

**Effekter av standardiserat *Cynara scolymus*-extrakt på lipidstatus
hos vuxna med hyperkolesterolemi
för utfallsmått TC, HDL och LDL**

En systematisk översiktsartikel

Sviatlana Finkouskaya och Linda Nääs

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 HP
Handledare: Linnea Bärebring
Examinator: Klara Sjögren
Datum: 2021-05-25

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel: Effekter av standardiserat Cynara scolymus-extrakt på lipidstatus hos vuxna med hyperkolesterolemi för utfallsmåtten TC, HDL och LDL

Författare: Linda Nääs och Sviatlana Finkouskaya

Handledare: Linnea Bärebring
Examinator: Klara Sjögren
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum: 2021-05-25

Bakgrund

Förhöjda lipidvärden innebär kardiovaskulär ohälsa. Traditionell behandling av lipidrubbingar är kostmodifiering och vid uttalad hyperkolesterolemi förskrivning av statiner. Alternativa preparat för behandling av lipidrubbingar hos vuxna efterforskas och extrakt av Cynara scolymus (ALE) föreslås kunna sänka LDL-nivåer och öka HDL-nivåer i blodet.

Syfte

Syftet med den systematiska översikten var att undersöka evidensen för effekter av standardiserat ALE versus placebo hos vuxna med mild, moderat och uttalad hyperkolesterolemi för utfallsmåtten TC, HDL och LDL.

Sökväg

Litteratursökningen genomfördes i databaserna PubMed, Scopus och Clinicaltrials.gov och referenslistor kontrollerades. Filtret "Humans" användes och resultaten begränsades till åren 2000-2021. Inga andra avgränsningar gjordes. MeSH-termer var Cynara scolymus, Artichoke, Cholesterol och Hypercholesterolemia och fri textsökning med engelska sökord.

Urvalskriterier

RCT:s med monopreparat av ALE jämfört med placebo hos vuxna med hyperkolesterolemi inkluderades. Studier som inkluderade djur, kombinerade preparat, annan samtidig behandling samt artiklar icke-publicerade i fulltext i Scopus eller PubMed exkluderades.

Datainsamling och analys

Screeningen av studier, dataextraktionen och kvalitetsbedömningen utvärderades med ”SBU-metodbok”, Cochrane database och Grade guidelines först oberoende av två granskare och därefter kooperativt.

Resultat

Fyra randomiserade, placebokontrollerade studier med totalt 269 deltagare mötte inklusionskriterierna. Sammanvägd risk för bias för samtliga utfallsmått TC, LDL och HDL bedömdes som låg. Det sammanvägda resultatet visade att ALE hade signifikant sänkande effekt på LDL-nivåerna hos hyperkolesterolemiska vuxna. Effekter av ALE på utfallsmåtten HDL och TC förblev oklara. Evidensen bedömdes vara låg (++) för effekter på LDL-kolesterol och mycket låg (+) för HDL och TC.

Slutsats

Resultaten från denna systematiska översikt visar att ALE kan sänka LDL-kolesterol jämfört med placebo (låg evidensstyrka). Inga slutsatser kan dras om ALEs effekter på HDL och TC pga mycket låg evidensstyrka. Fler homogena studier för att öka validiteten gällande den terapeutiska nyttan av ALE för vuxna med hyperkolesterolemi behövs.

Nyckelord: Cynara scolymus; Artichoke; ALE; Kronärtskocka; Hyperkolesterolemi; Kolesterol; Lipider.

Abstract

Title: Effects of standardized *Cynara scolymus* extract on lipid status in adults with hypercholesterolemia with focus on TC, HDL and LDL

Authors: Linda Nääs och Sviatlana Finkouskaya

Supervisor: Linnea Bärebring
Examiner: Klara Sjögren
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: Mai 26, 2021

Background

Hypercholesterolaemia increases the risk of cardiovascular diseases. Ordinary treatment is nutrition and statins. Treatment alternatives for lipid disorders in adults are needed and extract of *Cynara scolymus* (ALE) is suggested to lower LDL levels and increase HDL levels.

Objective

To assess the evidence for effects of standardised ALE versus placebo in adults with mild, moderate and pronounced hypercholesterolemia with focus on TC, HDL and LDL-parameters.

Search strategy

Systematic searches were done in the databases PubMed, Scopus and Clinicaltrials.gov and reference lists. Filter "Humans" was used and results were limited to the years 2000-2021. No other delimitations were made. MeSH-terms: *Cynara scolymus*, Artichoke, Cholesterol, Hypercholesterolemia and free text keywords were used.

Selection criteria

RCTs with monopreparations of ALE versus placebo in adults with hypercholesterolemia were included. Studies that included animals, combined preparations, other concomitant treatment, and articles not published in full in Scopus or PubMed were excluded.

Data collection and analysis

The screening of studies, data extraction and quality assessment were evaluated with “SBU method book”, Cochrane database and Grade guidelines first independently by two reviewers and then cooperatively.

Main results

Four randomized, placebo controlled trials with a total of 269 participants met the inclusion criteria. The risk of bias for TC, LDL and HDL was assessed as low. The results showed that ALE lowered LDL at hypercholesterolemic adults significantly. Effects of ALE on HDL and TC were unclear. The evidence was concluded to be low (++) for the effects on LDL and very low (+) for TC and HDL.

Conclusions

The results show that ALE can lower LDL in comparison to placebo (low evidence level). ALE's effects on HDL and TC are unclear because of a very low evidence level. More homogeneous studies to increase the validity of the therapeutic benefits of ALE for adults with hypercholesterolemia are needed.

Keywords: Cynara scolymus; Artichoke; ALE; Hypercholesterolemia; Cholesterol; Lipids.

Förkortningar

ALE = Artichoke leaf extract (*eng.*), kronärtskockbladsextrakt

BP = Blood pressure (*eng.*), blodtryck

CETP = Cholesteryl Ester Transfer Protein (*eng.*), transportprotein för kolesterolestrar.

FBG = fasting blood glucose (*eng.*), fastebloodglukos

FYSS = evidensbaserad kunskapsbas “Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling”

GRADE = Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation

HbA1c = Glykosylerat hemoglobin A1c (mmol/mol) är ett mått på hur mycket socker (glukos) som fastnat på hemoglobinet i de röda blodkropparna och visar det genomsnittliga blodsockret under blodkroppens livstid cirka 3 månader.

HDL = High Density Lipoprotein

HPLC = High-performance liquid chromatography (*eng.*), högupplösande vätskekromatografi

IFG = Impaired fasting glucose (*eng.*), nedsatt fasteglukos

ITT = Intention-to-treat

KI = Konfidensintervall

LDL = Low Density Lipoprotein

NNR = Nordiska näringsrekommendationer

PP = Per protokoll

RCT = Randomized controlled trial (*eng.*), randomiserad kontrollerad studie

TAC = ett mått på andelen fria radikaler som inaktiverats i en testlösning och används för att utvärdera antioxidantkapaciteten.

Taq IB polymorphism = Taq-IB är en vanlig polymorphism i intron 1 i CETP genen och är relaterad till risken för CVD och responsen av lipidsänkande behandling.

TC = Total kolesterol

VAT = Visceral adipose tissue (*eng.*), visceral adipös vävnad

WC = Waist circumference (*eng.*), midjeomfång

Ordförklaringar

- *Functional foods* — “Mervärdesmat” är livsmedel utvecklade för att ge en specifik, fysiologisk och vetenskapligt belagd hälsoeffekt.
- *HPLC* — en kemisk analysmetod som används för att separera ämnen från varandra och isolera enskilda beståndsdelar samt identifiera vilka ämnen som finns i ett prov och i vilken koncentration.
- *Isocaloric* — en kost som innehåller samma antal kalorier som kosten den jämförs med. Möjliggör ett jämförbart energiintag.
- *Spektrofotometri* — en metod för att få fram koncentrationer för lösningar med okända koncentrationer hjälp av en spektrofotometer.
- *Synergy* — en process där olika ämnen samverkar och når en kombinerad effekt som är större än summan av deras separata effekter.
- *Paraplyöversikt* — umbrella review (*eng.*), en översikt av tidigare publicerade systematiska översikter eller metaanalyser.

Innehållsförteckning

1. Bakgrund	7
1.1 Introduktion	7
1.2 Behandlingsriktlinjer och kostmönster	8
1.3 Kronärtskocka/Cynara scolymus	9
1.4 Bioaktivitet/mekanismer	9-10
1.5 Tabell 1 "Kronärtskocksbladextrakt - aktiva substanser och komponenter"	9
1.6 Aktuell forskning	10
1.7 Problemformulering	10-11
1.8 Syfte	11
2. Metod	11
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	11
2.2 Databearbetningsmetod	11
2.3 Tabell 2 "Beskrivning av litteratursökning"	11-12
2.3 Databearbetning	12
2.4 Granskning av relevans och kvalitet	12-13
3. Resultat	13
3.1 Tabell 3 "Beskrivning av inkluderade studier"	13-14
3.2 Rondanelli (2020)	14-15
3.3 Rezazadeh (2018)	15-16
3.4 Rondanelli (2014)	16
3.5 Rondanelli (2013)	17
3.6 Resultat för ALE:s effekter på utfallsmåtten TC, HDL, LDL	17
3.7 Tabell 4a "Primärt effektmått TC"	17
3.8 Tabell 4b "Sekundärt effektmått HDL"	18
3.9 Tabell 4c "Tertiärt effektmått LDL"	18
4. GRADE-bedömning för utfallsmåtten TC, HDL, LDL	19
4.1 Sammanvägd risk för bias	19
4.2 Samstämmighet	19-20
4.3 Precision	20-21
4.4 Överförbarhet	21-22
4.5 Tabell 5 "Dygnsdos av aktiva beståndsdelar i respektive studie"	22
4.6 Publikationsbias	23
4.7 Tabell 6 "Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet"	23
5. Diskussion	23
5.1 Resultatdiskussion	23-24
5.2 Heterogenitet	24
5.3 Överensstämmelse med övrig litteratur	25
5.4 Metoddiskussion	25
5.5 Exkluderade studier	25-26
5.6 Hållbarhet och mänskliga rättigheter	26
6. Slutsats	26
7. Referenser	27-32

Bakgrund

Förhöjda lipidvärden innebär kardiovaskulär ohälsa och kan på lång sikt leda till hyperlipidemi, ateroskleros och hjärtinfarkt (1). Enligt WHO (2019) har kardiovaskulär ohälsa blivit en av de största orsakerna till mortalitet i världen, i synnerhet ischemisk hjärtsjukdom och stroke. *Hyperkolesterolemi* är ökad kolesterolhalt i blodet (2) och är en av de kliniskt viktigaste blodfettssrubbingarna (3) eftersom det är direkt associerat med en ökad risk för kranskärllsjukdom och åderförkalkning. Tillgänglig forskning indikerar att kronärtskocksbladextrakt (ALE) har flera farmakologiska egenskaper och därför kan vara indicerad vid många olika sjukdomstillstånd, däribland behandling av hyperkolesterolemi. Kolesterol-sänkande och antioxidativa egenskaper hos ALE verkar troligen via reduktion av de novo kolesterolsyntes genom hämmandet av HMG CoA reductas, ökad kolesterolutsöndring från galla, ökad fekal utsöndring av gallsyror och hämmande av LDL-oxidation (4).

Introduktion

Kardiovaskulär hälsa är ett prioriterat område inom folkhälsoarbetet i många länder och i Sverige definieras hjärt- och kärlåkommor som folksjukdomar (5). Den (pågående) globala Covid-19 pandemin visar att personer med kardiovaskulära sjukdomar löper en stor risk att drabbas av den allvarligaste formen av virusinfektionen (6) och ha svårare att tillfriskna helt väl drabbad. Att monitorera lipidstatus hos individer med multipla riskfaktorer fyller ett primärpreventivt syfte och ställer ökade krav på effektiva behandlingar av kardiovaskulära sjukdomar hos världens befolkning.

