

TRABAJO DE FIN DE GRADO



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
Facultad de Medicina

EFECTO DE LA LEVADURA DE ARROZ ROJO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN EL ADULTO

Autor/a: Carmen Moro García
Fecha: Junio 2020
Tutor/a: Isabel Julia San José Crespo
Grado en Nutrición Humana y Dietética

RESUMEN

Se estima que para 2025, la mitad de la población global sufrirá alguna enfermedad crónico-degenerativa, entre ellas, nos encontramos las que cursan principalmente con una alteración del metabolismo de las grasas o dislipemias. Entre las complicaciones más importantes debidas a estas dislipemias, se hallan la aterosclerosis y la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Estas enfermedades se deben principalmente al aumento de los niveles séricos de colesterol LDL y de los triglicéridos. De entre ellas, destaca la hipercolesterolemia, el tratamiento de esta enfermedad se centra principalmente en el uso de medidas higiénico-dietéticas y el tratamiento farmacológico, concretamente las estatinas, aunque, actualmente se están utilizando abordajes terapéuticos naturales como los nutraceuticos. En esta revisión se analiza la levadura de arroz rojo como alternativa a las estatinas. La levadura de arroz rojo se produce por la fermentación del moho *Monascus purpureus*, cuyo efecto hipolipemiente se debe a la molécula de Monacolina K, la cual es idéntica a la lovastatina, realizando su efecto inhibitorio sobre la β -hidroxi β -metilglutaril-CoA reductasa. Se abordará el beneficio de la levadura de arroz rojo sobre la hipercolesterolemia, destacando la importancia de la regulación de esta levadura a la hora de su comercialización y distribución, y haciendo a su vez especial hincapié en la necesidad de la participación del Dietista-Nutricionista en el tratamiento de esta enfermedad mediante un abordaje multidisciplinar.

Palabras clave: Hipercolesterolemia, estatinas, nutraceutico, levadura de arroz rojo, monacolina K, lovastatina, dieta, tratamiento.

ABSTRACT.

It is estimated that by 2025, half of the global population will suffer from some chronic-degenerative disease, among them; we find those that are mainly caused by an alteration of fat metabolism or dyslipidemia. Among the most important complications due to these dyslipidemias are atherosclerosis and non-alcoholic fatty liver disease. These diseases are mainly due to increased serum levels of LDL cholesterol and triglycerides. Among them, hypercholesterolemia stands out, the treatment of this disease is mainly focused on the use of hygienic-dietary measures and pharmacological treatment, specifically statins, although natural therapeutic approaches such as nutraceuticals are currently being used. In this review red yeast rice is discussed as an alternative to statins. Red rice yeast is produced by the fermentation of *Monascus purpureus* mold, whose lipid-lowering effect is due to the Monacolin K molecule, which is identical to lovastatin, performing its inhibitory effect on β -hydroxy β -methylglutaryl-CoA reductase. The benefit of red rice yeast on hypercholesterolemia will be addressed, highlighting the importance of the regulation of this yeast when it comes to its commercialization and distribution, and making special emphasis on the need for the participation of the Dietitian-Nutritionist in the treatment of this disease using a multidisciplinary approach.

Key words: Hypercholesterolemia, statins, nutraceutical, red rice yeast, monacolin K, lovastatin, diet, treatment

ÍNDICE

Justificación.....	4
Introducción	5
<i>Modificaciones anatómicas y fisiológicas asociadas a la hipercolesterolemia secundaria.</i>	<i>6</i>
<i>Detección de la enfermedad.</i>	<i>13</i>
<i>Tratamiento de la enfermedad.</i>	<i>14</i>
Objetivos del trabajo.	15
<i>Objetivo principal</i>	<i>15</i>
<i>Objetivos secundarios</i>	<i>15</i>
Materiales y métodos	16
Resultados.	18
<i>Utilización de la levadura de arroz rojo como nutracéutico.</i>	<i>18</i>
<i>Comparativa de los productos</i>	<i>20</i>
<i>Supuesto práctico.</i>	<i>27</i>
Discusión.....	31
Conclusiones.	33
Bibliografía	34
ANEXOS.....	39

ÍNDICE DE FIGURAS

- Fig.1 Síntesis del colesterol.....	7
- Fig 2. Trasporte lipídico y proceso aterosclerótico.....	11
- Fig.3 Imagen comparativa de las estructuras moleculares de la Monacolina K y la Lovastatina@.....	18
- Fig 4. Comparativa presentación de productos de levadura de arroz rojo.....	20
- Fig 5. Número 1 clasificación mejores productos según valoración de clientes de levadura de arroz rojo.....	22
- Fig6. Número 2 clasificación mejores productos según valoración de clientes de levadura de arroz rojo.....	23
- Fig7. Número 3 clasificación mejores productos según valoración de clientes de levadura de arroz rojo.....	24
- Fig8. Número 4 clasificación mejores productos según valoración de clientes de levadura de arroz rojo.....	25
- Fig9. Número 5 clasificación mejores productos según valoración de clientes de levadura de arroz rojo.....	25

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Valores bioquímicos de referencia en suero/plasma de HDL.....	13
- Tabla 2. Valores bioquímicos de referencia en suero/plasma de LDL.....	14
- Tabla 3. Valores bioquímicos de referencia en suero/plasma de colesterol total.....	14
- Tabla 4. Valores bioquímicos de referencia en suero/plasma de colesterol total.....	14
- Tabla 5. Frecuencias de consumo y tamaño de raciones recomendadas para la población adulta española (Modificado de SENC, 2004).....	29
- Tabla 6. Menú semanal caso práctico.....	30

Justificación.

Este trabajo, pretendió seguir la misma línea de TFG realizada en cursos anteriores, donde se realiza el estudio anatómico de una parte del sistema digestivo (en este caso del hígado) a través de un análisis teórico y posterior disección. El estudio teórico y la disección constituyen la base sobre la que se sustenta la posterior revisión bibliográfica centrada en un problema o patología (en este caso la hipercolesterolemia) que afecta a la parte del sistema digestivo elegida, haciendo especial hincapié en la relación con el estado de nutrición del paciente. Así mismo se analiza y propone si fuera el caso, las pautas dietéticas que pudieran mejorar la situación del paciente.

Somos todos conscientes del impacto que la pandemia (Covid 19) ha tenido sobre toda nuestra vida y por supuesto sobre la docencia y disidencia que se han visto interrumpidas y modificadas como nunca, necesitando de una gran capacidad de adaptación tanto de profesores como de alumnos a esta nueva situación no presencial, por lo que no ha sido posible realizar la disección y nos hemos centrado en la revisión bibliográfica.

Se estima que para el año 2025, la mitad de la población global sufrirá alguna de enfermedades que cursan con alteración del metabolismo de las grasas o dislipemias sin olvidar que el sobrepeso y la obesidad serán el primer paso para el síndrome metabólico.

No es de extrañar que dada la prevalencia de la hipercolesterolemia en la población general y de sus repercusiones graves sobre la salud, hayan despertado interés y expectativas en el tratamiento de estas enfermedades los llamados nutraceuticos, alimentos como la levadura del arroz rojo con propiedades parecidas a las estatinas utilizadas para disminuir los niveles de colesterol. Todo lo anterior nos hace pensar en la relevancia del tema, que entendemos, merece ser el objeto de estudio en este trabajo.

Introducción.

Hoy en día tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como los indicadores básicos de Salud de América, determinan un notorio aumento de las enfermedades crónico-degenerativas, también conocidas como enfermedades no transmisibles tanto en la población nacional como internacional.¹

En 2015 17,7 millones de personas murieron por enfermedades cardiovasculares, destacando que más del 82% de estas muertes se producen en países de ingresos bajos y medios. Por todo esto, en 2013 se realizó el “Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020”

Se ha estimado que para el año 2025, la mitad de la población global sufrirá alguna de estas enfermedades, entre ellas el sobrepeso y la obesidad, que serán el primer paso para el síndrome metabólico y todas las complicaciones que acarrearán dichas enfermedades.²

Por otro lado, la OMS indica que gran parte de la población afectada con hipercolesterolemia no está recibiendo un tratamiento adecuado para ello, esto se observó en un estudio realizado por el Dr. Gregory A. Roth entre otros, donde tras analizar una muestra de 147 millones de personas se obtuvieron resultados que reflejaban que muchos países como *Alemania, Escocia, Estados Unidos de América, Inglaterra, Japón, Jordania, México o Tailandia* desconocen el tratamiento para esta enfermedad a pesar de ser de bajo costo y de fácil acceso. Por ejemplo, algunos datos que llamaban la atención fueron que “en países como Japón, donde se ha visto que el 53% de los adultos afectados están diagnosticados, pero no tratados y en Tailandia donde el 78% de los afectados ni si quiera han sido diagnosticados”. Estos datos son un claro reflejo de la necesidad de globalizar este tipo de tratamiento.³

En relación con esto, cobra especial relevancia el término *dislipemia*, que es la elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol o de triglicéridos, o bien la disminución de lipoproteínas de alta densidad, lo que contribuye al desarrollo de la aterosclerosis. Las dislipemias más importantes son: la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia, en las que aumentan los niveles séricos de triglicéridos y colesterol respectivamente.⁴

Estas alteraciones se encuentran estrechamente relacionadas con las enfermedades cardiovasculares (ECV), siendo la más importante la aterosclerosis, que consiste en un proceso degenerativo de los vasos sanguíneos que se asocia a un depósito de

lipoproteínas y células inflamatorias en la pared arterial, que formarán estrías grasas que progresarán a la formación de placas complejas. Estas últimas se pueden romper, pudiendo liberar trombos a la luz del vaso y apareciendo la sintomatología clínica de las Enfermedades Cardiovasculares (ECV).⁵

Se diferencian varios tipos de hipercolesterolemia:

- Hipercolesterolemia primaria o familiar: No existe una causa concreta que induzca la elevación del colesterol, únicamente los hábitos de vida y la genética. Puede ser monogénica (un solo gen implicado en el desarrollo) o poligénica (varios genes implicados en su desarrollo).
- Hipercolesterolemia secundaria: Intervienen tanto alteraciones genéticas como condicionantes ambientales y hábitos de vida.⁶ Estas se pueden asociar a enfermedades hepáticas (hepatitis y cirrosis); endocrinas (diabetes, hipotiroidismo, y anorexia nerviosa) y renales (síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica).

El descubrimiento de los inhibidores de la β -hidroxi β -metilglutaril-CoA reductasa (también llamada HMG-CoA reductasa), que poseen el efecto de reducir el colesterol LDL, ha supuesto una verdadera revolución tanto para la prevención como para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Las estatinas son los fármacos inhibidores usados más frecuentemente en el tratamiento de estas enfermedades.

