

## Cholesterolspiegel op natuurlijke wijze beheersen : RYR + vitamine E + astaxanthine

- **Monacoline K** uit gefermenteerde rode rijst draagt bij tot het behoud van een normale **cholesterolspiegel** bij een dagelijkse inname van minstens 10 mg
- **Hydroxytyrosol** is een polyfenol uit olijfolie dat de bloedlipiden, vooral de **LDL-cholesterol**, helpt **beschermen tegen oxidatieve stress**. Dit gunstige effect kan worden verkregen bij een dagelijkse inname van minstens 5 mg hydroxytyrosol of 22 ml hoogwaardige olijfolie.

### Typische indicaties voor rood gefermenteerde rijst (RYR):

Hypercholesterolemie

Verhoogde LDL-cholesterol

Alternatief voor personen die intolerant zijn aan statines

### Typische indicaties voor hydroxytyrosol, vitamine E en astaxanthine:

Bescherming tegen oxy-cholesterol

Toename HDL-cholesterol dankzij astaxanthine

Potentieel in de preventie van trombose (en microtromboses)

Oxidatieve stress van allerlei aard (bijv. geïnduceerd door een onregelde bloedsuikerspiegel, door intensief sporten)

### Bijwerkingen en maatregelen

Gelijktijdig gebruik van pompoemes, pomelo, tangelo en Sevilla sinaasappel vermijden. Deze citrusvruchten remmen de afbraak van monacolines door de lever, waardoor te hoge bloedwaarden worden verkregen.

### Wetenschappelijke informatie

#### Cholesterolverlagende Red Yeast Rice

Rood gefermenteerde rijst of Red Yeast Rice (RYR) is op zich een **synergetisch, cholesterolverlagend** natuurproduct.

Rijst wordt gefermenteerd door schimmels van het *Monascus*-type die een paarsrood pigment en tot 14 verschillende monacolines aanmaken (waarvan 55-90% monacoline K). **Monacolines remmen** de activiteit van het enzym (**HMG-CoA-reductase**) dat cruciaal is voor de aanmaak van cholesterol in de lever.

Voor een cholesterolverlagend effect is in vergelijking met statines een lagere dosering monacolines nodig. Een RYR-preparaat met 5 mg monacoline K (ca 10 mg totale monacolines) werd even goed bevonden als 20-40 mg lovastatine.<sup>1</sup> Dit komt door een synergie tussen de verschillende bestanddelen: **vezels, onverzadigde vetzuren** (oliezuur, linolzuur), **fytoosterolen** (bètasitosterol, campesterol, stigmasterol, sapogenine) en **monacolines** die samen bijdragen tot het cholesterolverlagende effect.<sup>1-3</sup>

Bij evaluatie van 20 placebogecontroleerde studies bij in totaal 6663 patiënten met hyperlipidemie (meta-analyse uit 2015) werd aangetoond dat RYR, in een dosering equivalent aan 4,8 – 24 mg monacoline K per dag, de **LDL-cholesterol met 39 mg/dl (1,02 mmol/l)** kan **verlagen**.<sup>4</sup> Om de HDL-cholesterol te laten stijgen of het triglyceridengehalte te laten dalen is rood gefermenteerde rijst minder betrouwbaar.<sup>1,5-7</sup>

Kennis over het gehalte aan citrinine in een voedingssupplement op basis van RYR is wenselijk aangezien de stof nefrotoxisch werd bevonden bij proefdieren. Citrinine is een mycotoxine dat door de *Monascus*-schimmel kan worden aangemaakt. Het citrininegehalte in RYR-supplementen mag volgens Europese richtlijnen (EU Nr. 212/2014) maximaal 2 mg per kg bedragen.<sup>8</sup>

Monacoline K kan aanwezig zijn in een lacton- en/of hydroxyzure vorm. De lactonvorm is identiek aan lovastatine (een statine gecommercialiseerd in de VS).<sup>2</sup>

