



**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
& ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΤΡΟΦΙΜΑ, ΔΙΑΤΡΟΦΗ & ΥΓΕΙΑ**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης,
την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: συστηματική
ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών

Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:
Καψοκεφάλου Μαρία, Καθηγήτρια ΓΠΑ

**ΑΘΗΝΑ
2024**

**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
& ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης,
την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: συστηματική
ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών

Effects of spirulina dosage on glucose metabolism, blood pressure,
and lipid profile: a systematic review and meta-analysis
of randomized controlled trials

Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Εξεταστική Επιτροπή:

Καψοκεφάλου Μαρία, Καθηγήτρια ΓΠΑ (επιβλέπουσα)
Παπακωνσταντίνου Αιμιλία, Επίκουρη Καθηγήτρια ΓΠΑ
Πούλια Καλλιόπη-Άννα, Επίκουρη Καθηγήτρια ΓΠΑ

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών

*ΠΜΣ Τρόφιμα, Διατροφή & Υγεία
Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων & Διατροφής του Ανθρώπου*

Περίληψη

Η σπιρουλίνα αποτελεί ένα μικροφύκος με πολλά υποσχόμενο διατροφικό προφίλ. Πολλά από τα συστατικά που περιέχει της αποδίδουν λειτουργικές ιδιότητες που έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, με τον αριθμό των μελετών που ερευνούν την πιθανή επίδραση της σπιρουλίνας στην υγεία του ανθρώπου να αυξάνονται. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της δόσης της σπιρουλίνας σε δείκτες γλυκαιμίας, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ. 20 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην ανασκόπηση και 11 στη μετα-ανάλυση. Φάνηκε πως η σπιρουλίνα έχει στατιστικά σημαντική θετική επίδραση στη γλυκόζη νηστείας, το λιπιδαιμικό προφίλ και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Παρόλα αυτά, δε μπόρεσε να διεξαχθεί σαφές συμπέρασμα σχετικά με την επίδραση της δόσης της σπιρουλίνας.

Επιστημονική περιοχή: Λειτουργικά Τρόφιμα

Λέξεις κλειδιά: σπιρουλίνα, δόση, γλυκαιμικός έλεγχος, αρτηριακή πίεση, λιπιδαιμικό προφίλ

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Effect of spirulina dosage on glucose metabolism, blood pressure and lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

MSc Food, Nutrition & Health

Department of Food Science & Human Nutrition

Abstract

Spirulina, a microalga with a promising nutritional profile, has attracted significant interest from the scientific community, with numerous studies investigating its functional characteristics and potential impact on human health. The objective of this systematic review and meta-analysis was to study the effects of the dosage of spirulina on glycemic control, blood pressure, and lipid profile. 20 randomized controlled clinical trials met the inclusion criteria and were included in this systematic review, of which 11 were included in the meta-analysis. Spirulina was shown to have a statistically significant effect on fasting glucose, lipid profile, and systolic and diastolic blood pressure. However, no clear conclusion could be drawn regarding the effect of the dose of spirulina.

Scientific Area: Functional Foods

Keywords: spirulina, dosage, glycemic control, blood pressure, lipid profile

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσά μου για τη βοήθειά της καθ' όλη τη διάρκεια συγγραφής της εργασίας, καθώς και την εξεταστική επιτροπή που δέχθηκε να την αξιολογήσει.

Με την άδειά μου, η παρούσα εργασία ελέγχθηκε από την Εξεταστική Επιτροπή μέσα από λογισμικό ανίχνευσης λογοκλοπής που διαθέτει το ΓΠΑ και διασταυρώθηκε η εγκυρότητα και η πρωτοτυπία της.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	iii
Abstract	iv
Ευχαριστίες.....	v
Λίστα Εικόνων	viii
Λίστα Διαγραμμάτων	viii
Λίστα Πινάκων	viii
Εισαγωγή	1
1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Α’	3
1.1. Διατροφική Αξία	3
1.2. Οφέλη για την Υγεία	6
2. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Β’	7
2.1. Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση	7
2.2. Συστηματικό Σφάλμα Δημοσίευσης.....	8
2.3. Μοντέλα σταθερών έναντι τυχαίων επιδράσεων.....	9
2.4. Σύνθεση Δεδομένων – Έλεγχος Ομοιογένειας.....	10
3. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	12
3.1. Υλικά – Μέθοδοι.....	12
3.2. Στρατηγική Αναζήτησης	13
3.3. Κριτήρια Επιλεξιμότητας.....	13
3.4. Συλλογή και εξαγωγή δεδομένων.....	14
3.5. Έλεγχος Ποιότητας.....	14
3.6. Αποτελέσματα	15
i. Αποτελέσματα Αναζήτησης	15
ii. Χαρακτηριστικά Μελετών.....	16
iii. Κίνδυνος μεροληψίας (risk of bias).....	23
4. Κύριες Εκβάσεις.....	25
4.1. Επίδραση της σπιρουλίνας στην HDL	25
4.1.1. Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης	28
4.1.2. Αξιολόγηση ετερογένειας	29
4.1.3. Επίδραση δόσης σπιρουλίνας.....	31
4.2. Η επίδραση της σπιρουλίνας στην LDL.....	32
4.2.1. Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης	35
4.2.2. Αξιολόγηση ετερογένειας	36
4.2.3. Επίδραση δόσης σπιρουλίνας.....	37
4.3. Η επίδραση της σπιρουλίνας στα τριγλυκερίδια (TG)	38
4.3.1. Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης	41

4.3.2.	Αξιολόγηση ετερογένειας	42
4.3.3.	Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας	43
4.4.	Η επίδραση της σπιρουλίνας στην ολική χοληστερόλη (TC).....	44
4.4.1.	Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης	47
4.4.2.	Αξιολόγηση ετερογένειας	49
4.4.3.	Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας	50
4.5.	Η επίδραση της σπιρουλίνας στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (FBS)	50
4.5.1.	Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης	53
4.5.2.	Αξιολόγηση ετερογένειας	54
4.5.3.	Επίδραση δόσης σπιρουλίνας.....	55
4.6.	Η επίδραση της σπιρουλίνας στη συστολική πίεση (SBP)	56
4.6.1.	Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης	58
4.6.2.	Αξιολόγηση ετερογένειας	58
4.6.3.	Αξιολόγηση ετερογένειας	59
4.6.4.	Επίδραση δόσης σπιρουλίνας.....	60
4.7.	Η επίδραση της σπιρουλίνας στη διαστολική πίεση (DBP).....	60
4.7.1.	Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης	63
4.7.2.	Εκτίμηση ετερογένειας	65
4.7.3.	Επίδραση δόσης σπιρουλίνας.....	66
5.	Συμπεράσματα	67
5.1.	Επιδράσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης	67
5.2.	Επιδράσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ.....	68
5.3.	Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση	69
	Βιβλιογραφία.....	70

Λίστα Εικόνων

Εικόνα 1: Spirulina Plantesis.....	1
Εικόνα 2: Διάγραμμα Αριθμού Κλινικών Μελετών με Σπιρουλίνα σε συνάρτηση με τα έτη ..	3
Εικόνα 4: Κίνδυνος Μεροληψίας παράλληλων δοκιμών	23
Εικόνα 5: Κίνδυνος Μεροληψίας διασταυρούμενων δοκιμών.....	24
Εικόνα 6: Συνολικός Κίνδυνος Μεροληψίας διασταυρούμενων δοκιμών	24
Εικόνα 7: Συνολικός Κίνδυνος Μεροληψίας παράλληλων δοκιμών	24

Λίστα Διαγραμμάτων

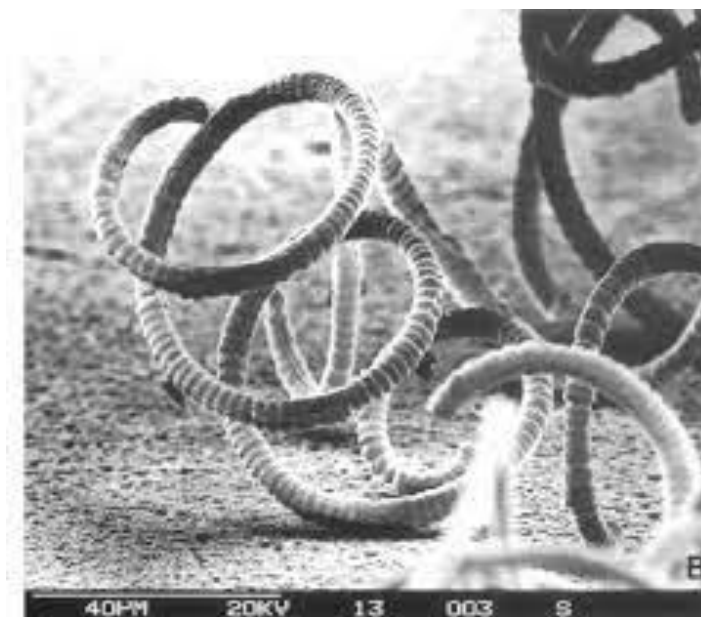
Διάγραμμα 1: Διάγραμμα Ροής συμπεριληφθέντων μελετών	15
Διάγραμμα 2: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) HDL χοληστερόλης για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group)	29
Διάγραμμα 3: Διάγραμμα χωνιού για την HDL χοληστερόλη	30
Διάγραμμα 4: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) LDL χοληστερόλης για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group)	36
Διάγραμμα 5: Διάγραμμα χωνιού για την LDL χοληστερόλη	37
Διάγραμμα 6: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) επιπέδων TG για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group). ..	42
Διάγραμμα 7: Διάγραμμα χωνιού για τα TG	43
Διάγραμμα 8: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) επιπέδων TC για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group) ..	48
Διάγραμμα 9: Διάγραμμα χωνιού για τα TC	49
Διάγραμμα 10: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) των επιπέδων FBS για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group). ..	54
Διάγραμμα 11: Διάγραμμα χωνιού για τα επίπεδα FBS.....	54
Διάγραμμα 12: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) των επιπέδων SBP για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group). ..	59
Διάγραμμα 13: Διάγραμμα χωνιού για τα επίπεδα SBP.....	59
Διάγραμμα 14: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) των επιπέδων DBP για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group). ..	64
Διάγραμμα 15: Διάγραμμα χωνιού για τα επίπεδα DBP	65

Λίστα Πινάκων

Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση	22
Πίνακας 2: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (HDL)....	27
Πίνακας 3: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (LDL)	34
Πίνακας 4: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (TG).....	41
Πίνακας 5: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (TC).....	47
Πίνακας 6: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (FBS).....	52
Πίνακας 7: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (SBP).....	57
Πίνακας 8: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (DBP)	62

Εισαγωγή

Η σπιρουλίνα (*spirulina plantesis*, *spirulina maxima* ή *arthrospira plantesis*) είναι ένα γαλαζοπράσινο, πολυκύτταρο, φωτοσυνθετικό και νηματώδες κυανοβακτήριο που βρίσκεται τόσο σε γλυκό όσο και σε αλμυρό νερό [1]. Αν και δεν ανήκει στα φύκη, θεωρείται μικροφύκος λόγω της φωτοσυνθετικής της δραστηριότητας [2]. Η σπιρουλίνα ευδοκιμεί φυσικά σε αλκαλικές λίμνες με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι, αλλά για εμπορική παραγωγή καλλιεργείται σε μεγάλες υπαίθριες λίμνες ή λίμνες θερμοκηπίου υπό αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες [1, 3, 4]. Μορφολογικά, η *S. platensis* παρουσιάζεται ως ένα μονοκύτταρο ή πολυκύτταρο νηματώδες σώμα με μήκος περίπου 200-500 μm και πλάτος 5-10 μm. Το σχήμα του μικροφύκου είναι κυλινδρικό, με μια χαλαρή ή σφιχτή κανονική σπειροειδή κάμψη [5].



Εικόνα 1: *Spirulina Plantesis* [6]

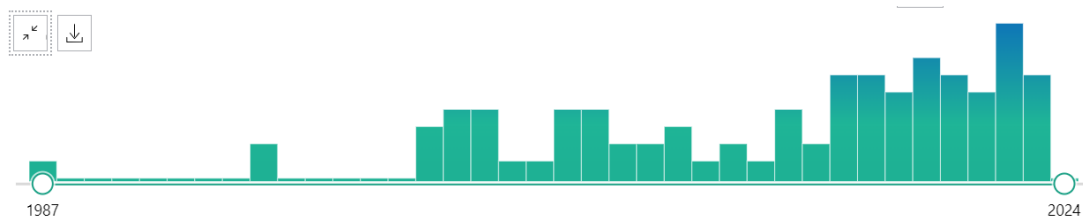
Η καλλιέργεια μικροφυκών, όπως η σπιρουλίνα, βασίζεται στη φωτοσύνθεση, με τη χρήση ηλιακού φωτός, απαραίτητων θρεπτικών συστατικών και διοξειδίου του άνθρακα (CO₂) που περιέχονται σε ένα μέσο καλλιέργειας γλυκού νερού. Αυτή η διαδικασία λαμβάνει χώρα σε υψηλές θερμοκρασίες, με το βέλτιστο εύρος να κυμαίνεται μεταξύ 35 και 38 βαθμών Κελσίου. Μόνο λίγες περιοχές παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας (Νιγρίτα, Σέρρες), της Ιαπωνίας, της Ινδίας, των Ηνωμένων Πολιτειών και της Ισπανίας, έχουν το ιδανικό ηλιόλουστο κλίμα για την

παραγωγή σπιρουλίνας [4]. Μετά την επιτυχή καλλιέργεια, η εμπορική παραγωγή περιλαμβάνει μία σειρά βημάτων που περιλαμβάνουν τη συλλογή βιομάζας, την ξήρανση και τη συσκευασία [3].

Η σπιρουλίνα έχει μακρά ιστορία ανθρώπινης χρήσης και έχει διαδραματίσει σημαντικό ρόλο σε διάφορους πολιτισμούς σε όλο τον κόσμο, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την κατανάλωσή της από τους Αζτέκους [4, 7, 8]. Η κατανάλωση σπιρουλίνας φαίνεται να είναι ασφαλής, και το μικροφύκος έχει καταταχθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ στην κατηγορία «Γενικά Αναγνωρισμένο ως Ασφαλές» [4, 7, 9].

Η σπιρουλίνα έχει χαρακτηριστεί ως το «τρόφιμο του μέλλοντος» χάρη στις ευεργετικές ιδιότητές που διαθέτει, οι οποίες φαίνεται να οφείλονται στα λειτουργικά συστατικά της [4, 10]. Το διατροφικό της προφίλ είναι αξιοσημείωτο, καθώς χαρακτηρίζεται από υψηλή συγκέντρωση θρεπτικών συστατικών, όπως πρωτεΐνες, απαραίτητα λιπαρά οξέα, βιταμίνες, και μέταλλα [11]. Επιπλέον, αποτελείται από βιοδραστικές ενώσεις, όπως οι φαινόλες και οι φυκοκυανίνες, οι οποίες συμμετέχουν σε μια σειρά βιολογικών δραστηριοτήτων και προσδίδουν στη σπιρουλίνα βιολειτουργικές ιδιότητες, όπως η αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης δράση [12]. Λόγω της υψηλής διατροφικής αξίας της, η σπιρουλίνα προτείνεται τόσο από την Εθνική Υπηρεσία Αεροναυτικής και Διαστήματος (NASA) όσο και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Διαστήματος (ESA) ως ένα από τα τρόφιμα που θα συμπεριλαμβάνονται στη διατροφή των αστροναυτών κατά τη διάρκεια μελλοντικών, μακροπρόθεσμων διαστημικών αποστολών [4, 13, 14].

Ο αριθμός των κλινικών δοκιμών που διερευνά την επίδραση της σπιρουλίνας έχει αυξηθεί ραγδαία τα τελευταία χρόνια, όπως φαίνεται και στην εικόνα 2, όπου παρουσιάζεται το διάγραμμα του αριθμού των κλινικών μελετών που συμπεριλαμβάνουν ως παρέμβαση τη σπιρουλίνα σε συνάρτηση με τα έτη, στην πλατφόρμα PubMed. Παρόλα αυτά, η μελέτη της επίδρασης της σπιρουλίνας ενσωματωμένης σε τρόφιμο ή ρόφημα είναι ακόμα περιορισμένη [15], ωστόσο μελέτες που διερευνούν την επίδρασή της σε μορφή κάψουλας δείχνουν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα για την υγεία του ανθρώπου, και συγκεκριμένα, τη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης [16, 17], την αρτηριακή πίεση [18] και το λιπιδαιμικό προφίλ [19], μεταξύ άλλων.



Εικόνα 2: Διάγραμμα Αριθμού Κλινικών Μελετών με Σπιρουλίνα σε συνάρτηση με τα έτη

Την τελευταία δεκαετία, τα μικροφύκη, συμπεριλαμβανομένης και της σπιρουλίνας, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως συμπληρώματα διατροφής [20, 21]. Επιπλέον, η αυξανόμενη δημοτικότητα των προτύπων διατροφής βασισμένων σε φυτικά τρόφιμα έχει οδηγήσει στην ενσωμάτωση της σπιρουλίνας σε προϊόντα που προορίζονται για χορτοφάγους (vegetarian) και αυστηρά χορτοφάγους (vegan), ενώ αυξανόμενο είναι και το γενικότερο ενδιαφέρον των καταναλωτών για ενσωμάτωση της σπιρουλίνας σε τρόφιμα, όπως σνακ, ζυμαρικά ή και ροφήματα [10, 22].

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι στη βιβλιογραφία υπάρχει ένα ευρύ φάσμα δόσεων σπιρουλίνας και διάρκειας χορήγησής της στο πλαίσιο κλινικών μελετών. Η ετερογένεια στη δοσολογία και τη διάρκεια της παρέμβασης πιθανώς αντανάκλα τις ποικίλες προσεγγίσεις που υιοθετήθηκαν από τους ερευνητές στη διερεύνηση των επιδράσεων της σπιρουλίνας σε διάφορους κλινικούς δείκτες.

1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Α΄

1.1. Διατροφική Αξία

Στις μέρες μας, τα προϊόντα που προέρχονται από φύκη προσελκύουν όλο και περισσότερο το ενδιαφέρον των καταναλωτών χάρη στην υψηλή διατροφική τους αξία [4, 23]. Η σπιρουλίνα είναι ένα μικροφύκος με αξιοσημείωτο διατροφικό προφίλ, καθώς χαρακτηρίζεται από περιεκτικότητα 55–70% σε πρωτεΐνη, 15–25% σε πολυσακχαρίτες, 5–8% σε λιπαρά οξέα, 6–13% σε νουκλεϊκά οξέα και 2,2–4,8% σε μέταλλα [5, 10, 24, 25].

Σε ό,τι αφορά τη σύστασή της σε μακροθρεπτικά συστατικά, η σπιρουλίνα αποτελεί μία πηγή πλήρους πρωτεΐνης, καθώς περιέχει όλα τα απαραίτητα αμινοξέα [3, 10, 26]. Η λευκίνη, η βαλίνη και η ισολευκίνη είναι τα τρία απαραίτητα αμινοξέα τα οποία βρίσκονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στη σπιρουλίνα, ενώ σε χαμηλότερες

συγκεντρώσεις περιέχει τα αμινοξέα μεθειονίνη, κυστεΐνη και λυσίνη, σε σύγκριση με τις ζωικές πηγές πρωτεΐνης [3, 10, 26]. Μάλιστα, το πρωτεϊνικό περιεχόμενο της σπιρουλίνας ανέρχεται στο 50–70 % του ξηρού της βάρους και θεωρείται ανώτερο από όλες τις φυτικές πηγές πρωτεΐνης [3, 4, 27]. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως η πρωτεΐνη της σπιρουλίνας είναι ιδιαίτερα εύπεπτη, με μέτρια προς υψηλή βιολογική αξία, δεδομένου πως υστερεί σε ποσότητα σε ορισμένα απαραίτητα αμινοξέα, όπως η μεθειονίνη. Μάλιστα, σύμφωνα με μία πειραματική μελέτη στην οποία εφαρμόστηκε η μέθοδος διπλού ιχνηθέτη (dual-tracer method), που χρησιμοποιεί σταθερά ισότοπα για την αξιολόγηση της πεπτικότητας των πρωτεϊνών, η μέση πεπτικότητα των απαραίτητων αμινοξέων στη σπιρουλίνα ανέρχεται στο 85,2%, ενώ στα ρεβίθια 56,6% [28]. Η υψηλότερη πεπτικότητα επιτυγχάνεται λόγω της έλλειψης κυτταρίνης στο κυτταρικό τοίχωμα της σπιρουλίνας, καθώς και το υλικό του τοιχώματός της, που αποτελείται από 86% πολυσακχαρίτες [10, 24]. Οι φυτικές πρωτεΐνες που βρίσκονται στη σπιρουλίνα και είναι γνωστές ως φυκο-μυλι-πρωτεΐνες (phycobiliproteins), οι οποίες είναι η C-φυκοκυανίνη και η αλλοφυκοκυανίνη σε αναλογία περίπου 10:1, είναι υπεύθυνες για πληθώρα ευεργετικών επιδράσεων της σπιρουλίνας στην ανθρώπινη υγεία [10]. Μάλιστα η σπιρουλίνα είναι η μόνη τροφή που περιέχει φυκοκυανίνες, οι οποίες αντιπροσωπεύουν περίπου το 15-25% της ξηρής βιομάζας του μικροφύκου [3].

Η πλειονότητα των υδατανθράκων στη σπιρουλίνα είναι πολυμερή με βάση τη γλυκόζη, ενώ συνολικά αποτελείται από 15–25% πολυσακχαρίτες [10, 24]. Οι πολυσακχαρίτες φαίνεται να έχουν βιοδραστικές ιδιότητες με πολλά υποσχόμενες δυνατότητες βιομηχανικής εφαρμογής, ωστόσο περαιτέρω μελέτες απαιτούνται ώστε να διεξαχθεί σαφές συμπέρασμα [29, 30]. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες αναφέρουν πως οι πολυσακχαρίτες που βρίσκονται στη σπιρουλίνα διαθέτουν ιδιότητες όπως αντιοξειδωτική και αντικαρκινική δράση, ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου και προστασία οργάνων, μεταξύ άλλων [29-32].

Σχετικά με τα λιπαρά οξέα στη σπιρουλίνα, αυτά είναι κυρίως πολυακόρεστα ω-6 λιπαρά οξέα. Συγκεκριμένα, περιέχει σημαντικές ποσότητες πολυακόρεστου γ-λινολενικού οξέος (GLA), ενώ είναι αξιοσημείωτο ότι μόλις 10 γραμμάρια σπιρουλίνας περιλαμβάνουν πάνω από 100 mg GLA [3]. Μεταξύ άλλων λιπαρών οξέων που υπάρχουν στο μικροφύκος, επικρατούν τα ακόρεστα λιπαρά οξέα ελαϊκό και λινολεϊκό, μαζί με το κορεσμένο παλμιτικό οξύ [3, 26]. Αξίζει να αναφερθεί πως η σπιρουλίνα

είναι η μόνη πηγή τροφής που περιέχει τόσο μεγάλες ποσότητες απαραίτητων λιπαρών οξέων, ιδιαίτερα του γ-λινολενικού οξέος. Άλλες πηγές είναι το μητρικό γάλα και το λάδι που προέρχεται από σπόρους μποράγου, μαύρης σταφίδας και νυχτολούλουδου. Συγκριτικά, πρόσληψη ελαίου νυχτολούλουδου της τάξης των 500 mg έχει μόλις 45 mg γ-λινολενικού οξέος, ενώ 10 g σπιρουλίνας έχει 135 mg γ-λινολενικού οξέος. Συγκριτικά, το έλαιο νυχτολούλουδου περιέχει μόνο 9% λινολεϊκό οξύ, ενώ τα λιπίδια της σπιρουλίνας περιέχουν περίπου 20-25% γ-λινολενικό οξύ [10].

Επιπλέον, η σπιρουλίνα έχει αξιοσημείωτη περιεκτικότητα σε μικροθρεπτικά συστατικά, ιδιαίτερα σε σίδηρο, ασβέστιο και φώσφορο. Η περιεκτικότητα της σπιρουλίνας σε σίδηρο είναι 10 φορές μεγαλύτερη από αυτή άλλων τροφίμων που είναι πλούσια σε σίδηρο [10]. Επίσης, αποτελεί πηγή βιταμινών του συμπλέγματος Β, βιταμίνης Ε, C, D, καθώς και μετάλλων όπως κάλιο, νικέλιο, χρώμιο, μαγνήσιο, μαγγάνιο, χαλκός, νάτριο, ψευδάργυρος, σελήνιο [4, 10, 24]. Μάλιστα, η σπιρουλίνα υποστηρίζεται ότι είναι η πλουσιότερη πηγή σε προβιταμίνη Α (β-καροτένιο), με 20 γραμμάρια σπιρουλίνας να πληρούν επίσης τις απαιτήσεις σε βιταμίνες Β1 (θειαμίνη), Β2 (ριβοφλαβίνη) και Β3 (νιασίνη) [3].

