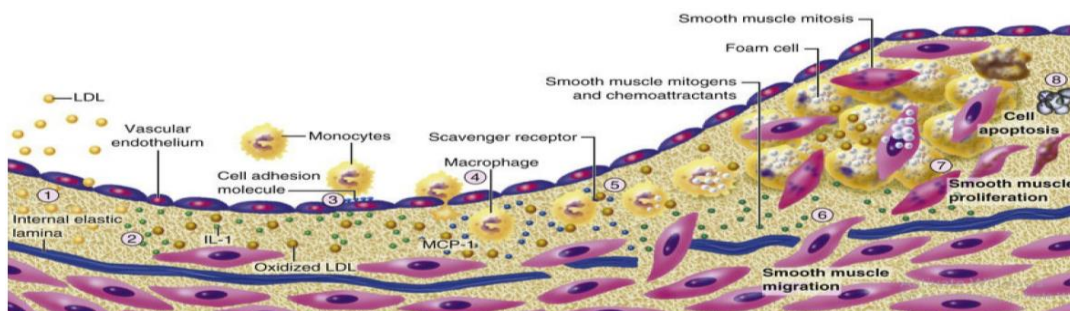
Μελέτες σε κυτταρικό επίπεδο έχουν επιβεβαιώσει πως οι λιποπρωτεΐνες που περιέχουν ΑροΒ και έχουν διάμετρο <70nm, μπορούν να διαπεράσουν τον ενδοθηλιακό φραγμό μεταξύ του αίματος και του αγγειακού τοιχώματος των αρτηριών και να εισέλθουν στα αγγεία, συνδεόμενα με διάφορες εξωκυττάρειες δομές όπως κάποιες ουσίες που ονομάζονται πρωτεογλυκάνες (Tabas et al, 2007). Η διαδικασία αυτή εκκινεί μια σειρά αντιδράσεων στο αγγειακό τοίχωμα που οδηγεί στην έναρξη και δημιουργία αθηρωματικής πλάκας. Όσο

προστίθενται λιποπρωτεΐνες που περιέχουν ApoB λιποπρωτεΐνη, τόσο ενισχύεται και μεγαλώνει η αθηρωματική διαδικασία στα αγγεία. Συνεπώς, η τελική διαμόρφωση της αθηρωματικής πλάκας είναι αποτέλεσμα της συγκέντρωσης των αθηρωγόνων λιποπρωτεϊνών και της συνολικής διάρκειας έκθεσης σε αυξημένες τιμές αθηρωγόνων λιποπρωτεϊνών (Ferenca et al, 2018).

Στη βιβλιογραφία η LDL θεωρείται η κατ' εξοχήν αθηρωγόνος λιποπρωτεΐνη και οι αυξημένες τιμές της είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας εμφάνισης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (Sacks et al, 2017). Αντιστρόφως, αρκετές μελέτες συσχετίζουν τη μείωση των επιπέδων της LDL με τη μείωση της στεφανιαίας νόσου, τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε άτομα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (Ibrahim et al, 2020). Συγκεκριμένα, τα μόρια της LDL φαίνεται πως διεισδύουν στο αγγειακό τοίχωμα και συνδέονται με συστατικά του τοιχώματος, όπως οι γλυκοζαμινογλυκάνες και οι πρωτεογλυκάνες, οι οποίες αποτελούν τμήμα του εξωκυττάριου υλικού του έσω χιτώνα του τοιχώματος των αγγείων. Η καθήλωση αυτή των λιποπρωτεϊνών στον υπενδοθηλιακό χώρο γίνεται διαμέσου της αποπρωτεΐνης ApoB – 100. Ακολούθως, προκαλείται χημική τροποποίηση της LDL και συγκεκριμένα οξείδωση από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, η οποία με τη σειρά της επάγει την παραγωγή από τα παρακείμενα κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων χημειοτακτικών παραγόντων και αυξητικών παραγόντων που αφενός προάγουν την είσοδο των κυκλοφορούντων μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος στο αγγειακό τοίχωμα και την περαιτέρω διαφοροποίησή τους σε μακροφάγα και αφετέρου συμβάλλουν στη μεταπήδηση λείων μυικών κυττάρων από το μέσο χιτώνα προς την περιοχή της οξειδωμένης LDL. Τα μακροφάγα επάγουν την εκ νέου οξείδωση της LDL και την φαγοκυττάρωσή της, οπότε τελικά μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells), ο σχηματισμός των οποίων αποτελεί το πρώτο βήμα δημιουργίας και εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας (Domenech et al., 2019). Η οξειδωμένη LDL είναι επίσης τοξική για τα κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων και προάγει την απελευθέρωση λιπιδίων και λυσοσωματικών ενζύμων (γνωστών ως «μεταλλοπρωτεϊνάσες») στον εξωκυττάριο χώρο του έσω χιτώνα, με αποτέλεσμα την επιτάχυνση της αθηρωματικής διαδικασίας και την καταστροφή της φυσιολογικής δομής του αγγειακού τοιχώματος. Η συσσώρευση οξειδωμένης LDL στα τοιχώματα των αγγείων

διαταράσσει τη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου και τη δράση του οξειδίου του αζώτου (NO), με αποτέλεσμα τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων καθώς και αγγειόσπασμο, φαινόμενα που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (Wang et al., 2019). Στην Εικόνα 1.7 συμπυκνώνονται τα στάδια της αθηρωμάτωσης, από την είσοδο της LDL υπενδοθηλιακά, μέχρι τη δημιουργία αφρωδών κυττάρων και την εμφάνιση πλάκας.

Εικόνα 1.7 Σχηματική αποτύπωση της διαδικασίας αθηρωγένεσης.



Πηγή: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th ed, 2015.

Μέχρι πρόσφατα, αυτό ήταν το βασικό υπόδειγμα της θεωρίας της αθηρωγένεσης, το οποίο υποστηρίζει ουσιαστικά ότι όλες οι ΑποΒ λιποπρωτεΐνες διαδραματίζουν αρνητικό και επιβαρυντικό ρόλο στην εμφάνιση της αθηρωσκληρωτικής νόσου, ενώ οι ΑποΑ-I λιποπρωτεΐνες, με κυρίαρχη την HDL, διαδραματίζουν τον αντίστροφο ρόλο (προστατευτικό), καθώς φαίνεται ότι βελτιώνουν και σταθεροποιούν τις αθηρωματικές πλάκες. (Duran et al, 2020). Υπάρχουν όμως πρόσφατα ευρήματα μελετών που εμβαθύνουν σημαντικά τη γνώση μας για τις δυσλιπιδαιμίες, είτε φωτίζοντας μέχρι πρότινος άγνωστες πλευρές των διαταραχών του μεταβολισμού είτε προσδίδοντας νέες αναγνώσεις των ήδη δημοσιευμένων δεδομένων (Ridker et al, 2017).

Συγκεκριμένα, η σύγχρονη θεώρηση της αθηρωγένεσης, φαίνεται να ενισχύεται από πέντε νέους άξονες παθοφυσιολογικής συσχέτισης των διαταραχών του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Αναλυτικότερα:

α) αναθεωρείται η μέχρι πρότινος άποψη της γραμμικής σχέσης των τιμών HDL με την προστασία έναντι του καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς υπάρχουν δεδομένα μέσα από τα οποία διαφαίνεται ο εξίσου σημαντικός κίνδυνος θανατηφόρων συμβαμάτων, όταν οι τιμές της HDL ξεπερνούν ένα ορισμένο ανώτερο όριο. Συνεπώς, γίνεται λόγος για σχέση HDL και καρδιαγγειακής θνητότητας τύπου καμπύλης «U», με ναδίρ για τους άνδρες την τιμή 73mg/dl και για τις γυναίκες την τιμή 93mg/dl (Madsen et al, 2017· Singh και Rohatgi 2018). Ταυτόχρονα, διαχωρίζεται η HDL (ένας γενικός βιοχημικός όρος), σε επιμέρους κλάσματα της HDL, με ποιοτικές διαφορές μεταξύ τους, στοιχείο που τους προσδίδει και διαφορετικό μεταβολικό ρόλο, οδηγώντας αυτά τα κλάσματα άλλοτε προς την αντι-αθηρωγονικότητα και άλλοτε προς την αθηρωγονικότητα (Katsi et al, 2015).

β) αναθεωρείται η a priori παθογονική δράση της LDL, καθώς δίδεται έμφαση στη σύστασή της και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των επιμέρους υπο-ομάδων της. Μελέτες πολύ πρόσφατες, διαχωρίζουν τις LDL σε επιμέρους κατηγορίες με διαφορετική αθηρωγόνο δράση, εστιάζοντας στις μικρές και πυκνές LDL λιποπρωτεΐνες (small-dense LDL) ως τις πιο επικίνδυνες (Duran et al, 2020).

γ) αναθεωρείται ο ρόλος των τριγλυκεριδίων, καθώς θεωρείται πλέον ότι λειτουργούν ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης και μάλιστα, η θέση αυτή ισχυροποιείται περισσότερο από μελέτη που διαπιστώνει πως ισχύει και η αντίστροφη συσχέτιση, δηλαδή όταν μειώνονται τα επίπεδα των TGs στο αίμα με φαρμακευτικούς παράγοντες, τότε μειώνεται και ο ολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος (Bhatt et al, 2019). Ο μηχανισμός της βλάβης που προκαλούν τα τριγλυκερίδια βασίζεται στην άποψη ότι μπορούν να διεισδύσουν στο αρτηριακό τοίχωμα με τρόπο παρόμοιο με εκείνο της LDL, με τη διαφορά ότι τα TGs μπορούν να φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα κύτταρα του ανοσοποιητικού και έτσι να επάγουν την αθηρωγένεση, χωρίς να πρέπει πρώτα να οξειδωθούν όπως ισχύει με την LDL, κάτι που ίσως τα καθιστά ακόμα πιο αθηρωγόνα από την LDL (Miller et al, 2010).

δ) καινούργια γνώση είναι ο ανεξάρτητος ρόλος της φλεγμονής στη θεωρία της αθηρωγένεσης (Ridker et al, 2017), καθώς έχει βρεθεί ότι λειτουργεί ως μεμονωμένος ισχυρός παράγοντας εμφάνισης και ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας, ακόμα και όταν οι τιμές της LDL είναι φυσιολογικές ή τουλάχιστον ρυθμισμένες στις τιμές-στόχους που προτείνουν οι μεγάλες επιστημονικές εταιρείες. Αυτή η πληροφορία συνδυασμένη με τη διαπίστωση ότι η φλεγμονή είναι ένας κοινός παθοφυσιολογικός υποκείμενος μηχανισμός πολλών χρόνιων παθήσεων της σημερινής εποχής (ρευματικά νοσήματα, εκφυλιστικά νοσήματα, νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια) με μεγάλο επιπολασμό στην παγκόσμια κοινότητα, δημιουργεί την ανάγκη για μεγάλες μελέτες εστιασμένες στην αποσαφήνιση της συμβολής της φλεγμονής στη συνολική καρδιαγγειακή θνητότητα.

ε) τέλος, σημαντικός λόγος στη βιβλιογραφία γίνεται τελευταία για την ιδιαίτερη σημασία που διαδραματίζει η Lp(a) στην αθηρωμάτωση και τον υπολοιπόμενο αθηρωσκληρωτικό κίνδυνο, ειδικά σε ασθενείς που ενώ λαμβάνουν τη μέγιστη ανεκτή δόση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων και ρυθμίζουν στα επιθυμητά επίπεδα την LDL, εξακολουθούν και εμφανίζουν υψηλές συγκεντρώσεις αθηρωγόνων λιποπρωτεϊνών, καθώς και καρδιαγγειακά συμβάματα (Shah et al, 2020; Rosenson et al, 2021)

1.5 Η Υπερχοληστερολαιμία ως προτεραιότητα της σύγχρονης Δημόσιας Υγείας

Η υπερχοληστερολαιμία θεωρείται ένας από τους βασικότερους αιτιολογικούς παράγοντες πρόκλησης καρδιαγγειακών συμβαμάτων παγκοσμίως (Grundy et al, 2019) με σταθερά θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της χοληστερόλης και των αθηρωσκληρωτικών συμβαμάτων. Αντιστρόφως (και προς ενίσχυση της αιτιολογικής συσχέτισης), υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα που δηλώνουν μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά από μακροχρόνια μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης (Ference et al 2018).

Το 2021 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτίμησε πως ο παγκόσμιος επιπολασμός της υπερχοληστερολαιμίας σε ενήλικες του γενικού πληθυσμού άνω των 25 ετών, ήταν περίπου

39% (WHO, 2021), ενώ στην Ευρώπη το ίδιο έτος, βάσει της ίδιας αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, ο επιπολασμός των τιμών ολικής χοληστερόλης πλάσματος ≥ 190 mg/dl στον ενήλικο γενικό πληθυσμό ήταν 54% (ο υψηλότερος σε όλη την υφήλιο). Το έτος 2021, βάσει της Eurostat (τελευταία αναφορά 08-02-2021) το αντίστοιχο ποσοστό υπερχοληστερολαιμίας για τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης ήταν 51,6%, δεικνύοντας μικρή αλλαγή του καταγραφόμενου επιπολασμού αυτού του βασικού παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου τα τελευταία 15 περίπου έτη (Eurostat, 2021).

Στις ΗΠΑ την περίοδο 2015-2018 το 38,1% του ενήλικου γενικού πληθυσμού άνω των 20 ετών (δηλαδή περίπου 93.900.000 άτομα) είχαν τιμή ολικής χοληστερόλης αίματος ≥ 200 mg/dl και το 12% του ίδιου πληθυσμού είχε τιμές ολικής χοληστερόλης αίματος ≥ 240 mg/dl, ενώ το 17% είχε τιμές HDL ≤ 40 mg/dl (Virani et al, 2021). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι περίπου το 7% των παιδιών και εφήβων ηλικιών 6-19 ετών είχαν τιμές χοληστερόλης υψηλότερες του φυσιολογικού, βάσει της ίδιας αναφοράς. Επίσης, την ίδια περίοδο στις ΗΠΑ από τα άτομα που είχαν ένδειξη να λάβουν υπολιπιδαιμική αγωγή, μόνο το 54,5% (δηλαδή περίπου 47.000.000 άτομα) ελάμβαναν κάποια αγωγή, ενώ τα υπόλοιπα άτομα δεν ελάμβαναν καμία απολύτως αγωγή (Starks et al, 2017).

Αξίζει να σημειωθεί ότι σύμφωνα με το Global Health Data Exchange, το 2019, περίπου 4.40 εκατομμύρια θάνατοι (95% CI 3.30–5.65 εκατομμύρια) και περίπου 98.62 εκατομμύρια χρόνια ζωής σταθμισμένα ως προς την ανικανότητα (DALYs – Disability Adjusted Life Years) (95% CI 80.34–118.98 εκατομμύρια), αποδόθηκαν σε υψηλές τιμές LDL χοληστερόλης πλάσματος (Pirillo, 2021). Σύμφωνα με την ίδια αναφορά, το 2019 η Ισχαιμική Καρδιακή Νόσος (οφειλόμενη σε Αθηρωματική Στεφανιαία Νόσο) προκάλεσε 8.54 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, εκ των οποίων περίπου 3.78 εκατομμύρια θάνατοι αποδίδονταν με υψηλές τιμές LDL χοληστερόλης, και το Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο προκάλεσε 2.73 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, εκ των οποίων 0.61 εκατομμύρια θάνατοι αποδίδονταν σε υψηλές τιμές LDL χοληστερόλης.

Σύμφωνα με μια άλλη αναφορά, του European Heart Network και της European Society of Cardiology το 2017, καταγράφονται παρόμοια στατιστικά, καθώς περίπου 4 εκατομμύρια

άνθρωποι στις χώρες της Ευρώπης συνολικά και περίπου 1.5 εκατομμύρια άτομα στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης ειδικότερα, πεθαίνουν κάθε χρόνο από καρδιαγγειακά νοσήματα (European Heart Network, 2017), καθιστώντας τα καρδιαγγειακά νοσήματα την πρώτη αιτία θανάτου στον αντίστοιχο εξεταζόμενο πληθυσμό. Επίσης, υπολογίζεται ότι οι συνέπειες είναι σημαντικές και στον τομέα των οικονομικών της υγείας των χωρών αυτών, καθώς τόσο το άμεσο κόστος συντήρησης των δομών υγείας και κάλυψης των νοσηλειών, όσο και το έμμεσο κόστος από την απώλεια παραγωγικότητας του ενήλικου πληθυσμού που πάσχει ή πεθαίνει από καρδιαγγειακά νοσήματα, ανέρχεται περίπου σε 200 δισεκατομμύρια ευρώ ανά έτος (Pirillo 2021).

Από τα ανωτέρω συνοπτικά στατιστικά και επιδημιολογικά δεδομένα, γίνεται αντιληπτό ότι η υπερχοληστερολαιμία αφορά ένα σημαντικό τμήμα του παγκόσμιου πληθυσμού και σχετίζεται αιτιολογικά με τα καρδιαγγειακά νοσήματα που αποτελούν την βασική αιτία θανάτου στον πλανήτη. Συνεπώς, η αναγκαιότητα αρχικά καλύτερης καταγραφής της υπερχοληστερολαιμίας σε παγκόσμιο επίπεδο και ακολούθως, του ελέγχου και της μείωσης του επιπολασμού της, είναι εμφανής. Βάσει της ισχύουσας τρέχουσας επιστημονικής άποψης, αν μειωθεί η υπερχοληστερολαιμία συνολικά, αναμένεται να μειωθούν η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Αυτή η στόχευση, συνεπώς, επιβάλλει στις σύγχρονες πολιτικές Δημόσιας Υγείας να επικεντρωθούν προς αυτήν την κατεύθυνση, μέσα από γενικευμένα και συντονισμένα προγράμματα ενημέρωσης, πρόληψης, διαχείρισης και αντιμετώπισης της υπερχοληστερολαιμίας, εξαντλώντας κάθε δυνατή επιλογή (υγιεινοδιαιτητική και φαρμακευτική) που οι σύγχρονες κοινωνίες διαθέτουν, προς αυτήν την κατεύθυνση (Singh & Rohatgi, 2018).

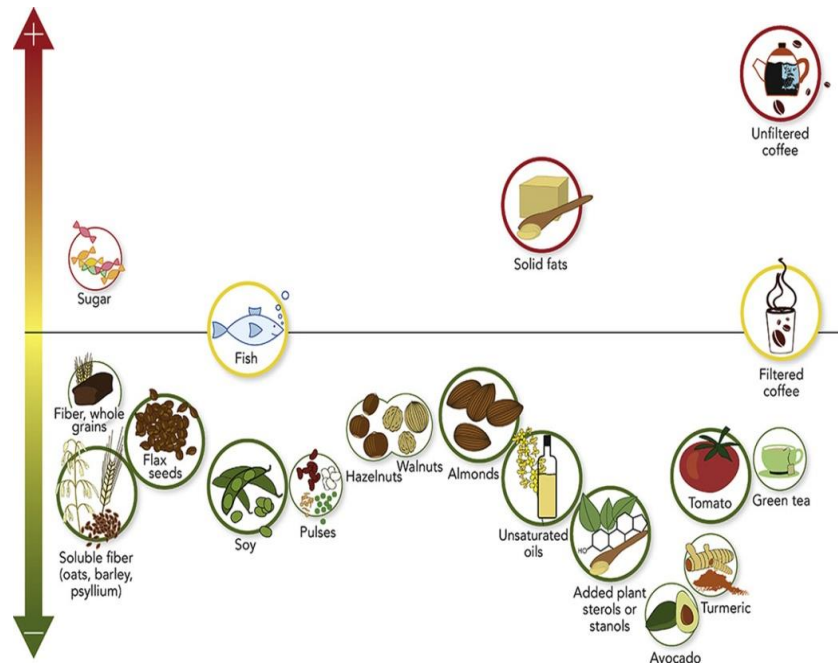
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑΣ

2.1 Διαιτητικές παρεμβάσεις και υπερχοληστερολαιμία

Όλες οι μεγάλες επιστημονικές κοινότητες που ασχολούνται με την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας, προκρίνουν ως αρχική σύσταση την αλλαγή των υγιεινοδιαιτητικών συμπεριφορών, με κεντρικό ρόλο, τις διατροφικές παρεμβάσεις (Mach et al, 2020). Ο κύριος στόχος των διατροφικών αυτών παρεμβάσεων είναι η μείωση της LDL χοληστερόλης, η οποία επηρεάζεται από τη διαφορετική επίδραση των καταναλισκόμενων μακροθρεπτικών συστατικών. Το συνολικό κλάσμα της LDL έχει συσχετιστεί όπως αναλύθηκε ανωτέρω με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυτός είναι και ο λόγος ο οποίος χρησιμοποιείται στις απόλυτες εκτιμήσεις κινδύνου όταν εξετάζεται το αποτέλεσμα κάποια διατροφικής παρέμβασης (Gidding et al., 2019).

Υπάρχουν δεδομένα από μελέτες πριν από αρκετά χρόνια (Schoeneck et al., 2021; Koroceky et al., 2022) που αναφέρουν ότι οι ολοκληρωμένες διατροφικές παρεμβάσεις μπορεί να επιφέρουν μια μέση μείωση των επιπέδων της LDL στο αίμα περί το 13%, ενώ το ποσοστό αυτό μπορεί να υπερβαίνει το 20% αν η συμμόρφωση των ατόμων στις συνιστώμενες παρεμβάσεις είναι τουλάχιστον 80%. Τα μεγαλύτερο όφελος από τις διατροφικές παρεμβάσεις προέρχεται από τον περιορισμό της συνολικής κατανάλωσης λίπους, από την αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών με ακόρεστα λιπαρά οξέα και από την αύξηση της πρόσληψης φυτικών στερολών τουλάχιστον κατά 1.5 gr/ημέρα. Περαιτέρω μείωση της χοληστερόλης μπορεί να επιτευχθεί μέσω της απώλειας βάρους και της αυξημένης πρόσληψης διαλυτών ινών και πρωτεΐνης σόγιας (Εικόνα 2.1). Σε μια άλλη παλαιότερη μελέτη (Skeaf et al., 2005) βασιζόμενη σε ανάλογες διαιτητικές οδηγίες, εκτιμήθηκε ποσοτικά ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με τις αντίστοιχες στρατηγικές παρέμβασης και τα αποτελέσματά της απεικονίζονται ενδεικτικά στον Πίνακα 2.1 που ακολουθεί.

Εικόνα 2.1 Σχηματική απεικόνιση της επίδρασης ορισμένων τροφίμων στην LDL αίματος.



Πηγή: Schoeneck and Iggman, 2021

Πίνακας 2.1 Απόλυτη πιθανότητα καρδιαγγειακού συμβάντος και παρέμβαση.

Πιθανότητα καρδιαγγειακού συμβάντος σε ορίζοντα 5ετίας	Παρέμβαση
<10%	Φαρμακευτική αγωγή και συνολική διατροφική παρέμβαση
10-15%	Συνολική διατροφική Παρέμβαση
>15%	Γενικές συμβουλές για αλλαγή του τρόπου ζωής και γενική διατροφή

Πηγή: Skeaf et al, 2005

2.2 Περιορισμός της συνολικής κατανάλωσης λίπους

Η στρατηγική μείωσης της συνολικής κατανάλωσης λίπους, χωρίς να μεταβληθούν οι αναλογίες των κορεσμένων, πολυακόρεστων και μονοακόρεστων λιπαρών, αποτέλεσε

αντικείμενο έρευνας μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής το 2006 (Howard et al., 2006), η οποία συμπεριέλαβε 48.835 γυναίκες διαφόρων εθνοικότητων, με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 8,1 έτη. Τελικό καταληκτικό σημείο ήταν η μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και η μέση μείωση της συνολικής κατανάλωσης λίπους ήταν 20%. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι παρά τη μικρή μείωση στις τιμές της LDL (-3,55mg/dl) και της αρτηριακής πίεσης (-0.31mmHg), το καταληκτικό σημείο δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά. Συνεπώς, η συγκεκριμένη μελέτη εισηγείται ότι η μεμονωμένη στρατηγική μείωσης της κατανάλωσης λίπους ως ποσοστό της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, έχει μεν μικρή επίδραση στις τιμές LDL χοληστερόλης του αίματος, δεν μεταφράζεται όμως σε καρδιαγγειακό όφελος για τα επόμενα 8 έτη.

2.3 Αντικατάσταση των λιπαρών οξέων

Μελέτες των τελευταίων περίπου 25 ετών σχετικά με την επίδραση των προσλαμβανόμενων λιπαρών οξέων στη συνολική συγκέντρωση της LDL, της HDL και της συνολικής χοληστερόλης στο αίμα, δείχνουν ότι η αλλαγή της σύστασης του λίπους που καταναλώνεται μέσω της διατροφής, μπορεί να προάγει ένα προφίλ κυκλοφορούντων λιπιδίων στο αίμα που συσχετίζεται με μειωμένο ρίσκο στεφανιαίας νόσου. Τα αποτελέσματα συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων συγκλίνουν διαχρονικά ως προς αυτό το συμπέρασμα (Clarke et al., 1997; Laila et al., 2021). Συγκεκριμένα δεικνύουν ότι:

- τα κορεσμένα λιπαρά οξέα αυξάνουν την TC, την LDL-C και την HDL-C
- τα τρανς λιπαρά οξέα αυξάνουν τις τιμές της ολικής χοληστερόλης της LDL-C και μειώνουν την HDL-C. Τα αποτελέσματα της μείωσης της HDL-C δείχνει ότι τα τρανς λιπαρά οξέα είναι περισσότερο καταστροφικά αναφορικά με την υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος σε σχέση με τα κορεσμένα λιπαρά (σε αυτό το συμπέρασμα καταλήγουν και οι Harris et al., 2009).
- Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνουν την LDL-C, χωρίς να επηρεάζουν την HDL-C (όπως αναφέρουν και οι Grundy et al., 2019)

- τα πολυακόρεστα λιπαρά μειώνουν την ολική και την LDL-C και αυξάνουν την HDL (σε αυτό το συμπέρασμα καταλήγουν και οι de Oliveira et al., 2018).
- η αντικατάσταση των κορεσμένων και τρανς λιπαρών οξέων με ακόρεστα λιπαρά οξέα, μειώνει τα επίπεδα κυκλοφορούσας LDL χοληστερόλης. Πιο συγκεκριμένα, η αντικατάστασή τους με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα επιτυγχάνει μεγαλύτερη μείωση της LDL του αίματος, καθώς και μείωση του λόγου συνολική/HDL χοληστερόλης, συγκριτικά με την αντίστοιχη αντικατάσταση με μονοακόρεστα (Pigsborg et al, 2022).
- Στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται υδατάνθρακες για την αντικατάσταση των κορεσμένων και τρανς λιπαρών οξέων, η LDL μειώνεται περίπου κατά τον ίδιο τρόπο όπως και με την αντικατάσταση με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, ενώ παρατηρείται μικρή επίδραση στο λόγο ολικής/HDL χοληστερόλης (DiNicolantonio, 2014).

Από τα ανωτέρω, γίνεται αντιληπτό πως η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με ακόρεστα, μειώνει τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης στο αίμα, με απώτερο αποτέλεσμα τη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Για αυτό το λόγο η μείωση και αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων έχει ενταχθεί ως ισχυρή σύσταση από διεθνείς οργανισμούς (WHO, 2016; US Department of Health and Human Services, 2015).

2.4 Αύξηση της πρόσληψης φυτικών στερολών

Οι φυτικές στερόλες είναι ουσίες δομικά παρόμοιες με το μόριο της χοληστερόλης και ανιχνεύονται σε φυτικά τρόφιμα, κυρίως έλαια φυτικής προέλευσης. Η μέση πρόσληψη στερολών μέσω μιας συνηθισμένης διαίτας δυτικού τύπου είναι περίπου 200-400 mg/ημέρα. Οι φυτικές στερόλες έχει αποδειχτεί ότι εμποδίζουν την πρόσληψη της χοληστερόλης από τα εντερικά κύτταρα, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των συγκεντρώσεων της συνολικής αλλά και της LDL χοληστερόλης στο αίμα, ενώ δεν επηρεάζουν τα τριγλυκερίδια και την HDL χοληστερόλη (Vanstone et al., 2002). Μια παλαιότερη μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση ποσότητας στερολών που κυμαίνεται μεταξύ 1-4 gr/ημέρα, μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά περίπου 12 mg/dl

(Abumweis et al, 2008), ενώ οι φυτικές στερόλες φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερες όταν συνδυάζονται με στατίνες ή/και με άλλους ειδικούς διατροφικούς παράγοντες (Han et al., 2016).

2.5 Εναλλακτικές στρατηγικές μείωσης της ολικής χοληστερόλης

Βιβλιογραφικά έχουν προταθεί κάποιες επιπλέον επιλογές που συμβάλλουν στη μείωση της χοληστερόλης του αίματος, οι οποίες περιλαμβάνουν:

- την απώλεια βάρους, ως μια σημαντική στρατηγική μείωσης της πιθανότητας εμφάνισης οξέων στεφανιαίων συμβάντων σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, καθώς με αυτόν τον τρόπο μειώνονται η ολική και η LDL χοληστερόλη και προκαλείται μια μικρή αύξηση της HDL χοληστερόλης (Varady et al., 2011). Πιο συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί από παλαιότερες μελέτες ότι για κάθε χιλιόγραμμο βάρους που μειώνεται, η LDL-C μειώνεται κατά 0,77mg/dl (Poirier et al., 2008), ενώ πιο πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι μείωση του σωματικού βάρους κατά 5%-10% μειώνει στις γυναίκες την LDL-C κατά 9,9mg/dl και στους άνδρες κατά 4,6mg/dl (Brown et al., 2016).
- την αύξηση της πρόσληψης διαλυτών φυτικών ινών, οι οποίες βρίσκονται στα φρούτα, τα λαχανικά, το λιναρόσπορο και τη βρώμη, καθώς έχει βρεθεί ότι συμβάλουν στη μείωση της LDL χοληστερόλης του ορού. Η κατανάλωση 3 g διαλυτών ινών ανά ημέρα (η οποία ισοδυναμεί με την κατανάλωση τριών μερίδων βρώμης) μπορεί να προκαλέσει τη μείωση της LDL χοληστερόλης κατά περίπου 5 mg/dl (Gulati et al. 2017· Soliman et al. 2019).
- την αύξηση της πρόσληψης πρωτεΐνης από σόγια, η οποία συστήνεται λόγω της μείωσης της χοληστερόλης που επιφέρει, καθώς και της παράλληλης τροποποιητικής επίδρασής της σε λοιπούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (Ramdath et al., 2017).