Se sabe de la existencia de alimentos que tienen el mismo mecanismo de acción que estos fármacos, siendo considerados como “nutracéuticos”. De los más conocidos es la levadura de arroz rojo (RYR) que se obtiene fermentando el arroz blanco con la levadura *Monascus purpureus* (fungi) lo que da lugar a un arroz de color rojo. El contenido de monacolina K, un metabolito secundario fúngico con estructura similar a las estatinas (Lovastatina Altoprev®), es lo que le da la capacidad de actuación como nutracéutico, lo cual se tratará con detalle más adelante.^{7,8}

Modificaciones anatómicas y fisiológicas asociadas a la hipercolesterolemia secundaria.

Como se ha mencionado anteriormente, la hipercolesterolemia es un aumento de los niveles séricos del colesterol, esta sustancia es una molécula esencial para la vida, pues es un constituyente fundamental de las membranas de las células eucariotas animales, regulando la fluidez de la membrana celular (según Modelo del Mosaico Fluido 1972), y además, es precursor de diversas hormonas del organismo, vitamina D y ácidos

biliares. Se trata de un lípido esteroideo, por lo tanto, será insoluble en agua y deberá ser transportado en la sangre mediante unas lipoproteínas.

La síntesis del colesterol se realiza mayoritariamente en el hígado, concretamente en el citoplasma de sus células. El mantenimiento de los niveles adecuados de colesterol se lleva a cabo mediante reacciones que implican la interacción entre: los tejidos periféricos, el hígado y el intestino. El hígado representa el papel central en la regulación del metabolismo del colesterol y de las cifras séricas del colesterol LDL. Cuando el organismo se encuentra en homeostasis, la cantidad de colesterol excretada diariamente en las heces (procedentes de la dieta, la bilis y la descamación epitelial intestinal) es igual a la suma del sintetizado por los tejidos (unos 800 mg) y del aportado por las comidas (unos 300 mg).

Para la síntesis del colesterol, es necesario un intermediario, el isopreno. Esta molécula es la primera que se sintetiza y se irá uniendo a otras moléculas hasta formar el colesterol. Este proceso se realiza en diferentes etapas:

- Formación del mevalonato o ácido mevalónico.
- Formación del isopreno activo.
- Formación del escualeno.
- Ciclación y formación del colesterol.

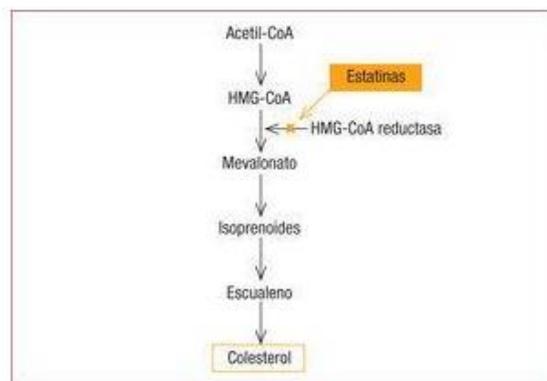


Fig.1 Síntesis del colesterol.⁹

De estas etapas, la más importante es la primera, pues es la fase limitante en la síntesis del colesterol y es aquí donde actuarán los fármacos que disminuyen su síntesis, bloqueando la actividad de la enzima Hidroxi-metil-glutaril-CoA reductasa, como es el caso de las estatinas.

Cuando disminuye la entrada de colesterol intestinal por inhibición de su absorción, aumenta el enzima (HMG-CoA reductasa) mientras que, en el caso de que exista una captación elevada de colesterol se inhibe a la HMG-CoA reductasa, inhibiendo su síntesis hepática.¹⁰

El transporte por el organismo de esta sustancia se realiza con la ayuda de las lipoproteínas. Tal y como se describe en el Libro Feduchi E. (2015). *Bioquímica. Conceptos Esenciales* (Ed. Panamericana) ¹¹ estas lipoproteínas “son agregados supramoleculares con forma esférica, cuya capa externa está formada por fosfolípidos y colesterol orientando sus polos hidrofílicos al exterior, y los hidrófobos hacia el interior”. Por otro lado, estas sustancias contienen además apolipoproteínas, que son unas proteínas con función señalizadora o de reconocimiento. Entre estas moléculas, destacan las siguientes:

-Quilomicrones: De gran tamaño, compuestos por lípidos de la dieta en su interior, mayoritariamente triacilgliceroles y colesterol. En su corteza encontramos diversas apolipoproteínas, entre ellas la B-48, AI, AII, E y C.

-Colesterol LDL (Low Density Lipoprotein-Lipoproteínas de baja densidad-): Son moléculas más pequeñas que transportan mayoritariamente ésteres de colesterol hacia los tejidos extrahepáticos. En su composición encontramos la apolipoproteína B-100. Este tipo de colesterol es el más perjudicial, pues tiende a depositarse en los vasos sanguíneos formando las placas de aterosclerosis.

-Colesterol HDL (High Density Lipoprotein -Lipoproteína de alta densidad-): Pequeña, carece de apolipoproteína B-100 y transporta un 90% de colesterol. Este tipo de colesterol es el que vuelve al hígado, es decir, el exceso que se ha recogido de los tejidos extrahepáticos. Las apolipoproteínas de su composición son a AI, AII, E y C. Es el colesterol clasificado como “bueno”, proporciona una protección hacia enfermedades cardiovasculares

-Colesterol VLDL (Very Low Density Lipoprotein -Proteínas de muy baja densidad-): Contiene muchos triacilgliceroles y ésteres de colesterol. Son de origen endógeno, producidos en el hígado. En su corteza contiene la apolipoproteína B-100, E y C.

Como refleja la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), cuando hablamos de colesterol alto o hipercolesterolemia, casi siempre se debe a un aumento del colesterol LDL, aunque el colesterol total será la suma de los tres anteriores. ^{11,12}

$$\text{Colesterol total} = \text{colesterol LDL} + \text{colesterol HDL} + \text{colesterol VLDL}$$

Cuando se ingieren los alimentos, es necesario que estos pasen a ser útiles para el organismo, lo que ocurre mediante la digestión. La digestión se realiza a lo largo del aparato digestivo y va desde la boca hasta el ano, pasando por varias estructuras anejas, responsables de la masticación, la deglución y la secreción de jugos digestivos.¹³

Centrando la atención en los lípidos de la dieta, se observa que la mayoría son triglicéridos y colesterol, que serán digeridos en el tracto gastrointestinal gracias a las sales biliares y enzimas como las lipasas que, tras su degradación, serán absorbidos por la mucosa del intestino delgado. Son absorbidos en forma de quilomicrones en el duodeno por los vasos linfáticos que confluyen en el conducto torácico, el cual posteriormente vierte su contenido en el sistema venoso.

Los quilomicrones serán reconocidos por la lipoproteína lipasa que hará que se eliminen algunos de los triglicéridos y deja un pequeño remanente de quilomicrones que internalizan el resto de los lípidos de la dieta en el hígado. De estos triglicéridos, los ácidos grasos y glicerol pasarán al tejido adiposo, muscular y mamario. Los quilomicrones remanentes, volverán al hígado. En el hígado se sintetizan las VLDL mediante los quilomicrones remanentes, lípidos y colesterol; estas VLDL liberarán en los capilares ácidos grasos que serán utilizados por diferentes tejidos. Una vez liberadas estas sustancias, las VLDL donarán sus apolipoproteínas a las HDL enriqueciéndose estas de colesterol. Tras donar estas apolipoproteínas, las VLDL cambian su conformación a IDL y a continuación LDL, haciendo que se internalicen o bien, que regresen al hígado si están en exceso. En cuanto a las HDL, tras enriquecerse de colesterol de los tejidos extrahepáticos gracias a la donación de las VLDL volverán al hígado y en él, se utilizarán para la formación de ácidos biliares o bien se catabolizarán a través de las heces.^{4,13}

Existe una estrecha correlación entre los niveles altos de colesterol, la aterosclerosis y la disfunción endotelial. Las cifras de colesterol total sérico, C-LDL y C-VLDL elevado, unido a las bajas concentraciones de C-HDL se correlacionan con un aumento de las lesiones ateroscleróticas. Anatómicamente, las primeras lesiones de la aterosclerosis se reflejan con una estría grasa, las cuales se manifiestan generalmente en la aorta y en las arterias coronarias durante las primeras décadas de vida, estas estrías son una acumulación de grasa en forma de C-LDL en la íntima vascular debido a una disfunción endotelial.

En condiciones fisiológicas, las lipoproteínas que penetran en el espacio subendotelial regresarán al hígado por medio de las HDL, pero cuando se produce la disfunción endotelial hace que aumente la permeabilidad de los vasos, provocando un aumento de la entrada de las LDL en la pared vascular, que excede la velocidad y la eficacia de las HDL a la hora de regresar al torrente sanguíneo para ir al hígado. Por esto, el periodo en el que permanecen las lipoproteínas dentro del espacio subendotelial será mayor, provocando una oxidación leve debido a las células endoteliales. Esto hace que las moléculas LDL junto al estrés oxidante presente en el ambiente, la angiotensina II y la reducción de la presión del flujo en las zonas con propensión a la aterosclerosis, son capaces de activar el Factor Nuclear Kappa- β (NF- $\kappa\beta$), este factor hace que aumente la expresión de moléculas de captación de monocitos, entre ellas (VCAM-1, ICAM-1, MCP-I, IL-8...).

Una vez en el espacio endotelial, los monocitos pasan a ser macrófagos que oxidarán a las moléculas LDL. Este proceso es favorecido por la angiotensina II. Los macrófagos captarán estas LDL oxidadas, haciendo que estos macrófagos se activen. Estos macrófagos activados, estimulan la expresión celular de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) y la síntesis de angiotensina II, conllevando a un ciclo de retroalimentación positiva. Mientras tanto, los macrófagos seguirán captando lípidos hasta saturarse y degenerarse formando así las células espumosas que finalmente morirán y liberarán los lípidos contenidos en ellas junto con productos tóxicos que provocarán una lesión en el endotelio, llegando a destruirse completamente en algunas zonas.

