

Riso rosso fermentato, monacolina K ed effetti pleiotropici

ARRIGO FRANCESCO GIUSEPPE CICERO¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna.

Pervenuto il 23 ottobre 2017. Accettato il 7 novembre 2017.

Riassunto. Gli estratti di riso rosso fermentato rappresentano un nutraceutico dalla comprovata azione ipocolesterolemizzante. La loro efficacia è proporzionale alla concentrazione nell'estratto di monacolina K, che può raggiungere fino a 10 mg per dose quotidiana. L'assunzione quotidiana di monacolina K può quindi ridurre la colesterolemia LDL di circa il 15-25% già dopo 6-8 settimane di assunzione. All'azione sulla colesterolemia LDL coincide anche una riduzione di colesterolemia totale, colesterolemia non-HDL, livelli plasmatici di apolipoproteina B, proteina C-reattiva ad alta sensibilità e metalloproteinasi della matrice 2 e 9. Inoltre l'azione ipocolesterolemizzante si associa a miglioramento della funzionalità endoteliale e riduzione della velocità di onda di polso, entrambi marcatori strumentali di invecchiamento vascolare. Nonostante l'efficacia ipocolesterolemizzante e il meccanismo d'azione statino-simile, i rischi correlati all'assunzione di monacolina K al dosaggio di 10 mg sono minimi, e lievi mialgie possono essere prevedibili solo in pazienti fragili precedentemente intolleranti a dosaggi minimi di statina. In conclusione, il riso rosso fermentato titolato in monacolina K rappresenta un buon presidio terapeutico per la gestione di ipercolesterolemie moderate in pazienti con basso rischio cardiovascolare aggraviato.

Parole chiave. Effetti pleiotropici, ipercolesterolemia, monacolina K, riso rosso fermentato, tollerabilità.

Red yeast rice, monacolin K, and pleiotropic effects.

Summary. The extracts of red yeast rice represent a nutraceutical with proven cholesterol lowering effect. Its efficacy is proportional to the concentration on monacolin K in the extract that could reach the amount of 10 mg per daily dose. The daily assumption of monacolin K could then reduce LDL-cholesterol plasma levels by 15-25% in 6-8 weeks. The LDL-cholesterol reduction is associated with a proportional reduction in total cholesterol, non-HDL cholesterol, plasma apolipoprotein B, high-sensitivity C-reactive protein, and matrix metalloproteinases 2 and 9. Then, the red yeast rice lipid-lowering efficacy is associated with a significant improvement of endothelial function and pulse wave velocity, which are well-known and validated instrumental biomarkers of vascular aging. Beyond the cholesterol lowering efficacy and the statin-like mechanism of action, the risk of the use of monacolin K 10 mg per day are minimal, and mild myalgias could be foreseen only in frail patients previously intolerant to minimal statin dosages. In conclusion, red yeast rice titrated in monacolin K represents a good therapeutic tool for the management of moderate hypercholesterolemias in patients with low added cardiovascular disease risk.

Key words. Hypercholesterolemia, monacolin K, pleiotropic effects, red yeast rice, tolerability.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari sono la maggior causa di morte nel mondo, determinando il decesso di circa 4 milioni di persone ogni anno in Europa. In particolare, aterosclerosi e malattia coronarica sono responsabili del 42% dei decessi nelle donne e del 38% negli uomini sotto i 75 anni. Le malattie cardiovascolari rappresentano, inoltre, una delle maggiori cause di disabilità nei paesi industrializzati¹.

Diversi fattori di rischio contribuiscono all'eziologia e allo sviluppo delle malattie cardiovascolari. Tra i fattori modificabili, concentrazioni elevate di colesterolo LDL sono i maggiori fattori di rischio cardiovascolare indipendenti².

Una riduzione dell'1% nel colesterolo LDL corrisponderebbe a una riduzione del rischio relativo per eventi cardiovascolari di oltre l'1%³. Quindi, una riduzione della colesterolemia LDL del 20%, compatibile con una correzione delle abitudini alimentari e la supplementazione nutrizionale con un nutraceutico

efficace, avrebbe il potenziale di ridurre il rischio cardiovascolare di circa il 20%.