2.6 Τα τροφοφάρμακα ως μέσο αντιμετώπισης της υπερχοληστερολαιμίας

Ο όρος «τροφοφάρμακα» εμφανίστηκε για πρώτη φορά το 1989 από τον ιατρό Stephen DeFelice, ιδρυτή του Foundation for Innovation in Medicine (FIM), ο οποίος συνδύασε τους όρους «τροφή» και «φάρμακο» για να δηλώσει εκείνα τα τρόφιμα ή μέρος τροφίμων που παρέχουν οφέλη στην υγεία, τόσο σε επίπεδο πρόληψης νόσων όσο και σε επίπεδο θεραπείας (Mannion, 1998). Σήμερα, ο όρος «τροφοφάρμακα» χρησιμοποιείται στην αγορά για να περιγράψει εκείνα τα προϊόντα που προέρχονται από πηγές τροφίμων και παρέχουν, πέραν από τη βασική διατροφική τους αξία, επιπλέον ειδικό όφελος για την υγεία του ανθρώπου (Zeisel, 1999). Οι παρασκευαστές τέτοιων τροφοφαρμάκων υποστηρίζουν ότι αυτά συνδέονται με βελτίωση της υγείας, με καθυστέρηση του γήρατος, με πρόληψη χρόνιων νόσων και αύξηση του προσδόκιμου ζωής (Kumar et al. 2015; Nasri et al. 2014). Λόγω έλλειψης όμως συγκεκριμένου διεθνούς κανονισμού παραγωγής και προώθησης αυτών των προϊόντων, διάφορα σκευάσματα που κυκλοφορούν ελεύθερα στην αγορά και εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία, ανήκουν ταυτόχρονα και σε άλλες κατηγορίες όπως τα «φυτικά προϊόντα (herbals)», τα «συμπληρώματα διατροφής (dietary supplements)», τα «λειτουργικά τρόφιμα (functional foods)» και «τα ιατρικά τρόφιμα (medical foods)».

Τα τροφοφάρμακα πιθανώς να έχουν κάποια επίδραση στα καρδιαγγειακά νοσήματα μέσω συγκεκριμένων παθοφυσιολογικών μονοπατιών. Συγκεκριμένα, υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι:

α) κάποια τροφοφάρμακα μειώνουν την LDL χοληστερόλη του αίματος, είτε μέσω μείωσης της παραγωγής της από το ήπαρ (όπως η μονακολίνη και η πολικοσανόλη) είτε μέσω άμεσης πρόσδεσης της χοληστερόλης που βρίσκεται στο έντερο παρεμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την απορρόφησή της στο αίμα είτε, τέλος, αυξάνοντας τους υποδοχείς πρόσληψης LDL χοληστερόλης στο ήπαρ (όπως η βερβερίνα και οι φυτοστερόλες) με συνέπεια να απομακρύνεται περισσότερη LDL χοληστερόλη από την κυκλοφορία του αίματος (Durazzo et al. 2020· Uber et al, 2010),

β) κάποια άλλα τροφοφάρμακα που έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες (όπως η ρεσβερατρόλη, τα βιοφλανοειδή και φλανοειδή, η ουμπικουϊνίνη, οι φενόλες), μειώνουν την πιθανότητα

οξειδωσης των ιστών και ειδικά του ενδοθηλίου των αρτηριών, μέσω της εξουδετέρωσης των ελεύθερων ριζών που παράγονται κατά τον μεταβολισμό των τροφών (Mahmoud et al. 2019· Bjelakovic et al, 2007),

γ) και κάποια τροφοφάρμακα (όπως κάποια πεπτίδια που προέρχονται από το γάλα) μειώνουν τις αθηρωματικές πλάκες μέσω ινωδολυτικών ιδιοτήτων (Cerletti et al. 2020· Chakrabarti et al, 2010· Bickford et al, 2006).

Στην Ελλάδα ήδη από το 2014 με τις Αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών, τα τροφοφάρμακα προτείνονται σε ασθενείς που εμφανίζουν δυσανεξία στις στατίνες ή που αρνούνται να λάβουν στατίνες, καθώς όπως υποστηρίζεται μεταξύ άλλων, εμφανίζουν αντιοξειδωτικές δράσεις (Elisaf et al, 2014). Σε ευρωπαϊκό επίπεδο οι τελευταίες αναθεωρημένες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (Mach et al., 2019) αναφέρουν ότι τα τροφοφάρμακα μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της υπερχοληστερολαιμίας, ειδικά στα άτομα που δεν είναι κατάλληλα για λήψη στατινών και έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τα τροφοφάρμακα όμως προωθούνται στην αγορά μέσω των φαρμακείων ως παραφάρμακα ή μέσω του διαδικτύου, με αδυναμία αρκετές φορές ποιοτικού ελέγχου του κατασκευαστή και των συγκεκριμένων διαδικασιών παραγωγής τους, γεγονός που δημιουργεί ανησυχία ως προς την αξιοπιστία και ασφάλεια τέτοιου είδους προϊόντων (Cicero et al., 2015).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: RED YEAST RICE EXTRACT (RYR EXTRACT) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑΣ

Η πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της υπερχοληστερολαιμίας είναι η αλλαγή του σύγχρονου τρόπου ζωής και η εφαρμογή ειδικών υγιεινοδιαιτητικών συστάσεων, όπως αυτές καταρτίζονται από διεθνείς οργανισμούς, με σκοπό τη βελτίωση της συνολικής υγείας του οργανισμού. Οι οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (Arnett et al., 2019), προτείνουν την προσθήκη φυτικών στερολών, πρωτεΐνης σόγιας, διαλυτών φυτικών ινών και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε μια ισορροπημένη και υγιεινή διατροφή. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία σε κοινή ανακοίνωση με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθροσκήρωσης προτείνουν επίσης, την κατανάλωση εκχυλίσματος κόκκινου ρυζιού (Red Yeast Rice extract – RYR extract) για την αντιμετώπιση της ήπιας υπερχοληστερολαιμίας (Mach et al., 2019), ενισχύοντας την αντίστοιχη σύσταση του International Lipid Expert Panel που είχε προηγηθεί δυο χρόνια νωρίτερα (Cicero et al., 2017a). Ωστόσο, κάποιες ανησυχίες έχουν δημιουργηθεί σχετικά με την ασφάλεια του RYR extract σε ευπαθείς ασθενείς (Raschi et al., 2018).

3.1 Ιστορική αναδρομή, μέθοδοι καλλιέργειας και μέθοδοι παραγωγής του RYR

Κάθε πολιτισμός στον κόσμο έχει τη δική του διατροφική ιστορία, ωστόσο πολύ λίγες είναι οι χώρες οι οποίες έχουν δημιουργήσει μοναδικά τρόφιμα, που ξεχωρίζουν λόγω των διαφορετικών τρόπων παραγωγής τους. Τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η διαδικασία της ζύμωσης κάποιων τροφών. Συγκεκριμένα, σε χώρες του Δυτικού κόσμου, για τη διαδικασία της ζύμωσης χρησιμοποιούνται χυμοί φρούτων και βύνη, ενώ στη Δυτική και Νοτιοδυτική Ασία τα τρόφιμα που είναι προϊόντα ζύμωσης, προκύπτουν από την επίδραση νηματοειδών μυκήτων όπως είναι οι μύκητες *Asperigilli*, σε ρύζι και φασόλια. Οι μύκητες αυτοί, χρησιμοποιούνται με μεγάλη συχνότητα σε περιοχές που το κλίμα έχει υψηλές θερμοκρασίες και υψηλά ποσοστά υγρασίας όλο το χρόνο (Trimarco et al., 2011).

Το RYR extract παράγεται με τη βοήθεια μυκήτων (όπως ο μύκητας *Monascus*), που μπορούν να προκαλέσουν ζύμωση δημητριακών όπως το ρύζι, το κριθάρι, και η σόγια. Υπάρχουν πολλές ποικιλίες RYR, το οποίο είναι γνωστό στο γενικό πληθυσμό των Ασιατικών χωρών και με την ονομασία Koji. Ο μύκητας *Monascus*, έχει την ιδιότητα να παράγει κόκκινες χρωστικές και για το λόγο αυτό, το ρύζι που παράγεται από τη ζύμωση με το συγκεκριμένο μύκητα, έχει τη χαρακτηριστική κόκκινη απόχρωση (Εικόνα 3.1). Οι χρωστικές αυτές έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί και στη βιομηχανία της Ιαπωνίας, από τη δεκαετία του 1950. Για παράδειγμα έχουν χρησιμοποιηθεί στην διαδικασία επεξεργασίας πάστας ψαριών, όπως είναι οι πάστες καβουριού, αλλά και στα προϊόντα που προκύπτουν από την επεξεργασία κρέατος, όπως είναι τα λουκάνικα και το ζαμπόν. Πρόσφατα, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως και στην παραγωγή διαφόρων τροφίμων συμπεριλαμβανομένων του ψωμιού, γλυκισμάτων και ροφημάτων (Gealy et al., 2012· Sales et al., 2011).

Εικόνα 3.1 Η χαρακτηριστική εμφάνιση του RYR.



Πηγή: <https://www.istockphoto.com/photo/red-yeast-rice>

Το RYR, έχει καταγραφεί στην Κινέζικη μαγειρική ως ένα τρόφιμο που μπορεί να βελτιώσει την κυκλοφορία του αίματος (Zhu et al., 2019). Η τυπική διαδικασία που ακολουθείται για την παραγωγή του είναι η βύθιση ρυζιού σε νερό για 7 ημέρες, ακολούθως το βράσιμο του

ρυζιού και τέλος, η προσθήκη κρασιού ως θρεπτικού μέσου για τον μύκητα κατά τη διαδικασία της ζύμωσης. Η διαδικασία της ζύμωσης διαρκεί περίπου 1 εβδομάδα. Η μεγάλη αυτή διάρκεια της ζύμωσης οφείλεται κυρίως στην περιορισμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού του μύκητα, κάτι το οποίο δεν ισχύει για παράδειγμα στην παραγωγή κίτρινου ρυζιού, που απαιτεί μόνο 2 μέρες για τη ζύμωση, (καθώς σε αυτήν την περίπτωση η ζύμωση μεσολαβείται από άλλο είδος μύκητα). Το μεγάλο χρονικό διάστημα που απαιτείται για τη ζύμωση, αυξάνει την πιθανότητα επιμόλυνσης του προϊόντος από διάφορα βακτήρια, επομένως κάθε στάδιο της διαδικασίας παραγωγής του RYR extract απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, καθώς και κατάλληλες συνθήκες καλλιέργειας τόσο του μύκητα όσο και του ρυζιού, ώστε να εξασφαλίζεται η αποφυγή πρόσμιξής τους με άλλους μικροοργανισμούς (Takahashi et al., 2017).

Το RYR extract χρησιμοποιείται επίσης ευρέως στην παραγωγή *anchu* (κινέζικο κόκκινο κρασί), καθώς και ως χρωστικός παράγοντας του κρέατος τόσο στην Κίνα όσο και στην Ταϊβάν. Επιπλέον, το τόφου είναι ένα αρωματικό τρόφιμο το οποίο παράγεται χρησιμοποιώντας RYR extract και σόγια. Το τόφου ανευρίσκεται στη βιβλιογραφία και ως *funyu* και η προέλευσή του χρονολογείται περίπου από το 1500 μΧ στην Κίνα. Σήμερα, το *funyu* παράγεται και σε άλλες χώρες όπως είναι το Χόνγκ Κόνγκ και η Ταϊβάν (Fukami et al., 2021).

Υπάρχουν αναφορές, ότι το RYR, έχει αποστειρωτικές και βακτηριοστατικές ιδιότητες οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί στην προστασία του κρέατος και των ψαριών από βακτηριακή μόλυνση (Villaño et al., 2016). Η χρήση του RYR στη συντήρηση τροφίμων, είναι κάτι το οποίο διατηρείται μέχρι και σήμερα στις σύγχρονες κοινωνίες, όπως για παράδειγμα στην Ταϊβάν όπου χρησιμοποιείται για τη συντήρηση χοιρινού και πουλερικών (Lin et al., 2008). Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο *Monascus purpureus* παράγει ουσίες με αντιβακτηριακές ιδιότητες απέναντι σε είδη όπως οι *Bacillus*, *Streptococcus* και *Pseudomonas* (Husakova et al., 2021· Ferdes et al., 2009). Κάποιες από τις ουσίες που έχουν αντιβακτηριακές ιδιότητες, θεωρούνται επίσης και χρωστικές. Μια Κινέζικη ιατρική εγκυκλοπαίδεια, η οποία χρονολογείται από το 1590 μΧ, περιγράφει τόσο μαγειρικές όσο και

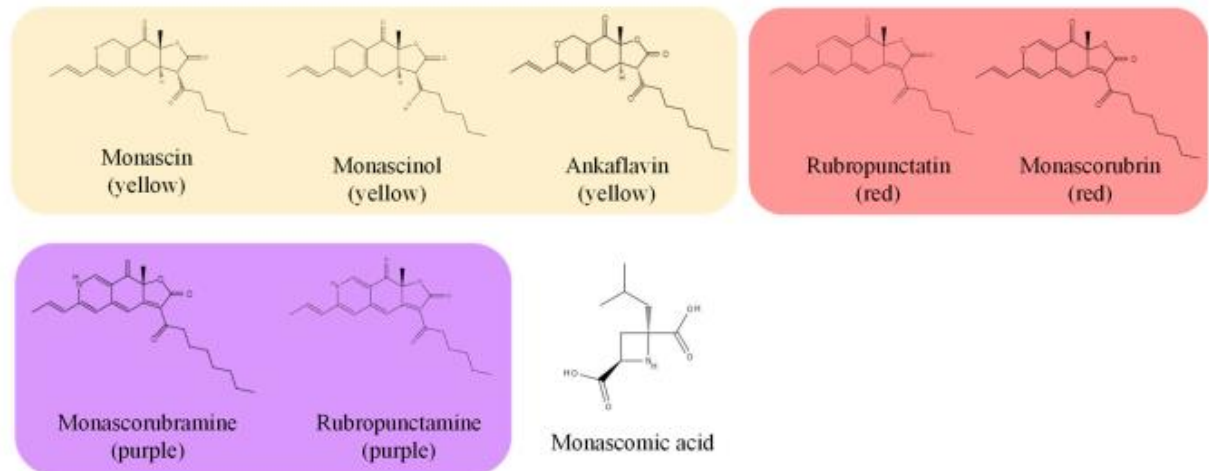
ιατρικές ιδιότητες του RYR, όπως για παράδειγμα τη βελτίωση της κυκλοφορίας του αίματος, τη βελτίωση της πέψης, την ενεργοποίηση της σπλαχνικής λειτουργίας, τη χρήση του ως αντιδιαρροϊκό φάρμακο, τις επουλωτικές ιδιότητες όταν εφαρμόζεται σε μώλωπες και τραύματα, τη βελτίωση της κυκλοφορίας του αίματος, ενώ τονίζεται και η χρήση του σε γυναίκες μετά από εγκυμοσύνη ως αντιθρομβωτική ουσία (Fukami et al., 2021).

3.2 RYR extract - βιοδραστικά συστατικά, φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική

Το RYR είναι ένα τροφοφάρμακο το οποίο παράγεται από την ζύμωση του ρυζιού (*Oryza Sativa*) μετά από προσθήκη ενός μύκητα (συνήθως χρησιμοποιείται ο *Monascus purpureus*). Ο τυπικός κόκκινος χρωματισμός του εκχυλίσματος οφείλεται στην ύπαρξη μορίων χρωστικής ουσίας τα οποία είναι παρα-προϊόντα της μεταβολικής διεργασίας της ζύμωσης (Cicero et al., 2019).

Το RYR περιέχει σάκχαρα (σε ποσοστό μεταξύ 25%-75%), κυρίως άμυλο, πρωτεΐνες (14%-31%), νερό (2%-7%), λιπαρά οξέα (1%-5%), χρωστικές, στερόλες και ισοφλαβόνες (Becker et al., 2013). Κατά τη διαδικασία της ζύμωσης, ο μύκητας εμπλουτίζει το ρύζι με ειδικές χρωστικές (ονομάζονται και πολυκετίδια ή αλλιώς, χρωστικές αζαφυλόνης). Οι πιο γνωστές χρωστικές που έχουν απομονωθεί έως σήμερα είναι οι ακόλουθες: μονασκίνη, ανκαφλαβίνη και νοασκινόλη (κίτρινες χρωστικές), ρουμπροπουκταμίνη και μονασκορουμπραμίνη (κυανές χρωστικές) και ρουμπροπουκτατίνη και μονασκορουμπρίνη (κόκκινες χρωστικές) (Εικόνα 3.2) (Patakona et al., 2013). Υποκατηγορία των κόκκινων χρωστικών είναι οι μονακολίνες και είναι αυτές που φαίνεται να έχουν επίδραση στη μείωση της χοληστερόλης (Ruga et al., 2022).

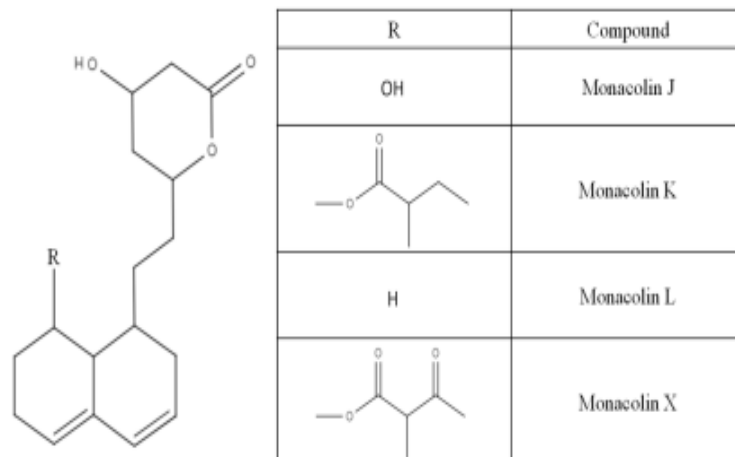
Εικόνα 3.2 Βασικές χρωστικές οι οποίες παράγονται από τον μύκητα *Monascus*.



Πηγή: Patakova et al., 2013

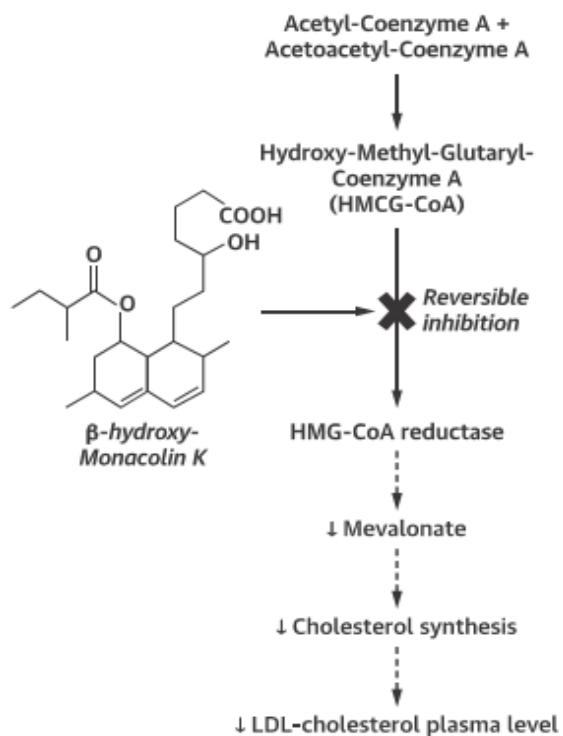
Στις περισσότερες περιπτώσεις η συγκέντρωση των μονακολινών στα συμπληρώματα διατροφής που βασίζονται στο RYR είναι μέχρι και 1,9% (Cicero et al., 2017a). Ανάλογα με τις συνθήκες ζύμωσης του μύκητα και το είδος μύκητα που χρησιμοποιείται, έχουν ανιχνευτεί και αναγνωριστεί αρκετά είδη μονακολινών και πιο συγκεκριμένα οι μονακολίνες M, L, J και X, καθώς και το υποείδος μονακολίνης K, το οποίο είναι δομικά όμοιο με την λοβαστατίνη, ένα φαρμακευτικό σκεύασμα που ανήκει στην κατηγορία των στατινών (Heinz et al., 2016). Για το λόγο αυτό, η μονακολίνη K, χρησιμοποιείται σαν δείκτης καθαρότητας του προϊόντος. Η μονακολίνη K ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το 1979 σε ένα είδος του μύκητα *Monascus*, από τον Endo A. (Endo A., 1979). Ωστόσο υπάρχουν και άλλες ενεργές ουσίες οι οποίες έχουν παρόμοια δομή με την μονακολίνη K (Εικόνα 3.3). Ο κύριος μηχανισμός μείωσης της χοληστερόλης κατά την κατανάλωση RYR extract είναι η ικανότητα που έχουν οι μονακολίνες να αναστέλλουν αναστρέψιμα την *3-υδροξυ-μεθυλ-γλουταρικό-συνένζυμο Α ρεδουκτάση* (HMG-CoA reductase), όπως ακριβώς κάνει και η λοβαστατίνη (Cicero et al., 2017a). Η ρεδουκτάση (ή αλλιώς αναγωγάση) HMG-CoA είναι ένα σημαντικό ένζυμο στο μονοπάτι σύνθεσης της χοληστερόλης, και είναι το ίδιο ένζυμο το οποίο αναστέλλουν όλες οι στατίνες όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.4, με ισχυρότερο ωστόσο, τρόπο (Cicero et al., 2017b).

Εικόνα 3.3 Οι μονακολίνες (πολυκετίδια) που παράγονται από τον μύκητα *Monascus*.



Πηγή: Đurić et al., 2021

Εικόνα 3.4 Μηχανισμός μείωσης της χοληστερόλης μέσω της δράσης της μονακολίνης K.



Πηγή: Cicero et al., 2021

Το RYR περιέχει, επίσης, παράγωγα πολυκετιδίων όπως είναι το μοασκουμικό οξύ και το γ-αμινο-βουτυρικό οξύ (GABA), το οποίο έχει γνωστές ευεργετικές ιδιότητες στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (Ma et al, 2015· Shimada et al 2009), ενώ στη βιβλιογραφία, αναφέρεται επιπρόσθετα, ότι η ζύμωση πίτουρου ρυζιού με μύκητα *Monascus* αυξάνει την περιεκτικότητά του α) σε φαινολικό οξύ το οποίο έχει αντιοξειδωτικές ικανότητες και β) σε οργανικά οξέα, αμινοξέα, στερόλες, παράγωγα της δεκαλίνης, φλαβονοειδή, λιγνάνες, κουμαρίνες, τερπενοειδή και πολυσακχαρίτες, τα οποία έχουν αντικαρκινικές, αντιαθηρωγονικές, αντιυπερτασικές, αντιφλεγμονώδεις και νευροπροστατευτικές δράσεις (Zhu et al., 2019).

Η μονακολίνη K και η λοβαστατίνη έχουν, όπως αναφέρθηκε, την ίδια χημική δομή, ωστόσο έχουν διαφορετικά προφίλ φαρμακολογίας και φαρμακοκινητικής. Η λοβαστατίνη είναι ένα προ-φάρμακο το οποίο περιέχει μια ανενεργή γάμα-λακτόνη στην πρώιμη μορφή της, η οποία υδρολύεται *in vivo* σε μια ενεργή μορφή β-υδροξυ-οξέως που είναι περισσότερο βιοενεργή και διαθέσιμη (Chen et al., 2010). Στο RYR η αναλογία ανενεργού μονακολίνης K (λακτόνης) και της ενεργού οξειδωμένης μορφής της, διαφέρει σε μεγάλο βαθμό. Πιο συγκεκριμένα, η περιεκτικότητά του σε οξειδωμένη μορφή λακτόνης είναι από 5% μέχρι και 100% της συνολικής ποσότητας μονακολίνης K, γεγονός που επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη βιοδιαθεσιμότητα του μορίου (Zhou et al., 2015). Η ανηγμένη μορφή του δακτυλίου της λακτόνης μπορεί να προκύψει είτε μετά από το μεταβολισμό της μονακολίνης σε αλκαλικές συνθήκες είτε ενζυματικά, στο λεπτό έντερο και στο κυτόχρωμα P450 (CYP 3A οικογένεια) του ήπατος (Li et al, 2004). Αξίζει να σημειωθεί σε αυτό το σημείο, όμως, ότι το μικροβίωμα του εντέρου δεν έχει τη δυνατότητα να μετατρέπει τη μονακολίνη K στην β-υδροξυ μορφή της, αλλά αντίθετα, καταβολίζει το μόριο. Για το λόγο αυτό, υπάρχει περίπτωση το μικροβίωμα του οργανισμού να παρεμποδίζει τις ικανότητες μείωσης των λιπιδίων, τόσο της λοβαστατίνης όσο και της μονακολίνης K, υποβαθμίζοντας τους ενεργούς μεταβολίτες τους (Beltrán et al., 2019).

Η λοβαστατίνη και τα ανάλογά της (συμπεριλαμβανομένων και των παραγώγων της), είναι μια γνωστή στατίνη που έχει χρησιμοποιηθεί στην ιατρική από το 1987 από πολλές

φαρμακευτικές εταιρείες παγκοσμίως. Όπως όλες οι στατίνες, έχει την ιδιότητα αναστολής της HMG-CoA ρεδουκτάσης, μειώνοντας τη βιοσύνθεση χοληστερόλης από το ήπαρ, γεγονός που αυξάνει την πρόσληψη της LDL-χοληστερόλης από ειδικούς υποδοχείς στο ήπαρ και με αυτόν μηχανισμό μειώνει τα επίπεδά της στο αίμα (Tobert et al., 2013). Η λοβαστατίνη, όπως όλες οι στατίνες, θεωρούνται σήμερα θεραπεία πρώτης γραμμής για τα άτομα με υπερχοληστερολαιμία, ενώ υπάρχει πληθώρα κλινικών δοκιμών και μετα-αναλύσεων που έχουν μελετήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους, καθώς προλαμβάνουν τα καρδιαγγειακά γεγονότα σε σημαντικό ποσοστό (Stephens et al., 2021). Συνεπώς, η σύσταση χορήγησής τους σήμερα από όλες τις διεθνείς εταιρίες καρδιαγγειακής πρόληψης είναι η πλέον ισχυρή, τόσο σε επίπεδο δευτερογενούς όσο και τριτογενούς πρόληψης, ενώ παραμένει σε ισχύ η επιστημονική άποψη σχετικά με τις παράλληλες πλειοτροπικές δράσεις των στατινών, όπως η βελτίωση του ενδοθηλίου των αγγείων και η αντι-φλεγμονώδης δράση που βελτιώνουν συνολικά την υγεία του κυκλοφορικού και καρδιαγγειακού συστήματος (Kazi et al., 2017).

Λόγω της αναλογίας λοβαστατίνης και μονακολίνης K, και δεδομένης της αποδεδειγμένης επίδρασης της πρώτης ουσίας στο λιπιδαιμικό προφίλ του ανθρώπου, το επιστημονικό ερώτημα της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της μονακολίνης είναι ακόμα ανοιχτό και συνεχίζεται να διερευνάται στη διεθνή βιβλιογραφία (Cicero et al 2021· Fogacci et al 2019· Sungthong et al, 2020). Είναι το ίδιο ερώτημα που θα μελετηθεί και στην παρούσα εργασία.

3.3 Η επιστημονική άποψη σχετικά με το RYR extract: δεδομένα και ερωτήματα

3.3.1 Ασφάλεια

Η μονακολίνη K, όπως έχει περιγραφεί ανωτέρω, έχει όμοια χημική δομή με τη λοβαστατίνη, μια στατίνη που χρησιμοποιείται επί αρκετά χρόνια για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας (McKenney, 1988) και είναι εγκεκριμένη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA, 2022) και τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA, 2012). Τόσο η μονακολίνη K, όσο και η λοβαστατίνη, έχουν την ιδιότητα να μετατρέπονται ταχύτατα στην βιοενεργή υδροξυλ-όξινη μορφή τους, η οποία είναι υπεύθυνη για την ανασταλτική

δράση της HMG-CoA ρεδουκτάσης των ηπατοκυττάρων (Tobert et al., 2013). Αν και η ενεργή αυτή μορφή βρίσκεται αυτούσια στο RYR, η λοβαστατίνη είναι ουσιαστικά ένα προ-φάρμακο, το οποίο χρειάζεται να μετατραπεί στον ανθρώπινο οργανισμό από την πρόδρομη μορφή του (λακτονική μορφή) στην ενεργή μορφή του πριν αποκτήσει τη βιολογική του δράση (Ruscica et al., 2019).