### Waarom de hydroxyzure vorm verkiesbaar is?

De kans dat een natuurlijk RYR-preparaat spierpijn veroorzaakt, is door de synergie – en bijgevolg lagere dosis monacolines – kleiner in vergelijking met statines. Spierpijn door statines is namelijk dosisafhankelijk. Rood gefermenteerde rijst werd reeds succesvol toegepast als alternatief voor statines bij patiënten met spierpijn door statinegebruik.<sup>9-14</sup> Met een RYR-supplement dat hoofdzakelijk de hydroxyzure vorm aanbiedt, beoogt men de kans op spierpijn nog te verminderen. Met de hydroxyzure vorm kan de beschikbare co-enzym Q10 namelijk optimaal gebruikt worden in de cellulaire energie-aanmaak. Dit is niet het geval met de lactonvorm.

### Co-enzym Q10-tekort niet de enige oorzaak van statine-geïnduceerde spierpijn

Aangezien statines via inhibitie van het HMG-CoA-reductase enzym niet alleen de cholesterolsynthese afremmen maar ook de aanmaak van co-enzym Q10<sup>15</sup>, werd een tekort aan co-enzym Q10 naar voor geschoven als mogelijke oorzaak van de spierpijn. Na eerdere positieve interventiestudies met co-enzym Q10-suppletie<sup>16-18</sup>, suggereerde een meta-analyse uit 2015 dat suppletie met co-enzym Q10 geen significante voordelen gaf om statinegeïnduceerde spierpijn te verminderen.<sup>19</sup> Bijgevolg moeten ook andere mechanismen een rol spelen bij het ontstaan van de spierpijn.

### Lactonvorm hindert goede werking van co-enzym Q10

Uit in-vitro-onderzoek op myoblasten van muizen bleek de **lactonvorm** van statines (waaronder die van lovastatine = monacoline K) **toxischer** voor de myoblasten dan de hydroxyzure vorm. Myoblasten zijn voorlopers van **spiercellen**. De lactonvorm bindt zich op een plaats van complex III waar de elektronenoverdracht van co-enzym Q10 naar cytochroom c plaatsvindt. Er is competitie tussen de lactonvorm en ubiquinol voor deze bindingsplaats. Op die manier verhindert de lactonvorm dat co-enzym Q10 (ubiquinol) ten volle kan gebruikt worden in de cellulaire energie-aanmaak. Daarom wordt momenteel een “overmaat van de lactonvorm” naar voor geschoven als mogelijke oorzaak voor de spierpijn.<sup>20</sup>

## LDL-beschermdende hydroxytyrosol

In een placebogecontroleerde studie gaf een combinatieproduct van RYR (equivalent aan 5,88 mg monacoline K/dag) met olijfextract (equivalent aan 9,32 mg hydroxytyrosol/dag) na 8 weken bij patiënten met het metabool syndroom een daling in hun LDL-cholesterolspiegel van 24%, en een 20%-daling in hun geoxideerde LDL-cholesterol. In de placebogroep steeg de LDL-cholesterolspiegel met 1%, en nam de geoxideerde LDL-cholesterol toe met 5%.<sup>21</sup>

Geoxideerde LDL-cholesterol geeft aanleiding tot het ontstaan van atherosclerose.

**Extra vierge olijfolie** met een hoog gehalte aan polyfenolen waaronder **hydroxytyrosol beschermt** tegen de **oxidatie van LDL-cholesterol**<sup>22,23</sup>, en biedt zo een waardevol potentieel in de preventie van atherosclerose. Studies wijzen op een duidelijk voordeel bij dagelijks gebruik vanaf 9.15-14.6 mg totale polyfenolen en 5-10 mg hydroxytyrosol.<sup>24-26</sup>