I nutraceutici ipolipemizzanti descritti in letteratura sono numerosi e con diversi livelli di evidenza scientifica e di efficacia⁴. La variabilità della qualità scientifica delle fonti a supporto del loro impiego rende talora difficile valutare il rapporto rischio-beneficio dell'utilizzo di alcuni di questi nutraceutici⁵. In questo articolo descriveremo brevemente il profilo farmacologico e terapeutico del riso rosso fermentato.

Estratto di riso rosso fermentato: composizione e farmacocinetica della monacolina K

L'estratto di riso rosso fermentato è un nutraceutico derivato dalla fermentazione del riso (*Oryza sativa*) dovuta ad alcuni lieviti (*Monascus purpureus*, *M. pilosus*, *M. floricidans* o *M. ruber*). Non è quindi da confondersi col riso rosso alimentare che non ha proprietà ipocolesterolemizzanti.

Il riso rosso fermentato contiene zuccheri (25-73%, in particolare amido), proteine (14-31%), acqua (2-7%), acidi grassi (1-5%), pigmenti (quali rubropuntamina, monascorubramina, rubropunctatina), steroli, isoflavoni e polichetidi (25%). Durante la fermentazione, il lievito arricchisce il riso di un complesso di sostanze con importante attività ipolipemizzante, tra cui polichetidi come le monacoline. Generalmente, gli integratori derivati dal riso rosso fermentato contengono una concentrazione di monacoline superiore a 1,9%⁶. A seconda delle condizioni del tipo di fermentazione e del tipo di lievito, si possono formare diversi tipi di monacoline (compactina, monacolina M, L, J, X) e il sottotipo monacolina K, strutturalmente identico alla lovastatina. Il meccanismo d'azione ipolipemizzante del riso rosso fermentato è dovuto all'inibizione reversibile sull'enzima 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi (enzima chiave nella sintesi endogena del colesterolo) esercitata dalle monacoline⁷.

Nonostante l'analogia strutturale, monacolina K e lovastatina hanno profilo farmacocinetico e biodisponibilità differenti. Questo in parte può essere dovuto al fatto che la lovastatina è somministrata come singolo principio attivo (e come tale ha una biodisponibilità per via orale di circa il 30%), mentre la monacolina K è solo uno dei componenti del riso rosso fermentato e gli altri componenti possono modificarne la biodisponibilità. Un altro aspetto importante che enfatizza le differenze di farmacocinetica (e quindi di efficacia) fra lovastatina e monacolina K riguarda la struttura chimica di quest'ultima: il rapporto fra lattone e forma acida varia molto, essendo la forma acida quella più attiva e meglio assorbita (figura 1). La forma acida può variare in concentrazione fra il 5% e il 100% della monacolina K, influenzando quindi enormemente biodisponibilità ed efficacia dei singoli estratti. L'apertura dell'anello lattone può poi avvenire in condizioni alcaline o per via enzimatica nell'intestino o a livello epatico via citocromo 3A4^{8,9}.

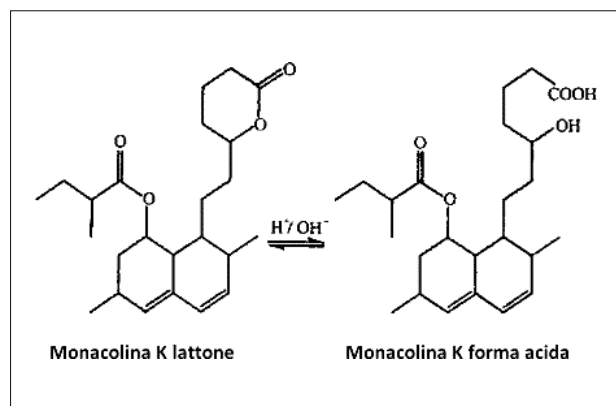


Figura 1. Conversione da monacolina K lattone a monacolina K acida (forma meglio assorbita e più attiva).