Στη μελέτη των Derosa et al (2018) βρέθηκε ότι η βιοδιαθεσιμότητα της λοβαστατίνης μπορεί να αυξηθεί σημαντικά, όταν αυτή ληφθεί μαζί με κάποιο από τα κύρια γεύματα. Επειδή η λοβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυττόχρωμα CYP3A4, όταν ληφθεί μαζί με άλλες φαρμακευτικές ουσίες ή άλλα συστατικά τροφίμων τα οποία έχουν την ιδιότητα να αναστέλλουν την ενζυμική δραστηριότητα του CYP3A4, υπάρχει σημαντική πιθανότητα αύξησης της συγκέντρωσής της στο πλάσμα και συνεπώς αύξησης την πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών. Εφόσον το CYP3A4 συμμετέχει αναλογικά και στο μεταβολισμό της μονακολίνης K με τον ίδιο μηχανισμό, η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη συνδυασμένη λήψη RYR extract και αναστολέων του συγκεκριμένου κυττοχρώματος (όπως τρόφιμα ή φάρμακα), αναμένεται να είναι αρκετά πιθανή.

Το 2015 το International Lipid Expert Panel (Banach et al, 2015) ανακοίνωσε ότι κατά την περίοδο 2010-2015 είχαν αναφερθεί στον FDA (US Food and Drug Administration) 164 περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών από την κατανάλωση RYR, με πιο συχνές τις διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, και περιπτώσεων ραβδομύωσης) σε ποσοστό 38,4%, και του συνδετικού ιστού σε ποσοστό 29,9%. Ακολουθούσαν σε συχνότητα οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, το ήπαρ, το δέρμα και τον υποδόριο ιστό. Το προφίλ των ανεπιθύμητων παρενεργειών της μονακολίνης K έχει φανεί σε δυο μελέτες του 2017 (Cicero et al., 2017· D'Addato et al., 2017) ότι είναι συγκρίσιμο με αυτό της λοβαστατίνης σε παρόμοιες δόσεις, οπότε η χορήγησή της φαίνεται να είναι ικανοποιητικά ανεκτή από τον οργανισμό. Υπάρχουν ωστόσο κάποιες μελέτες περίπτωσης που έχουν περιγράψει παρενέργειες, σε χαμηλές δόσεις μονακολίνης, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων ραβδομύωσης, ηπατίτιδας και

δερματικών παθήσεων, χωρίς όμως η αιτιότητα ανάμεσα στη χορηγούμενη μονακολίνη και τα παρατηρούμενα συμπτώματα να μπορεί να επιβεβαιωθεί (Mazzanti et al., 2017).

Τον Αύγουστο του 2018 παρουσιάστηκε η επίσημη θέση της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (European Food Safety Authority) στο ετήσιο συνέδριό της (EFSA 2018), καταθέτοντας στοιχεία ως προς την ασφάλεια του συγκεκριμένου τροφοφαρμάκου και σκιαγραφώντας το έλλειμμα δεδομένων σχετικά με την κατανάλωσή του. Πιο συγκεκριμένα, τονίστηκε:

- η σημαντική διαφορά σε παγκόσμιο επίπεδο του τρόπου παρασκευής του RYR, με αποτέλεσμα σημαντικές διαφοροποιήσεις ως προς τη σύσταση και την περιεκτικότητα των συμπληρωμάτων διατροφής σε μονακολίνες
- η άγνωστη μεμονωμένη βιοδραστικότητα άλλων συστατικών, εκτός των μονακολινών, καθώς και οι άγνωστες αλληλεπιδράσεις τους με τις μονακολίνες που περιέχονται στο ίδιο συμπλήρωμα
- η δυσκολία αξιολόγησης της ασφάλειας της μονακολίνης σε συγκεκριμένες ομάδες καταναλωτών, όπως οι έγκυες γυναίκες, τα νεογνά που θηλάζουν, τα παιδιά και οι έφηβοι, άτομα με ηπατική ή νεφρική νόσο, τα ηλικιωμένα άτομα άνω των 70 ετών
- η μεταβλητότητα του λόγου μεταξύ της λακτονικής μορφής της μονακολίνης K και της υδροξυ-όξινης μορφής της στα συμπληρώματα που περιέχουν RYR.

Μέχρι το 2016, οι περιπτώσεις ραβδομύδωσης που είχαν αναφερθεί ήταν ελάχιστες (Russo et al, 2016) και σχετίζονταν είτε με υπερβολική λήψη μονακολίνης (19,2mg στην αναφερόμενη περίπτωση) είτε με συνδυαστική λήψη άλλου σκευάσματος στατίνης (ροσουβαστατίνη στη συγκεκριμένη αναφερόμενη περίπτωση).

Σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (Spigoni et al., 2017) βρέθηκε ότι υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν σε ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κατανάλωση στατινών, συνεπώς η υπόθεση εργασίας ότι κάτι ανάλογο ίσως συμβαίνει και σε άτομα που λαμβάνουν RYR extract (το οποίο περιέχει λοβαστατίνη ως βασικό συστατικό) μπορεί να θεωρηθεί μια επιστημονική προέκταση αυτών των δεδομένων

(data extrapolation). Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη, τέτοιοι παράγοντες είναι το οικογενειακό ιστορικό μυϊκών διαταραχών, το ιστορικό με αυξημένα επίπεδα CPK, η έλλειψη βιταμίνης D, η έλλειψη συνενζύμου Q10, η υπερβολική σωματική δραστηριότητα, νεφρικές και ηπατικές δυσλειτουργίες, προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας σε άλλες θεραπείες μείωσης των λιπιδίων, ο υποθυρεοειδισμός που δεν ρυθμίζεται, διαταραχές της ομοιόστασης του ασβεστίου, η κατάχρηση αλκοόλ, η ασιατική καταγωγή, ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος και γενετικοί πολυμορφισμοί.

Το 2019 δημοσιεύτηκε μια μετα-ανάλυση 53 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCTs) (Fogacci et al, 2019) που προσπάθησε να μελετήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του RYR σε 8535 εξεταζόμενους. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση RYR δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές μυοσκελετικές ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo) (odds ratio OR=0.94 με 95% CI 0.53 – 1.63), ενώ ως προς τις μη μυοσκελετικές ανεπιθύμητες ενέργειες έδειξε μείωση της συχνότητάς τους (odds ratio OR=0.59 με 95% CI 0,50 – 0,69). Από τα ανωτέρω δεδομένα, γίνεται αντιληπτό ότι ο εντοπισμός πιθανών παρενεργειών που σχετίζονται με την κατανάλωση RYR extract, δεν είναι απλή διαδικασία αλλά ενέχει αρκετές παραμέτρους δύσκολα προσδιορίσιμες, όπως για παράδειγμα την πραγματική κατανάλωση συμπληρωμάτων RYR extract σε παγκόσμιο επίπεδο, που επηρεάζει ακολούθως τον ακριβή υπολογισμό της επίπτωσης και του επιπολασμού των πιθανών αυτών παρενεργειών στο γενικό πληθυσμό. Επίσης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όλα τα διαθέσιμα εργαλεία για την αξιόπιστη διάγνωση των παρενεργειών αυτών, όπως είναι ο κλινικός δείκτης μυϊκών συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τις στατίνες (Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index, *SAMS-CI*) που αξιολογεί συγκεκριμένα τις μυϊκές διαταραχές που φαίνονται να σχετίζονται με τις στατίνες (Rosenson et al, 2017). Θα πρέπει να τονιστεί ότι, παρά τις ομοιότητες ανάμεσα στη μονακολίνη K και τη λοβαστατίνη, η λοβαστατίνη μπορεί να χορηγηθεί σαν μοναδικό ενεργό συστατικό, σε αντίθεση με τη μονακολίνη K, η οποία όπως έχει ήδη αναφερθεί ανωτέρω αποτελεί είναι ένα από τα πολλά συστατικά που συμπεριλαμβάνονται στα σκευάσματα του RYR. Τα πιο ακριβή στοιχεία που υπάρχουν μέχρι σήμερα και προσανατολίζουν (μερικώς τουλάχιστον) προς την κατεύθυνση της εκτίμησης των ποσοστών ανεπιθύμητων ενεργειών προέρχονται από μια μελέτη του

2018 (Derosa et al, 2018). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η συχνότητα των συνολικών παρενεργειών σε σύνολο 1.613.053 καταναλωτών που χρησιμοποιούσαν συμπληρώματα RYR με περιεκτικότητα 3mg μονακολίνης ημερησίως, ήταν 0,031%, ενώ των σοβαρών παρενεργειών ήταν 0,0013%, εκ των οποίων μόνο το 0,0004% συσχετίστηκε ισχυρά με την κατανάλωση του συγκεκριμένου συμπληρώματος διατροφής.

3.3.2 Αποτελεσματικότητα

Οι υπολιπιδαιμικές δράσεις του RYR extract έχουν αναφερθεί σε αρκετές δημοσιευμένες μελέτες καθώς και σε μετα-αναλύσεις αυτών των μελετών. Ενδεικτικά, αναφέρεται μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2015 (Gerards et al, 2015), η οποία συμπεριέλαβε 20 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και συνολικά 6663 εξεταζόμενα άτομα. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, μετά από διάστημα 2-24 μηνών κατανάλωσης του RYR extract ως διατροφικού συμπληρώματος, η LDL χοληστερόλη μειώθηκε κατά μέσο όρο 39,4mg/dl στους πληθυσμούς δοκιμής συγκριτικά με τους πληθυσμούς ελέγχου. Αυτή η μείωση προσεγγίζει τη μείωση που προκαλείται από θεραπεία με μικρή δόση στατίνης, όπως σιμβαστατίνη 10mg ή λοβαστατίνη 20mg καθημερινά, όπως αναφέρουν οι συγγραφείς της εν λόγω μετα-ανάλυσης. Η δόση του RYR κυμαινόταν από 1200 έως 4800 mg ημερησίως και η περιεκτικότητά του σε μονακολίνη Κ κυμαινόταν από 2,4 έως 4,8 mg. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, καταγράφηκε επίσης μικρή αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 0,27 mg/dl και μικρή μείωση των TGs κατά 23,3 mg/dl.

Το 2016 δημοσιεύτηκε μια άλλη μετα-ανάλυση 10 τυχαιοποιημένων μελετών (Pirro et al, 2016) που συμπεριέλαβε συνολικά 3169 εξεταζόμενους και έδειξε μείωση της συνολικής χοληστερόλης κατά 26,15 mg/dl, μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 23,85 mg/dl, μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 13,83 mg/dl και αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 2,53 mg/dl με τη λήψη του RYR extract.

Το 2017 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης διπλά τυφλής ελεγχόμενης, έναντι placebo, κλινικής δοκιμής (Xiong et al, 2017), η οποία μελέτησε 4870 ασθενείς ηλικίας 18-70 ετών, που είχαν ιστορικό προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Το

αποτέλεσμα της μελέτης ήταν η στατιστικά σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 15,6 - 17,6% ως προς τα αρχικά επίπεδα αναφοράς με τη λήψη του RYR extract.

Τα ανωτέρω δεδομένα επαναλαμβάνουν τη διαπίστωση μιας στατιστικά σημαντικής μείωσης της LDL χοληστερόλης σε διάφορες ομάδες του πληθυσμού (τόσο σε επίπεδο δευτερογενούς όσο και τριτογενούς πρόληψης), χωρίς όμως αυτή η επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ να μεταφράζεται σε αλλαγή των «σκληρών» καταληκτικών σημείων των μελετών, όπως η καρδιαγγειακή θνητότητα ή ο θάνατος συνολικά. Αυτά τα ερωτήματα είναι ακόμα υπό συζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία και μένει να απαντηθούν.

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ

4.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της κατανάλωσης του εκχυλίσματος ρυζιού κόκκινης ζύμωσης (red yeast rice extract), το οποίο διατίθεται ελεύθερα σήμερα στο μέσο καταναλωτή στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης της υπερχοληστερολαιμίας.

4.2 Στόχοι

Στόχοι της παρούσας μελέτης είναι οι ακόλουθοι:

- Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του τροφοφαρμάκου red yeast rice extract για τη μείωση της υπερχοληστερολαιμίας σε σχέση με άλλους τρόπους αντιμετώπισής της.
- Η εκτίμηση της ασφάλειας του τροφοφαρμάκου red yeast rice extract κατά τη χρήση του στις ημερήσιες συνιστώμενες από τους κατασκευαστές, δόσεις του.

5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 Ερευνητική μέθοδος

Η παρούσα μελέτη προσπαθεί να διερευνήσει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του RYR-extract όταν χρησιμοποιείται για τη μείωση της υπερχοληστερολαιμίας, ούτως ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τις πραγματικές δράσεις και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειές του. Η παρούσα μελέτη δεν στόχευε στη διενέργεια πρωτογενούς μελέτης για το θέμα αυτό, αφού κάτι τέτοιο θα ήταν πέραν των χρονικών περιθωρίων που υπήρχαν για την αποπεράτωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Αντίθετα, στόχος ήταν να γίνει μια σύνοψη της γνώσης που υπάρχει σχετικά με το θέμα αυτό, ούτως ώστε να παρασχεθούν συγκεντρωτικά αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές που έχουν γίνει σε ανθρώπους με τη χρήση RYR-extract. Επομένως κρίθηκε ότι η πιο κατάλληλη μέθοδος ήταν να γίνει συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση των μελετών που τελικά επιλέχθηκαν.

Η συστηματική ανασκόπηση θεωρείται ως μια ιδιαίτερα χρήσιμη ερευνητική μέθοδος όταν στόχος του ερευνητή είναι να προσεγγίσει αντικειμενικά και να διερευνήσει σε βάθος την υφιστάμενη βιβλιογραφία σχετικά με το ζήτημα που τον απασχολεί. Επίσης, με τη συστηματική ανασκόπηση μπορεί να επιτευχθεί μια εμπειριστατωμένη σύνθεση πρωτογενών μελετών και να αναλυθούν κριτικά τα ευρήματά τους. Κατ' επέκταση μπορούν να συγκεντρωθούν σε μια εργασία σημαντικές και συνολικές πληροφορίες για ένα θέμα, οι οποίες είναι εξαιρετικής χρησιμότητας για όσους ενδιαφέρονται για το επιλεγμένο θέμα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι, αν και κατά τη συστηματική ανασκόπηση δεν διεξάγεται πρωτογενής έρευνα, στη μελέτη παρουσιάζονται τελικά δεδομένα, τα οποία έχουν εξαχθεί από άλλους ερευνητές, των οποίων οι έρευνες έχουν κριθεί ως επιλέξιμες από τον ερευνητή που διεξάγει την ανασκόπηση (Γαλάνης, 2009).

Επομένως, οι συστηματικές ανασκοπήσεις μπορούν να θεωρηθούν ως αξιόπιστες πηγές για να καθοδηγήσουν την πρακτική, αφού περιέχουν και παρουσιάζουν συγκριτικά έγκυρες και πλούσιες πληροφορίες, με βάση τις οποίες μπορούν να απαντηθούν τα ερωτήματα που

έχουν τεθεί από τον ερευνητή. Επίσης, χαρακτηριστικό της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση του θέματος από διαφορετικές οπτικές γωνίες, έχοντας ως στόχο την παράθεση απόψεων και ευρημάτων, με τρόπο κριτικό, ώστε να εντοπιστούν συμφωνίες και αντιφάσεις (Morton et al., 2011).

Για την ορθή εκτέλεση μιας συστηματικής ανασκόπησης θα πρέπει ο ερευνητής να ακολουθήσει συγκεκριμένα βήματα, ούτως ώστε να μειώσει την πιθανότητα λάθους και να διασφαλίσει τη συμπερίληψη στην ανασκόπηση κατόπιν σαφώς οριζόμενων κριτηρίων επιλογής και αποκλεισμού, μόνο εκείνων των μελετών που θεωρούνται κατάλληλες και σύμφωνες με τους σκοπούς της συγκεκριμένης μελέτης.

Αφού λοιπόν καθοριστεί πρώτο το ερευνητικό πεδίο και διευκρινιστούν τα ζητήματα που πρέπει να επιλυθούν και τα ερωτήματα που θέλει ο ερευνητής να απαντηθούν, η συστηματική ανασκόπηση ξεκινά με τον καθορισμό κριτηρίων, τα οποία θα αποτελέσουν τη βάση για να αποφασίσει ο ερευνητής κατά πόσον μια μελέτη είναι κατάλληλη για να συμπεριληφθεί στην ανασκόπηση ή θα πρέπει να αποκλειστεί. Στη συνέχεια, ο ερευνητής θα πρέπει να επιλέξει έγκριτες βάσεις δεδομένων όπου θα γίνει η αναζήτηση των πρωτογενών μελετών, έχοντας ως κριτήριο να επικεντρώνονται στο επιστημονικό πεδίο όπου συμπεριλαμβάνεται το θέμα του ερευνητή, ούτως ώστε να προσφέρει τη δυνατότητα για εντοπισμό επαρκούς αριθμού σχετικών μελετών. Αφού εντοπιστούν οι μελέτες που φαίνονται να σχετίζονται με το θέμα της συστηματικής ανασκόπησης, χρειάζεται να γίνει προσεκτική εξέτασή τους με βάση τον τίτλο, την περίληψη και το πλήρες κείμενο, ώστε να αποφανθεί ο ερευνητής κατά πόσον οι μελέτες συνάδουν με τους στόχους του και περιέχουν τεκμηριωμένες και έγκυρες πληροφορίες για να απαντηθούν τα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν (Morton et al., 2011).

Στη συνέχεια, ακολουθεί ένα πολύ σημαντικό βήμα, κατά το οποίο συντίθενται τα ευρήματα των άλλων ερευνητών που έχουν προκύψει από την ανασκόπηση, στα οποία δίνονται ερμηνείες ούτως ώστε να γίνει σύνοψη της υφιστάμενης γνώσης σχετικά με το θέμα της έρευνας και παρουσίασή της. Ως αποτέλεσμα, η συστηματική ανασκόπηση συμβάλλει στη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων σχετικά με ζητήματα υγείας (Elamin et al., 2009). Τα

ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης ενισχύονται περισσότερο αν γίνει και μετα-ανάλυση, η οποία αφορά τη στατιστική επεξεργασία των ευρημάτων που έχουν εντοπιστεί στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, ούτως ώστε να υπολογιστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα από ό,τι σε κάθε μελέτη ξεχωριστά (Γαλάνης, 2009).

Για να διεξαχθεί η παρούσα συστηματική ανασκόπηση, ακολουθήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν προταθεί από το Cochrane Collaboration (Higgins et al, 2009) και για να παρουσιαστούν τα βήματά της ακολουθήθηκαν οι δηλώσεις κατά PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement) βάσει της πιο πρόσφατης έκδοσής της (Page et al, 2021), όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Το πρωτόκολλο της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης δεν έχει αναρτηθεί σε κάποια διεθνή βάση και επομένως δεν έχει αριθμό εγγραφής PROSPERO.

Πίνακας 5.1 Οδηγίες PRISMA

ΤΜΗΜΑ/ ΘΕΜΑ		ΛΙΣΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	ΑΝΑΦΟΡΑ
ΤΙΤΛΟΣ			
Τίτλος	1	Προσδιορισμός του κειμένου ως συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση ή και τα δύο	Τίτλος
ΠΕΡΙΛΗΨΗ			
Δομημένη περίληψη	2	Περιλαμβάνονται: θεωρητικό υπόβαθρο, σκοπός, πηγές των δεδομένων, μέθοδοι έρευνας, σύντομη αναφορά των ευρημάτων και συμπεράσματα	Περίληψη
ΕΙΣΑΓΩΓΗ			
Σκεπτικό	3	Περιγραφή σκεπτικού ανασκόπησης με βάση αυτά που είναι ήδη γνωστά	Εισαγωγή
Στόχοι	4	Ξεκάθαρη αναφορά στο σκοπό και στους στόχους ή/και στις ερευνητικές υποθέσεις με βάση τα PICOS	Σκοπός και στόχοι
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ			
Πρωτόκολλο και εγγραφή	5	Διευκρίνιση κατά πόσον υπάρχει κάπου πρωτόκολλο και πώς είναι προσβάσιμο, καθώς και αναφορά στον αριθμό εγγραφής	Μεθοδολογία

Κριτήρια επιλεξιμότητας	6	Προσδιορισμός των χαρακτηριστικών των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν ως κριτήρια εισόδου-αποκλεισμού των μελετών και σκεπτικό	Μεθοδολογία
Πηγές δεδομένων	7	Περιγραφή του συνόλου των πηγών των πληροφοριών και ημερομηνία τελευταίας αναζήτησης	Μεθοδολογία
Στρατηγική αναζήτησης	8	Παρουσίαση της πλήρους στρατηγικής αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων και συμπερίληψη φίλτρων και περιορισμών για να μπορεί να γίνει επανάληψή της	Μεθοδολογία
Επιλογή μελετών	9	Αναφορά στη διαδικασία επιλογής μελετών	Μεθοδολογία
Διαδικασία συλλογής των δεδομένων	10	Αναφορά στις μεθόδους εξαγωγής των δεδομένων από τις πηγές, καθώς και αναφορά σε διαδικασίες για τη λήψη και επιβεβαίωση των δεδομένων από τους ερευνητές	Μεθοδολογία
Δεδομένα	11	Παρουσίαση όλων των μεταβλητών που αναζητήθηκαν	Μεθοδολογία
Κίνδυνος μεροληψίας στις επιμέρους μελέτες	12	Περιγραφή των μεθόδων για την εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας των επιμέρους μελετών	Μεθοδολογία
Μέτρα	13	Διευκρίνιση των βασικών μέτρων (π.χ. risk ratio, διαφορές μέσω όρων) που χρησιμοποιήθηκαν	Μεθοδολογία
Σύνθεση	14	Περιγραφή των διαδικασιών που χρησιμοποιήθηκαν για να γίνει σύνθεση των μελετών	Μεθοδολογία
Κίνδυνος μεροληψίας για όλες τις μελέτες	15	Αναφορά στις μεθόδους αξιολόγησης μεροληψίας για τις μελέτες συνολικά	Μεθοδολογία
Επιπρόσθετες αναλύσεις	16	Περιγραφή τυχόν επιπρόσθετων αναλύσεων	Μεθοδολογία
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ			
Επιλογή μελετών	17	Αναφορά του αριθμού των μελετών που εξετάστηκαν ως προς την καταλληλότητα και συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, με αιτιολόγηση του αποκλεισμού μελετών, καθώς και παρουσίαση διαγράμματος ροής	Μεθοδολογία
Χαρακτηριστικά μελετών	18	Παρουσίαση χαρακτηριστικών της κάθε μελέτης και αναφορές	Αποτελέσματα
Κίνδυνος μεροληψίας μέσα στις μελέτες	19	Παρουσίαση δεδομένων με κίνδυνο μεροληψίας στην κάθε μελέτη και αξιολόγησή τους	Αποτελέσματα

Αποτελέσματα κάθε μελέτης	20	Παρουσίαση για κάθε μελέτη α) περίληψη για ομάδα συμμετεχόντων και β) μέτρα επίδρασης και διάστημα εμπιστοσύνης	Αποτελέσματα
Σύνθεση αποτελεσμάτων	21	Παρουσίαση αποτελεσμάτων για κάθε μετα-ανάλυση, με το διάστημα εμπιστοσύνης και τα μέτρα συνέπειας	Αποτελέσματα
Κίνδυνος μεροληψίας σε όλες τις μελέτες	22	Παρουσίαση αποτελεσμάτων αξιολόγησης κινδύνου για μεροληψία	Αποτελέσματα
Επιπρόσθετες αναλύσεις	23	Αποτελέσματα επιπρόσθετων αναλύσεων (π.χ. ευαισθησία, μετα-παλινδρόμηση)	Αποτελέσματα
ΣΥΖΗΤΗΣΗ			
Περίληψη ευρημάτων	24	Ανακεφαλαίωση των δεδομένων της ανασκόπησης και ανάδειξη της σημασίας τους	Συζήτηση
Περιορισμοί	25	Συζήτηση σχετικά με τους περιορισμούς της ανασκόπησης (π.χ. κίνδυνοι μεροληψίας)	Συζήτηση
Συμπεράσματα	26	Γενική ερμηνεία των αποτελεσμάτων στο πλαίσιο άλλων συμπληρωματικών αποδεικτικών δεδομένων και συνεπαγωγές για την μελλοντική έρευνα	Συζήτηση
ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ			
Χρηματοδότηση	27	Αναφορά των πηγών χρηματοδότησης για τη συστηματική ανασκόπηση	Μεθοδολογία

Πηγή: Page et al, 2021

5.2 Κριτήρια επιλεξιμότητας μελετών

Τα κριτήρια επιλεξιμότητας των μελετών που θα συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση ακολουθούν τα κριτήρια PICOS (Liberati et al, 2009), ως ακολούθως:

- **Participants** (Συμμετέχοντες): Ενήλικες άνθρωποι άνω των 18 ετών με υπερχοληστερολαιμία (TC >190 mg/dl).
- **Interventions** (Παρεμβάσεις): Χρήση του τροφοφαρμάκου Red Yeast Rice extract.
- **Comparators** (Συγκρίσεις): Χρήση placebo.
- **Outcomes** (Αποτελέσματα/Εκβάσεις): Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα μείωσης της υπερχοληστερολαιμίας. Ως προς την ασφάλεια, αναζητάται οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια που πιθανώς να σχετίζεται με τη λήψη του RYR-extract και ως

προς την αποτελεσματικότητα αναζητάται η μεταβολή των LDL-c, HDL-c, TC, TGs, ApoA-I, Apo-B.

- *Study design* (σχεδιασμός των μελετών): Διπλά τυφλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (RCTs).

Επιπρόσθετα, τέθηκαν και τα ακόλουθα κριτήρια:

- *Γλώσσα μελέτης*: Αγγλικά.
- *Έτος δημοσίευσης*: Από το έτος 2012 μέχρι τον Μάιο του 2022 (τελευταία 10 χρόνια).

Όσες μελέτες δεν πληρούσαν τα πιο πάνω κριτήρια αποκλείονταν από την ανασκόπηση. Αποκλείστηκαν επίσης οι μελέτες στις οποίες οι συμμετέχοντες είχαν παθήσεις για τις οποίες λάμβαναν άλλα φάρμακα.

5.3 Βάσεις δεδομένων

Για να εντοπιστούν πρωτογενείς μελέτες σχετικά με το θέμα της χρήσης του RYR-extract για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαϊμία επιλέχθηκαν βάσεις δεδομένων που περιείχαν μελέτες που σχετίζονταν με την υγεία. Έτσι, η αναζήτηση έγινε στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL), Excerpta Medica Database (Embase), Scopus, CINAHL και Clinicaltrials.gov, οι οποίες περιέχουν περιοδικά και μελέτες όπου μπορούσαν να έχουν δημοσιευτεί άρθρα σχετικά με το θέμα της έρευνας. Η αναζήτηση μελετών αφορούσε την περίοδο από τον Ιανουάριο του 2012 μέχρι τον Μάιο του 2022.

5.4 Στρατηγική αναζήτησης

Για να εντοπιστούν τα κατάλληλα άρθρα της ανασκόπησης χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι όροι-κλειδιά (βάση τα PICOS):

- Participants – Συμμετέχοντες: “hypercholesterolemia” OR “Low-density lipoprotein receptor mutation”.

- Interventions – Παρεμβάσεις και Comparators – Συγκρίσεις: “Red yeast Rice” OR “Red-yeast-Rice” OR “R-Y-R” OR “RYR” OR “Red Yeast Rice extract”.
- Outcomes – Αποτελέσματα / Εκβάσεις: “Safety” OR “Side effects” OR “Adverse effects” OR “Efficacy” OR “Effectiveness” OR “advantages” OR “Lipid profile” OR “Lipid lowering” OR “Low-density lipoprotein”.
- Study design - σχεδιασμός των μελετών: “Clinical Study” OR “Clinical Trial” OR “Randomised Controlled Trial”.

Κατά συνέπεια, ο αλγόριθμος αναζήτησης ήταν:

(Hypercholesterolemia OR High Cholesterol OR High-cholesterol OR High Lipoprotein OR Low-density Lipoprotein OR LDL) AND (Red yeast Rice OR Red-yeast-Rice OR R-Y-R OR RYR OR Red Yeast Rice extract) AND (safety OR Side effects OR Adverse effects OR Adverse events) AND (Efficacy OR Effectiveness OR Advantages OR Benefit) AND (Clinical Study OR Clinical Trial OR Randomised Controlled Trial).

Χρησιμοποιήθηκαν επίσης φίλτρα για τη γλώσσα (English) και για τη χρονολογία δημοσίευσης (limit to 10 years).