Lipidrubbingar eller dyslipidemi är förhöjda plasmahalter av TC, LDL och/eller TG och/eller minskad nivå av det skyddande HDL (3). Diagnosen för blodfettssrubbingar ställs genom att mäta nivåerna av TC, HDL, LDL och TG i blodet (7). Kolesteroltransporten är en process som går i olika riktningar med hjälp av komplexa biokemiska mekanismer. I levern kopplas TG och kolesterol samman till VLDL som utsöndras i plasma och förs vidare till perifer vävnad, därefter bildas LDL från VLDL (8). LDLs primära funktion är att transportera kolesterol och reglera de novo kolesterolsyntes i perifer vävnad (9). Vid inflammation i blodkärl söker sig monocyter till det skadade kärlets vägg, absorberar LDL, ökar i volym och blir till kärlförträngningar och ateroskleros (1). HDL i sin tur är ett lipoprotein som plockar upp kolesterol från celler och transporterar det antingen till LDL via CETP eller vidare till levern och vävnader som syntetiserar steroida hormoner (9). Omvänd kolesteroltransport innebär ökad effektivitet av HDLs frigörande kapacitet av kolesterol till levern (10). Därefter mobiliserar det hepatiska systemet kolesterolet för gallbildning och avlägsnande från kroppen med feces utan att hamna i kärlväggarna (11).

Svårighetsgraden av hyperkolesterolemi ställs genom gradering av kolesterolnivåerna i serum: vid lätt hyperkolesterolemi ligger TC-värdena på 5,0–6,4 mmol/l, vid måttlig 6,5–7,5 mmol/l och vid uttalad hyperkolesterolemi > 7,5 mmol/l (12). Hos en patient med kardiovaskulär sjukdom ligger referensvärdena för optimala nivåer av kolesterol högre än för en frisk individ (3). Förhållandet eller ration mellan HDL/LDL/TC och/eller ration av TC/HDL kan ge en bättre riskprognos för uppkomst av sjukdomar jämfört med att bara analysera TC (9).

Det finns multipla anledningar till varför lipidprofilen förändras. Blodfettssnivåerna påverkas av ärftlighet i betydande grad och genetik, så kallad *familjär hyperkolesterolemi* (13). Livsstilsfaktorer (psykosocial stress, alkoholkonsumtion, övervikt, ohälsosamma kostvanor,

bristande fysisk aktivitet), vissa läkemedel, (12) metabola rubbningar samt njur- och leversjukdomar, kan ge upphov till *sekundär hyperlipidemi* (13). När kardiometabola parametrar påverkas av riskfaktorer som högt blodtryck, dyslipidemi (höga TG och sänkt HDL), hyperglykemi och abdominal obesitas talar man om *metabolt syndrom* (14).

Hos personer med uttalad hyperkolesterolemi (TC > 7,5 mmol/l) kombineras nutritionsbehandling med läkemedel (7). Statiner är det bäst dokumenterade lipidsänkande läkemedlet (7). Behandlingen föreskrivs för att minska risken för infarkt och ibland även stroke samt som primärprevention för individer med ateroskleros (13). Det mest välstuderade och förskrivna statinpreparatet i Sverige är *Atorvastatin* (7) som sänker plasmanivåerna av kolesterol ... via hämning av HMG-CoA reductas och kolesterolsyntes i levern (8). Det ökar antalet LDL-receptorer i levern vilket i sin tur ökar upptag och nedbrytning av LDL (8). Statiners primära mål är att sänka LDL samt ge en måttlig effekt på TG.

Behandlingsriktlinjer och kostmönster

I Västra Götalandsregionens riktlinjer för lipidsänkande behandling läser man att *Basen för all behandling är ... bättre kost, ökad motion och viktreduktion. Dessa åtgärder har oftast måttlig effekt på LDL men däremot mer uttalad effekt på triglycerider och HDL ... Dietistråd kan vara värdefullt* (7) Kost- och farmakabehandling kombineras med förskrivning av fysisk aktivitet. Enligt FYSS bidrar fysisk aktivitet till ökade nivåer av HDL och till sänkta nivåer av TG och i viss grad LDL (15).

Enligt Europeiska riktlinjer (2016) är en kost med begränsat intag av mättat fett och ökat intag av fullkorn, grönsaker, frukt och fisk önskvärdt för att förebygga kardiovaskulär ohälsa. Enligt Cochrane review (2020) reduceras risken för kardiovaskulära sjukdomar vid ett minskat intag av mättat fett (16). NNR (2012) råd tycks peka i samma riktning som ovan beskrivet gällande livsmedelsval och kostmönster för bibehållande av en god hälsa (17). Enligt NNR, 2012 bör nutritionsbehandlingen alltid sträva efter att se både till enskilda delar men också till helheten.

Medelhavskost har starkast vetenskapligt stöd för minskad risk för flera sjukdomar enligt en nyligen publicerad paraplyöversikt (2020) över olika kostmönster på antropometriska och kardiometabola parametrar. Enligt översikten har Medelhavskosten, i jämförelse med andra utvärderade kosterna, starkast och mest konsekvent evidens för positiva effekter på vikt, BMI och kardiometabola riskfaktorer (18). Häri innefattas gynnsamma effekter på blodfetterna. Den traditionella medelhavskosten är rik på frukt, gröna grönsaker, fisk, baljväxter, nötter, fullkorn, olivolja, alkohol, rött vin, te, kaffe och låg på rött kött, sötsaker och smör (18).

Kronärtskocka som grönsak är starkt associerad med den traditionella Medelhavskosten och är en vanligt förekommande växt i Grekland, Italien, Spanien och Frankrike (19). Under senare år har evidensen för och kunskapen om olika polyfenoliska substanser och andra bioaktiva komponenter från växtriket vuxit i sökandet efter potentiella alternativ i behandling av olika sjukdomar och kronärtskocksextrakt är en av dem.

Kronärtskocka/*Cynara scolymus*

Kronärtskocka tillhör växtfamiljen Asteraceae och har länge använts både som mat och etnomedicin. *Cynara cardunculus* L. tillhör ett släkte med tio arter (20) varav kronärtskocka (*Cynara scolymus*) eller "globe artichoke" (eng.) är en av dem (19, 21). "Globe" är benämningen på den klotformade delen av plantan med holkfjäll (blad) som i sig bär

blomman (22). Kronärtskocksblad har en lång fytoterapeutisk historia (22, 23). Inom EU får preparat med kronärtskocksbladextrakt (ALE) användas för indikationen *matsmältning* (24). Kronärtskocka i form av ALE är kontraindicerat vid bland annat allergi mot Asteraceae/Compositae-familjen och vid graviditet/amning (25). Biverkningar i form av lätt diarre, illamående och sura uppstötningar har rapporterats (24) men är sällsynta. Härefter kommer förkortningen “ALE” att användas för benämningen av standardiserat kronärtskocksbladextrakt, inklusive “artichoke flowering heads”.

Bioaktivitet/mekanismer

Cynara scolymus är en medicinalväxt som innehåller aktiva substanser som var för sig och i synergi med varandra effektuerar de verkningsmekanismer som tillskrivs. En av utmaningarna i studier på medicinalväxter är deras komplexa bioaktiva föreningar vars mekanismer mer sällan än ofta är kända (26, 27). Den speciella kemiska sammansättningen i ALE (28) står för de pharmaceutiska egenskaperna av extraktet men också för de *nutritionella* som *functional foods*.

Tabell 1. Kronärtskocksbladextrakt — aktiva substanser och komponenter

Fenoler och deras estrar (28)	Kaffeolkininsyror (Cynarin, klorogensyror, dikaffeoylkininsyra) (28, 19, 29), Koffeinsyra, Kininsyra (23)
Flavonoider (28, 29) och deras glykosider (28)	Apigenin, Luteolin (28)
Bitterämnen - sesquiterpene lactones	Cynaropikrin (29)
Fytoöstrogener	Lignaner, Stilbener (29)
Lösliga fiber	Inulin (28)

Kombination av klorogensyra och cynarin (kaffeoylkininsyror) är viktiga antioxidanter i ALE (23). Av den totala mängden kaffeoylkininsyror i växten står klorogensyra för cirka 40% och dikaffeoylkininsyra för cirka 30% (28). Den antioxidativa effekten motverkar skador på biomolekyler som proteiner, lipider och DNA och skyddar mot fria radikaler (30, 31). Fenoler finns vanligtvis i växtens blad och inte i blomman (23). Bladen är därför mer värdefulla sett till bioaktivitet.

ALE har demonstrerat bland annat hepatoskyddande, anticarcinogena, antibakteriella, gallstimulerande, matsmältningsfrämjande och urindrivande aktiviteter samt också visat förmåga att hämma kolesterolsyntes (4, 29, 31, 24). De kolesterolsänkande och antioxidativa egenskaperna hos ALE verkar troligen via reduktion av de novo kolesterolsyntes genom hämmandet av HMG CoA reductas och LDL-oxidation, ökad kolesterolutsöndring från galla samt ökad fekal utsöndring av gallsyror (4). Den gallstimulerande effekten tillskrivs klorogensyra, cynarin och glykosiden scolymoside (25). In vitro och djurstudier på blodsockersänkande effekter av ALE proponerar att klorogensyra hämmar glukos-6-fosfat-translokase som reglerar homeostasis av blodglukos i det hepatiska systemet (32). Triglyceridsänkande effekter av ALE kan härledas till verkan från sesquiterpener och dess glykosider (33). Fenoler från *Cynara* tycks också ha en glykemisk effekt genom att stimulera till ökad nedbrytning av dietära kolhydrater (29).

Aktuell forskning

En systematisk översikt och dos-respons metaanalys publicerades nyligen av Hemati et al. (2021) för att sammanställa effekter av administrering av *Cynara scolymus* L. på antropometriska index. Den sammanlagda poolade analysen av tio inkluderade RCT:s visade att administration av ALE hade effekt på midjemått (WC) men inte på vikt och andra antropometriska index (35). Analyser av subgrupperna efter hälsotillstånd visade att ALE bidrog till en viktnedgång hos hypertensiva patienter men minskade inte övriga indikatorer. För att fastställa mer exakta slutsatser måste fler studier med längre duration göras även här.

En annan systematisk översikt och metaanalys av Jalili et al. publicerades år 2020 på effekter av administrering av ALE på glykemiska index hos vuxna. Den sammanlagda analysen av nio RCT:s visade att administrering av ALE ledde till ett signifikant minskat FBS. Andra glykemiska markörer inklusive fasteinsulin och HbA1c förändrades dock inte signifikant. Slutsatsen är att ALE kan minska FBS-koncentrationer hos människan (36). Det framhålls dock att flera kliniska prövningar med längre studieperioder är nödvändiga för att bekräfta utfallet.

En systematisk översikt och metaanalys (34) med syftet att bedöma effekten av ALE på lipidparametrar publicerades år 2018 och inkluderade nio studier med totalt 702 deltagare. Resultaten indikerade en signifikant ALE-inducerad minskning av plasmakoncentrationen av TC, LDL-kolesterol och TG. Ingen signifikant förändring i plasmakoncentrationer av HDL-kolesterol observerades. Den kolesterolsänkande effekten verkade inte vara relaterad till dos och behandlingstid, men effekten verkade vara direkt relaterad till LDL-C-nivå vid baslinjen. Trots att de analyserade studierna hade olika doseringar, standardiseringar och koncentrationer av ALE den observerade effekten var homogen och visade en mild men signifikant lipidsänkande effekt av kronärtskocksextrakt hos människor.

Sedan 2018 har det tillkommit nya studier inom området (29, 48), vilka bidragit med ny evidens för uppdaterad kunskap i frågan om ALE:s effekter på lipidstatus.

Problemformulering

Ökad kolesterolhalt har stor klinisk betydelse för hälsostatusen hos en individ. Skolmedicinen förskriver statiner som livslång behandling vid lipidrubbingar ihop med fysisk aktivitet och kostmodifiering. Statiner sänker LDL i blodet men har ingen effekt på HDL och har många biverkningar. Läkemedlen ordinerar bara vid uttalad hyperkolesterolemi och inte vid mild till moderat grad av tillståndet (7). Ett brett spektrum av behandlingsalternativ vid alla grader av hyperkolesterolemi behövs och särdeles sådana som främjar optimala HDL-nivåer.