Los macrófagos y algunas plaquetas activadas segregan factores de crecimiento que estimulan la proliferación y la migración de las células musculares lisas de la túnica media. Estas células cubrirán el núcleo ateromatoso y producirán proteínas como colágeno, elastina y proteoglicanos que formarán la cubierta fibrosa. Una vez formadas estas placas ateroscleróticas pueden ir creciendo lentamente, o por el contrario, complicarse de forma repentina.¹⁴ (Ver figura 2)

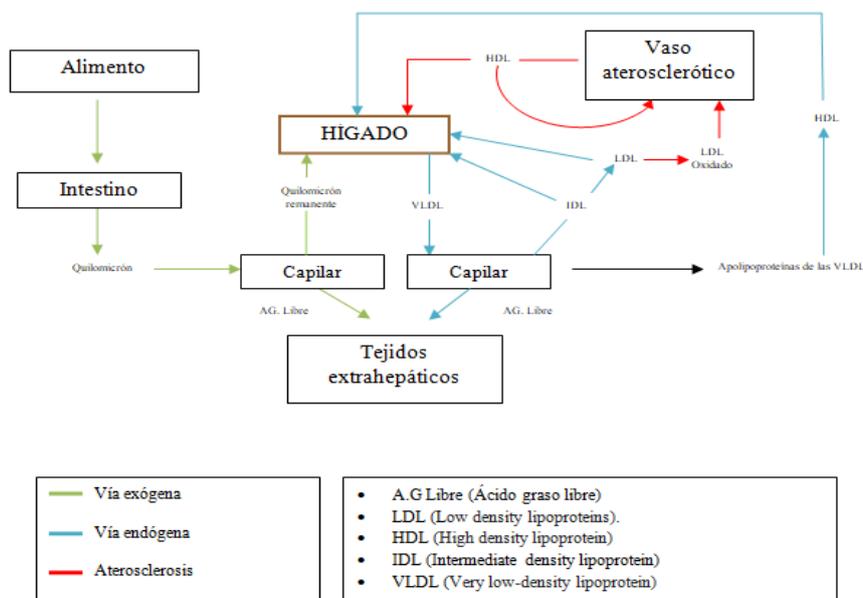


Fig2. Transporte lipídico y proceso aterosclerótico.

Además de los vasos sanguíneos, se ve alterado el hígado. El hígado es el órgano más voluminoso del abdomen, de color pardo rojizo, que ocupa la mayor parte del hipocondrio derecho y el epigastrio, invadiendo de forma leve el hipocondrio izquierdo. Desempeña múltiples funciones que implican a todo el organismo, entre ellas la secreción de bilis que es esencial en el metabolismo de las proteínas, de las grasas y de los hidratos de carbono. Además, el hígado, es un reservorio de sangre, y participa en la defensa frente a agentes tóxicos y microbianos.

Las modificaciones en este órgano se asocian a: diabetes Mellitus, obesidad, hipertensión e hiperlipemia, lo que sugiere una estrecha relación con la dieta y la inactividad física, en definitiva, con un estilo de vida poco saludable.

Es conocida la asociación de las hiperlipemias con dietas altas en calorías, rica en ácidos grasos saturados, colesterol, grasas trans y carbohidratos refinados. Este tipo de nutrición hace que aumente el contenido de colesterol y triglicéridos en el organismo, llevando todo ello a la aparición del hígado graso no alcohólico. La enfermedad del hígado graso no alcohólico es un problema emergente de salud pública en todo el mundo.^{15,16, 17}

La enfermedad del hígado graso no alcohólico, también llamada (NAFLD) abarca un amplio espectro de patología hepática que llevarán a distintos pronósticos clínicos. En el caso clínico más benigno, se produce por la acumulación de triglicéridos en el interior de los hepatocitos (esteatosis hepática). Por el contrario, el caso clínico con peor

pronóstico sería la cirrosis y el cáncer hepático primario. Estos últimos casos tienen un riesgo muy bajo de aparición en personas con esteatosis hepática crónica, pero éste aumenta cuando se complica con la muerte y la inflamación de hepatocitos.

Esta enfermedad se origina cuando los mecanismos de los hepatocitos para la síntesis de triglicéridos saturan los mecanismos de degradación metabólica y exportación de las lipoproteínas, lo que conduce a la acumulación de grasa en el interior de los hepatocitos. También la obesidad, la disminución de la barrera intestinal y la resistencia a la insulina promueven la esteatosis hepática.

En sí, los triglicéridos no son tóxicos para la célula hepática, pero sus precursores como por ejemplo los ácidos grasos y los diacilgliceroles sumados a los subproductos metabólicos se convierten en lipotóxicos para los hepatocitos.

Esta lipotoxicidad origina citocinas inflamatorias, mediadores hormonales, etc., que alteran la regulación de los sistemas que mantienen a los hepatocitos en condiciones normales, provocando así su citólisis.

El problema viene a raíz de la muerte de estos hepatocitos pues cuando esto sucede, liberan varios factores que activan las respuestas de cicatrización dirigidas a reponer los hepatocitos perdidos. Por ello, la gravedad y duración de la lesión hepática lipotóxica determinan la intensidad y duración de la reparación, las características histológicas y los resultados del hígado graso no alcohólico serán variables.

Como se ha mencionado al inicio, en casos extremos llegaría a una cirrosis o a cáncer hepático primario. La cirrosis será producida por la acumulación progresiva de las células de cicatrización de las lesiones, la matriz fibrosa y la vascularización anormal, mientras que, por otro lado, el cáncer se desarrollará cuando las células hepáticas que sufre una transformación que escapan a los mecanismos que controlan el crecimiento regenerativo normal.

Debido a esto, las estrategias actuales se centran principalmente en evitar llegar a tales puntos, previniendo o reduciendo la lesión hepática lipotóxica.¹⁸

Detección de la enfermedad.

Como se mencionó al inicio, la mortalidad y las complicaciones por las enfermedades cardiovasculares es bastante elevada y se caracteriza por diversos factores de riesgo, tanto modificables (corregir el trastorno lipídico) como no modificables (edad avanzada, sexo, problemas cardiovasculares, historia familiar, etc). Por ello, es importante conocerlos a la hora de la detección de la enfermedad y de su tratamiento.

En cuanto al manejo de los pacientes con dislipemias, es muy importante realizar una historia clínica donde se incluya los antecedentes personales y familiares de dislipemia, casos de diabetes, diabetes gestacional, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, ovario poliquístico, controlar el peso, la talla, el IMC, etc. Además de realizar esta anamnesis completa, se deben tener en cuenta aspectos físicos que pueden aparecer, como pueden ser los xantomas, xantelasmas, arco senil, hepatomegalia, etc. aunque estos no se den de manera muy frecuente.

Por último, es necesario realizar una analítica tras 12h de ayuno, donde se evalúen los niveles del perfil lipídico (colesterol total, HDL, triglicéridos, LDL).¹⁹

Para la extracción de la muestra, se obtiene sangre venosa por punción que será insertada en un tubo de suero. Este procedimiento suele durar menos de cinco minutos y es indoloro, aunque tal vez se puede sentir una pequeña molestia leve en la entrada o salida de la aguja.²⁰

Una vez extraída la muestra y llevada a laboratorio, se usarán diversas técnicas para la obtención de los valores en función de la molécula:

- **Medición de HDL:** Se realiza mediante un test enzimático homogéneo, con ello se determina de forma directa el colesterol HDL en suero y en plasma.

Bajo (Factor de riesgo positivo para enfermedad cardiovascular)	< 40 mg/dL
Normal	40-60 mg/dL
Deseable (Factor de riesgo negativo para enfermedad cardiovascular)	>60 mg/dL

Tabla 1. Valores bioquímicos de referencia en suero/plasma de HDL

- Medición de LDL: Se realiza mediante un test enzimático homogéneo donde se determina de manera directa el colesterol LDL empleando la solubilización micelar selectiva del colesterol LDL.

Con patología cardiovascular	<100mg/dL
Sin patología cardiovascular	<160 mg/dL

Tabla 2. Valores bioquímicos de referencia en suero/plasma de LDL

- Medición del colesterol total: Se realiza mediante espectrofotometría a punto final con lectura bicromática.

Recomendable	<200 mg/dL
Limite alto	200-239 mg/dL
Alto	≥ 240mg/ dL

Tabla 3. Valores bioquímicos de referencia en suero/plasma de colesterol total

- Medición de triglicéridos: Se realiza mediante espectrofotometría a punto final con lectura bicromática.²¹

Normal	<150 mg/dL
Limite alto	150-199 mg/dL
Alto	200-499 mg/dL
Muy alto	≥500 mg/dL

Tabla 4. Valores bioquímicos de referencia en suero/plasma de colesterol total

Tratamiento de la enfermedad.

Para tratar esta enfermedad se hace mediante un doble abordaje que se lleva a cabo de forma simultánea. Esto se realiza mediante medidas higiénico-dietéticas junto con un tratamiento farmacológico.

En una primera instancia, se procede a la disminución de los niveles de colesterol LDL mediante el uso de medidas higiénico-dietéticas, es decir, realizando cambios en el estilo de vida. Estas recomendaciones se basan en el control de peso corporal consumiendo una dieta equilibrada y aumentando la actividad física, además de evitar hábitos tóxicos como puede ser el consumo de alcohol y tabaco.

En esta dieta equilibrada, se evitarán alimentos ricos en grasas saturadas o grasas trans, y será rica en cereales, frutas, verduras, pescado, carne y aceite de oliva, teniendo como bebida preferente el agua y no las bebidas azucaradas y el alcohol.

Si las medidas higiénicas no son suficientes para disminuir los niveles de colesterol, se empezará con el tratamiento farmacológico.

Los principales fármacos utilizados son las estatinas, la acetimiba y los fibratos. Estos fármacos actúan inhibiendo la síntesis de colesterol, disminuyendo su absorción intestinal, y también ajustan los niveles de triglicéridos atenuando su secreción y aumentando su degradación.

De estos fármacos, los más efectivos son las estatinas, pues actúan inhibiendo la enzima principal para su síntesis, la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa). Al disminuir la síntesis de este, aumentará la captación de colesterol LDL, haciendo que disminuyan los niveles séricos.²²

Además de los fármacos, se están utilizando nutraceuticos para el tratamiento de este tipo de enfermedades. Los nutraceuticos se definen como “un alimento o parte de alimento que proporciona beneficios médicos o de salud, incluida la prevención y el tratamiento de enfermedades” Acuñado por Stephen L. De Felice en 1989. Pueden presentarse en diversos formatos como por ejemplo en forma de ingrediente, píldora, tableta, cápsulas o líquidos.

Actualmente, la posibilidad de implementar un tratamiento nutraceutico en vez de farmacológico para la hipercolesterolemia está tomando cada vez más relevancia y se considera una acción preventiva importante cuando la hipercolesterolemia es leve o moderada y que curse sin daño orgánico. Entre estos nutraceuticos empleados y cada vez más estudiados encontramos la berberina, los esteroides y estanoles vegetales, fibras dietéticas, β -glucanos, polifenoles en té verde y uvas, flavonoides, y la levadura de arroz rojo.²³

Objetivos del trabajo.

Objetivo principal:

Conocer la repercusión de la hipercolesterolemia en la salud del ser humano y cómo las pautas dietéticas pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Objetivos secundarios:

1. Obtener una visión integral de la anatomía y la fisiología del hígado en condiciones normales y las repercusiones de la hipercolesterolemia sobre ellas.