5.5 Διαδικασία επιλογής μελετών

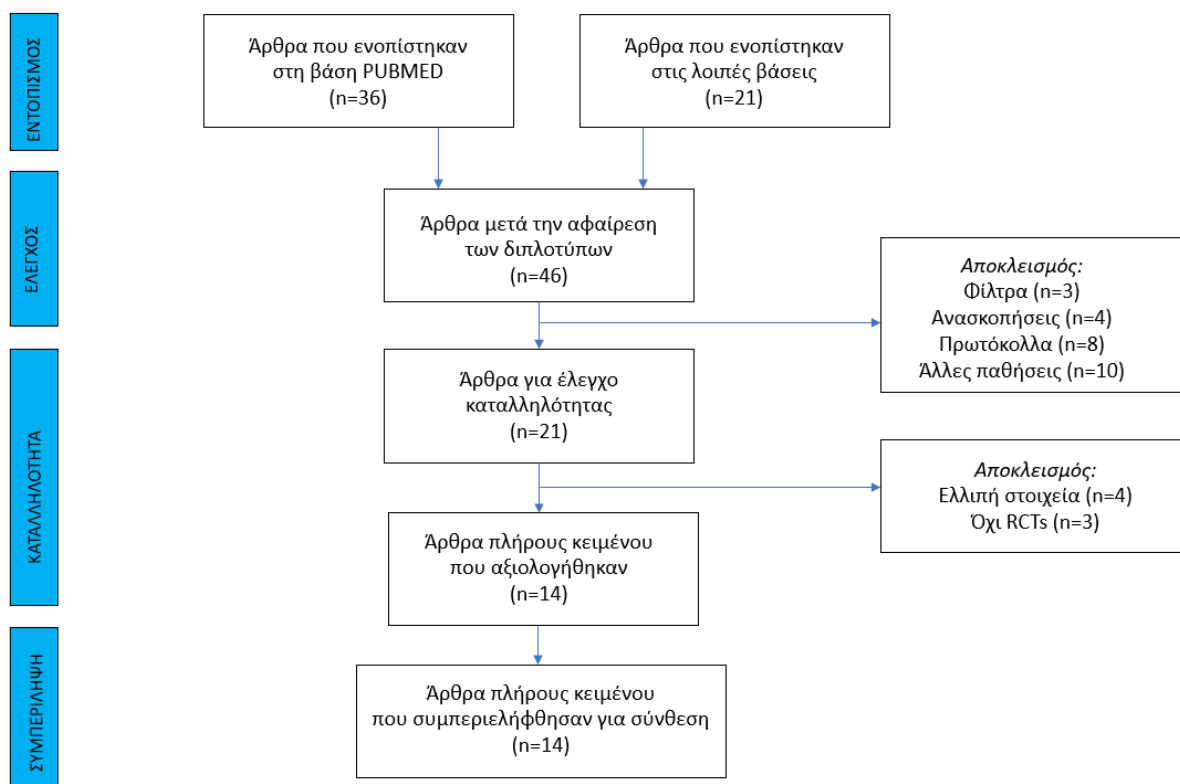
Η διαδικασία επιλογής των μελετών έγινε από τον συγγραφέα της παρούσας μελέτης. Οι πληροφορίες που αναζητήθηκαν αφορούσαν: την καταγραφή του ονόματος του/των συγγραφέα/συγγραφέων, του έτους δημοσίευσης, του είδους της μελέτης, τα χαρακτηριστικά των ατόμων και των παρεμβάσεων, το είδος του δείγματος των ατόμων που μελετήθηκαν, τη διάρκεια της χορήγησης του RYR-extract και την μέτρηση των αποτελεσμάτων.

Αρχικά έγινε αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed, χρησιμοποιώντας τον πιο πάνω αλγόριθμο, εκτός από το είδος της μελέτης, το οποίο στη συγκεκριμένη βάση δεδομένων μπαίνει ως φίλτρο. Από την αναζήτηση προέκυψαν 36 άρθρα, τα οποία αξιολογήθηκαν με

βάση τον τίτλο τους. Από αυτά, αποκλείστηκαν τα 18 επειδή αφορούσαν άλλες παθήσεις ή ήταν πρωτόκολλα για μελέτες. Έτσι παρέμειναν 18 άρθρα για να αναγνωστεί το πλήρες κείμενο. Ακολούθως έγινε αναζήτηση στις υπόλοιπες βάσεις δεδομένων (CENTRAL, Embase, Scopus, CINAHL και Clinicaltrials.gov) χρησιμοποιώντας ολόκληρο τον αλγόριθμο. Προέκυψαν 21 μελέτες. Μετά την εφαρμογή του φίλτρου για συμπερίληψη των μελετών που είχαν δημοσιευτεί από το 2012 μέχρι και το 2022, αφαιρέθηκαν 3 άρθρα και παρέμειναν 18 άρθρα. Μετά την εξέταση των τίτλων και των περιλήψεων αποκλείστηκαν 11 άρθρα επειδή ήταν διπλότυπα. Αποκλείστηκαν επίσης άλλα 4 άρθρα επειδή ήταν συστηματικές ανασκοπήσεις. Έτσι παρέμειναν 3 άρθρα για να αναγνωστεί το πλήρες κείμενο.

Συνολικά λοιπόν, από όλες τις βάσεις δεδομένων προέκυψαν 21 μελέτες. Μετά την ανάγνωση του πλήρους κειμένου, διαπιστώθηκε ότι 3 από τις μελέτες δεν ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, ενώ άλλες 4 είχαν ελλιπή στοιχεία ή αναφέρονταν σε συνδυασμό με άλλα τροφoφάρμακα. Έτσι, εντάχθηκαν στην ανασκόπηση 14 μελέτες. Η διαδικασία επιλογής των μελετών παρουσιάζεται στο κάτωθι Διάγραμμα 1:

Διάγραμμα 5.1. Διαδικασία αναζήτησης μελετών.



Οι έρευνες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση είχαν τους ακόλουθους συγγραφείς, χρονολογίες δημοσίευσης και τίτλους:

- Barrat et al. (2013a). A combined natural supplement lowers LDL cholesterol in subjects with moderate untreated hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled trial.
- Barrat et al. (2013b). Effect on LDL-cholesterol of a large dose of a dietary supplement with plant extracts in subjects with untreated moderate hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study.
- Cicero et al. (2013). Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects.
- Cicero et al. (2017). Effects of a combined nutraceutical on lipid pattern, glucose metabolism and inflammatory parameters in moderately hypercholesterolemic subjects: a double-blind, cross-over, randomized clinical trial.
- Domenech et al. (2019). Effects of a novel nutraceutical combination (Aquilea Colesterol®) on the lipid profile and inflammatory biomarkers: a randomized control trial.
- Feuerstein & Bjerke (2012): Powdered red yeast rice and plant stanols and sterols to lower cholesterol.
- Heinz et al. (2016). Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention.
- Magno et al. (2018). LDL-cholesterol lowering effect of a new dietary supplement: an open label, controlled, randomized, cross-over clinical trial in patients with mild-to-moderate hypercholesterolemia.
- Mazza et al. (2015). Nutraceuticals for Serum Lipid and Blood Pressure Control in Hypertensive and Hypercholesterolemic Subjects at Low Cardiovascular Risk.

- Minamizuka et al. (2021). Low dose red yeast rice with monacolin K lowers LDL cholesterol and blood pressure in Japanese with mild dyslipidemia: A multicenter, randomized trial.
- Nafrialdi et al. (2019). Safety and Efficacy of NC120 for Improving Lipid Profile: A Double Blind Randomized Controlled Trial.
- Ogier et al. (2013). LDL-cholesterol-lowering effect of a dietary supplement with plant extracts in subjects with moderate hypercholesterolemia.
- Verhoeven et al. (2013). Red yeast rice lowers cholesterol in physicians-a double blind, placebo controlled randomized trial.
- Wang et al. (2019). A randomized clinical efficacy trial of red yeast rice (*Monascus pilosus*) against hyperlipidemia.

Για την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του ινστιτούτου National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (2022), για την αξιολόγηση κλινικών δοκιμών. Τα κριτήρια αυτά ήταν: περιγραφή μελέτης ως τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, επαρκής χρήση της μεθόδου της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, μη φανερό κατανομή στις παρεμβάσεις, τυφλή κατανομή συμμετεχόντων, τυφλή αξιολόγηση, παρόμοια χαρακτηριστικά ομάδων, απόσυρση $\leq 20\%$ των συμμετεχόντων, υψηλή συμμόρφωση με τα πρωτόκολλα, αποφυγή άλλων παρεμβάσεων, αξιολόγηση με έγκυρα και αξιόπιστα μέτρα, ικανοποιητικό δείγμα με ισχύ $\geq 80\%$, καθορισμένοι τρόποι ανάλυσης και χρήση intention-to-treat analysis. Για κάθε κριτήριο από τα παραπάνω που πληρούσε η κάθε μελέτη έπαιρνε ένα βαθμό. Η μέγιστη βαθμολογία ήταν το 14. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση κρίθηκαν επαρκείς όσον αφορά θέματα ποιότητας, εφόσον συγκέντρωναν βαθμολογίες από 10 ως 14 (Πίνακας 5.2).

Πίνακας 5.2 Ποιότητα μελετών που ανασκοπήθηκαν

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ													
	Barrat et al. (2013a)	Barrat et al. (2013b)	Cicero et al. (2013)	Cicero et al. (2017)	Domenech et al. (2019)	Feuerstein & Bjerke (2012)	Heinz et al. (2016)	Magno et al. (2018)	Mazza et al. (2015)	Minamizuka et al. (2021)	Nafrialdi et al. (2019)	Ogier et al. (2013)	Verhoeven et al. (2013)	Wang et al. (2019)
Περιγραφή μελέτης ως ΤΚΔ	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Επαρκής χρήση της μεθόδου της ΤΚΔ	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
Μη φανερή κατανομή στις παρεμβάσεις	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Τυφλή κατανομή συμμετεχόντων	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1
Τυφλή αξιολόγηση	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1
Παρόμοια χαρακτηριστικά ομάδων	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0
Απόσυρση ≤20% των συμμετεχόντων	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Διαφορά απόσυρσης ≤15%	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Υψηλή συμμόρφωση με τα πρωτόκολλα	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Αποφυγή άλλων παρεμβάσεων	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Αξιολόγηση με έγκυρα και αξιόπιστα μέτρα	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ικανοποιητικό δείγμα με ισχύ ≥ 80%	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
Καθορισμένοι τρόποι ανάλυσης	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
Χρήση intention-to-treat analysis	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0
ΣΥΝΟΛΟ	14	14	14	13	14	11	14	12	10	12	13	13	11	12

Σημ. ΤΚΔ=τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή

5.6 Μέθοδος εξαγωγής δεδομένων

Για να εξαχθούν τα δεδομένα, ο ερευνητής διάβασε αρκετές φορές τα άρθρα που εντοπίστηκαν, κρατώντας σημειώσεις για το δείγμα των μελετών, τις μεταβλητές που εξετάστηκαν, την παρέμβαση, τις στατιστικές αναλύσεις και τα ευρήματα των ερευνητών κάθε μελέτης. Ακολούθως, έγινε σύνθεση των ευρημάτων με βάση τους δύο στόχους της παρούσας μελέτης, δηλαδή την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης Red Yeast Rice extract για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας. Η εξαγωγή των δεδομένων έγινε μόνο από το συγγραφέα της παρούσας μελέτης. Δεν υπήρξε καμία χρηματοδότηση από κάποιον οργανισμό για τη διεξαγωγή της ανασκόπησης.

5.7 Μέτρηση αποτελεσμάτων και Στατιστική Ανάλυση

Το πρωτογενές αποτέλεσμα αυτής της μελέτης είναι τα επίπεδα της LDL-C και η ποσοστιαία μεταβολή της μετά την περίοδο κατανάλωσης του RYR-extract, καθώς είναι ο σημαντικότερος παράγοντας από όλες τις υπόλοιπες παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφίλ που συσχετίζεται ισχυρά με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα (Chen et al., 2012) και για αυτό το λόγο επιλέχθηκε να μελετηθεί σε επίπεδο μετα-ανάλυσης στην παρούσα μελέτη. Δευτερογενή μετρούμενα αποτελέσματα (τα οποία δεν μελετήθηκαν σε επίπεδο μετα-ανάλυσης στην παρούσα μελέτη) είναι τα επίπεδα HDL-C, TC, TGs, Apo A-I και Apo B (όποια από αυτά αναφέρονται σε έκαστη μελέτη) και η ποσοστιαία μεταβολή τους μετά την κατανάλωση RYR-extract. Επίσης, μελετήθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί μετά τη λήψη του συγκεκριμένου τροφοφαρμάκου.

Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα *Review Manager* (Revman) version 5.3. Για την εκτίμηση των διχοτομούμενων παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε το μέτρο *Λόγος Κινδύνου* (Risk Ratio, RR) με 95% όρια αξιοπιστίας (CI), ενώ για τις συνεχείς παραμέτρους χρησιμοποιήθηκε η *μέση διαφορά* (MD) και η *σταθμισμένη μέση διαφορά* (SMD). Η στατιστική ετερογένεια των μελετών εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό τεστ I^2 (Higgins index) και σημαντική ετερογένεια θεωρήθηκε όταν το I^2 ήταν >50% (Higgins J et al., 2003). Για όλες τις αναλύσεις θεωρήθηκε ότι υπάρχει στατιστική σημαντικότητα όταν η τιμή p ήταν <0,05.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Χαρακτηριστικά μελετών που ανασκοπήθηκαν

Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 14 μελέτες. Όλες οι μελέτες είχαν τύχει έγκρισης από τις αντίστοιχες επιτροπές βιοηθικής και πληρούσαν τις αρχές ηθικής δεοντολογίας (πληροφορημένη συναίνεση, δικαίωμα μη συμμετοχής ή απόσυρσης από τη μελέτη, ανωνυμία, εμπιστευτικότητα). Οι χώρες διεξαγωγής των μελετών κατά αλφαβητική σειρά ήταν οι ακόλουθες:

- Βέλγιο: Verhoeven et al. (2013)
- Γαλλία: Barrat et al. (2013a), Barrat et al. (2013b), Ogier et al. (2013)
- Γερμανία: Heinz et al. (2016)
- ΗΠΑ: Feuerstein & Bjerke (2012)
- Ιαπωνία: Minamizuka et al. (2021)
- Ινδονησία: Nafrialdi et al. (2019)
- Ισπανία: Domenech et al. (2019)
- Ιταλία: Cicero et al. (2013), Cicero et al. (2017), Magno et al. (2018), Mazza et al. (2015).
- Ταϊβάν: Wang et al. (2019)

6.2 Δείγμα και δειγματοληψία

6.2.1 Ανάλυση ανά μελέτη

Στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Minamizuka et al. (2021) οι 18 συμμετέχοντες επιλέχθηκαν με βάση τα ακόλουθα κριτήρια: LDL χοληστερόλη μεταξύ 3.62 mmol/L και 4.65 mmol/L, να μην υπάρχει ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ηλικία μεταξύ 20 και 80 ετών, συμμόρφωση με τη θεραπεία, κατανόηση της μελέτης και υπογραφή έντυπης δήλωσης συγκατάθεσης για συμμετοχή. Αποκλείστηκαν τα άτομα που πληρούσαν κάποιο από τα ακόλουθα κριτήρια: οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας, LDL χοληστερόλη <3.62 mmol/L μετά από θεραπεία με διατροφή, τριγλυκερίδια (TG) ≥4.52 mmol/L, λήψη στατίνης 4

εβδομάδες πριν, ή probucol 8 εβδομάδες πριν, διαβήτη τύπου 1, HbA1c >63.9 mmol/mol, σοβαρή ηπατική, νεφρική ή καρδιακή νόσος, αλλεργία σε τροφές συμπεριλαμβανομένου του ρυζιού, υπερβολική λήψη αλκοόλ, εγκυμοσύνη ή θηλασμός. Κατά μέσο όρο η ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 57.8 έτη και το BMI τους τα 24.4 kg/m². Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο στην ομάδα της παρέμβασης ή την ομάδα ελέγχου.

Τα κριτήρια για τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή των Feuerstein και Bjerke (2012) ήταν οι συμμετέχοντες να είναι άνω των 18 ετών, να έχουν ολική χοληστερόλη > 200 mg/dL, και LDL > 130 mg/dL. Όσα άτομα χρησιμοποιούσαν φαρμακευτικά σκευάσματα για την μείωση της χοληστερόλης αποκλείονταν από τη μελέτη. Οι αρχικές μετρήσεις περιελάμβαναν την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος, την άσκηση, την ύπαρξη υπέρτασης, διαβήτη, υποθυρεοειδισμού, τη χρήση άλλων φαρμάκων, το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας. Στην έρευνα συμμετείχαν 18 άτομα. Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν τα 57 χρόνια και ο μέσος όρος BMI τα 25 kg/m². Οι περισσότεροι συμμετέχοντες ήταν γυναίκες, ασκούνταν, δεν έπασχαν από υπέρταση, διαβήτη ή υποθυρεοειδισμό και δεν κάπνιζαν.

Στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Magno et al. (2018) έλαβαν μέρος 20 άτομα με υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι επιλέχθηκαν από τους εξωτερικούς ασθενείς στο ενδοκρινολογικό τμήμα ενός νοσοκομείου της Ιταλίας. Οι συμμετέχοντες έπρεπε να είναι ηλικίας 18-75 ετών και να μην λαμβάνουν κάποια φαρμακευτική αγωγή για την μείωση της χοληστερόλης. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός, η ύπαρξη ηπατικής, νεφρικής ή μυϊκής νόσου, τριγλυκερίδια πάνω από 350 mg/dL, προηγούμενο καρδιαγγειακό επεισόδιο, νεοπλασίες ή ανοσοκατασταλτικές νόσοι, χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων τους προηγούμενους 3 μήνες, χρήση διουρητικών, αντισυλληπτικών, κορτικοστεροειδών, ψυχοτρόπων ουσιών, ναρκωτικών και αλκοόλ, νευρολογικές και ψυχιατρικές νόσοι. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες διαφορετικής αλληλουχίας των παρεμβάσεων. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 54.7 έτη και BMI τα 30.3 kg/m².

Στη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Cicero et al. (2013) έλαβαν μέρος 25 άτομα με μέτρια υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι δεν λάμβαναν κάποια φαρμακευτική αγωγή για την πάθηση αυτή. Οι συμμετέχοντες στρατολογήθηκαν με διαδοχική δειγματοληψία από τα άτομα που επισκέπτονταν την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Μπολόνια για σκοπούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου. Τα κριτήρια ένταξης ήταν να είναι ηλικίας 18-70 ετών και να έχουν επίπεδα LDL-C μεταξύ 130-190 mg/dL. Αποκλείονταν όσοι είχαν ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, τριγλυκερίδια >400 mg/dL και/ή HDL-C <35 mg/dL, παχυσαρκία (BMI >30 kg/m²), λάμβαναν φάρμακα για μείωση της χοληστερόλης ή είχαν κάποια πάθηση του θυρεοειδή, του ήπατος, των νεφρών ή των μυών. Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν τα 51.2 έτη και του BMI τα 26.79 kg/m².

Στη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Ogier et al. (2013), συμμετείχαν 39 άτομα με μέτρια υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι δεν λάμβαναν κάποια φαρμακευτική αγωγή για την πάθηση αυτή. Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να συμμετάσχουν μέσω ανακοίνωσης στην εφημερίδα ή επιλέχθηκαν από το κέντρο ερευνών στη Μασσαλία. Τα κριτήρια συμμετοχής ήταν να είναι ηλικίας 18-55 ετών, με δείκτη μάζας σώματος (BMI) >18.5 και <27.5, να μην καπνίζουν ή να καπνίζουν κάτω από 10 τσιγάρα ημερησίως, να είχαν σταθερό βάρος και διατροφικές συνήθειες τουλάχιστον 3 μήνες πριν την παρέμβαση και συγκέντρωση TC πλάσματος 5.68 mmol/L. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η λήψη φαρμακευτικής αγωγής για υπερχοληστερολαιμία, κάποιο σοβαρό πρόβλημα υγείας ή χρόνιες νόσοι, μη ελεγχόμενη υπέρταση, εγκυμοσύνη ή θηλασμός, λήψη διατροφικών συμπληρωμάτων, ιστορικό ανορεξίας, τροφικές αλλεργίες και υπερβολική κατανάλωση φαγητού. Κατά μέσο όρο οι συμμετέχοντες είχαν ηλικία 48 έτη και BMI 23.7 kg/m². Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο σε δύο ομάδες, εκ των οποίων η μια λάμβανε το συμπλήρωμα διατροφής και η άλλη το φάρμακο placebo.

Σε μια άλλη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Cicero et al. (2017) έλαβαν μέρος 40 άτομα με μέτρια υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι δεν λάμβαναν κάποια φαρμακευτική αγωγή για την πάθηση αυτή. Οι συμμετέχοντες επίσης στρατολογήθηκαν με διαδοχική δειγματοληψία από τα άτομα που επισκέπτονταν την Ιατρική Σχολή του

Πανεπιστημίου της Μπολόνια για σκοπούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν να είναι ηλικίας 25-75 ετών και να έχουν επίπεδα LDL-C μεταξύ 130-190 mg/dL, BMI 25-30 kg/m², τριγλυκερίδια 150-400 mg/dL και FPG<125 mg/dL. Αποκλείονταν όσοι λάμβαναν αντιδιαβητικά φάρμακα ή φάρμακα που μπορούσαν να επηρεάσουν την παρέμβαση, είχαν υποβληθεί πρόσφατα σε κάποια χειρουργική επέμβαση, ήταν αλλεργικοί στο φάρμακο ή είχαν κάποια πάθηση του θυρεοειδή, του ήπατος, των νεφρών, των μυών ή του γαστρεντερικού. Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν τα 52.2 έτη, βάρους τα 80.6 κιλά και BMI τα 26.7 kg/m².

Οι συμμετέχοντες στη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Domenech et al. (2019) ήταν 40 άτομα με ήπια υπερχοληστερολαιμία, με μέσο όρο ηλικίας τα 61.4 έτη και BMI τα 27.1 kg/m², τα οποία επιλέχθηκαν από τα εξωτερικά ιατρεία μιας κλινικής στην Μπαρτσελόνα. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν: ηλικία 35 ως 75 ετών, χαμηλός (<5%) ως μέτριος (5–9%) κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο σύμφωνα με την αξιολόγηση του Registre Gironí del Cor (REGICOR) συνολική χοληστερόλη πλάσματος 5.17 ως 6.47 mmol/L (200–250 mg/dL) και LDL-c >2.97 mmol/L (115 mg/dL). Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: χρήση φαρμάκων για μείωση της χοληστερόλης τους τελευταίους 3 μήνες, ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, εγκεφαλικό επεισόδιο και παθήσεις των αρτηριών. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου.

Σε μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Barrat et al. (2013b) έλαβαν μέρος 45 εθελοντές, οι οποίοι επιλέχθηκαν μετά από σχετική ανακοίνωση στις εφημερίδες και το ραδιόφωνο, ή μέσω της λίστας εθελοντών που είχε το κέντρο όπου έγινε η έρευνα. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν να είναι 18–65 ετών, με BMI ≥ 18.1 και <28.1 kg/m², να καπνίζουν καθόλου ή ≤10 τσιγάρα ημερησίως, να έχουν σταθερό βάρος, διατροφικές συνήθειες και φυσική δραστηριότητα τους 3 μήνες πριν την συμμετοχή τους στη μελέτη και να επιθυμούν να συνεχίσουν το ίδιο μοτίβο κατά τη διάρκεια της μελέτης, να μην λαμβάνουν ορμονική θεραπεία, να έχουν LDL-C ≥1.27 και <2.24 g/L, τριγλυκερίδια ≤2.2 g/L, γλυκόζη νηστείας ≤1.2 g/L, HDL χοληστερόλη ≥0.4 g/L, BCC εντός των φυσιολογικών ορίων, AST ≤33 IU/L, ALT ≤102 IU/L, g-GT ≤153 IU/L, κρεατινίνη μεταξύ 40-115 μmol/l, συνολική χολερυθρίνη

<18.8 μmol/l, ουρία μεταξύ 1.5 - 9.2 mmol/l και hs-CRP≤5.5 mg/L. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν να υπάρχουν τροφικές αλλεργίες σε σχέση με τα συστατικά του τροφοφαρμάκου, σοβαρές χρόνιες νόσοι, θεραπεία για διαβήτη τύπου 2 ή υπερχοληστερολαιμία, κατανάλωση συμπληρωμάτων διατροφής, λήψη διουρητικών, μη ελεγχόμενη υπέρταση με συστολική πίεση ≥140 mmHg και διαστολική ≥80 mmHg, άλλες ιατρικές θεραπείες που μπορούσαν να επηρεάσουν την παρέμβαση, διατροφικές διαταραχές, εγκυμοσύνη ή θηλασμός, εθισμός στο αλκοόλ και χορτοφαγικές ή vegan διατροφικές συνήθειες. Κατά μέσο όρο η ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 51.1 έτη και το BMI τους τα 23.9 kg/m². Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες: η πρώτη ομάδα παρέμβασης ήταν η ομάδα υψηλής δόσης σκευάσματος με red yeast rice (6 ταμπλέτες ημερησίως), η άλλη ομάδα παρέμβασης ήταν η ομάδα χαμηλής δόσης (3 ταμπλέτες ημερησίως) και η άλλη ήταν η ομάδα ελέγχου.

Στη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Nafrialdi et al. (2019) συμμετείχαν 49 άτομα, τα οποία πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: ηλικία μεταξύ 18-60 ετών, LDL χοληστερόλη 130 - 180 mg/dL, να μην λαμβάνουν φάρμακα ή συμπληρώματα για μείωση της χοληστερόλης ένα μήνα πριν τη μελέτη, επιθυμία να συμμετάσχουν στη μελέτη και να υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν τα άτομα που είχαν υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του σκευάσματος, οι έγκυες, οι θηλάζουσες και αυτοί που έπασχαν από καρδιαγγειακή νόσο, διάρροια, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Κατά μέσο όρο η ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 44.7 έτη και το BMI τους τα 27.5 kg/m². Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο στην ομάδα της παρέμβασης ή την ομάδα ελέγχου.

Στη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Wang et al. (2019) συμμετείχαν 50 ασθενείς, οι οποίοι επιλέχθηκαν με συνέντευξη ούτως ώστε να πληρούν τα κριτήρια για να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Τα κριτήρια ήταν να έχουν LDL >100 mg/dL και TC >200 mg/dL. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες, εκ των οποίων οι δύο ήταν οι ομάδες παρέμβασης και η μία ήταν η ομάδα ελέγχου. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: ορμονοθεραπεία, λήψη ανοσοκατασταλτικών ή φαρμάκων για τη μείωση της χοληστερόλης, ραβδομύωση, καρδιαγγειακές νόσοι, σοβαρά χρόνια νοσήματα, κακοήθεις νεοπλασίες,

εγκυμοσύνη, διαβήτη τύπου 2 και ενδοκρινολογικές διαταραχές που σχετίζονταν με λιπιδαιμικές διαταραχές. Κατά μέσο όρο η ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 43.8 έτη και το BMI τους τα 25.1 kg/m².

Στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Mazza et al. (2015) έλαβαν μέρος 66 άτομα με υπερχοληστερολαιμία, τα οποία έπρεπε να είναι ηλικίας 18-70 ετών, με μέσο όρο ηλικίας τα 56 χρόνια και BMI τα 27.4 kg/m², οι οποίοι επιλέχθηκαν με διαδοχική δειγματοληψία. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: σοβαρή υπέρταση (συστολική πίεση ≥ 180 mmHg ή διαστολική πίεση ≥ 110 mmHg), σακχαρώδης διαβήτης, νεοπλασίες ή ηπατικές νόσοι, χρόνια καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, ισχαιμία, παχυσαρκία, άνοια, εγκυμοσύνη, θηλασμός και λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων. Οι συμμετέχοντες ζευγοποιήθηκαν ως προς τα χαρακτηριστικά τους και ακολούθως κατανεμήθηκαν στην ομάδα της παρέμβασης ή στην ομάδα ελέγχου ανά ζεύγος.

Σε μια άλλη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Barrat et al. (2013a) έλαβαν μέρος 99 εθελοντές, οι οποίοι επιλέχθηκαν μετά από σχετική ανακοίνωση στις εφημερίδες και το ραδιόφωνο, ή μέσω της λίστας εθελοντών που είχε το κέντρο όπου έγινε η έρευνα. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν να είναι ηλικίας 18–65 ετών, με BMI ≥ 18.1 και < 28.1 kg/m², να καπνίζουν καθόλου ή ≤ 10 τσιγάρα ημερησίως, να έχουν σταθερό βάρος, διατροφικές συνήθειες και φυσική δραστηριότητα τους 3 μήνες πριν την συμμετοχή τους στη μελέτη και να επιθυμούν να συνεχίσουν το ίδιο μοτίβο κατά τη διάρκεια της μελέτης, να μην λαμβάνουν ορμονική θεραπεία, να έχουν LDL χοληστερόλη ≥ 1.27 και < 2.24 g/L, τριγλυκερίδια ≤ 2.2 g/L, γλυκόζη νηστείας ≤ 1.2 g/L, HDL χοληστερόλη ≥ 0.4 g/L, BCC εντός των φυσιολογικών ορίων, AST ≤ 33 IU/L, ALT ≤ 102 IU/L, g-GT ≤ 153 IU/L, κρεατινίνη μεταξύ 5-13 mg/L, συνολική χολερυθρίνη < 11 mg/L, ουρία μεταξύ 0.09-0.55 mg/L και hs-CRP ≤ 5.5 mg/L. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν να υπάρχουν τροφικές αλλεργίες σε σχέση με τα συστατικά του τροφοφαρμάκου, σοβαρές χρόνιες νόσοι, θεραπεία για διαβήτη τύπου 2 ή υπερχοληστερολαιμία, κατανάλωση συμπληρωμάτων διατροφής, λήψη διουρητικών, μη ελεγχόμενη υπέρταση, άλλες ιατρικές θεραπείες που μπορούσαν να επηρεάσουν την παρέμβαση, διατροφικές διαταραχές, εγκυμοσύνη ή θηλασμός, εθισμός στο αλκοόλ και

χορτοφαγικές ή vegan διατροφικές συνήθειες. Κατά μέσο όρο η ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 47.2 έτη και το BMI τους τα 23.4 kg/m². Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία στις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου.