Cynara scolymus är det latinska namnet för kronärtskocka och har traditionellt använts inom folkmedicinen för att främja leverhälsa, digestion och lipidmodulering (23). Supplementering av ALE har i humana studier visat sig ha ett brett terapeutiskt fönster samt lipidmodulerande potential i behandlingen av lipidrubbingar (4, 34). Huruvida ALE är effektivt nog för denna indikation är fortfarande oklart. Nya behandlingsalternativ för alla grader av hyperkolesterolemi eftersöks och intresset för *Cynara scolymus* är stort. Växten har bioaktiva substanser som ännu inte fullt utvärderats för sina farmakologiska och terapeutiska effekter.

Syfte

Syftet med den systematiska översikten var att undersöka evidensen för vilka effekter standardiserat *Cynara scolymus* bladextrakt (ALE) versus placebo har på lipidstatus hos vuxna med mild, moderat och uttalad hyperkolesterolemi för utfallsmåtten TC, HDL och LDL.

Metod

Inklusions- och exklusionskriterier

Den systematiska litteratursökningen genomfördes efter förbestämda inklusions- och exklusionskriterier. Inklusionskriterier var randomiserade, placebokontrollerade kliniska humanstudier som undersökt effekter av standardiserat ALE-monopreparat på TC, HDL och LDL hos vuxna med varierande grad av hyperkolesterolemi. Artiklarna behövde vara tillgängliga i fulltext från databaserna Scopus, PubMed eller Clinicaltrials.org och blivit peer reviewed som första kvalitetsmått. Djurstudier, studier med kombinerade preparat eller studier där deltagarna fick annan samtidig behandling mot lipidrubbningar exkluderades.

Datainsamlingsmetod

All evidensbaserad rådgivning inom medicinen börjar med en lämplig frågeformulering (37). Akronymen PICO (Population, Intervention, Control, Outcome) användes för att definiera forskningsfrågan (37). Efter att ha formulerat forskningsfrågan och PICO som P: vuxna med hyperkolesterolemi, I: RCTs med ALE som intervention, humanstudier från 2000 till 2021, C: placebo, O: TC, HDL, LDL; planerades och genomfördes sökningar i databaserna via inlogg från Göteborgs Universitetsbibliotek.

För att hitta relevanta studier för den systematiska översikten och uppnå hög sensitivitet gjordes en elektronisk, extensiv och uttömmande sökning i databaserna PubMed, Scopus och Clinicaltrials.gov. Filter i form av "Humans" användes och resultaten begränsades från år 2000 till 2021. Inga andra avgränsningar i form filter gjordes. Svensk MeSH användes vid formuleringen av söksträngar och termer. Även fri textsökning med egna sökord på engelska användes. För dataanalys skapades gemensamma dokument i Google Docs och Google Kalkylark med tabeller för att överskådliggöra uppgifter från utvalda artiklar. Sökningarna i databaserna sparades även som en lista med RCTs på Scopus och i PubMed och en separat lista skapades för övriga artiklar om *Cynara scolymus* för vidare bearbetning.

Tabell 2. Beskrivning av litteratursökning

Sökning	Databas/ Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed/ 24-03-21	<i>Cynara scolymus</i> [MeSH] OR <i>Cynara scolymus</i> [Title/Abstract] OR <i>Artichoke</i> [MeSH] OR <i>Artichoke</i> [Title/Abstract] OR "artichoke leaf extract"	human, RCTs	40	13 (Rondanelli, 2014, Bundy, 2008)	Rondanelli (2014) Bundy (2008) Panahi (2018) Rezazadeh (2018) Barrat (2013) Rondanelli (2013)

		<i>[Title/Abstract] AND Hypercholesterolemia [Title/Abstract] OR Lipoproteins, LDL [MeSH] OR Total cholesterol [Title/Abstract] OR Cholesterol [Mesh] OR Hypercholesterolemia [MesH] OR Cholesterol, HDL [MeSH] OR Lipoproteins, HDL [MeSH]</i>				Skarpanska-Stejnborn (2008) Englisch (2000) Lupatelli (2004) Ardalani (2020) Rezazadeh (2018) Rezazadeh (2018) Ebrahimi (2018)
2	Scopus/ 25-03-21	TITLE-ABS (<i>cynara AND scolymus OR artichoke OR "artichoke leaf extract"</i>) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human"))	human, RCTs	115	3 (Bundy, 2008), (Rondanelli, 2014)	Fallah (2012) Bundy (2008) Rondanelli (2014)
3	Clinical trials.gov/ 27-03-21	Artichoke	RCTs med lipidvärden som utfallsmått	27	2	Rondanelli (2020) Riche (2016)
Utvalda studier: 16 st						
Rondanelli (2014), Bundy (2008), Panahi (2018), Rezazadeh (2018), Barrat (2013), Rondanelli (2013), Skarpanska-Stejnborn (2008), Englisch (2000), Fallah (2012), Rondanelli (2020), Riche (2016), Rezazadeh (2018), Rezazadeh (2018), Ebrahimi (2018), Ardalani (2020), Lupatelli (2004)						

Databearbetning

När den uttömmande sökningen var genomförd med hög sensitivitet kvarstod 16 RCT-artiklar. Datan systematiseras i form av en tabell med avsikt att öka läsbarheten och transparensen med referenser till varje artikel, studiedesign, information om studiepopulationen (antal deltagare, kön, grad av hyperkolesterolemi och samsjuklighet), utfallsmått, typ av intervention, doseringsmängd av ALE, beredningsform och andra övriga observationer som refererade till studiens lämplighet för vidare analys eller ej. Två granskare läste individuellt alla artiklarna för sig följt av en gemensam granskning för att besluta vilka artiklar som hade högst specificitet.

Granskning av relevans och kvalitet

Två av studierna (38, 39) var inte tillgängliga i fulltext vare sig från PubMed eller Scopus. Med hjälp av Göteborgs Universitetsbibliotek hittades originalstudierna i sin helhet men dessa två artiklarna hade enligt bibliotekarien diverse oenigheter som påverkade deras möjligheter att bli publicerade och peer reviewed och därmed styrka sin studiekvalitet — därav exkluderades dem. Ytterligare en artikel (31) valdes bort eftersom studiedeltagarna hade normala kolesterolnivåer i blodet och inte hyperkolesterolemi. En studie (40) exkluderades på grund av att juice från *Cynara scolymus* användes och inte bladextrakt. En annan studie exkluderades på grund av användning av kombinationspreparat i interventionen (41). Två andra studier (42, 43) hade inte blodlipider som utfallsmått och blev därför inte heller inkluderade. Sökningen på ClinicalTrials.gov gav 27 träffar med både publicerade och opublicerade studier. Två studier på ALE med utfallsmått lipider identifierades. En studie (44) var inte slutförd och inkluderades därför inte i vår översikt. Den andra studien (29) var

komplett och publicerad på PubMed (utan att förekomma i sökning på PubMed tidigare) och inkluderades i översikten eftersom den uppfyllde alla inklusionskriterierna.

Åtta kvarstående artiklar (29, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51) analyserades därefter med hjälp av SBU:s mall för "Bedömning av randomiserade studier (ITT)". Varje artikel lästes i fulltext av två oberoende granskare individuellt och därefter följde en gemensam diskussion kring varje artikel. SBU:s Metodbok (52) och Cochranes verktyg (53) användes vid kvalitetsgranskningen av studierna. Design och risk för bias bedömdes per riskområde; randomisering, avvikelser från planerade interventioner, bortfall, mätning av utfall, rapportering och jäv/intressekonflikter enligt Kapitel 6 i SBU:s Metodbok. Fem av studierna (29, 47, 48, 49, 51) hade studieprotokoll publicerade a priori. Analyser av studieprotokollen visade att tre av studierna (47, 48, 49) utgick från samma protokoll där studiepopulationen var samma eller överlappade varandra och därmed också resultaten för utfallsmåten (TC, LDL och HDL). Granskarna valde att fortsätta med en av dem (48) som följde protokollets utfallsmått nästan fullständigt och hade störst antal redovisade deltagare. En artikel (51) hade flera oenigheter i redovisningen av resultaten och använde PP analys istället för ITT och exkluderades på grund av hög risk för falsk positiv resultat. Ytterligare en studie (50) exkluderades eftersom författarna redovisade att deltagarna både i interventionsgruppen och i kontrollgruppen använde andra kosttillskott (t.ex. fiskolja). Fyra av studierna (29, 45, 46, 48) hade tillräckligt tillförlitlighet för att inkluderas vidare i översikten och kvalitetsgranskas enligt GRADE.

Resultat

Alla inkluderade RCTs var dubbelblindade, parallel-designade där två grupper jämfördes: en interventionsgrupp som fick ALE-supplementering och en kontrollgrupp som fick placebo. Studierna var gjorda på likartade studiepopulationer med vuxna individer, både män och kvinnor, med varierande grad av icke-läkemedelsbehandlad hyperkolesterolemi och uppföljningstiden var likartad i de olika studierna. Protokollen för alla de inkluderade studierna var godkända av respektive universitets etiska kommitté. Studiedeltagarna gav informerat samtycke till studievillkoren, vilket inkluderade rätten att avbryta deltagandet under studiens gång och garanterade att deltagarnas mänskliga rättigheter respekterades.

Tabell 3. Beskrivning av inkluderade studier

Försteförfattare, år, land	Studiedesign	Studiepopulation	Intervention*	Kontroll	Risk för bias
Rondanelli (2020), Italien	RCT, dubbelblindad	54 vuxna, 28 män och 26 kvinnor, överviktiga och obesa med IFG och TC=6 mmol/L i ALE-gruppen, TC= 6 mmol/L i placebogruppen vid baslinjen.	1000 mg ALE per dag i tablettform under 8 veckor.	Placebo	Låg
Rezazadeh (2018), Iran	RCT, dubbelblindad	68 vuxna, 19 män och 49 kvinnor, metabolt syndrom och TC= 11 mmol/L i ALE-gruppen, TC= 11 mg/dl i placebogruppen vid baslinjen.	1800 mg ALE per dag i tablettform under 12 veckor.	Placebo	Låg

Rondanelli (2014), Italien	RCT, dubbelblindad	55 vuxna, 25 män och 30 kvinnor, överviktiga, TC= 6 mmol/L i ALE-gruppen, TC= 6 mmol/L i placebogrupper vid baslinjen.	600 mg ALE per dag i tablettform under 8 veckor.	Placebo	Låg
Rondanelli (2013), Italien	RCT, dubbelblindad	92 vuxna, 41 män och 51 kvinnor, överviktiga, TC= 7 mmol/L i ALE-gruppen, TC= 7 mmol/L i placebogrupper vid baslinjen.	500 mg ALE per dag i tablettform under 8 veckor.	Placebo	Låg

*Se Tabell 5 för detaljer.

Rondanelli M. et al. (2020) studie i Pavia, Italien undersökte om standardiserat ALE kunde förbättra glykemisk kontroll, insulinkänslighet och metabola parametrar som TC, LDL, HDL, TG, WC och VAT hos vuxna med övervikt eller fetma grad I nydiagnostiserade med IFG. Studien genomfördes av Pavia Universitet och studieprotokollet var publicerat på Clinicaltrials.gov (54). Studiedeltagarna hade inga kardiovaskulära sjukdomar, tog inga läkemedel för blodsocker eller lipidomsättning, hade inga besvär med lever, njurar eller sköldkörtel och var fysiskt inaktiva. Samtliga hade lätt hyperkolesterolemi.

Antalet studiedeltagare beräknades med 95% konfidensintervall med FBG som utfallsmått. 26 män och 27 kvinnor randomiserades till interventionsgruppen (27 deltagare) som fick ALE-tabletter eller till kontrollgruppen (27 deltagare) som fick placebo med okänt innehåll. Interventionsgruppen ordinerades 1000 mg ALE/dag i åtta veckor. ALE-tabletterna innehöll ett HPLC-analyserat, trippelstandardiserat extrakt (Se Tabell 5). Tabletterna med ALE och placebo tillhandahölls av Idena SpA (Milan, Italien) och var identiska till utseendet. Alla studiedeltagarna konsulterades av en oberoende dietist att följa en lågenergikost (-3344 kJ/dag). Deltagarna registrerade sina matintag under tre dagar av den första och sista studieveckan. Resultaten näringsberäknades. Inga biverkningar rapporterades.