Ακόμη, η σπιρουλίνα αποτελείται από χρωστικές, όπως η C- φυκοκυανίνη αλλά και η χλωροφύλλη Α, ξανθοφύλλες, β-καροτένιο, ζεαξανθίνη και ένζυμα, όπως η λιπάση [10]. Η C- φυκοκυανίνη αποτελείται από 14% σίδηρο [10]. Τέλος, τα μικροφύκη είναι πλούσια σε φαινολικά συστατικά και φλαβονοειδή, με τη σπιρουλίνα να έχει βρεθεί πως περιέχει έως 26,64 mg γαλλικού οξέος ανά γραμμάριο εκχυλίσματος [33]. Η συνολική ποσότητα φαινολών που καταγράφηκε σε εκχύλισμα σπιρουλίνας από πειραματική μελέτη των El-Chaghably G.A και συν. προσδιορίστηκε σε 2238,46 mg γαλλικού οξέος/kg εκχυλίσματος, ενώ η συνολική ποσότητα φλαβονοειδών που βρέθηκε στο εκχύλισμα προσδιορίστηκε σε 142,23 mg κερκετίνης/kg εκχυλίσματος [34]. Σαφώς, πρέπει να αναφερθεί πως η διατροφική σύσταση της σπιρουλίνας μπορεί να ποικίλλει, ανάλογα με τις συνθήκες καλλιέργειας και τις μεθόδους ανάλυσης [25].

Τέλος, χάρη στην υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και βιταμίνες, η σπιρουλίνα χρησιμοποιείται ως συμπλήρωμα διατροφής [21]. Η αποτελεσματικότητα και οι πιθανές κλινικές εφαρμογές της σπιρουλίνας στη θεραπεία και την πρόληψη ασθενειών έχει κεντρίσει το επιστημονικό ενδιαφέρον των ερευνητών και τα ευρήματα είναι πολλά υποσχόμενα.

1.2. Οφέλη για την Υγεία

Η σπιρουλίνα έχει ένα ευρύ φάσμα ευεργετικών ιδιοτήτων, που σχετίζονται κυρίως με τα λειτουργικά συστατικά τα οποία περιέχει. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες δείχνουν ότι η σπιρουλίνα μπορεί να συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα και της αρτηριακής πίεσης, ενώ πιθανώς έχει αντικαρκινικές, αντιοξειδωτικές, αντιβακτηριακές, αντιαλλεργικές, αντιγηραντικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [16, 35-38]. Επιπλέον, η σπιρουλίνα φαίνεται να συνδέεται με οφέλη για τη μικροχλωρίδα του εντέρου, καθώς και την ενίσχυση της ανοσίας έναντι του ιού ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (Human Immunodeficiency Virus, HIV) [21, 39, 40].

Οι αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της αποδίδονται στην παρουσία διάφορων βιοδραστικών ενώσεων, όπως η C-φυκοκιανίνη και το β-καροτένιο [8, 21, 36]. Το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή συμβάλλουν στην παθογένεση καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης, της καρδιακής ανεπάρκειας και της υπέρτασης [36]. Η C-φυκοκυανίνη έχει την ικανότητα να προστατεύει τον οργανισμό από τις ελεύθερες ρίζες, να μειώνει παραγωγή νιτρικών και να καταστέλλει την επαγωγική έκφραση συνθάσης του οξειδίου του αζώτου (Nitric oxide synthase, iNOS), μεταξύ άλλων. Σε ό,τι αφορά την αντιφλεγμονώδη δράση της φυκοκυανίνης, φαίνεται να αναστέλλει τον σχηματισμό προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (Tumor necrosis factor, TNF α), να καταστέλλει την έκφραση της κυκλοοξυγενάσης-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) και να μειώνει την παραγωγή προσταγλανδίνης E [8, 41].

Η σπιρουλίνα διατίθεται ως επί τω πλείστον ως συμπλήρωμα διατροφής, με τη μορφή αποξηραμένης σκόνης, καψουλών και δισκίων [24]. Ωστόσο, χάρη στα οφέλη για την υγεία που αναφέρθηκαν καθώς και τη διατροφική αξία της σπιρουλίνας, όλο και περισσότερα άτομα επιλέγουν να ενσωματώσουν μικροφύκη στην καθημερινή τους διατροφή μέσω τροφών αντί να βασίζονται αποκλειστικά σε κάψουλες ή ταμπλέτες [22]. Αυτή η τάση θα αποτελέσει εφελκυστήριο για τη δημιουργία καινοτόμων προϊόντων διατροφής, ενώ ήδη γίνεται προσπάθεια ένταξής της σε τρόφιμα του εμπορίου, με τη δημιουργία μπισκότων [17, 42, 43], ροφημάτων [17] και ζυμαρικών με σπιρουλίνα [24, 44, 45]. Τέλος, χάρη στα προαναφερθέντα διατροφικά χαρακτηριστικά της, προοπτική αποτελεί η ενσωμάτωση της σπιρουλίνας και σε παιδικές κρέμες [26].

2. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – Β΄

2.1. Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση

Μια συστηματική ανασκόπηση είναι μια τυποποιημένη και αυστηρή διαδικασία συνδυασμού πληροφοριών, από όλες τις σχετικές έρευνες του ίδιου προς μελέτη αντικειμένου. Αυτές οι έρευνες συνήθως είναι κλινικές δοκιμές ίδιας ή παρόμοιας θεραπείας, αλλά μπορεί να είναι και μελέτες παρατήρησης. Μια συστηματική ανασκόπηση επιτυγχάνει τα εξής:

1. Διασαφήνιση ενός μεγάλου αριθμού πληροφοριών και περιορισμό σε ένα ευσύνοπτο μέγεθος.
2. Αποτελεσματικότητα λόγω του ότι είναι πιο οικονομική και σύντομη σε σύγκριση με άλλες έρευνες.
3. Γενίκευση των αποτελεσμάτων σε ένα ευρύτερο πληθυσμό ασθενών.
4. Μείωση των σφαλμάτων και αξιοπιστία των υποδείξεων μέσω σύγκρισης με άλλες ανασκοπήσεις ή απλές έρευνες.
5. Ισχύς και ακρίβεια σε σύγκριση με απλές μελέτες [46].

Η μετα-ανάλυση (meta-analysis) είναι ένας ιδιαίτερος τύπος συστηματικής ανασκόπησης, που επικεντρώνεται σε αριθμητικά αποτελέσματα. Ο κύριος στόχος της μετα-ανάλυσης είναι να συνδυάσει τα αποτελέσματα από έρευνες ατόμων, για να δώσει, εφόσον είναι κατάλληλο να διεξαχθεί, μια εκτίμηση της συνολικής ή της κατά μέσο όρο επίδρασης (π.χ. σχετικός κίνδυνος) της υπό μελέτη παρέμβασης. Η κατεύθυνση και το μέγεθος αυτής της μέσης επίδρασης, μαζί με την αξιολόγηση του διαστήματος εμπιστοσύνης και του αποτελέσματος της υπόθεσης δοκιμής, μπορεί να χρησιμεύσουν στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία που μελετάμε, την αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών ή/και τον γενικότερο ρόλο του υπό μελέτη παράγοντα [46].

Επιπλέον, δεδομένου ότι σε μια μετα-ανάλυση το μέγεθος του δείγματος είναι μεγάλο, είναι δυνατόν να διαπιστωθούν οι επιδράσεις της θεραπευτικής αγωγής με μεγαλύτερη ισχύ και να εκτιμηθούν οι επιδράσεις αυτές με μεγαλύτερη ακρίβεια από ό,τι σε μια μόνο έρευνα.

2.2. Συστηματικό Σφάλμα Δημοσίευσης

Το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) θεωρείται το σημαντικότερο σφάλμα επιλογής στη μετα-ανάλυση. Πριν από την πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης απαιτείται η εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης το οποίο μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι:

1. Τα περισσότερα περιοδικά δημοσιεύουν συχνότερα μελέτες οι οποίες καταλήγουν σε θετικά ευρήματα έναντι μελετών που καταλήγουν σε αρνητικά ευρήματα, δημοσιεύουν, δηλαδή, συχνότερα μελέτες που καταλήγουν στο ότι η ενδεικτική κατηγορία του μελετώμενου προσδιοριστή αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης της μελετώμενης έκβασης (π.χ. μελέτες που καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι καπνιστές εμφανίζουν συχνότερα καρκίνο του πνεύμονα).
2. Οι ερευνητές αποστέλλουν συχνότερα προς κρίση στα περιοδικά μελέτες που καταλήγουν σε θετικά ευρήματα, έναντι μελετών που καταλήγουν σε αρνητικά ευρήματα.
3. Οι μελέτες που καταλήγουν σε θετικά ευρήματα δημοσιεύονται συχνότερα σε περιοδικά τα οποία εκδίδονται στην αγγλική γλώσσα, με αποτέλεσμα να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εντοπιστούν από τους ερευνητές που διεξάγουν μία συστηματική ανασκόπηση.
4. Οι μελέτες που καταλήγουν σε θετικά ευρήματα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εντοπιστούν κατά τη διαδικασία της συστηματικής ανασκόπησης.
5. Ορισμένες μελέτες δεν αποστέλλονται ποτέ για δημοσίευση και ιδιαίτερα εκείνες που δεν καταλήγουν σε θετικά ευρήματα, ή εκείνες που χρηματοδοτούνται από φαρμακευτικές εταιρείες και δεν καταλήγουν στα επιθυμητά αποτελέσματα [47].

Η ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης αποτελεί συστηματικό σφάλμα που μειώνει σημαντικά την εγκυρότητα μιας μετα-ανάλυσης και για το λόγο αυτόν απαιτείται ο εντοπισμός του. Ο πλέον συνηθισμένος τρόπος εκτίμησης του σφάλματος δημοσίευσης είναι ο σχεδιασμός ενός διαγράμματος που είναι γνωστό ως «διάγραμμα χωνί» ή αλλιώς «διάγραμμα χοάνης». Στα αγγλικά αναφέρεται ως «funnel plot».

Το funnel plot είναι ένα διάγραμμα διασποράς όπου στον κάθετο άξονα τοποθετείται κάποιο μέγεθος σχετικό με την ακρίβεια της εκτίμησης του αποτελέσματος (π.χ. το

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

μέγεθος του δείγματος της μελέτης ή το τυπικό σφάλμα της εκτίμησης του αποτελέσματος – Standard Error of the mean (sem) και στον οριζόντιο άξονα το αποτέλεσμα της μελέτης (effect size). Σε απουσία συστηματικών σφαλμάτων δημοσίευσης, το διάγραμμα σημείων (κάθε σημείο αναπαριστά μια μελέτη) στο γράφημα χοάνης θα είναι ευρύ στη βάση, όπου το μέγεθος της μελέτης είναι μικρό, και θα στενεύει (με την μορφή χωνιού) προς την κορυφή, όπου το μέγεθος της μελέτης είναι μεγάλο. Σε περίπτωση που υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, το γράφημα χοάνης θα είναι πιθανόν λοξό και ασύμμετρο, με ένα χάσμα προς την βάση αριστερά, όπου το αποτέλεσμα της παρέμβασης και το μέγεθος της μελέτης είναι μικρά (π.χ. όταν η μελέτη έχει μικρή ισχύ να ανιχνεύσει ένα μικρό αποτέλεσμα).

Ωστόσο, το funnel plot δίνει μια οπτική απεικόνιση, η οποία δεν είναι πάντα εύκολα ερμηνεύσιμη και υπόκειται στην υποκειμενική κρίση του αναγνώστη. Μία από τις στατιστικές μεθόδους για τον έλεγχο σφάλματος δημοσίευσης, στις συνεχείς μεταβλητές, είναι το test του Egger (1997).

2.3. Μοντέλα σταθερών έναντι τυχαίων επιδράσεων

Η εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης και της ομοιογένειας μεταξύ των μελετών αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την εφαρμογή της κατάλληλης μαθηματικής μεθόδου, με σκοπό τον υπολογισμό του συγκεντρωτικού αποτελέσματος της μετα-ανάλυσης. Εάν διαπιστωθεί ομοιότητα μεταξύ των μελετών, τότε εφαρμόζεται το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων (fixed-effects model), ενώ εάν διαπιστωθεί ετερογένεια μεταξύ των μελετών, τότε εφαρμόζεται το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων random-effects model). Στην περίπτωση της ύπαρξης ομοιογένειας, η επιλογή του μοντέλου δεν επηρεάζει τα αποτελέσματα.

Όταν εφαρμόζεται το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων, ισχύει η υπόθεση ότι το αποτέλεσμα (επίδραση) της έκθεσης είναι σταθερό στις διάφορες μελέτες και ότι η μεταβλητότητα του αποτελέσματος οφείλεται στην τυχαία μεταβλητότητα που παρουσιάζει η κάθε μελέτη εξαιτίας του γεγονότος ότι λαμβάνεται ένα δείγμα από τον πληθυσμό-πηγή. Επιπλέον, όταν εφαρμόζεται το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων, τότε τα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης είναι έγκυρα μόνο για τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση αυτή και δεν μπορούν να γενικευτούν για όλες τις παρόμοιες μελέτες.

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Στην περίπτωση του μοντέλου των τυχαίων επιδράσεων, η μεταβλητότητα του αποτελέσματος (επίδρασης) της έκθεσης οφείλεται τόσο στη μεταβλητότητα που παρουσιάζει η κάθε μελέτη εξαιτίας του ότι χρησιμοποιούνται «δείγματα» και όχι πληθυσμοί-πηγή, όσο και στη μεταβλητότητα μεταξύ των διαφόρων μελετών. Στο μοντέλο αυτό, ισχύει η υπόθεση ότι οι μελέτες που επιλέχθηκαν να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση αποτελούν ένα τυχαίο «δείγμα» όλων των παρόμοιων μελετών, οπότε είναι δυνατή η γενίκευση των αποτελεσμάτων.

Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζονται και τα δύο αποτελέσματα. Αν τα δύο μοντέλα έχουν παρόμοιο αποτέλεσμα τότε υποδεικνύεται πως δεν υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των ανεξάρτητων μελετών, ενώ αν οι δύο αναλύσεις οδηγούν σε σημαντικά διαφορετικά αποτελέσματα τότε επιβεβαιώνεται ότι υπάρχει.

2.4. Σύνθεση Δεδομένων – Έλεγχος Ομοιογένειας

Η μετα-ανάλυση έχει ως στόχο την ποσοτική σύνθεση δεδομένων από πολλές διαφορετικές μελέτες που ασχολούνται με το ίδιο θέμα. Η σύνθεση αυτή δεν είναι απλά το άθροισμα των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών. Το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect) προκύπτει από την στάθμιση των αποτελεσμάτων κάθε μελέτης με ένα βάρος (weight) - w_i . Το βάρος είναι ειδικό για κάθε μελέτη. Ο συνήθης σκοπός του είναι να αποδώσει μεγαλύτερη «αξία» στο συνοπτικό αποτέλεσμα στα δεδομένα που εμπεριέχουν περισσότερη πληροφορία, δηλαδή μικρότερη διακύμανση (variance) λόγω τυχαίου σφάλματος.

Οπότε αρχικά βρίσκεται το βάρος κάθε μελέτης i ($i = 1, 2, \dots, n$) από τον τύπο:

$$w_i = \frac{1}{Var_i}$$

όπου Var_i είναι η διακύμανση στην κάθε μελέτη ($i = 1, 2, \dots, n$).

Στην συνέχεια, υπολογίζεται το μέγεθος της επίδρασης κάθε μελέτης (effect size) d ως την διαφορά των αριθμητικών μέσων των δύο ομάδων της κάθε μελέτης με τον παρακάτω τύπο:

$$d = \mu_{Spirulina} - \mu_{Placebo}$$

Έπειτα, μπορεί να υπολογιστεί το pooled effect size (έστω D) από τον

μαθηματικό τύπο:

$$D = \frac{\sum_{i=1}^n w_i d_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

Απαραίτητη προϋπόθεση πριν τον υπολογισμό του pooled effect είναι να ελεγχθεί αν οι επιμέρους μελέτες είναι αρκετά ομοιογενείς μεταξύ τους, έτσι ώστε τα αποτελέσματά τους να μπορούν να συνδυαστούν για τον υπολογισμό ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος. Αυτό ονομάζεται έλεγχος ομοιογένειας, στον οποίο πρακτικά γίνεται μια εκτίμηση στατιστικής ετερογένειας, δηλαδή της ύπαρξης μιας αυθεντικής μεταβλητότητας μεταξύ των αποτελεσμάτων από τις διάφορες μελέτες.

Σε κάθε περίπτωση, τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών είναι λογικό να παρουσιάζουν μια ορισμένη μεταβλητότητα που οφείλεται στην τύχη. Όταν όμως τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών που πρόκειται να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση παρουσιάζουν μεγαλύτερη ετερογένεια από εκείνη που αναμένεται εκ τύχης, τότε ο υπολογισμός ενός μόνο συγκεντρωτικού αποτελέσματος μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Η εκτίμηση της ομοιογένειας των αποτελεσμάτων των μελετών που πρόκειται να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με το διάγραμμα L' Abbé (L'Abbé plot) είτε με την εφαρμογή των κατάλληλων στατιστικών ελέγχων. Το κλασικό στατιστικό για τον έλεγχο της ετερογένειας μεταξύ των μελετών είναι το Chi – Square τεστ του Cochran (Cochran, 1954), γνωστό και ως τεστ Q.

Η μηδενική υπόθεση του συγκεκριμένου ελέγχου είναι ότι δεν υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($p - \text{value} > 0.05$), ενώ η εναλλακτική υπόθεση ότι υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($p - \text{value} < 0.05$). Η στατιστική συνάρτηση του ελέγχου είναι: $Q = \sum_{i=1}^k w_i (Ef - \bar{E}\bar{f})$, η οποία ακολουθεί την κατανομή Chi – Square με $k-1$ βαθμούς ελευθερίας. K – θεωρούμε τον αριθμό των μελετών, Ef το μέγεθος της επίδρασης από την i – μελέτη (effect size) και το σταθμισμένο μέγεθος της επίδρασης μεταξύ όλων των μεταβλητών (weight effect size) [48]. Ωστόσο, αυτό το τεστ έχει χαμηλή ισχύ όταν ο αριθμός των μελετών που συλλέγονται είναι μικρός και μπορεί να ανιχνεύσει κλινικά ασήμαντη ετερογένεια, όταν συγκεντρώνονται

πολλές μελέτες.

Δεδομένου ότι ο στατιστικός δείκτης Q και οι εκτιμητές της διακύμανσης μεταξύ των μελετών εξαρτώνται είτε από τον αριθμό των μελετών που συλλέγονται είτε από την κλίμακα των μεγεθών επιδράσεων, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύγκριση βαθμών ετερογένειας μεταξύ διαφορετικών μετα-αναλύσεων. Κατά συνέπεια, οι Higgins και Thompson (2002) [49] πρότειναν διάφορα μέτρα για την καλύτερη περιγραφή της ετερογένειας. Μεταξύ αυτών, το I^2 μετρά το ποσοστό της συνολικής διακύμανσης μεταξύ των μελετών που οφείλεται σε ετερογένεια και όχι σε σφάλμα δειγματοληψίας εντός της μελέτης και είναι δημοφιλές στη βιβλιογραφία της μετα-ανάλυσης. Οι Higgins και Green (2008) [49] παρείχαν εμπειρικά έναν πρόχειρο οδηγό για την ερμηνεία του I^2 όπου ισχύουν τα εξής:

- $0 \leq I^2 \leq 0,4$ δείχνει ότι η ετερογένεια μπορεί να μην είναι σημαντική.
- $0,5 \leq I^2 \leq 0,6$ μπορεί να αντιπροσωπεύει μέτρια ετερογένεια.
- $0,7 \leq I^2 \leq 0,74$ μπορεί να αντιπροσωπεύει σημαντική ετερογένεια και
- $0,75 \leq I^2 \leq 1$ υποδηλώνει σημαντική ετερογένεια

3. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1. Υλικά – Μέθοδοι

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διεξήχθη σύμφωνα με τις οδηγίες για Συστηματικές Ανασκοπήσεις και Μετα-Αναλύσεις PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) και το Εγχειρίδιο Διεξαγωγής Συστηματικών Ανασκοπήσεων Παρεμβάσεων της Cochrane (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions) [50, 51]. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με την γλώσσα προγραμματισμού Python στο περιβάλλον Jupyter.

Το πρωτόκολλο έχει καταχωρηθεί και εγκριθεί από το prospero, με αριθμό CRD42024439063.

3.2. Στρατηγική Αναζήτησης

Η αναζήτηση για την αναγνώριση των σχετικών μελετών πραγματοποιήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus ως το Σεπτέμβριο του 2023. Η στρατηγική αναζήτησης περιελάμβανε τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά / MeSH terms: ('spirulina' OR 'arthrospira') AND ('blood glucose' OR 'fasting blood glucose' OR 'postprandial blood glucose' OR 'glyc(a)emia' OR 'glyc(a)emic responses' OR 'glyc(a)emic index' OR 'oral glucose tolerance test' OR 'glycated h(a)emoglobin' OR 'HbA1c' OR 'mean amplitude of glucose excursion' OR 'HOMA- IR' OR 'HOMA-β' OR 'continuous glucose monitoring' OR 'glyc(a)emic variability' OR 'glyc(a)emic excursions' OR 'fasting insulin' OR 'insulin(a)emic responses' OR 'insulin resistance' OR 'insulin sensitivity' OR 'postprandial insulin' OR 'insulin(a)emia' OR 'area under the curve' OR 'blood pressure' OR 'systolic blood pressure' OR 'diastolic blood pressure' OR 'arterial blood pressure' OR 'pulse wave velocity' OR 'TG' OR 'low density lipoprotein' OR 'high density lipoprotein').

3.3. Κριτήρια Επιλεξιμότητας

Τα κριτήρια ένταξης των ερευνών στη μελέτη ήταν εξής:

1. Οι μελέτες να ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, παράλληλες ή crossover. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν μελέτες παρατήρησης, μη τυχαιοποιημένες δοκιμές, καθώς και δευτερογενείς μελέτες.
2. Τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη να είχαν ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών
3. Τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη να ήταν υγιή άτομα, άτομα με υπερβάλλον βάρος ή παχυσαρκία, άτομα με ανωμαλίες στο μεταβολισμό της γλυκόζης π.χ. προδιαβήτη, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μεταβολικό σύνδρομο κ.λπ. Επιπλέον, μελέτες με άτομα με υπέρταση ή/και αυξημένους δείκτες λιπιδικού προφίλ ανήκουν σε αυτή την κατηγορία.
4. Οι μελέτες να είχαν δημοσιευθεί στην αγγλική γλώσσα.
5. Δεν εφαρμόστηκε περιορισμός στην διάρκεια της παρέμβασης, ούτε ημερομηνία δημοσίευσης των συμπεριλαμβανόμενων μελετών.
6. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν δοκιμές σε ζώα.

3.4. Συλλογή και εξαγωγή δεδομένων

Αρχικά, όλες οι δημοσιεύσεις καταχωρήθηκαν στο λογισμικό διαχείρισης βιβλιογραφικών αναφορών Rayyan και αφαιρέθηκαν οι διπλότυπες μελέτες. Δύο ανεξάρτητοι κριτές (ΣΧ και ΦΛ) έλεγξαν τις δημοσιεύσεις σε επίπεδο τίτλου και περίληψης. Έπειτα, οι μελέτες που απέμειναν ελέγχθηκαν σε επίπεδο ανάγνωσης ολόκληρου του κειμένου, με σκοπό την τελική επιλογή μελετών. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε χειροκίνητη αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων καθώς και στις βιβλιογραφικές αναφορές των υπό εξέταση άρθρων ώστε να ανιχνευθούν τυχόν αναφορές που δεν προέκυψαν από τη σύνθετη αναζήτηση. Τα δεδομένα από κάθε μελέτη συλλέχθηκαν και μεταφέρθηκαν σε μια ειδικά σχεδιασμένη ηλεκτρονική φόρμα. Για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης κρίθηκε απαραίτητη η δημιουργία πίνακα για τα αποτελέσματα κάθε μελέτης (βάρους, μέγεθος επίδρασης, διάστημα εμπιστοσύνης), ενώ για την απεικονιστική αναπαράσταση χρησιμοποιήθηκε το δενδρόγραμμα– forest plot, στο οποίο η εκτιμώμενη επίδραση (με το διάστημα εμπιστοσύνης) για κάθε μελέτη και η μέση τιμή της καταγράφονται κατά μήκος μιας οριζόντιας γραμμής. Επίσης, σε μια κάθετη γραμμή (Effect size = 0 στην περίπτωση του μέσου) εκφράζεται η «μη επίδραση της παρέμβασης». Μελέτες των οποίων ο οριζόντιος άξονας (δηλαδή το 95% Δ.Ε. τους) τέμνει τον κατακόρυφο άξονα που υποδηλώνει την απουσία της σχέσης δεν είναι στατιστικά σημαντικές, ενώ μελέτες που συμβαίνει το Δ.Ε. τους να μην τέμνει τον κατακόρυφο άξονα είναι στατιστικά σημαντικές. Σε μια μετα-ανάλυση είναι σημαντικό κυρίως το συνοπτικό αποτέλεσμα. Αυτό παρουσιάζεται συνήθως στο κάτω μέρος του διαγράμματος.