Hydroxytyrosol is een krachtige antioxidant en milde remmer van de bloedplaatjesaggregatie.<sup>27,28</sup> Deze laatste eigenschap is nuttig in de **preventie van trombose (en microtromboses)**.<sup>28</sup> Hydroxytyrosol induceert onder meer een daling in tromboxaan. Dit werd waargenomen in vivo bij een testgroep diabetes type 1 patiënten die tijdens de eerste dag 25 mg hydroxytyrosol gebruikten, gevolgd door 12,5 mg hydroxytyrosol gedurende de 3 daarop volgende dagen. Hun serum tromboxaan B<sub>2</sub> was met 46% gedaald.<sup>29</sup>

## Antioxidatieve astaxanthine

Astaxanthine is het rozerode pigment dat vooral terug te vinden is in zalm, forel, kreeft en garnalen, maar ook in eencellige microalgen. Het is een krachtige antioxidant en onstekingsremmer.<sup>30</sup> Op cardiovasculair vlak biedt astaxanthinesuppletie een aantal pluspunten. Bij patiënten (n = 61) met milde hypertriglyceridemie (TG tot 200 mg/dl) induceerde suppletie met astaxanthine (6 mg/d) na 12 weken een significante **stijging** van 10% in de **HDL-cholesterol**.<sup>31</sup> Uit een studie bij voetballers (n = 40) kon worden afgeleid dat een 3 maanden durende suppletie met astaxanthine (4 mg/dag) de activiteit van paraoxonase 1 significant deed toenemen. Paraoxonase is het antioxidantenzym aanwezig op HDL-cholesterolpartikels dat de **LDL-cholesteroldeeltjes beschermt tegen oxidatie**.<sup>32</sup>

## Referenties

1. Casciola AT, Godbole N, Brubaker R. Red yeast rice supplements in lowering LDL-C: a meta-analysis. *J Clin Lipid* 2013; 7(3):264-5 (Abstract).
2. Gordon RY, Becker DJ. The role of red yeast rice for the physician. *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13(1):73-80.
3. Yang CW, Mousa SA. The effect of red yeast rice (*Monascus purpureus*) in dyslipidemia and other disorders. *Complement Ther Med* 2012; 20(6):466-74.
4. 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; 240(2):415-23.
5. Cicero AF, Derosa G, Parini A, Maffioli P, D'Addato S, Reggi A, Giovannini M, Borghi C. Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutr Res*. 2013; 33(8):622-8. %
6. Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM, Go VL. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(2):231-6. mgK
7. Lin CC, Li TC, Lai MM. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(5):679-86.