2. Realizar un análisis, mediante revisión bibliográfica, de la situación actual del problema de la hipercolesterolemia y sus diferentes tratamientos, haciendo hincapié en el uso de los nutraceuticos centrándonos en la levadura de arroz rojo.
3. Realizar un estudio comparativo de los diferentes formatos y productos de la levadura de arroz rojo en el mercado.
4. Establecer los posibles beneficios de un plan dietético en la enfermedad.
5. Adquirir competencias transversales mediante el manejo de bases de datos para la realización estudio de revisión bibliográfica.
6. Reflexionar sobre el papel que debe jugar el dietista - nutricionista en el tratamiento para lograr una mejora del estado nutricional de los pacientes con hipercolesterolemia.

Materiales y métodos.

1º) Para la documentación de carácter informativo se ha recurrido a la búsqueda de los artículos más actuales, desde 2015 hasta 2020, sobre la levadura de arroz rojo en las bases de datos como Pubmed, Medline, American Journal, Scielo, etc. Dentro de estas bases de datos, se usaron combinaciones de términos clave, que incluyeron “monacolina K”, “levadura de arroz rojo”, “RYR”, “efectos secundarios”, “dieta” y “estatinas”. Además, no hubo criterio de exclusión en cuanto al idioma. Estos artículos son:

1. Cicero A, Fogacci F, Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia.
2. Nguyen T, Karl M, Santini A. Red Yeast Rice.
3. Gerards, M., Terlou, R., Yu, H., Koks, C. and Gerdes, V., 2015. American Journal. Traditional Chinese Lipid-Lowering Agent Red Yeast Rice Results In Significant LDL Reduction But Safety Is Uncertain E A Systematic Review And Meta-Analysis.
4. Patel S. Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons.
5. Poli A, Barbagallo C, Cicero A, Corsini A, Manzato E, Trimarco B et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper.
6. REGLAMENTO (UE) No 432/2012 DE LA COMISIÓN de 16 de mayo de 2012.

7. Farkouh A, Baumgärtel C. Mini-review: medication safety of red yeast rice products.
8. Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and Management of Statin Intolerance.
9. Zhen Z, Xiong X, Liu Y, Zhang J, Wang S, Li L et al. NaCl Inhibits Citrinin and Stimulates Monascus Pigments and Monacolin K Production.
10. Orozco S, Kilikian B. Effect of pH on citrinin and red pigments production by *Monascus purpureus* CCT3802.
11. Kang B, Zhang X, Wu Z, Wang Z, Park S. Production of Citrinin-Free *Monascus* Pigments by Submerged Culture at Low pH.
12. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, Di Giacomo E, Tomasi M, Manunta R et al. Effect of Monacolin K and COQ10 supplementation in hypertensive and hypercholesterolemic subjects with metabolic syndrome.
13. Banach M, Bruckert E, Descamps O, Ellegård L, Ezhov M, Föger B et al. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion.
14. Bailey D, Dresser G, O. Arnold J. Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences.
15. Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipič M et al. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. EFSA.

2º) Para la búsqueda de la información asociada a productos concretos y su posición en el mercado, se han consultado plataformas virtuales líderes en venta como Amazon, páginas web de farmacias, herbolarios, etc. En estas plataformas, se utilizaban filtros como “mejor valorado por los clientes”. También se ha realizado un estudio de campo para registrar la presencia de estos productos en los diferentes supermercados: Mercadona, Aldi y Lidl.

3º) Para el estudio del Papel del dietista-nutricionista en el manejo de la hipercolesterolemia se propone un supuesto caso práctico con un abordaje multidisciplinar para un paciente con el siguiente cuadro clínico:

Varón de 45 años acude a consulta de nutrición derivado por su especialista endocrino por diagnóstico bioquímico de pre-hipercolesterolemia. Se sugiere terapia nutricional de manera conjunta con la levadura de arroz rojo como alternativa a las estatinas,

para disminuir los niveles séricos de colesterol total (230mg/dL) y colesterol LDL (140 mg/dL). Se pauta toma de 1 cápsula diaria por la noche antes de cenar.

Resultados.

Utilización de la levadura de arroz rojo como nutraceutico.

En el artículo realizado por Cicero, A. et al. Se describe la levadura de arroz rojo (también llamado RYR) como un nutraceutico que se obtiene fermentando levadura (*Monascuspurpureus*, *M. pilosus*, *M. floridanus*, *M. ruber* y, más recientemente, *Pleurotusostreatus*) en arroz rojo (*Oryza sativa*).

Su composición nutricional es de un 25% a 73% de azúcares en forma de almidón generalmente, de un 14% a 31% de proteínas, de un 2% a 7% de agua y de 1% a 5% de ácidos grasos, esteroides, isoflavonas y pigmentos.

Las propiedades hipolipemiantes de este nutraceutico radican en la fermentación de la levadura y el arroz, pues produce un complejo de sustancias llamadas monacolinas que son las que aportan esta cualidad. Además, la concentración de estas sustancias en los nutraceuticos son variables, pues no está regulado.

El tipo de monacolina depende de la cepa de levadura que se haya utilizado para la fermentación. Destaca la monacolina K pues es estructuralmente idéntica a la Lovastatina® (fármaco reductor del colesterol).²⁴



Fig.3Imagen comparativa de las estructuras moleculares de la Monacolina K y la Lovastatina®. (ANEXO 1 y 2).

El artículo realizado por Nguyen, T. et al, pone de manifiesto que es en el este asiático (China, Japón y Corea) donde se introduce el uso de dicho nutraceutico como suplemento alimenticio a base de hierbas que se utilizan en la cocina principalmente como: saborizante, colorante y conservante, aunque también reporta su uso en la medicina tradicional de China durante muchos años.

Además, esta revisión, indica que el mecanismo de acción hipolipemiante se centra principalmente en la inhibición de la HMG-CoA reductasa al igual que las estatinas.²⁵

Diversos metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorios demuestran la eficacia hipolipemiante de la RYR. Entre ellos, se encuentra el metaanálisis realizado por Gerards, M.C. et al, quienes revisaron 20 estudios que cuentan con un grupo tratado con monacolina K a diferentes concentraciones y un grupo control con placebo. En ellos, estudiaban los efectos de la RYR a diferentes dosis, entre 1,200mg y 4,800mg/día los cuales contenían de 4,8 mg a 24mg de monacolina K. De entre estos resultados, encontraron que la levadura de arroz rojo disminuye los niveles de colesterol LDL entre 2 a 24 meses de tratamiento. Este resultado fue similar al obtenido tras el tratamiento habitual con estatinas de intensidad moderada como son la Lovastatina® 20mg y Provastatina® 40mg. Además de esta disminución del colesterol LDL se demostró que disminuía también los triglicéridos y que aumentaba los niveles de colesterol HDL.²⁶

Otras ventajas de este nutraceutico, reflejadas en la revisión realizada por Patel, S. en la Revista Mundial de Microbiología y Biotecnología, es que, tras su uso se ha visto que puede reducir la presión arterial además de tener propiedades antiinflamatorias, antidiabéticas, anticancerígenas y osteogénicas.²⁷

Según Poli, A.et.al, actualmente, este nutraceutico se está utilizando como opción alternativa para aquellas personas que tengan hipercolesterolemia, pero debido a su riesgo cardiovascular no pueden ser tratados con estatinas.²⁸

Por otro lado, tal y como reflejan Farkouh, A. y Baumgärtel, C. en su mini revisión, Alonso, R. Cuevas, A. y Cafferata, A. y el reglamento de la Unión Europea N°432/2012 DE LA COMISIÓN de 16 de mayo de 2012,sólo se puede declarar este efecto hipolipemiante a aquellos alimentos o productos que aporten una ingesta máxima diaria de 10mg de monacolina K de la levadura de arroz rojo, pues, superar esta cantidad supondría unos efectos secundarios similares a los de las estatinas,^{29,30} entre ellos, síntomas musculares, dolor de cabeza, náuseas, y dispepsia entre otros; motivo por el cual los pacientes pierden la adherencia hacia el tratamiento hipolipemiante.³¹

Puesto que la levadura de arroz rojo está disponible al público como un suplemento dietético libre, existen múltiples formulaciones específicas de cada producto, por lo tanto, es necesario revisar el etiquetado de cada producto ya que no existe una

estandarización de los niveles de monacolina K entre los fabricantes y se podría estar superando la dosis recomendada sin saberlo.

Como se ha descrito anteriormente, la levadura de arroz rojo se presenta en diversos formatos, siendo los formatos más utilizados las cápsulas, comprimidos y como alimento (arroz rojo).

Por ello, se ha realizado una comparativa de productos para ver las similitudes y diferencias entre ellos:

Comparativa de los productos.

<p style="text-align: center;">CÁPSULAS</p>  <p style="text-align: center;">PVP:19,00€</p>	<ul style="list-style-type: none">• Presentan una concentración variable de monacolina K (<i>Monascus purpureus</i>) dependiendo del fabricante. Además, suelen ir enriquecidos con coenzima Q10.• Se recomienda tomar por la noche. (Dosis diaria dependiente de concentración y fabricante)• Elaboración con productos animales (gelatina bovina) o vegetales (celulosas)• Precauciones:<ul style="list-style-type: none">○ No tomar durante el embarazo o lactancia○ No tomar en caso de estar bajo tratamiento con medicamentos hipolipemiantes.○ No recomendado para niños, adolescentes ni para alérgicos a las estatinas (ANEXO 3 y 4) <p style="text-align: right;"><i>Continúa →</i></p>
---	--

<p style="text-align: center;">COMPRIMIDOS</p>  <p style="text-align: center;">PVP: 20 -25€</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elaborado principalmente con monacolina K (<i>Monascus purpureus</i>), y enriquecido con coenzima Q10. • Contiene colorantes, espesantes, estabilizantes... • Dosis diaria dependiente de concentración y fabricante. • Advertencias: <ul style="list-style-type: none"> ○ Los complementos alimenticios no sustituyen una dieta variada y equilibrada. ○ Deben utilizarse en el ámbito de un estilo de vida saludable. ○ No superar la dosis diaria recomendada. ○ No tener al alcance de niños menores de 3 años. ○ Se aconseja consultar al médico antes de usar el producto. ○ No usar durante el embarazo o la lactancia. ○ No usar en caso de terapia con fármacos hipolipemiantes. (ANEXO 5, 6 y 7)
<p style="text-align: center;">ARROZ ROJO</p>  <p style="text-align: center;">PVP: 3-4€</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 100% arroz rojo ecológico. • Trazas de gluten, soja, frutos secos, leche, apio y mostaza. • No especifica cantidad monacolina K. • No refiere forma de utilización ni recomendaciones (ANEXO 8 y 9)

Fig 4. Comparativa presentación de productos de levadura de arroz rojo.