Glykemiska parametrar var primära utfallsmått och lipidparametrar (TC, HDL, TC/HDL, LDL, LDL/HDL, TG) sekundära. Samtliga mättes innan studiens start, efter 30 dagar och vid studiens slut. Resultaten påvisade statistiskt signifikanta interaktioner mellan *tid och grupp* för blodsocker, HDL, LDL, TC/HDL, LDL/HDL samt insulin. Författarna drog slutsatsen att ALE-supplementering visade en signifikant effekt på metabola parametrar hos patienter med förhöjt fasteglukosvärde.

Risk för bias i studien bedömdes som låg med ½ avdrag för jäv. Studien designades och utfördes enligt ITT-modellen. Statistiska analyser utfördes i dataprogrammet R 3.5.1. Blockrandomiseringen av deltagarna gjordes av en oberoende statistikexpert och de som utförde studien var blindade för randomiseringen, koderna och studieproceduren. Baslinjen hade inga obalanser, dvs. det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader i någon av de 26 parametrarna mellan grupperna. T-test för oberoende data genomfördes för analys av skillnader för varje variabel mellan grupperna vid baseline. Varken studiedeltagarna eller studieutövarna kunde förutse tilldelade interventioner eftersom tabletterna delades ut av en oberoende part som var inte involverad i slutanalysen av studieresultatet.

Linjära modeller användes för uppskattning av effekter i förhållandet mellan utfallsmått och tid, grupp, interaktion mellan *tid x grupp*. Analyserna justerades för ålder, kön och BMI.

Datansamlingen skilde sig inte åt mellan grupperna. Alla randomiserade studiedeltagarna slutförde studien och resultat redovisades för alla. Den planerade interventionen genomfördes enligt det studieprotokoll som publicerats i förväg. Alla rapporterade resultat för utfallsmåtten motsvarade protokollet. Utfallet lipider mättes enligt standardiserade metoder och analyserades med en biokemisk analysator (Hitachi 747). Författarna deklarerade inga finansiella intressen eller bindningar som skulle kunna påverka resultaten. Författarlistan påvisade att en av studieförfattarna var anställd på företaget Indena som tillhandahöll både ALE- och placebotabletterna i studien. Därav bedömdes ett måttlig risk för bias föreligga eftersom forskargruppen kan ha påverkats av kommersiella intressen.

Rezazadeh et al. (2018) studie utfördes i Khoy, Iran med syfte att undersöka effekterna av supplementering av ett standardiserat ALE-extrakt på lipidprofil och CETP-nivåer gällande CETP Taq IB polymorfism hos 68 patienter, både män och kvinnor, med metabolt syndrom och uttalad hyperkolesterolemi. Exklusionskriterier var annan diagnostiserad samsjuklighet, graviditet, annan samtidig behandling och allergi mot Asteraceae/Compositae-familjen. Deltagarna ombads att inte förändra sina kost- eller motionsvanor under studiens gång. Studieprotokollet var publicerat i Iranian Registry of Clinical trials (55).

Interventionen gavs 1800 mg ALE/dagligen och kontrollgruppen gavs placebo med okänt innehåll under 12 veckor. Varje tablett innehöll 450 mg ALE (se Tabell 5). Standardiseringen utfördes med hjälp av en spektrofotometer baserat på ett protokoll från den Iranska fytofarmakopén (56). Doseringen av ALE baserades på tidigare kliniska prövningar (46, 50, 39) och rekommendationer från the German Commission E monografin (57). Både ALE- och placebotabletterna tillverkades av företaget Dineh Iran Co. Inga biverkningar rapporterades.

De primära utfallsmåtten var förändringar i lipidprofil och CETP-nivåer och det sekundära utfallsmåttet var respons på ALE hos individer med CETP Taq IB polymorfism. Antropometriska värden och biokemiska markörer mättes i början och i slutet av interventionen. Kostintag och fysisk aktivitetsnivå bedömdes vid baslinjen och efter 12 veckor. Flera statistiska analyser genomfördes (ANCOVA, t-test). Resultaten för lipidprofilmarkörerna i slutet av studien visade att det inte fanns några signifikanta skillnader i förändringar av TC, LDL, LDL/HDL, TC/LDL, TAG/HDL och CETP-nivå mellan grupperna efter justering för *confounders*: basvärden, viktförändringar, fysisk aktivitet, kostintag. Resultaten för utfallsmåttet TG visade signifikant minskning i interventionsgruppen jämfört med placebogruppen.

Den övergripande risken för bias bedömdes som låg. Datansamlingen skilde sig inte åt mellan grupperna och resultat redovisades för 68 patienter enligt en modifierad ITT-princip analyserat med programvaran SPSS. Eftersom totalt 80 deltagare randomiserades enligt studiens abstract, men resultat redovisades för endast 68 deltagare bedömdes Risk för bias för Bortfall som måttlig, eftersom resultatet enligt författarna skulle analyseras med ITT. Patienterna randomiserades genom permuterad blockrandomisering till interventions- eller placebogruppen. Lottningen utfördes av en oberoende statistiker. Blivande grupptillhörighet kunde inte förutses av deltagarna eller författarna vare sig ab initio eller under studiens gång. Deltagarna lämnade tillbaka eventuella tabletter som de inte intagit i syfte att mäta följsamheten. BMI kan påverka lipidvärden och räknas som en prognostisk faktor för skillnader i lipidnivåer mellan grupper (1). Om p-värdet för denna typ faktor är <0.001 bör man enligt Cochrane bedöma risken för påverkan på interventionseffekten som hög. I studien är p-värdet = 0,051 vilket således innebär att skillnaden inte är stor nog mellan

interventionsgruppen (35,3 kg/m²) och placebogruppern (33,3 kg/m²) för att motivera en nedgradering.

För 90% power tolererades ett bortfall på högst 30% beräknat på 40 patienter i vardera grupp. Totalt fullföljde 68 patienter studien (ALE-grupp = 33; placebogrupp = 35). En lika stor andel kvinnor som män fullföljde studien. Bortfallet var enligt uppgift inte relaterat till några negativa effekter av ALE eller placebo. Lipidprofil i form av TC, LDL, HDL och TG mättes med hjälp av en biokemisk analysator (Hitachi 747). LDL-nivån beräknades genom Friedewalds formel som är standardmetoden för bedömning av lipidvärden (7). Författarna till studien deklarerade att de saknade finansiella intressen och/eller andra bindningar som skulle kunna påverkat utfallet.

Rondanelli et al. (2014) studie i Pavia, Italien hade syftet att undersöka hur ALE påverkar glukosomsättningen hos överviktiga eller obesa patienter med IFG. 55 studiedeltagare mellan 18 och 60 år, med BMI 25-35 kg/m², utan kardiovaskulära-, lever-, sköldkörtel- eller njursjukdomar, icke läkemedelsbehandlade och med låg fysisk aktivitetsnivå inkluderades i studien. Samtliga studiedeltagare hade lätt hyperkolesterolemi.

Deltagarna randomiserades genom blockrandomisering till interventionsgruppen (26 studiedeltagare) eller till kontrollgruppen (29 deltagare) med jämn könsfördelning. Under åtta veckor fick interventionsgruppen 600 mg HPLC-analyserat, standardiserat ALE dagligen (se Tabell 5) medan kontrollgruppen fick placebo med okänt innehåll identiska med ALE-tabletterna till utseendet. Alla tabletterna tillverkades av företaget Indena SpA (Italien). Inga biverkningar registrerades. Samtliga studiedeltagare uppmanades genom ett rådgivande samtal av en oberoende dietist att följa en lågenergikost (-3344 kJ per dag). Deltagarna gjorde en kostregistrering i tre dagar under den första och den sista studieveckan. Resultaten näringsberäknades.

Glykemiska- och lipidparametrar mättes ante studium, efter 30 dagar och post studium. FBG var primärt utfallsmått och lipidparametrar (TC, LDL, HDL, TG) med flera var sekundära. Studiens resultat visade en signifikant sänkning av FBG, TC och LDL i interventionsgruppen. Inga signifikanta skillnader i HDL kunde påvisas vare sig i interventionsgruppen eller placebogruppern. Dock hade TC/HDL i interventionsgruppen minskat signifikant. I effektskillnad hade kontrollgruppen inga signifikanta resultat. BMI minskade signifikant i interventionsgruppen, men inte i placebogruppern. Skillnaden mellan grupperna i BMI-minskning var statistiskt signifikant. Enligt författarna tyder studieresultaten på att ALE kan vara effektivt för att sänka glykometaboliska parametrar hos överviktiga vuxna med IFG.

Risk för bias i studien bedömdes som låg med ½ avdrag för jäv. Studien designades och utfördes enligt ITT-modellen. Randomiseringen utfördes av en oberoende statistiker och de som utförde studien var blindade för randomiseringen, koderna och studieproceduren under hela studien. Blivande grupptillhörighet kunde inte förutses av deltagarna eller författarna. 26 deltagare fördelades slumpmässigt till interventionsgruppen och 29 deltagare till placebogruppern med jämn könsfördelning. Poweranalys för antalet deltagare redovisades inte. Baslinjen hade inga statistiska obalanser efter randomiseringen. SAS System version 9.2 användes för alla statistiska analyser med 5%-ig statistiskt signifikans för förändringar av FBG. Signed rank test tillämpades för att studera skillnader inom och mellan grupperna. Wilcoxon's två-provs test användes för gruppjämförelser över tid. ANCOVA användes för analys av *covariance* mellan förändringar av lipidparameter mot intervention och förändringar i BMI. Resultat redovisades för alla deltagare utan bortfall. Resultatrapporteringen

motsvarande förbestämda utfallsmått. Utfallet lipider analyserades med hjälp av en biokemisk analysator (Hitachi 747). Författarna deklarerade inga intressekonflikter. Av författarlistan framgick att tre av författarna representerade företaget Indena S.P.A.

Rondanelli et al. (2013) studie i Pavia, Italien hade syftet att undersöka effekter av ALE på lipider hos 92 vuxna varav 41 män och 51 kvinnor med primär hyperkolesterolemi av låg och måttlig grad. 46 deltagare lottades till interventionsgruppen och 46 till kontrollgruppen. Deltagarna var 18 - 60 år gamla med övervikt, icke läkemedelsbehandlade och utan kardiovaskulära, lever-, sköldkörtel- eller njursjukdomar. Fysisk aktivitetsnivå noterades innan interventionen och studiedeltagarna ombads hålla samma aktivitetsnivå under studiens gång. Under åtta veckor fick interventionsgruppen 500 mg ALE dagligen i tablettform medan kontrollgruppen fick placebotabletter med okänd innehåll. ALE-tabletterna var standardiserade enligt en patenterad formel (Se tabell 5). Inga biverkningar rapporterades.

Innan studiens start fick alla deltagare ett rådgivande samtal med en dietist för individuellt anpassad isokalorisk kost. Deltagarna registrerade sitt energi- och näringsintag under tre dagar den första och den sista studieveckan.

Alla utfallsp parametrar mättes vid baslinjen och vid studiens slut. Det primära utfallsmåttet var förändring av HDL. Sekundära utfallsmått var effekter på blodsocker, TC, LDL, TC/HDL, LDL/HDL, TG. Studiens resultat visade en signifikant ökning i HDL i interventionsgruppen. Resultaten indikerade att ALE kan spela en roll vid behandling av hyperkolesterolemi genom att öka HDL, men också genom att minska TC och LDL.

Risk för bias i studien bedömdes som låg med ½ avdrag för jäv. Studien designades och utfördes enligt ITT-modellen. Blockrandomisering av deltagarna utfördes av en oberoende statistiker och författarna var blindade för randomiseringen, koderna och studieproceduren under hela studien. Inga indikationer fanns på att datainsamlingen eller genomförandet av studien skilde sig åt mellan grupperna. Blivande grupptillhörighet kunde inte förutses av deltagarna eller författarna.