8. (EU) No 212/2014 of 6 March 2014 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of the contaminant citrinin in food supplements based on rice fermented with red yeast *Monascus purpureus*. Official Journal of the European Union 2014.
9. 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(12):830-9, W147-9.
10. Borden WB. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12(1):11-3.
11. Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol* 2010; 105(2):198-204.
12. Ross SM. Red yeast rice: efficacy and tolerability of *Monascus purpureus* yeast, for treatment of hyperlipidemia in patients with statin-associated myalgias. *Holist Nurs Pract* 2012; 26(3):173-5.
13. 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(5):664-6.
14. Magni P, Macchi C, Morlotti B, Sirtori CR, Ruscica M. Risk identification and possible countermeasures for muscle adverse effects during statin therapy. *Eur J Intern Med* 2015; 26(2):82-8.
15. Banach M, Serban C, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, Toth PP, Jones SR, Rizzo M, Glasser SP, Watts GF, Blumenthal RS, Lip GY, Mikhailidis DP, Sahebkar A; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Statin therapy and plasma coenzyme Q10 concentrations--A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Pharmacol Res* 2015; 99:329-36.
16. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007; 99(10):1409-12.
17. Mabuchi H, Nohara A, Kobayashi J, Kawashiri MA, Katsuda S, Inazu A, Koizumi J; Hokuriku Lipid Research Group. Effects of CoQ10 supplementation on plasma lipoprotein lipid, CoQ10 and liver and muscle enzyme levels in hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin: a randomized double-blind study. *Atherosclerosis* 2007; 195(2):e182-9.
18. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, George PM, Scott RS. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol* 2007; 100(9):1400-3.
19. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, Toth PP, Jones SR, Rizzo M, Glasser SP, Lip GY, Dragan S, Mikhailidis DP; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(1):24-34.
20. Schirris TJ, Renkema GH, Ritschel T, Voermans NC, Bilos A, van Engelen BG, Brandt U, Koopman WJ, Beyrath JD, Rodenburg RJ, Willems PH, Smeitink JA, Russel FG. Statin-Induced Myopathy Is Associated with Mitochondrial Complex III Inhibition. *Cell Metab* 2015; 22(3):399-407.
21. Verhoeven V, Van der Auwera A, Van Gaal L, Remmen R, Apers S, Stalpaert M, Wens J, Hermans N. Can red yeast rice and olive extract improve lipid profile and cardiovascular risk in metabolic syndrome?: A double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15:52.
22. Covas MI, de la Torre R, Fitó M. Virgin olive oil: a key food for cardiovascular risk protection. *Br J Nutr* 2015; 113 Suppl 2:S19-28.
23. Rigacci S, Stefani M. Nutraceutical Properties of Olive Oil Polyphenols. An Itinerary from Cultured Cells through Animal Models to Humans. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(6).
24. Covas MI, de la Torre K, Farré-Albaladejo M, Kaikkonen J, Fitó M, López-Sabater C, Pujadas-Bastardes MA, Joglar J, Weinbrenner T, Lamuela-Raventós RM, de la Torre R. Postprandial LDL phenolic content and LDL oxidation are modulated by olive oil phenolic compounds in humans. *Free Radic Biol Med* 2006; 40(4):608-16.
25. Castañer O, Covas MI, Khymenets O, Nyssonen K, Konstantinidou V, Zunft HF, de la Torre R, Muñoz-Aguayo D, Vila J, Fitó M. Protection of LDL from oxidation by olive oil polyphenols is associated with a downregulation of CD40-ligand expression and its downstream products in vivo in humans. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(5):1238-44.
26. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to polyphenols in olive and protection of LDL particles from oxidative damage pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011;9(4):2033 [25 pp.].
27. Vilaplana-Perez C, Aunon D, Garcia-FLorex LA, Gil-Izquierdo AG. Hydroxytyrosol and potential uses in cardiovascular diseases, cancer, and AIDS. *Frontiers in Nutrition* 2014; 1(Article 18):1-11.
28. Correa JA, López-Villodres JA, Asensi R, Espartero JL, Rodríguez-Gutiérrez G, De La Cruz JP. Virgin olive oil polyphenol hydroxytyrosol acetate inhibits in vitro platelet aggregation in human whole blood: comparison with hydroxytyrosol and acetylsalicylic acid. *Br J Nutr* 2009; 101(8):1157-64.

29. Léger CL, Carbonneau MA, Michel F, Mas E, Monnier L, Cristol JP, Descomps B. A thromboxane effect of a hydroxytyrosol-rich olive oil wastewater extract in patients with uncomplicated type I diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(5):727-30.
30. Fassett RG, Coombes JS. Astaxanthin in cardiovascular health and disease. *Molecules* 2012; 17(2):2030-48.
31. Yoshida H, Yanai H, Ito K, Tomono Y, Koikeda T, Tsukahara H, Tada N. Administration of natural astaxanthin increases serum HDL-cholesterol and adiponectin in subjects with mild hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2010; 209(2):520-3.
32. Baralic I, Djordjevic B, Dikic N, Kotur-Stevuljevic J, Spasic S, Jelic-Ivanovic Z, Radivojevic N, Andjelkovic M, Pejic S. Effect of astaxanthin supplementation on paraoxonase 1 activities and oxidative stress status in young soccer players. *Phytother R*