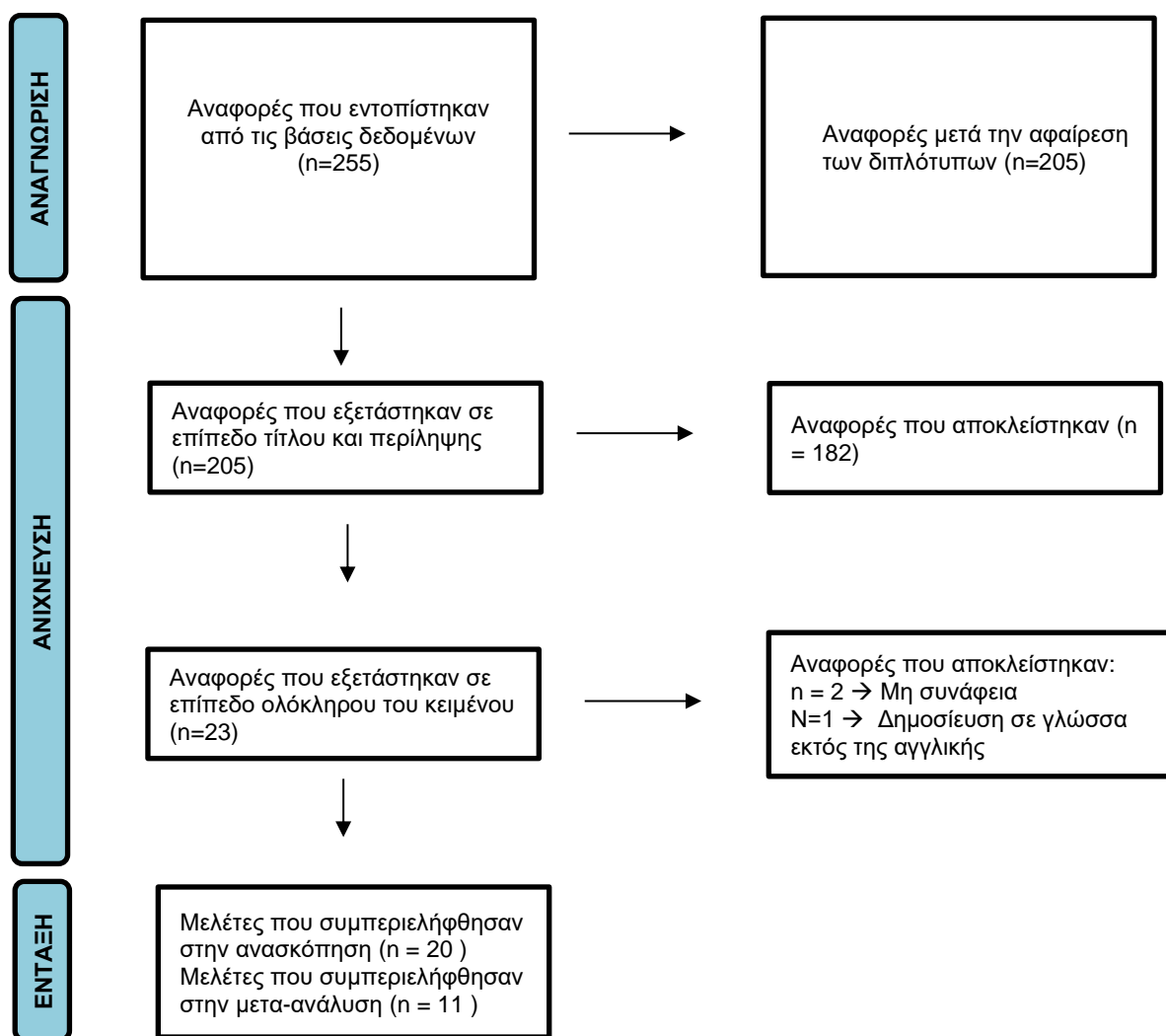
3.5. Έλεγχος Ποιότητας

Ο έλεγχος ποιότητας των μελετών που επιλέχθηκαν έγινε από δύο ανεξάρτητους κριτές (ΣΧ, ΦΛ) με τη χρήση της 2^{ης} έκδοσης του εργαλείου της Cochrane για την εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας (risk of bias) σε τυχαιοποιημένες μελέτες (RoB₂) για κάθε καταληκτικό σημείο. Με βάση το συγκεκριμένο εργαλείο αξιολογήθηκαν πέντε τομείς: διαδικασία τυχαιοποίησης, αποκλίσεις από τις επιδιωκόμενες παρεμβάσεις, ελλιπή δεδομένα εκβάσεων, υπολογισμός των εκβάσεων, επιλογή των δημοσιευμένων αποτελεσμάτων. Οι μελέτες χαρακτηρίστηκαν ως «Χαμηλού» ή «Υψηλού» κινδύνου μεροληψίας ή εξέφραζαν «Ορισμένες Ανησυχίες» σχετικά με τον κίνδυνο μεροληψίας.

3.6. Αποτελέσματα

i. Αποτελέσματα Αναζήτησης

Από την αρχική αναζήτηση επιλέχθηκαν 255 δημοσιεύσεις. Από τη χειροκίνητη αναζήτηση δεν προέκυψαν μελέτες. Μετά την αφαίρεση των διπλότυπων εγγραφών, ελέγχθηκαν 205 μελέτες σε επίπεδο τίτλου και περίληψης και είκοσι τρεις (23) μελέτες απέμειναν για έλεγχο με ανάγνωση ολόκληρου του κειμένου. Τελικά, είκοσι (20) μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη συστηματική ανασκόπηση και 11 στη μετα-ανάλυση, όπως φαίνεται στο Διάγραμμα Ροής. Οι βασικοί λόγοι αποκλεισμού μελετών από την μετα-ανάλυση συμπεριλαμβάνουν το γεγονός πως ορισμένα outcomes μελετήθηκαν μόνο σε 2 ή 3 μελέτες, καθιστώντας έτσι αδύνατη ή ανούσια τη στατιστική ανάλυση, καθώς και την απουσία απαραίτητων στοιχείων από ορισμένες μελέτες, όπως η μέση διαφορά (mean change).



Διάγραμμα 1: Διάγραμμα Ροής συμπεριληφθέντων μελετών

ii. Χαρακτηριστικά Μελετών

Στον παρακάτω Πίνακα 1, περιγράφονται τα βασικά χαρακτηριστικά των 20 μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Η δόση σπιρουλίνας διέφερε μεταξύ των μελετών, με τη μικρότερη δόση να κυμαίνεται στο 1g και τη μεγαλύτερη στα 8g, με διάρκεια παρέμβασης μεταξύ 4-12 εβδομάδων.

Οι περισσότερες μελέτες πραγματοποιήθηκαν στο Ιράν [52-58]. Οι υπόλοιπες μελέτες κατανεμήθηκαν σε διαφορετικές περιοχές, με τέσσερις μελέτες στην Ευρώπη [17, 59, 60], τρεις στην Κορέα [61-63], δύο στο Μεξικό [19, 64] και μία μελέτη στην Ινδία [16] και τις ΗΠΑ [65]. Οι μελέτες διερεύνησαν τα αποτελέσματα της λήψης συμπληρωμάτων σπιρουλίνας σε διαφορετικές ομάδες πληθυσμού, συμπεριλαμβανομένων ατόμων με υπέρταση [18, 52, 64], υπερβαρότητα ή παχυσαρκία [19, 52, 53, 56, 58, 60, 61], ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα [66] ή μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD) [55], άτομα με διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) [16, 54, 63] ή μεταβολικό σύνδρομο [59]. Επιπλέον, τρεις μελέτες αφορούσαν υγιή άτομα, ενώ μία μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με ήπια και μέτρια στάδια της νόσου του Αλτσχάιμερ [57].

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Συγγραφείς (Έτος)	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Δόση σπιρουλίνας (την ημέρα)	Διάρκεια Παρέμβασης	Μορφή σπιρουλίνας	Δείγμα (n)	Mean Age ±SD(years)	Mean BMI ±SD (kg/m ²)	Έκβαση (BP)_Spirulina	Έκβαση (Λιπίδια)_Spirulina	Έκβαση (Γλυκαμία)_Spirulina
Ghaem Far Z. et al. (2021)	Ασθενείς με υπέρταση	Arm 1: Dressing με σπιρουλίνα	2g	2 μήνες	Dressing σαλάτας	41	51.27 ± 1.30	29.75 ± 0.98	SBP: 144.72 ± 2.98 vs. 138.46 ± 2.98, p=0.02 DBP: 96.6 ± 1.76 vs. 92.58 ± 2.21, p=0.03	TG: 195.77 ± 16.74 vs. 175.13 ± 16.46 (baseline), p=0.01, Καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή σε TC, LDL, HDL, HDL	
		Arm 2: Placebo					50.21 ± 1.36	29.78 ± 1.61			
Golestani F. et al. (2021)	Γυναίκες με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία	Arm 1: ΗΠΤ + σπιρουλίνα	1g	4 εβδομάδες	Χάπι	20	21.55 ± 1.76	29.54 ± 3.97		Καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή σε TC, TG, HDL, & LDL	
		Arm 2: ΗΠΤ + placebo						29.13 ± 2.02			
Karizi SR et al. (2023)	Ασθενείς με ανεπαρκώς ρυθμισμένο ΣΔ2	Arm 1: Σπιρουλίνα	2g	3 μήνες	Κάψουλα	60	49.63 ± 1.22	28.73 ± 3.66		Σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με το placebo: TC: ↓spir 1.43 vs. ↑contr 0.32, p=0.02 HDL: ↑spir 3 vs. ↓contr 1.07, p=0.001 LDL: ↓spir 3.84 vs. ↑contr 1, p=0.001, TG: ↓spir 70.13 vs. ↓contr 0.86, p=0.001	Σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με το placebo: HbA1c: ↓ spir 1.43 vs. ↓ contr 0.32, p=0.02 FBS: ↓ spir 24.94 vs. ↓ control 1.83, p=0.001
		Arm 2: Placebo					48.76 ± 1.17	27.97 ± 2.32			
Lee EH (2008)	Ασθενείς με ΣΔ2	Arm 1: Σπιρουλίνα	8g	12 εβδομάδες	Χάπι	37	52.1 ± 2.31	23.8 ± 0.5	SBP: Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά DBP: spirulina vs. placebo: 84 ± 2.1 to 79.8 ± 2.1 mmHg vs. 80.1 ± 2.5 to 83.5 ± 2.7 p=0.021	TG: Σημαντική διαφορά σε σύγκριση με το placebo: 125.8 ± 14.1 vs. 98.5 ± 11.6 mg/dl vs. 110.7 ± 14.1 to 128.2 ± 18.1 mg/dl, p=0.022	Καμία σημαντική διαφορά σε FBS, HbA1c, insulin
		Arm 2: Placebo					54.5 ± 1.5	23.4 ± 0.5			

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Συγγραφείς (Έτος)	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Δόση σπιρουλίνας (την ημέρα)	Διάρκεια Παρέμβασης	Μορφή σπιρουλίνας	Δείγμα (n)	Mean Age ±SD(years)	Mean BMI ±SD (kg/m ²)	Έκβαση (BP)_Spirulina	Έκβαση (Λιπίδια)_Spirulina	Έκβαση (Γλυκαιμία)_Spirulina
Mazloomi SM et al. (2022)	Ασθενείς με ΜΑΛΝΗ	Arm 1: Σως σπιρουλίνας	2g	8 εβδομάδες	Σως	46	38.87±14.61	24.67±2.75		TG: Spirulina: ↓ 30.35 ± 59.48 mg/dl, p=0.05, Placebo: ↑12.46 ± 25.88, p=0.03, Σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες (p=0.04) HDL: Spirulina: ↑ 4.45 ± 7.81 mg/dl, p=0.02, Σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες (p=0.03)	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε FBS, INS, HOMA-IR.
		Arm 2: Placebo					35.78±11.14	25.41±3.45			
Parikh S. et al. (2001)	Ασθενείς με ΣΔ2	Arm 1: Σπιρουλίνα	2g	2 μήνες	Ταμπλέτα	25	53.8 ± 7.2	25.2 ± 5.4		Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε TC, HDL, LDL, VLDL TG: 163.9 ± 55.2 to 142.6 ± 55.8 (p<0.05)	HbA1c: 9.0 ± 2.3 to 8.0 ± 1.3 (p<0.05, vs placebo 8.7 ± 1.5 to 8.7 ± 1.3) FBS: 216.0 ± 56.8 to 181.1 ± 44.8 (p<0.05, vs placebo 206.7 ± 51.4 to 202.4 ± 44.0)
		Arm 2: Placebo					54.6 ± 5.4	25.1 ± 2.7			
Szulinska M. et al. (2017)	Άτομα με παχυσαρκία και ρυθμισμένη υπέρταση	Arm 1: Σπιρουλίνα	2g	3 μήνες	Κάψουλα	50	49.3 ± 8.7	33.5 ± 6.7	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε SBP, DBP	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε TG, TC, HDL, LDL	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε FBS, INS
		Arm 2: Placebo					50.2 ± 7.2	33.3 ± 6.2			
Tamtaji OR et al. (2023)	Άτομα με νόσο Αλτσχάιμερ	Arm 1: Σπιρουλίνα	1g	12 εβδομάδες	Κάψουλα	60	73.8 ± 9.9	21.9 ± 2.2		Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε TG, TC, HDL, LDL, VLDL	Σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες: FBS: ↓spir 4.56 ± 7.93 vs ↑ 0.80 ± 2.95 (p=0.002)
		Arm 2: Placebo					76.9 ± 5.4	23.3 ± 3.0			

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Συγγραφείς (Έτος)	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Δόση σπιρουλίνας (την ημέρα)	Διάρκεια Παρέμβασης	Μορφή σπιρουλίνας	Δείγμα (n)	Mean Age ±SD(years)	Mean BMI ±SD (kg/m ²)	Έκβαση (BP)_Spirulina	Έκβαση (Λιπίδια)_Spirulina	Έκβαση (Γλυκαιμία)_Spirulina
											INS: ↓spir 0.37 ± 0.62 vs ↑0.12 ± 0.40 (p=0.001) HOMA-IR: ↓spir 0.08 ± 0.13 vs ↑ 0.03 ± 0.08 (p=0.001)
Yousefi R. et al. (2018)	Υγιή άτομα με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία	Arm 1: Σπιρουλίνα	2g	12 εβδομάδες	Χάπι	52	40.16±10.8	N/A		TG: ↓spir 18mg/dl vs placebo ↑6 (p<0.005) Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε TC, HDL, LDL	
		Arm 2: Placebo					39.79±8.26	N/A			
Zeinalian R et al. (2017)	Άτομα με παχυσαρκία	Arm 1: Σπιρουλίνα	1g	12 εβδομάδες	Κάψουλα	64	34.75 ± 8.04	33.35 ±2.81		TC: 190.48 ± 35.25 to 180.10 ± 31.13 (p= 0.002) HDL: 36.55 ± 10.21 to 38.75 ± 8.84 (p= 0.05) Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες σε TG, TC, HDL, LDL	
		Arm 2: Placebo					33.92 ± 8.57	32.71 ±3.18			
Miczke A et al. (2016)	Καυκάσιοι με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία και υπέρταση	Arm 1: Σπιρουλίνα	2g	3 μήνες	Κάψουλα	40	53.0 ± 5.8	26.9 ± 3.1	SBP: Spirulina: 149± 7 to 143 ± 9 vs placebo 150 ±7 to 151 ± 9 (p<0.001) DBP: Spirulina: 84 ± 9 to 79 ± 9 vs placebo		
		Arm 2: Placebo					53.6 ± 5.5	25.7 ± 3.2			

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Συγγραφείς (Έτος)	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Δόση σπιρουλίνας (την ημέρα)	Διάρκεια Παρέμβασης	Μορφή σπιρουλίνας	Δείγμα (n)	Mean Age ±SD(years)	Mean BMI ±SD (kg/m ²)	Έκβαση (BP)_Spirulina	Έκβαση (Λιπίδια)_Spirulina	Έκβαση (Γλυκαιμία)_Spirulina
									85 ± 9 to 86 ± 7 (p<0.001)		
Martínez-Sámano J et al (2018)	Ασθενείς με συστηματική υπέρταση υπό θεραπεία με αναστολείς ACE	Arm 1: Σπιρουλίνα	4.5 g	12 εβδομάδες	Κάψουλες	16	57.00 ± 8.66	31.56 ± 7.11	SBP: 140.00 ± 6.05 vs. 126.50 ± 5.53 mm Hg (p<0.005) DBP: Καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή		
		Arm 2: Placebo					51.80 ± 9.44	34.19±10.69			
Park HJ et al (2008)	Κορεάτες στην Τρίτη ηλικία	Arm 1: Σπιρουλίνα	8g	16 εβδομάδες	Κάψουλες	78	M: 66.1± 1.2 F: 65.6± 1.4	M: 24.8±0.7 F: 23.9±0.5		Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε TC, HDL, LDL, TG ανάμεσα στις 2 παρεμβάσεις	
		Arm 2: Placebo					M: 66.6 ± 1.1 F: 65.6 ± 1.4	M: 24.6±0.5 F: 24.1±0.7			
Park HJ & Lee HS (2016)	Κορεάτες στην Τρίτη ηλικία	Arm 1: Σπιρουλίνα	8g	16 εβδομάδες	Κάψουλες	78	66.2 ± 1.3	22.6±0.3	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε SBP, DBP	HDL: Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά TC: στην ομάδα των ατόμων με παχυσαρκία, sp: 191.1 ± 6.91 to 179.2 ± 7.6 (p<0.05)	FBS: Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην ομάδα των ατόμων με παχυσαρκία
		Arm 2: Placebo					66.6 ± 1.5	22.5±0.3			
Moradi S. et al (2021)	Ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα	Arm 1: Σπιρουλίνα	1g	8 εβδομάδες	Κάψουλες	73	11.67 ± 37.77	26.01 ± 4.41	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε SBP, DBP		
		Arm 2: Placebo					39.48 ± 11.03	25.61 ± 5.05			

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Συγγραφείς (Έτος)	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Δόση σπιρουλίνας (την ημέρα)	Διάρκεια Παρέμβασης	Μορφή σπιρουλίνας	Δείγμα (n)	Mean Age ±SD(years)	Mean BMI ±SD (kg/m ²)	Έκβαση (BP)_Spirulina	Έκβαση (Λιπίδια)_Spirulina	Έκβαση (Γλυκαμία)_Spirulina
Koite NLN et al (2022)	Ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο	Arm 1: Σπιρουλίνα	20 mg C-φυκοκυανίνης	12 εβδομάδες	Κάψουλες	40	51.8 ± 8.52	29.73 ± 2.74			Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε FBS, INS
		Arm 2: Placebo					48.1 ± 11.01	29.65 ± 2.72			
Hernández-Lepe MA et al (2019) Cross-over	Ενήλικες άνδρες με υπερβαρότητα και παχυσαρκία	Arm 1: Σπιρουλίνα + Φυσική Δραστηριότητα (Ex.)	4.5g	6 εβδομάδες	Κάψουλες	52				TC: SE: 196 ± 35 vs. 163 ± 33, p=0.001, LDL: SE: 128 ± 36 vs. 93 ± 34, p=0.001, Ex: 137 ± 38 vs. 115 ± 36, p=0.046, HDL: SE: 34 ± 9 vs. 42 ± 10, p=0.005	
		Arm 2: Placebo + Φυσική Δραστηριότητα									
		Arm 3: Σπιρουλίνα									
		Arm 4: Placebo (ομάδα ελέγχου)									
Lympaki F. et al (2022) Cross-over	Υγιείς ενήλικες	Arm 1: Cookies με Σπιρουλίνα	2.5g	Μελέτη οξείας επίδρασης	Μπισκότα	13	25.2 ± 1.0	22.8 ± 0.9	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά		Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και iAUC
		Arm 2: Cookies χωρίς Σπιρουλίνα									
		Arm 3: Λευκό Ψωμί									
Lympaki F. et al (2022) Cross-over	Υγιείς ενήλικες	Arm 1: Ρόφημα με 4g Σπιρουλίνα	4 g, 6 g & 8g	Μελέτη οξείας επίδρασης	Ρόφημα	13	23.8 ± 0.7	24.1 ± 1.0	Dose 8g: SBP: ↓3.7 % or 4.2 mmHg, p=0.025, 120' μετά την κατανάλωση		
		Arm 2: Ρόφημα με 6g Σπιρουλίνα									
		Arm 3: Ρόφημα με 8g Σπιρουλίνα									
van den Driessche JJ	Υγιείς ενήλικες	Arm 1: 4.8g Σπιρουλίνα	4.8g	17 ημέρες	Κάψουλες	35	40.2 ± 19.6	24.7 ± 2.7	Καμία στατιστικά		Καμία στατιστικά

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Συγγραφείς (Έτος)	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Δόση σπιρουλίνας (την ημέρα)	Διάρκεια Παρέμβασης	Μορφή σπιρουλίνας	Δείγμα (n)	Mean Age ±SD(years)	Mean BMI ±SD (kg/m ²)	Έκβαση (BP)_Spirulina	Έκβαση (Λιπίδια)_Spirulina	Έκβαση (Γλυκαμία)_Spirulina
et al (2020) Cross-over		Arm 2: 4.8g wakame Arm 3: placebo							σημαντική διαφορά	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά TC, TG, LDL, HDL	σημαντική διαφορά στην FBS
BMI: Body Mass Index; DBP: Diastolic Blood Pressure; F: Females; FBS: Fasting Blood Glucose; HbA1c:hemoglobin A1c; HDL: High Density Lipoprotein; iAUC: Incremental area under the curve; INS: Insulin; LDL: Low Density Lipoprotein; M: Males; SBP: Systolic Blood Pressure; TC: Total Cholesterol; TG: Triglycerides											

Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

iii. Κίνδυνος μεροληψίας (risk of bias)

Η αξιολόγηση κινδύνου διεξήχθη για όλες τις μελέτες που επιλέχθηκαν για τη συστηματική ανασκόπηση και έγινε ξεχωριστά για τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές παράλληλου σχεδιασμού και για εκείνες του crossover σχεδιασμού. Έτσι, δημιουργήθηκαν σχετικές γραφικές παραστάσεις για κάθε ομάδα μελετών και οι εγγραφές ταξινομήθηκαν ως χαμηλού κινδύνου, υψηλού κινδύνου, ή με ορισμένες ανησυχίες σχετικά με την προκατάληψη. 4 μελέτες εμφάνισαν αποτέλεσμα «με ορισμένες ανησυχίες» [53, 63]

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Ghaem Far Z. et al. (2021)	+	+	+	+	+	+
Golestani F. et al. (2021)	+	-	+	-	+	-
Karizi SR et al. (2023)	+	+	+	-	+	+
Koite NLN et al. (2022)	+	-	+	+	+	+
Lee EH et al. (2008)	+	-	+	-	+	-
Martínez-Sámano J et al (2018)	+	⊗	+	-	+	-
Mazloomi SM et al. (2022)	+	+	+	+	+	+
Mickze et al. (2016)	+	+	+	-	+	+
Moradi S. et al (2021)	+	+	+	+	+	+
Parikh S. et al (2001)	+	⊗	+	+	+	-
Park HJ & Lee HS (2016)	+	+	+	+	+	+
Park HJ et al (2008)	+	+	+	+	+	+
Szulinska M. et al (2017)	+	+	+	+	+	+
Tamtaji OR et al (2023)	+	+	+	+	+	+
Yousefi R. et al (2018)	+	+	+	+	+	+
Zeinalian R et al (2017)	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ High
- Some concerns
+ Low

Εικόνα 3: Κίνδυνος Μεροληψίας παράλληλων δοκιμών

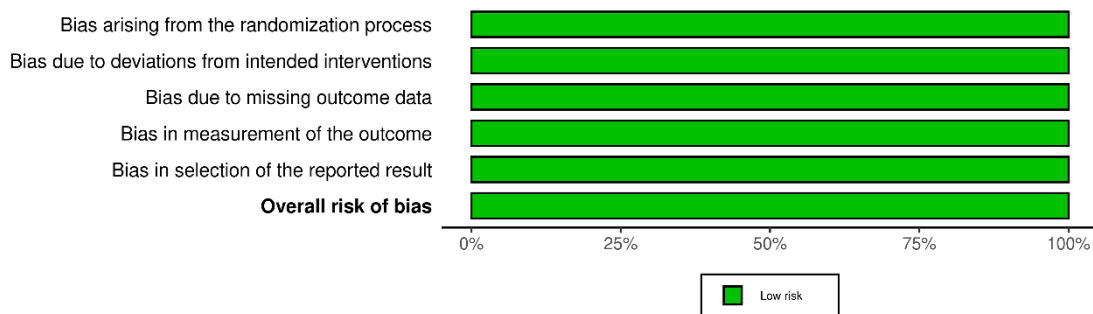
Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Hernández-Lepe MA et al, (2019)	+	+	+	+	+	+
Lympaki et al., (2022) A	+	+	+	+	+	+
Lympaki et al., (2022) B	+	+	+	+	+	+
van den Driessche et al., (2020)	+	+	+	+	+	+

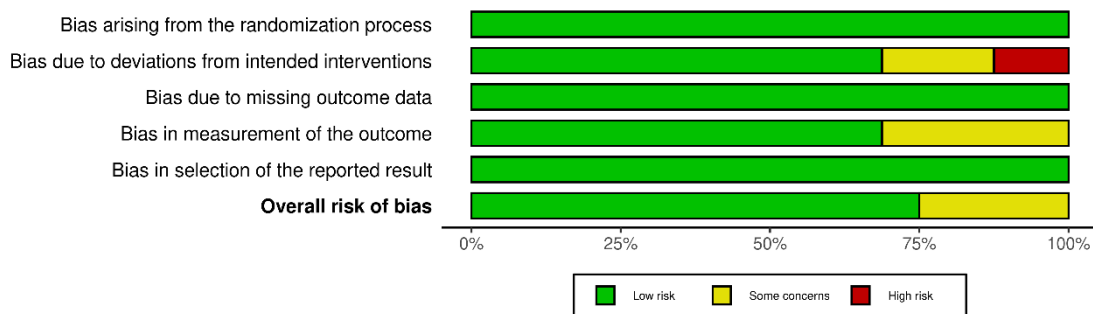
Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
+ Low

Εικόνα 4: Κίνδυνος Μεροληψίας διασταυρούμενων δοκιμών



Εικόνα 5: Συνολικός Κίνδυνος Μεροληψίας διασταυρούμενων δοκιμών



Εικόνα 6: Συνολικός Κίνδυνος Μεροληψίας παράλληλων δοκιμών

4. Κύριες Εκβάσεις

Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν μεταβολές στις συγκεντρώσεις λιπιδίων: Ολική Χοληστερόλη (Total Cholesterol-TC), λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL), λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL-c), τριγλυκερίδια (TG), σε δείκτες γλυκαιμίας: γλυκόζη νηστείας αίματος (fasting blood glucose - FBG), Ινσουλίνη (INS), Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance - HOMA-IR, Incremental area under the curve (iAUC), καθώς και στην αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση – systolic blood pressure, SBP και διαστολική αρτηριακή πίεση – diastolic blood pressure, DBP).