Además de la comparativa, se ha realizado una clasificación no oficial de los cinco mejores productos de levadura de arroz rojo en función de la valoración de los consumidores tras su obtención mediante páginas web.

Estos cinco productos son:

Levadura Roja de Arroz concentrada con 10mg de Monacolina K y 30mg de Coenzima Q10, 180 Cápsulas Controla los niveles de colesterol sanguíneo 100% Vegano, libre de citrinina y aditivos (ANEXO 10)	
	<p>Ingredientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Levadura de arroz rojo concentrada (10mg de monacolina K y 30mg de Coenzima Q10 por cápsula) - Cápsulas elaboradas con vegetales y maicena - Sin excipientes, gluten, productos lácteos, soja, edulcorantes ni sabores artificiales. <p>Apto para: Vegetarianos y veganos</p> <p>Modo de empleo: Tomar 1 cápsula al día antes de cenar</p> <p>Precauciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No exceder dosis diaria recomendada. - Mantener fuera del alcance de niños. - Mantener en un lugar frío y seco. - No usar en embarazo ni lactancia. - Uso recomendado para mayores de 18 años. - Consultar al médico antes de su uso.
<p>Descripción del producto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contenido del envase: 180 cápsulas • Elaborado en Barcelona (España) • Fabricante: ZENement • Presenta sello de buenas prácticas de fabricación (GMP) • Fermentación exenta de citrinina <p>PVP: 19,97€</p>	

Fig 5. Número 1 clasificación mejores productos según valoración de clientes de levadura de arroz rojo.

Levadura Roja de Arroz Coenzima Q10 Baja Tu Colesterol Monacolina K CoQ10 Dosis Concentrada Arroz Rojo Puro Monascus Purpureus Tratamiento 3 Meses 600 mg Capsulas Vegano (ANEXO 11)



Descripción del producto:

- Peso neto: 62,55 g (90 cápsulas)
- Fabricante: NUTRIMEA (Francia)
- Presenta sello de buenas prácticas de fabricación (GMP)
- Indicaciones saludables en el envase:
 - Reduce el riesgo cardiovascular.
 - Disminuye naturalmente los lípidos en la sangre.
 - Alivia los problemas de digestión.
 - Mejora la circulación de la sangre.
 - Reduce los niveles de colesterol.

PVP: 21,90€

Ingredientes:

- Elaborado principalmente a base de levadura de arroz rojo (*Monascus purpureus*) (570mg) dosificada al 1,6% de monacolina K (9,12mg), enriquecida con Coenzima Q10 (30mg).
- Cápsula de origen vegetal (hidroxipropilmetil-celulosa).
- Sin conservantes ni colorantes.
- Sin gluten, productos lácteos, soja, edulcorantes ni sabores artificiales.

Apto para: Vegetarianos y veganos.

Modo de empleo: Tomar 1 cápsula al día, durante la comida acompañado de un vaso de agua.

Precauciones:

- Usarse como parte de estilo de vida saludable.
- No usar como sustituto de dieta variada y equilibrada.
- No exceder dosis diaria recomendada.
- Mantener fuera del alcance de niños pequeños.
- Pregunte a su médico antes de usarlo.
- No recomendado para mujeres embarazadas, en periodo de lactancia, niños, adolescentes ni personas mayores de 70 años.
- No tomar si se tiene patología renal, muscular no tratada, hipotiroidismo o daño hepático.
- No tomar con tratamiento hipolipemiante.
- No tomar con alcohol ni zumo excesivo de pomelo.

Fig6. Número 2 clasificación mejores productos según valoración de clientes de levadura de arroz rojo.

Levadura de Arroz Rojo con 10 mg de Monacolina K y 5 mg de Coenzima Q10 180 cápsulas vegetales Suministro para 6 meses Regula los niveles de colesterol sanguíneo Libre de Citrinas (ANEXO 12)	
 <p>Descripción del producto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contenido de envase: 180 cápsulas. • Fabricante: HIVITAL foods (España). • Presenta sello de buenas prácticas de fabricación (Good Manufacturing Practice –GMP-). • Registrado en AECOSAN. (Asociación Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición). • Fermentación libre de citrinas. <p>PVP:17,77€</p>	<p>Ingredientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Levadura de arroz rojo (<i>Monascus purpureus</i>) al 4% (10mg de monacolina K) enriquecido con Coenzima Q10. (5mg). - Cápsulas vegetales con almidón de maíz. - Sin gluten, sin lactosa, sin soja, sin estearato de magnesio, sin azúcar, sin conservantes ni colorantes, sin aromas añadidos. <p>Apto para: Vegetarianos y veganos.</p> <p>Modo de empleo: Tomar 1 cápsula al día antes de cenar.</p> <p>Precauciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No superar la dosis diaria recomendada. - Conservar en un lugar fresco y seco. - Mantener fuera del alcance de los niños. - No utilizar como sustituto de dieta equilibrada. - No usar en embarazadas ni periodo de lactancia. - No usar en menores de 18 años. - Consulte a su médico antes de usarlo.

Fig7.Número 3 clasificación mejores productos según valoración de clientes de levadura de arroz rojo.

Fórmula Armolipid 60CAP formato Súper-Ahorro. Levadura de Arroz Rojo + 4 ingredientes adicionales para un efecto potenciado. LipoProtect Plus (ANEXO 13)

 <p>Descripción del producto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contenido del envase: 60 cápsulas de 595mg. • Peso neto: 35,7g. • Fabricante: NutriBrain (Barcelona, España). <p>PVP:19,90€</p>	<p>Ingredientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cápsulas a base de levadura de arroz rojo (4% de monacolina K (10mg)), extracto de <i>Berberis aristata</i> (97% berberina (20mg)) y <i>Haematococcus pluvialis</i> (2% axantina(4mg)), policosanol (10% octacosanol (1,6mg), coenzima Q10 (3mg) y ácido fólico (200µg). - Cobertura: cápsula de celulosa, almidón de maíz y colorante (dióxido de titanio). <p>Modo de empleo: Tomar 1 cápsula al día junto con el desayuno.</p> <p>Precauciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No exceder dosis diaria recomendada. - Mantener fuera del alcance de niños. - Mantener en un lugar frío y seco. - No utilizar como sustituto de una dieta equilibrada.
--	---

Fig8. Número 4 clasificación mejores productos según valoración de clientes de levadura de arroz rojo.

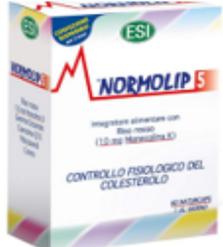
<p>EsiNormolip 5 Complemento Alimenticio para el Control del Colesterol - 60 Cápsulas (ANEXO 14)</p>	
 <p>Descripción del producto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contenido del envase: 60 cápsulas. • Fabricante: EsiNormolip 5 (Italia). <p>PVP:18,45€</p>	<p>Ingredientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Levadura d arroz rojo (<i>Monascus purpureus</i> (10mg)), cromo (200 µg), gamma oyzanol (90mg), Coenzima Q10 (10mg) y policosanol (5mg). - Cápsulas elaboradas por fibra vegetal obtenida de la fermentación de tapioca. - Sin colorantes artificiales. <p>Modo de empleo: Tomar 1 cápsula al día por la noche.</p> <p>Precauciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mantener fuera del alcance de los niños menores de 3 años. - No exceder la dosis diaria recomendada. - No utilizar como sustituto de dieta equilibrada. - Consulte a su médico antes de usar. - No usar en embarazo, durante la lactancia o en tratamiento hipolipemiente.

Fig9. Número 5 clasificación mejores productos según valoración de clientes de levadura de arroz rojo.

Esta levadura de arroz rojo se puede conseguir principalmente en páginas web, herbolarios, también se encuentran en algunos supermercados y en algunas farmacias. (ANEXOS 15-22)

A pesar de los beneficios que ofrece la levadura de arroz rojo, es necesario tener diferentes consideraciones en cuanto a su consumo y componentes. Cuando se produce la fermentación de la levadura con el arroz, se producen múltiples metabolitos beneficiosos (esteroles vegetales, isoflavonas, ácidos grasos monoinsaturados...) con diferentes funciones (antioxidantes, inhibidores enzimáticos...), pero también se producen metabolitos tóxicos como la citrinina. La citrinina es un compuesto policétido nefrotóxico en mamíferos, tal y como describen Zhen, Z. et al. Debido a esto, se han realizado diversos estudios para evitar la aparición de este compuesto, entre ellos, el estudio realizado por Orozco, S. et al y el estudio realizado por Kang, B. et al, estos, han confirmado que un ambiente alcalino o un pH extremadamente bajo podrían inhibir la producción de este metabolito. Concretamente el primero de ellos, se investigó la citrinina producida por *Monascus Purpureus* en cultivos, haciéndolo en dos fases, la primera de ellas se cultivó en presencia de glucosa y a pH 4.5, 5.5 y 6.5. Cuando se agotó esta glucosa, se fue ajustado el pH cuando era necesario a 4.5, 5.5, 6.5, 7.0, 8.0 o 8.5. Tras esto se vio que la concentración más baja de citrinina se obtuvo cuando se inició a un pH de 5.5 y se ajustó a 8.5, mientras que la concentración más alta, se obtuvo en el pH 5.5 sin ajustar.^{32, 33, 34}

Estudios como el de Mazza, A. et al, reflejan que Coenzima Q10 es un cofactor en el Ciclo de Krebs que es esencial para los procesos de reducción oxidativa, previniendo la peroxidación del colesterol LDL L lo que explicaría que estos productos además de inhibir la HMG-CoA, tienen un efecto antioxidante potenciado por Coenzima Q10.³⁵

Como se ha comentado anteriormente, debido a la similitud de la molécula de monacolina K con la molécula de la Lovastatina®, pueden sumarse los efectos secundarios. Se ha demostrado que la biodisponibilidad de la Lovastatina® puede aumentar cuando se toma con una ingesta de comida estándar, pues al metabolizarse a través de la isoforma CYP3A4 (Citocromo P450 3A4) junto con otros medicamentos o ingredientes alimentarios (zumo de pomelo o toronja) inhiben esta enzima provocando un aumento de los niveles plasmáticos de estatinas aumentando los efectos adversos producidos por este fármaco. Dado que la monacolina K también participa en el

metabolismo de CYP3A4 existen riesgos de provocar estos efectos adversos. Esto se muestra en el artículo realizado por Banach, M. et.al donde hicieron una revisión y tuvieron en cuenta la opinión de los expertos, entre ellos la EFSA (del inglés Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) en cuanto al papel de la suplementación con RYR y su relación con el colesterol en plasma.^{36,37}

Tal como describe la EFSA no existen especificaciones para la levadura de arroz rojo como alimento, incluido los complementos alimenticios en los Reglamentos de la UE. Tampoco se ha descrito especificaciones sobre ella en la farmacopea europea, japonesa, canadiense, estadounidense o monografía de la OMS.³⁸ Debido a esto, es necesario resaltar que la autoadministración de este tipo de productos es peligrosa, por lo tanto, hay que hacer hincapié en la consulta de profesionales sanitarios (Médicos y Dietistas-Nutricionistas) en cuanto a la toma de estos productos y seguir así sus indicaciones y recomendaciones con rigor científico.