Στη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Heinz et al. (2016) στρατολογήθηκαν συμμετέχοντες με υπερχοληστερολαιμία μέσω ανακοίνωσης σε εφημερίδα. Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν τα άτομα να έχουν LDL-C level ≥ 4.14 mmol/L και ≤ 5.69 mmol/L, καθώς και ηλικία μεταξύ 18-70 ετών. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα άτομα να έχουν: BMI >35 kg/m², TG ≥ 4.52 mmol/L, χρόνια νοσήματα (π.χ. διαβήτης), χρόνιες γαστρεντερικές διαταραχές ή προηγούμενες γαστρεντερικές επεμβάσεις (π.χ. σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου), ορμονικές διαταραχές (π.χ., σύνδρομο Cushing's), μη ελεγχόμενη υπέρταση, λήψη φαρμάκων για μείωση της χοληστερόλης ή συμπληρωμάτων κατά τους 3 μήνες πριν την παρέμβαση, αλλαγές στη δοσολογία φαρμάκων όπως τα αντισυλληπτικά, μυοπάθεια, εγκυμοσύνη ή θηλασμό, καθώς και εθισμό στο αλκοόλ, στα ναρκωτικά ή/και φάρμακα. Στην έρευνα συμμετείχαν 142 άτομα, με μέσο όρο ηλικίας τα 57.3 έτη, βάρους τα 77.5 κιλά και BMI τα 26.4 kg/m². Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου. Πριν την έναρξη της παρέμβασης δεν υπήρχαν κάποιες στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Στη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Verhoeven et al. (2013) οι συμμετέχοντες ήταν γιατροί και οι σύντροφοί τους, οι οποίοι προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν με διαφήμιση σε ένα ιατρικό περιοδικό της Φλαμανδίας. Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν να είναι άνω των 18 ετών και να έχουν ολική χοληστερόλη νηστείας πάνω από 200 mg/dL. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν να λαμβάνουν κάποια φαρμακευτική αγωγή για την μείωση της χοληστερόλης, να έχουν τριγλυκερίδια >400 mg/dL και να έχουν προβεί σε αλλαγές σχετικά με λήψη φαρμάκων ή συμπληρωμάτων διατροφής κατά την παρέμβαση. Κατά μέσο όρο η ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 55 έτη και το BMI τους τα 27.2 kg/m². Στην έρευνα συμμετείχαν 54 άτομα, τα οποία κατανεμήθηκαν τυχαία στην ομάδα παρέμβασης και ελέγχου.

Συνολικά, στις μελέτες που ανασκοπήθηκαν είχαν λάβει μέρος 705 συμμετέχοντες με υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι συμμετείχαν σε ομάδες παρέμβασης και ομάδες ελέγχου. Στις μελέτες συμμετείχαν 18-142 άτομα. Οι μέσοι όροι των ηλικιών των συμμετεχόντων ήταν από 43.8 - 61.4 έτη, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας όλων των συμμετεχόντων ήταν τα 52.67 έτη. Το BMI των συμμετεχόντων κυμαινόταν κατά μέσο όρο από 23.4 έως 30.3 kg/m². Ο μέσος όρος BMI για όλους τους συμμετέχοντες ήταν τα 26.06 kg/m². Τα παραπάνω στοιχεία παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 7.

Πίνακας 6.1 Χαρακτηριστικά δείγματος ανά μελέτη

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ	ΕΥΡΟΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΕ ΕΤΗ (Μ.Ο. ΗΛΙΚΙΑΣ)	Μ.Ο. BMI ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΕ kg/m ²
Feuerstein & Bjerke (2012)	18	>18 (57)	25
Minamizuka et al. (2021)	18	20-80 (57.8)	24.4
Magno et al. (2018)	20	18-75 (54.7)	30.3
Cicero et al. (2013)	25	18-70 (51.2)	26.8
Ogier et al. (2013)	39	18-55 (48)	23.7
Cicero et al. (2017)	40	25-75 (52.2)	26.7
Domenech et al. (2019)	40	35-75 (61.4)	27.1
Barrat et al. (2013b)	45	18-65 (51.1)	23.9
Nafrialdi et al. (2019)	49	18-60 (44.7)	27.5
Wang et al. (2019)	50	25-70 (43.8)	25.1
Verhoeven et al. (2013)	54	>18 (55)	27.2
Mazza et al. (2015)	66	18-70 (56)	27.4
Barrat et al. (2013a)	99	18-65 (47.2)	23.4
Heinz et al. (2016)	142	18-70 (57.3)	26.4

6.3 Περιγραφή παρεμβάσεων

6.3.1 Παρεμβάσεις διάρκειας 4-8 εβδομάδων

Η παρέμβαση στην έρευνα των Barrat et al. (2013b) διήρκησε 4 εβδομάδες. Στην ομάδα παρέμβασης δόθηκε σκεύασμα που περιείχε 167 mg RYR (0.67 mg monacolin K). Το placebo

είχε ακριβώς το ίδιο χρώμα και μέγεθος, ενώ περιείχε 250 mg όξινου φωσφορικού ασβεστίου, 243 mg μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης, 105 mg μαλτοδεξτρίνης, 65mg κιτρικού ασβεστίου, 58 mg τριβασικού φωσφορικού ασβέστιου, 48 mg σκόνη παντζαριού και 22 mg μαγνήσιο. Στους συμμετέχοντες της υψηλής δόσης δόθηκαν δύο κουτιά με το σκεύασμα RYR, στους συμμετέχοντες της χαμηλής δόσης δόθηκαν ένα κουτί με το σκεύασμα RYR και ένα με placebo, ενώ στην ομάδα ελέγχου δόθηκαν δύο κουτιά με placebo. Η δόση για όλες τις ομάδες ήταν μια ταμπλέτα από κάθε κουτί, 3 φορές ημερησίως. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με two-tailed t-test και ANCOVA, ενώ παρουσιάστηκαν περιγραφικά. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με βάση την αρχή intention-to-treat. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$.

Η παρέμβαση των Nafrialdi et al. (2019) διήρκησε 4 εβδομάδες. Στις ομάδες δόθηκαν το σκεύασμα που περιείχε Red Yeast Rice για την ομάδα παρέμβασης και placebo για την ομάδα ελέγχου. Το σκεύασμα της ομάδας παρέμβασης περιείχε 375 mg Red Yeast Rice (RYR) extract (συγκρίσιμο με 0.32 mg Iovastatin). Όλοι οι συμμετέχοντες λάμβαναν 2 κάψουλες το πρωί μετά το πρόγευμα και 2 μετά το δείπνο από το σκεύασμα που τους είχε δοθεί. Οι στατιστικές αναλύσεις που έγιναν ήταν τα Paired-t ή Wilcoxon test, καθώς και τα unpaired-t ή Mann-Whitney test. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με βάση την αρχή intention-to-treat. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$.

Η παρέμβαση στην έρευνα των Feuerstein και Bjerke (2012) περιλάμβανε τη λήψη 1200 mg από red yeast rice και 1250 mg σύμπλεγμα από φυτοστερόλες (sitosterol, campesterol, και stigmasterol). Τα τροφοφάρμακα αυτά λαμβάνονταν πριν από το πρόγευμα και το δείπνο ως 5 gm σκόνης που αναμειγνυόταν με γάλα αμυγδάλου, σόγιας ή άπαχο. Το συμπλήρωμα αυτό περιείχε επίσης φρουκτόζη και μαύρη σοκολάτα για να είναι πιο εύγευστο. Η παρέμβαση διήρκησε 6 εβδομάδες. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν πριν και μετά την παρέμβαση αναλύθηκαν με paired t tests. Έγιναν επίσης αναλύσεις κανονικότητας Kolmogorov–Smirnov και Shapiro–Wilk. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$.

Η παρέμβαση των Verhoeven et al. (2013) διήρκεσε 8 εβδομάδες. Ελήφθη μέριμνα ώστε όσοι ήταν ζευγάρια να μην συμμετέχουν στην ίδια ομάδα. Το σκεύασμα που περιείχε Red Yeast Rice extract δόθηκε στην ομάδα παρέμβασης, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε placebo. Και τα

δύο σκευάσματα είχαν την ίδια εμφάνιση και συσκευασία. Το σκεύασμα της ομάδας παρέμβασης περιείχε 5,025 mg Monacolin K, 30 mg συνένζυμο Q-10, 20 mg Προκυανιδίνη (*Vitis_vinifera* L) και 100 mg λεκιθίνη. Τα δεδομένα αναλύθηκαν στατιστικά με Paired t-test, χ^2 test, Fischer's exact test ή Mann-Whitney U test για να γίνουν συγκρίσεις μεταξύ των δεδομένων από τις αιματολογικές εξετάσεις των δύο ομάδων. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$.

6.3.2 Παρεμβάσεις διάρκειας 10-16 εβδομάδων

Στην ομάδα παρέμβασης των Domenech et al. (2019) δόθηκε σκεύασμα που περιείχε 1.5 g φυτοστερόλες, 10 mg monacolin K από RYR, 5 mg hydroxytyrosol από εκχύλισμα ελιάς (*Olea europaea*), και 12 mg βιταμίνη E, ενώ στην ομάδα ελέγχου δόθηκε placebo. Η παρέμβαση διήρκησε για 12 εβδομάδες. Πριν την παρέμβαση, προηγήθηκε περίοδος προετοιμασίας 2 εβδομάδων, κατά τις οποίες οι ερευνητές εξήγησαν στους συμμετέχοντες πώς έπρεπε να τρέφονται και τους ενθάρρυναν να ασκούνται. Για να αναλύσουν τα δεδομένα τους οι ερευνητές χρησιμοποίησαν Kolmogorov-Smirnov test, chi-square test, ANOVA, ή Mann-Whitney U test, Repeated-measures ANOVA και Wilcoxon tests. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$.

Η παρέμβαση των Heinz et al. (2016) διήρκησε 12 εβδομάδες, με 3 σημεία μέτρησης: πριν την παρέμβαση, στις 6 εβδομάδες και στις 12 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης λάμβαναν ένα σκεύασμα με RYR κάθε βράδυ την ώρα του δείπνου, ενώ η ομάδα ελέγχου λάμβανε placebo. Το σκεύασμα της ομάδας παρέμβασης περιείχε 200.0 mg RYR (3.0 mg monacolin K), 2.0 mg συνένζυμο Q10, 0.5 mg ασταξανθίνη, και 200.0 μg φολικό οξύ, ενώ ήταν απαλλαγμένο από κιτρινίνη, η οποία αποτελεί μια νεφροπατοτοξική μυκοτοξίνη που μπορεί να υπάρχει ως παράγωγο της διαδικασίας ζύμωσης του RYR. Δόθηκαν επίσης οδηγίες στους συμμετέχοντες να συνεχίσουν τις διατροφικές τους συνήθειες και την ίδια φυσική δραστηριότητα κατά την περίοδο της παρέμβασης. Τα δεδομένα από τις αιματολογικές εξετάσεις αναλύθηκαν στατιστικά με τα ακόλουθα τεστ: Kolmogorov-Smirnov, unpaired και paired t test, Mann-Whitney U test, Wilcoxon test και χ^2 . Όλες οι αναλύσεις έγιναν με βάση την αρχή intention-to-treat. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$.

Στην παρέμβαση των Minamizuka et al. (2021), έγινε αρχικά προετοιμασία των συμμετεχόντων με υιοθέτηση διατροφής, η οποία ήταν σύμφωνη με τη δίαιτα της American Heart Association Step One για 4 εβδομάδες. Η διατροφή αυτή περιέχει τροφές που περιλαμβάνουν τα ακόλουθα ποσοστά ενέργειας επί της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης: λίπος $\leq 30\%$, υδατάνθρακες 50-60%, και πρωτεΐνες 10-20%. Στη συνέχεια, η ομάδα παρέμβασης ξεκίνησε να λαμβάνει καθημερινά 200 mg/ημερησίως red yeast rice, το οποίο περιείχε 2 mg monacolin K, μια φορά μαζί με νερό μετά το δείπνο, για 8 εβδομάδες, σε συνδυασμό με τη διατροφή. Η ομάδα ελέγχου ακολουθούσε επίσης την ίδια διατροφή, αλλά λάμβανε placebo. Συνολικά η παρέμβαση διήρκεσε 12 εβδομάδες. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με Student's t test ή Wilcoxon signed-rank test, καθώς και Pearson's correlation. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$.

Η παρέμβαση στην έρευνα των Barrat et al. (2013a) διήρκεσε 16 εβδομάδες. Στην ομάδα παρέμβασης δόθηκε σκεύασμα που περιείχε 167 mg RYR (0.4% monacolin K). Το placebo περιείχε 250 mg όξινου φωσφορικού ασβεστίου, 243 mg μικροκυτταρικής κυτταρίνης, 105 mg μαλτοδεξτρίνης, 65mg κιτριού ασβεστίου, 58 mg τριβασικού φωσφορικού ασβεστίου, 48 mg σκόνης παντζαριού και 22 mg μαγνησίου. Η δόση και των δύο σκευασμάτων ήταν μια ταμπλέτα, 3 φορές ημερησίως. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με two-tailed t-test και ANCOVA, ενώ παρουσιάστηκαν περιγραφικά. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με βάση την αρχή intention-to-treat. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$.

Στην παρέμβαση των Ogier et al. (2013), δόθηκε σκεύασμα με red yeast rice, ενώ έγινε και έλεγχος με παροχή placebo στην ομάδα ελέγχου. Τα σκευάσματα λαμβάνονταν τρεις φορές ημερησίως. Το σκεύασμα της ομάδας της παρέμβασης περιείχε: 166.67 mg red yeast rice (0.4 % monacolin K), 3.70 mg εκχύλισμα ζάχαρης (90% πολυκοσσανόλες-οκτακοσσανόλες) και 22mg στεατικό μαγνήσιο (stearate magnesium). Επίσης, ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να μην αλλάξουν τις συνηθισμένες τους διατροφικές συνήθειες ούτε και τα συνηθισμένα τους επίπεδα άσκησης. Παράλληλα, οι συμμετέχοντες έπρεπε να μην καταναλώνουν κάποιο άλλο συμπλήρωμα κατά τη διάρκεια της δοκιμής, ούτε να ξεκινήσουν να λαμβάνουν κάποιο φάρμακο. Η παρέμβαση διήρκεσε 16 εβδομάδες. Έγιναν μετρήσεις στην αρχή της διπλά

τυφλής τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής των παραπάνω ερευνητών, καθώς και στις εβδομάδες 4, 8, 12 και 16. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με Student's t test και paired t tests, ενώ βασίστηκαν στις αρχές intention-to-treat.

Στην παρέμβαση των Cicero et al. (2013) δόθηκαν συμβουλές στους συμμετέχοντες από διαιτολόγο και ειδικό ιατρό για να αλλάξουν τις ανθυγιεινές τους διατροφικές συνήθειες και να υιοθετήσουν τη μεσογειακή διατροφή. Επίσης ενθαρρύνθηκαν να ξεκινήσουν να ασκούνται περπατώντας με γρήγορο ρυθμό ή κάνοντας ποδήλατο για 20-30 λεπτά, 3-5 φορές την εβδομάδα. Μετά από 4 εβδομάδες σταθεροποίησης της διαίτας και της φυσικής δραστηριότητας, οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία στην ομάδα παρέμβασης ή ελέγχου. Το σκεύασμα που δόθηκε στην ομάδα παρέμβασης περιείχε 10 mg monacolins από το φυτό *Monascus purpureus* και 10 mg συνενζύμου Q10, ενώ στην ομάδα ελέγχου δόθηκε placebo για 4 εβδομάδες. Ακολούθησε περίοδος διακοπής της χορήγησης των σκευασμάτων για 4 εβδομάδες και μετά οι συμμετέχοντες εντάχθηκαν στη διαφορετική από την αρχική τους ομάδα, ούτως ώστε να λάβουν την αντίθετη από την αρχική θεραπεία (cross-sectional method), πάλι για 4 εβδομάδες. Συνολικά η παρέμβαση διήρκησε 16 εβδομάδες. Η αξιολόγηση των επιδράσεων της παρέμβασης έγινε με κριτήριο τα αποτελέσματα της ανάλυσης αίματος. Τα δεδομένα αναλύθηκαν στατιστικά χρησιμοποιώντας την αρχή intention-to-treat με μέσους όρους. Έγινε σύγκριση των χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων με Student t-test και χ^2 test, καθώς και Fisher exact test για τις κατηγορικές μεταβλητές. Χρησιμοποιήθηκε επίσης η Two-way ANOVA για να αξιολογηθούν οι επιδράσεις των θεραπειών. Όλα τα δεδομένα παρουσιάστηκαν με μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$.

6.3.3 Παρεμβάσεις διάρκειας 18-24 εβδομάδων

Στη νέα παρέμβαση των Cicero et al. (2017) δόθηκαν επίσης συμβουλές στους συμμετέχοντες από διαιτολόγο και ειδικό ιατρό για να αλλάξουν τις ανθυγιεινές τους διατροφικές συνήθειες και να υιοθετήσουν τη μεσογειακή διατροφή, δίνοντας έμφαση στη μείωση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών και κόκκινου κρέατος κατά τη διάρκεια της

μελέτης. Επίσης, οι συμμετέχοντες ενθαρρύνθηκαν να ξεκινήσουν να ασκούνται περπατώντας με γρήγορο ρυθμό ή κάνοντας ποδήλατο για 20-30 λεπτά, 3-5 φορές την εβδομάδα. Μετά από 4 εβδομάδες σταθεροποίησης της διαίτας και της φυσικής δραστηριότητας, οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία στην ομάδα παρέμβασης ή ελέγχου. Το σκεύασμα που δόθηκε για 6 εβδομάδες στην ομάδα παρέμβασης περιείχε 200 mg red yeast rice (αναλογεί σε 10 mg monacolin K), ενώ στην ομάδα ελέγχου δόθηκε placebo. Ακολούθησε περίοδος διακοπής της λήψης για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια οι συμμετέχοντες έλαβαν την αντίθετη από την αρχική θεραπεία, πάλι για 6 εβδομάδες (cross sectional method). Συνολικά η παρέμβαση διήρκησε 18 εβδομάδες. Η αξιολόγηση των επιδράσεων της παρέμβασης έγινε με κριτήριο τα αποτελέσματα της ανάλυσης αίματος. Τα δεδομένα αναλύθηκαν στατιστικά χρησιμοποιώντας την αρχή intention-to-treat με μέσους όρους. Έγινε σύγκριση των χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων με Student t-test και Mann-Whitney U test. Όλα τα δεδομένα παρουσιάστηκαν με μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$.

Η παρέμβαση των Wang et al. (2019) διήρκησε 18 εβδομάδες. Όλες οι ομάδες έπρεπε να λαμβάνουν καθημερινά δύο ταμπλέτες, οι οποίες περιείχαν διαφορετικά συστατικά ανάλογα με την ομάδα στην οποία ανήκαν. Έτσι, στην πρώτη από τις ομάδες παρέμβασης το σκεύασμα περιείχε RYR εμπλουτισμένο με monacolin K, σε ημερήσια δόση 400 mg (monacolin K 8 mg). Στη δεύτερη από τις ομάδες παρέμβασης το σκεύασμα περιείχε RYR εμπλουτισμένο με γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) σε ημερήσια δόση 335 mg. Η ομάδα ελέγχου έπαιρνε placebo. Για να αναλύσουν τα δεδομένα τους οι ερευνητές χρησιμοποίησαν τα Kruskal-Wallis test, chi-square test, ANOVA και Friedman test. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$.

Η παρέμβαση των Magno et al. (2018) διήρκησε συνολικά 20 εβδομάδες. Κάθε άτομο που συμμετείχε έλαβε μέρος με τυχαία κατανομή αρχικά σε μια από τις δύο θεραπείες, διάρκειας 8 εβδομάδων η κάθε μια, με περίοδο διακοπής της λήψης των χορηγούμενων σκευασμάτων για 4 εβδομάδες. Στη συνέχεια (εβδομάδες 13^η-20^η) έγινε αλλαγή των συμμετεχόντων στην διαφορετική από την αρχική τους ομάδα (cross section method). Στη μια θεραπεία οι συμμετέχοντες λάμβαναν 1 χάπι την ημέρα με σκεύασμα που περιείχε monacolin K, L-

αργινίνη, συνένζυμο Q10 και ασκορβικό οξύ (θεραπεία A), ενώ στην άλλη θεραπεία λάμβαναν 1 χάπι που περιείχε L-αργινίνη, συνένζυμο Q10, ασκορβικό οξύ και συνένζυμο Q10 (θεραπεία N). Τα δεδομένα από τις αιματολογικές εξετάσεις αναλύθηκαν στατιστικά με paired t test και ANOVA. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με βάση την αρχή intention-to-treat. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$.

Η παρέμβαση των Mazza et al. (2015) διήρκησε 24 εβδομάδες. Στην ομάδα παρέμβασης δόθηκε ένα σκεύασμα που περιείχε red yeast rice (αντίστοιχο με 3 mg monacolin K), ενώ στην ομάδα ελέγχου δόθηκε placebo. Οι συμμετέχοντες έπρεπε να λαμβάνουν καθημερινά μια ταμπλέτα πριν τον ύπνο. Παράλληλα, συστήθηκε και δίαιτα, την οποία έπρεπε να ακολουθήσουν και οι δύο ομάδες. Η δίαιτα αυτή βασιζόταν στη μεσογειακή διατροφή και περιείχε ψάρι, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ελαιόλαδο, δημητριακά πλήρους αλέσεως και μικρές ποσότητες άπαχου κρέατος. Οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με βάση το ANCOVA και το χ^2 test. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $P < 0.05$.

6.3.4 Σύνοψη χαρακτηριστικών των παρεμβάσεων

Οι παρεμβάσεις διήρκησαν 4-24 εβδομάδες. Στις περισσότερες μελέτες (N=11) συμμετείχαν 1 ομάδα παρέμβασης και 1 ομάδα ελέγχου. Σε δύο μελέτες συμμετείχαν 2 ομάδες παρέμβασης και 1 ομάδα ελέγχου, ενώ σε μια μελέτη συμμετείχε μόνο 1 ομάδα παρέμβασης. Τα σκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν περιείχαν όλα Red Yeast Rice extract, σε διαφορετικές αναλογίες και διαφορετικούς συνδυασμούς. Επίσης, λαμβάνονταν είτε σε μορφή ταμπλέτας ή ως σκόνη, από 1-3 φορές ημερησίως, 1-6 ταμπλέτες συνολικά. Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν αναλύθηκαν στατιστικά με τα ακόλουθα κριτήρια: t-test (13 μελέτες) ANCOVA/ANOVA (8 μελέτες), chi-square (7 μελέτες), Mann-Whitney (5 μελέτες), Wilcoxon (4 μελέτες), Fischer's exact test (4 μελέτες), Kolmogorov-Smirnov (3 μελέτες), Shapiro-Wilk (1 μελέτη), Pearson's correlation (1 μελέτη), Kruskal-Wallis (1 μελέτη), Friedman (1 μελέτη). Αναλυτικά τα χαρακτηριστικά των παρεμβάσεων παρουσιάζονται ανά μελέτη στον Πίνακα 6.2.

Πίνακας 6.2 Χαρακτηριστικά των παρεμβάσεων ανά μελέτη

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΒΔΟ-ΜΑΔΕΣ	ΟΜΑΔΕΣ	ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΟΜΑΔΑΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ
Barrat et al. (2013b)	4	1 ΟΠ και 1 ΟΕ	167 mg RYR (0.67 mg monacolin K)	Two-tailed t-test και ANCOVA
Nafrialdi et al. (2019)	4	1 ΟΠ και 1 ΟΕ	10 mg monacolin K	Paired-t ή Wilcoxon test, unpaired-t ή Mann-Whitney test
Feuerstein & Bjerke (2012)	6	1 ΟΠ μόνο	1200 mg από RYR	Paired t tests, Kolmogorov–Smirnov, Shapiro–Wilk
Verhoeven et al. (2013)	8	1 ΟΠ και 1 ΟΕ	5.025 mg Monacolin K	Paired t-test, χ^2 , Fischer’s test ή Mann–Whitney U
Domenech et al. (2019)	12	1 ΟΠ και 1 ΟΕ	10 mg monacolin K	Kolmogorov–Smirnov, chi-square, ANOVA, ή Mann–Whitney U, Wilcoxon
Heinz et al. (2016)	12	1 ΟΠ και 1 ΟΕ	200 mg RYR (3 mg monacolin K)	Kolmogorov-Smirnov, t test, Mann-Whitney U, Wilcoxon, χ^2
Minamizuka et al. (2021)	12	1 ΟΠ και 1 ΟΕ	200 mg ημερησίως RYR (2 mg monacolin K)	t test, Wilcoxon, Pearson’s correlation
Barrat et al. (2013a)	16	1 ΟΠ και 1 ΟΕ	167 mg RYR (0.4% monacolin K)	Two-tailed t-test και ANCOVA
Cicero et al. (2013)	16	1 ΟΠ και 1 ΟΕ	10 mg monacolins από <i>Monascus purpureus</i>	Student t-test, Fisher exact, χ^2 , ANOVA
Ogier et al. (2013)	16	1 ΟΠ και 1 ΟΕ	166.67 mg RYR (0.4 % monacolin K)	Student t-test, χ^2 test, Fisher exact test
Cicero et al. (2017)	18	1 ΟΠ και 1 ΟΕ με εναλλαγή συμμετοχής και στις 2 θεραπείες	200 mg red yeast rice (10 mg monacolin K)	Student t-test και Mann–Whitney U test
Wang et al. (2019)	18	2 ΟΠ και 1 ΟΕ	RYR εμπλουτισμένο με monacolin K (8 mg), σε ημερήσια δόση 400 mg ή RYR εμπλουτισμένο με GABA σε ημερήσια δόση 335 mg (GABA 0.14 mg)	Kruskal-Wallis, chi-square, ANOVA Friedman
Magno et al. (2018)	20	1 ΟΠ και 1 ΟΕ με εναλλαγή συμμετοχής και στις 2 θεραπείες	1 χάπι ημερησίως με monacolin K, L-αργινίνη, συνένζυμο Q10, ασκορβικό οξύ (θεραπεία A), και 1 χάπι ημερησίως με L-αργινίνη, συνένζυμο Q10 και ασκορβικό οξύ (θεραπεία N)	paired t test και ANOVA
Mazza et al. (2015)	24	1 ΟΠ και 1 ΟΕ	RYR (3 mg monacolin K)	ANCOVA και χ^2 test

6.4 Αποτελεσματικότητα Red Yeast Rice extract

6.4.1 Αποτελεσματικότητα ανά μελέτη

Στην παρέμβαση των Heinz et al. (2016) όσον αφορά τα επίπεδα LDL-C, μετά τις 12 εβδομάδες υπήρχε στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης τιμής στην ΟΠ από 87.48 mg/dl σε 74.34 mg/dl (-14.1%; $P < 0.001$), η οποία παρέμεινε σταθερή μέχρι το τέλος της μελέτης. Αν και τα επίπεδα LDL-C μειώθηκαν και για την ΟΕ στις 12 εβδομάδες, αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα επίπεδα TC στην ΟΠ μειώθηκαν κατά 11.2% (34.03 mg/dl), διαφορά που ήταν στατιστικώς σημαντική. Η αναλογία LDL-C/HDL-C μειώθηκε κατά -14.1%, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική. Τα επίπεδα TGs μειώθηκαν στατιστικώς σημαντικά κατά 5.0% στην ΟΠ μεταξύ των εβδομάδων 1 και 12 ($p = 0.001$), αλλά όχι στην ΟΕ.

Στην έρευνα των Feuerstein και Bjerke (2012) σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις ($p < 0.05$) στις ακόλουθες μεταβλητές: η TC από 244mg/dL μειώθηκε στα 198mg/dL (-46 mg/dL, 95% CI -59.5, -26.5) και η LDL-C από τα 162mg/dL μειώθηκε στα 109mg/dL (-53 mg/dL, 95% CI -59.0, -22.1) μετά από 6 εβδομάδες χρήσης του συμπληρώματος RYR-extract 2 φορές την ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα HDL και TGs στο τέλος της μελέτης. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο BMI, στη συστολική και διαστολική πίεση.

Κατά τον ίδιο τρόπο, στην παρέμβαση των Ogier et al. (2013) βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της LDL-C και της TC. Συγκεκριμένα, η LDL-C μειώθηκε κατά μέσο όρο 21.4 % (95 % CI, -13.3, -24.9 %, $p < 0.001$) που αντιστοιχούσε σε μέση μείωση κατά απόλυτη τιμή 36.38 mg/dl (95% CI -42.33, -22.61) και η TC μειώθηκε κατά μέσο όρο 14.1 % (95 % CI, -10.1, -18.0 %, $P < 0.001$) που αντιστοιχούσε σε μείωση κατά απόλυτη τιμή 35.25 mg/dl (95% CI -45.0, -25.25) την εβδομάδα 16 στην ΟΠ συγκριτικά με την αρχική της μέτρηση. Στην ΟΕ δεν παρατηρήθηκε καμιά αλλαγή σε σύγκριση με την αρχική μέτρηση. Τα TGs μειώθηκαν επίσης στατιστικώς σημαντικά κατά 12.2 % μετά τις 16 εβδομάδες στην ΟΠ συγκριτικά με την ΟΕ.

Επίσης, στην παρέμβαση των Cicero et al. (2013) η σύγκριση των αποτελεσμάτων της ΟΠ με την ΟΕ έδειξε ότι τα άτομα που είχαν λάβει θεραπεία με σκεύασμα που περιείχε RYR-extract είχαν μεγαλύτερη βελτίωση όσον αφορά τις τιμές TC (ποσοστιαία μεταβολή -12.45%, 95% CI

-16.19, -8.71 και απόλυτη τιμή -42.84 mg/dl με 95% CI -52.81, -22.87 mg/dl), καθώς και όσον αφορά τις τιμές LDL-C (ποσοστιαία μεταβολή -21.99%, 95% CI -26.63, -17.36 και απόλυτη τιμή -36.64mg/dl, 95% CI -50.74, -22.54). Παράλληλα, μειώθηκαν στατιστικά και οι τιμές της non-HDL-χοληστερόλης (-14.67%, 95% CI -19.22, -10.11). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές κατά τη σύγκριση όσον αφορά τις τιμές των TG, της HDL-C, των απολιποπρωτεϊνών, της γλυκόζης, της τρανσαμινάσης, της κρεατινίνης και της CPK σε καμιά από τις δύο ομάδες.