4.1. Επίδραση της σπιρουλίνας στην HDL

Η επίδραση της σπιρουλίνας στα επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) αξιολογήθηκε σε 10 μελέτες. Οι μελέτες οι οποίες εντάχθηκαν στην ανάλυση ήταν οι εξής:

- Ghaem Far Z. et al. (2021) [52], μία τριπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, στην οποία μελετήθηκε η επίδραση 2 g σκόνης σπιρουλίνας για 2 μήνες έναντι ενός εικονικού φαρμάκου σε 41 ασθενείς με υπέρταση και κατέληξε σε στατιστικά μη σημαντική διαφορά στα επίπεδα της HDL.
- Golestani F. et al. (2021) [53], μία μονή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που συνέκρινε το συμπλήρωμα 1 γραμμαρίου σπιρουλίνας υπό διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης (HIIT) σε γυναίκες με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία για 4 εβδομάδες με την ομάδα ελέγχου, η οποία εφάρμοσε μόνο το πρόγραμμα της προπόνησης. Ομοίως με την προαναφερθείσα μελέτη, και σε αυτή την περίπτωση δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στα επίπεδα της HDL ($p > 0.05$).
- Karizi SR et al. (2023) [54], μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η οποία έδειξε πως το συμπλήρωμα σπιρουλίνας (2 γραμμάρια/ημέρα για 3 μήνες) οδήγησε σε οριακή αύξηση των επιπέδων HDL, σε σύγκριση με το placebo σε ασθενείς με ανεπαρκώς ρυθμισμένο διαβήτη τύπου 2 ($p < 0.001$).
- Lee EH (2008) [63], μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία συγκρίθηκε η επίδραση συμπληρώματος σπιρουλίνας (8 γραμμάρια/ημέρα για 3 μήνες) με

την ομάδα ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν στατιστικά μη σημαντικά ($p=0.715$)

- Mazloomi SM et al. (2022) [55], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 46 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, στην οποία οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα κατανάλωσης σως σπιρουλίνας (2g σπιρουλίνας) για 8 εβδομάδες, είτε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η αύξηση των επιπέδων HDL που παρατηρήθηκε στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ήταν οριακά μη σημαντική ($p=0.07$).
- Parikh S. et al (2001)[16], μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που συνέκρινε την επίδραση συμπληρώματος 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας/ημέρα σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και έδειξε οριακή αύξηση των επιπέδων HDL στην ομάδα παρέμβασης.
- Szulinska M. et al (2017)[60], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 50 ασθενείς με υπέρταση υπό έλεγχο που έδειξε πως το συμπλήρωμα 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας για 3 μήνες δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στα επίπεδα HDL, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.
- Tamtaji OR et al (2023)[57], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 60 ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ, η οποία έδειξε πως το συμπλήρωμα 1 γραμμαρίου σπιρουλίνας για 3 μήνες δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στα επίπεδα HDL, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0.85$).
- Yousefi R. et al (2018)[56], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 52 άτομα με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία, στην οποία φάνηκε πως συμπλήρωμα σπιρουλίνας 2 γραμμαρίων/ημέρα για 12 εβδομάδες οδήγησε σε στατιστικά μη σημαντική αύξηση των επιπέδων HDL σε σύγκριση με το placebo.
- Zeinalian R et al (2017)[58], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 64 άτομα με παχυσαρκία, στην οποία φάνηκε πως συμπλήρωμα σπιρουλίνας 1 γραμμαρίου/ημέρα για 12 εβδομάδες οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων HDL σε σύγκριση με το baseline ($p< 0.05$), αλλά μη σημαντική σε σύγκριση με το placebo ($p=0.514$).

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται το μέγεθος του δείγματος (n), το μέγεθος της επίδρασης (Mean Difference) μαζί με το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (95% Δ.Ε.),

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

καθώς και η βαρύτητα της κάθε μελέτης με εφαρμογή και των δύο μοντέλων, σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (Fixed Weight % vs Random Weight%).

Study	Sample size (n)	Effect size (MD)	95% Δ.E.	Fixed Weight (%)	Random Weight (%)
Ghaem Far Z. et al (2021)	41	1.96	[0.23, 3.69]*	65.18%	64.90%
Golestani F. et al (2021)	20	2.51	[-4.26, 9.28]	3.98%	4.24%
Karizi SR et al (2023)	60	4.07	[0.73, 8.87]*	8.02%	8.43%
Lee EH (2008)	37	0.90	[-11.33, 13.13]	1.31%	1.30%
Mazloomi SM et al. (2022)	39	3.00	[-6.37, 12.37]	2.50%	2.21%
Parikh S. et al (2001)	25	3.10	[-4.60, 10.80]	3.24%	3.28%
Szulinska M. et al (2017)	50	3.87	[-6.85, 14.59]	1.69%	1.69%
Tamtaji OR et al (2023)	53	-0.16	[-5.22, 4.90]	8.34%	7.59%
Yousefi R. et al (2018)	38	-0.26	[-8.50, 7.98]	2.78%	2.86%
Zeinalian R et al (2017)	56	-1.29	[-8.76, 6.18]	2.96%	3.48%
* p-value < 0.05					

Πίνακας 2: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (HDL)

Παρατηρείται πως, μελέτες με υψηλότερο βάρος, όπως των Ghaem Far. et. al [52] έχουν μικρότερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας πιο ακριβείς εκτιμήσεις για το μέγεθος της επίδρασης. Στην συγκεκριμένη περίπτωση η διαφορά είναι εξαιρετικά μεγάλη συγκριτικά με όλες τις υπόλοιπες μελέτες, επομένως η συγκεκριμένη μελέτη συμβάλει αρκετά περισσότερο στην εκτίμηση του συνοπτικού αποτελέσματος.

Αντίθετα, μελέτες με χαμηλότερο βάρος, όπως του Lee EH [63] και των Szulinska M. et. al [60] έχουν μεγαλύτερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας μικρότερη ακρίβεια στην εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης. Επομένως, συμβάλλουν λιγότερο στην εκτίμηση του συνοπτικού αποτελέσματος.

Σχετικά με τα μεγέθη επίδρασης, δηλαδή τις μέσες διαφορές, παρατηρούμε ότι για τις μελέτες των Ghaem Far Z. et. al, Karizi SR et. al και Szulinska M. et. al. είναι θετικά, υποδηλώνοντας αύξηση των επιπέδων HDL στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Από την άλλη πλευρά, σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις όπου οι μέσες διαφορές είναι αρνητικές, υποδεικνύεται μείωση των επιπέδων HDL στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Τέλος, αναφορικά με το διάστημα εμπιστοσύνης, ένα στενό διάστημα εμπιστοσύνης υποδηλώνει υψηλότερο επίπεδο ακρίβειας (ή εμπιστοσύνης) στην εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης, ενώ ένα ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης υποδηλώνει μεγαλύτερη αβεβαιότητα. Επιπλέον, εάν ένα διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει την τιμή μηδέν, όπως συμβαίνει στην μελέτη των Ghaem Far. et. al και στην μελέτη των Karizi SR et. al, το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό, πράγμα που σημαίνει ότι η παρέμβαση, δηλαδή η σπιρουλίνα, μπορεί να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο (placebo).

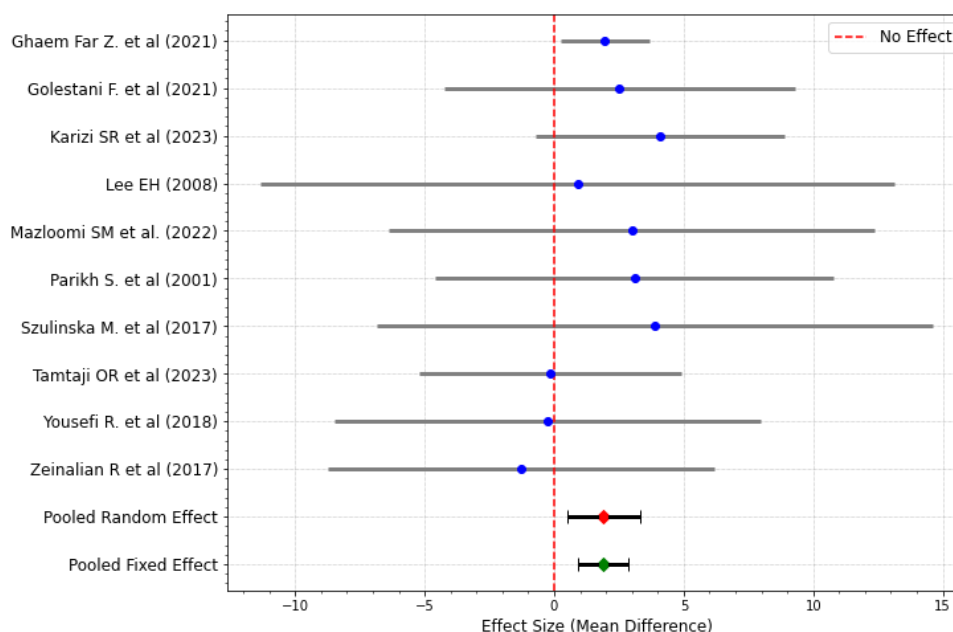
4.1.1. Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης

Όπως αναφέρθηκε, υπάρχουν δύο κύρια μοντέλα για την εκτίμηση της συνοπτικής επίδρασης. Η επιλογή ουσιαστικά εξαρτάται από την κύρια υπόθεση: εάν υποθέτουμε ότι το πραγματικό μέγεθος της επίδρασης είναι το ίδιο (σταθερό – fixed effect) ή διαφέρει μεταξύ των μελετών (τυχαίο – random effect). Παρακάτω παρουσιάζονται και τα δύο αποτελέσματα. Η υψηλή σημασία του υπολογισμού αυτού έγκειται στο γεγονός πως μία μεγάλη απόσταση μεταξύ των αποτελεσμάτων

(ετερογένεια) πρέπει να οδηγεί σε επιπλέον έρευνα εντός των μελετών.

Στην περίπτωση του μοντέλου σταθερών επιδράσεων (fixed effect model) το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = 1.898$ (95% CI: 0.913 – 2.883). Παρατηρείται στατιστικά σημαντική θετική επίδραση, δηλαδή αύξηση των επιπέδων HDL στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην περίπτωση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (random effect model) το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = 1.902$ (95% CI: 0.50 – 3.297). Παρατηρείται επίσης στατιστικά σημαντική θετική επίδραση, δηλαδή αύξηση των επιπέδων HDL στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά παρόμοια, με μόνη διαφορά το μεγαλύτερο εύρος στο Διάστημα Εμπιστοσύνης στο μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στο επόμενο διάγραμμα.



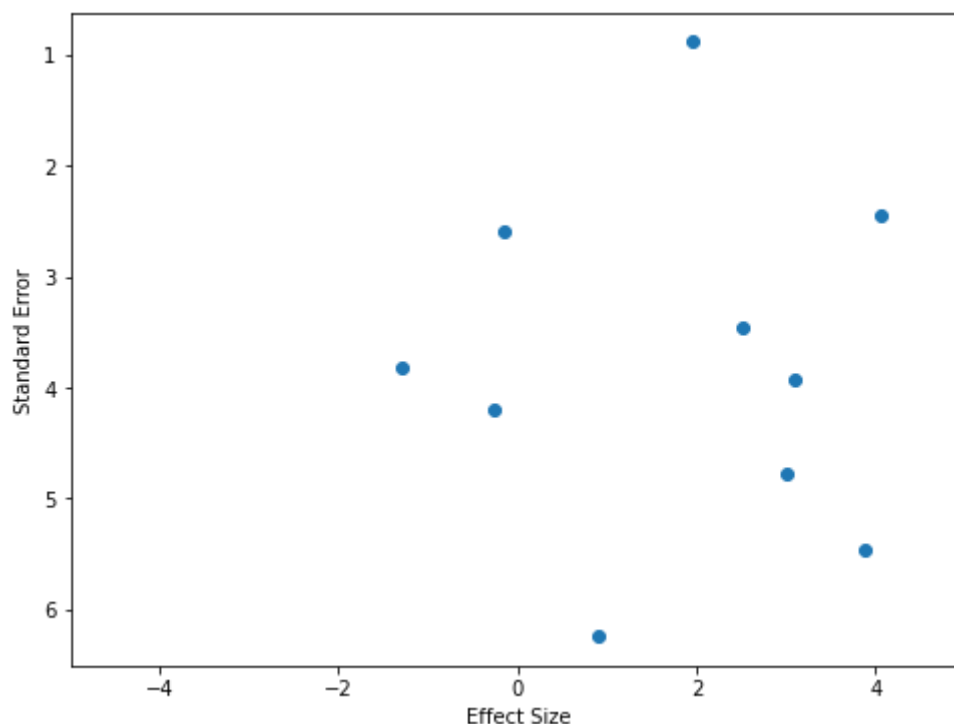
Διάγραμμα 2: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) HDL χοληστερόλης για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group)

4.1.2. Αξιολόγηση ετερογένειας

Αναφορικά με την αξιολόγηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών, λαμβάνονται υπόψη τα διαστήματα εμπιστοσύνης, καθώς και τα διαγράμματα funnel plot. Εάν τα Διαστήματα Εμπιστοσύνης διαφορετικών μελετών επικαλύπτονται, αυτό υποδηλώνει λιγότερη ετερογένεια. Αντίθετα, η μεγάλη μεταβλητότητα υποδηλώνει

υψηλή ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

Μια πρώτη εικόνα για την αξιολόγηση της ετερογένειας είναι η δημιουργία ενός **funnel plot**. Το συγκεκριμένο Διάγραμμα χρησιμοποιείται και για τον έλεγχο του σφάλματος Δημοσίευσης. Βέβαια, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, προτιμάται η διενέργεια στατιστικών τεστ για το έλεγχο είτε της ετερογένειας είτε του σφάλματος δημοσίευσης, διότι τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την ερμηνεία των διαγραμμάτων τείνουν να είναι υποκειμενικά.



Διάγραμμα 3: Διάγραμμα χωνιού για την HDL χοληστερόλη

Μία περισσότερο τυπική εκτίμηση της ετερογένειας παρέχεται από το στατιστικό τεστ Chi – Square τεστ του Cochran ή αλλιώς Q – test, που δίνει ένα μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ($Q = 2.72$, $p\text{-value} = 0.974$). Συγκεκριμένα, μία p - τιμή μεγαλύτερη από 5% υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Επιπλέον, το I^2 βρέθηκε κοντά στο 0%, πράγμα που σημαίνει ότι το ποσοστό της συνολικής μεταβλητότητας στα αποτελέσματα που οφείλεται σε ετερογένεια είναι αμελητέο.

Το στατιστικό τεστ που χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο του σφάλματος δημοσίευσης είναι το Egger's test. Βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική ένδειξη

για σφάλμα δημοσίευσης (p -value = 0.018) στις εξεταζόμενες μελέτες. Το αποτέλεσμα αυτό προκύπτει από την εφαρμογή μιας παλινδρόμησης του τυπικού σφάλματος λογαριθμικών διαφορών σε σχέση με την εκτίμηση των επιδράσεων. Αν υπάρχει σημαντική μεροληψία δημοσίευσης, αναμένεται μια συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους της μελέτης και του εκτιμώμενου αποτελέσματος, με μικρότερες μελέτες να τείνουν να έχουν μεγαλύτερα ή πιο θετικά αποτελέσματα

4.1.3. Επίδραση δόσης σπιρουλίνας

Τέλος, μελετήσαμε την επίδραση που έχει η δόση σπιρουλίνας. Η δόση των 2 γραμμαρίων εμφανίζει τη μεγαλύτερη μέση επίδραση (Mean_MD = 2.62) με τυπικό σφάλμα εκτίμησης (SE_MD = 3.62).

Ακολουθεί η δόση των 8 γραμμαρίων με μικρότερη μέση επίδραση (Mean_MD = 0.90) και μεγαλύτερο τυπικό σφάλμα εκτίμησης (SE_MD = 6.24).

Η δόση του 1 γραμμαρίου έχει την πιο μικρή μέση επίδραση (Mean_MD = 0.35) με σχετικά χαμηλότερο τυπικό σφάλμα εκτίμησης (SE_MD = 3.28).

Στα παραπάνω αποτελέσματα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι υπήρχε μόνο μια μελέτη όπου η δόση σπιρουλίνας ήταν 8gr, επομένως το αποτέλεσμα δεν θεωρείται αντιπροσωπευτικό και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.

Το τελευταίο συμπέρασμα αποδεικνύεται μέσω της στατιστικής σημαντικότητας της μέσης διαφοράς για κάθε δόση σπιρουλίνας. Γι' αυτό το σκοπό έγινε χρήση του Z-test. Το Z-test υπολογίζεται ως η διαφορά μεταξύ της μέσης διαφοράς και της μηδενικής υπόθεσης διαιρεμένη με το τυπικό σφάλμα της μέσης διαφοράς. Για την προσέγγιση του p -value, θα χρησιμοποιηθεί η κανονική κατανομή, υποθέτοντας ότι η μέση διαφορά ακολουθεί αυτή την κατανομή υπό τη μηδενική υπόθεση.

Για τη δόση 1 γραμμαρίου, το p -value είναι 0.91, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση σε σχέση με το placebo.

Για τη δόση 2 γραμμαρίων, το p -value είναι 0.47, επίσης δεν υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση.

Για τη δόση 8 γραμμαρίων, το p -value είναι 0.88, δείχνοντας και πάλι ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση.

Συμπερασματικά, αν και η περιγραφική ανάλυση κατέληξε ότι η δόση των 2

γραμμαρίων σπιρουλίνας είχε τη μεγαλύτερη μέση επίδραση στα επίπεδα HDL χοληστερόλης, το Z – test υποδεικνύει ότι αυτές οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (placebo). Αυτό οφείλεται στην υψηλή μεταβλητότητα των δεδομένων καθώς και στο σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος για κάθε δόση, περιορίζοντας την ισχύ της στατιστικής ανάλυσης.

4.2. Η επίδραση της σπιρουλίνας στην LDL

Η επίδραση της σπιρουλίνας στην LDL αξιολογήθηκε σε 10 μελέτες. Οι μελέτες οι οποίες εντάχθηκαν στην ανάλυση ήταν οι εξής:

- Ghaem Far Z. et al (2021) [52], μία τριπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, στην οποία μελετήθηκε η επίδραση 2 g σκόνης σπιρουλίνας για 2 μήνες έναντι ενός εικονικού φαρμάκου σε 41 ασθενείς με υπέρταση και κατέληξε σε στατιστικά μη σημαντική μείωση στα επίπεδα της LDL, σε σχέση με το placebo.
- Golestani F. et al (2021) [53], μία μονή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που συνέκρινε το συμπλήρωμα 1 γραμμαρίου σπιρουλίνας υπό διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης (HIIT) σε γυναίκες με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία για 4 εβδομάδες με την ομάδα ελέγχου, η οποία εφάρμοσε μόνο το πρόγραμμα της προπόνησης. Ομοίως με την προαναφερθείσα μελέτη, και σε αυτή την περίπτωση δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στα επίπεδα της LDL ($p > 0.05$).
- Karizi SR et al [54], μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η οποία έδειξε πως το συμπλήρωμα σπιρουλίνας (2 γραμμάρια/ημέρα για 3 μήνες) οδήγησε σε στατιστικά αύξηση των επιπέδων LDL, σε σύγκριση με το placebo σε ασθενείς με ανεπαρκώς ρυθμισμένο διαβήτη τύπου 2 ($p < 0.001$).
- Lee EH (2008) [63], μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία συγκρίθηκε η επίδραση συμπληρώματος σπιρουλίνας (8 γραμμάρια/ημέρα για 3 μήνες) με την ομάδα ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν στατιστικά μη σημαντικά ($p=0.715$).
- Mazloomi SM et al. (2022) [55], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 46 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, στην οποία οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα κατανάλωσης σως σπιρουλίνας (2g σπιρουλίνας) για 8 εβδομάδες, είτε στην ομάδα εικονικού

φαρμάκου, καταλήγοντας σε στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τα επίπεδα LDL.

- Parikh S. et al (2001) [16], μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που συνέκρινε την επίδραση συμπληρώματος 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας/ημέρα σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και έδειξε μείωση των επιπέδων LDL στην ομάδα παρέμβασης.
- Szulinska M. et al (2017) [60], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 50 ασθενείς με υπέρταση υπό έλεγχο που έδειξε πως το συμπλήρωμα 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας για 3 μήνες οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα LDL, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο $p < 0.001$).
- Tamtaji OR et al (2023) [57], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 60 ασθενείς με νόσο Αλτςχάμερ, η οποία έδειξε πως το συμπλήρωμα 1 γραμμαρίου σπιρουλίνας για 3 μήνες δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στα επίπεδα LDL, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0.13$).
- Yousefi R. et al (2018) [56], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 52 άτομα με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία, στην οποία φάνηκε πως συμπλήρωμα σπιρουλίνας 2 γραμμαρίων/ημέρα για 12 εβδομάδες οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων LDL σε σύγκριση με το baseline.
- Zeinalian R et al (2017) [58], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 64 άτομα με παχυσαρκία, στην οποία φάνηκε πως συμπλήρωμα σπιρουλίνας 1 γραμμαρίου/ημέρα για 12 εβδομάδες οδήγησε σε μη σημαντικά σημαντική επίδραση στα επίπεδα LDL.

Στον **Πίνακα 3** των αποτελεσμάτων παρουσιάζονται για κάθε μελέτη το μέγεθος του δείγματος (*n*), το μέγεθος της επίδρασης (*Mean Difference*) μαζί με το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (*95% Δ.Ε.*) και η βαρύτητα της κάθε μελέτης με εφαρμογή και των δύο μοντέλων, σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (*Fixed Weight% vs Random Weight%*).

Study	Sample size (n)	Effect size (MD)	95% Δ.Ε.	Fixed Weight (%)	Random Weight (%)
Ghaem Far Z. et al (2021)	41	-7.15	[-12.00, -2.30]*	75.91%	74.78%
Golestani F. et al (2021)	20	0.78	[-25.10, 26.66]	3.41%	2.62%
Karizi SR et al (2023)	60	-39.40	[-72.01, -6.79]	1.52%	1.65%
Lee EH (2008)	37	-3.30	[-29.02, 22.42]	2.38%	2.66%
Mazloomi SM et al. (2022)	39	-16.19	[-50.46, 18.08]	1.24%	1.50%
Parikh S. et al (2001)	25	-16.50	[-43.96, 10.96]	2.06%	2.33%
Szulinska M. et al (2017)	50	-19.33	[-44.65, 5.99]	2.42%	2.74%
Tamtaji OR et al (2023)	53	-6.11	[-28.19, 15.97]	3.57%	3.60%
Yousefi R. et al (2018)	38	-6.31	[-28.02, 15.97]	3.52%	3.73%
Zeinalian R et al (2017)	56	2.37	[-17.64, 22.38]	3.97%	4.39%

Πίνακας 3: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (LDL)

Μελέτες με υψηλότερο βάρος, όπως των Ghaem Far. et. al έχουν μικρότερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας πιο ακριβείς εκτιμήσεις για το μέγεθος της επίδρασης. Στην συγκεκριμένη περίπτωση η διαφορά είναι εξαιρετικά μεγάλη συγκριτικά με όλες τις υπόλοιπες μελέτες, επομένως συμβάλει αρκετά περισσότερο στην εκτίμηση του συνοπτικού αποτελέσματος.

