

ARTYKUŁ BADAWCZY

Udostępniony na zasadach otwartego dostępu

Czy sfermentowany czerwony ryż (red yeast rice) i ekstrakt z oliwek może poprawić profil lipidowy i zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w zespole metabolicznym? Randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, prowadzone pod kontrolą placebo.

Veronique Verhoeven^{1*}, Anastasia Van der Auwera², Luc Van Gaal³, Roy Remmen¹, Sandra Apers², Michel Stalpaert⁴, Johan Wens¹ i Nina Hermans²

Streszczenie

Informacje podstawowe: Zespół metaboliczny obejmuje szereg fenotypów klinicznych, z dyslipidemią, dysglikemią i nadciśnieniem tętniczym jako elementami składowymi i zawsze występuje w nim wysoki poziom steru oksydacyjnego oraz podwyższone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. W niniejszym badaniu sprawdzono wpływ suplementu diety, w skład którego wchodzi sfermentowany czerwony ryż i ekstrakt z oliwek, na profil lipidowy oraz na stres oksydacyjny w populacji pacjentów z zespołem metabolicznym.

Metodologia: W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu prowadzonym pod kontrolą placebo, 50 osób z zespołem metabolicznym, zgodnie z definicją według kryteriów ATPIII, otrzymywało produkt badany lub placebo przez 8 tygodni. Produkt badany zawierał 10,82 mg monakolin i 9,32 mg hydroksytyrozolu w kapsułce. Jest on dostępny w handlu jako Cholesfytol plus. Główną miarą skuteczności była różnica w obniżeniu stężenia frakcji LDL cholesterolu między grupą otrzymującą produkt badany, a grupą kontrolną. Ponadto, zmierzono różnice w zmianach stężenia cholesterolu całkowitego (CH), frakcji HDL, ApoA1, ApoB, HbA1c i oxLDL, jak również skutki uboczne, wzrost stężenia kinazy kreatynowej (CK), zmiany parametrów klinicznych oraz ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Wyniki: W grupie otrzymującej produkt badany stężenie cholesterolu LDL uległo obniżeniu o 24%, podczas, gdy w grupie kontrolnej wzrosło ono o 1% ($p < 0,001$). Inne zaobserwowane efekty obejmowały zmianę całkowitego stężenia cholesterolu (-17% w grupie interwencyjnej (otrzymującej produkt badany) wobec +2% w grupie kontrolnej, $p < 0,001$), apolipoproteiny B (-15% wobec +6%, $p < 0,001$) oraz trójglicerydów (TG) (-9% wobec + 16%, $p = 0,02$).

Stężenie utlenionego cholesterolu LDL uległo obniżeniu o 20%, podczas gdy grupie kontrolnej wzrosło o 5% ($p < 0,001$). Ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi zmniejszyło się istotnie, odpowiednio o 10 mm Hg (wobec 0% w grupie kontrolnej, $p = 0,001$) i o 7 mm Hg (wobec 0% w grupie kontrolnej, $p = 0,05$). Jedna osoba w grupie otrzymującej produkt badany, która cierpiała na zespół Segawy, wycofała się z udziału w badaniu ze względu na ostry ból mięśni.

Wnioski: Połączenie aktywnych produktów w tym badaniu może stanowić alternatywne podejście do statyn u osób, które nie potrzebują, nie mogą, bądź nie chcą przyjmować statyn chemicznych. Skutki uboczne, wpływ na stres oksydacyjny i na metabolizm glukozy powinny być przebadane gruntownie.

Rejestracja badania: Clinicaltrials.gov NCT02065180 (luty 2014).

Słowa kluczowe: Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym, zespół metaboliczny, statyny, sfermentowany czerwony ryż, oliwki, cholesterol

* Adres do korespondencji: veronique.verhoeven@uantwerpen.be

¹ Akademic Center for Primary and Interdisciplinary Care, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Antwerpia, Belgia
Pełne informacje o autorach są dostępne na końcu artykułu

Informacje podstawowe

Choroby sercowo-naczyniowe, które w USA powodują zgon co 40 sekund, pozostają główną przyczyną śmiertelności w krajach uprzemysłowionych [1]. Chociaż leczenie czynników ryzyka, szczególnie nadciśnienia i dyslipidemii, jest obecnie bardziej konsekwentne i oparte na dowodach, rośnie jednak częstość występowania w populacji niekorzystnych stanów metabolicznych, takich jak otyłość i cukrzyca.

W zależności od zastosowanej definicji, 30 do 40% Amerykanów cierpi z powodu zespołu metabolicznego [2]; w innych krajach rozwiniętych tendencja ta również ma charakter wzrostowy [3], a globalną częstotliwość występowania szacuje się na ok. 25% [4]. Zespół metaboliczny obejmuje szerokie spektrum kliniczne, a jego definicja i koncepcja są przedmiotem debat; jednak połączenie dyslipidemii, dysglukemii, wewnątrzbrzuszego gromadzenia się tkanki tłuszczowej i nadciśnienia prowadzi niewątpliwie do wzrostu ryzyka choroby sercowo-naczyniowej i cukrzycy [5].

Leczenie zespołu metabolicznego jest wieloaspektowe [6]; jego osią jest zmiana trybu życia, a terapia farmakologiczna obejmuje leczenie nadciśnienia oraz leczenie dyslipidemii u osób o podwyższonym ryzyku [7]. Chociaż leczenie statynami skutecznie zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w profilaktyce wtórnej i stanowi standardową terapię w pierwszorzędowej profilaktyce cukrzycy, nie ma zgody co do ogólnego stosowania profilaktyki pierwotnej w heterogenicznej grupie pacjentów z zespołem metabolicznym.

Tzw. żywność funkcjonalna i suplementy diety mogą być atrakcyjną alternatywą dla osób, które niechętnie przyjmują leki. W tym kontekście, sfermentowany czerwony ryż (SCR) staje się coraz bardziej popularny. W rosnącej liczbie badań klinicznych wykazywana jest skuteczność takich produktów, które są sprzedawane bez recepty, w obniżaniu stężenia lipidów. W 2011 r., Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority - EFSA) potwierdził korzystny zdrowotnie związek przyczynowo-skutkowy między codzienną konsumpcją 10 mg monakolin K ze sfermentowanego czerwonego ryżu, a utrzymaniem prawidłowego stężenia cholesterolu LDL we krwi [8].