Effetti clinici del riso rosso fermentato

L'insieme degli effetti clinici del riso rosso fermentato è riassunto nella tabella 1.

L'effetto ipolipemizzante del riso rosso fermentato è stato confermato da diverse meta-analisi di studi clinici randomizzati e in doppio cieco. La meta-analisi più recente include 20 sperimentazioni volte a valutare l'efficacia e il profilo di sicurezza di questo nutraceutico e ha portato alla conclusione che (in un tempo da 2 a 24 mesi) il riso rosso fermentato riduce la concentrazione di colesterolo LDL di 39 mg/dl rispetto al placebo, una quota non dissimile da quella delle statine di vecchia generazione (pravastatina 40 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg). Il dosaggio utilizzato variava da 1200 mg a 4800 mg/die, corrispondenti a 4,8-24 mg di monacolina K. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, l'incidenza di innalzamento degli indici di danno epatici e renali è risultata compresa tra lo 0% e il 5% in entrambi i gruppi di trattamento (riso rosso fermentato e controllo). Non sono stati segnalati casi di rabdomiolisi o miopatia¹⁰.

La ragione per cui la riduzione osservata nei livelli di colesterolo LDL sia comparabile con statine e dosi non equivalenti (nettamente inferiori per potenza teorica) di monacolina K è ancora poco chiara. È possibile che alcune monacoline "non-K" e alcuni componenti non statinici contenuti negli estratti di riso rosso fermentato possano in qualche modo potenziare l'effetto della monacolina K¹¹.

Il riso rosso fermentato non riduce solo la colesterolemia, ma anche i livelli plasmatici di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), marcatore validato di infiammazione vascolare e fattore di rischio per malattie cardiovascolari, nonché di marcatori plasmatici di rimodellamento vascolare come le metalloproteinasi della matrice (MMP) 2 e 9¹².

Il riso rosso fermentato quindi, per effetto di una riduzione della colesterolemia LDL, della hs-CRP

Tabella 1. Effetti ottenibili con l'impiego cronico di nutraceutici a base di riso rosso fermentato titolato in monacolina K a 10 mg per dose giornaliera.

- Riduzione della colesterolemia LDL (da -15% a -25% a seconda della responsività individuale).
- Riduzione proporzionale di colesterolemia totale, colesterolemia non-HDL, apolipoproteina B, proteina C-reattiva ad alta sensibilità, metalloproteinasi della matrice 2 e 9.
- Miglioramento di biomarker strumentali di salute vascolare (reattività endoteliale, velocità dell'onda di polso).
- Riduzione del rischio stimato di malattia cardiovascolare.

e delle MMP, migliora anche la funzionalità endoteliale nell'uomo. Questo dato è stato osservato sia nel soggetto ipercolesterolemico altrimenti sano¹³ in prevenzione primaria che in pazienti coronaropatici¹⁴. Considerando che minimi (1%) miglioramenti nella funzionalità endoteliale sembrano associati a un netto miglioramento del rischio cardiovascolare (-12%)¹⁵, questo dato appare di grande interesse prognostico.

In più il riso rosso fermentato come conseguenza ultima della riduzione di fattori di rischio metabolici e infiammatori e del miglioramento della funzionalità endoteliale, quando somministrato per un tempo sufficientemente lungo, può anche indurre un piccolo miglioramento della rigidità arteriosa misurata in termini di riduzione della velocità dell'onda di polso¹⁶. Ancora una volta, piccoli miglioramenti della velocità dell'onda di polso (-1 m/s) sono associati a importanti variazioni del rischio di eventi cardiovascolari (-12%)¹⁷.