Τα ίδια θετικά αποτελέσματα από τη χρήση σκευάσματος που περιείχε Red Yeast Rice extract βρέθηκαν και στην άλλη παρέμβαση των Cicero et al. (2017), όπου σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση όσον αφορά τις τιμές ολικής χοληστερόλης κατά 34.1 mg/dL (-56.8, -11.3 mg/dL, $P < 0.001$), μείωση της LDL-C κατά 30.3 mg/dL (-49.7, -7.4, $P < 0.001$), μείωση της non-HDL κατά 31.2 mg/dL (-45.5, -8.1, $P < 0.001$), και της hs-CRP κατά 0.4 (-0.9, -0.1, $P < 0.019$). Δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά το βάρος, το BMI, την πίεση, τους παλμούς και τα επίπεδα κρεατινίνης.

Θετικά αποτελέσματα σημειώθηκαν και στην έρευνα των Barrat et al. (2013a), όπου σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης κατά μέσο όρο -22 mg/dL (95% CI: -31.0, -12.0, $p < 0.0001$) που αντιστοιχεί σε ποσοστιαία μείωση κατά 14.3% από την αρχική τιμή (95% CI: -21.5, -7.2%, $p = 0.0001$) στο τέλος της μελέτης (εβδομάδα 16) στην ΟΠ σε σχέση με την ΟΕ. Η διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά τα επίπεδα LDL-C υπήρχε από την τέταρτη εβδομάδα (εβδομάδα 4) (-15.19% στην ΟΠ έναντι της ΟΕ, 95% CI: -22.9, -7.5%, $p = 0.0002$), ενώ σταθεροποιήθηκε κατά τις επόμενες εβδομάδες. Κατά ανάλογο τρόπο και οι παράμετροι Apo-B, TC, αναλογία TC/HDL χοληστερόλη και αναλογία LDL/HDL χοληστερόλη είχαν ήδη μειωθεί στατιστικά σημαντικά μετά τις 4 εβδομάδες λήψης του σκευάσματος RYR-extract και μετά σταθεροποιήθηκαν ή ανέβηκαν ελαφρώς μέχρι τη 16^η εβδομάδα. Συγκεκριμένα, η TC μειώθηκε κατά μέσο όρο 26mg/dl (95% CI: -35.0, -16.0, $p = 0.0003$) που αντιστοιχεί σε ποσοστό μείωσης 8.47%. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις αλλαγές των επιπέδων των CK και LDH του ορού ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Επίσης, μείωση των τιμών της χοληστερόλης για την ΟΠ σημειώθηκε και στη μελέτη των Verhoeven et al. (2013). Συγκεκριμένα, η μέση μείωση κατά απόλυτη τιμή της LDL-C ήταν 36 mg/dl (95% CI -49.77, -26.05) με $p < 0.001$, ενώ η ποσοστιαία μείωση κυμαινόταν από 8.03% έως 40.46% (μέσο όρο διαφοράς 22.17%). Ομοίως, η TC μειώθηκε στατιστικώς σημαντικά κατά 37 mg/dl σε απόλυτη τιμή (95% CI -52.01, -25.83) ή ποσοστιαία εκφραζόμενη, κατά μέσο όρο, -15.0%. Δεν βρέθηκε επίδραση του φύλου ή της ηλικίας.

Στην παρέμβαση των Domenech et al. (2019) σημειώθηκε όπως και σε άλλες από τις παραπάνω έρευνες στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C, της non-HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Β (Apo B) για την ΟΠ που λάμβανε RYR-extract σε σύγκριση με την ΟΕ που λάμβανε placebo ($p < 0.001$). Σε σύγκριση με την αρχική μέτρηση, η TC μειώθηκε κατά -14.1% τον 3^ο μήνα, στην ΟΠ (που αντιστοιχεί σε απόλυτη μέση μείωση 32.18mg/dl), ενώ στην ΟΕ παρατηρήθηκε μείωση κατά -3.1%. Η μείωση της LDL-C ήταν μεγαλύτερη τον 3^ο μήνα για την ΟΠ κατά 19.7% (που αντιστοιχεί σε απόλυτη μέση μείωση 29.77mg/dl, 95% CI -43.45, -16.09) σε σύγκριση με την ΟΕ, όπου μειώθηκε κατά 6.7%. Οι αλλαγές στην Apo-B ήταν παρόμοιες, με μείωση στην ΟΠ κατά 13.5% στον 3^ο μήνα, σε σύγκριση με 2.9% στην ΟΕ ($p < 0.001$). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα τριγλυκερίδια, στην HDL-c, ή στην Apo A1 ($p > 0.05$).

Στη μελέτη των Barrat et al. (2013b), μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης του σκευάσματος στην ΟΠ η LDL-C μειώθηκε στατιστικά σημαντικά κατά μέσο όρο 21 mg/dl (95% CI -38mg/dl, -3mg/dl, $p < 0.001$) συγκριτικά με την ΟΕ που χορηγήθηκε placebo. Επίσης, και η TC μειώθηκε κατά 26 mg/dl (95% CI -41, -11, $p < 0.001$) ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα επίπεδα της HDL-C και των TGs.

Στη μελέτη των Magno et al. (2018), μετά από 8 συνολικά εβδομάδες, οι εξεταζόμενοι που έλαβαν το σκεύασμα της παρέμβασης εμφάνισαν μείωση της LDL-C κατά 36.4% (μέση απόλυτη μείωση 40.1 mg/dl, CI: -49.2, -30.9). Η μέση τιμή της HDL-C αυξήθηκε στην ΟΠ, αλλά όχι στατιστικώς σημαντικά, ενώ οι παράμετροι TC και TGs, δεν παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική διαφορά συγκριτικά στις δυο ομάδες.

Στη μελέτη των Mazza et al. (2015) στην ΟΠ καταγράφηκε μέση απόλυτη μείωση της LDL-C κατά 28.47 mg/dl (95% CI: -42.7, -14.24 mg/dl), μέση μείωση της TC κατά 44.42 mg/dl (95% CI -53.77, -24.15) και μέση μείωση των TGs κατά 18.6 mg/dl ($p < 0.001$ για όλες τις στατιστικά σημαντικές διαφορές). Δεν καταγράφηκε στατιστική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες ως προς την παράμετρο HDL-C.

Στη μελέτη των Minamizuka et al. (2021) μελετήθηκαν 18 άτομα στην ΟΠ επί 8 εβδομάδες και σημειώθηκε μέση απόλυτη μείωση της LDL-C κατά 22mg/d, διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική συγκριτικά με την ΟΕ (95% CI: -44.4, +0.43, $p < 0.002$). Παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική μείωση στις κάτωθι παραμέτρους (mean change \pm standard deviation): ως προς την TC σημειώθηκε μεταβολή -35.57 ± 22.04 mmol/L, $p = 0.014$ στις 8 εβδομάδες και ως προς την ApoB -0.18 ± 0.11 g/L, $p = 0.011$ στις 8 εβδομάδες.

Στη μελέτη των Nafrialdi et al. (2019) μετά από 28 ημέρες λήψης του σκευάσματος που περιείχε το RYR-extract, στην ΟΠ καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση της LDL-C από 149.6 mg/dl σε 122.5 mg/dl (απόλυτη μείωση κατά 27.1 mg/dl, 95% CI -42.0, -14.0), καθώς και της ολικής χοληστερόλης από 214.5 mg/dl σε 186.5 mg/dl (απόλυτη μείωση κατά 28 mg/dl, 95% CI -41.0, -14.0). Αντιθέτως, δεν καταγράφηκε διαφορά στις δυο ομάδες (παρέμβασης και ελέγχου) όσον αφορά τα επίπεδα των TGs.

Στη μελέτη των Wang et al. (2019) μετά από 3 μήνες παρέμβασης, η ΟΕ παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση τόσο της LDL-C (κατά 31 mg/dl, με 95% CI -48.0, -20.0), όσο και της TC (κατά 44.5 mg/dl, με 95% CI -64.0, -25.0), με $p < 0.001$ και για τις δυο παραμέτρους. Δεν υπήρξε ωστόσο, στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μεταβολή των παραμέτρων TGs και HDL ανάμεσα στις δυο ομάδες που μελετήθηκαν.

Όλα πιο πάνω ευρήματα παρουσιάζονται αναλυτικά ανά μελέτη στον Πίνακα 9. Να σημειωθεί ότι στις μελέτες των Heinz et al. (2016), Ogier et al. (2013), Cicero et al. (2013), Barrat et al. (2013a), Verhoeven et al. (2013) και Domenech et al. (2019) τα αποτελέσματα της μεταβολής των επιμέρους παραμέτρων TC και LDL-C εκφράστηκαν ποσοστιαία, ενώ στην παρούσα μελέτη για λόγους ομοιομορφίας δήλωσης των διαφορών αλλά και για λόγους διενέργειας της μετα-ανάλυσης, εκφράστηκαν ως απόλυτη μέση διαφορά σε mg/dl.

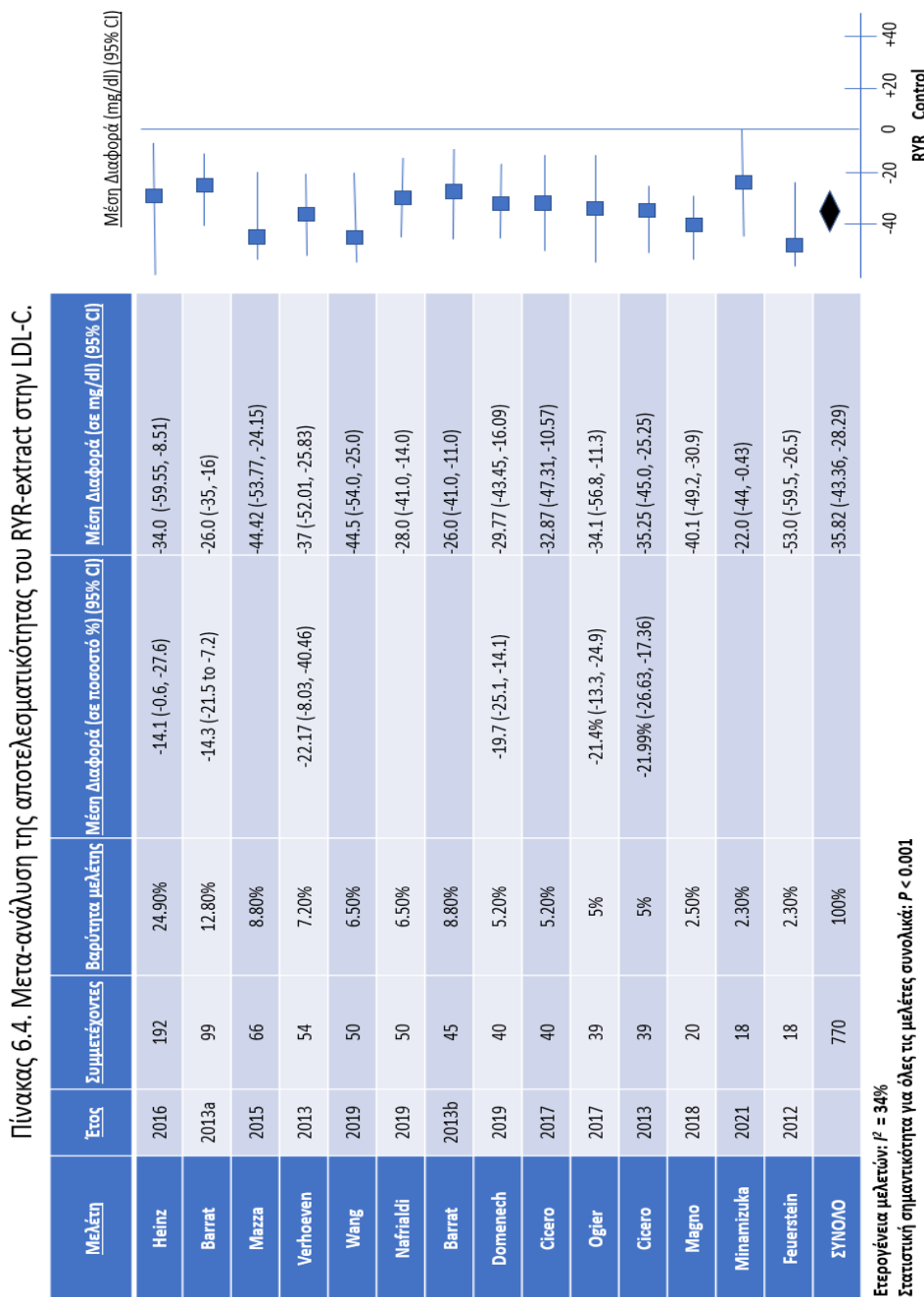
Πίνακας 6.3 Ευρήματα επίδρασης του Red Yeast Rice extract ανά μελέτη

ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ					
ΜΕΛΕΤΗ	TC	LDL-c	HDL-c	TGs	ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ
Barrat et al. (2013a)	ΔΑ	-22 mg/dL (-31.0 to -12.0)	X		<i>apoA-I</i> : +0.04 g/L (0.00, 0.09 g/L, $p=0.0347$)
Cicero et al. (2013)	-12.45%, (-16.19, -8.71)	-21.99%, (CI -26.63, -17.36)	X		<i>non-HDL-c</i> : -14.67%, (-19.22, -10.11), <i>MMP-2</i> : -28.05%, (-35.18, -20.93), <i>MMP-9</i> : -27.19%, (-36.21, -18.15), <i>hs-CRP</i> : -23.77%, (-30.54, -17.01)
Cicero et al. (2017)	-34.1 mg/dL (-56.8; -11.3 mg/dL; $P<0.001$)	-30.3 mg/dL (-49.7; -7.4; $P<0.001$)	X		<i>non-HDL</i> : -31.2 mg/dL (-45.5, -8.1; $P<0.001$), <i>SGOT</i> : -2.3 U/L (-5.7, -0.9; $P<0.024$), <i>SGPT</i> : -6.8 U/L (-10.4, -1.4; $P<0.011$), <i>hs-CRP</i> : -0.4 (-0.9; -0.1, $P<0.019$).
Domenech et al. (2019)	-14.1%	-19.7%	X		ΔΑ
Feuerstein & Bjerke (2012)	-46 mg/dL, $p<0.05$	-53 mg/dL, $p<0.05$	X		ΔΑ
Heinz et al. (2016)	-11.2%	-14.1%, $P<0.001$	ΔΑ		TGs: -5.0%
Mazza et al. (2015)	-19.2%, $p<0.001$	-17.4%, $p<0.001$	X		TGs: -16.3%, $p<0.001$
Minamizuka et al. (2021)	0.00±0.75 mmol/L vs -0.92±0.57 mmol/L, $p=0.014$	-0.20 [-0.64, 1.19] mmol/L vs -0.96 [-1.05, -0.34] mmol/L, $p=0.030$	ΔΑ		<i>non-HDL-c</i> : 0.28 (-0.66, 0.56) mmol/L vs -0.98 (-1.16, -0.82) mmol/L, $p=0.023$ <i>ApoB</i> : 0.03±0.16 g/L vs -0.18±0.11 g/L, $p=0.011$
Nafrialdi et al. (2019)	Μείωση από 214.5 σε 186.5	Μείωση από 149.6 σε 122.5	ΔΑ		ΔΑ
Ogier et al. (2013)	-14.1% (95% CI, - 10.1 to -18.0%, $P<0.001$)	-21.4% (95% CI, -13.3 to -24.9%, $p<0.001$)	X		TGs: -12.2% (95% CI: -24.4, -0.1%, $p<0.05$)
Verhoeven et al. (2013)	ΔΑ	-22.17%.	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Barrat et al. (2013b)	6-TAB: -0.23 g/l; 95 % CI -0.42 to -0.04 g/l; $p = 0.0425$ 3- TAB: -0.27 g/l; 95 % CI -0.46 to -0.08 g/l; $p = 0.0176$	6-TAB: -0.21 g/l; 95 % CI -0.38 to -0.03 g/l; $p =$ 0.0217 3-TAB: -0.25 g/l; 95 % CI -0.42 to -0.07 g/l; $p =$ 0.0071	X	X	ΔΑ
Magno et al. (2018)	A: -42,8mg/dl N: -34,1mg/dl $p < 0.0001$	A: -25.6% N: -23.3%	X		TGs: -17.3 mg/dl, $p < 0.05$, στην ομάδα παρέμβασης (A)
Wang et al. (2019)	Μείωση στην ομάδα monacolin K από 237[203-285] σε 192.5[149-220]	Μείωση στην ομάδα monacolin K από 153[111-206] σε 122[71-138]	X	X	ΔΑ

Σημ.: X=στατιστικά μη σημαντική διαφορά, ΔΑ=δεν αναφέρθηκε στη μελέτη

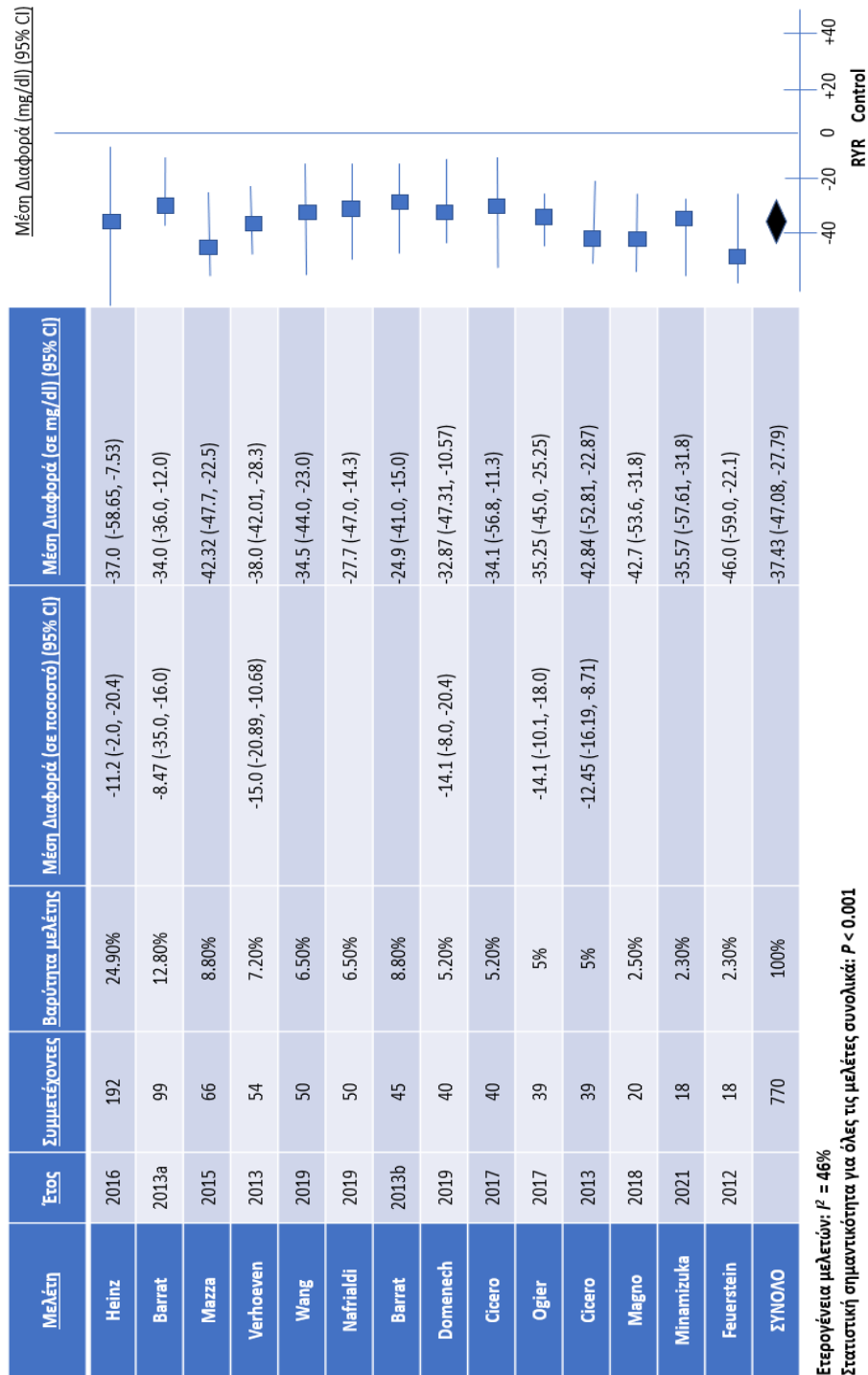
6.4.2 Μετα-ανάλυση Αποτελεσματικότητας

Με βάση τα προαναφερθέντα δεδομένα, διενεργήθηκε μετα-ανάλυση της αποτελεσματικότητας του RYR-extract ως προς την επίδραση στην LDL-C (παρουσιάζεται στον Πίνακα 6.4). Στις μελέτες που η μέση διαφορά της LDL-C δηλώθηκε σε ποσοστό, αναγράφεται σε ξεχωριστή στήλη από τη μέση διαφορά σε mg/dl. Για τις υπόλοιπες μελέτες αναγράφεται μόνο η μέση διαφορά σε mg/dl.



Ακολούθως, διενεργήθηκε μετα-ανάλυση της αποτελεσματικότητας του RYR-extract ως προς την επίδραση στην TC (παρουσιάζεται στον Πίνακα 6.5). Στις μελέτες που η μέση διαφορά της TC δηλώθηκε σε ποσοστό, αναγράφεται σε ξεχωριστή στήλη από τη μέση διαφορά σε mg/dl. Για τις υπόλοιπες μελέτες αναγράφεται μόνο η μέση διαφορά σε mg/dl.

Πίνακας 6.5. Μετα-ανάλυση της αποτελεσματικότητας του RYR-extract στην TC.



Ετερογένεια μελετών: $I^2 = 46\%$
 Στατιστική σημαντικότητα για όλες τις μελέτες συνολικά: $P < 0.001$

6.5 Ασφάλεια του Red Yeast Rice extract

6.5.1 Γενικά

Το RYR extract είναι ένα από τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα διατροφικά συμπληρώματα σε Ευρώπη και Ασία, με σκοπό τη μείωση της χοληστερόλης, όπως καταγράφηκε σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη (Sahebkar et al, 2016). Ο μηχανισμός της δράσης του, όπως έχει ήδη αναφερθεί στην παρούσα μελέτη, είναι μέσω της αναστρέψιμης αναστολής της HMG-CoA ρεδοουκτάσης, ακριβώς όπως δρουν και οι στατίνες, οι οποίες είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συνηθέστερες παρενέργειες των στατινών αφορούν βλάβες των γραμμωτών μυών σε ποσοστό 1% - 10% (απλή μυαλγία, μυοσίτιδα ή και σοβαρή ραβδομυόλυση με ποσοστό <0,1%) και βλάβες του ήπατος σε ποσοστό περίπου 1% (Ramkumar et al, 2016). Συνεπώς, η εγρήγορση για πιθανή εμφάνιση παρόμοιων ανεπιθύμητων ενεργειών από την κατανάλωση RYR extract είναι συνεχής στη διεθνή βιβλιογραφία, ιδιαιτέρως μετά τη δημοσίευση περιπτώσεων ατόμων που εμφάνισαν τοξικότητα πιθανώς σχετιζόμενη με το RYR (Raschi et al. 2018, Russo et al. 2016, Polsani et al. 2008). Στην παρούσα εργασία θα γίνει αναφορά στο είδος και τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που καταγράφηκαν στις 14 μελέτες οι οποίες επιλέχθηκαν για να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση.

6.5.2 Χωρίς παρενέργειες

Ασφαλής θεωρήθηκε η λήψη Red Yeast Rice extract στην έρευνα των Minamizuka et al. (2021), όπου επίσης δεν παρατηρήθηκαν αρνητικές επιπτώσεις στη μυική, ηπατική και νεφρική λειτουργία ούτε στην ομάδα παρέμβασης, ούτε στην ομάδα ελέγχου. Οι παράμετροι ασφάλειας που εξετάστηκαν ήταν η κρεατινίνη, η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση και η αλανινική αμινοτρανσφεράση, οι οποίες δεν βρέθηκαν να έχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές πριν και μετά την παρέμβαση ή μεταξύ των δύο ομάδων. Κάποιες αναφορές που έγιναν για παρενέργειες αφορούσαν εξίσου και τις δύο ομάδες και περιλάμβαναν πολυουρία, κοιλιακό άλγος, υπνηλία, κνησμό, ναυτία, δυσκοιλιότητα και μούδιασμα. Κατά τον ίδιο τρόπο, δεν αναφέρθηκαν σοβαρές αρνητικές παρενέργειες από τη λήψη Red Yeast

Rice extract ούτε και στην παρέμβαση των Nafrialdi et al. (2019), ενώ κάποιες παρενέργειες που αναφέρθηκαν αφορούσαν επίσης και τις δύο ομάδες και περιλάμβαναν μυαλγία, αδυναμία, μυϊκούς σπασμούς (κράμπες), αϋπνία, στυτική δυσλειτουργία, κνησμό και κοιλιακό άλγος.

6.5.3 Σπάνιες παρενέργειες

Στην παρέμβαση των Heinz et al. (2016) εξετάστηκε η ασφάλεια της χρήσης Red Yeast Rice extract, με τη μέτρηση των ακόλουθων παραμέτρων: κρεατινίνης, κρεατινίνης κινάσης, ουρικού οξέος, ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, γάμμα-γλουταμυλ-τρανσφεράσης, γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης νηστείας, HbA1c και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική αλλαγή των παραμέτρων αυτών, ενώ καθ' όλη τη διάρκεια της παρέμβασης οι τιμές τους παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμιά ανεπιθύμητη αντίδραση κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων της παρέμβασης. Η πιο συχνή ενόχληση ήταν ο μετεωρισμός της κοιλίας, με την ίδια όμως συχνότητα και στις δύο ομάδες. Λιγότερο συχνά παρατηρήθηκε διάρροια, δυσκοιλιότητα και αίσθημα κορεσμού, τα οποία όμως ήταν επίσης στην ίδια συχνότητα και στις δύο ομάδες. Οι συμμετέχοντες που αποσύρθηκαν από την παρέμβαση ανήκαν και στις δύο ομάδες, ενώ αναφέρθηκαν ως λόγοι, ανεξαρτήτως ομάδας, η διάρροια και οι διαταραχές ύπνου.

Ομοίως, στην παρέμβαση των Magno et al. (2018) δεν σημειώθηκε καμιά αρνητική αντίδραση κατά τη διάρκεια της μελέτης, ούτε και κατά την περίοδο αμέσως μετά το τέλος της μελέτης (wash-out period), για κανένα από τα δύο σκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν στη παρέμβαση. Σε τρεις συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκαν μέτριες γαστρεντερικές διαταραχές, σε έναν έκζεμα και σε έναν πονοκέφαλο. Βρέθηκαν επίσης αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης πλάσματος σε τρεις συμμετέχοντες χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά αυτή. Παρομοίως, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, AST, ALT και γGT.

Ομοίως, οι Barrat et al. (2013a) σημειώνουν ότι δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά όσον αφορά τις παραμέτρους ασφάλειας, αν και δεν παραθέτουν δεδομένα, με την εξαίρεση την αναφορά σε έναν εθελοντή ο οποίος αποσύρθηκε από τη μελέτη λόγω κοιλιακού άλγους και πικρής γεύσης μετά από 10 εβδομάδες λήψης του σκευάσματος RYR extract. Στην άλλη παρέμβαση των Barrat et al. (2013b) όμως, δεν αναφέρθηκαν σημαντικές παρενέργειες όσον αφορά τις παραμέτρους ασφαλείας. Έτσι, κανένας συμμετέχων δεν ανέφερε μυϊκούς πόνους, ενώ οι βιοδείκτες για μυϊκά προβλήματα παρέμειναν συγκρίσιμοι μεταξύ των ομάδων καθ' όλη τη διάρκεια της παρέμβασης. Αναφέρθηκαν μόνο κάποιες ήπιες μυαλγίες και στην ομάδα ελέγχου και στις ομάδες παρέμβασης. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν κάποιες στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τους δείκτες ασφαλείας για το ήπαρ (AST, ALT, c-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση), τους νεφρούς (ουρία, κρεατινίνη) ή τη χοληδόχο κύστη (χολερυθρίνη).

Αντίθετα, στην έρευνα των Mazza et al. (2015) δύο άτομα από την ομάδα που λάμβανε RYR extract αποσύρθηκαν από τη μελέτη, ο ένας λόγω αύξησης των επιπέδων της CK και ο άλλος λόγω δυσπεψίας. Ωστόσο, στην ίδια μελέτη όλες οι τιμές των παραμέτρων ασφαλείας, δηλαδή της γλυκόζης αίματος, κρεατινίνης, ALT και AST, ήταν εντός των ορίων πριν και μετά την παρέμβαση και δεν είχαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. Απόσυρση συμμετεχόντων για λόγους που πιθανώς σχετίζονταν με το σκεύασμα σημειώθηκε και στην έρευνα των Wang et al. (2019), όπου πριν την παρέμβαση παρατηρήθηκε ότι κάποιοι συμμετέχοντες είχαν αυξημένο λόγο SGOT/SGPT (>34/36). Τα άτομα αυτά κατανεμήθηκαν εξίσου στις δύο ομάδες παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου. Κατά την παρέμβαση ένας από τους συμμετέχοντες που έπαιρνε RYR εμπλουτισμένο με monacolin K παρουσίασε αύξηση των τιμών αυτών (SGOT/SGPT=72/55) και αποσύρθηκε από τη μελέτη. Επίσης, ένα άτομο που έπαιρνε RYR, ενώ είχε ξεκινήσει με φυσιολογικές τιμές SGOT/SGPT έφτασε σε τιμές 83/156 και αποσύρθηκε από τη μελέτη. Στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκε κανένα τέτοιο περιστατικό.

6.5.4 Χωρίς αναφορά σε παρενέργειες

Σε 6 μελέτες συνολικά (Verhoeven 2013, Domenech 2019, Cicero 2017, Ogier 2013, Cicero 2013 και Feuerstein 2012) δεν γίνεται καμία αναφορά για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, στοιχείο που αποτελεί αδύναμο σημείο των συγκεκριμένων μελετών.