Oliwa z oliwek, a w szczególności polifenole zawarte w ekstrakcie z oliwek, mogą mieć pewne właściwości przeciwutleniające i dlatego jest ona kolejnym kandydatem jako potencjalny suplement diety w przypadkach zespołu metabolicznego. Stres oksydacyjny odgrywa główną rolę w klinicznych objawach związanych z zespołem metabolicznym [9]. EFSA stwierdza, że codzienne spożycie 5 mg polifenoli z oliwy z oliwek (znormalizowane w stosunku do zawartości hydroksytyrozolu i jego pochodnych) chroni cząstki LDL przed uszkodzeniem wskutek utlenienia [10]. Inne stwierdzenia dotyczące oliwy z oliwek, takie jak utrzymanie prawidłowego stężenia cholesterolu HDL we krwi lub utrzymanie prawidłowego ciśnienia krwi, zostały odrzucone przez EFSA ze względu na brak wystarczających dowodów.

Te dwa ekstrakty nie były wcześniej badane razem i nie były badane u osób ze specyficznymi zaburzeniami metabolicznymi, jakie występują w zespole metabolicznym. W niniejszym badaniu sprawdzono wpływ dostępnego w handlu sfermentowanego czerwonego ryżu i ekstraktu z oliwek na profil lipidowy oraz na stres oksydacyjny w populacji pacjentów z zespołem metabolicznym.

Metodologia

Przeprowadziliśmy podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie pod kontrolą placebo z udziałem 50 pacjentów, trwające od połowy lutego do połowy kwietnia 2014 r. Pacjenci zakwalifikowani do udziału w badaniu cierpieli na zespół metaboliczny, zdefiniowany według kryteriów ATP III [11]. Osoby chore na zespół metaboliczny powinny spełniać co najmniej trzy spośród tych kryteriów (Tabela 1).

Kryteria wyłączenia: wiek < 18 lat, leczenie dowolnym lekiem obniżającym stężenie cholesterolu, przewlekłe choroby zapalne, zdiagnozowana cukrzyca typu 2, stężenie trójglicerydów na czczo > 400 mg/dl [12] lub plany zajścia w ciążę w okresie badania.

Czynniki, które mogą wpływać na stężenie lipidów i/lub poziom stresu oksydacyjnego rejestrowano za pomocą kwestionariusza obejmującego szczegółowe nawyki żywieniowe, aktywność fizyczną, palenie tytoniu, status pod względem menopauzy oraz poziom stresu w życiu codziennym, zgodnie z postrzeganiem przez pacjenta. Profil ryzyka choroby sercowo-naczyniowej określono według tabeli SCORE [13], skali browanej dla Belgii. Kandydaci przyjmujący pokarmy obniżające stężenie cholesterolu we krwi (np. napoje lub margaryny wzbogacone o sterole pochodzenia roślinnego) musieli przerwać przyjmowanie takich produktów przed rozpoczęciem badania (okres wymywania - 2 tygodnie).

Zgodnie z obliczeniem wielkości próby na podstawie wartości odchylenia standardowego z poprzednich badań ustalono, że potrzeba 40 pacjentów, aby określić 15% różnicę w stężeniu cholesterolu między grupą otrzymującą produkt badany, a grupą kontrolną (moc 0,80, poziom istotności 0,05). Wybrano różnicę w stężeniu cholesterolu LDL, ponieważ jest to pierwszorzędowy cel działania statyn [14].

Uczestników badania przydzielono losowo do grupy otrzymującej produkt badany lub do grupy kontrolnej poprzez generowanie liczb parzystych (produkt badany) i nieparzystych (grupa kontrolna) w programie komputerowym. Nie dokonano stratyfikacji ze względu na wiek, płeć, ani na stężenie cholesterolu. Przynależność do grup nie była znana ani uczestnikom badania, ani badaczom. Od każdego uczestnika w chwili rozpoczęcia badania odebrano świadomą zgodę na piśmie.

Użyliśmy produktu dostępnego w handlu i placebo o wyglądzie podobnym do oryginalnego produktu. Zawartość kapsułki została zbadana przez niezależne laboratorium, certyfikowane przez belgijski Federalny Urząd Publiczny ds. Zdrowia, Bezpieczeństwa Żywności i Środowiska (Akademiczne Centrum Analizy Farmaceutyków i Produktów Zdrowotnych). Zawartość monakolin (suma Monakolin K i lowastatyny) oznaczono przy użyciu zoptymalizowanej metody HPLC-UV, opartej na protokole analitycznym opisanym przez Yong-Guo i wsp. [15] i porównano z lowastatyną (CRS, EDQM Strasbourg Francja) jako wzorcem zewnętrznym. W przypadku oznaczania hydroksytyrozolu odpowiednią porcją suplementu poddawano działaniu ultradźwięków w 80 ml fazy ruchomej przez 15 min. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej, próbkę roztworu uzupełniono do 100 ml tym samym rozpuszczalnikiem. Próbkę badaną i roztwór odniesienia (10,0 mg hydroksytyrozolu (czystość 100%, Extrasynthese, Francja)/50,0 ml fazy ruchomej) analizowano za pomocą HPLC przy długości fali 233 nm. Analizę przeprowadzono na kolumnie C18 z odwróconymi fazami przy użyciu izokratycznej mieszaniny kwasu trójfluorooctowego 0,15% w wodzie i me

Tabela 1 Kryteria ATPIII diagnozy zespołu metabolicznego

Czynnik ryzyka	Poziom wyznaczający
Otyłość brzuszna, podawana jako obwód w pasie	
Mężczyźni	>102 cm
Kobiety	>88 cm
Trójglicerydy	>= 150 mg/dL
Cholesterol HDL	
Mężczyźni	<40 mg/dL
Kobiety	<50 mg/dL
Ciepłota krwi	>= 130/>= 85 mm Hg lub przyjmowanie leku obniżającego ciśnienie
Glukoza na czczo	>= 110 mg/dL

tanolu 80:20 jako fazy ruchomej. Wszystkie analizy wykonano w trzech powtórzeniach w dwóch różnych dniach (n = 6). Każda kapsułka zawierała 10,82 +/- 0,84 mg monakolin (w tym, 5,88 +/- 0,46 mg lowastatyny) i 9,32 +/- 0,54 mg hydroksytyrozolu. Produkt badany i placebo podawano w neutralnych, białych pojemnikach. Uczestnikom polecono przyjmować 1 kapsułkę co wieczór przez 8 tygodni. Nie został narzucony żaden reżim dotyczący diety.