Il riso rosso fermentato è infine un raro esempio di nutraceutico studiato per valutare la sua efficacia su outcome forti come la riduzione del rischio di malattia e morte cardiovascolare in pazienti adulti e anziani in prevenzione secondaria. In uno studio condotto in Cina, che ha coinvolto 66 ospedali, 4780 pazienti (dei quali 1445 di età compresa tra 65 e 75 anni) con storia clinica di infarto del miocardio sono stati randomizzati tra riso rosso fermentato e placebo e sono stati seguiti per circa 7 anni. Nei pazienti trattati con riso rosso fermentato è stata osservata una riduzione del rischio di malattia coronarica (31,0%, $p=0,04$), del rischio di morte per ogni causa (31,9%, $p=0,01$), del rischio di ictus (44,1%, $p=0,04$), di necessità di bypass aortocoronarico o angioplastica percutanea (48,6%, $p=0,07$) e di neoplasie maligne (51,4%, $p=0,03$) rispetto al placebo. È stato quindi stimato che il numero necessario da trattare (number needed to treat - NNT) per prevenire un evento coronarico, una morte per cause coronariche e una morte per ogni causa per 4 anni di trattamento con riso rosso fermentato era rispettivamente di 18, 33, 23 negli anziani e 23, 82 e 51 negli adulti: valori assolutamente auspicabili anche per una terapia farmacologica standard. Nel corso dello studio non era stata osservata una differenza significativa nell'incidenza di eventi avversi fra gruppo trattato con riso rosso fermentato e placebo¹⁸.

I dati di tollerabilità

La sicurezza di impiego del riso rosso fermentato è stata ampiamente dimostrata in varie categorie di soggetti ipercolesterolemici¹⁹. Il perché il riso rosso fermentato sia in genere meglio tollerato delle statine è ancora poco chiaro. Sicuramente vi può essere una componente psicologica legata alla percezione del paziente di assumere un prodotto più "naturale", ma anche una meramente quantitativa. Gli integratori a base di riso rosso fermentato possono infatti contenere una quantità limitata di monacolina K (massi-

mo 10 mg, la dose più attiva commercializzabile) e quindi hanno meno possibilità di indurre effetti collaterali dose-correlati. Ciò non toglie che in pazienti estremamente sensibili (realmente intolleranti anche a dosi minime di statina) si possa presentare qualche disturbo muscolare, seppure di intensità ridotta¹⁹. In particolare, è necessario evitare la co-assunzione in cronico di riso rosso fermentato con farmaci che possano aumentarne significativamente la concentrazione plasmatica per inibizione del citocromo 3A4 (che normalmente lo metabolizza), come ciclosporina, fibrati, verapamil, antifungini azolici, macrolidi, nefazodone e alcuni antiretrovirali²⁰. È altresì fondamentale rivolgersi solo a produttori che possano garantire certificazioni affidabili di assenza di contaminanti (la materia prima venendo quasi sempre dal Sud-Est asiatico), e in particolare l'assenza di citrinina, un metabolita nefrotossico che si può sviluppare con la fermentazione micotica del riso²¹.

Conclusioni

Il riso rosso fermentato è uno dei nutraceutici più supportati dalla letteratura clinica per l'impiego a lungo termine con finalità preventive²² e il suo uso è stato suggerito dalle principali linee guida europee,² da documenti di consensus internazionali²³ e dalla European Food Safety Authority (EFSA)²⁴. In particolare quest'ultima ha avallato un chiaro "claim" salutistico circa l'effetto ipocolesterolemizzante e la sicurezza di impiego del riso rosso fermentato titolato in 10 mg di monacolina K per dose giornaliera. È inoltre possibile migliorare ulteriormente gli effetti metabolici e vascolari del riso rosso fermentato associandolo ad altri nutraceutici attivi, come per esempio il resveratrolo²⁵. È sicuramente importante, per ottimizzare i risultati della prescrizione identificare il paziente tipo da trattare²⁶, delineato nella tabella 2.

Tabella 2. Delineazione del paziente tipo che maggiormente potrà trovare vantaggio dal trattamento con riso rosso fermentato titolato in monacolina K 10 mg per dose giornaliera.