Αντίθετα, μελέτες με χαμηλότερο βάρος, όπως των Karizi SR et al και των Mazloomi SM et al. έχουν μεγαλύτερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας μικρότερη ακρίβεια στην εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης. Επομένως, συμβάλλουν λιγότερο στην εκτίμηση του συνοπτικού αποτελέσματος.

Σχετικά με τα μεγέθη επίδρασης, δηλαδή ουσιαστικά τις μέσες διαφορές, παρατηρούμε ότι για τις μελέτες των Golestani F. et al και Zeinalian R et al. είναι θετικά, υποδηλώνοντας αύξηση των επιπέδων LDL στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Από την άλλη πλευρά, σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις όπου οι μέσες διαφορές είναι αρνητικές, υποδεικνύεται μείωση των επιπέδων LDL στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

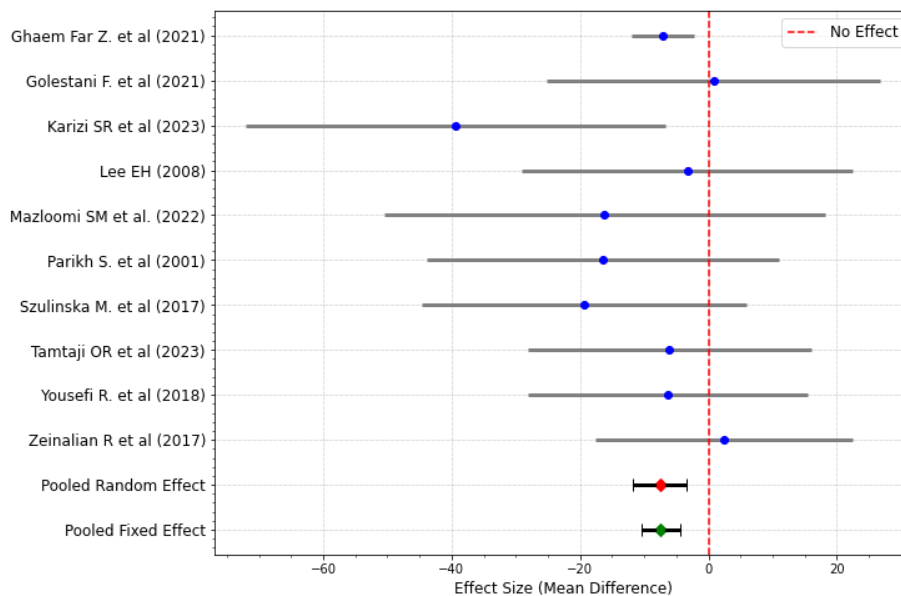
Τέλος, ένα στενό Διάστημα Εμπιστοσύνης υποδηλώνει υψηλότερο επίπεδο ακρίβεια (δηλαδή εμπιστοσύνης) στην εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης, ενώ ένα ευρύ Διάστημα Εμπιστοσύνης υποδηλώνει μεγαλύτερη αβεβαιότητα. Επιπλέον, εάν ένα Διάστημα Εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει την τιμή μηδέν, όπως συμβαίνει μόνο στην μελέτη των Ghaem Far. et. al το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό, πράγμα που σημαίνει ότι η παρέμβαση, δηλαδή η σπιρουλίνα, μπορεί να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο (placebo).

4.2.1. Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης

Στην περίπτωση του μοντέλου σταθερών επιδράσεων (fixed effect model) το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = -7.43$ (95% CI: -10.43, -4.43). Παρατηρείται στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση, δηλαδή μείωση των επιπέδων LDL στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην περίπτωση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (random effect model) το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = -7.57$ (95% CI: -11.76, -3.38). Παρατηρείται επίσης στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση, δηλαδή μείωση των επιπέδων LDL στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού

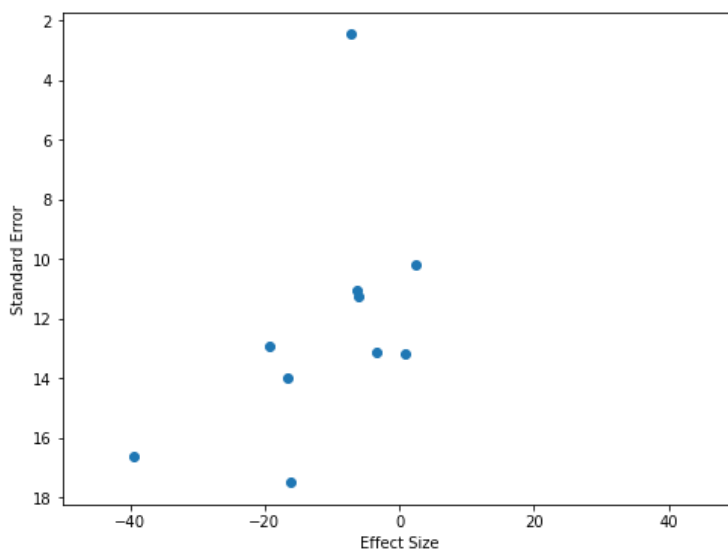
φαρμάκου. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά παρόμοια, με μόνη διαφορά το μεγαλύτερο εύρος στο Διάστημα Εμπιστοσύνης στο μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στο επόμενο διάγραμμα.



Διάγραμμα 4: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) LDL χοληστερόλης για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group)

4.2.2. Αξιολόγηση ετερογένειας

Μια πρώτη εικόνα για την αξιολόγηση της ετερογένειας είναι η δημιουργία ενός **funnel plot**. Το συγκεκριμένο Διάγραμμα χρησιμοποιείται και για τον έλεγχο του σφάλματος Δημοσίευσης (βλ. Διάγραμμα 5). Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, προτιμάται η διενέργεια στατιστικών τεστ για το έλεγχο είτε της ετερογένειας είτε του σφάλματος δημοσίευσης, διότι τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την ερμηνεία των Διαγραμμάτων τείνουν να είναι υποκειμενικά.



Διάγραμμα 5: Διάγραμμα χωνιού για την LDL χοληστερόλη

Μια περισσότερο τυπική εκτίμηση της ετερογένειας παρέχεται από το στατιστικό τεστ Chi – Square τεστ του Cochran ή αλλιώς Q – test, που δίνει ένα μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ($Q = 6.65$, $p\text{-value} = 0.67$). Συγκεκριμένα, μία p - τιμή μεγαλύτερη από 5% υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Επιπλέον, το I^2 βρέθηκε κοντά στο 0%, άρα το ποσοστό της συνολικής μεταβλητότητας στα αποτελέσματα που οφείλεται σε ετερογένεια είναι αμελητέο. Το στατιστικό τεστ που χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο του σφάλματος δημοσίευσης είναι το Egger’s test. Βρέθηκε να μην υπάρχει στατιστικά σημαντική ένδειξη για σφάλμα δημοσίευσης ($p\text{-value} = 0.129$) στις εξεταζόμενες μελέτες.

4.2.3. Επίδραση δόσης σπιρουλίνας

Τέλος, μελετήσαμε την επίδραση που έχει η δόση σπιρουλίνας. Η δόση των 2 γραμμαρίων εμφανίζει τη μεγαλύτερη μέση επίδραση κατά απόλυτη τιμή ($\text{Mean_MD} = 17.48$) με τυπικό σφάλμα εκτίμησης ($\text{SE_MD} = 12.43$).

Ακολουθεί η δόση των 8 γραμμαρίων με μικρότερη μέση επίδραση ($\text{Mean_MD} = 3.3$) και μεγαλύτερο τυπικό σφάλμα εκτίμησης ($\text{SE_MD} = 13.12$).

Η δόση του 1 γραμμαρίου έχει την πιο μικρή μέση επίδραση ($\text{Mean_MD} = 0.99$) με σχετικά χαμηλότερο τυπικό σφάλμα εκτίμησης ($\text{SE_MD} = 11.56$).

Στα παραπάνω αποτελέσματα βέβαια θα πρέπει να λάβουμε υπόψη, ότι υπήρχε μόνο μια μελέτη όπου η δόση σπιρουλίνας ήταν 8gr, επομένως το αποτέλεσμα δεν θεωρείται αντιπροσωπευτικό και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.

Το τελευταίο συμπέρασμα αποδεικνύεται μέσω της στατιστικής σημαντικότητας της μέσης διαφοράς για κάθε δόση σπιρουλίνας. Για αυτό τον σκοπό έγινε χρήση του Z-test. Το Z-test υπολογίζεται ως η διαφορά μεταξύ της μέσης διαφοράς και της μηδενικής υπόθεσης διαιρεμένη με το τυπικό σφάλμα της μέσης διαφοράς. Για την προσέγγιση του p-value, θα χρησιμοποιήσουμε την κανονική κατανομή, υποθέτοντας ότι η μέση διαφορά ακολουθεί αυτή την κατανομή υπό τη μηδενική υπόθεση.

Για τη δόση 1 γραμμαρίου, το p-value είναι 0.93, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση σε σχέση με το placebo.

Για τη δόση 2 γραμμαρίων, το p-value είναι 0.16, επίσης δεν υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση.

Για τη δόση 8 γραμμαρίων, το p-value είναι 0.80, δείχνοντας και πάλι ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση.

Συμπερασματικά, αν και η περιγραφική ανάλυση κατέληξε ότι η δόση των 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας είχε τη μεγαλύτερη μέση επίδραση στα επίπεδα LDL χοληστερόλης, το Z – test υποδεικνύει ότι αυτές οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (placebo). Αυτό οφείλεται στην υψηλή μεταβλητότητα των δεδομένων καθώς και στο σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος για κάθε δόση, περιορίζοντας την ισχύ της στατιστικής ανάλυσης. Τα αποτελέσματα είναι τα ίδια με την προηγούμενη μεταβλητή ενδιαφέροντος (HDL), αφού χρησιμοποιούν ακριβώς τις ίδιες μελέτες.

4.3. Η επίδραση της σπιρουλίνας στα τριγλυκερίδια (TG)

Η επίδραση της σπιρουλίνας στα TG μελετήθηκε σε 10 μελέτες. Οι μελέτες οι οποίες εντάχθηκαν στην ανάλυση ήταν οι εξής:

- Ghaem Far Z. et al (2021) [52], μία τριπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, στην οποία μελετήθηκε η επίδραση 2 g σκόνης σπιρουλίνας για 2 μήνες έναντι ενός εικονικού φαρμάκου σε 41 ασθενείς με υπέρταση και κατέληξε σε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα των TG, σε σχέση με το baseline ($p < 0.05$), αλλά μη σημαντική σε σχέση με το placebo.
- Golestani F. et al (2021)[53], μία μονή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή

που συνέκρινε το συμπλήρωμα 1 γραμμαρίου σπιρουλίνας υπό διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης (HIIT) σε γυναίκες με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία για 4 εβδομάδες με την ομάδα ελέγχου, στην οποία συμμετέχουσες εφάρμοσαν μόνο το πρόγραμμα της προπόνησης. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στα επίπεδα των TG ($p > 0.05$).

- Karizi SR et al[54], μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η οποία έδειξε πως το συμπλήρωμα σπιρουλίνας (2 γραμμάρια/ημέρα για 3 μήνες) οδήγησε σε στατιστικά μείωση των TG, σε σύγκριση με το placebo σε ασθενείς με ανεπαρκώς ρυθμισμένο διαβήτη τύπου 2 ($p < 0.001$).
- Lee EH (2008)[63], μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία συγκρίθηκε η επίδραση συμπληρώματος σπιρουλίνας (8 γραμμάρια/ημέρα για 3 μήνες) με την ομάδα ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων TG στην ομάδα παρέμβασης, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.022$).
- Mazloomi SM et al. (2022) [55], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 46 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, στην οποία οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα κατανάλωσης σως σπιρουλίνας (2g σπιρουλίνας) για 8 εβδομάδες, είτε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, καταλήγοντας σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων TG σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.07$)
- Parikh S. et al (2001)[16], μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που συνέκρινε την επίδραση συμπληρώματος 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας/ημέρα σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και έδειξε σημαντική μείωση των επιπέδων TG στην ομάδα παρέμβασης ($p<0.05$).
- Szulinska M. et al (2017)[60], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 50 ασθενείς με υπέρταση υπό έλεγχο που έδειξε πως το συμπλήρωμα 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας για 3 μήνες οδήγησε σε στατιστικά μη σημαντικές διαφορές εντός, και μεταξύ των 2 ομάδων.
- Tamtaji OR et al (2023)[57], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 60 ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ, η οποία έδειξε πως το συμπλήρωμα 1 γραμμαρίου σπιρουλίνας για 3 μήνες οδήγησε σε στατιστικά μη σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ($p=0.23$)

- Yousefi R. et al (2018) [56], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 52 άτομα με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία, στην οποία φάνηκε πως συμπλήρωμα σπιρουλίνας 2 γραμμαρίων/ημέρα για 12 εβδομάδες οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων TG σε σύγκριση με το baseline και την ομάδα ελέγχου (p=0.03, p=0.01, αντίστοιχα).
- Zeinalian R et al (2017) [58], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 64 άτομα με παχυσαρκία, στην οποία φάνηκε πως συμπλήρωμα σπιρουλίνας 1 γραμμαρίου/ημέρα για 12 εβδομάδες οδήγησε σε σημαντικά μη σημαντική επίδραση στα επίπεδα των TG.

Στον **Πίνακα 4** των αποτελεσμάτων παρουσιάζονται για κάθε μελέτη το μέγεθος του δείγματος (*n*), το μέγεθος της επίδρασης (*Mean Difference*) μαζί με το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (*95% Δ.Ε.*) και η βαρύτητα της κάθε μελέτης με εφαρμογή και των δύο μοντέλων, σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (*Fixed Weight% vs Random Weight%*).

Study	Sample size (n)	Effect size (MD)	95% Δ.Ε.	Fixed Weight (%)	Random Weight (%)
Ghaem Far Z. et al (2021)	41	-14.85	[-28.94, -0.76] *	48.25%	47.61%
Golestani F. et al (2021)	20	11.54	[-44.85, 67.93]	2.47%	2.97%
Karizi SR et al (2023)	60	-69.28	[-112.87, -25.69]*	3.97%	4.97%
Lee EH (2008)	37	-44.80	[-102.25, 12.65]	3.03%	2.86%
Mazloomi SM et al. (2022)	39	-38.71	[-71.19, -6.23]*	11.13%	8.95%
Parikh S. et al (2001)	25	-39.40	[-101.42, 22.62]	2.87%	2.46%
Szulinska M. et al (2017)	50	-17.71	[-91.03, 55.61]	1.58%	1.76%
Tamtaji OR et al (2023)	53	6.26	[-13.28, 25.80]	23.21%	24.74%

Study	Sample size (n)	Effect size (MD)	95% Δ.Ε.	Fixed Weight (%)	Random Weight (%)
Yousefi R. et al (2018)	38	-29.00	-	-	-
Zeinalian R et al (2017)	56	7.78	[-42.91, 58.47]	3.49%	3.68%

Πίνακας 4: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (TG)

Μελέτες με υψηλότερο βάρος, όπως των Ghaem Far. et. al και Tamtaji OR et al έχουν μικρότερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας πιο ακριβείς εκτιμήσεις για το μέγεθος της επίδρασης.

Αντίθετα, μελέτες με χαμηλότερο βάρος, όπως των Szulinska M. et al. έχει μεγαλύτερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας μικρότερη ακρίβεια στην εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης. Επομένως, συμβάλλει λιγότερο στην εκτίμηση του συνοπτικού αποτελέσματος.

Σχετικά με το μέγεθος επίδρασης, δηλαδή ουσιαστικά την μέση διαφορά, παρατηρούμε ότι για την μελέτη των Golestani F. et al των Tamtaji OR et al και Zeinalian R et al είναι θετικό, υποδηλώνοντας αύξηση των επιπέδων TG στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Από την άλλη πλευρά, σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις όπου οι μέσες διαφορές είναι αρνητικές, υποδεικνύεται μείωση των επιπέδων TG στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

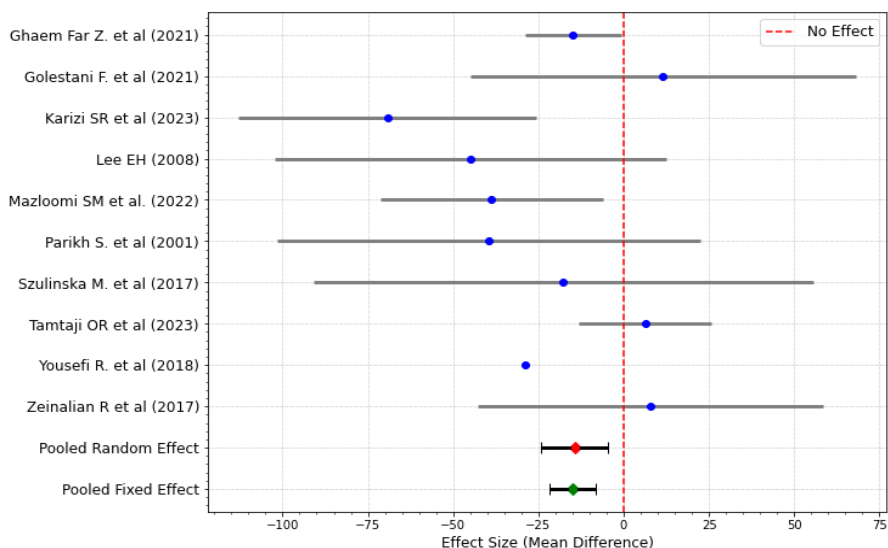
Τέλος, το Διάστημα Εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει την τιμή μηδέν μόνο στις μελέτες των Ghaem Far. et. al , Karizi SR et al και Mazloomi SM et al το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό, πράγμα που σημαίνει ότι η παρέμβαση, δηλαδή η σπιρουλίνα, μπορεί να έχει (στατιστικά) σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο (placebo).

4.3.1. Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης

Στην περίπτωση του μοντέλου σταθερών επιδράσεων (fixed effect model) το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = -14.98$ (CI: -21.79, -8.17).

Παρατηρείται στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση, δηλαδή μείωση των επιπέδων TG στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

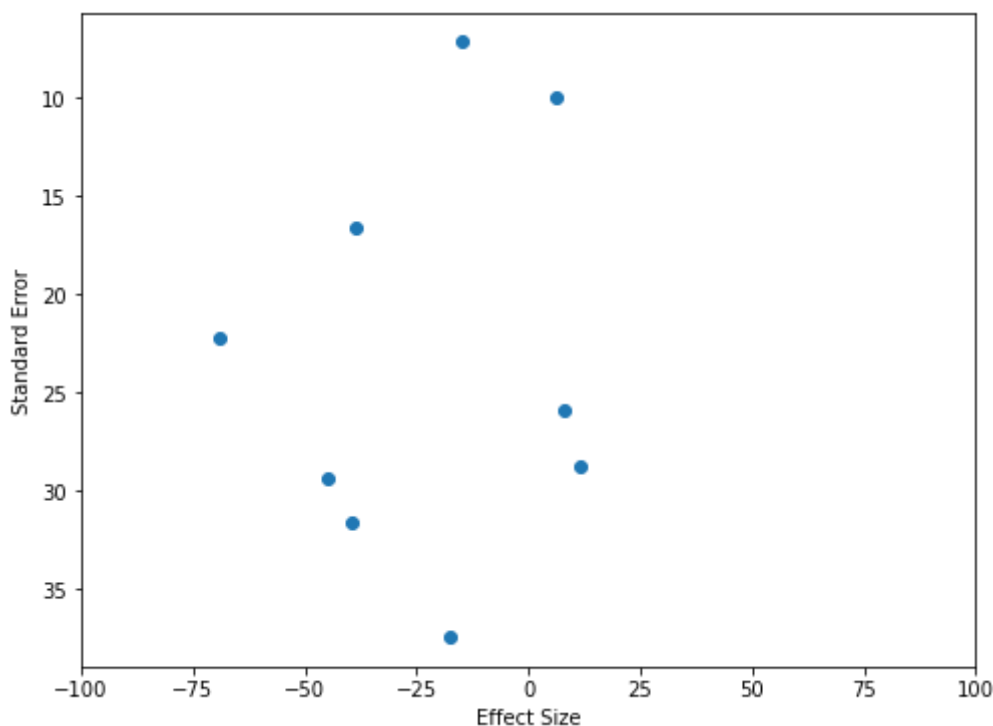
Στην περίπτωση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (random effect model) το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = -14.36$ (CI: $-24.08, -4.64$). Παρατηρείται επίσης στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση, δηλαδή μείωση των επιπέδων TG στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά παρόμοια, με μόνη διαφορά το μεγαλύτερο εύρος στο Διάστημα Εμπιστοσύνης στο μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στο επόμενο διάγραμμα.



Διάγραμμα 6: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) επιπέδων TG για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group).

4.3.2. Αξιολόγηση ετερογένειας

Μια πρώτη εικόνα για την αξιολόγηση της ετερογένειας είναι η δημιουργία ενός funnel plot. Το συγκεκριμένο Διάγραμμα βέβαια χρησιμοποιείται και για τον έλεγχο του σφάλματος Δημοσίευσης (βλ. Διάγραμμα 6). Βέβαια, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, προτιμάται η διενέργεια στατιστικών τεστ για το έλεγχο είτε της ετερογένειας, είτε του σφάλματος δημοσίευσης, διότι τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την ερμηνεία των Διαγραμμάτων τείνουν να είναι υποκειμενικά.



Διάγραμμα 7: Διάγραμμα χωνιού για τα TG

Μια περισσότερο τυπική εκτίμηση της ετερογένειας παρέχεται από το στατιστικό τεστ Chi – Square τεστ του Cochran ή αλλιώς Q – test, που δίνει ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ($Q = 15.80$, $p\text{-value} = 0.045$). Συγκεκριμένα, μία p - τιμή μικρότερη από 5% υποδηλώνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Επιπλέον, το I^2 βρέθηκε κοντά στο 49.35%, πράγμα που σημαίνει ότι υπάρχει μέτρια ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

Το στατιστικό τεστ που θα χρησιμοποιήσουμε για τον έλεγχο του σφάλματος δημοσίευσης είναι το Egger’s test. Βρέθηκε να μην υπάρχει στατιστικά σημαντική ένδειξη για σφάλμα δημοσίευσης ($p\text{-value} = 0.23$) στις εξεταζόμενες μελέτες.

4.3.3. Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας

Τέλος, μελετήσαμε την επίδραση που έχει η δόση σπιρουλίνας. Η δόση των 2 γραμμαρίων εμφανίζει τη μεγαλύτερη μέση επίδραση κατά απόλυτη τιμή ($\text{Mean_MD} = 34.82$) με τυπικό σφάλμα εκτίμησης ($\text{SE_MD} = 23.01$).

Ακολουθεί η δόση των 8 γραμμαρίων με μικρότερη μέση επίδραση ($\text{Mean_MD} = 44.80$) και μεγαλύτερο τυπικό σφάλμα εκτίμησης ($\text{SE_MD} = 29.31$).

Η δόση του 1 γραμμαρίου έχει την πιο μικρή μέση επίδραση ($\text{Mean_MD} = 8.53$) με

τυπικό σφάλμα εκτίμησης (SE_MD = 21.53).

Στα παραπάνω αποτελέσματα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι υπήρχε μόνο μια μελέτη όπου η δόση σπιρουλίνας ήταν 8gr, επομένως το αποτέλεσμα δεν θεωρείται αντιπροσωπευτικό και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.

Για τη δόση 1 γραμμαρίου, το p-value του Z-test είναι 0.69, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση σε σχέση με το placebo.

Για τη δόση 2 γραμμαρίων, το p-value είναι 0.13, επίσης δεν υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση.

Για τη δόση 8 γραμμαρίων, το p-value είναι 0.12, δείχνοντας και πάλι ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση.

Συμπερασματικά, αν και η περιγραφική ανάλυση κατέληξε ότι η δόση των 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας είχε τη μεγαλύτερη μέση επίδραση στα επίπεδα TG, το Z – test υποδεικνύει ότι αυτές οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (placebo). Αυτό οφείλεται στην υψηλή μεταβλητότητα των δεδομένων καθώς και στο σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος για κάθε δόση, περιορίζοντας την ισχύ της στατιστικής ανάλυσης.