Badanie kliniczne pacjentów przeprowadzono w punkcie początkowym i na koniec badania; obejmowało ono: pomiar masy ciała, wzrostu i obwodu w pasie (mierzonego w połowie odległości między najniższym zębem a grzebieniem kości biodrowej) oraz wyznaczenie ciśnienia krwi za pomocą sfigmomanometru aneroidowego. Wszystkie pomiary wykonywał ten sam klinicysta.

Próbki krwi były pobierane na początku i pod koniec okresu badania: stężenie w osoczu na czczo: cholesterolu (CH), HDL, LDL, trójglicerydów, apolipoproteiny A1 (apoA1), apolipoproteiny B (apoB), stężenie na czczo glukozy i HbA1c. Ponadto, zmierzono stężenie utlenionego LDL (oxLDL); oxLDL stanowi mieszaninę oksydacyjnie zmodyfikowanych cząstek LDL, zawierających oksydacyjnie zmodyfikowany lipid oraz białko apoB. Chociaż jest to pośredni marker stresu oksydacyjnego, ocena modyfikacji oksydacyjnej LDL jest istotna, biorąc od uwagę jego właściwości aterogenne [16-18]. Ponadto, zmierzono stężenie kinazy kreatynowej jako parametr powiązany ze działaniami ubocznymi. Ponieważ stężenie glukozy było kryterium włączenia do badania, zmierzono je tylko w punkcie początkowym. Tak jak w większości badań klinicznych, do obliczenia stężenia cholesterolu LDL zastosowano wzór Friedewalda [19].

Analizy przeprowadzono w certyfikowanym komercyjnym laboratorium klinicznym (Laboratory of Molecular and Clinical Pathology (RIATOL), AML, Sonic Healthcare Benelux, Emiel Vloorsstraat 9, 2020 Antwerp, Belgia). Zgodnie ze zwykłą praktyką, stężenia CH, HDL, TG, CK i glukozy mierzone metodami spektrofotometrycznymi; apoA1 i apoB przy użyciu nefelometrii; natomiast do oznaczenia HbA1c wykorzystano HPLC. Stężenie oxLDL w osoczu oznaczano za pomocą zestawu do wykonywania testów immunologicznych (zestaw Mercodia OxLDL sandwich ELISA, Mercodia AB, Uppsala, Szwecja). Mercodia OxLDL ELISA jest testem enzymatycznym dwupłytkowym w fazie stałej, w którym przeciwciała monoklonalne są nakierowane przeciw oddzielnym determinantom antygenowym w cząsteczce utlenionej apolipoproteiny B. OxLDL w próbce osocza reaguje z przeciwciałami prze-

ciw oxLDL związanymi z dołkami do mikromiareczkowania (mAb 4E6) oraz przeciwciałami przeciw oxLDL skoniugowanymi z peroksydazą chrzanową (HRP) w roztworze. Utlenianie 3,3',5,5'-tetrametylobenzidyny (TMB) przez HRP jest oznaczane spektrofotometrycznie przy długości fali 450 nm.

Pod koniec badania uczestników poproszono o wypełnienie kwestionariusza dotyczącego postępowania zgodnie z zaleceniami, zmian w diecie lub trybie życia oraz działań niepożądanych. W szczególności, zapytano ich o następujące możliwe działania niepożądane: ból mięśni, osłabienie mięśni, skurcze mięśni, bóle stawów, zaburzenia snu, depresję i utratę włosów [20]. Ponadto, uczestnicy mogli zgłaszać inne możliwe działania niepożądane. W celu ilościowego wyznaczenia ostrości działań niepożądanych zastosowano wizualną skalę analogową.

Pierwszorzędową miarą skuteczności jest różnica w obniżeniu stężenia frakcji LDL cholesterolu między obiema grupami. Drugorzędowe kryteria oceny skuteczności to różnice w obniżeniu stężenia innych lipidów (całkowity CH, HDL, TG) oraz apoA1, apoB, HbA1c i oxLDL. Ponadto, analizowaliśmy działania niepożądane, wzrost CK, zmiany parametrów klinicznych i zmiany ryzyka sercowo-naczyniowego.

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu SPSS, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA. Zastosowaliśmy test t niezależnych próbek w celu porównania skutków interwencji w obu grupach. W ramach analizy eksploracyjnej przeprowadziliśmy wielozmienną regresję liniową w celu zbadania zmiany efektu w grupie otrzymującej produkt badany.

Protokół badania został zatwierdzony przez komisję bioetyczną przy Antwerp University Hospital i zarejestrowany dnia 13.02.2014 w clinicaltrials.gov, nr NCT02065180.

Wyniki

Pięćdziesięcioro uczestników, którzy spełniali odpowiednie kryteria, zostało włączonych do badania i przydzielonych losowo do grupy interwencyjnej (n = 26) lub kontrolnej (n = 24). Uczestnicy spełniali trzy (n = 43) lub cztery (n = 7) kryteria ATPIII. U większości osób stwierdzono podwyższone ciśnienie krwi (44/50) i/lub znaczny obwód pasa (35/50). U 20 uczestników stwierdzono podwyższone stężenie trójglicerydów, u 19 – obniżone stężenie HDL, 13 przyjmowało leki obniżające ciśnienie, a u czworga stwierdzono (wcześniej nieznanne) podwyższone stężenie glukozy na czczo.