- "Resistenza" alle modificazioni terapeutiche dello stile di vita.
- Necessità psicologica di risultati rapidi (in supporto alle modificazioni terapeutiche dello stile di vita).
- Basso rischio cardiovascolare stimato aggiunto.
- "Intolleranza" ai trattamenti convenzionali (salvo intolleranza tipica a più trattamenti a dosi inique di statine).
- Scarsa fiducia e/o timore per le terapie convenzionali.

Conflitti di interesse: L'autore ha tenuto letture sponsorizzate sui nutraceutici ipocolesterolemizzanti per Meda SpA, Solgar Srl, Pegaso Srl e PIAM SpA.

Bibliografia

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37: 2999-3058.
3. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-405.
4. Sahebkar A, Serban MC, Gluba-Brzózka A, et al. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: an evidence-based approach. *Nutrition* 2016; 32: 1179-92.
5. Gulizia MM, Colivicchi F, Arca M et al. Position paper ANMCO: Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine. *G Ital Cardiol*. 2016; 17: 447-55.
6. Ma J, Li Y, Ye Q, et al. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 5220-5.
7. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Arch Intern Med* 2010; 170: 1722-7.
8. Wang RW, Kari PH, Lu AY, et al. Biotransformation of lovastatin. IV. Identification of cytochrome P450 3A proteins as the major enzymes responsible for the oxidative metabolism of lovastatin in rat and human liver microsomes. *Arch Biochem Biophys* 1991; 290: 355-61.
9. Li YG, Zhang F, Wang ZT, Hu ZB. Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2004; 35: 1101-12.
10. Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, et al. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015; 240: 415-23.
11. Ma J, Li Y, Ye Q, et al. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 5220-5.
12. Cicero AF, Derosa G, Parini A, et al. Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutr Res* 2013; 33: 622-8.
13. Cicero AF, Morbini M, Parini A, et al. Effect of red yeast rice combined with antioxidants on lipid pattern, hs-CRP level, and endothelial function in moderately hypercholesterolemic subjects. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 281-6.
14. Zhao SP, Liu L, Cheng YC, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation* 2004; 110: 915-20.
15. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, et al. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002270.
16. Cicero AF, Morbini M, Rosticci M, et al. Middle-term dietary supplementation with red yeast rice plus coenzyme Q10 improves lipid pattern, endothelial reactivity and arterial stiffness in moderately hypercholesterolemic subjects. *Ann Nutr Metab* 2016; 68: 213-9.
17. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2012; 60: 556-62.
18. Ye P, Lu ZL, Du BM, et al.; CCSPP Investigators. Effect of xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly patients with a history of myocardial infarction: a subgroup analysis of elderly subjects from the China Coronary Secondary Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1015-22.
19. Cicero AF, Ferroni A, Ertek S. Tolerability and safety of commonly used dietary supplements and nutraceuticals with lipid-lowering effects. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 753-66.
20. DFG Permanent Senate Commission on Food Safety. Toxicological evaluation of red mould rice: an update. December 2012.
21. Rasheva TV, Nedeva TS, Hallet JN, Kujumdzieva AV. Characterization of a non-pigment producing *Monascus purpureus* mutant strain. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2003; 83: 333-40.
22. Cicero AF, Fogacci F, Colletti A. Food and plant bioactives for reducing cardiometabolic disease risk: an evidence based approach. *Food Funct* 2017; 8: 2076-88.
23. Cicero AF, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev* 2017; 75: 731-67.
24. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011; 9: 2304.
25. Cicero AF, Colletti A. Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: the available clinical data. *Phytomedicine* 2016; 23: 1113-8.
26. Cicero AF, Parini A, Rosticci M. Nutraceuticals and cholesterol-lowering action. *Int J Cardiol Med Endocr* 2015; 6: 1-4.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Arrigo Francesco Giuseppe Cicero
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Orsola-Malpighi
Padiglione 2
Via Albertoni 15
40138 Bologna
E-mail: arrigo.cicero@unibo.it