Supuesto práctico.

Como se ha tratado a lo largo del trabajo, la dieta es una parte muy importante tanto en el tratamiento como en la prevención de la hipercolesterolemia. Por ello, se propone un supuesto caso práctico con un abordaje multidisciplinar para un paciente con este cuadro clínico:

Varón de 45 años acude a consulta de nutrición derivado por su especialista endocrino por diagnóstico bioquímico de pre-hipercolesterolemia. Se sugiere terapia nutricional de manera conjunta con la levadura de arroz rojo como alternativa a las estatinas, para disminuir los niveles séricos de colesterol total (230mg/dL) y colesterol LDL (140 mg/dL). Se pauta toma de 1 cápsula diaria por la noche antes de cenar.

En consulta se realiza la entrevista al paciente, para ello, se cumplimenta una historia clínica nutricional, dónde se pregunta por sus antecedentes personales y familiares, además, se realiza una valoración antropométrica dónde se recoge los datos de peso, talla e IMC y por último se recogen datos para la valoración de sus hábitos de vida (registro de 24h, cuestionario de frecuencia de consumo (-CFC-) y actividad física diaria).

Datos antropométricos recogidos:

- Peso 88kg
- Talla 1,72m
- IMC: 29,74 Kg/m²

Tras completar la valoración del estado nutricional del paciente, se observa que presenta un grado de sobrepeso con riesgo de obesidad inminente (basado en los datos recopilados en la entrevista) asociado a las múltiples comorbilidades que esto conlleva. Siguiendo las indicaciones del especialista, se realizará una dieta personalizada al paciente, atendiendo a sus demandas calóricas, a lo cual se sumará un plan de educación nutricional.

Para la obtención de los requerimientos energéticos se utilizará la fórmula de Harris Benedict³⁹ con el factor de actividad de “sedentario”, por lo tanto:

Su gasto energético total (GET) será de 2191 Kcal (Kilocalorías). En este caso buscamos una pérdida de peso para mejorar así las posibles comorbilidades del paciente y disminuir varios factores de riesgo además de evitar que la pre-hipercolesterolemia vaya a más. Por lo tanto, las Kcal con las que calcularemos el porcentaje de los diferentes macronutrientes se harán con 1790 Kcal (Déficit calórico de 400Kcal). Este déficit calórico se hará de forma paulatina para conseguir una mayor adherencia terapéutica de la dieta.

En cuanto al reparto del valor calórico total (VCT) entre los diferentes macronutrientes se mantendrá las recomendaciones de una dieta equilibrada (50% de Hidratos de carbono, 18% de proteínas, 32% de grasas dentro de estas grasas la distribución será de ≤10% de ácidos grasos saturados, 20% de ácidos grasos monoinsaturados y 5% de ácidos grasos poliinsaturados).

Una vez considerado esto, hay que destacar que se pautarán preferentemente hidratos de carbono complejos frente a los simples (azúcares simples) y que se limitará el consumo de grasas saturadas, grasas trans, bebidas azucaradas, alcohol y se disminuirá el consumo de sal.

Para la elaboración de esta dieta se tendrán en cuenta las recomendaciones de frecuencia de consumo y de tamaño de raciones reflejadas en el libro *Tablas de composición de alimentos. Guía de prácticas*. Moreiras.O, Carbajal.A, Cabrera.L, Cuadrado.C. Ed. PIRÁMIDE 18ª edición. Reflejada a continuación:

Frecuencias recomendadas y raciones de consumo			
Grupos de alimento	Frecuencia recomendada	Peso de cada ración (en crudo y neto)	Medidas caseras
Leche y derivados	2-4 raciones/día	200-250 mL leche 200-250 g yogur 40-60 g queso curado 80-125 g queso fresco	1 vaso/taza de leche 2 unidades de yogur 2-3 lonchas de queso 1 porción individual
Pan, cereales, cereales integrales, arroz, pasta, patatas	4-6 raciones/día	40-60 g pan 60-80 g de pasta y arroz 150-200 g patatas	3-4 rebanadas o un panecillo 2 puñados o 1 plato de arroz cocinado 1 patata grande o dos pequeñas
Verduras y hortalizas	≥ 2 raciones/día	150-200 g	1 plato de ensalada variada 1 plato de verdura cocida 1 tomate grande, 2 zanahorias
Fruta	≥ 3 raciones/día	120-200 g	1 pieza mediana 1 taza de cerezas, fresas... 2 rodajas de melón
Aceite de oliva	3-6 raciones/día	10 mL	1 cucharada sopera
Legumbres	2-4 raciones/semana	60-80 g	2 puñados o 1 plato normal de legumbre cocinada
Frutos secos	3-7 raciones/semana	20-30 g	1 puñado pequeño o 18-20 avellanas o almendras peladas
Pescados y mariscos	3-4 raciones/semana	125-150 g	1 filete pequeño
Carnes magras, aves	3-4 raciones/semana	100-125 g	1 cuarto de pollo, de conejo
Huevos	3-4 raciones/semana	Mediano (53-63 g)	1 huevo
Embutidos y carnes grasas	Ocasional y moderado		
Margarina, mantequilla, bollería	Ocasional y moderado		
Dulces, snacks, refrescos	Ocasional y moderado		
Agua de bebida	4-8 raciones día	200 mL	1 vaso o botellita

Tabla 5. Frecuencias de consumo y tamaño de raciones recomendadas para la población adulta española (Modificado de SENC, 2004).⁴⁰

A continuación, se expone un ejemplo de dieta semanal personal para este tipo de pacientes acorde con sus requerimientos energéticos y nutricionales reflejados anteriormente. Esta dieta será de una semana e incluirá un fraccionamiento de 5 tomas al día para evitar la sensación de hambre, cubrir las demandas y que la dieta sea de fácil seguimiento. Hay que destacar que la dieta planteada no ha sido calibrada puesto que no es el tema contratante del presente proyecto.

Menú semanal							
	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO
DESAYUNO	Vaso de leche desnatada con café Tostadas de pan integral de barra con AOVE* y queso fresco desnatado Zumo de naranja natural	Vaso de leche desnatada con café Avena y macedonia	Vaso de leche desnatada con tostadas de pan integral de barra con AOVE y tomate. Pera	Vaso de leche desnatada con café Tostadas de pan integral de barra con AOVE y queso fresco desnatado y zumo de naranja natural	Vaso de leche desnatada con café Avena y macedonia	Vaso de leche desnatada con tostadas de pan integral de barra con AOVE y tomate. Pera	Vaso de leche desnatada con café Tostadas de pan integral de barra con AOVE y queso fresco desnatado y zumo de naranja natural
MEDIA MAÑANA	Manzana asada con yogur desnatado natural	Almendras con yogur desnatado natural	Batido de leche desnatada con fresas y plátano	Leche desnatada con café y galletas integrales	Nueces con yogur desnatado natural	Batido de leche desnatada con frutos rojos	Leche desnatada con café y galletas integrales
COMIDA	Lentejas estofadas con verdura Pollo asado con verduras Melón Pan integral	Arroz con verduras Ternera estofada con setas Nectarina Pan integral	Ensalada de garbanzos Lubina en salsa con patatas a lo pobre Plátano Pan integral	Judías verdes con patatas Pavo en salsa de almendras con ensalada Pera Pan integral	Ensalada de pasta Merluza al horno con verduras y patatas gajo de boniato Naranja Pan integral	Menestra de verduras Muslo de pollo estofado con patatas y verduras Kiwi Pan integral	Salmorejo Bacalao con tomate y patatas al horno Melocotón Pan integral
MERIENDA	Batido de leche desnatada con plátano y kiwi	Biscote integral con queso fresco desnatado y mandarina	Batido de leche desnatada con fresas y plátano	Biscote integral con pavo y zumo de naranja natural	Yogur desnatado natural con fresas	Biscote integral con queso fresco desnatado y caqui	Zumo de naranja y manzana natural con galletas integrales
CENA	Puré de calabacín Salmón a la plancha con ensalada Uvas Pan integral	Ensalada mixta Revuelto de champiñones con jamón Piña Pan integral	Sopa de estremitas con huevo escalfado Pechuga de pollo a la naranja con ensalada Sandía Pan integral	Gazpacho Pescadilla en salsa verde Mandarina Pan integral	Acelgas con patatas rehogadas Atún a la plancha con ensalada Manzana Pan integral	Revuelto de espárragos con calabacín Gallo al horno Fresas Pan integral	Escalivada Sepia a la plancha con patata cocida Piña Pan integral

Tabla 6. Menú semanal caso práctico.

*AOVE: Aceite de Oliva Virgen Extra.

En consulta tras haber realizado la educación nutricional se le entrega una copia de la tabla de frecuencias de consumo y tamaño de raciones para que el paciente lo tenga a mano y pueda ponerlo en práctica en su vida diaria teniendo esto como apoyo y recuerdo. Además, se le hace hincapié en que debe tomar la levadura de arroz rojo tal y como le especificó su especialista endocrino y complementar el consumo de ésta con la dieta pautaada. Merece la pena recordar, que es un suplemento y no un sustituto de una dieta equilibrada. Por otro lado, se explicará que es un buen método para disminuir los valores séricos y el perfil lipídico, eliminando a su vez los riesgos asociados que ello conlleva y la mejoría de la calidad de vida. Por último, se recomendará un aumento de su actividad física diaria seguida por un profesional del deporte para que complemente a todo esto.

Discusión.

En el desarrollo del proyecto se han obtenido los resultados mediante la búsqueda en diversas bases de datos científicas como Pubmed, Medline, American Journal, etc.

Las ECV son la principal causa de muerte en todo el mundo, concretamente 17,7 millones de sujetos perdieron la vida por esta razón en el 2015. Se estima que para 2025 la mitad de la población de la mundial sufrirá este tipo de enfermedades, tales como, miocardiopatías, obesidad, sobrepeso, hipercolesterolemia, aterosclerosis, ...