Charakterystyki w punkcie początkowym pokazano w Tabeli 2. Grupa interwencyjna i grupa kontrolna były podobne z wyjątkiem średniego ciśnienia rozkurczowego, które było wyższe w grupie kontrolnej. Przepływ pacjentów w badaniu pokazano na Rys. 1 (końcowa część manuskryptu).

Tabele 3 i 4 pokazują porównanie wpływu na parametry biochemiczne, markery ryzyka sercowo-naczyniowego, stres oksydacyjny i parametry kliniczne w grupie interwencyjnej i grupie kontrolnej. Stężenie cholesterolu LDL uległo obniżeniu o 24% w grupie interwencyjnej, podczas gdy w grupie kontrolnej wzrosło o 1%. Stężenie utlenionego cholesterolu LDL uległo obniżeniu o 20% w grupie interwencyjnej, podczas gdy w grupie kontrolnej wzrosło o 5%. Stężenie całkowitego cholesterolu, apoB i trójglicerydów uległo obniżeniu, odpowiednio, o 17, 6 i 16% w grupie interwencyjnej, podczas gdy w grupie kontrolnej wzrosło, odpowiednio, o 2, 6 i 16%. W grupie interwencyjnej, skurczowe ciśnienie krwi obniżyło się o 10, a ciśnienie rozkurczowe o 7 mm Hg. Inne parametry (HDL, apoA, HbA1c, masa ciała i obwód w pasie) nie uległy zmianie.

W analizie wielozmianowej, przeprowadzonej tylko dla grupy interwencyjnej, oddziaływanie na stężenie LDL, oxLDL i na ciśnienie krwi nie było uzależnione od wieku, płci oraz parametrów zespołu metabolicznego.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

Ryzyko sercowo-naczyniowe według SCORE (10-letnie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej ze skutkiem śmiertelnym) zawierało się w przedziale od 1 do 18% w grupie interwencyjnej i od 1 do 46% w grupie kontrolnej (bez dystrybucji normalnej, mediana: 2% w obu grupach). Ocena ryzyka zmieniła się po interwencji u 8/26 pacjentów w grupie interwencyjnej (4-krotnie -1%, dwukrotnie -1,5%, jednokrotnie -4%, jednokrotnie -7%), głównie poprzez obniżenie skurczowego ciśnienia krwi. W grupie kontrolnej, ryzyko uległo obniżeniu o 2% u jednego pacjenta i wzrosło u dwojga, odpowiednio o 1% i 3%.

Działania uboczne

Jedna osoba w grupie interwencyjnej przerwała udział w badaniu po dwóch tygodniach z powodu działań ubocznych (ostry ból mięśnia łędźwiowego). W chwili wycofania się z udziału w badaniu pacjent skarżył się na objawy związane z dystonią wrażliwą na dopaminę (zespół Segawy), która jest rzadką dziedziczną chorobą neurologiczną. Stężenie kinazy kreatynowej (CK) nie wzrosło.

W grupie interwencyjnej 20/25 uczestników, którzy ukończyli

badanie, nie zgłaszało żadnych wymienionych wcześniej działań ubocznych (zob. część Metodologia). Uczestnicy ci skarżyli się na ból mięśni (ostrość na skali VAS, odpowiednio, 74, 37 i 16/100). U jednej osoby wystąpiły skurcze mięśni (ostrość: 14/100), u jednej - ból stawów (28/100), u jednej - depresja (42/100) i u jednej problemy ze snem (10/100).

Inne zgłaszane działania uboczne w tej grupie (każde z nich wymienione raz) to katar sienny, niskie ciśnienie krwi, zaparcia, obrzęk kostek, pocenia nocne, suchość w ustach.

W grupie kontrolnej u 21/24 uczestników nie wystąpiły żadne badane działania uboczne. U dwóch osób wystąpiło osłabienie mięśni (33 i 21/100 na skali VAS), u dwojga - ból stawów (50 i 27/100), dwoje skarżyło się na problemy ze snem (48 i 32/100), jedna osoba - na ból mięśni (76/100), jedna - na skurcze mięśni (58/100); u jednej osoby wystąpiła depresja (27/100). Jedna osoba w grupie kontrolnej zgłosiła występowanie wszystkich pięciu wymienionych wyżej działań ubocznych. Inne zaobserwowane działania uboczne to grypa, utrata siły mięśni, wysypka i uderzenia gorąca.

Średnie stężenie CK na koniec badania wynosiło 127 U/L (OS 85, zakres 33-376) w grupie interwencyjnej i 119 U/L (OS 49, zakres 32-238) w grupie kontrolnej.