Studien slutfördes utan några bortfall och resultat redovisades för alla deltagare. För att uppskatta effekter användes SAS System version 9.2 med $p \leq 0,05$ som gränsvärde för statistisk signifikans. Vid varje tidpunkt för bedömning av rådata gjordes ett parat *t*-test. En covariance-analys genomfördes med ANCOVA för att utjämna skillnader mellan grupperna och förändringar från baslinjen. TC, HDL, LDL och TG jämfördes med indelningen i strata efter kön. Rapporterade resultat mättes enligt standardiserade metoder och analyserades med hjälp av biokemisk analysator (Hitachi 747). Författarna deklarerade inga intressekonflikter. Författarlistan visade att tre av författarna representerade företaget Indena S.P.A. På grund av risk för intressekonflikt-bias görs därför ½ avdrag.

Resultat för ALE:s effekter på utfallsmåtten TC, HDL och LDL

Tabell 4a. Primärt effektmått, TC (mmol/L.)

Studie, år	Effekt i interventionsgrupp, I (Δ)	Effekt i kontrollgrupp, K (Δ)	Interventionseffekt (ΔI minus ΔK)	P-värde för differens
Rondanelli (2020)	- 0,06	0,07	- 0,13	0,12*

Rezazadeh (2018)	- 0,65	- 0,74	0,09	0,459
Rondanelli (2014)	- 0,44	0,07	- 0,52	0,001
Rondanelli (2013)	- 0,397	- 0,127	- 0,270	0,012

*P-värdet beskriver skillnaden mellan grupperna över tid.

I alla Rondanelli:s studier var TC ett sekundärt utfallsmått medan det var primärt i Rezazadeh (2018). I alla studierna minskade TC i interventiongrupperna och även i placebogruppen i två av studierna. I kontrollgrupperna i Rondanelli (2020) och Rondanelli (2014) ökade däremot TC. P-värdena för differens var signifikanta i två av studierna.

Tabell 4b. Sekundärt effektmått, HDL (mmol/L.)

Studie, år	Effekt i interventionsgrupp, I (Δ)	Effekt i kontrollgrupp, K (Δ)	Interventions-effekt (ΔI minus ΔK)	P-värde för differens	Övrigt
Rondanelli (2020)	0,17	- 0,03	0,2	<0.0001*	
Rezazadeh (2018)	0,09	0,05	0,04	0,43	
Rondanelli (2014)	0,0 no change	- 0,04	0,04	0,399	KI för differens -0.06 till 0.13
Rondanelli (2013)	0,207	0,005	0,202	0,004	KI för differens 0,067 till 0,337

*P-värdet beskriver skillnaden mellan grupperna över tid.

Effekterna i interventionsgrupperna pekar åt samma håll i tre av studierna. I Rondanelli (2014) påvisades ingen effekt. Resultaten från placebogrupperna pekar åt olika håll. Interventionseffekten pekar åt samma håll i samtliga studierna dock är den inte signifikant i två av dem. KI är angivna i två av studierna och överlappar varandra men i Rondanelli (2014) överlappar KI 0 och visar inte signifikant resultat. P-värdet i Rondanelli (2020) är signifikant och tyder på ökat HDL i förhållande till tid. Alltså, ju längre interventionstid med ALE, desto mer ökar HDL-nivåerna i blodet.

Tabell 4c. Tertiärt effektmått, LDL (mmol/L.)

Studie, år	Effekt i interventionsgrupp, I (Δ)	Effekt i kontrollgrupp, K (Δ)	Interventions-effekt (ΔI minus ΔK)	P-värde för differens	Övrigt
Rondanelli (2020)	-0,18	0,11	- 0,29	0,005*	KI för differens 0,05 till 0,24*
Rezazadeh (2018)	-0,02	-0,01	-0,01	0,523	
Rondanelli (2014)	-0,5	0,13	-1,02	<0,001	KI för differens -1.02 till -0.24

Rondanelli (2013)	-0,561	-0,149	-0,412	<0,001	KI för differens -0,623 till -0,201
-------------------	--------	--------	--------	--------	--

*P-värdet och KI beskriver skillnaden mellan grupperna över tid.

I alla studierna sänktes LDL-nivåerna i interventionsgruppen. Resultaten i placebogruppen pekar åt olika håll. Interventionseffekterna pekar åt samma håll i samtliga studierna och är signifikant i tre av dem. KI angivna i två av studierna och de överlappar varandra. P-värdet i Rondanelli (2020) är signifikant och tyder på LDL minskning i förhållandet till tiden, dvs ju längre interventionstid desto större LDL-sänkning i blodet.

Grade-bedömning för utfallsmåten TC, HDL och LDL

För att bedöma hur tillförlitligt det sammanvägda resultatet från de fyra ingående studierna är följdes mallen *“Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE”* (58), baserad på SBU:s *Vår metod* (52). En bedömning per utfallsmått, dvs. TC, HDL och LDL gjordes. Det sammanvägda resultatets tillförlitlighet klassificeras i en av fyra nivåer enligt GRADE som antingen hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+).

Sammanvägd risk för bias

Studierna bedöms att vara generellt väl redovisade med tydliga randomiseringsprocedurer utan avvikelser från planerade interventioner. Bortfall fanns bara i en av studierna (Rezazadeh, 2018) och påverkade inte resultatet. Utfallen mättes med standardiserade analysmetoder (samma metoder i Rondanelli (2020, 2014, 2013) och motsvarande i Rezazadeh (2018)).

Samtliga artikelförfattare redovisade inga jäv. Dock bedömdes viss risk för intressekonflikt föreligga i Rondanelli (2020, 2014, 2013) eftersom flera av forskarteamet representerade företaget Indena. Det går att med viss tolerans förstå att forskare tar hjälp av företag vid tillverkningen av standardiserade extrakt för att säkerställa hög kvalitet med kontrollerat innehåll av bioaktiva komponenter samt också av rent ekonomiska skäl. Indena är ett företag med över 100-årig tradition av tillverkning av växtbaserade supplement (59). Delaktighet av representanter från företag i en studie kan påverka den oberoende bedömningen, designen och utförandet. Rondanelli et al. presenterade dock en tydlig och transparent redovisning för sin studiedesign, sitt utförande och sina resultat.

Sammanvägd risk för bias för samtliga utfallsmått bedöms som låg.

Samstämmighet

Det fanns olikheter i studiernas utförande som påverkade resultaten av samtliga utfallsmått. Alla studierna använde ALE med olika mängd, dos, doseringsregim och sammansättning efter olika standardiseringsmetoder (se Tabell 1 och 5) samt tillämpade olika interventionsdurationer. Studiedeltagarnas hälsoprofiler skilde sig i följande: i Rezazadeh (2018) var det patienter med metabolt syndrom, i Rondanelli (2020, 2014) patienter med IFG och i Rondanelli (2013) patienter utan samsjuklighet. Alla studiedeltagare hade dock hyperkolesterolemi i varierande grad och övervikt/fetma. Alla inkluderade studier gjorde analyser för lipidvärden med hjälp av analysator Hitachi 747.

KI för effektskillnader för TC mellan interventionsgrupperna var endast angivet i en av fyra studier. Det går därför inte att bedöma om KI överlappar varandra eller ej. Resultaten från effektstorlekarna pekade åt olika håll. Signifikanta resultat i effektskillnad mellan grupperna uppnåddes i två av studierna men på grund av icke tillgängliga data gällande KI försvårades en fullständig bedömning av studiernas samstämmighet och medförde en minskning med ett steg för utfallet TC.

KI för effektskillnader för HDL var angivna i två av studierna. KI i Rondanelli (2014) är -0.06 till 0.13, Rondanelli (2013) är 0,067 till 0,337. Dessa intervallerna överlappar varandra. I Rezazadeh (2018) och Rondanelli (2014) har interventionseffekterna identiska värden (0.04), dock ej signifikanta. I de resterande två studierna pekar interventionseffekterna åt olika håll. Båda har signifikanta resultat men pekar i olika riktning. Tre av studierna påvisade en ökning i HDL hos interventionsgruppen och i en studie redovisades noll effekt. Resultaten för kontrollgrupperna pekar åt olika håll. Resultaten från effektstorlekarna pekar åt samma håll i samtliga studierna, dvs. den påvisar en ökning av HDL i slutet av interventionen men är inte signifikant i hälften av studierna.

KI för effektskillnader för LDL i Rondanelli (2013, 2014) överlappar varandra (-0,623 till -0,201 och -1.02 till -0.24 motsvarande). KI för differens i Rondanelli (2020) är 0,05 till 0,24, men här är interventionseffekten beräknad på *tid x grupp* variabler. Dvs. effekten av ALE har satts i förhållande till interventionstiden och kan därför inte jämföras med interventionseffekterna från de övriga studierna. Dock är den signifikant och påvisar att LDL sänktes signifikant med längre duration av ALE:s supplementering och är därför av betydelse för den övergripande bedömningen av resultaten. Alla studierna påvisade en sänkning av LDL i interventionsgruppen. I två av studierna (Rezazadeh, 2018, Rondanelli, 2013) påvisades en LDL-sänkning även i placebogruppen. I Rondanelli (2020, 2014) fick placebogruppen ökade nivåer av LDL. Interventionseffekterna pekar åt samma håll i samtliga studierna (ΔI minus $\Delta K = -0,01, -0,412, -0,29$ och $-1,02$). P-värdet för differens är signifikant i tre av studierna (Rondanelli 2013, 2014, 2020). Sammantaget bedöms ALE-supplementering ha sänkande effekt på utfallsmåttet LDL.

Studiernas sammanvägda resultatet för utfallsmått TC och HDL i fråga om samstämmighet påvisade viss heterogenitet tillräcklig för degradering med ett steg. Medan resultatet för utfallsmåttet LDL inte bedöms påverkas av studiernas heterogena karaktär lika mycket och medför därmed inte en nedgradering.

Precision

Powerberäkningen i en studie omfattar inklusion av antal deltagare tillräckligt för att landa i det som kallas the "optimal information size" [OIS]) (60). Lipidparametrar var primära utfallsmått i två av studierna (Rezazadeh, 2018, Rondanelli, 2013) och poweranalyser gjordes för dem. I Rezazadeh (2018) tolererades ett bortfall på högst 30% beräknat på 40 patienter i vardera grupp för 90% power. Totalt fullföljde 33 patienter i ALE-gruppen och 35 i placebogruppen. Rondanelli (2013) beräknade att uppnå 80% power med 5% typ I error för populationens stickprov med 45 deltagare per grupp. 92 patienter slutförde interventionen utan bortfall (ALE = 46, placebo = 46) vilket blev fler än beräknat för att uppnå powernivån. Rondanelli (2020) och (2014) hade glykemiska utfallsmått som primära. Rondanelli (2020) beräknades 44 deltagare (22 i varje grupp) som tillräckligt för att kunna identifiera skillnader mellan grupperna i FBG med 90% power. Totalt blev det 54 deltagare (27 i varje grupp) vilket täckte OIS. Rondanelli (2014) redovisade inte sin powerberäkning. Under granskningen

jämfördes antal individer i studierna vars primära utfallsmått var lipidvärden med studierna med lipidvärden som sekundärt utfallsmått varav en viss homogenitet konstaterades i populationsstorlek i förhållande till power för det sammanhang som forskningsfrågan avsåg. Alla inkluderade studierna i den systematiska översikten bedömdes därför uppnå sina beräknade OIS-kriterium för utfallen TC, HDL och LDL.

De inkluderade studierna hade inte många deltagare, men heller inte många bortfall. Det innebär att resultat redovisas för nästan alla deltagare och möjliggör därför fullständiga analyser av utfallen. Vid granskning av utfallsp parametrar som kunde påverka TC, HDL och TC i ingående studierna beaktades potentiella *confounders* som BMI, visceralt fett (VAT), fysisk aktivitetsnivå och energiintag. I Rondanelli 2020 var BMI och VAT lägre vid baseline hos interventionsgruppen än hos placebogruppen, dock utan att vara statistiskt signifikanta. Statistisk justering i studien gjordes för BMI, kön och ålder. Efter halva interventionstiden jämfördes VAT mellan grupperna och en signifikant minskning av VAT i interventionsgruppen observerades medan VAT i placebogruppen snarare ökat, dock ej signifikant. Statistiskt signifikanta resultat av ALEs interventionseffekt på VAT och LDL-värden påvisades.