Con el fin de dar un fundamento más sólido al trabajo, se pretende representar una relación causal entre el tipo de alimentación y las patologías que puede acarrear. Esto se traduce en que cada vez hay más pacientes que necesitan tratamientos hipolipemiantes como son las estatinas. No obstante, es necesaria una detección temprana de los factores de riesgo para estas enfermedades cardiovasculares, usando principalmente el perfil lipídico mediante controles bioquímicos para así pautar el tratamiento adecuado y evitar con ello todas sus comorbilidades. Hay que hacer hincapié en que esta detección sea a nivel global pues se ha visto que, en varios países como Tailandia, cerca de un 80% de las personas ni siquiera han sido diagnosticadas.

"Los medicamentos que reducen el colesterol están ampliamente disponibles, son muy eficaces y pueden contribuir de forma crucial a reducir la morbilidad cardiovascular en todo el mundo". (Dr. Gregory A. Roth, del Institute for Health Metrics and Evaluation de los Estados Unidos de América en el artículo de "Enfermedades cardiovasculares" de la OMS) Entre los tratamientos más habituales se encuentran las estatinas, aunque actualmente se está empezando a implementar otro tipo de métodos terapéuticos como los nutraceuticos, entre ellos, la levadura de arroz rojo. Tras haber hecho investigaciones en diferentes artículos, se ha observado que el mecanismo de acción de este nutraceutico se debe principalmente a un metabolito llamado monacolina K, que al realizarse una observación más exhaustiva se ha llegado a la conclusión de que estos fármacos llevan asociada una dosis de Coenzima Q10 cuya función es amortiguar la peroxidación del colesterol LDL en el proceso aterosclerótico para cumplimentar el efecto de la disminución del colesterol de la monacolina K. Esto se ve reflejado en el estudio de Mazza A, Lenti S, Schiavon L, Di Giacomo E, Tomasi M, Manunta R et al. *Effect of Monacolin K and COQ10 supplementation in hypertensive and hypercholesterolemic subjects with metabolic syndrome.*

Diferentes estudios se han interesado principalmente en la dosis a la que la levadura de arroz rojo realiza su función hipolipemiente y si producen algún efecto dañino sobre la salud. Concretamente diversos metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados han demostrado un efecto similar a las estatinas en los casos tratados con dosis de 4,8 mg a 24 mg. Yendo más allá en la investigación de la dosis, se ha concluido que 10mg diarios de monacolina K son equivalentes a las estatinas usadas habitualmente. Esto se refleja en el REGLAMENTO (UE) N. ° 432/2012 DE LA COMISIÓN de 16 de mayo de 2012.

En la figura 4 se ha realizado una comparativa de forma de presentación de este nutracéutico, siendo las cápsulas y los comprimidos más similares entre sí, pero diferenciándose del arroz rojo en forma de alimento que no lleva consigo ninguna indicación aparente de la concentración de monacolina K, ni de su forma de consumo, ni precauciones a tener en cuenta.

Por otro lado, las figuras 5, 6, 7, 8 y 9 representan un breve estudio de mercado en el que se clasifican los productos en forma de cápsula, pues son los más utilizados. Esta clasificación se ha hecho en función de una observación directa en plataformas web de comercialización teniendo en cuenta las valoraciones de los usuarios. Con esto lo que se pretende reflejar es la suma facilidad con la que se puede conseguir este tipo de productos teniendo en cuenta los riesgos asociados que esto conlleva. A esto se le suma, que no existen especificaciones para la levadura de arroz rojo como alimento, incluido complementos alimenticios en los Reglamentos de la UE ni tampoco a nivel de diferentes farmacopeas o monografías de la OMS.

Todo lo anterior, se traduce en la suma importancia del papel del Médico y el Dietista-Nutricionista a la hora de iniciar el consumo de este nutracéutico, pues son los verdaderos concedores de la composición de la levadura de arroz rojo, y de las posibles interacciones con ingredientes de una alimentación habitual. Destacando el efecto nefrotóxico de la citrinina estudiado en el artículo de Banach M, Bruckert E, Descamps O, Ellegård L, Ezhov M, Föger B et al. (*The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion*) y la interacción del pomelo o zumo de pomelo en el metabolismo de estas moléculas a nivel de la isoforma CYP3A4 como describen Bailey D, Dresser G, O. Arnold J. (*Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences*).

Conclusiones.

Realizado el trabajo se llegan a las siguientes conclusiones:

1. En general, cualquier alimento, debido a su contenido de compuestos activos, tiene el potencial de ir más allá de su valor nutricional como fuente de macro y micronutrientes, y también puede usarse como un medicamento dependiendo de la dosis. En este caso, el efecto hipolipemiante de la levadura de arroz rojo se observa en dosis de 10 mg,
2. Superar dosis de 10 mg de la levadura de arroz rojo tendría efectos secundarios adversos.
3. El efecto hipolipemiante que tiene la levadura de arroz rojo está suscitando mucho interés entre un nuevo perfil del consumidor que busca una alternativa más natural. Un ejemplo de esto es la amplia oferta de este tipo de productos que se pueden encontrar fácilmente en plataformas virtuales, herbolarios y en algunas farmacias y supermercados.
4. Básicamente no existe una reglamentación estricta sobre este tipo de productos y su composición, por lo que es necesario conseguir una reglamentación adecuada que permita su correcta distribución y consumo, ya sea mediante receta o recomendación médica, evitándose de esta manera el consumo indiscriminado.
5. El papel del Dietista-Nutricionista a la hora de abordar la hipercolesterolemia, tanto a nivel preventivo como terapéutico, vendría dado fundamentalmente por la colaboración con el médico especialista. Esta colaboración será tanto más eficaz cuanto mayor sea el conocimiento del tema y la formación del equipo.

Bibliografía.

1. Ruiz, J., Letamendi, J. and Calderón, R., 2020. *Prevalencia De Dislipidemias En Pacientes Obesos*. [online] Scielo. Available at: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192020000200211&script=sci_arttext&tlng=en> [Accessed 16 June 2020].
2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [Internet]. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
3. Salud A. Al día en salud [Internet]. Las cifras de la hipercolesterolemia a nivel mundial. 2014 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://aldiaensalud.com/articulos1/las-cifras-de-la-hipercolesterolemia-a-nivel-mundial>
4. Soca, P., 2009. *Dislipemias*. [online] Scielo. Available at: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352009001200012> [Accessed 16 June 2020].
5. Cortés O. Hipercolesterolemia. Prevención y actualización del diagnóstico, tratamiento y seguimiento en Atención Primaria [Internet]. AEPap. 2005 [Accessed 16 June 2020]. Available from: <https://www.aepap.org/sites/default/files/hipercolesterolemia.pdf>
6. Salud B, Salud P. Hipercolesterolemia [Internet]. Sanitas. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.sanitas.es/sanitas/seguros/es/particulares/biblioteca-de-salud/prevencion-salud/hipercolesterolemia-que-es/index.html>
7. Crismaru I, PanteaStoian A, Gabriel Bratu O, Gaman M, Stanescu A, Bacalbasa N et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering treatment: the current approach [Internet]. *Lipids in health and disease*. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201678/>
8. Sungthong B, Yoothaekool C, Promphamorn S, Phimarn W. Efficacy of red yeast rice extract on myocardial infarction patients with borderline hypercholesterolemia: A meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. *SCIENTIFIC REPORTS*. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7026145/>

9. Mazón P. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas [Internet]. *Revista Española de Cardiología*. 2015 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.revespcardiol.org/en-del-concepto-estatinas-alta-potencia-articulo-S1131358715701214>
10. Maldonado, O., Ramírez, I., García, J., Ceballos, G. and Méndez, E., 2012. *Colesterol: Función Biológica E Implicaciones Médicas*. [online] Scielo. Available _____ at: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000200002> [Accessed 16 June 2020].
11. Feduchi E. (2015). *Bioquímica. Conceptos Esenciales* (Ed. Panamericana)
12. Hipercolesterolemia [Internet]. Fesemi.org. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejor-su-enfermedad/hipercolesterolemia>
13. Anatomía humana (2005). Juan A. García Porrero. Juan M. Hurlé. (Ed. Mc Graw Hill)
14. Maldonado, O., Ramírez, I., García, J., Ceballos, G. and Méndez, E., 2012. *Colesterol: Función Biológica E Implicaciones Médicas*. [online] Scielo. Available _____ at: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000200002> [Accessed 16 June 2020].
15. Biolato M, Manca F, Marrone G, Cefalo C, Racco S, Miggiano G et al. Intestinal permeability after Mediterranean diet and low-fat diet in non-alcoholic fatty liver disease [Internet]. *World Journal of Gastroenterology*. 2019 [Accessed 15 June 2020]. Available _____ from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350174/>
16. Abenavoli L, Greco M, Milic N, Accattato F, Foti D, Gulletta E et al. Effect of Mediterranean Diet and Antioxidant Formulation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Study [Internet]. *Nutrients*. 2017 [Accessed 15 June 2020]. Available _____ from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579663/>
17. Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L, Di Renzo L, Galli A, De Lorenzo A. Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease [Internet]. *World*

- Journal of Gastroenterology . 2017 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5423052/>
18. Harrison (2015). *Principios de medicina interna. Volumen 2*. 19ª edición. Dennis L. Kasper, MD, Anthony S. Fauci, MD, Stephen L. Hauser, MD, Dan L. Longo, MD, J.Larry Jameson, MD, PhD, Joseph Loscalzo, MD, PhD.(Ed. Mc Graw Hill)
 19. Revista Biomédica Revisada por Pares [Internet]. Medwave.cl. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.medwave.cl/link.cgi/>
 20. Análisis de sangre de lipoproteína (a): Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. Medlineplus.gov. 2020 [cited 15 June 2020]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/analisis-de-sangre-de-lipoproteina-a/>
 21. Biblioteca de Pruebas. Servicio de Bioquímica Clínica. AGC-Laboratorio de Medicina [Internet]. 2nd ed. 2013 [cited 16 June 2020]. Available from: http://file:///C:/Documents%20and%20Settings/Administrador/Mis%20documentos/Downloads/00pruebas_completas-201306.pdf
 22. Cachofeiro V. Alteraciones del colesterol y enfermedad cardiovascular [Internet]. Madrid; [Accessed 16 June 2020]. Available from: https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap13.pdf
 23. Santini A, Novellino E. Nutraceuticals in hypercholesterolemia: an overview [Internet]. British Journal of Pharmacology. 2016 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429323/>
 24. Cicero A, Fogacci F, Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia [Internet]. METHODIST DeBAKEY CARDIOVASCULAR JOURNAL. 2019 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822657/>
 25. Nguyen T, Karl M, Santini A. Red Yeast Rice [Internet]. Foods. 2017 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368538/>
 26. Gerards, M., Terlou, R., Yu, H., Koks, C. and Gerdes, V., 2015. *American Journal. Traditional Chinese Lipid-Lowering Agent Red Yeast Rice Results In Significant LDL Reduction But Safety Is Uncertain E A Systematic Review And Meta-Analysis*. [ebook] Available at: <[36](https://www.atherosclerosis-