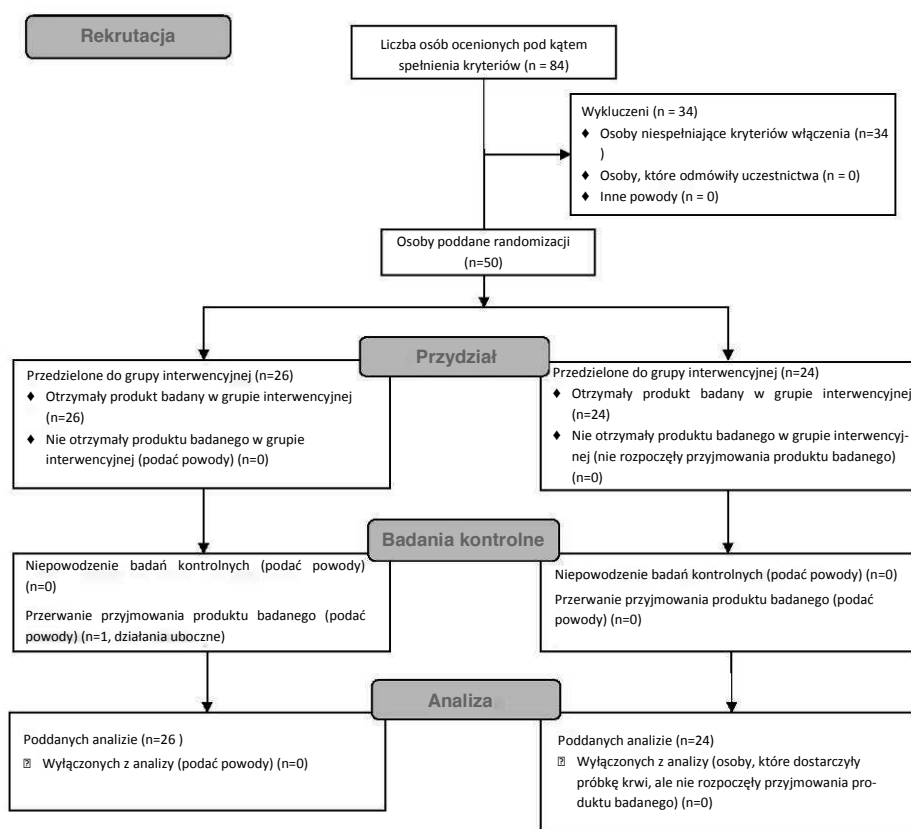
Lekki wzrost stężenia CK (mniej niż dwukrotny w stosunku do laboratoryjnego punktu odcięcia - 170 dla kobiet i 190 dla mężczyzn) zaobserwowano u 2/24 osób w grupie kontrolnej i

Tabela 2 Charakterystyka uczestników badania w punkcie początkowym

Wiek średni (OS)	Grupa interwencyjna (n = 26) 53,6 (8,4)	Grupa kontrolna (n = 24) 49,9 (13,3)	P-wartość*
Płeć	Kobieta: 17 Mężczyzna: 9	Kobieta: 13 Mężczyzna: 11	0,42
Obwód w pasie (cm)	96,8 (10,2)	96,7 (10,4)	0,98
Indeks BMI (kg/m ²)	27,8 (3,2)	27,46 (3,5)	0,71
Średnie skurczowe ciśnienie krwi (mm Hg)	136,2 (14,2)	139,0 (10,4)	0,44
Średnie rozkurczowe ciśnienie krwi (mm Hg)	84,0 (7,8)	88,9 (9,2)	0,05
Średnie całkowite stężenie cholesterolu (mg/dL)	247,5 (38,1)	251,2 (39,2)	0,74
Średnie stężenie cholesterolu HDL (mg/dL)	56,3 (14,3)	53,5 (13,9)	0,49
Średnie stężenie cholesterolu LDL (mg/dL)	164,3 (32,2)	171,50 (40,9)	0,49
Średnie stężenie trójglicerydów (mg/dL)	134,5 (57,9)	132,7 (49,5)	0,91
Średnie stężenie apoA1 (mg/dL)	162,2 (39,5)	157,3 (30,6)	0,63
Średnie stężenie apoB (mg/dL)	115,5 (25,1)	119,3 (22,1)	0,57
Średnie stężenie glukozy (mmol/mol)	89,6 (10,8)	88,1 (13,9)	0,67
Średnie stężenie HbA1c (mg/dL)	35,3 (3,2)	35,9 (6,4)	0,63
Średnie stężenie oxLDL (U/L)	80,8 (34,5)	69,1 (17,7)	0,16
Pacjenci przyjmujący leki obniżające ciśnienie krwi	8/26	5/24	0,42
Pacjenci palący tytoń	1/26	3/24	0,34
Średni poziom postrzeganego stresu (skala 1-10)	4,9 (2,6)	5,5 (2,0)	0,44
Spożycie mięsa > = 5x/tydzień	8/26	7/24	0,90
Wegetarianie	2/26	3/24	0,57
Dzienne spożycie alkoholu	14/26	10/24	0,39
Status menopauzalny u kobiet	11/17	6/13	0,31
Średnia masa ciała	81,6 (12,8)	78,4 (10,7)	0,35

* test t niezależnych prób, test chi² lub dokładny test Fishera.
Wartości zapisane italicami są statystycznie istotne.

Diagram przepływowy badania CONSORT 2010



Rys. 1 Przepływ pacjentów w badaniu

u 4/26 osób w grupie interwencyjnej. U jednego pacjenta w grupie interwencyjnej wzrosł stężenie CK towarzyszył ból mięśni.

Dyskusja

Przyjmowanie badanego suplementu diety spowodowało statystycznie istotne obniżenie stężenia całkowitego cholesterolu, LDL, TG i apoB. Stężenie cholesterolu LDL, czyli główny cel badania, obniżyło się o 24%. Stężenie utlenionego cholesterolu LDL uległo obniżeniu o 20% w grupie interwencyjnej. Pozostałe parametry biochemiczne (HDL, apoA, HbA1c) nie uległy istotnej zmianie.

Efekt obniżania stężenia lipidów przez czerwony sfermentowany ryż został dobrze udokumentowany w badaniach klinicznych [21-24]. Czerwony sfermentowany ryż jest wytwarzany poprzez hodowlę drożdży *Monascus purpureus* na ryżu. W wyniku tego procesu powstaje mieszanina monakolin, które są inhibitorami reduktazy hydroksymetyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), tym samym hamując syntezę cholesterolu w wątrobie. Monakolina K jest chemicznie identyczna ze statyną dostępną w handlu jako lowastatyna. Biodostępność lowastatyny w czerwonym sfermentowanym ryżu jest wyższa niż lowastatyny w tabletkach, co może wyjaśniać, dlaczego efekt

Tabela 3 Porównanie zmian wartości parametrów biochemicznych w grupie interwencyjnej i kontrolnej