6.5.5 Σύνοψη ευρημάτων για την ασφάλεια χρήσης του *Red Yeast Rice extract*

Από τις 14 μελέτες που ανασκοπήθηκαν, δεδομένα για την ασφάλεια υπήρχαν στις 8 μελέτες, ενώ στις υπόλοιπες 6 μελέτες δεν γινόταν καμία αναφορά. Από την εξέταση των 8 μελετών, βρέθηκε ότι η χρήση του *Red Yeast Rice extract* μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής, αφού ακόμα και όταν υπήρξαν παρενέργειες, αυτές δεν ήταν απειλητικές για τη ζωή, ούτε συχνές. Μάλιστα, σε 2 εκ των 8 μελετών (Minamizuka et al. 2021 και Nafrialdi et al. 2019) βρέθηκε ότι δεν υπήρχαν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται ξεκάθαρα και ισχυρά με το τροφοφάρμακο, αφού όλες οι παρενέργειες που καταγράφηκαν και αναφέρθηκαν, παρουσιάστηκαν τόσο στην ομάδα παρέμβασης όσο και στην ομάδα ελέγχου. Στις υπόλοιπες 6 μελέτες αναφέρθηκαν κυρίως γαστρεντερικά προβλήματα όπως δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, διάρροια (σπάνια), δυσπεψία, ναυτία, πικρή γεύση και κοιλιακό άλγος (πολύ σπάνια). Αναφέρθηκαν ακόμα συμπτώματα εκ του ουροποιητικού συστήματος (κυστίτιδα), εκ των μαλακών μορίων (έκζεμα), καθώς επίσης κεφαλαλγία. Συμπτώματα εκ του μυοσκελετικού συστήματος όπως μυαλγία και συνοδό αύξηση της εργαστηριακής παραμέτρου φωσφοκρεατινικής κινάσης (CK) ήταν πολύ σπάνια, ενώ η αύξηση του λόγου των ηπατικών ενζύμων SGOT/SGPT ήταν σπάνια. Να σημειωθεί ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν το μυϊκό σύστημα και το ήπαρ είναι οι συχνότερες μεταξύ αυτών που προκαλούνται από τις στατίνες (Ramkumar et al, 2016). Σε καμία από τις έρευνες δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση των παρενεργειών με τη δοσολογία του RYR extract.

Όλα πιο πάνω ευρήματα παρουσιάζονται αναλυτικά ανά μελέτη στον Πίνακα 13.

Πίνακας 6.6. Ανεπιθύμητες ενέργειες από τα σκευάσματα με Red Yeast Rice extract.

ΧΩΡΙΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΟ RYR-extract		
ΜΕΛΕΤΗ	ΜΟΝΟ ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	ΟΛΟΙ ΟΙ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ
Minamizuka et al. (2021)	-	<i>Σπάνια:</i> πολυουρία, κοιλιακό άλγος, υπνηλία, φαγούρα, ναυτία, δυσκοιλιότητα, αιμωδίες ακροδακτύλων
Nafrialdi et al. (2019)	-	<i>Σπάνια:</i> μυαλγία, αδυναμία, κράμπες, αϋπνία, στυτική δυσλειτουργία, κνησμό, κοιλιακό άλγος
ΣΠΑΝΙΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΟ RYR-extract		
ΜΕΛΕΤΗ	ΜΟΝΟ ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	ΟΛΟΙ ΟΙ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ
Barrat et al. (2013a)	<i>Πολύ σπάνια:</i> κοιλιακό άλγος, πικρή γεύση	-
Barrat et al. (2013b)	<i>Πολύ σπάνια:</i> κυστίτιδα, φούσκωμα, ναυτία και πονοκέφαλο	-
Heinz et al. (2016)	<i>Σπάνια:</i> μετεωρισμός <i>Πολύ σπάνια:</i> διάρροια, δυσκοιλιότητα και αίσθημα γαστρικής πλήρωσης	<i>Σπάνια:</i> μετεωρισμός <i>Πολύ σπάνια:</i> διάρροια, δυσκοιλιότητα και αίσθημα γαστρικής πλήρωσης
Magno et al. (2018)	<i>Σπάνια:</i> δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, διάρροια <i>Πολύ σπάνια:</i> έκζεμα, πονοκέφαλος, μυαλγία, αυξημένα επίπεδα CK	-
Mazza et al. (2015)	<i>Πολύ σπάνια:</i> αύξηση CK, δυσπεψία	-
Wang et al. (2019)	<i>Σπάνια:</i> αύξηση λόγου SGOT/SGPT	-

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

7.1 Ευρήματα

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του red yeast rice extract στις περιπτώσεις κατανάλωσής του με σκοπό τη μείωση της υπερχοληστερολαιμίας. Για να επιτευχθεί ο στόχος αυτός της μελέτης, διεξήχθη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Χρησιμοποιήθηκαν κριτήρια επιλεξιμότητας, με βάση τα οποία προέκυψαν τελικά 14 άρθρα, τα οποία συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Η ποιότητα των μελετών, βάσει συγκεκριμένης κλίμακας που αναφέρθηκε στην μεθοδολογία, κυμαινόταν μεταξύ 10 και 14, με μέγιστο το 14.

Όλες οι μελέτες που ανασκοπήθηκαν είχαν λάβει έγκριση από τις αντίστοιχες επιτροπές βιοηθικής και πληρούσαν τις αρχές ηθικής δεοντολογίας. Οι χώρες διεξαγωγής των μελετών ήταν: Βέλγιο, Γαλλία, Γερμανία, ΗΠΑ, Ιαπωνία, Ινδονησία, Ισπανία, Ιταλία και Ταϊβάν. Συνολικά, στις μελέτες αυτές είχαν λάβει μέρος 770 συμμετέχοντες με υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι συμμετείχαν σε ομάδες παρέμβασης και ομάδες ελέγχου. Οι μελέτες χρησιμοποίησαν ως δείγμα 18 - 192 συμμετέχοντες. Οι μέσοι όροι των ηλικιών των συμμετεχόντων ήταν 43.8-61.4 έτη, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας όλων των συμμετεχόντων ήταν τα 52.67 έτη. Ο μέσος όρος του BMI για όλους τους συμμετέχοντες ήταν τα 26.06 kg/m².

Οι παρεμβάσεις διήρκησαν 4-24 εβδομάδες. Στις περισσότερες μελέτες συμμετείχαν 1 ομάδα παρέμβασης και 1 ομάδα ελέγχου. Τα σκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν περιείχαν όλα Red Yeast Rice extract, σε διαφορετικές αναλογίες και διαφορετικούς συνδυασμούς και λαμβάνονταν είτε σε μορφή ταμπλέτας ή σκόνης, από 1-3 φορές ημερησίως. Η μέση ποσότητα καθαρής Μονακολίνης Κ που χορηγήθηκε ήταν 6.52mg. Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν αναλύθηκαν στατιστικά, κυρίως με t-test, ANCOVA/ANOVA και chi-square.

Συνολικά, ως προς την αποτελεσματικότητα, το σκεύασμα RYR extract, φαίνεται να συμβάλλει κυρίως στη μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης. Η ολική χοληστερόλη βρέθηκε να έχει μειωθεί σε ποσοστά από -11.2% μέχρι -19.2%, που ισοδυναμούν, σε

επίπεδο μετα-ανάλυσης, με μείωση 37.43 mg/dl κατά μέσο όρο. Η LDL βρέθηκε να έχει μειωθεί σε όλες τις μελέτες σε ποσοστά από -14.3% έως -22.17%, που ισοδυναμούν, σε επίπεδο μετα-ανάλυσης, με μείωση 35.82 mg/dl κατά μέσο όρο. Αυτές οι τιμές μείωσης της LDL χοληστερόλης είναι συγκρίσιμες (Hodkinson et al, 2022) περίπου με την αποτελεσματικότητα που έχουν οι χαμηλής δοσολογίας στατίνες που χρησιμοποιούνται συνηθέστερα, δηλαδή με την πραβαστατίνη 10mg, τη σιμβαστατίνη 10mg, τη φλουβαστατίνη 20mg και τη λοβαστατίνη 20mg, οι οποίες επιφέρουν μείωση της LDL-C περίπου 20% από την αρχική της τιμή. Αυτές οι τιμές είναι επίσης συγκρίσιμες με τα αποτελέσματα μιας παλαιότερης μετα-ανάλυσης, όπως ήδη έχει αναφερθεί (Gerards et al, 2015), κατά την οποία η μέση μείωση της LDL-C ήταν 39.4mg/dl, με μέση δόση χορηγούμενης Μονακολίνης Κ τα 10.8mg ημερησίως.

Ός προς τη μεταβολή των TGs, σε 4 μελέτες αναφέρεται μείωση σε ποσοστά από -5.0% έως -16.3%, σε 3 μελέτες δεν γίνεται καμία αναφορά και σε 7 μελέτες αναφέρεται ότι δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική αλλαγή των TGs. Άλλες αλλαγές που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνουν μείωση της non-HDL-C (3 μελέτες), της hs-CRP (2 μελέτες) και ApoB (1 μελέτη).

Ός προς την ασφάλεια, συνολικά στις μελέτες που ανασκοπήθηκαν βρέθηκε ότι η χρήση του RYR extract μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής, αφού ακόμα και αν υπάρξουν ανεπιθύμητες ενέργειες, αυτές δεν είναι απειλητικές ούτε συχνές. Μάλιστα, σε 2 μελέτες βρέθηκε ότι δεν υπήρχαν κάποιες παρενέργειες που να σχετίζονται με το τροφοφάρμακο, αφού όλα όσα αναφέρθηκαν παρουσιάστηκαν και στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου. Στις υπόλοιπες 6 μελέτες αναφέρθηκαν κυρίως γαστρεντερικά προβλήματα όπως δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, διάρροια (σπάνια), καθώς και δυσπεψία, ναυτία, αίσθημα πικρής γεύσης και κοιλιακό άλγος (πολύ σπάνια). Αναφέρθηκαν ακόμα κυστίτιδα, έκζεμα, κεφαλαλγία, μυαλγία και αύξηση της CK (πολύ σπάνια), καθώς και αύξηση του λόγου SGOT/SGPT (σπάνια). Σε καμία από τις έρευνες δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση των παρενεργειών με τη δοσολογία του τροφοφαρμάκου.

7.2 Ερμηνεία και αξιολόγηση ευρημάτων

Όπως βρέθηκε στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, η κατανάλωση RYR extract μπορεί να μειώσει την ολική χοληστερόλη και την LDL σε ενήλικες με υπερχοληστερολαιμία, χωρίς να υπάρχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από την χρήση του. Επομένως, μπορεί να θεωρηθεί ότι η χρήση του συγκεκριμένου τροφοφάρμακου αποτελεί μια καλή επιλογή, όχι μόνο για τα άτομα που έχουν αντένδειξη να λάβουν στατίνες, αλλά και ως μια εναλλακτική και πιο «φυσική» αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας. Δεδομένου ότι η υψηλή χοληστερόλη αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα και δραστικά, υιοθετώντας όλες τις διαθέσιμες επιλογές, ούτως ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος για καρδιαγγειακό επεισόδιο (Clifton, 2019).

Αν και έχει βρεθεί ότι οι αλλαγές στη διατροφή και η υιοθέτηση μιας καθορισμένης και αυστηρής δίαιτας, σε συνδυασμό με συστηματική φυσική δραστηριότητα μπορούν να βελτιώσουν το λιπιδαιμικό προφίλ του ατόμου, αυτές δεν επιτυγχάνονται εύκολα, ειδικά στη σύγχρονη εποχή όπου ο άνθρωπος συνειδητά ή ασυνείδητα υιοθετεί τρόπους ζωής με αρνητικό αντίκτυπο στην υγεία του (Chiavaroli et al., 2018). Έτσι, καθίσταται αναγκαίο, πέραν των διαιτητικών συστάσεων και των προτροπών για αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, να προταθούν εναλλακτικές επιλογές που να συμβάλουν στη ρύθμιση της χοληστερόλης. Όπως έχει εξηγηθεί στα προηγούμενα κεφάλαια, μια τέτοια επιλογή αποτελεί το Red Yeast Rice extract, το οποίο μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL βοηθώντας έτσι στην αντιμετώπιση της χοληστερολαιμίας.

Τα θετικά αποτελέσματα από τη χρήση RYR extract που βρέθηκαν στην παρούσα μελέτη φαίνονται να επιβεβαιώνουν προηγηθείσες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις (Gerards et al., 2015 και Liu et al. 2006), ενισχύοντας την επιστημονική άποψη της θετικής συσχέτισης του συγκεκριμένου τροφοφαρμάκου με τη μείωση τόσο της ολικής χοληστερόλης όσο και της LDL-C και μάλιστα σε παρόμοιο βαθμό. Συνολικά, οι μικρής διάρκειας κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα σκευάσματα με Red Yeast Rice extract έχουν βραχυπρόθεσμα θετικά αποτελέσματα στη αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας (Cicero et al., 2017), ενώ

σε μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές βρέθηκε ότι και μακροπρόθεσμα η χρήση του παραπάνω τροφοφαρμάκου μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων ως δευτερογενής πρόληψη (Vlachopoulos et al., 2012).

Η υπόθεση της δευτερογενούς πρόληψης ενισχύεται από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των Sungthong et al. (2020), στην οποία στόχος ήταν να εξεταστεί ποια είναι η επίδραση του Red Yeast Rice extract μακροπρόθεσμα στην εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου. Βρέθηκε ότι το Red Yeast Rice extract σε δόση 1,200 mg/ημερησίως συσχετίστηκε με μείωση κινδύνου για έμφραγμα (risk ratio (RR) = 0.42, 95% CI 0.34 to 0.52), για επαναγγείωση (RR = 0.58, 95% CI 0.48 to 0.71), και για αιφνίδιο θάνατο (RR = 0.71, 95% CI 0.53 to 0.94). Επίσης βρέθηκε ότι το RYR extract μείωσε τα επίπεδα της LDL κατά μέσο όρο 20.70 mg/dL (95% CI -24.51, -16.90), της ολικής χοληστερόλης κατά 26.61 mg/dL (95% CI -31.65, -21.58) και των τριγλυκεριδίων κατά 24.69 mg/dL (95% CI -34.36, -15.03), και αύξησε τα επίπεδα της HDL κατά 2.71 mg/dL (95% CI 1.24, 4.17). Επομένως, βάσει αυτών των δεδομένων, μπορεί να θεωρηθεί ότι το Red Yeast Rice extract συσχετίζεται με θετικά οφέλη καρδιαγγειακής προστασίας μακροπρόθεσμα.

Ως προς την ασφάλεια του RYR extract όμως, δεν υπάρχουν τόσο ισχυρά στοιχεία που να περιγράφουν επαρκώς την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από την κατανάλωσή του, καθώς η καταγραφή τέτοιων συμβαμάτων είναι ελλιπής στις δημοσιευμένες μελέτες και μερικώς μετρήσιμες. Παρόμοια αβεβαιότητα υπάρχει και από την έλλειψη προτυποποιημένου τρόπου παραγωγής του συγκεκριμένου τροφοφαρμάκου από τις διάφορες εταιρίες και προμηθευτές παγκοσμίως. Έτσι, στις ΗΠΑ εκδόθηκαν προειδοποιήσεις από τις σχετικές αρχές για την ασφάλεια των τροφίμων όσον αφορά τη σταθερότητα των μεθόδων παραγωγής του Red Yeast Rice extract, αφού κατά την ωρίμανσή του μπορούν να παραχθούν συστατικά που είναι ηπατοτοξικά (Dujonne, 2017). Μέχρι σήμερα, υπάρχει μια ενδιαφέρουσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Fogacci et al. (2019), στην οποία εξετάζεται η ασφάλεια των συμπληρωμάτων με Red Yeast Rice extract. Αφόρμηση της έρευνας ήταν οι αυξανόμενες ανησυχίες για το θέμα της ασφάλειας του τροφοφαρμάκου αυτού, μετά από τη δημοσίευση κάποιων αναφορών που

ισχυρίζονταν ότι το Red Yeast Rice extract είναι τοξικό. Στην μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 53 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, με 112 θεραπείες, 8535 συμμετέχοντες, με τους 4437 να είναι συμμετέχοντες στις ομάδες παρέμβασης και τους 4303 στις ομάδες ελέγχου. Το κύριο ενδιαφέρον των ερευνητών ήταν η πρόκληση μυοσκελετικών διαταραχών, ενώ τα δευτερεύοντα αποτελέσματα ήταν τα μη μυοσκελετικά προβλήματα και τα σοβαρά επεισόδια για τη ζωή. Οι αναλύσεις έγιναν λαμβάνοντας υπόψη το είδος της παρέμβασης (αν δηλαδή δόθηκε μόνο το Red Yeast Rice extract ή δόθηκε συνδυασμός τροφοφαρμάκων), καθώς και την ημερήσια δόση Μονακολίνης Κ ($\leq 3\text{mg/d}$, $3.1\text{--}5\text{mg/daily}$ ή $>5\text{ mg/daily}$). Όπως βρέθηκε στην πιο πάνω μετα-ανάλυση και σε συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης, η χρήση του Red Yeast Rice extract δεν συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μυοσκελετικών διαταραχών (odds ratio OR=0.94, 95% CI 0.53, 1.65). Επίσης, βρέθηκε μειωμένος κίνδυνος μυοσκελετικών παρενεργειών και σοβαρών επιπλοκών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Με βάση λοιπόν, τα δεδομένα της μετα-ανάλυσης αυτής και τα δεδομένα της παρούσας ανασκόπησης, μπορεί να θεωρηθεί μέχρι σήμερα, ότι το Red Yeast Rice extract αποτελεί ένα αποτελεσματικό και ασφαλές τροφοφάρμακο στις δοσολογίες που κυκλοφορούν στην αγορά για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας και κατ' επέκταση την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η γενική σύσταση λοιπόν έως σήμερα, για την ποσότητα του συστατικού monacolin K στο Red Yeast Rice extract, είναι να περιέχονται 3-10 mg στα σκευάσματα που κυκλοφορούν για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 2011). Ωστόσο, δεν αποκλείονται οι κίνδυνοι ακόμα και από αυτή τη δοσολογία, αφού τα σκευάσματα που κυκλοφορούν και περιέχουν Red Yeast Rice extract δεν έχουν τα ίδια συστατικά (Li et al., 2015), όπως εξάλλου βρέθηκε και στην παρούσα ανασκόπηση.

Υπάρχει όμως ένα ακόμα σημείο που πιθανώς να προκαλεί προβληματισμό ως προς τα σκευάσματα που περιέχουν το Red Yeast Rice extract. Αφορά το κόστος της παρασκευής τους, καθώς σε κάποιες χώρες πιθανώς το τροφοφάρμακο αυτό να στοιχίζει περισσότερο από τις κοινές στατίνες (Fernández-Friera et al., 2017). Επομένως, το κόστος ίσως να λειτουργεί ανασταλτικά για την ευρύτερη χρήση του τροφοφαρμάκου αυτού, όπως και άλλων εναλλακτικών φαρμάκων που μπορούν να έχουν εξίσου καλά αποτελέσματα με τα

συμβατικά φάρμακα και μάλιστα χωρίς παρενέργειες, τα οποία όμως δεν προτιμούνται γιατί είναι ακριβά. Αυτή η κατάσταση αποκαλύπτει ένα κενό στην τρέχουσα βιβλιογραφία και αφορά στην έλλειψη μελετών κόστους-αποτελέσματος ως προς τα συγκεκριμένα σκευάσματα που περιέχουν RYR extract, οι οποίες θα βοηθούσαν να εκτιμηθεί καλύτερα αν η χρήση του RYR extract μπορεί να υιοθετηθεί ως σύσταση από μεγάλους οργανισμούς πρόληψης των δυσλιπιδαιμιών και ως πρακτική από θεσμούς προαγωγής υγείας και πολιτικών υγείας.

7.3. Ισχυρά σημεία και μεθοδολογικοί περιορισμοί

Το ισχυρότερο σημείο της παρούσας μελέτης είναι ότι περιλαμβάνει μόνο κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους με ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου. Επομένως, μπορούν να εξαχθούν καλύτερα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Red Yeast Rice extract, όταν καταναλώνεται από ανθρώπους. Επίσης, ισχυρό σημείο είναι το γεγονός ότι σχεδόν όλες οι μελέτες ήταν διπλά τυφλές μελέτες, στοιχείο που ενισχύει την εγκυρότητα των συμπερασμάτων.

Οι κύριοι μεθοδολογικοί περιορισμοί είναι ότι δεν χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια σκευάσματα σε όλες τις παρεμβάσεις, υπήρχε διαφορετική δοσολογία ανά μελέτη και ο συνολικός χρόνος παρέμβασης και παρακολούθησης ήταν διαφορετικός. Επίσης, οι συμμετέχοντες είχαν διαφορετική καταγωγή και αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψιν στην ερμηνεία των ευρημάτων, καθώς ίσως υποκρύπτει διαφορετικό γενετικό προφίλ των εξεταζόμενων και τελικά διαφορετικό μεταβολισμό του συγκεκριμένου τροφοφαρμάκου.

7.4 Συνεισφορά στη Δημόσια Υγεία

Η παρούσα μελέτη πιθανότατα αποτελεί σημαντική συνεισφορά στη Δημόσια Υγεία, αφού συνοψίζει τα υφιστάμενα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης Red Yeast Rice extract, με αναλυτική αναφορά στους συνδυασμούς συστατικών και την επίδρασή τους στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας. Από τα συμπεράσματα της συγκεκριμένης μελέτης φαίνεται ότι το RYR extract μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική λύση στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας, ειδικά όταν κάποια άτομα δεν μπορούν ή δεν

επιθυμούν να λάβουν στατίνες (Mazza et al., 2018). Επίσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του συγκεκριμένου τροφοφαρμάκου φαίνεται να είναι λιγότερες σε σχέση με τα συμβατικά φάρμακα, χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι η φαρμακο-επαγρύπνηση πρέπει να εξασθενήσει μελλοντικά. Με την καλύτερη κατανόηση λοιπόν των δεδομένων της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Red Yeast Rice extract, μπορούν αφενός να ενθαρρυνθούν οι επαγγελματίες υγείας να προτείνουν το συγκεκριμένο τροφοφάρμακο σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία και αφετέρου να πεισθούν οι ιθύνοντες που χαράσσουν πολιτικές υγείας να το εντάξουν σε μελλοντικούς σχεδιασμούς τους.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

8.1 Συμπεράσματα

Πρώτος στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του τροφοφαρμάκου “red yeast rice extract” για τη μείωση της υπερχοληστερολαιμίας σε σχέση με άλλους τρόπους αντιμετώπισής της. Με βάση τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης προέκυψε ότι η χρήση σκευασμάτων με red yeast rice extract φαίνεται να αποτελεί μια καλή επιλογή έναντι των συμβατικών φαρμάκων, αφού μπορεί να μειώσει τόσο την ολική όσο και την LDL χοληστερόλη, ενώ ταυτόχρονα τα σκευάσματα αυτά είναι καλά ανεκτά από τους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. Μάλιστα σε κάποιες μελέτες βρέθηκε ότι τα σκευάσματα με red yeast rice extract μπορούν να μειώσουν και τα τριγλυκερίδια, όπως και άλλους παράγοντες που επιδρούν αρνητικά στην υγεία (π.χ. non-HDL-C και hs-CRP). Αξιοσημείωτο είναι ότι σε μια μελέτη παρατηρήθηκε και αύξηση της HDL. Επομένως, καταδεικνύεται ότι τα οφέλη από τη χρήση τροφοφαρμάκων με red yeast rice extract στο λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων που το καταναλώνουν, είναι πολλά.

Δεύτερος στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της ασφάλειας του τροφοφαρμάκου red yeast rice extract σε σχέση με την ημερήσια δοσολογία του. Σε γενικές γραμμές, δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση παρενεργειών με τη δοσολογία του φαρμάκου, ούτε και κάποια σοβαρή παρενέργεια από τη λήψη του που να θεωρηθεί ανησυχητική. Κάποιες σπάνιες παρενέργειες που αναφέρθηκαν σε ορισμένες από τις μελέτες αφορούσαν κυρίως γαστρεντερικές ενοχλήσεις, ενώ σε δύο μελέτες οι παρενέργειες αφορούσαν όλους τους συμμετέχοντες και επομένως δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι οφείλονταν στη χρήση του red yeast rice extract. Παρόλα αυτά, σε μια μελέτη αναφέρθηκε αύξηση του SGOT/SGPT που θεωρήθηκε ότι σχετιζόταν με την παρέμβαση, στοιχείο που φαίνεται να χρήζει καλύτερης διερεύνησης. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων των συμμετεχόντων που ήταν κατά κανόνα εντός των φυσιολογικών τιμών υποδεικνύουν ότι τα σκευάσματα με red yeast rice extract είναι ασφαλή για τη μείωση της υπερχοληστερολαιμίας.

8.2 Προτάσεις

Για να εμπλουτιστούν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης και να απαντηθούν κάποια ερωτηματικά που προέκυψαν, προτείνεται να διεξαχθούν περαιτέρω κλινικές δοκιμές που να εξετάσουν πιο προσεκτικά τη σχέση μεταξύ λήψης red yeast rice extract και SGOT/SGPT. Προτείνεται επίσης καλύτερη διερεύνηση της δοσολογίας και των συστατικών που πρέπει να περιέχουν τα σκευάσματα, ούτως ώστε να μεγιστοποιηθεί το όφελος και να εκμηδενιστούν οι κίνδυνοι. Χρειάζεται επίσης να διευκρινιστεί πιο συγκεκριμένα η σχέση των γαστρεντερικών διαταραχών που εντοπίστηκαν σε κάποιες μελέτες με άλλα συστατικά που προστίθενται στα τροφοφάρμακα, αφού στην παρούσα ανασκόπηση σημειώθηκαν παρενέργειες και στην ομάδα ελέγχου που έπαιρνε placebo. Τέλος, χρήσιμες θα ήταν μελέτες που να εξετάζουν τη χορήγηση του τροφοφαρμάκου προληπτικά στις περιπτώσεις ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού υπερχοληστερολαιμίας, καθώς και μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας όσον αφορά την κατανάλωση του RYR-extract.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Γαλάνης, Π. (2009). Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 26(6), 826-841.

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

Abumweis, S., Barake, R., & Jones, P. (2008). Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food & nutrition research*, 52(1), 1811.

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e563–e595. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000677.

Banach, M., Rizzo, M., Toth, P. P., Farnier, M., Davidson, M. H., Al-Rasadi, K., ... & Mikhailidis, D. P. (2015). Statin intolerance—an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert opinion on drug safety*, 14(6), 935-955.

Barrat, E., Zaïr, Y., Ogier, N., Housez, B., Vergara, C., Maudet, C., ... & Peltier, S. L. (2013a). A combined natural supplement lowers LDL cholesterol in subjects with moderate untreated hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled trial. *International journal of food sciences and nutrition*, 64(7), 882-889.

Barrat, E., Zaïr, Y., Sirvent, P., Chauveau, P., Maudet, C., Housez, B., ... & Peltier, S. L. (2013b). Effect on LDL-cholesterol of a large dose of a dietary supplement with plant extracts in subjects

with untreated moderate hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *European journal of nutrition*, 52(8), 1843-1852.

Becker DJ, French B, Morris PB, Silvent E, Gordon RY. Phytosterols, red yeast rice, and lifestyle changes instead of statins; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013;166(1):187-96.

Beltrán, D., Frutos-Lisón, M. D., Espín, J. C., & García-Villalba, R. (2019). Re-examining the role of the gut microbiota in the conversion of the lipid-lowering statin monacolin K (lovastatin) into its active β -hydroxy acid metabolite. *Food & function*, 10(4), 1787-1791.

Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Eng J Med* 2019;380:11-22

Bjelakovic, G., Nikolova, D., Glud, L. L., Simonetti, R. G., & Glud, C. (2007). Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *Jama*, 297(8), 842-857.

Bickford, P. C., Tan, J., Shytle, R. D., Sanberg, C. D., El-Badri, N., & Sanberg, P. R. (2006). Nutraceuticals synergistically promote proliferation of human stem cells. *Stem cells and development*, 15(1), 118-123.

Blanchard V., Gordon A. Francis C., *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, Chapter 15 - High-density lipoproteins: Metabolism and protective roles, Seventh Edition, Elsevier, 2021, Pages 487-514, ISBN 9780128240489.

Brown JD, Buscemi J, Milsom V, Malcolm R, O'Neil PM. Effects on cardiovascular risk factors of weight losses limited to 5-10. *Transl Behav Med*. 2016 Sep;6(3):339-46. doi: 10.1007/s13142-015-0353-9. PMID: 27528523; PMCID: PMC4987606.

Cerletti C, Colucci M, Storto M, Semeraro F, Ammollo CT, Incampo F, Costanzo S, De Bartolomeo G, Portincasa P, Barone M, Di Castelnuovo A, Semeraro N, Iacoviello L, de Gaetano G. Randomised trial of chronic supplementation with a nutraceutical mixture in subjects with

non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Nutr.* 2020 Jan 28;123(2):190-197. doi: 10.1017/S0007114519002484. PMID: 31554528.

Chen CC, Tsai TH, Huang ZR, Fang JY. Effects of lipophilic emulsifiers on the oral administration of lovastatin from nanostructured lipid carriers: physicochemical characterization and pharmacokinetics. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010 Mar;74(3):474-82. doi: 10.1016/j.ejpb.2009.12.008. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20060469.

Chiavaroli, L., Nishi, S. K., Khan, T. A., Braunstein, C. R., Glenn, A. J., Mejia, S. B., ... & Sievenpiper, J. L. (2018). Portfolio dietary pattern and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Progress in cardiovascular diseases*, 61(1), 43-53.