4.4. Η επίδραση της σπιρουλίνας στην ολική χοληστερόλη (TC)

Η επίδραση της σπιρουλίνας στην TC μελετήθηκε σε 10 μελέτες. Οι μελέτες οι οποίες εντάχθηκαν στην ανάλυση ήταν οι εξής:

- Ghaem Far Z. et al (2021) [52], μία τριπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, στην οποία μελετήθηκε η επίδραση 2 g σκόνης σπιρουλίνας για 2 μήνες έναντι ενός εικονικού φαρμάκου σε 41 ασθενείς με υπέρταση και κατέληξε σε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της TC, σε σχέση με το baseline ($p < 0.05$), αλλά μη σημαντική σε σύγκριση με το placebo.
- Golestani F. et al (2021)[53], μία μονή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που συνέκρινε το συμπλήρωμα 1 γραμμαρίου σπιρουλίνας υπό διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης (HIIT) σε γυναίκες με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία για 4 εβδομάδες με την ομάδα ελέγχου, στην οποία συμμετέχουσες εφάρμοσαν μόνο το πρόγραμμα της προπόνησης. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά

αποτελέσματα στα επίπεδα της TC ($p > 0.05$).

- Karizi SR et al [54], μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η οποία έδειξε πως το συμπλήρωμα σπιρουλίνας (2 γραμμάρια/ημέρα για 3 μήνες) οδήγησε σε στατιστικά μείωση των επιπέδων TC, σε σύγκριση με το placebo σε ασθενείς με ανεπαρκώς ρυθμισμένο διαβήτη τύπου 2 ($p < 0.001$).
- Lee EH (2008)[63], μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία συγκρίθηκε η επίδραση συμπληρώματος σπιρουλίνας (8 γραμμάρια/ημέρα για 3 μήνες) με την ομάδα ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματα της μελέτης σε ό,τι αφορά τα επίπεδα της TC ήταν στατιστικά μη σημαντικά ($p=0.740$)
- Mazloomi SM et al. (2022)[55], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 46 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, στην οποία οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα κατανάλωσης σως σπιρουλίνας (2g σπιρουλίνας) για 8 εβδομάδες, είτε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, καταλήγοντας σε στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τα επίπεδα της TC.
- Parikh S. et al (2001)[16], μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που συνέκρινε την επίδραση συμπληρώματος 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας/ημέρα σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και έδειξε μείωση των επιπέδων TC στην ομάδα παρέμβασης.
- Szulinska M. et al (2017) [60], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 50 ασθενείς με υπέρταση υπό έλεγχο που έδειξε πως το συμπλήρωμα 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας για 3 μήνες οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα TC, σε σύγκριση με το baseline ($p < 0.001$), αλλά μη σημαντική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0.150$).
- Tamtaji OR et al (2023)[57], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 60 ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ, η οποία έδειξε πως το συμπλήρωμα 1 γραμμαρίου σπιρουλίνας για 3 μήνες δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στα επίπεδα TC, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0.20$).
- Yousefi R. et al (2018)[56], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 52 άτομα με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία, στην οποία φάνηκε πως συμπλήρωμα σπιρουλίνας 2 γραμμαρίων/ημέρα για 12 εβδομάδες οδήγησε σε στατιστικά

σημαντική μείωση των επιπέδων TC σε σύγκριση με το baseline.

- Zeinalian R et al (2017)[58], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 64 άτομα με παχυσαρκία, στην οποία φάνηκε πως συμπλήρωμα σπιρουλίνας 1 γραμμαρίου/ημέρα για 12 εβδομάδες οδήγησε σε σημαντικά σημαντική μείωση των επιπέδων TC στην ομάδα ελέγχου ($P < 0.05$).

Στον **Πίνακα 5** των αποτελεσμάτων παρουσιάζονται για κάθε μελέτη το μέγεθος του δείγματος (n), το μέγεθος της επίδρασης (*Mean Difference*) μαζί με το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (*95% Δ.Ε.*) και η βαρύτητα της κάθε μελέτης με εφαρμογή και των δύο μοντέλων, σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (*Fixed Weight% vs Random Weight%*).

Study	Sample size (n)	Effect size (MD)	95% Δ.Ε.	Fixed Weight (%)	Random Weight (%)
Ghaem Far Z. et al (2021)	41	-7.63	[-14.00, -1.26]*	70.16%	71.09%
Golestani F. et al (2021)	20	7.57	[-33.29, 48.43]	1.78%	1.73%
Karizi SR et al (2023)	60	-42.96	[-74.41, -11.51]*	2.85%	2.91%
Lee EH (2008)	37	-9.60	[-41.01, 21.81]	3.79%	2.92%
Mazloomi SM et al. (2022)	39	-24.88	[-61.12, 11.36]	2.18%	2.19%
Parikh S. et al (2001)	25	-19.60	[-52.15, 12.95]	2.61%	2.72%
Szulinska M. et al (2017)	50	-1.34	[-29.58, 26.90]	3.34%	3.61%
Tamtaji OR et al (2023)	53	-5.01	[-28.91, 18.90]	5.34%	5.05%
Yousefi R. et al (2018)	38	-9.69	[-46.62, 27.24]	2.20%	2.11%

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Study	Sample size (n)	Effect size (MD)	95% Δ.Ε.	Fixed Weight (%)	Random Weight (%)
Zeinalian R et al (2017)	56	-6.16	[-28.73, 16.41]	5.75%	5.66%

Πίνακας 5: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (TC)

Μελέτες με υψηλότερο βάρος, όπως των Ghaem Far. et. al έχει μικρότερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας πιο ακριβείς εκτιμήσεις για το μέγεθος της επίδρασης. Στην συγκεκριμένη περίπτωση η διαφορά είναι εξαιρετικά μεγάλη συγκριτικά με όλες τις υπόλοιπες μελέτες, επομένως συμβάλει αρκετά περισσότερο στην εκτίμηση του συνοπτικού αποτελέσματος.

Αντίθετα, μελέτες με χαμηλότερο βάρος, όπως των Golestani F. et al. έχει μεγαλύτερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας μικρότερη ακρίβεια στην εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης. Επομένως, συμβάλει λιγότερο στην εκτίμηση του συνοπτικού αποτελέσματος.

Αναφορικά με τη μέση διαφορά, παρατηρούμε ότι για την μελέτη των Golestani F. et al είναι θετικό, υποδηλώνοντας αύξηση των επιπέδων TC στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Από την άλλη πλευρά, σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις όπου οι μέσες διαφορές είναι αρνητικές, υποδεικνύεται μείωση των επιπέδων TC στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

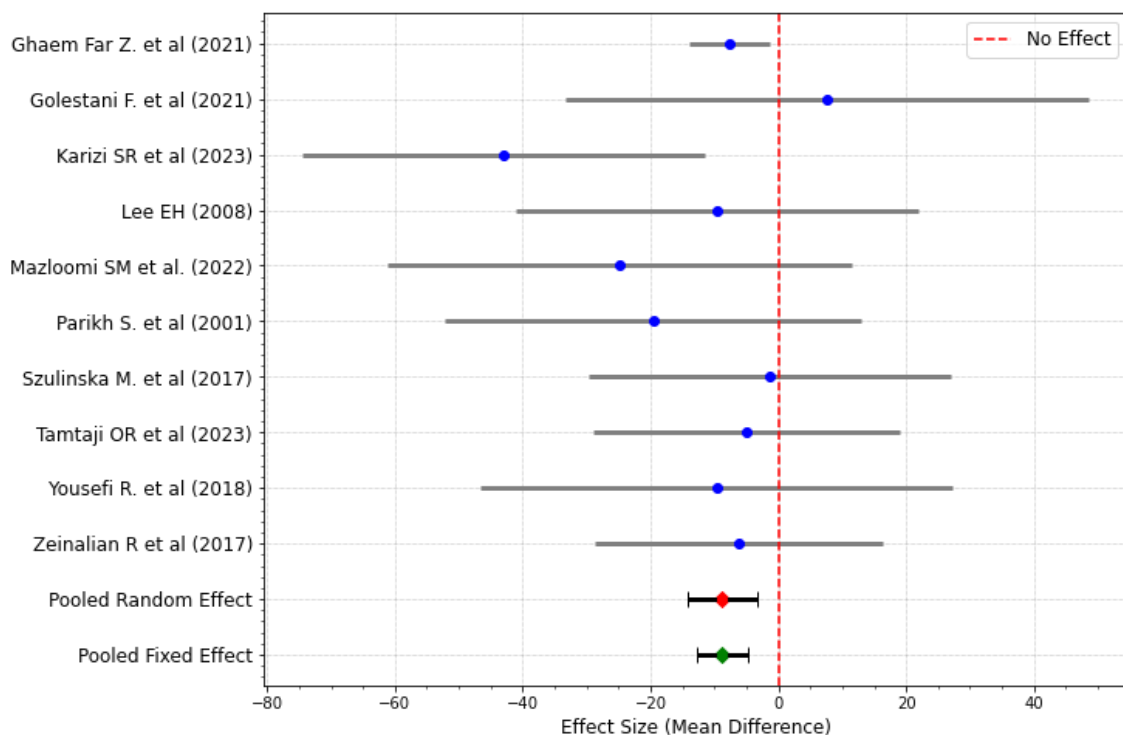
Τέλος, το Διάστημα Εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει την τιμή μηδέν, μόνο στις μελέτες των Ghaem Far. et. al και Karizi SR et al το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό, πράγμα που σημαίνει ότι η παρέμβαση, δηλαδή η σπιρουλίνα, μπορεί να έχει (στατιστικά) σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο (placebo).

4.4.1. Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης

Στην περίπτωση του μοντέλου σταθερών επιδράσεων (fixed effect model) το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = -8.74$ (CI: -12.68, -4.81). Παρατηρείται στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση, δηλαδή μείωση των επιπέδων TC στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην περίπτωση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (random effect model) το

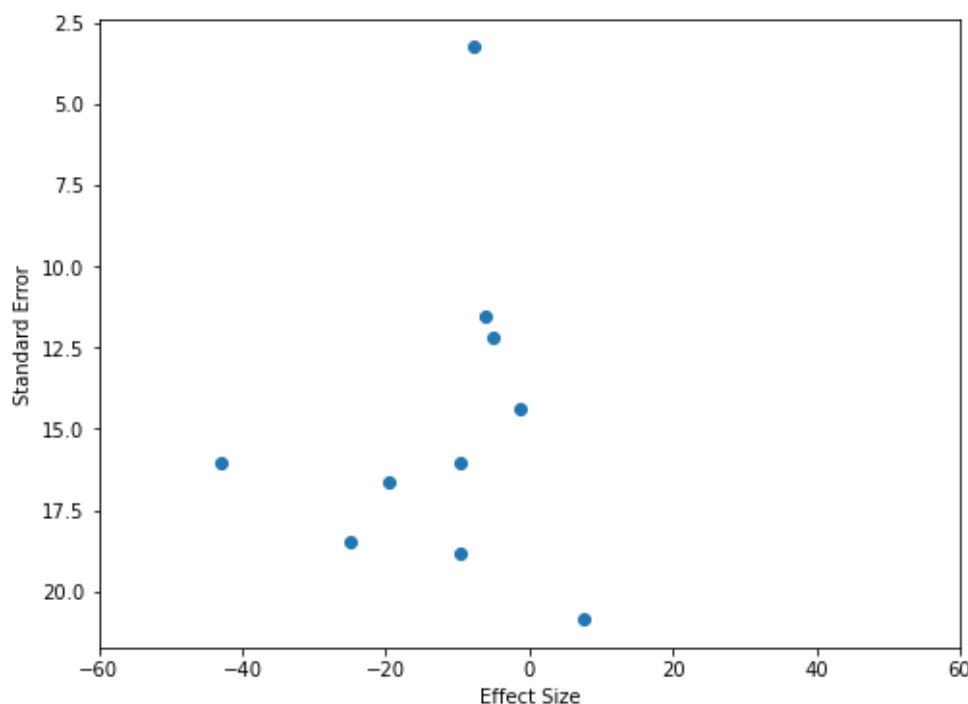
συνολικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = -8.76$ (CI: $-14.13, -3.39$). Παρατηρείται επίσης στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση, δηλαδή μείωση των επιπέδων TC στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά παρόμοια, με μόνη διαφορά το μεγαλύτερο εύρος στο Διάστημα Εμπιστοσύνης στο μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στο επόμενο διάγραμμα.



Διάγραμμα 8: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) επιπέδων TC για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group)

4.4.2. Αξιολόγηση ετερογένειας

Μια πρώτη εικόνα για την αξιολόγηση της ετερογένειας είναι η δημιουργία ενός **funnel plot**. Το συγκεκριμένο Διάγραμμα βέβαια χρησιμοποιείται και για τον έλεγχο του σφάλματος Δημοσίευσης (βλ. *Διάγραμμα 6*). Βέβαια, όπως αναφέραμε και παραπάνω, προτιμάμε την διενέργεια στατιστικών τεστ για το έλεγχο είτε της ετερογένειας είτε του σφάλματος δημοσίευσης, διότι τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την ερμηνεία των Διαγραμμάτων τείνουν να είναι υποκειμενικά.



Διάγραμμα 9: Διάγραμμα χωνιού για τα TC

Μια περισσότερο τυπική εκτίμηση της ετερογένειας παρέχεται από το στατιστικό τεστ Chi – Square τεστ του Cochran ή αλλιώς Q – test, που δίνει ένα μη σημαντικό αποτέλεσμα ($Q = 6.88$, $p\text{-value} = 0.65$). Συγκεκριμένα, μία p - τιμή μεγαλύτερη από 5% υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Επιπλέον, το I^2 βρέθηκε κοντά στο 0%, επομένως το ποσοστό της συνολικής μεταβλητότητας στα αποτελέσματα που οφείλεται σε ετερογένεια είναι αμελητέο.

Τέλος, σύμφωνα με το Egger’s test, βρέθηκε να υπάρχει (οριακά) στατιστικά σημαντική ένδειξη για σφάλμα δημοσίευσης ($p\text{-value} = 0.05$) στις εξεταζόμενες μελέτες.

4.4.3. Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας

Σχετικά με την επίδραση της δόσης της σπιρουλίνας, βρέθηκαν τα εξής:

Η δόση των 2 γραμμαρίων εμφανίζει τη μεγαλύτερη μέση επίδραση κατά απόλυτη τιμή (Mean_MD = 17.68) με τυπικό σφάλμα εκτίμησης (SE_MD = 14.61).

Ακολουθεί η δόση των 8 γραμμαρίων με μικρότερη μέση επίδραση (Mean_MD = 9.6) και μεγαλύτερο τυπικό σφάλμα εκτίμησης (SE_MD = 16.03).

Η δόση του 1 γραμμαρίου έχει την πιο μικρή μέση επίδραση (Mean_MD = 1.2) με τυπικό σφάλμα εκτίμησης (SE_MD = 14.85)

Για τη δόση 1 γραμμαρίου, το p-value είναι 0.94, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση σε σχέση με το placebo.

Για τη δόση 2 γραμμαρίων, το p-value είναι 0.23, επίσης δεν υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση.

Για τη δόση 8 γραμμαρίων, το p-value είναι 0.55, δείχνοντας και πάλι ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση.

Συμπερασματικά, αν και η περιγραφική ανάλυση κατέληξε ότι η δόση των 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας είχε τη μεγαλύτερη μέση επίδραση στα επίπεδα συνολικής χοληστερόλης, το Z – test υποδεικνύει ότι αυτές οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (placebo). Αυτό οφείλεται στην υψηλή μεταβλητότητα των δεδομένων καθώς και στο σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος για κάθε δόση, περιορίζοντας την ισχύ της στατιστικής ανάλυσης. Τα αποτελέσματα είναι τα ίδια με τις προηγούμενες μεταβλητές ενδιαφέροντος (HDL, LDL & TG), αφού χρησιμοποιούν ακριβώς τις ίδιες μελέτες.

4.5. Η επίδραση της σπιρουλίνας στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (FBS)

Η επίδραση της σπιρουλίνας στην FBS μελετήθηκε σε 7 μελέτες. Οι μελέτες οι οποίες εντάχθηκαν στην ανάλυση ήταν οι εξής:

- Ghaem Far Z. et al (2021) [52], μία τριπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, όπου 2 g σκόνης σπιρουλίνας για 2 μήνες έναντι ενός εικονικού φαρμάκου σε 41 ασθενείς με υπέρταση δεν είχε επίδραση στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας.

- Karizi SR et al [54], μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η οποία έδειξε πως το συμπλήρωμα σπιρουλίνας (2 γραμμάρια/ημέρα για 3 μήνες) οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων FBS, σε σύγκριση με το placebo σε ασθενείς με ανεπαρκώς ρυθμισμένο διαβήτη τύπου 2 ($p < 0.05$)
- Lee EH (2008)[63], μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία συγκρίθηκε η επίδραση συμπληρώματος σπιρουλίνας (8 γραμμάρια/ημέρα για 3 μήνες) με την ομάδα ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Φάνηκαν στατιστικά σημαντικά μη σημαντικά αποτελέσματα σχετικά με τα επίπεδα FBS στην ομάδα παρέμβασης, σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου ($p=0.216$).
- Mazloomi SM et al. (2022)[55], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 46 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, στην οποία οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα κατανάλωσης σως σπιρουλίνας (2g σπιρουλίνας) για 8 εβδομάδες, είτε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, καταλήγοντας σε στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τα επίπεδα FBS μεταξύ των ομάδων.
- Parikh S. et al (2001)[16], μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που συνέκρινε την επίδραση συμπληρώματος 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας/ημέρα σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε σύγκριση με το baseline ($p < 0.05$).
- Szulinska M. et al (2017)[54], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 50 ασθενείς με υπέρταση υπό έλεγχο που έδειξε πως το συμπλήρωμα 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας για 3 μήνες οδήγησε σημαντική μείωση στα επίπεδα FBS, σε σύγκριση με το baseline ($p < 0.001$), αλλά μη σημαντική σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0.457$).
- Tamtaji OR et al (2023)[55], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 60 ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ, η οποία έδειξε πως το συμπλήρωμα 1 γραμμαρίου σπιρουλίνας για 3 μήνες έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (spirulina: 4.56 ± 7.93 vs. Placebo: $+0.80 \pm 2.95$ mg/dL, $p = 0.002$).

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Στον **Πίνακα 6** των αποτελεσμάτων παρουσιάζονται για κάθε μελέτη το μέγεθος του δείγματος (*n*), το μέγεθος της επίδρασης (*Mean Difference*) μαζί με το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (*95% Δ.Ε.*) και η βαρύτητα της κάθε μελέτης με εφαρμογή και των δύο μοντέλων, σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (*Fixed Weight% vs Random Weight%*).

Study	Sample size (n)	Effect size (MD)	95% C.I.	Fixed Weight (%)	Random Weight (%)
Ghaem Far Z. et al (2021)	41	1.89	[-0.43, 4.21]	59.74%	59.68%
Karizi SR et al (2023)	60	-23.11	[-26.68, -19.54]*	22.07%	25.26%
Lee EH (2008)	37	0.20	[-19.95, 20.35]	1.89%	0.79%
Mazloomi SM et al. (2022)	39	-2.21	[-9.29, 4.87]	7.32%	6.41%
Parikh S. et al (2001)	25	-20.10	[-74.01, 33.81]	0.10%	0.11%
Szulinska M. et al (2017)	50	-3.60	[-42.08, 34.89]	0.14%	0.22%
Tamtaji OR et al (2023)	53	-5.36	[-11.89, 1.17]	8.75%	7.54%
*p-value=0,05					

Πίνακας 6: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (FBS)

Μελέτες με υψηλότερο βάρος, όπως των Ghaem Far. et. al και Karizi SR et al έχουν μικρότερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας πιο ακριβείς εκτιμήσεις για το μέγεθος της επίδρασης.

Αντίθετα, μελέτες με χαμηλότερο βάρος, όπως των Parikh S. et al, Lee EH και Szulinska M. et al έχουν μεγαλύτερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας μικρότερη ακρίβεια στην εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης. Επομένως, συμβάλλουν λιγότερο στην εκτίμηση του συνοπτικού αποτελέσματος.

Σχετικά με το μέγεθος επίδρασης, παρατηρείται ότι για την μελέτη των Ghaem Far Z. et al και του Lee EH είναι θετικό, υποδηλώνοντας αύξηση των επιπέδων FBS στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Από την άλλη πλευρά, σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις όπου οι μέσες διαφορές είναι αρνητικές, υποδεικνύεται μείωση των επιπέδων FBS στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

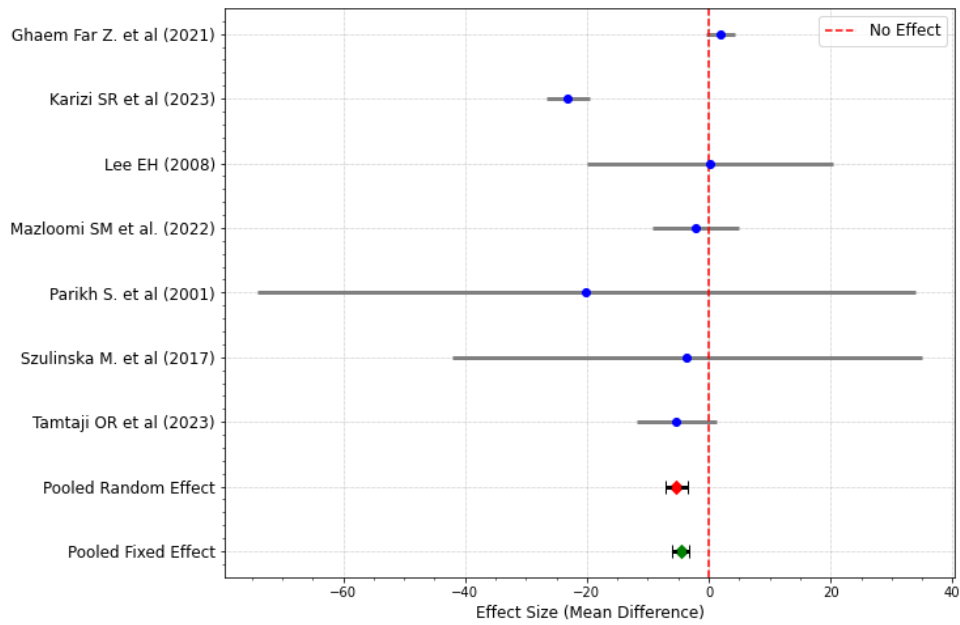
Τέλος, αναφορικά με το Διάστημα Εμπιστοσύνης, μόνο στην μελέτη των Karizi SR et al το διάστημα εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει το 0, επομένως το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό, πράγμα που σημαίνει ότι η παρέμβαση, δηλαδή η σπιρουλίνα, μπορεί να έχει (στατιστικά) σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο (placebo).

4.5.1. Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης

Στην περίπτωση του μοντέλου σταθερών επιδράσεων (fixed effect model) το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = -4.62$ (95% CI: -6.01, -3.23). Παρατηρείται στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση, δηλαδή μείωση των επιπέδων FBS στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην περίπτωση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (random effect model) το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = -5.28$ (95% CI: -7.08, -3.49). Παρατηρείται επίσης στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση, δηλαδή μείωση των επιπέδων FBS στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά παρόμοια, με μόνη διαφορά το μεγαλύτερο εύρος στο Διάστημα Εμπιστοσύνης στο μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στο επόμενο διάγραμμα.

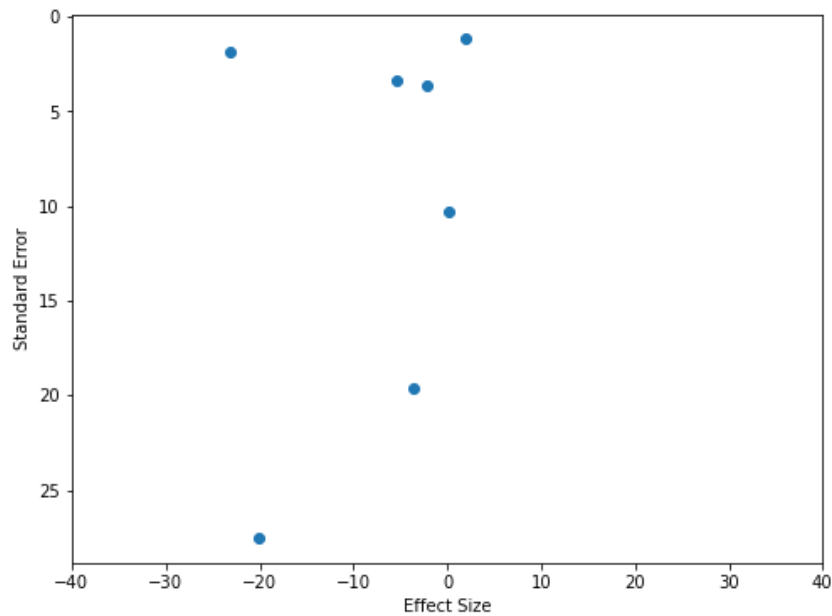
Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου



Διάγραμμα 10: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) των επιπέδων FBS για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group).

4.5.2. Αξιολόγηση ετερογένειας

Μια πρώτη εικόνα για την αξιολόγηση της ετερογένειας είναι η δημιουργία ενός funnel plot.