	Grupa interwencyjna		Grupa placebo		Różnica w grupie interwencyjnej (wartość bezwzględna i %)	Różnica w grupie placebo (wartość bezwzględna i %)	95% CI różnicy	p-wartość
	Grupa interwencyjna w punkcie początkowym	Grupa interwencyjna w punkcie początkowym	Grupa placebo w punkcie początkowym	Grupa placebo w punkcie początkowym				
LDL (OS) mg/dL	164,3 (32,2)	122,6 (19,8)	170,7 (40,9)	171,5 (41,8)	-41,7 (-23,7%) (28,3)	0,8 (0,5%) (24,3)	25,9; 56,0	<0,001
całkowity cholesterol (OS) mg/dL	247,5 (38,1)	204,0 (26,0)	251,2 (39,2)	255,1 (50,0)	-43,5 (-16,5%) (31,1)	4,0 (2,0%) (23,7)	31,6; 63,3	<0,001
Cholesterol HDL (OS) mg/dL	56,3 (14,3)	58,0 (13,8)	53,5 (13,9)	54,3 (14,0)	1,6 (3,5%) (4,3)	0,8 (2,4%) (7,7)	-4,3; 2,7	0,64
TG (OS) mg/dL	134,5 (57,9)	117,5 (53,9)	132,7 (49,5)	150,3 (84,4)	-16,1 (-8,7%) (37,4)	19,3 (15,9%) (64,6)	5,7; 65,1	0,02
apoA (OS) mg/dL	162,2 (39,5)	171,2 (5,8)	157,3 (30,6)	161,1 (31,0)	4,7 (2,9%) (9,4)	3,9 (3,1%) (18,8)	-18,5; 8,2	0,44
apoB (OS) mg/dL	115,5 (25,1)	96,6 (16,5)	119,3 (22,1)	126,3 (5,4)	-19,0 (-14,7%) (18,3)	7,0 (6,0%) (14,1)	16,6; 35,5	<0,001
HbA1c (OS) mmol/mol	35,3 (3,2)	36,1 (2,6)	35,9 (6,4)	36,7 (6,5)	0,9 (2,9%) (1,6)	0,7 (2,0%) (1,6)	-0,7; 1,1	0,61
oxLDL (OS) U/L	80,8 (34,5)	61,5 (21,4)	69,1 (17,7)	72,8 (22,2)	-19,4 (-20,4%) (21,7)	3,7 (5,2%) (11,3)	-35,2; -15,8	<0,001

Wartości zapisane *italikami* są statystycznie istotne.

działania ryżu w postaci obniżenia stężenia cholesterolu jest wyższy od tego, który byłby oczekiwany, gdyby wziąć pod uwagę tylko wielkość dawki monakoliny K [23].

Innym problemem zasługującym na uwagę jest potencjalnie diabetogeniczny wpływ statyn w populacji pacjentów z zespołem metabolicznym, u których już występuje skłonność

Tabela 4 Porównanie zmian wartości parametrów klinicznych w grupie interwencyjnej i kontrolnej

	Grupa interwencyjna		Grupa placebo		Różnica grupa interwencyjna	Różnica grupa placebo	95% CI różnicy	p-wartość
	Grupa interwencyjna w punkcie początkowym	Grupa interwencyjna w punkcie początkowym	Grupa placebo w punkcie początkowym	Grupa placebo w punkcie początkowym				
Obwód w pasie (OS) cm	96,8 (10,2)	95,1 (15,0)	96,7 (10,4)	96,3 (10,7)	-1,7 (12,0)	0,7 (2,8)	-7,3; 2,7	0,35
Skurczowe ciśnienie krwi (OS) mm Hg	136,2 (14,2)	125,8 (10,2)	139,0 (10,4)	138,7 (10,8)	-10,4 (11,4)	-0,3 (6,3)	-4,3; -0,23	0,001
Rozkurczowe ciśnienie krwi (OS) mm Hg	84,0 (7,8)	76,4 (15,4)	88,9 (9,2)	88,5 (9,1)	-7,6 (15,9)	-0,4 (5,5)	-3,4; -0,0	0,05
Masa ciała (OS) kg	81,6 (12,8)	81,2 (13,5)	78,4 (10,7)	78,3 (10,1)	-0,4 (1,64)	-0,1 (2,65)	-1,5; 0,98	0,67

Wartości zapisane *italikami* są statystycznie istotne.

Stężenie oxLDL w grupie interwencyjnej zostało obniżone o jedną trzecią. Stres oksydacyjny jest powiązany z innymi komponentami zespołu metabolicznego [25,26].

Obecnie dostępne dowody sugerują, że – obecność cząsteczek oxLDL, podobnie jak występowanie stanów zapalnych i prozakrzepowych może być wczesnym objawem zespołu metabolicznego, a nie jego konsekwencją i może odegrać centralną rolę w jego rozwoju.[9,27]. Stężenie oxLDL u osób z zespołem metabolicznym jest wyższe niż u osób otyłych bez tego zespołu, co przekłada się na wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym [28]. W trwającym 20 lat badaniu obserwacyjnym wykazano, że wyższe stężenie oxLDL było powiązane ze zwiększoną częstotliwością zespołu metabolicznego w populacji ogólnej [29]. Podejście terapeutyczne biorące na cel stres oksydacyjny może spowodować opóźnienie progresji choroby u osób z zespołem metabolicznym [9]. W tym kontekście wyniki naszego badania są obiecujące.

Terapia z użyciem statyn powoduje obniżenie stężenia trójglicerydów w stopniu zależnym od dawki i proporcjonalnie do ich stężenia w punkcie początkowym [30]. Podobnie, ograniczone zmniejszenie (-9%) zawartości trójglicerydów zaobserwowano w grupie interwencyjnej w naszym badaniu. Stężenie apoB jest miarą całkowitej liczby krążących cząstek aterogennych. Tak więc obniżeniu stężenia LDL przez statyny towarzyszy obniżenie stężenia apoB, chociaż związek między tymi dwoma stężeniami jest złożony i uzależniony od innych czynników, takich jak stężenie TG [31]. Podobnie, stężenie Apo-B uległo obniżeniu o 15% w grupie interwencyjnej.