Cicero, A. F., & Colletti, A. (2016). Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: the available clinical data. *Phytomedicine*, 23(11), 1113-1118.

Cicero, A. F., Colletti, A., Bajraktari, G., Descamps, O., Djuric, D. M., Ezhov, M., ... & Banach, M. (2017a). Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutrition reviews*, 75(9), 731-767.

Cicero, A. F. G., Colletti, A., Fogacci, F., Bove, M., Rosticci, M., & Borghi, C. (2017b). Effects of a combined nutraceutical on lipid pattern, glucose metabolism and inflammatory parameters in moderately hypercholesterolemic subjects: a double-blind, cross-over, randomized clinical trial. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 24(1), 13-18.

Cicero, A. F., Derosa, G., Parini, A., Maffioli, P., D'Addato, S., Reggi, A., ... & Borghi, C. (2013). Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutrition research*, 33(8), 622-628.

Cicero, A.F., Derosa, G., Pisciotto, L., Barbagallo, C., & SISA-PUFACOL Study Group. (2015). Testing the short-term efficacy of a lipid-lowering nutraceutical in the setting of clinical practice: a multicenter study. *Journal of medicinal food*, 18(11), 1270-1273.

Cicero, A.F., Fogacci, F., & Banach, M. (2019). Red yeast rice for hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 15(3), 192-201.

Cicero, A. F., Fogacci, F., & Zambon, A. (2021). Red yeast rice for hypercholesterolemia: JACC focus seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(5), 620-628.

Clarke, R., Frost, C., Collins, R., Appleby, P., & Peto, R. (1997). Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ*, 314(7074), 112.

Clifton, P. M. (2019). Diet, exercise and weight loss and dyslipidaemia. *Pathology*, 51(2), 222-226.

Cohen, J. C., Boerwinkle, E., Mosley Jr, T. H., & Hobbs, H. H. (2006). Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 354(12), 1264-1272.

Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, Lange LA, Lu Y, Tang ZZ, Zhang H, Hindy G, Masca N, Stirrups K, Kanoni S, Do R, Jun G, Hu Y, Kang HM, Xue C, Goel A, Farrall M, Duga S, Merlini PA, Asselta R, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Yin W, Reilly D, Speliotes E, Fox CS, Hveem K, Holmen OL, Nikpay M, Farlow DN, Assimes TL, Franceschini N, Robinson J, North KE, Martin LW, DePristo M, Gupta N, Escher SA, Jansson JH, Van Zuydam N, Palmer CN, Wareham N, Koch W, Meitinger T, Peters A, Lieb W, Erbel R, Konig IR, Kruppa J, Degenhardt F, Gottesman O, Bottinger EP, O'Donnell CJ, Psaty BM, Ballantyne CM, Abecasis G, Ordoas JM, Melander O, Watkins H, Orho-Melander M, Ardissino D, Loos RJ, McPherson R, Willer CJ, Erdmann J, Hall AS, Samani NJ, Deloukas P, Schunkert H, Wilson JG, Kooperberg C, Rich SS, Tracy RP, Lin DY, Altshuler D, Gabriel S, Nickerson DA, Jarvik GP, Cupples LA, Reiner AP, Boerwinkle E, Kathiresan S. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung and Blood Institute, Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary

disease. *N Engl J Med.* 2014 Jul 3;371(1):22-31. doi: 10.1056/NEJMoa1307095. Epub 2014 Jun 18. PMID: 24941081; PMCID: PMC4180269.

D'Addato, S., Scandiani, L., Mombelli, G., Focanti, F., Pelacchi, F., Salvatori, E., ... & Derosa, G. (2017). Effect of a food supplement containing berberine, monacolin K, hydroxytyrosol and coenzyme Q10 on lipid levels: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Drug design, development and therapy*, 11, 1585-1592.

de Oliveira Otto, M. C., Anderson, C. A., Dearborn, J. L., Ferranti, E. P., Mozaffarian, D., Rao, G., ... & Lichtenstein, A. H. (2018). Dietary diversity: implications for obesity prevention in adult populations: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 138(11), e160-e168.

Derosa, G., Catena, G., Raddino, R., Gaudio, G., Maggi, A., D'Angelo, A., & Maffioli, P. (2018). Effects on oral fat load of a nutraceutical combination of fermented red rice, sterol esters and stanols, curcumin, and olive polyphenols: a randomized, placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 42, 75-82.

DiNicolantonio JJ. The cardiometabolic consequences of replacing saturated fats with carbohydrates or Ω -6 polyunsaturated fats: Do the dietary guidelines have it wrong?. *Open Heart* 2014;1:e000032. doi:10.1136/openhrt-2013- 000032

Domenech, M., Casas, R., Ruiz-León, A. M., Sobrino, J., Ros, E., & Estruch, R. (2019). Effects of a novel nutraceutical combination (Aquilea Colesterol®) on the lipid profile and inflammatory biomarkers: a randomized control trial. *Nutrients*, 11(5), 949.

Dujovne, C. A. (2017). Red yeast rice preparations: are they suitable substitutions for statins?. *The American Journal of Medicine*, 130(10), 1148-1150.

Duran EK, Aday AW, Cook NR, Buring JE, Ridker PM, Pradhan AD. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol, Small Dense LDL Cholesterol, and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(17):2122-2135. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.059.

Durazzo A, Lucarini M, Santini A. Nutraceuticals in Human Health. *Foods*. 2020; 9(3):370. <https://doi.org/10.3390/foods9030370>.

Đurić, Larisa & Milanović, Maja & Milošević, Nataša & Medic-Stojanoska, Milica & Milic, Natasa. (2021). Herbs for Treatment of Hyperlipidemia: What is the Evidence?. *Current Topics in Nutraceutical Research*. 19. 1-11. 10.37290/ctnr2641-452X.19:1-11.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2011). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 9(7), 2304.

EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes, M., Aggett, P., Aguilar, F., Crebelli, R., Dusemund, B., ... & Wright, M. (2018). Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA Journal*, 16(8), e05368.

Elamin, M. B., Flynn, D. N., Bassler, D., Briel, M., Alonso-Coello, P., Karanicolas, P. J., ... Montori, V. M. (2009). Choice of data extraction tools for systematic reviews depends on resources and review complexity. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(5), 506–510.

Elisaf, M., Pitsavos, C., Liberopoulos, E., Tziomalos, K., & Athyros, V. (2014). Updated guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia-2014. *Hellenic Journal of Atherosclerosis*, 5(3), 151-163.

EMA (European Medicines Agency) 2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/lovastatin-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00010051/202107_en.pdf

Endo, A. (1979). Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *The Journal of antibiotics*, 32(8), 852-854.

European Heart Network. European cardiovascular disease statistics 2017. (2017). Available at: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>

Eurostat. (2021). Self-reported screening of cardiovascular diseases and diabetes risks by sex, age and degree of urbanization. Available at: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_ehis_pa2u&lang=en.

FDA (Food and Drug Association) 2012, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021316s028lbl.pdf

Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. [Updated 2021 Jan 19]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>

Ferdes, Mariana & Ungureanu, Camelia & Radu, Nicoleta & Ana, Chirvase. (2009). Antimicrobial effect of *Monascus purpureus* red rice against some bacterial and fungal strains. *New Biotechnology*. 25. 10.1016/j.nbt.2009.06.119.

Ference B. A., Yoo W., Alesh I., Mahajan N., Mirowska K. K., Mewada A., & Flack J. M. (2018). Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(25), 2631-2639.

Fernández-Friera, L., Fuster, V., López-Melgar, B., Oliva, B., García-Ruiz, J. M., Mendiguren, J., & Sanz, J. (2017). Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(24), 2979-2991.

Feuerstein, J. S., & Bjerke, W. S. (2012). Powdered red yeast rice and plant stanols and sterols to lower cholesterol. *Journal of Dietary Supplements*, 9(2), 110-115.

Fogacci, F., Banach, M., Mikhailidis, D.P., Bruckert, E., Toth, P.P., Watts, G.F., Reiner, Ž., Mancini, J., Rizzo, M., Mitchenko, O., Pella, D., Fras, Z., Sahebkar, A., Vrablik, M., Cicero, A.F.G., Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group & International Lipid

Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins--an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med.* 1967;276(1):. doi:10.1056/NEJM196701052760107

Fukami, H., Higa, Y., Hisano, T., Asano, K., Hirata, T., & Nishibe, S. (2021). A Review of Red Yeast Rice, a Traditional Fermented Food in Japan and East Asia: Its Characteristic Ingredients and Application in the Maintenance and Improvement of Health in Lipid Metabolism and the Circulatory System. *Molecules*, 26(6), 1619.

Gealy, D. H., Agrama, H., & Jia, M. H. (2012). Genetic analysis of atypical US red rice phenotypes: indications of prior gene flow in rice fields?. *Weed science*, 60(3), 451-461.

Gerards MC, Terlouw RJ, Yu H, Koks CH, Gerdes VE. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015 Jun;240(2):415-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.004. Epub 2015 Apr 12. PMID: 25897793.

Gidding, S.S. (2019). Special commentary: is diet management helpful in familial hypercholesterolemia?. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 22(2), 135-140.

Grundey, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Craig, B., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S. & Joseph, Y. (2019). Guideline on the management of blood cholesterol: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*, 139(25), e1046-e1081.

Gulati, S., Misra, A. & Pandey, R.M. Effects of 3 g of soluble fiber from oats on lipid levels of Asian Indians - a randomized controlled, parallel arm study. *Lipids Health Dis* **16**, 71 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0460-3>

Gunstone, F.D., Harwood, J.L. and Dijkstra, A.J. (Editors), *The Lipid Handbook* (3rd Edition). (CRC Press, Boca Raton) (2007).

Han, S., Jiao, J., Xu, J. *et al.* Effects of plant stanol or sterol-enriched diets on lipid profiles in patients treated with statins: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* **6**, 31337 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep31337>

Harris, W. S., Mozaffarian, D., Rimm, E., Kris-Etherton, P., Rudel, L. L., Appel, L. J., ... & Sacks, F. (2009). Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, *119*(6), 902-907.

Heinz, T., Schuchardt, J. P., Möller, K., Hadji, P., & Hahn, A. (2016). Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention. *Nutrition research*, *36*(10), 1162-1170.

Higgins, J. P. & Green, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011, <http://handbook-5-1.cochrane.org/> (2019).

Higgins, J., Thompson, S., Deeks, J. & Altman, D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **327**(7414), 557–560 (2003).

Hodkinson A, Tsimpida D, Kontopantelis E, Rutter MK, Mamas MA, Panagioti M. Comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of cardiovascular disease: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022 March 24;376:e067731. doi: 10.1136/bmj-2021-067731. PMID: 35331984; PMCID: PMC8943592.

Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S; UCLEB consortium, Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almoguera B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-

Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimäki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2015 Mar 1;36(9):539-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehv571. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24474739; PMCID: PMC4344957.

Hooper, L., Martin, N., Jimoh, O. F., Kirk, C., Foster, E., & Abdelhamid, A. S. (2020). Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews*, (8), Art. CD011737.

Howard, B. V., Van Horn, L., Hsia, J., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Wassertheil-Smoller, S., ... & Kotchen, J. M. (2006). Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama*, 295(6), 655-666.

Husakova M, Plechata M, Branska B, Patakova P. Effect of a *Monascus* sp. Red Yeast Rice Extract on Germination of Bacterial Spores. *Front Microbiol*. 2021 May 24;12:686100. doi: 10.3389/fmicb.2021.686100. PMID: 34108955; PMCID: PMC8180847.

Ibrahim MA, Asuka E, Jialal I. Hypercholesterolemia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020

Institute for Health Metrics and Evaluation. (2021). Global Health Data Exchange. GBD results. Available at: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

International Lipid Expert Panel (ILEP). (2019). Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research*, 143, 1-16.

Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3;371(1):32-41. doi: 10.1056/NEJMoa1308027. Epub 2014 Jun 18. PMID: 24941082.

Kalra, E. K. (2003). Nutraceutical-definition and introduction. *Aaps Pharmsci*, 5(3), 27-28.

Katsi V, Kallistratos MS, Pavlidis AN, et al. The Mystery of High-density Lipoprotein: Quantity or Quality? Update on Therapeutic Strategies. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2015;16(1):9-19

Kazi, D. S., Penko, J. M., & Bibbins-Domingo, K. (2017). Statins for primary prevention of cardiovascular disease: review of evidence and recommendations for clinical practice. *Medical Clinics*, 101(4), 689-699.

Kopecky Stephen, Soumya Alias, Elizabeth Klodas, Peter J H Jones, Reduction in Serum LDL Cholesterol Using a Nutrient Compendium in Hyperlipidemic Adults Unable or Unwilling to Use Statin Therapy: A Double-Blind Randomized Crossover Clinical Trial, *The Journal of Nutrition*, Volume 152, Issue 2, February 2022, Pages 458–465.

Kumar, Krishan, and Sarvesh Kumar. "Role of Nutraceuticals in Health and Disease Prevention: A Review." *South Asian Journal of Food Technology and Environment* 01.02 (2015): 116–121. Web.

Laila, A. (2021). Limitations in the "homeoviscous adaptation to dietary lipids" model. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 114(2), 822-823.

Landmesser U. Coronary artery disease: HDL and coronary heart disease--novel insights. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Oct;11(10):559-60. doi: 10.1038/nrcardio.2014.128. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25178505.

Li, Y., Su, J., Ma, J., Yu, F., Chen, J., & Li, R. (2015). Novel straight synthesis of super-microporous Cu/Al₂O₃ catalyst with high CH₄-SCR-NO activity. *Catalysis Communications*, 65, 6-9.

Li, Y., Zhang, F., Wang, Z. T., & Hu, Z. B. (2004). Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode

array detector and mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 35(5), 1101-1112.

Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*, 62(10), e1-e34.

Lin, Y. L., Wang, T. H., Lee, M. H., & Su, N. W. (2008). Biologically active components and nutraceuticals in the *Monascus*-fermented rice: a review. *Applied microbiology and biotechnology*, 77(5), 965-973.

Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T, Fønnebø V. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med*. 2006 Nov 23;1:4. doi: 10.1186/1749-8546-1-4. PMID: 17302963; PMCID: PMC1761143.

Lüscher TF, Landmesser U, von Eckardstein A, Fogelman AM. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. *Circ Res*. 2014 Jan 3;114(1):171-82. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.300935. PMID: 24385510.

Ma, P., Li, T., Ji, F., Wang, H., & Pang, J. (2015). Effect of GABA on blood pressure and blood dynamics of anesthetic rats. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(8), 14296 -14302.

Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L. & Patel, R. S. (2019). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 290, 140-205.

Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2478-2486. doi:10.1093/eurheartj/ehx163.

Mahmoud AM, Hernández Bautista RJ, Sandhu MA, Hussein OE. Beneficial Effects of Citrus Flavonoids on Cardiovascular and Metabolic Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Mar 10;2019:5484138. doi: 10.1155/2019/5484138. PMID: 30962863; PMCID: PMC6431442.

Magno, S., Ceccarini, G., Pelosini, C., Jaccheri, R., Vitti, J., Fierabracci, P., ... & Santini, F. (2018). LDL-cholesterol lowering effect of a new dietary supplement: an open label, controlled, randomized, cross-over clinical trial in patients with mild-to-moderate hypercholesterolemia. *Lipids in health and disease*, 17(1), 1-8.

Mannion, M. (1998). Nutraceutical revolution continues at foundation for innovation in medicine conference. *American Journal of Natural Medicine*, 5, 30-3.

Mazza, A., Lenti, S., Schiavon, L., Zuin, M., D'Avino, M., Ramazzina, E., & Casiglia, E. (2015). Nutraceuticals for serum lipid and blood pressure control in hypertensive and hypercholesterolemic subjects at low cardiovascular risk. *Advances in therapy*, 32(7), 680-690.

Mazza, A., Schiavon, L., Rigatelli, G., Torin, G., Montanaro, F., & Lenti, S. (2018). The short-term supplementation of monacolin K improves the lipid and metabolic patterns of hypertensive and hypercholesterolemic subjects at low cardiovascular risk. *Food & function*, 9(7), 3845-3852.

Mazzanti, G., Moro, P. A., Raschi, E., Da Cas, R., & Menniti-Ippolito, F. (2017). Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *British journal of clinical pharmacology*, 83(4), 894-908.

McKenney JM. Lovastatin: a new cholesterol-lowering agent. *Clin Pharm*. 1988 Jan;7(1):21-36. PMID: 3278832.

Mensink, R. P., Zock, P. L., Kester, A. D., & Katan, M. B. (2003). Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 77(5), 1146-1155.

Miller YI, Choi SH, Fang L, Tsimikas S. Lipoprotein modification and macrophage uptake: role of pathologic cholesterol transport in atherogenesis. *Subcell Biochem* 2010;51:229-25.

Minamizuka, T., Koshizaka, M., Shoji, M., Yamaga, M., Hayashi, A., Ide, K., ... & Yokote, K. (2021). Low dose red yeast rice with monacolin K lowers LDL cholesterol and blood pressure in Japanese with mild dyslipidemia: A multicenter, randomized trial. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 30(3), 424-435.

Morigny, P., Boucher, J., Arner, P. et al. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nat Rev Endocrinol* **17**, 276–295 (2021).

Morton, S., Levit, L., Berg, A., & Eden. J. (2011). Finding what works in health care: standards for systematic reviews. Washington D.C.: National Academies Press.

Nafrialdi, N., Hudyono, J., Suyatna, F. D., & Setiawati, A. (2019). Safety and Efficacy of NC120 for Improving Lipid Profile: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Medica Indonesiana*, 51(1), 19-25.

Nasri H, Baradaran A, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M. New concepts in nutraceuticals as alternative for pharmaceuticals. *Int J Prev Med*. 2014 Dec;5(12):1487-99. PMID: 25709784; PMCID: PMC4336979.

National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). (2022). Study Quality Assessment Tools. Available at <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools?msclkid=6b270d15ce9111ecb698dbe99337b0d3>

Ogier, N., Amiot, M. J., Georgé, S., Maillot, M., Mallmann, C., Maraninchi, M., ... & Cardinault, N. (2013). LDL-cholesterol-lowering effect of a dietary supplement with plant extracts in subjects with moderate hypercholesterolemia. *European journal of nutrition*, 52(2), 547-557.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et al. (2021). The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ* 372, n71. doi:10.1136/ bmj.n71

Patakova, P. (2013). Monascus secondary metabolites: production and biological activity. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 40(2), 169-181.

Pigsborg, K., Gürdeniz, G., Rangel-Huerta, O.D. Effects of changing from a diet with saturated fat to a diet with *n-6* polyunsaturated fat on the serum metabolome in relation to cardiovascular disease risk factors. *Eur J Nutr* **61**, 2079–2089 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02796-6>

Pirillo, A., Casula, M., Olmastroni, E., Norata, G. D., & Catapano, A. L. (2021). Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nature Reviews Cardiology*, 18(10), 689-700.

Pirro, M., Mannarino, M. R., Bianconi, V., Simental-Mendia, L. E., Bagaglia, F., Mannarino, E., & Sahebkar, A. (2016). The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological research*, 110, 76-88.

Poirier, P. (2008). Healthy lifestyle: even if you are doing everything right, extra weight carries an excess risk of acute coronary events. *Circulation*, 117(24), 3057-3059.

Polsani VR, Jones PH, Ballantyne CM, Nambi V. A case report of myopathy from consumption of red yeast rice. *J Clin Lipidol*. 2008 Feb;2(1):60-2. doi: 10.1016/j.jacl.2007.12.005. Epub 2008 Jan 8. PMID: 21291717.

Ramdath, D. D., Padhi, E. M., Sarfaraz, S., Renwick, S., & Duncan, A. M. (2017). Beyond the cholesterol-lowering effect of soy protein: a review of the effects of dietary soy and its constituents on risk factors for cardiovascular disease. *Nutrients*, 9(4), 324.

Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(6):631-639. doi:10.6515/acs20160611a

Raschi, E., Girardi, A., Poluzzi, E., Forcesi, E., Menniti-Ippolito, F., Mazzanti, G., & De Ponti, F. (2018). Adverse events to food supplements containing red yeast rice: comparative analysis of FAERS and CAERS reporting systems. *Drug safety*, 41(8), 745-752.

Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017 Apr 13;376(15):1430-1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28306389.

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914

Rosenson R. S., Miller K., Bayliss M., Sanchez R. J., Baccara-Dinet M. T., Chibedi-De-Roche, Jacobson T. A. (2017). The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. *Cardiovascular drugs and therapy*, 31(2), 179-186.

Rosenson R, Goonewardena S, et al. The Residual Risk Odyssey. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Aug, 78 (5) 434–436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.103>

Ruga S, Galla R, Penna C, Molinari C, Uberti F. The Activity of Ten Natural Extracts Combined in a Unique Blend to Maintain Cholesterol Homeostasis—In Vitro Model. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(7):3805. <https://doi.org/10.3390/ijms23073805>

Ruscica, M., Pavanello, C., Gandini, S., Macchi, C., Botta, M., Dall’Orto, D., ... & Magni, P. (2019). Nutraceutical approach for the management of cardiovascular risk—a combination containing the probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 and red yeast rice extract: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition journal*, 18(1), 1-9.

Russo, R., Gallelli, L., Cannataro, R., Perri, M., Calignano, A., Citraro, R., ... & De Sarro, G. (2016). When nutraceuticals reinforce drugs side effects: a case report. *Current drug safety*, 11(3), 264-266.

Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association, *Circulation.* 2017;136(3):e1-e23. doi:10.1161/CIR.0000000000000510

Sahebkar A, Serban MC, Gluba-Brzózka A, Mikhailidis DP, Cicero AF, Rysz J, Banach M. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: An evidence-based approach. *Nutrition*. 2016 Nov-Dec;32(11-12):1179-92. doi: 10.1016/j.nut.2016.04.007. Epub 2016 May 17. PMID: 27324061.

Sales, M. A., Burgos, N. R., Shivrain, V. K., Murphy, B., & Gbur, E. E. (2011). Morphological and physiological responses of weedy red rice (*Oryza sativa* L.) and cultivated rice (*O. sativa*) to N supply. *American Journal of Plant Sciences*, 2(04), 569.

Schoeneck M, Iggman D. The effects of foods on LDL cholesterol levels: A systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 May 6;31(5):1325-1338. doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.032. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33762150.

Seth S. Martin, Parag H. Joshi, Erin D. Michos, Chapter 7 - Lipids in Coronary Heart Disease: From Epidemiology to Therapeutics, Editor(s): Wilbert S. Aronow, John Arthur McClung, *Translational Research in Coronary Artery Disease*, Academic Press, 2016, Pages 67-80, ISBN 9780128023853, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802385-3.00007-3>.

Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, Navar AM, Vemulapalli S, Blazing MA, Shah SH, Hernandez AF, Patel MR. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol*. 2020 Jul 1;126:94-102. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.03.043. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32336532; PMCID: PMC7376542.

Shimada, M., Hasegawa, T., Nishimura, C., Kan, H., Kanno, T., Nakamura, T., & Matsubayashi, T. (2009). Anti-hypertensive effect of γ -aminobutyric acid (GABA)-rich *Chlorella* on high-normal blood pressure and borderline hypertension in placebo-controlled double blind study. *Clinical and Experimental Hypertension*, 31(4), 342-354.

Sharifi-Rad, J., Rodrigues, C. F., Sharopov, F., Docea, A. O., Can Karaca, A., Sharifi-Rad, M., ... & Calina, D. (2020). Diet, lifestyle and cardiovascular diseases: linking pathophysiology to cardioprotective effects of natural bioactive compounds. *International journal of environmental research and public health*, 17(7), 2326.

Shrestha, S., Volek, J. S., Udani, J., Wood, R. J., Greene, C. M., Aggarwal, D., ... & Fernandez, M. L. (2006). A combination therapy including psyllium and plant sterols lowers LDL cholesterol by modifying lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic individuals. *The Journal of nutrition*, 136(10), 2492-2497

Singh K, Rohatgi A. Examining the paradox of high high-density lipoprotein and elevated cardiovascular risk. *J Thorac Dis*. 2018;10(1):109-112. doi:10.21037/jtd.2017.12.97

Skeaff, C. M., Thoma, C., Mann, J., Chisholm, A., Williams, S., & Richmond, K. (2005). Isocaloric substitution of plant sterol-enriched fat spread for carbohydrate-rich foods in a low-fat, fibre-rich diet decreases plasma low-density lipoprotein cholesterol and increases high-density lipoprotein concentrations. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, 15(5), 337-344.

Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2019; 11(5):1155. <https://doi.org/10.3390/nu11051155>.

Spigoni, V., Aldigeri, R., Antonini, M., Micheli, M. M., Fantuzzi, F., Fratter, A., ... & Dei Cas, A. (2017). Effects of a new nutraceutical formulation (berberine, red yeast rice and chitosan) on non-HDL cholesterol levels in individuals with dyslipidemia: results from a randomized, double blind, placebo-controlled study. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1498.

Starks, M. A., Schmicker, R. H., Peterson, E. D., May, S., Buick, J. E., Kudenchuk, P. J., ... & Resuscitation Outcomes Consortium. (2017). Association of neighborhood demographics with out-of-hospital cardiac arrest treatment and outcomes: where you live may matter. *JAMA cardiology*, 2(10), 1110-1118.

Stephens M, Roizes S, von der Weid P-Y. Off-Target Effect of Lovastatin Disrupts Dietary Lipid Uptake and Dissemination through Pro-Drug Inhibition of the Mesenteric Lymphatic Smooth Muscle Cell Contractile Apparatus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(21):11756. <https://doi.org/10.3390/ijms222111756>.

Stroke Statistics Subcommittee. (2021). Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 143(8), e254-e743.

Sungthong, B., Yoothaekool, C., Promphamorn, S., & Phimarn, W. (2020). Efficacy of red yeast rice extract on myocardial infarction patients with borderline hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports*, 10(1), 1-10.

Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;116:1832_1844

Takahashi, J. A., Lima, G. S., dos Santos, G. F., Lyra, F. H., Hughes, A. F., & Gonçalves, F. A. G. (2017). Fungos filamentosos e química: velhos conhecidos, novos aliados. *Revista virtual de química*, 9(6), 2351-2382.

Tobert, J. A. (2003). Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nature reviews Drug discovery*, 2(7), 517-526.

Trimarco, B., Benvenuti, C., Rozza, F., Cimmino, C. S., Giudice, R., & Crispo, S. (2011). Clinical evidence of efficacy of red yeast rice and berberine in a large controlled study versus diet. *Mediterranean journal of nutrition and metabolism*, 4(2), 133-139.

Uber, P., Summers, K., & Mehra, M. R. (2010). Clinicians and Nutraceutical Use in Cardiology Patients: Ignorance and Neglect. *Annals of internal medicine*, 153(1), 65-66.

U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. December 2015. Available at <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.

Vanstone, C. A., Raeini-Sarjaz, M., Parsons, W. E., & Jones, P. J. (2002). Unesterified plant sterols and stanols lower LDL-cholesterol concentrations equivalently in hypercholesterolemic persons. *The American journal of clinical nutrition*, 76(6), 1272-1278.

Varady, K.A., Bhutani, S., Klempel, M.C. *et al.* Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults. *Lipids Health Dis* **10**, 119 (2011). <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-119>.

Verhoeven V., Lopez Hartmann M., Remmen R., Wens J., Apers S., & Van Royen, P. (2013). Red yeast rice lowers cholesterol in physicians-a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC complementary and alternative medicine*, 13(1), 1-7.

Villaño D., García-Viguera C., Mena P., Colors: Health Effects, *Encyclopedia of Food and Health*, Academic Press, 2016, Pages 265-272, ISBN 9780123849533, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00190-2>.

Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Cheng S, Delling FN, Elkind MSV, Evenson KR, Ferguson JF, Gupta DK, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Lee CD, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Lutsey PL, Ma J, Mackey J, Martin SS, Matchar DB, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Roth GA, Samad Z, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Stokes A, VanWagner LB, Wang NY, Tsao CW; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 23;143(8):e254-e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33501848.

Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., Terentes-Printzios, D., Ioakeimidis, N., & Stefanadis, C. (2012). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 60(2), 556-562.

Wang, T. J., Lien, A. S. Y., Chen, J. L., Lin, C. H., Yang, Y. S., & Yang, S. H. (2019). A randomized clinical efficacy trial of red yeast rice (*Monascus pilosus*) against hyperlipidemia. *The American journal of Chinese medicine*, 47(02), 323-335.

Witkamp, R. F., & van Norren, K. (2018). Let thy food be thy medicine.... when possible. *European journal of pharmacology*, 836, 102-114.

World Health Organization (WHO) (2016). Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. Geneva.

World Health Organization (WHO) (2021). Noncommunicable diseases: risk factors. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors>

Xiong, X., Wang, P., Li, X., Zhang, Y., & Li, S. (2017). The effects of red yeast rice dietary supplement on blood pressure, lipid profile, and C-reactive protein in hypertension: a systematic review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(9), 1831-1851.

Zambon, A., Mello e Silva, A., & Farnier, M. (2021). The burden of cholesterol accumulation through the lifespan: why pharmacological intervention should start earlier to go further?. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*, 7(5), 435-441.

Zeisel, S. H. (1999). Regulation of "nutraceuticals". *Science*, 285(5435), 1853-1855.

Zhao XQ, Brown BG. ApoA-I(Milano)/phospholipid complex: clinical implications of dose-response studies in rabbit atherosclerosis with intravascular ultrasound and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar 18;51(11):1110-1. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.012. PMID: 18342231.

Zhou J, Zhou D. Improvement of oral bioavailability of lovastatin by using nanostructured lipid carriers. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Sep 18;9:5269-75. doi: 10.2147/DDDT.S90016. PMID: 26425076; PMCID: PMC4583105.

Zhu, B., Qi, F., Wu, J., Yin, G., Hua, J., Zhang, Q., & Qin, L. (2019). Red yeast rice: a systematic review of the traditional uses, chemistry, pharmacology, and quality control of an important Chinese folk medicine. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1449.