I Rondanelli (2014) och Rondanelli (2013) var BMI-värdena högre hos interventionsgruppen vid baseline men skillnaden mellan grupperna var inte signifikant. Rondanelli (2014) justerade för förändringar i BMI och Rondanelli (2013) justerade för lipidförändringar. En minskning av BMI i slutet av interventionen observerades i båda grupperna i Rondanelli (2013) med en signifikant korrelation mellan ändringarna i LDL och ändringarna i BMI. I Rezazadeh (2018) hade interventionsgruppen högre BMI och midjeomfång (WC) än placebogruppen vid baseline och justeringen gjordes för vikt, fysisk aktivitet och energi- och fettintag. Skillnaderna för BMI vid baseline var signifikanta ($p = 0,051$) vilket innebär att interventionsgruppen troligen förväntades få bättre effekt av ALE-supplementeringen, eftersom vid högre BMI och midjeomfång lagras fettdepåerna i kroppen i form av visceralt fett och fler lipider cirkulerar i blodet. I slutet av studien hade deltagarna i båda grupperna ökat sin fysiska aktivitetsnivå, vilket kan ha påverkat lipidnivåerna i blodet positivt. Skillnaderna var dock inte signifikanta.

Resultat för utfallet LDL visade att tre av studierna fick signifikanta interventionseffektvärden. KI i två av studierna överlappade varandra. Alla studierna kom fram till samma resultat i interventionsgruppen och även effektstorlekens riktning, dvs. LDL-nivåerna minskade efter interventionen. Resultaten överensstämmer med slutsatserna från den tidigare beskrivna systematiska översikten från 2018 (34) där LDL signifikant minskades efter supplementering med ALE.

Studiernas sammanvägda precision för LDL bedömdes att ha inga problem. TC och HDL bedömdes att ha vissa problem men inte nog för nedgradering.

Överförbarhet

Exklusionskriterierna i alla studierna (ej rökare, låg alkoholkonsumtion, inga lever-, njur-, kardiovaskulära sjukdomar, inga läkemedel som påverkar lipidvärden) ställde möjligen alltför höga krav för att kunna åstadkomma en representativ stickprovspopulation för utfallsmått TC, HDL och LDL. Till exempel hade personer med låg alkoholkonsumtion eller rökare kunnat inkluderas i studierna för att bredda generaliserbarheten och den externa validiteten. Alla studiedeltagarna i de ingående studierna hade övervikt eller fetma. Studiedeltagarna i Rezazadeh (2018) hade metabolt syndrom som diagnos — en viktig faktor för sekundär

hyperkolesterolemi — och deltagarna i Rondanelli (2020, 2014) hade förhöjda fasteglukosvärden som är en prekursor för diabetes och medföljande glukos- och lipidrubbnings. Enbart deltagare med låg fysisk aktivitet inkluderades i Rondanellis studier (2020, 2014, 2013). I Rezazadeh (2018) var det mera odefinierat då deltagarna endast ombads att behålla sitt habituella födointag och fysiska aktivitetsnivå under hela studietiden. Ökad fysisk aktivitet påverkar kolesterolvärden (7,15) och det är viktigt för en studies ändamålsenlighet att utesluta faktorer som kan konkurrera med eventuella effekter av ALE-extrakt hos deltagarna. Rondanelli (2020) gjorde justeringar för ålder, kön och BMI, Rezazadeh (2018) för vikt, fysisk aktivitet, energi- och fettintag och Rondanelli (2014) för förändringar i BMI. Rondanelli (2013) gjorde justeringar för alla lipidparametrar och deras förändringar i förhållande till kön och intervention.

Överförbarheten av en studie påverkas av skillnader i miljö. Alla inkluderade studierna var gjorda på individer i utomklinisk miljö. Rondanelli:s studier gjordes på en population från samma region i Pavia, Italien. Studien Rezazadeh (2018) genomfördes i Khoy, Iran. Studieresultaten kan vara svåra att överföra till populationer i Nordeuropa eller till andra delar av världen. Även om deltagarna uppmanades att modifiera sitt matintag skiljer sig livsmedelsutbud, matkultur och kostvanor i Italien och Iran från till exempel den nordiska realiteten.

I fråga om studiens interna validitet och författarnas möjlighet till kontroll av deltagarnas följsamhet användes olika men likvärdiga metoder. Till exempel ordinerades samma energirestriktion (-3344 kJ/dag) i Rondanelli (2020, 2014) och i Rondanelli (2013) uppmanades deltagarna att konsumera en isokalorisk kost. Ett tredje sätt att följa compliance var att be deltagarna att återlämna resterande tabletter som de inte intagit trots ordinationen. Återlämnade tabletter räknades vid studiernas slut och följsamheten bedömdes postquam.

Ett dos-responssamband ökar tillförlitligheten hos det sammanvägda resultatet och stärker ett orsakssamband enligt GRADE. I de inkluderade studierna gick det inte att identifiera ett dos-responssamband för samtliga utfallsmått. Till exempel hade Rezazadeh störst effekt i interventionsgruppen på utfallsmåttet LDL och Rondanelli (2013, 2014) hade minst effekt trots att dygnsdosen av kaffeolkiniksyra och klorogensyra var 60-75% mer i de två sistnämnda studierna. Doseringen av standardiserat ALE i Rezazadeh (2018) baserades på the German Commission E monografien (57) och på tidigare kliniska prövningar (46, 50, 39). Källa till beräknad dosering hos Rondanelli (2020, 2014, 2013) redovisades inte.

Tabell 5. Dygnsdos av aktiva beståndsdelar i respektive studie

Aktiv beståndsdel	Rondanelli, 2020	Rezazadeh, 2018	Rondanelli, 2014	Rondanelli, 2013
Kaffeolkiniksyra/ Klorogensyra	5.0% = 50 mg/dygn	4-5% = 72-90 mg/dygn	30-60% = 180-360 mg/ dygn	>20% = 100 mg/dygn
Flavonoider	1.5% = 15 mg /dygn	-	2-5% = 12-30 mg	>5% = 25 mg/dygn
Cynaropicrin	1.0% = 10 mg/ dygn	-	-	>5% = 25 mg/dygn
<i>Total dygnsdos (ALE)</i>	500 mg of ALE x 2 = 1000 mg	450 mg ALE x 4 = 1800 mg	200 mg of ALE x 3 = 600 mg	250 mg ALE x 2 = 500 mg

I Tabell 5 redovisas dygnsdosen av aktiva beståndsdelar från ALE-supplementeringen i respektive studie. Olika beståndsdelar redovisades i de olika studierna. Innehållet av

klorogensyra deklarerades i alla fyra studierna. Huruvida andra beståndsdelar (se Tabell 1) var aktiva och närvarande i respektive ALE-preparat framgår inte. I Rondanelli (2014, 2013) var andelen aktiva substanser högre än i Rondanelli (2020) och Rezazadeh (2018). Vilka aktiva beståndsdelar och procentuell halt man väljer att extrahera fram i sina preparat och vilken dos som behövs för att testa hypotesen kan påverkas av vad som är studiens primära utfallsmått.

En förutsättning för att kunna reproducera resultaten är att ALE standardiseras med samma eller liknande bioaktiva komponenter i samma dosering till interventionsgruppens deltagare. Tre av de ingående studierna har utgått från olika beskrivningar av standardiseringsmetoder. I alla Rondanellis studier användes HPLC-analys vid framställningen av ALE-tabletterna och i Rezazadeh användes en spektrofotometer baserat på ett protokoll från den Iranska fytofarmakan i samma syfte. Heterogeniteten i utformningen av studiernas interventioner försvårar överförbarheten av studieresultaten till en större population. Eftersom den externa validiteten är låg och även reliabiliteten tillämpas en sänkning med ett steg.

Publikationsbias

När underlaget enbart består av små studier från samma forskargrupp och om studien inte har upprepats av andra forskare eller forskargrupper rekommenderar GRADE att göra avdrag med ett steg. Två av studierna hade små stickprovsstorlekar (se Tabell 3). I den systematiska översikten har tre av de fyra studierna samma försteförfattare Rondanelli Mariangela, men dock olika medarbetare i respektive forskargrupp. Här fanns det också risk för intressekonflikt på grund av att flera forskare i teamet representerade företaget Indena. Men som tidigare konstaterat var resultaten i alla tre studierna av Rondanelli et al. heterogena och demonstrerade inte falskt positiva resultat.

Sökningen på ALEs effekt på lipider gjordes i forskningsdatabaserna clinicaltrials.gov och WHO:s databas ICTRP efter opublicerade studier eller protokoll, men inga fynd påträffades som motsvarade inklusionskriterierna. Med andra ord hittades inga opublicerade studier visandes andra resultat (positiva eller negativa) än de inkluderade studierna, varav risken för snedvridet resultat uteslöts.

Ett avdrag för publikationsbias görs med ett steg.

Tabell 6. Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet

	Effektmått		
	Totalkolesterol	LDL-kolesterol	HDL-kolesterol
Antal studier:	4	4	4
Risk för bias:	0	0	0
Bristande samstämmighet:	-1	?	-1
Bristande precision:	?	0	?
Bristande överförbarhet:	-1	-1	-1
Publikationsbias:	-1	-1	-1
Resultatens tillförlitlighet:	+	++	+

Den sammanvägda evidensstyrkan bedömdes vara låg (++) för utfallsmåttet LDL och mycket låg (+) för utfallsmåtten TC och HDL.

Diskussion

Resultatdiskussion

Syftet med den systematiska litteratursökningen var att kritiskt granska vetenskapliga underlaget för vilka effekter har ALE på lipider i blodet. TC, HDL och LDL var primära utfallsmått eftersom de lipidparametrarna avspeglar lipidstatusen hos en individ. Litteratursökningen visade att ALE:s bioaktivitet undersökts inom olika terapeutiska områden. Det vetenskapliga underlaget för *Cynara scolymus* är mest underbyggt i fråga om effekter på glykemiska parametrar, leverfunktion och matsmältning snarare än på lipidparametrar. Därför var det av intresse att sammanställa kunskapen från kliniska studier på ALE:s effekter på TC, LDL och HDL.

Studiernas sammanvägda resultat visar att ALE har viss effekt på LDL-nivåerna hos hyperkolesterolemiska individer. Interventionseffekten i samtliga studier har visat sig gå i samma riktning och demonstrerade att ALE-supplementering sänkte LDL-nivåerna i interventionsgruppen. Dock gäller effekterna endast studiedeltagarna och kan inte överföras till en större population. Effekter av ALE på HDL och TC förblir oklara på grund av frånvaro av samstämmighet i studiernas resultat och viss heterogenitet i studiernas interventioner. Validiteten av det sammanvägda resultat från de ingående studierna begränsas också genom att få relevanta artiklar kunde inkluderas. Det krävs fler studier för att säkerställa effekterna av ALE på lipidparametrar för att kunna utforma kliniska, evidensbaserade rekommendationer. Önskvärt är att interventionen homogeniseras och utförs av andra forskargrupper i andra länder, eftersom det skulle öka reliabiliteten och den externa validiteten då upprepade hypotesprövningar möjliggör en närmare bestämmelse av den sanna medelvärdeskillnaden i en population. Ytterligare en aspekt att ta i beaktande är att längre studiedurationer möjligen hade lett till andra resultat. I en av studierna (29) påvisades ett signifikant förhållande mellan interventionstid och ALE-supplementering, dvs längre behandlingstid gav större effekt i interventionsgruppen. De andra ingående studierna gjorde inga analyser för *tid x grupp* och kan därför inte analyseras utifrån det.