Co dziwne, zaobserwowaliśmy istotne obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w grupie interwencyjnej, bez istotnych zmian masy ciała i obwodu w pasie. Nie znaleźliśmy innych badań monakolin, w których wykazano obniżenie ciśnienia krwi; w większości badań ciśnienie krwi nie jest wykorzystywane jako parametr oceny wyników. Podobnie nie znaleziono ścisłych randomizowanych badań kontrolowanych, dotyczących wpływu wyciągu z oliwek na ciśnienie krwi u ludzi. Obniżenie ciśnienia krwi u ludzi było jednym ze stwierdzeń odrzuconych przez EFSA z powodu braku twardych dowodów. W badaniach z udziałem zwierząt i badaniach epidemiologicznych wykazano, że spożycie oliwy z oliwek jest związane zależnością odwrotną z skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem krwi [32,33]. Działanie oliwy z oliwek (nie wyciągu) obniżające ciśnienie krwi zostało niedawno wykazane w szeregu badań klinicznych [34,35]. Obserwacje uzyskane w tym eksperymencie wymagają dalszych badań i potwierdzenia.

do cukrzycy. Efekt jest uzależniony od wielkości dawki; poza tym zaobserwowano różnice między statynami [36]. Chociaż korzyści uzyskane z obniżenia stężenia cholesterolu LDL przewyższają szkody spowodowane podwyższonym ryzykiem cukrzycy, szczególnie w fenotypach zespołu metabolicznego obciążonych wysokim ryzykiem, istnieje potrzeba opracowania nowych związków, lub też terapii skojarzonych, dla bezpiecznego obniżania stężenia cholesterolu LDL w tej grupie [37]. W naszym badaniu stwierdziliśmy brak statystycznie istotnego wzrostu stężenia HbA1c (+2,91% wobec +2,03% w grupie kontrolnej). W innych badaniach sfermentowanego czerwonego ryżu w populacji ogólnej (nie z zespołem metabolicznym) nie wykazano wzrostu stężenia glukozy na czczo [38]. Potrzebne są dalsze badania w celu znalezienia odpowiedzi na pytanie, czy profil czerwonego sfermentowanego ryżu w tym kontekście jest bardziej korzystny od statyn.

Preparaty z czerwonego sfermentowanego ryżu wydają się dobrze tolerowane, nawet u pacjentów, którzy nie tolerują statyn [24,39], natomiast nie przeprowadzono znaczących badań dotyczących możliwych działań ubocznych. Istnieją incydentalne dowody działań ubocznych podobnych do działań ubocznych statyn [40,41]; oprócz tego liczba zgłaszanych działań ubocznych jest prawdopodobnie zaniżona.

Wskazano na istnienie innych potencjalnych problemów z żywnością funkcjonalną, szczególnie brak przepisów dotyczących przemysłu suplementów diety. Zawartość monakoliny w gramie „aktywnego produktu” nie jest zestandaryzowana i istnieje istotna zmienność wśród produktów dostępnych na rynku [42]. Trudno jest porównywać preparaty; poza tym informacje na etykietach i rzeczywista zawartość mogą być różne. W niektórych produktach stwierdzono obecność podejrzanych nefrotoksyn w potencjalnie szkodliwych stężeniach [42]. Monakoliny są klasą związków wytwarzanych podczas fermentacji, a ich skład może się różnić w zależności od jej warunków. Ponadto, skład monakolin może się zmieniać ze względu na problemy ze stabilnością (degradacja), natomiast bardzo wysokie stężenia, tj. zbyt wysokie aby mogły być skutkiem naturalnych procesów fermentacji, mogą sugerować, że do produktu dodano chemicznej lowastatyny [43,44]. Potrzebna jest standaryzacja produkcji i kontrola partii.

Ograniczeniem tego badania jest krótki okres obserwacji – 10 tygodni. Ponadto, wielkość próby w tym badaniu była wystarczająca do zbadania skuteczności produktu badanego, ale nie pozwoliła na odpowiednią ocenę działań ubocznych. Po trzecie, w takim schemacie badania nie była możliwa ocena, działaniu którego składnika badanego produktu (czerwony sfermentowany ryż, czy wyciąg z oliwek) należy przypisać

sać obserwowane efekty oraz czy występuje dodatkowy, synergiczny, czy nawet antagonistyczny efekt połączenia obu składników.

Wnioski

W niniejszym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, prowadzonym pod kontrolą placebo, codzienne spożywanie suplementu diety zawierającego czerwony sfermentowany ryż i wyciąg z oliwek spowodowało 24% spadek stężenia cholesterolu LDL, czemu towarzyszył mniejszy, ale istotny spadek całkowitego stężenia cholesterolu, apoB oraz TG.

Stężenie utlenionego LDL zmniejszyło się o 20%. Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi obniżyło się, odpowiednio, o 10 i 7 mm Hg. Połączenie ekstraktów w tym badaniu może stanowić alternatywne podejście do statyn u osób, które nie mogą bądź nie chcą przyjmować statyn. Kliniczne zastosowanie tej klasy produktów powinno być ograniczone do preparatów, które zostały przebadane i scharakteryzowane zgodnie ze współczesnymi standardami badawczymi, a pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości wystąpienia działań niepożądanych.

Konflikt interesów

Autorzy oświadczają, że nie występują konflikty interesów.

Udział autorów

VV i NH zainicjowały badanie i były głównymi badaczkami. VV napisała pierwszy szkic. AvdA, LVG, RR, MS i JW brali udział w opracowywaniu schematu badania, gromadzeniu danych i pisaniu manuskryptu. SA asystowała w sprawach dotyczących metodologii oraz interpretacji charakterystyki produktu badanego. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali manuskrypt.

Podziękowania

Dziękujemy Yvan Dierckxsens, Tilman SA, Belgia, za wyrażenie zgody na wykorzystanie w naszym badaniu produktu Cholesfytol plus, za dostarczenie produktu oraz za bezpłatną pomoc w wyprodukowaniu placebo. Dziękujemy Sarah Mayer The Great za pomoc przy edycji manuskryptu.