Διάγραμμα 11: Διάγραμμα χωνιού για τα επίπεδα FBS

Μια περισσότερο τυπική εκτίμηση της ετερογένειας παρέχεται από το στατιστικό τεστ Chi – Square τεστ του Cochran ή αλλιώς Q – test, που δίνει ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ($Q = 133.87$, $p\text{-value} < 0.001$). Συγκεκριμένα, μία p - τιμή μικρότερη από 5% υποδηλώνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Επιπλέον, το I^2 βρέθηκε κοντά στο 95.51%, πράγμα που σημαίνει ότι υπάρχει σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

Τέλος, σύμφωνα με το Egger's test, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ένδειξη για σφάλμα δημοσίευσης ($p\text{-value} = 0.27$) στις εξεταζόμενες μελέτες.

4.5.3. Επίδραση δόσης σπιρουλίνας

Τέλος, μελετήσαμε την επίδραση που έχει η δόση σπιρουλίνας. Η δόση των 2 γραμμαρίων εμφανίζει τη μεγαλύτερη μέση επίδραση κατά απόλυτη τιμή ($\text{Mean_MD} = 9.43$) με τυπικό σφάλμα εκτίμησης ($\text{SE_MD} = 10.75$).

Ακολουθεί η δόση του 1 γραμμαρίου με μικρότερη μέση επίδραση ($\text{Mean_MD} = 5.36$) και χαμηλό τυπικό σφάλμα εκτίμησης ($\text{SE_MD} = 3.33$).

Η δόση των 8 γραμμαρίων έχει την πιο μικρή μέση επίδραση ($\text{Mean_MD} = 0.20$) με μεγάλο τυπικό σφάλμα εκτίμησης ($\text{SE_MD} = 10.28$).

Στα παραπάνω αποτελέσματα βέβαια θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι υπήρχε μόνο μια μελέτη όπου η δόση σπιρουλίνας ήταν 8gr, επομένως το αποτέλεσμα δεν θεωρείται αντιπροσωπευτικό ούτε για την συγκεκριμένη μελέτη και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.

Το τελευταίο συμπέρασμα αποδεικνύεται και πάλι μέσω της στατιστικής σημαντικότητας της μέσης διαφοράς για κάθε δόση σπιρουλίνας. Για αυτό τον σκοπό έγινε χρήση του Z-test.

Για τη δόση 1 γραμμαρίου, το $p\text{-value}$ είναι 0.11, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση σε σχέση με το placebo.

Για τη δόση 2 γραμμαρίων, το $p\text{-value}$ είναι 0.38, επίσης δεν υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση.

Για τη δόση 8 γραμμαρίων, το $p\text{-value}$ είναι 0.98, δείχνοντας και πάλι ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση.

Συμπερασματικά, αν και η περιγραφική ανάλυση κατέληξε ότι η δόση των 2

γραμμαρίων σπιρουλίνας είχε τη μεγαλύτερη μέση επίδραση στα επίπεδα FBS, το Z – test υποδεικνύει ότι αυτές οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (placebo). Αυτό οφείλεται στην υψηλή μεταβλητότητα των δεδομένων καθώς και στο σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος για κάθε δόση, περιορίζοντας την ισχύ της στατιστικής ανάλυσης.

4.6. Η επίδραση στις σπιρουλίνας στη συστολική πίεση (SBP)

Η επίδραση της σπιρουλίνας στην DBP μελετήθηκε σε 4 μελέτες. Οι μελέτες οι οποίες εντάχθηκαν στην ανάλυση ήταν οι εξής:

- Ghaem Far Z. et al (2021) [52], μία τριπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, στην οποία μελετήθηκε η επίδραση 2 g σκόνης σπιρουλίνας για 2 μήνες έναντι ενός εικονικού φαρμάκου σε 41 ασθενείς με υπέρταση και κατέληξε σε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της SBP, σε σχέση με το baseline ($p < 0.05$), αλλά μη σημαντική σε σύγκριση με το placebo.
- Lee EH (2008) [63], μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία συγκρίθηκε η επίδραση συμπληρώματος σπιρουλίνας (8 γραμμάρια/ημέρα για 3 μήνες) με την ομάδα ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματα στα επίπεδα SBP μεταξύ ομάδας παρέμβασης και ομάδας εικονικού φαρμάκου ήταν μη σημαντικά ($p = 0.885$).
- Mazloomi SM et al. (2022)[55], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 46 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, στην οποία οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα κατανάλωσης σως σπιρουλίνας (2g σπιρουλίνας) για 8 εβδομάδες, είτε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, καταλήγοντας σε μείωση των επιπέδων SBP και στις δύο ομάδες, η οποία ωστόσο ήταν στατιστικά μη σημαντική τόσο εντός, όσο και μεταξύ των ομάδων.
- Miczke A et al (2016)[18], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 40 ασθενείς με υπέρταση όπου 2 γραμμάρια σπιρουλίνας/ημέρα για 3 μήνες οδήγησαν σε μείωση των επιπέδων SBP στην ομάδα παρέμβασης, ωστόσο η διαφορά με μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας εικονικού φαρμάκου ήταν στατιστικά μη σημαντική.

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Στον **Πίνακα 7** των αποτελεσμάτων παρουσιάζονται για κάθε μελέτη το μέγεθος του δείγματος (*n*), το μέγεθος της επίδρασης (*Mean Difference*) μαζί με το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (*95% Δ.Ε.*) και η βαρύτητα της κάθε μελέτης με εφαρμογή και των δύο μοντέλων, σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (*Fixed Weight% vs Random Weight%*).

Study	Sample size (n)	Effect size (MD)	95% C.I.	Fixed Weight (%)	Random Weight (%)
Ghaem Far Z. et al (2021)	41	-6.74	[-9.59, -3.89]*	59.89%	65.53%
Lee EH (2008)	37	-2.90	[-17.82, 12.02]	2.30%	2.39%
Mazloomi SM et al. (2022)	39	-1.18	[-8.22, 5.86]	9.29%	10.73%
Miczke A et al (2016)	80	-6.30	[-11.29, -1.30]*	28.54%	21.34%
*p-value<0,05					

Πίνακας 7: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (SBP)

Μελέτες με υψηλότερο βάρος, όπως των Ghaem Far. et. al και Miczke A et al έχουν μικρότερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας πιο ακριβείς εκτιμήσεις για το μέγεθος της επίδρασης.

Αντίθετα, μελέτες με χαμηλότερο βάρος, όπως των Lee EH έχει μεγαλύτερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας μικρότερη ακρίβεια στην εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης. Επομένως, συμβάλλει λιγότερο στην εκτίμηση του συνοπτικού αποτελέσματος.

4.6.1. Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης

Αναφορικά με το μέγεθος επίδρασης, σε όλες τις περιπτώσεις είναι αρνητικό, υποδεικνύοντάς μείωση των επιπέδων SBP στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

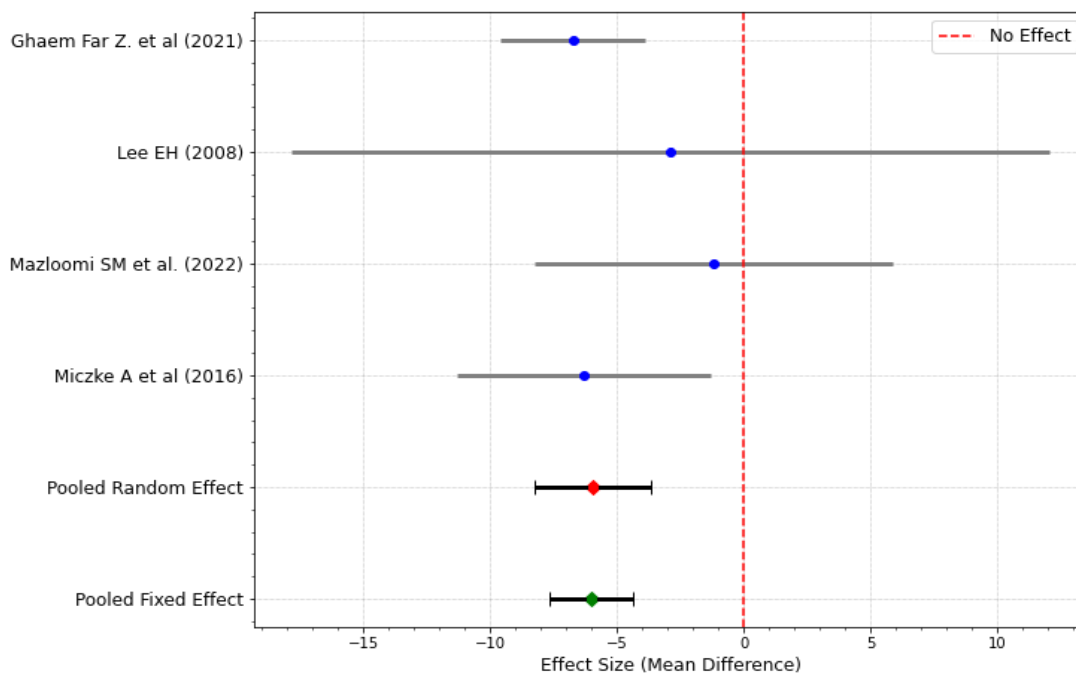
Τέλος, αναφορικά με το Διάστημα Εμπιστοσύνης, μόνο στην μελέτη των Ghaem Far Z. et al και στην μελέτη των Miczke A et al το Διάστημα Εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει την τιμή μηδέν, άρα το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό, πράγμα που σημαίνει ότι η παρέμβαση, δηλαδή η σπιρουλίνα, μπορεί να έχει (στατιστικά) σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο (placebo).

4.6.2. Αξιολόγηση ετερογένειας

Στην περίπτωση του μοντέλου σταθερών επιδράσεων (fixed effect model) το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = -6.01$ (95% CI: -7.65, -4.37). Παρατηρείται στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση, δηλαδή μείωση των επιπέδων SBP στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην περίπτωση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (random effect model) το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = -5.96$ (95% CI: -8.26, -3.65). Παρατηρείται επίσης στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση, δηλαδή μείωση των επιπέδων SBP στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά παρόμοια, με μόνη διαφορά το μεγαλύτερο εύρος στο Διάστημα Εμπιστοσύνης στο μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στο επόμενο διάγραμμα.

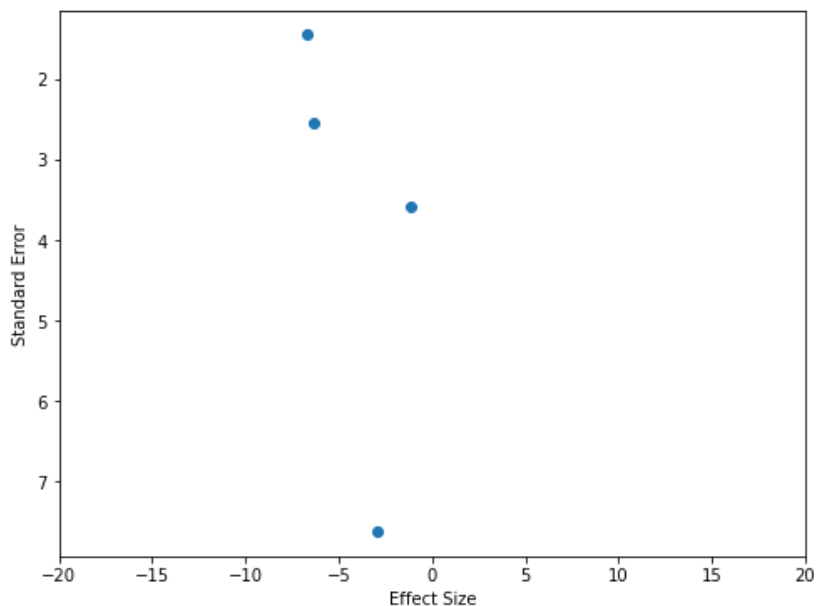
Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου



Διάγραμμα 12: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) των επιπέδων SBP για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group).

4.6.3. Αξιολόγηση ετερογένειας

Μια πρώτη εικόνα για την αξιολόγηση της ετερογένειας είναι η δημιουργία ενός funnel plot.



Διάγραμμα 13: Διάγραμμα χωνιού για τα επίπεδα SBP

Μια περισσότερο τυπική εκτίμηση της ετερογένειας παρέχεται από το στατιστικό τεστ Chi – Square τεστ του Cochran ή αλλιώς Q – test, που δίνει ένα μη στατιστικά

σημαντικό αποτέλεσμα ($Q = 2.23$, $p\text{-value} = 0.52$). Συγκεκριμένα, μία p - τιμή μεγαλύτερη από 5% υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Επιπλέον, το I^2 βρέθηκε κοντά στο 0%, πράγμα που σημαίνει ότι δεν υπάρχει σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

Τέλος, σύμφωνα με το Egger's test, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ένδειξη για σφάλμα δημοσίευσης ($p\text{-value} = 0.115$) στις εξεταζόμενες μελέτες.

4.6.4. Επίδραση δόσης σπιρουλίνας

Τέλος, μελετήσαμε την επίδραση που έχει η δόση σπιρουλίνας. Η δόση των 2 γραμμαρίων εμφανίζει τη μεγαλύτερη μέση επίδραση κατά απόλυτη τιμή ($\text{Mean_MD} = 4.74$) με τυπικό σφάλμα εκτίμησης ($\text{SE_MD} = 2.53$).

Ακολουθεί η δόση του 8 γραμμαρίων με μικρότερη μέση επίδραση ($\text{Mean_MD} = 2.90$) και χαμηλό τυπικό σφάλμα εκτίμησης ($\text{SE_MD} = 7.6$).

Στα παραπάνω αποτελέσματα βέβαια θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι υπήρχε μόνο μια μελέτη όπου η δόση σπιρουλίνας ήταν 8gr, επομένως το αποτέλεσμα δεν θεωρείται αντιπροσωπευτικό ούτε για την συγκεκριμένη μελέτη και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.

Το τελευταίο συμπέρασμα αποδεικνύεται και πάλι μέσω της στατιστικής σημαντικότητας της μέσης διαφοράς για κάθε δόση σπιρουλίνας. Για αυτό τον σκοπό έγινε χρήση του Z-test.

Για τη δόση 2 γραμμαρίων, το $p\text{-value}$ είναι 0.06, υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση, στην περίπτωση που δεχτούμε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μεγαλύτερο του 5%.

Για τη δόση 8 γραμμαρίων, το $p\text{-value}$ είναι 0.70, δείχνοντας ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση.

Συμπερασματικά, αν και η περιγραφική ανάλυση κατέληξε ότι η δόση των 2 γραμμαρίων σπιρουλίνας είχε τη μεγαλύτερη μέση επίδραση στα επίπεδα SBP, το Z – test υποδεικνύει ότι αυτές οι διαφορές είναι οριακά στατιστικά σημαντικές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (placebo).

4.7. Η επίδραση της σπιρουλίνας στη διαστολική πίεση (DBP)

Η επίδραση της σπιρουλίνας στην DBP μελετήθηκε σε 4 μελέτες. Οι μελέτες

οι οποίες εντάχθηκαν στην ανάλυση ήταν οι εξής:

- Ghaem Far Z. et al (2021) [52], μία τριπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, στην οποία μελετήθηκε η επίδραση 2 g σκόνης σπιρουλίνας για 2 μήνες έναντι ενός εικονικού φαρμάκου σε 41 ασθενείς με υπέρταση και κατέληξε σε στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της DBP, σε σχέση με το baseline ($p < 0.05$), αλλά μη σημαντική σε σύγκριση με το placebo.
- Lee EH (2008)[63], μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία συγκρίθηκε η επίδραση συμπληρώματος σπιρουλίνας (8 γραμμάρια/ημέρα για 3 μήνες) με την ομάδα ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματα της μελέτης στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων DBP στην ομάδα παρέμβασης, σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου ($p = 0.021$).
- Mazloomi SM et al. (2022)[55], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 46 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, στην οποία οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα κατανάλωσης σως σπιρουλίνας (2g σπιρουλίνας) για 8 εβδομάδες, είτε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, καταλήγοντας σε μείωση των επιπέδων DBP και στις δύο ομάδες, η οποία ωστόσο ήταν στατιστικά μη σημαντική τόσο εντός, όσο και μεταξύ των ομάδων.
- Miczke A et al (2016)[18], μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε 40 ασθενείς με υπέρταση όπου 2 γραμμάρια σπιρουλίνας/ημέρα για 3 μήνες οδήγησαν σε στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα στα επίπεδα της DBP.

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

Στον **Πίνακα 8** των αποτελεσμάτων παρουσιάζονται για κάθε μελέτη το μέγεθος του δείγματος (*n*), το μέγεθος της επίδρασης (*Mean Difference*) μαζί με το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (*95% Δ.Ε.*) και η βαρύτητα της κάθε μελέτης με εφαρμογή και των δύο μοντέλων, σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (*Fixed Weight% vs Random Weight%*).

Study	Sample size (n)	Effect size (MD)	95% Δ.Ε.	Fixed Weight (%)	Random Weight (%)
Ghaem Far Z. et al (2021)	41	-2.78	[-5.19, -0.37]*	69.01%	68.43%
Lee EH (2008)	37	-7.60	[-16.65, 1.45]	5.33%	4.86%
Mazloomi SM et al. (2022)	39	0.42	[-5.21, 6.05]	11.64%	12.54%
Miczke A et al (2016)	80	-6.00	[-11.29, -0.70]*	14.02%	14.18%

Πίνακας 8: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση (DBP)

Μελέτες με υψηλότερο βάρος, όπως των Ghaem Far. et. al έχει μικρότερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας πιο ακριβείς εκτιμήσεις για το μέγεθος της επίδρασης.

Αντίθετα, μελέτες με χαμηλότερο βάρος, όπως των Lee EH έχει μεγαλύτερο τυπικό σφάλμα, υποδεικνύοντας μικρότερη ακρίβεια στην εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης. Επομένως, συμβάλλει λιγότερο στην εκτίμηση του συνοπτικού αποτελέσματος.

Σχετικά με το μέγεθος επίδρασης, δηλαδή τη μέση διαφορά, σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις είναι αρνητικές, υποδεικνύοντάς μείωση των επιπέδων DBP στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

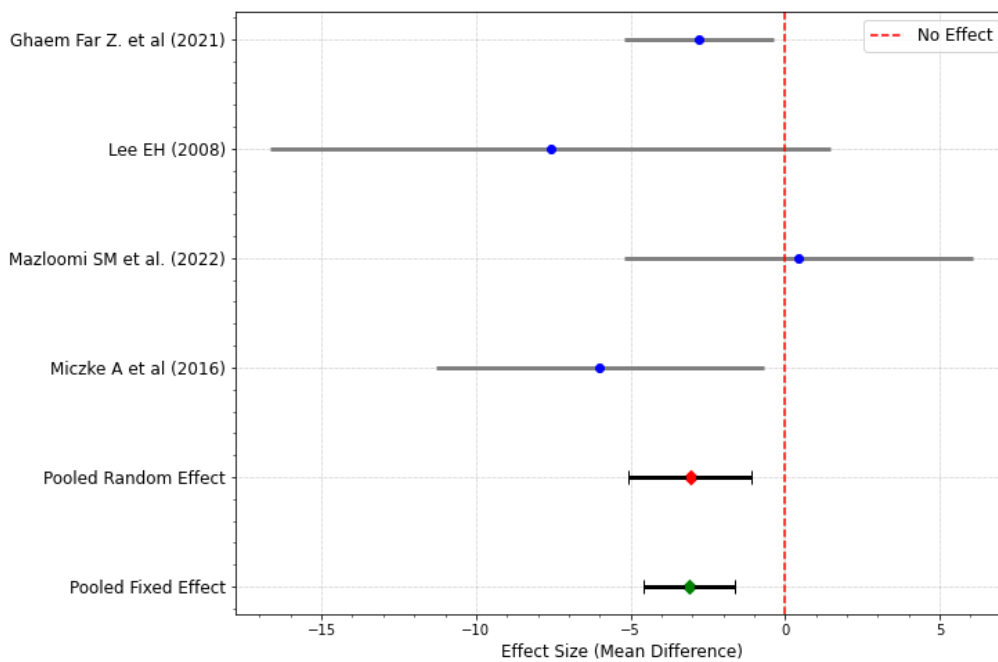
Τέλος, αναφορικά με το Διάστημα Εμπιστοσύνης, σε περίπτωση που ένα Διάστημα Εμπιστοσύνης δεν περιλαμβάνει την τιμή μηδέν, όπως συμβαίνει μόνο στην μελέτη των Ghaem Far Z. et al και στην μελέτη των Miczke A et al το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό, πράγμα που σημαίνει ότι η παρέμβαση, δηλαδή η σπιρουλίνα, μπορεί να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο (placebo).

4.7.1. Εκτίμηση συνοπτικής επίδρασης

Στην περίπτωση του μοντέλου σταθερών επιδράσεων (fixed effect model) το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = -3.11$ (95% CI: -4.59, -1.64). Παρατηρείται στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση, δηλαδή μείωση των επιπέδων DBP στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην περίπτωση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων (random effect model) το συνοπτικό αποτέλεσμα (pooled effect size) ήταν $D = -3.07$ (95% CI: -5.06, -1.07). Παρατηρείται επίσης στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση, δηλαδή μείωση των επιπέδων DBP στην ομάδα της σπιρουλίνας σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά παρόμοια, με μόνη διαφορά το μεγαλύτερο εύρος στο Διάστημα Εμπιστοσύνης στο μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων. Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στο επόμενο διάγραμμα.

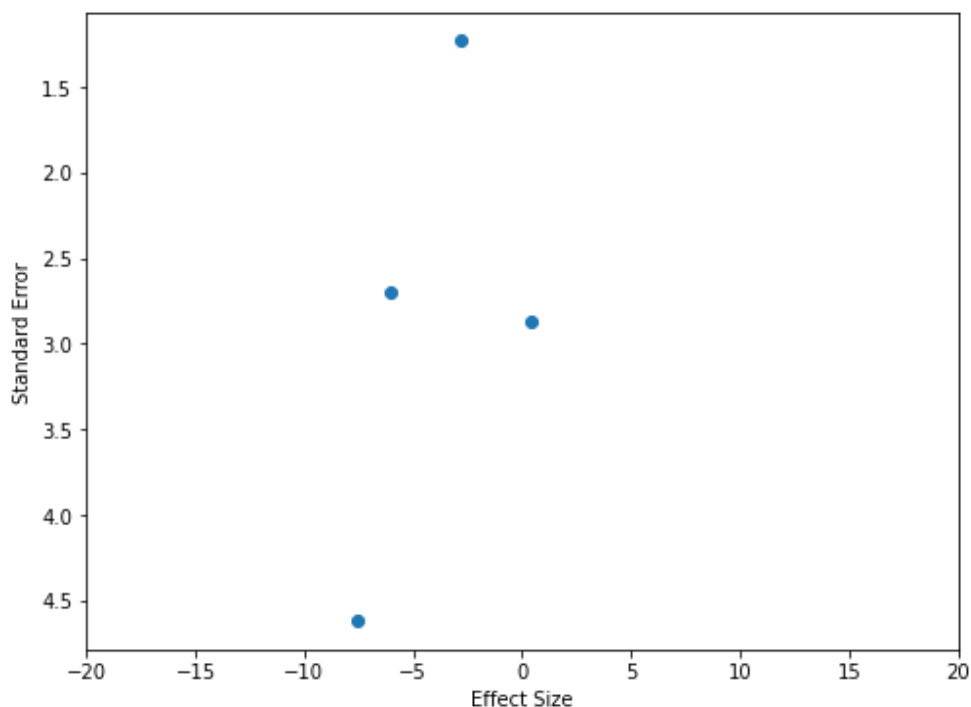
Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου



Διάγραμμα 14: Δενδρόγραμμα για την μέση διαφορά (MD, 95% CI) των επιπέδων DBP για την ομάδα παρέμβασης (spirulina group) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo group).

4.7.2. Εκτίμηση ετερογένειας

Μια πρώτη εικόνα για την αξιολόγηση της ετερογένειας είναι η δημιουργία ενός funnel plot.



Διάγραμμα 15: Διάγραμμα χωνιού για τα επίπεδα DBP

Μια περισσότερο τυπική εκτίμηση της ετερογένειας παρέχεται από το στατιστικό τεστ Chi – Square τεστ του Cochran ή αλλιώς Q – test, που δίνει ένα μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ($Q = 3.67$, $p\text{-value} = 0.30$). Συγκεκριμένα, μία p - τιμή μεγαλύτερη από 5% υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Επιπλέον, το I^2 βρέθηκε κοντά στο 18.26%, πράγμα που σημαίνει ότι δεν υπάρχει σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

Σύμφωνα με το Egger’s test, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ένδειξη για σφάλμα δημοσίευσης ($p\text{-value} = 0.36$) στις εξεταζόμενες μελέτες.

4.7.3. Επίδραση δόσης σπιρουλίνας

Τέλος, μελετήσαμε την επίδραση που έχει η δόση σπιρουλίνας. Η δόση των 8 γραμμαρίων εμφανίζει τη μεγαλύτερη μέση επίδραση κατά απόλυτη τιμή (Mean_MD = 7.6) με τυπικό σφάλμα εκτίμησης (SE_MD = 4.6).