</div>
<div data-bbox=)

- journal.com/action/showPdf?pii=S0021-9150%2815%2900222-1> [Accessed 16 June 2020].
27. Patel S. Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons [Internet]. Springer Link. 2016 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11274-016-2035-2>
 28. Poli A, Barbagallo C, Cicero A, Corsini A, Manzato E, Trimarco B et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper [Internet]. ELSEVIER. 2018 [Accessed 16 June 2020]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S104366181830762X?via%3Dihub>
 29. REGLAMENTO (UE) No 432/2012 DE LA COMISIÓN de 16 de mayo de 2012 [Internet]. 2012 [Accessed 16 June 2020]. Available from: <http://file:///C:/Documents%20and%20Settings/Administrador/Mis%20documentos/Downloads/L00001-00040.pdf>
 30. Farkouh A, Baumgärtel C. Mini-review: medication safety of red yeast rice products [Internet]. Internation Journal of General Medicine. 2019 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6500871/>
 31. Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and Management of Statin Intolerance [Internet]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2019 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402887/>
 32. Zhen Z, Xiong X, Liu Y, Zhang J, Wang S, Li L et al. NaCl Inhibits Citrinin and Stimulates Monascus Pigments and Monacolin K Production [Internet]. Toxins. 2019 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6409629/>
 33. Orozco S, Kilikian B. Effect of pH on citrinin and red pigments production by *Monascus purpureus* CCT3802 [Internet]. Springer Link. 2007 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11274-007-9465-9>

34. Kang B, Zhang X, Wu Z, Wang Z, Park S. Production of Citrinin-Free Monascus Pigments by Submerged Culture at Low pH [Internet]. ELSEVIER. 2013 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24411445/>
35. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, Di Giacomo E, Tomasi M, Manunta R et al. Effect of Monacolin K and COQ10 supplementation in hypertensive and hypercholesterolemic subjects with metabolic syndrome [Internet]. HHS Public Access. 2018 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6361161/>
36. Banach M, Bruckert E, Descamps O, Ellegård L, Ezhov M, Föger B et al. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion [Internet]. ELSEVIER. 2019 [Accessed 16 June 2020]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567568819300467?via%3Dihub#bib11>
37. Bailey D, Dresser G, O. Arnold J. Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences [Internet]. CMAJ-JAMC. 2013 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589309/>
38. Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipič M et al. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice [Internet]. EFSA. 2018 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2018.5368>
39. Calculadora de Calorías Harris-Benedict [Internet]. Es.calcuworld.com. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://es.calcuworld.com/calculadora-nutricional/calculadora-de-calorias-harris-benedict/>
40. *Tablas de composición de alimentos. Guía de prácticas.* Moreiras.O, Carbajal.A, Cabrera.L, Cuadrado.C. Ed. PIRÁMIDE 18ª

ANEXOS.

Direcciones de internet utilizadas para el estudio de campo:

1. LA LEVADURA DE ARROZ ROJA Y SU EFECTO CARDIOVASCULAR [Internet]. Distrifarma.blogspot.com. 2018 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <http://distrifarma.blogspot.com/2018/08/la-levadura-de-arroz-roja-y-su-efecto.html>
2. Lovastatina [Internet]. Es.wikipedia.org. 2019 [Accessed 15 June 2020].
3. Levadura de arroz rojo 200 cápsulas de Dieti Natura [Ayuda contra el colesterol][Fabricado en Francia][Garantía sin OGM] [Internet]. Amazon.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: https://www.amazon.es/Levadura-Dieti-Natura-colesterol-Fabricado/dp/B0848LX5XD/ref=sr_1_1_sspa?__mk_es_ES=%C3%85M%C3%85%C5%BD%C3%95%C3%91&dchild=1&keywords=LEVADURA+DE+ARROZ+CAPSULAS&qid=1591028522&sr=8-1-spons&psc=1&spLa=ZW5jcnlwdGVkUXVhbGlmaWVyPUFEMVBTVTZJVUREQkkmZW5jcnlwdGV
4. Levadura de Arroz Rojo con 10 mg de Monacolina K y 5 mg de Coenzima Q10 | 180 cápsulas vegetales | Suministro para 6 meses | Regula los niveles de colesterol sanguíneo | Libre de Citrininas [Internet]. Amazon.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: https://www.amazon.es/Monacolina-vegetales-Suministro-colesterol-sangu%C3%ADneo/dp/B07JFMBH31/ref=sr_1_3_sspa?__mk_es_ES=%C3%85M%C3%85%C5%BD%C3%95%C3%91&dchild=1&keywords=LEVADURA+DE+ARROZ+CAPSULAS&qid=1591030987&sr=8-3-spons&psc=1&spLa=ZW5jcnlwdGVkUXVhbGlmaWVyPUFWMDILT0JTWUIFMVYmZW5jcnlwdGV
5. Levadura de arroz rojo [Internet]. Amazon.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: https://www.amazon.es/s?k=LEVADURA+DE+ARROZ+Comprimidos&__mk_es_ES=%C3%85M%C3%85%C5%BD%C
6. ARROZ DE LEVADURA ROJA (Monascus purpureus) NATURALMA | 5% Monacolina K | 120 comprimidos da 500 mg | Colesterol | Complemento alimenticio con extracto titulado y concentrado | Vegano [Internet]. Amazon.es.

- 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: https://www.amazon.es/Monacolina-comprimidos-Complemento-alimenticio-concentrado/dp/B076Q7NB66/ref=sr_1_10?__mk_es_ES=%C3%85M%C3%85%C5%BD%C3%95%C3%91&dchild=1&keywords=LEVADURA+DE+ARROZ+Comprimidos&qid=1591031588&sr=8-10
7. Pharma Nord Activecomplex Levadura Roja de Arroz 60 Comprimidos - 1 unidad [Internet]. Amazon.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: https://www.amazon.es/PHARMA-ACTIVE-COMPLEX-LEVADURA-ARROZ/dp/B075ZV5G5N/ref=sr_1_12?__mk_es_ES=%C3%85M%C3%85%C5%BD%C3%95%C3%91&dchild=1&keywords=LEVADURA+DE+ARROZ+Comprimidos&qid=1591031588&sr=8-12
 8. Bionsan Arroz Rojo de Cultivo Ecológico - 500 g [Internet]. Amazon.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: https://www.amazon.es/Bionsan-Arroz-Rojo-Cultivo-Ecol%C3%B3gico/dp/B082VTSS4K/ref=sr_1_8?__mk_es_ES=%C3%85M%C3%85%C5%BD%C3%95%C3%91&dchild=1&keywords=ARROZ+rojo&qid=1591032782&sr=8-8
 9. Comprar arroz rojo de agricultura ecológica de Naturitas [Internet]. Naturitas.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: https://www.naturitas.es/arroz-rojo-de-agricultura-ecologica-500-g-naturitas?gclid=CjwKCAjwztL2BRATEiwAvnALcna67Qnqj7nLaw7BgM5FgBuHIFg1LYjUfz4pzI15dCziYxbTq1cXZhoC3FUQAvD_BwE
 10. Levadura Roja de Arroz concentrada con 10mg de Monacolina K y 30mg de Coenzima Q10, 180 Cápsulas | Controla los niveles de colesterol sanguíneo | 100% Vegano, libre de citritina y aditivos, sin gluten [Internet]. Amazon.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.amazon.es/concentrada-Monacolina-colesterol-sangu%C3%ADneo-citritina/dp/B07CWFR21Q?SubscriptionId=AKIAJL5P5EFPPN6M2Y4A&tag=embajada-21&linkCode=xm2&camp=2025&creative=165953&creativeASIN=B07CWFR21Q%C3%A7>
 11. Levadura Roja de Arroz Coenzima Q10 Baja Tu Colesterol Monacolina K CoQ10 Dosis Concentrada Arroz Rojo Puro Monascus Purpureus Tratamiento 3

- Meses 600 mg Capsulas Vegano [Internet]. Amazon.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.amazon.es/Colesterol-Monacolina-colesterol-sangu%C3%ADneo-Suministro/dp/B0195CH0TW?SubscriptionId=AKIAJL5P5EFPPN6M2Y4A&tag=embajada-21&linkCode=xm2&camp=2025&creative=165953&creativeASIN=B0195CH0TW>
12. Levadura de Arroz Rojo con 10 mg de Monacolina K y 5 mg de Coenzima Q10 | 180 cápsulas vegetales | Suministro para 6 meses | Regula los niveles de colesterol sanguíneo | Libre de Citrininas [Internet]. Amazon.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.amazon.es/Monacolina-vegetales-Suministro-colesterol-sangu%C3%ADneo/dp/B07JFMBH31?SubscriptionId=AKIAJL5P5EFPPN6M2Y4A&tag=embajada-21&linkCode=xm2&camp=2025&creative=165953&creativeASIN=B07JFMBH31>
13. Fórmula Armolipid 60CAP formato Súper-Ahorro. Levadura de Arroz Rojo + 4 ingredientes adicionales para un efecto potenciado. LipoProtect Plus [Internet]. Amazon.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.amazon.es/ANTI-COLESTEROL-F%C3%B3rmula-Armolipid-potenciada-Lanzamiento/dp/B07TK3RQ2D>
14. EsiNormolip 5 Complemento Alimenticio para el Control del Colesterol - 60 Cápsulas [Internet]. Amazon.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.amazon.es/Esi-68604-Normolip-60Cps-Ofs/dp/B0057J5B9O>
15. Amazon.es: compra online de electrónica, libros, deporte, hogar, moda y mucho más. [Internet]. Amazon.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.amazon.es/>
16. Complementos alimenticios y cosmética desde 1992 | Dieti Natura [Internet]. Dieti Natura. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.dieti-natura.es/>
17. Online pharmacy, health & beauty products at great prices | PromoFarma [Internet]. Promofarma.com. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.promofarma.com/>

18. Parafarmacia Online, Dietética, Herbolario, Cosmética Natural [Internet]. Dieteticacentral.com. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.dieteticacentral.com/>
19. Naturitas: Parafarmacia, Cosmética Natural, Medicina Natural y Dietética [Internet]. Naturitas.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.naturitas.es/>
20. Mercadona [Internet]. Mercadona.es. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.mercadona.es/es>
21. [Internet]. Farmaciacampoamor. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.farmaciacampoamor.com/es/reduccion-del-colesterol/179811-arkosterol-levadura-roja-arroz-y-co-q10-60-caps.html>
22. Cápsulas A. Arkosterol Levadura de arroz rojo 120 cápsulas [Internet]. Farmaciastrebol.com. 2020 [Accessed 15 June 2020]. Available from: <https://www.farmaciastrebol.com/arkosterol-levadura-de-arroz-rojo-120-capsulas>