Finansowanie

Niniejsze badanie uzyskało częściowe finansowanie w postaci grantu od Tilman SA, Z.I.Sud 15, B-5377 Baillonville, Belgia - wytwórca produktu badanego (dostępnego w handlu jako Cholesfytol plus). Firma Tilman w żaden sposób nie wpływała na opracowanie schematu badania, na jego przeprowadzenie, ani też na opracowanie wyników. Firma Tilman nie miała dostępu do szczegółowego protokołu badania, nazwisk uczestników badania, ani surowych danych z badania. Przed rozpoczęciem badania uzgodniono, że badanie zostanie opublikowane, bez względu na wyniki.

Dane autorów

¹Academic Center for Primary and Interdisciplinary Care, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Antwerpia, Belgia ²Natural Products and Food Research & Analysis (NatuRA), Department of Pharmaceutical Sciences, University of Antwerp, Universiteitsplein 1, Antwerpia, Belgia. ³Department of Endocrinology, Diabetology, and Metabolism, Faculty of Medicine, Antwerp University Hospital, 2650 Edegem, Antwerpia, Belgia, ⁴Laboratory of Molecular and Clinical Pathology (RIATOL), AML, Sonic Healthcare Benelux, Emiel Vloorsstraat 9, Antwerp 2020, Belgia.

Otrzymano: 22 października 2014. Przyjęto: 21 lutego 2015
Opublikowano online: 10 marca 2015

Bibliografia:

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:399–410.
2. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Rep*. 2009;1–7.
3. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:S9–30.
4. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002;25:829–34.
5. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875–80.
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383–93.
7. Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report. *J Clin Lipidol*. 2014;8:29–60.
8. EFSA. 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 J*. 2011;9:2304. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2304.pdf> accessed 21/07/2014.
9. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*. 2009;84:705–12.
10. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to polyphenols in olive and protection of LDL particles from oxidative damage (ID 1333, 1638, 1639, 1696, 2865), maintenance of normal blood HDL-cholesterol concentrations (ID 1639), maintenance of normal blood pressure (ID 3781), “anti-inflammatory properties” (ID 1882), “contributes to the upper respiratory tract health” (ID 3468), “can help to maintain a normal function of gastrointestinal tract” (3779), and “contributes to body defences against external agents” (ID 3467) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2011;9:2033. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2033.pdf>. accessed.
11. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman Jr SC, Smith Jr SC, Lenfant C, American Heart Association, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433–8.
12. Rifai N, Warnick GR, McNamara JR, Belcher JD, Grinstead GF, Frantz Jr ID. Measurement of low-density-lipoprotein cholesterol in serum: a status report. *Clin Chem*. 1992;38:150–60.
13. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
14. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1407–8.
15. Yong-Guo LI, Hong L, Zheng-Tao Wang A. validated stability-indicating HPLC with photodiode array detector (PDA) method for the stress tests of *Monascus purpureus*-fermented rice, red yeast rice. *J Pharm Biomed Anal*.

- 2005;39:82–90.
16. Navarra T, Del Turco S, Berti S, Basta G. The lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and its soluble form: cardiovascular implications. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:317–31.
17. Tsimikas S, Miller YI. Oxidative modification of lipoproteins: mechanisms, role in inflammation and potential clinical applications in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2011;17:27–37.
18. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Guidance on the scientific requirements for health claims related to antioxidants, oxidative damage and cardiovascular health. *EFSA J.* 2011;9:2474.
19. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem.* 2002;48:236–54.
20. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol.* 2011;27:635–62.
21. Boggsrud MP, Ose L, Langslet G, Ottestad I, Strøm EC, Hagve TA, et al. HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol - a randomized placebo controlled study. *Scand Cardiovasc J.* 2010;44:197–200. doi:10.3109/14017431003624123.
22. Verhoeven V, Lopez Hartmann M, Remmen R, Wens J, Apers S, Van Royen P. Red yeast rice lowers cholesterol in physicians - a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:178.
23. Chen CH, Yang JC, Uang YS, Lin CJ. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm.* 2013;444:18–24.
24. Venero CV, Venero JV, Wortham DC, Thompson PD. Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *Am J Cardiol.* 2010;105:664–6.
25. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114:1752–61.
26. Keaney Jr JF, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:434–9. Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J Nutr Biochem.* 2008;19:491–504.
28. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, Desouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14:2127–31.
29. Holvoet P, Lee DH, Steffes M, Gross M, Jacobs Jr DR. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *JAMA.* 2008;299:2287–93.
30. Wierzbicki AS, Clarke RE, Viljoen A, Mikhailidis DP. Triglycerides: a case for treatment? *Curr Opin Cardiol.* 2012;27:398–404.
31. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients: the MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:626–32.
32. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1012–8.
33. Gilani AH, Khan AU, Shah AJ, Connor J, Jabeen Q. Blood pressure lowering effect of olive is mediated through calcium channel blockade. *Int J Food Sci Nutr.* 2005;56:613–20.
34. Doménech M, Roman P, Lapetra J, de la Corte FJ G, Sala-Vila A, de la Torre R. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension.* 2014;64:69–76.
35. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med.* 2013;11:207. doi:10.1186/1741-7015-11-207.
36. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:2556–64.
37. Matikainen N, Taskinen MR. Management of dyslipidemias in the presence of the metabolic syndrome or type 2 diabetes. *Curr Cardiol Rep.* 2012;14:721–31.
38. Yinhuo L, Long J, Zhangrong J, Wei X, Shiwei Y, Qiu Y, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for Dyslipidemia. *PLoS One.* 2014;9:e98611.
39. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:830–9.
40. Lapi F, Gallo E, Bernasconi S, Vietri M, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, et al. Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:572–4.
41. Mueller PS. Symptomatic myopathy due to red yeast rice. *Ann Intern Med.* 2006;145:474–5.
42. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Arch Intern Med.* 2010;170:1722–7.
43. Li YG, Zhang F, Wang ZT, Hu ZB. Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 2004;35:1101–12.
44. Hsin-Ping O, Wang C-CR, Lih-Shiuh L. Thermal degradation kinetics analysis of monacolin K in *Monascus*-fermented products LWT. *Food Sci Technol.* 2009;42:292–6.