Ακολουθεί η δόση του 2 γραμμαρίων με μικρότερη μέση επίδραση (Mean_MD = 2.8) και χαμηλό τυπικό σφάλμα εκτίμησης (SE_MD = 2.3).

Στα παραπάνω αποτελέσματα βέβαια θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι υπήρχε μόνο μια μελέτη όπου η δόση σπιρουλίνας ήταν 8gr, επομένως το αποτέλεσμα δεν θεωρείται αντιπροσωπευτικό ούτε για την συγκεκριμένη μελέτη και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.

Το τελευταίο συμπέρασμα αποδεικνύεται και πάλι μέσω της στατιστικής σημαντικότητας της μέσης διαφοράς για κάθε δόση σπιρουλίνας. Για αυτό τον σκοπό έγινε χρήση του Z-test.

Για τη δόση 2 γραμμαρίων, το p-value είναι 0.22, υποδεικνύει μη στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση.

Για τη δόση 8 γραμμαρίων, το p-value είναι 0.09, δείχνοντας ότι υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση της σπιρουλίνας σε αυτή τη δόση, στην περίπτωση που δεχτούμε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μεγαλύτερο του 5%.

Συμπερασματικά, αν και η περιγραφική ανάλυση κατέληξε ότι η δόση των 8 γραμμαρίων σπιρουλίνας είχε τη μεγαλύτερη μέση επίδραση στα επίπεδα DBP, το Z – test υποδεικνύει ότι αυτές οι διαφορές είναι οριακά στατιστικά σημαντικές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (placebo).

5. Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη παρέχει μία ενημερωμένη συστηματική ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση της σπιρουλίνας στη γλυκόζη νηστείας, το λιπιδαιμικό προφίλ καθώς και την αρτηριακή πίεση. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης, η κατανάλωση σπιρουλίνας σε μορφή τροφίμου (sauce ή dressing) ή κάψουλας οδήγησαν σε στατιστικά σημαντική επίδραση στους κλινικούς δείκτες LDL (D = -7.43 (CI: -10.43, -4.43), HDL (D = 1.898 (CI: 0.913 – 2.883), TC (D = -8.74 (CI: -12.68, -4.81), TG (D = -14.98 (CI: -21.79, -8.17), FBS (D = -4.62 (CI: -6.01, -3.23), SBP (D = -6.01 (CI: -7.65, -4.37). & DBP (D = -3.07 (CI: -5.06, -1.07).

Παρόλα αυτά, δε μπόρεσε να ληφθεί στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ως προς την επίδραση της δόσης της σπιρουλίνας σε αυτή την έκβαση, αν και φάνηκε πως υπήρχε μία τάση για θετική επίδραση της δόσης των 8g στη DBP και των 2g σε όλους τους υπόλοιπους δείκτες.

5.1. Επίδρασεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η σπιρουλίνα διαθέτει λειτουργικές ιδιότητες χάρη στα συστατικά που περιέχει, οι οποίες δυνητικά μπορούν να δράσουν ευεργετικά στην πρόληψη μη-μεταδιδόμενων νοσημάτων, ένας όρος-ομπρέλα που περιλαμβάνει, το διαβήτη, διάφορους τύπους καρκίνου, τα καρδιαγγειακά, καθώς και τα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα.

Η επίδραση της σπιρουλίνας στον διαβήτη και γενικότερα τον μεταβολισμό της γλυκόζης έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον των ερευνητών. Τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης έδειξαν μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας μετά την κατανάλωση σπιρουλίνας σε σύγκριση με το placebo.

Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 8 κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η κατανάλωση σπιρουλίνας οδήγησε σε μείωση της γλυκόζης νηστείας της τάξεως -17.88 mg/dL (95% CI: -26.99, -8.78; I²: 25%), χωρίς ωστόσο να παρατηρείται κάποια στατιστικά σημαντική αλλαγή στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη - HbA1C (-0.12%, 95% CI: -0.70, 0.46; I² = 84%) σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου [38]. Σχετικά με τους προτεινόμενους μηχανισμούς της υπογλυκαιμικής δράσης της σπιρουλίνας, φαίνεται πως τα

Διπλωματική Εργασία: «Επίδραση της δόσης σπιρουλίνας στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών», Σταυρούλα Η. Χαλουλάκου

βιολειτουργικά συστατικά της, η C-φυκοκυανίνη, ειδικότερα, έχει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, ενισχύοντας την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα και να ρυθμίζοντας τις οδούς σηματοδότησης της ινσουλίνης. Επιπλέον, πεπτίδια στη σπιρουλίνα αναστέλλουν ένζυμα όπως η α-αμυλάση, η α-γλυκοσιδάση, τα οποία εμπλέκονται στον γλυκαιμικό έλεγχο [67, 68] [69]. Παρόλα αυτά, χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να επιβεβαιωθούν αυτές οι επιδράσεις και να κατανοηθούν οι υποκείμενοι μηχανισμοί.

5.2. Επιδράσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, φαίνεται πως η σπιρουλίνα παρουσιάζει υπολιπιδαιμική δράση, πόρισμα το οποίο συμφωνεί με τα αποτελέσματα της μελέτης μας. Μία μετα-ανάλυση 7 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, η οποία αξιολόγησε τις επιδράσεις του συμπληρώματος σπιρουλίνας στις συγκεντρώσεις λιπιδίων στο πλάσμα, ανέφερε πως δόση 1-10 g/ημέρα σε περίοδο 2-12 μηνών είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης (WMD: -46.76 mg/dL, 95% CI: -67.31, -26.22, $p < 0.001$), LDL (WMD: -41.32 mg/dL, 95% CI: -60.62, -22.03, $p < 0.001$), τριγλυκεριδίων (WMD: -44.23 mg/dL, 95% CI: -50.22, -38.24, $p < 0.001$) και αύξηση της HDL-C [70]. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με μία ακόμα πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, σύμφωνα με την οποία η σπιρουλίνα μείωσε σημαντικά την LDL (SMD: -0,6, 95% CI: -0,9, -0,2, $p < 0,05$), τα επίπεδα TC (SMD: -0,6, 95% CI: -0,9, -0,2, $p < 0,05$) και TG (SMD: -0,6, 95% CI: -0,9, -0,2, $p < 0,05$) ενώ τα επίπεδα HDL-C αυξήθηκαν σημαντικά (SMD: 0,3, 95% CI: 0,0, 0,6, $p < 0,05$) [71].

Ενώ η υπολιπιδαιμική δράση της σπιρουλίνας έχει διαπιστωθεί σε κλινικές μελέτες, η κατανόηση του μηχανισμού δράσης της, καθώς και των συγκεκριμένων βιοενεργών συστατικών που οδηγούν σε αυτή την υπολιπιδαιμική δράση, παραμένει σημαντικά περιορισμένη. Προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν δέσμευση των μεταβολιτών της χοληστερόλης και των χολικών οξέων, οδηγώντας σε μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης [71]. Ακόμα, έχει προταθεί ότι η C-φυκοκυανίνη μπορεί να είναι το βασικό ενεργό συστατικό της σπιρουλίνας που είναι υπεύθυνο για την υπολιπιδαιμική της δράση. Ωστόσο, περαιτέρω έρευνες είναι απαραίτητες για την επικύρωση αυτών των παρατηρήσεων.

5.3. Επίδρασεις στην αρτηριακή πίεση

Η παρούσα μετα-ανάλυση έδειξε σημαντική μείωση των επιπέδων διαστολικής και συστολικής πίεσης στην ομάδα της σπιρουλίνας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτό το αποτέλεσμα συμφωνεί με τη μοναδική δημοσιευμένη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλικών δοκιμών (n=5), σύμφωνα με την οποία η λήψη σπιρουλίνας οδήγησε σε μείωση της SBP (MD: -4.59 mmHg, 95% CI: -8.20, -0.99, $I^2 = 65\%$, $p = 0.001$) και της DBP (MD: -7.02 mmHg, 95% CI: -8.86, -5.18, $I^2=11\%$, $p=0.001$) [72]. Αξίζει να σημειωθεί πως στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε μία οριακά στατιστικά σημαντική επίδραση της δόσης των 8 γραμμαρίων.

Σε ό,τι αφορά πιθανούς μηχανισμούς της αντι-υπερτασικής δράσης της σπιρουλίνας, φαίνεται πως περιέχει πεπτίδια που εμφανίζουν αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin-converting enzyme - ACE), βοηθώντας έτσι στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μειώνοντας την παραγωγή αγγειοτενσίνης II, ενός ισχυρού αγγειοσυσταλτικού [73]. Έχει επίσης προταθεί πως η εν λόγω δράση της σπιρουλίνας αποδίδεται στην υψηλή συγκέντρωση καλίου στο μικροφύκος [63]. Τέλος, η C-φυκοκυανίνη της σπιρουλίνας, ενισχύει την έκφραση της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου (Endothelial nitric oxide synthase - eNOS), προάγοντας την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου και την αγγειοδιαστολή [74].

Στην παρούσα μελέτη υπήρχαν επίσης περιορισμοί. Ο αριθμός των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη είναι σχετικά μικρός (11 μελέτες). Έτσι, σε αρκετές περιπτώσεις κάποια μελέτη έχει μεγαλύτερη βαρύτητα και έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στο αποτέλεσμα.

Συμπερασματικά, αν και οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ευεργετική επίδραση της σπιρουλίνας, απαιτείται η διενέργεια περισσότερων μελετών. Ακόμη, απαραίτητη είναι η περαιτέρω μελέτη της σπιρουλίνας ενσωματωμένης σε τρόφιμο, ώστε να διερευνηθούν πιθανοί παράγοντες που δυνητικά μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση ή/και τη δράση της.

Βιβλιογραφία

1. Abdul Momin Rizwan, A., et al., *Spirulina, an FDA-approved functional food: Worth the hype?* Cellular and Molecular Biology, 2023. **69**(1): p. 137-144.
2. Barka, A. and C. Blecker, *Microalgae as a potential source of single-cell proteins. A review.* BASE, 2016: p. 427-436.
3. Sotiroudis, T. and G. Sotiroudis, *Health aspects of Spirulina (Arthrospira) microalga food supplement.* Journal of the Serbian Chemical Society, 2013. **78**(3): p. 395-405.
4. Karkos, P.D., et al., *Spirulina in clinical practice: evidence-based human applications.* Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2011. **2011**: p. 531053-531053.
5. Ai, X., et al., *Polysaccharides from Spirulina platensis: Extraction methods, structural features and bioactivities diversity.* International Journal of Biological Macromolecules, 2023. **231**: p. 123211-123211.
6. Koru, E., *Earth Food Spirulina (Arthrospira): Production and Quality Standarts,* in *Food Additive.* 2012, InTech.
7. Belay, A., *The Potential Application of Spirulina (Arthrospira) as a Nutritional and Therapeutic Supplement in Health Management.* The Journal of the American Nutraceutical Association, 2002.
8. Deng, R. and T.J. Chow, *Hypolipidemic, Antioxidant, and Antiinflammatory Activities of Microalgae <i>Spirulina</i>.* Cardiovascular Therapeutics, 2010. **28**(4).
9. Tarantino, L.M., *Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN000127. FDA Home page.* 2003.
10. AlFadhly, N.K.Z., et al., *Trends and Technological Advancements in the Possible Food Applications of Spirulina and Their Health Benefits: A Review.* Molecules, 2022. **27**(17): p. 5584-5584.
11. Hoseini, S.M., K. Khosravi-Darani, and M.R. Mozafari, *Nutritional and Medical Applications of Spirulina Microalgae.* Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2013. **13**(8): p. 1231-1237.
12. Bortolini, D.G., et al., *Functional properties of bioactive compounds from Spirulina spp.: Current status and future trends.* Food Chemistry: Molecular Sciences, 2022. **5**: p. 100134-100134.
13. Asghari, A., et al., *A Review on Antioxidant Properties of Spirulina.* Journal of Applied Biotechnology Reports, 2016. **3**(1): p. 345-351.
14. Fais, G., et al., *Wide Range Applications of Spirulina: From Earth to Space Missions.* Marine Drugs, 2022. **20**(5): p. 299-299.
15. L, P., et al., *Use of Spirulina to Enhance the Nutritional Value of Durum Wheat Spaghetti.* Food & Nutrition Journal, 2017. **3**(1).
16. Parikh, P., U. Mani, and U. Iyer, *Role of <i>Spirulina</i> in the Control of Glycemia and Lipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus.* Journal of Medicinal Food, 2001. **4**(4): p. 193-199.
17. Lympaki, F., et al., *Short-Term Effects of Spirulina Consumption on Glycemic Responses and Blood Pressure in Healthy Young Adults: Results from Two Randomized Clinical Trials.* Metabolites, 2022. **12**(12): p. 1180-1180.
18. Miczke, A., et al., *Effects of spirulina consumption on body weight, blood pressure, and endothelial function in overweight hypertensive Caucasians: a*

- double-blind, placebo-controlled, randomized trial. European review for medical and pharmacological sciences, 2016. 20(1): p. 150-6.*
19. Hernández-Lepe, M.A., et al., *Hypolipidemic Effect of Arthrospira (Spirulina) maxima Supplementation and a Systematic Physical Exercise Program in Overweight and Obese Men: A Double-Blind, Randomized, and Crossover Controlled Trial. Marine Drugs, 2019. 17(5): p. 270-270.*
 20. ElFar, O.A., et al., *Advances in delivery methods of <i>Arthrospira platensis</i> (spirulina) for enhanced therapeutic outcomes. Bioengineered, 2022. 13(6): p. 14681-14718.*
 21. Wu, Q., et al., *The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of Spirulina: an overview. Archives of Toxicology, 2016. 90(8): p. 1817-1840.*
 22. Lafarga, T., et al., *Spirulina for the food and functional food industries. Food Research International, 2020. 137: p. 109356-109356.*
 23. Grosshagauer, S., K. Kraemer, and V. Somoza, *The True Value of Spirulina. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020. 68(14): p. 4109-4115.*
 24. Koli, D.K., et al., *Nutritional, Functional, Textural and Sensory Evaluation of Spirulina Enriched Green Pasta: A Potential Dietary and Health Supplement. Foods, 2022. 11(7): p. 979-979.*
 25. Gutiérrez-Salmeán, G., L. Fabila-Castillo, and G. Chamorro-Cevallos, *NUTRITIONAL AND TOXICOLOGICAL ASPECTS OF SPIRULINA (ARTHROSPIRA). Nutricion hospitalaria, 2015. 32(1): p. 34-40.*
 26. Sharoba, A., *NUTRITIONAL VALUE OF SPIRULINA AND ITS USE IN THE PREPARATION OF SOME COMPLEMENTARY BABY FOOD FORMULAS. Journal of Food and Dairy Sciences, 2014. 5(8): p. 517-538.*
 27. Gershwi, M.E. and A. Belay, *Spirulina in Human Nutrition and Health. 2007: CRC Press.*
 28. Devi, S., et al., *Measurement of protein digestibility in humans by a dual-tracer method. The American Journal of Clinical Nutrition, 2018. 107(6): p. 984-991.*
 29. Cai, B., et al., *Structural characterization, and in vitro immunostimulatory and antitumor activity of an acid polysaccharide from Spirulina platensis. International Journal of Biological Macromolecules, 2022. 196: p. 46-53.*
 30. Liao, B., et al., *The potential, challenges, and prospects of the genus Spirulina polysaccharides as future multipurpose biomacromolecules. International Journal of Biological Macromolecules, 2023. 253: p. 127482-127482.*
 31. Uppin, V., S.M. Dharmesh, and S. R., *Polysaccharide from <i>Spirulina platensis</i> Evokes Antitumor Activity in Gastric Cancer Cells <i>via</i> Modulation of Galectin-3 and Exhibited Cyto/DNA Protection: Structure–Function Study. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022. 70(23): p. 7058-7069.*
 32. Yang, Z., et al., *Algal polysaccharides and derivatives as potential therapeutics for obesity and related metabolic diseases. Food & Function, 2022. 13(22): p. 11387-11409.*
 33. Hidayati, J.R., et al., *Comparative Study on Antioxidant Activities, Total Phenolic Compound and Pigment Contents of Tropical <i>Spirulina platensis</i>, <i>Gracilaria arcuata</i> and <i>Ulva lactuca</i> Extracted in Different Solvents Polarity. E3S Web of Conferences, 2020. 147: p. 03012-03012.*

34. A. El-Chaghaby, G., et al., *Assessment of phytochemical components, proximate composition and antioxidant properties of Scenedesmus obliquus, Chlorella vulgaris and Spirulina platensis algae extracts*. Egyptian Journal of Aquatic Biology and Fisheries, 2019. **23**(4): p. 521-526.
35. Abdel-Moneim, A.-M.E., et al., *Antioxidant and antimicrobial activities of Spirulina platensis extracts and biogenic selenium nanoparticles against selected pathogenic bacteria and fungi*. Saudi Journal of Biological Sciences, 2022. **29**(2): p. 1197-1209.
36. Finamore, A., et al., *Antioxidant, Immunomodulating, and Microbial-Modulating Activities of the Sustainable and Ecofriendly <i>Spirulina</i>*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017. **2017**: p. 1-14.
37. Kumar, A., et al., *Antioxidant and phytonutrient activities of Spirulina platensis*. Energy Nexus, 2022. **6**: p. 100070-100070.
38. Hatami, E., et al., *The effect of spirulina on type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders, 2021. **20**(1): p. 883-892.
39. Ngo-Matip, M.-E., et al., *Impact of daily supplementation of Spirulina platensis on the immune system of naïve HIV-1 patients in Cameroon: a 12-months single blind, randomized, multicenter trial*. Nutrition Journal, 2015. **14**(1): p. 70-70.
40. Antonelli, M. and D. Donelli. *Effects of Spirulina on CD4+ T-Lymphocyte Count in Patients with HIV Infection: A Literature Review*. in IECN 2022. 2022. Basel Switzerland: MDPI.
41. Mohiti, S., et al., *Spirulina supplementation and oxidative stress and pro-inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials*. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2021. **48**(8): p. 1059-1069.
42. Santos, T.D., et al., *Development of powdered food with the addition of Spirulina for food supplementation of the elderly population*. Innovative Food Science & Emerging Technologies, 2016. **37**: p. 216-220.
43. Batista, A.P., et al., *Microalgae biomass as an alternative ingredient in cookies: Sensory, physical and chemical properties, antioxidant activity and in vitro digestibility*. Algal Research, 2017. **26**: p. 161-171.
44. Pagnussatt, F.A., et al., *Technological and nutritional assessment of dry pasta with oatmeal and the microalga Spirulina platensis*. Brazilian Journal of Food Technology, 2014. **17**(4): p. 296-304.
45. Rodríguez De Marco, E., et al., *Effects of spirulina biomass on the technological and nutritional quality of bread wheat pasta*. LWT - Food Science and Technology, 2014. **58**(1): p. 102-108.
46. *Systematic Reviews in Health Care*. 2001: Wiley.
47. Lin, L. and H. Chu, *Quantifying Publication Bias in Meta-Analysis*. Biometrics, 2018. **74**(3): p. 785-794.
48. Lin, L., H. Chu, and J.S. Hodges, *Alternative Measures of Between-Study Heterogeneity in Meta-Analysis: Reducing the Impact of Outlying Studies*. Biometrics, 2017. **73**(1): p. 156-166.
49. Higgins, J. and S. Green, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2008: Wiley.
50. Moher, D., et al., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. PLoS Medicine, 2009. **6**(7): p. e1000097-

- e1000097.
51. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). , *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook. 2022.
 52. Ghaem Far, Z., et al., *Antihypertensive and antihyperlipemic of spirulina (Arthrospira platensis) sauce on patients with hypertension: A randomized triple-blind placebo-controlled clinical trial*. *Phytotherapy Research*, 2021. **35**(11): p. 6181-6190.
 53. Golestani, F., et al., *The effects of spirulina under high-intensity interval training on levels of nesfatin-1, omentin-1, and lipid profiles in overweight and obese females: A randomized, controlled, single-blind trial*. *Journal of Research in Medical Sciences*, 2021. **26**(1): p. 10-10.
 54. Karizi, S.r., et al., *A randomized, double-blind placebo-controlled add-on trial to assess the efficacy, safety, and anti-atherogenic effect of spirulina platensis in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus*. *Phytotherapy Research*, 2023. **37**(4): p. 1435-1448.
 55. Mazloomi, S.M., et al., *The effect of <i>Spirulina</i> sauce, as a functional food, on cardiometabolic risk factors, oxidative stress biomarkers, glycemic profile, and liver enzymes in nonalcoholic fatty liver disease patients: A randomized double-blinded clinical trial*. *Food Science & Nutrition*, 2022. **10**(2): p. 317-328.
 56. Yousefi, R., A. Mottaghi, and A. Saidpour, *Spirulina platensis effectively ameliorates anthropometric measurements and obesity-related metabolic disorders in obese or overweight healthy individuals: A randomized controlled trial*. *Complementary Therapies in Medicine*, 2018. **40**: p. 106-112.
 57. Tamtaji, O.R., et al., *The effects of spirulina intake on clinical and metabolic parameters in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial*. *Phytotherapy Research*, 2023. **37**(7): p. 2957-2964.
 58. Zeinalian, R., et al., *The effects of Spirulina Platensis on anthropometric indices, appetite, lipid profile and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in obese individuals: a randomized double blinded placebo controlled trial*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2017. **17**(1): p. 225-225.
 59. Koite, N.D.L.N., et al., *Antioxidant Efficacy of a Spirulina Liquid Extract on Oxidative Stress Status and Metabolic Disturbances in Subjects with Metabolic Syndrome*. *Marine Drugs*, 2022. **20**(7): p. 441-441.
 60. Szulinska, M., et al., *Spirulina maxima improves insulin sensitivity, lipid profile, and total antioxidant status in obese patients with well-treated hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled study*. *European review for medical and pharmacological sciences*, 2017. **21**(10): p. 2473-2481.
 61. Park, H.-J. and H.-S. Lee, *The influence of obesity on the effects of spirulina supplementation in the human metabolic response of Korean elderly*. *Nutrition Research and Practice*, 2016. **10**(4): p. 418-418.
 62. Park, H.J., et al., *A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Establish the Effects of Spirulina in Elderly Koreans*. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2008. **52**(4): p. 322-328.
 63. Lee, E.H., et al., *A randomized study to establish the effects of spirulina in type 2 diabetes mellitus patients*. *Nutrition Research and Practice*, 2008. **2**(4):

- p. 295-295.
64. Martínez-Sámamo, J., et al., *Spirulina maxima Decreases Endothelial Damage and Oxidative Stress Indicators in Patients with Systemic Arterial Hypertension: Results from Exploratory Controlled Clinical Trial*. *Marine Drugs*, 2018. **16**(12): p. 496-496.
 65. van den Driessche, J.J., et al., *Effects of spirulina and wakame consumption on intestinal cholesterol absorption and serum lipid concentrations in non-hypercholesterolemic adult men and women*. *European Journal of Nutrition*, 2020. **59**(5): p. 2229-2236.
 66. Moradi, S., et al., *The effects of spirulina (*Arthrospira platensis*) supplementation on anthropometric indices, blood pressure, sleep quality, mental health, fatigue status and quality of life in patients with ulcerative colitis: A randomised, double-blinded, placebo-controlled trial*. *International Journal of Clinical Practice*, 2021. **75**(10).
 67. Ou, Y., et al., *Phycocyanin ameliorates alloxan-induced diabetes mellitus in mice: Involved in insulin signaling pathway and GK expression*. *Chemico-Biological Interactions*, 2016. **247**: p. 49-54.
 68. Fujihara, Y., et al., *Spirulina platensis and its ingredient biopterin glucoside improved insulin sensitivity in non-alcoholic steatohepatitis model*. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2021. **69**(2): p. 20-201.
 69. Ziyaei, K., et al., *Phycocyanin as a nature-inspired antidiabetic agent: A systematic review*. *Phytomedicine*, 2023. **119**: p. 154964-154964.
 70. Serban, M.-C., et al., *A systematic review and meta-analysis of the impact of Spirulina supplementation on plasma lipid concentrations*. *Clinical Nutrition*, 2016. **35**(4): p. 842-851.
 71. Rahnama, I., et al., *The effect of Spirulina supplementation on lipid profile: GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of data from randomized controlled trials*. *Pharmacological Research*, 2023. **193**: p. 106802-106802.
 72. Machowiec, P., et al., *Effect of Spirulina Supplementation on Systolic and Diastolic Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Nutrients*, 2021. **13**(9): p. 3054-3054.
 73. Anekthanakul, K., et al., *Natural ACE inhibitory peptides discovery from Spirulina (Arthrospira platensis) strain C1*. *Peptides*, 2019. **118**: p. 170107-170107.
 74. Rojas-Franco, P., et al., *The Nutraceutical Antihypertensive Action of C-Phycocyanin in Chronic Kidney Disease Is Related to the Prevention of Endothelial Dysfunction*. *Nutrients*, 2022. **14**(7): p. 1464-1464.