Interventionerna genomfördes med krav på energirestriktion i tre av fyra ingående studier med avsikt att öka homogeniteten av deltagarnas kostintag. Det kan diskuteras om kostmodifieringar av denna typ bidrar till ett mera svårtytt studieresultat. Ett förändrat kostintag initierat av en dietist kan påverka lipidparametrar, vilket kan interferera med den variabel man studerar. Emellertid, vid jämförelse av energiintaget i början och slutet av interventionen i två av studierna konstateras att studiedeltagarna inte förändrat sina energiintag (45,46). Det kan förklaras med att en större kostförändring för patienter med övervikt/fetma oftast kräver upprepade dietistkonsultationer över tid (61, s. S110).

Heterogenitet

Diskrepansen i resultaten bedöms vara multifaktoriell men i huvudsak bero på olikheter i interventionerna där ALE:s doseringen och sammansättning skilde sig åt i studierna. Mängden kronärtskocksextrakt som användes i varje studie var olika, eftersom det inte finns några doseringsunderlag för indikationen lipidreglering. Författarnas hypoteser ante studium på mätbara effekter av ALE i vald koncentration och under bestämd studieduration på TC, HDL och LDL hade varit intressant att ta del av, men detta framgår inte i någon av studierna.

Den förväntade LDL-sänkande effekten av statiner nås efter bara tre veckors behandling (7) men det är oklart vilka doser av ALE som behövs för att ge ett kliniskt betydande resultat.

Standardisering av preparaten i de ingående studierna hade för avsikt att öka homogeniteten och säkerställa ett preparat med ett kontrollerat innehåll av aktiva beståndsdelar. Om en kombination av ämnen (i form av helväxtpreparat) krävs för att få effekt så är denna metod begränsande. Fytomedicin fungerar inte nödvändigtvis på samma sätt som ett syntetiskt läkemedel, som oftast bara har en verksamt substans, utan innehåller komplexa föreningar av ämnen vars synergistiska mekanismer kan ha avgörande betydelse för vilken effekt som uppnås (26). Felaktiga slutsatser riskerar dras att växten saknar effekt. Förutom synergism från helväxtpreparat som påverkar den terapeutiska effekten (27) kan till exempel aktiva beståndsdelar "deaktiveras" i frånvaro av sina skyddande antioxidanter (62).

Överensstämmelse med övrig litteratur

Denna systematiska översikten inkluderade fyra studier med totalt 269 studiedeltagare. Resultaten kom fram till att ALE har en LDL-sänkande effekt, vilket överensstämmer med den systematiska översikten och metaanalysen från 2018 (34). Den metaanalysen konstaterade å andra sidan också att ALE sänker TC-nivåerna hos personer med mild till måttlig hyperkolesterolemi, vilket går emot nuvarande översikts sammanvägda resultatet där ALEs effekt på TC inte är överensstämmande. Metaanalysen konstaterade vidare att den lipidsänkande effekten av ALE inte var relaterad till dos-respons eller behandlingstid, men däremot hade koppling till LDL-nivåerna vid baslinjen. I en av studierna (29) i den nuvarande översikten konstaterades emellertid att LDL-nivåerna i interventionsgruppen påverkades signifikant av längre behandlingstid i interventionsgruppen. Effekter av ALE på HDL har otillräcklig evidens både i den nuvarande översikten och i metaanalysen.

Metoddiskussion

Sökningen genomfördes med hjälp av databaserna PubMed, Scopus och Clinicaltrials.gov. I det slutgiltiga vetenskapliga underlaget ingår fyra studier.

En utmaning var att matcha forskningsfrågan med relevanta sökord och Mesh-termer. Kronärtskocka kan ha viss variation av artnamn både på svenska, engelska och latin och det tog lite tid innan söktermerna bestämdes. Etnomedicin är mer etablerat i andra länder. Till exempel i Polen, Tyskland, Ryssland och Balkanländerna är fytoterapi integrerat i den skolmedicinska praxisen till en högre grad än i Sverige. För att få ett mer inklusivt sökresultat gjordes därför sökningarna i databaserna inkluderat de språk som granskarna behärskar, men inga träffar på andra språk än engelska hittades. Eftersom relevanta sökträffar på valda sökord och söksträngar resulterade i relativt få träffar i de olika databaserna underlättades urvalsprocessen och granskarna kunde på så sätt säkerställa att inga relevanta artiklar missades. För att få en oberoende opinion granskades artiklarna i flera steg, först individuellt och sedan gemensamt. Två olika kvalitetsgranskningar gjordes och minskade därmed risken för felbedömning. Granskarnas egna erfarenheter och kompetenser kompletterade varandra för att uppnå ett gemensamt mål även om den systematiska litteraturgranskningen var en ny uppgift för båda.

Exkluderade studier

Urvalsbias i fråga om relevansen av utvalda artiklar och motiven till exklusionen av vissa studier kan diskuteras. Systematiken bakom en litteratursökning sätter gränserna för urvalet genom förutbestämda inklusionskriterier. Ett kriterium för att artiklarna kunde inkluderas i översikten var publicering i PubMed och Scopus med en föregående referentgranskning, även kallat peer review samt att de motsvarade studiens syfte.

I frågan om ALEs effekt på lipider i blodet studerade granskarna ingående artiklarna i den systematiska översikten från 2018 (34). Översikten inkluderade bland annat tre studier (39, 50, 51) som exkluderades häri på grund av olika kvalitetsbrister: icke-publicerade eller peer reviewed, per protokoll analys istället för ITT som ledde till falskt förhöjda positiva resultat. Studierna (39, 50) hade kunnat inkluderas i denna systematiska översikt om granskarna hade haft tillräcklig kompetens i utförandet av lämpliga statistiska analyser för att reducera dessa artiklars, enligt granskarnas bedömning, brister och bias.

Andra studier som identifierades men inte inkluderades i översikten var studier gjorda på kronärtskocksextrakt i kombination med andra bioaktiva ämnen (41), eftersom det är omöjligt att fastställa respektive ingående ämnens bidrag till lipidmodulerande effekter i enlighet med syftet för denna systematiska översikt. Om frågeställningen hade handlat om att undersöka synergism hade dessa kunna inkluderas. Det är viktigt att utvärdera effekter av monosupplementering i första hand, eftersom detta öppnar upp för möjligheten att i framtiden kunna forska på samma bioaktiva ämne tillsammans med andra substanser.

Studier på terapeutiska effekter av ALE på lipidparametrar var väldigt få. Av de totalt 16 artiklarna som lästes i fulltext var det enbart fem som matchade inklusionskriterierna. Efter läsning av de utvalda artiklarna bedömdes deras studiekvalitet och en artikel (50) uteslöts eftersom den hade för låg kvalitet för att ingå i den sammanvägda bedömningen enligt GRADE. Anledningen till nedgraderingen var att artikelförfattarna uppgav att många studiedeltagare åt olika tillskott däribland fiskolja som har effekter på lipidnivåer i blodet.

Hållbarhet och mänskliga rättigheter

Cynara scolymus är en perenn som framför allt odlas i Medelhavsområdet, Kalifornien och delar av Nordamerika (28). Det finns många skäl till att odla och skörda ätbara perenner då dessa generellt kräver mindre skötsel, gödsel, bevattning och ogräsrensning jämfört med ettåriga grönsaker. Eftersom *Cynara* har en tendens att sprida sig från odlingar har den i Kalifornien, Australien och på sydamerikanska Pampas blivit ett ogräs (20). *Cynara* förekommer också i vilt tillstånd i södra Europa från Kreta och Sicilien och västerut, liksom i Nordafrika (20). En storskalig produktion för framställning av ALE-extrakt känns därför fullt möjlig så länge den tar hänsyn till ekologisk resiliens. Eftersom *Cynara* ingår i jordens artrikaste familj (Asteraceae) med släkten i hela världen borde aktiva beståndsdelar med likartade egenskaper kunna utvinnas. Växtens självklara plats i Medelhavskosten stärks av det faktum att mjölksaften från blomkorgarna av *Cynara* används som ett vegetabiliskt löpe i Syd- och Sydvästeuropa för att tillverka de italienska Caciotta- och Pecorino-ostarna, bägge med skyddad ursprungsbeteckning och även den franska osten Les Caillebottes à la Chardonnette (20). Kunskapen om *Cynaras* medicinska användning går i arv i den sydeuropeiska befolkningen. FN definierar hållbar utveckling som *den som tillgodoser dagens behov utan att äventyra kommande generationers möjligheter att tillfredsställa sina behov* (63). WHO uppskattar att 65-80% av jordens befolkning är hänvisad till traditionell medicin för sin primärvård (64) där vilda växter är den viktigaste delen. Bara 30 växtarter producerar 75% av basfödan globalt (65). Cirka 300 medicinalväxter används mera allmänt och har studerats

mera ingående (26). Över 50% är insamlat från vilda växter (26) och många arter är utrotningshotade. Det finns med andra ord en outforskad rikedom i form av växter med medicinsk och nutritionell potential som är livsviktig att bevara.

Slutsats

De inkluderade studiernas resultat indikerade att ALE har viss sänkande effekt på LDL-nivåerna hos hyperkolesterolemiska individer, dock med låg extern validitet och reliabilitet. Interventionseffekten i samtliga studierna har visat sig peka åt samma håll och indikerade att supplementering med ALE sänkte LDL-nivåerna. Effekter av ALE på utfallsmåtten HDL och TC förblev oklara på grund av bristande samstämmighet i studiernas resultat och mycket låg evidensstyrka. Evidensen för ALE:s lipidmodulerande effekter på utfallsmåttet LDL bedömdes som låg (++) och för utfallsmåtten TC och HDL som mycket låg (+).

Avsaknaden av samstämmighet i studiernas resultat bedömdes bero på olikheter i interventionerna, vilket belyser behovet av fler homogena studier med större deltagarantal, längre studieperiod, utförande i andra regioner i världen och användandet av samma mängd standardiserat extrakt av *Cynara scolymus* i interventionen för öka validiteten och reliabiliteten gällande den terapeutiska nyttan av ALE för vuxna med hyperkolesterolemi. Eftersom resultaten inte är tillräckligt övertygande går det inte idag att rekommendera *Cynara scolymus*-extrakt som ett behandlingsalternativ vid för höga kolesterolnivåer, men ALE anses ha hög terapeutisk säkerhet och kronärtskockans hälsofrämjande egenskaper kan anses vara väl befäst.

Referenser

1. Nahikian-Nelms, Marcia. Nutrition Therapy and Pathophysiology. Fourth ed. 2020. Print.
2. Lindskog, Bengt I., Urban Frank, Åke André-Sandberg, and Poul Buckhøj. *Medicinsk Terminologi*. 5., [rev.] Uppl. [illustrationer: Urban Frank Och Poul Buckhøj] ed. 2008. Print.
3. Region Stockholm, Hyperlipidemi, Kunskapsstöd, Vårdprogram, <https://viss.nu/kunskapsstod/vardprogram/hyperlipidemi>
4. Kraft, K. "Artichoke Leaf Extract — Recent Findings Reflecting Effects on Lipid Metabolism, Liver and Gastrointestinal Tracts." *Phytomedicine (Stuttgart)* 4.4 (1997): 369-78. Web.
5. Folkhälsomyndigheten [Internet]. Vad är en folksjukdom? Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/om-folksjukdomar/>
6. World Health Organization. Coronavirus [Internet].; Hämtad från: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
7. Läkemedelskommitten, Västra Götalandsregionen, Regional Medicinsk Riktlinje-Läkemedel, Lipidsänkande behandling vid kardiovaskulär prevention, fastställd maj 2019. giltig till maj 2021, <https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/3350/Lipids%C3%A4nkande%20behandling%20vid%20kardiovaskul%C3%A4r%20prevention.pdf?a=false&guest=true>
8. FASS Vårdpersonal. Atorvastatin Actavis. Hämtad från: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20071113000014#pharmacodynamic>
9. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 5.th ed. New York: W. H. Freeman, 2002.
10. Favari E, Chroni A, Tietge UJF, Zanotti I, Escolà-Gil JC, Bernini F. Cholesterol Efflux and Reverse Cholesterol Transport. *High Density Lipoproteins Handbook of Experimental Pharmacology*. 2014;:181–206.
11. Rader DJ, Alexander ET, Weibel GL, Billheimer J, Rothblat GH. The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. *Journal of Lipid Research*. 2009;50.
12. Praktisk Medicin: Hyperlipidemi. Hyperkolesterolemi. Dyslipidemi. Blodfettsubbningar. [Internet]. 2021. Hämtad från: <https://www.praktiskmedicin.se/sjukdomar/hyperlipidemi-hyperkolesterolemi-dyslipidemi/>
13. Wiklund O. JH. Blodfettsubbningar [Internet]. Läkemedelsboken. 2016. Hämtad från: <https://lakemedelsboken.se/kapitel/hjarta-karl/blodfettsubbningar.html>

14. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5. Hämtad från <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
15. FYSS, Hämtad från <http://www.fyss.se/wp-content/uploads/2018/02/30.-Lipider.pdf>
16. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;
17. Nordic Council Of Ministers. *Nordic Nutrition Recommendations 2012*. Vol. 5. Nordic Council of Ministers, 2014. Web.
18. Pagliai D, Rosi A, Bresciani D, Guglielmetti F, Del Bo' G, Meroni N, et al. "Effects of Popular Diets on Anthropometric and Cardiometabolic Parameters: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials." *Advances in Nutrition* (Bethesda, Md.) 11.4 (2020): 815-833. Web.
19. Christaki E, Bonos E, Florou-Paneri P “Nutritional and functional properties of Cynara crops (globe artichoke and cardoon) and their potential applications: a review. *International Journal of Applied Science and Technology* 2.2, (2012): 64-70. Web. Hämtad från <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1078.6015&rep=rep1&type=pdf>
20. Eriksen, Dahl, Neuendorf, Tind. *Nyttoväxter från hela världen A-I*, Upplaga 1. Göteborg. 2013, Göteborgstryckeriet.
21. Gostin A-I, Waisundara VY. "Edible Flowers as Functional Food: A Review on Artichoke (*Cynara Cardunculus L.*).” *Trends In Food Science & Technology* 86 (2019): 381-91. Web
22. Santos HO, Bueno AA, Mota JF. The effect of artichoke on lipid profile: A review of possible mechanisms of action. *Pharmacological Research*. 2018;137:170–8.
23. Salem MB, Affes H, Ksouda K, Dhouibi R, Sahnoun Z, Hammami S, et al. Pharmacological Studies of Artichoke Leaf Extract and Their Health Benefits. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2015;70(4):441–53.
24. European Medicines Agency. *Cynarae folium* [Internet]. European Medicines Agency. 2020. Hämtad från: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/cynarae-folium>
25. Jellin JM, Gregory PJ, Batz F et al. *Natural medicines comprehensive database*. Artichoke. Therapeutic Research Faculty. Stockton. Page: 105
26. Bohlin, Lars, Jan G. Bruhn, Robert Burman, and Apotekarsocieteten. *Läkemedel Från Naturen : En Integrerad Del Av Medicinen*. Stockholm: Apotekarsocieteten, 2013. Print.
27. Williamson, E.m. “Synergy and Other Interactions in Phytomedicines.” *Trease and*

Evans' Pharmacognosy, 2009, pp. 53–61., doi:10.1016/b978-0-7020-2933-2.00007-1.

28. Lattanzio V, Kroon PA, Linsalata V, Cardinali A. Globe artichoke: A functional food and source of nutraceutical ingredients. *Journal of Functional Foods*. 2009;1(2):131–44.
29. Rondanelli M, Riva A, Petrangolini G, Allegrini P, Bernardinelli L, Fazia T, et al. The Metabolic Effects of Cynara Supplementation in Overweight and Obese Class I Subjects with Newly Detected Impaired Fasting Glycemia: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;12(11):3298.
30. Ceccarelli N, Curadi M, Picciarelli P, Martelloni L, Sbrana C, Giovannetti M. Globe artichoke as a functional food. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*. 2010;3(3):197–201.
31. Skarpańska-Stejnborn A, Pilaczynska-Szczesniak L, Basta P, Deskur-Smielecka E, Horoszkiewicz-Hassan M. The Influence of Supplementation with Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Extract on Selected Redox Parameters in Rowers. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 2008;18(3):313–27.
32. Arion W J, Canfield W, Ramos F, Su M, Burger HJ, Hemmerle H, et al "Chlorogenic Acid Analogue S 3483: A Potent Competitive Inhibitor of the Hepatic and Renal Glucose-6-Phosphatase Systems." *Archives of Biochemistry and Biophysics* 351.2 (1998): 279-85. Web.
33. Elsebai MF, Mocan A, Atanasov AG. "Cynaropicrin : A Comprehensive Research Review and Therapeutic Potential As an Anti-Hepatitis C Virus Agent." *Frontiers In Pharmacology* 7 (2016): 472. Web.
34. Sahebkar A, Pirro M, Banach M, Mikhailidis DP, Atkin SL. & Cicero AFG. Lipid-lowering activity of artichoke extracts: A systematic review and meta-analysis, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2018; 58:15, 2549-2556, DOI: [10.1080/10408398.2017.1332572](https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1332572)
35. Hemati N, Venkatakrishnan K, Yarmohammadi S, Moradi M, Moravejolahkami AR, Hadi A, et al. The effects of supplementation with *Cynara scolymus* L. on anthropometric indices: A systematic review and dose-response meta-analysis of clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 2021;56:102612.
36. Jalili C, Moradi S, Babaei A, Boozari B, Asbaghi O, Lazaridi A-V, et al. Effects of *Cynara scolymus* L. on glycemic indices: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 2020;52:102496.
37. Nordenström J, Edgren G. Evidensbaserad medicin i Sherlock Holmes fotspår. Nordic Medical Publications; 2019.
38. Fallah Huseini, H., Kianbakht, S., & Heshmat, R. *Cynara scolymus* L. In treatment of hypercholesterolemic type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Medicinal Plants*, 2012, 1(41), 85-65.

[Internet]. Hämtad från
http://jmp.ir/browse.php?a_code=A-10-71-6&slc_lang=en&sid=1

39. Englisch W, Beckers C, Unkauf M, Ruepp M, Zinserling V. Efficacy of Artichoke Dry Extract in Patients with Hyperlipoproteinemia. *Arzneimittelforschung*. 2011;50(03):260–5. [Internet] Hämtad från https://scholar.google.com/scholar?hl=sv&as_sdt=0%2C5&q=Efficacy+of+Artichoke+Dry+Extract+in+Patients+with+Hyperlipoproteinemia&btnG=
40. Lupattelli G, Marchesi S, Lombardini R, Roscini AR, Trinca F, Gemelli F, et al. Artichoke juice improves endothelial function in hyperlipemia. *Life Sciences*. 2004;76(7):775–82.
41. Barrat E, Zaïr Y, Sirvent P, et al. Effect on LDL-cholesterol of a large dose of a dietary supplement with plant extracts in subjects with untreated moderate hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nutr*. 2013;52(8):1843-1852. doi:10.1007/s00394-012-0486-2
42. Ardalani H, Jandaghi P, Meraji A, Hassanpour Moghadam M. The Effect of *Cynara scolymus* on Blood Pressure and BMI in Hypertensive Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial. *Complementary Medicine Research*. 2019;27(1):40–6.
43. Rezazadeh, Khatereh, Soodabeh Aliashrafi, Mohammad Asghari-Jafarabadi, and Mehrangiz Ebrahimi-Mameghani. "Antioxidant Response to Artichoke Leaf Extract Supplementation in Metabolic Syndrome: A Double-blind Placebo-controlled Randomized Clinical Trial." *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 37.3 (2018): 790-96. Web
44. Clinical Trials, The Impact of Artichoke Leaf Extract on Blood Cholesterol: Primary Study - Full Text View [Internet]. Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02270164?term=Artichoke&draw=2&rank=5>
45. Rondanelli M, Giacosa A, Opizzi A, Faliva MA, Sala P, Perna S, et al. Beneficial effects of artichoke leaf extract supplementation on increasing HDL-cholesterol in subjects with primary mild hypercholesterolaemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2013;64(1):7–15.
46. Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, Sala P, Perna S, Riva A, et al. Metabolic Management in Overweight Subjects with Naive Impaired Fasting Glycaemia by Means of a Highly Standardized Extract From *Cynara scolymus* : A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Clinical Trial. *Phytotherapy Research*. 2014;28(1):33–41.
47. Rezazadeh K, Rahmati-Yamchi M, Mohammadnejad L, Ebrahimi-Mameghani M, Delazar A. Effects of artichoke leaf extract supplementation on metabolic parameters in women with metabolic syndrome: Influence of TCF7L2-rs7903146 and FTO-rs9939609 polymorphisms. *Phytotherapy Research*. 2017;32(1):84–93.

48. Rezazadeh K, Rezazadeh F, Ebrahimi-Mameghani M. The effect of artichoke leaf extract supplementation on lipid and CETP response in metabolic syndrome with respect to Taq 1B CETP polymorphism: A randomized placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine*. 2018;17:112–8.
49. Ebrahimi-Mameghani M, Asghari-Jafarabadi M, Rezazadeh K. TCF7L2-rs7903146 polymorphism modulates the effect of artichoke leaf extract supplementation on insulin resistance in metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Integrative Medicine*. 2018;16(5):329–34.
50. Bundy R, Walker AF, Middleton RW, Wallis C, Simpson H C.R . "Artichoke Leaf Extract (*Cynara Scolymus*) Reduces Plasma Cholesterol in Otherwise Healthy Hypercholesterolemic Adults: A Randomized, Double Blind Placebo Controlled Trial." *Phytomedicine (Stuttgart)* 15.9 (2008): 668-75. Web. UK.
51. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Atkin SL, Butler AE, Jafari R, et al. Efficacy of artichoke leaf extract in non-alcoholic fatty liver disease: A pilot double-blind randomized controlled trial. *Phytotherapy Research*. 2018;32(7):1382–7.
52. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); SBU:s metodbok [Internet]. Hämtad från: <https://www.sbu.se/metodbok>
53. Cochrane library, Risk of bias tools. Current version of RoB 2 [Internet]. Hämtad från: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2?authuser=0>
54. Clinical Trials, The Metabolic Effects of *Cynara* Supplementation in Overweight and Obese Class I Subjects With Newly Detected Impaired Fasting Glycaemia. - Full Text View [Internet]. Full Text View - ClinicalTrials.gov. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04616404?term=Artichoke&draw=2&rank=8>
55. Iranian Registry of Clinical trials, Effects of hydro-alcoholic artichoke leaf extract supplementation on metabolic and antioxidant status in patients with metabolic syndrome with regard to genetic polymorphism of CETP, TCF7L2 and FTO [Internet]. IRCT. Available from: <https://www.irct.ir/trial/3405>
56. Ghasemi Dehkordi A. , Iranian Herbal Pharmacopeia (in Persian), Vol 1–2, Ministry of Health, Treatment and Medical Training publication, Tehran Iran (2002)
57. American Botanical Council. The complete German Commission e monographs - Available from: <https://www.herbalgram.org/resources/commission-e-monographs/>
58. Göteborgs Universitet. Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE. Göteborg. 2019.
59. Indena. Home. Available from: <https://www.indena.com/#>
60. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1283-93

61. Jensen M.D. Ryan D.H. Apovian C.M. Ard J.D. Comuzzie A.G. Donato K.A. et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 2985-3023
62. Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson EM. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy.* Churchill Livingstone; 2004. Page: 160-162
63. Globalportalen. Agenda 2030 [Internet]. Globalportalen. Available from: https://globalportalen.org/amnen/agenda-2030?gclid=CjwKCAjw-e2EBhAhEiwAJI5jg4wyvBbdOfWjDeRxC6gQd8DZsHYX3IR2xEFUADXGD4VacrsmXyIhixOC7noQAvD_BwE
64. Sen T, Samanta SK. Medicinal Plants, Human Health and Biodiversity: A Broad Review. *Biotechnological Applications of Biodiversity Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology.* 2014;:59–110.
65. FAOSTAT, Hämtad från Fao.org/faostat