Monakolina K – naturalna statyna

Mirosław Malec

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Mirosław Malec, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań, e-mail: miroslawmalec90@gmail.com

Wprowadzenie

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną śmierci na świecie, powodując zgon około 4 milionów ludzi rocznie w Europie. W szczególności miażdżyca tętnic i choroba wieńcowa są odpowiedzialne za 42% zgonów u kobiet i 38% u mężczyzn, poniżej 75 roku życia. Choroby układu krążenia są również jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności w krajach uprzemysłowionych. Kilka czynników ryzyka przyczynia się do etiologii i rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Wśród czynników modyfikowalnych jest wysokie stężenie cholesterolu LDL, który jest głównym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [1].

Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 1% odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych o ponad 1%. Zatem redukcja cholesterolu LDL o 20%, poparta korektą nawyków żywieniowych i suplementacją żywieniową skutecznym nutraceutykiem, może potencjalnie zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe o około 20% [2].

Opisane w literaturze nutraceutyki obniżające poziom lipidów są liczne i mają różne poziomy dowodów naukowych ich skuteczności. Zmienność jakości naukowej źródeł wspierających ich stosowanie czasami utrudnia ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania niektórych z tych nutraceutyków. W tym artykule pokrótce opisany jest profil farmakologiczny i terapeutyczny sfermentowanego czerwonego ryżu [3].

Fermentowany ekstrakt z czerwonego ryżu: skład i farmakokinetika monakoliny K

Sfermentowany ekstrakt z czerwonego ryżu jest nutraceutykiem pochodzącym z fermentacji ryżu (*Oryza sativa*) przy udziale niektórych drożdży

Monacolin K – a natural statin • Hypercholesterolemia and elevated homocysteine levels are associated with cardiovascular risk. Epidemiological studies have demonstrated a direct correlation between low-density lipoprotein (LDL) and the risk of atherosclerosis and myocardial infarction. Red yeast rice is a type of fermented rice. It has been used for centuries in medicine due to its excellent health benefits. Red yeast rice is produced by the fermentation of white rice and the fungus *Monascus purpureus*. Red dyes, flavors, and especially ingredients, such as monacolins, are present in an amount depending on the fermentation conditions. The red yeast rice contains the compound monacolin K – an active part with a structure similar to prescription drugs that lower cholesterol, such as lovastatin. Studies have also shown other beneficial effects, from the reduced growth of cancer cells to improving blood sugar levels and insulin levels. Currently, red yeast rice is widely sold as a non-prescription supplement to help control cholesterol.

Keywords: monacolin K, red yeast rice, statins, hypercholesterolemia.

© Farm Pol, 2019, 75(7): 365–368

(*Monascus purpureus*, *M. pilosus*, *M. floricola* lub *M. ruber*). Dlatego nie należy go mylić z czerwonym ryżem spożywczym, który nie ma właściwości obniżających poziom cholesterolu [4].

Fermentowany czerwony ryż zawiera cukry (25–73%, w szczególności skrobię), białka (14–31%), wodę (2–7%), kwasy tłuszczowe (1–5%), pigmenty (takie jak rubropunctamina, monascorubramina, rubropunctatina), sterole, izoflawony i poliketidy (25%) [5]. Podczas fermentacji drożdże wzbogacają ryż kompleksem substancji o istotnym działaniu obniżającym poziom lipidów, w tym poliketydów, takich jak monakoliny. Ogólnie suplementy pochodzące ze sfermentowanego czerwonego ryżu zawierają stężenie monakoliny większe niż 1,9%. W zależności od warunków fermentacji i rodzaju drożdży, można tworzyć różne

Rycina 1. Lowastatyna [10] i monakolina K [11] – wzory strukturalne.

Figure 1. Lovastatin [10] and monacolin K [11] – structural formula.

typu monakoliny (kompaktyna, monakolina M, L, J, X) i podtyp monakoliny K, strukturalnie identyczne z lowastatyną. Mechanizm działania hipolipidemicznego sfermentowanego czerwonego ryżu wynika z odwracalnego hamowania enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA (HMG-CoA) (kluczowego enzymu w endogennej syntezie cholesterolu) wywieranego przez monakoliny [3, 6].

Pomimo analogii strukturalnej monakolina K i lowastatyna (**rycina 1**) mają różne profile farmakokinetyczne i biodostępności. Może to częściowo wynikać z faktu, że lowastatyna jest podawana

jako pojedynczy składnik aktywny (i jako taka ma biodostępność doustną około 30%) [7], podczas gdy monakolina K jest tylko jednym ze składników sfermentowanego czerwonego ryżu i inne składniki mogą modyfikować jej biodostępność [8]. Inny ważny aspekt, który podkreśla różnice w farmakokinetyce, a zatem skuteczności, między lowastatyną i monakoliną K dotyczy struktury chemicznej tej ostatniej: stosunek między laktonem a postacią kwasu jest bardzo zróżnicowany, a postać kwasowa jest najbardziej aktywna i najlepiej wchłaniana (**rycina 2**). Postać kwasowa

Rycina 2. Monakolina K – postać laktonowa (A) i kwasowa (B) [12].

Figure 2. Monacolin K – lactone form (A) and acid form (B) [12].

może zmieniać się w stężeniu między 5% a 100% monakoliny K, co ma duży wpływ na biodostępność i skuteczność pojedynczych ekstraktów. Otwarcie pierścienia laktonowego może nastąpić w warunkach alkalicznych lub enzymatycznie w jelicie lub na poziomie wątroby przez cytochrom 3A4 [9].

Efekty kliniczne sfermentowanego czerwonego ryżu

Effekt obniżania poziomu lipidów przez sfermentowany czerwony ryż potwierdzono w kilku metaanalizach randomizowanych i podwójnie ślepych badań klinicznych. Najnowsza metaanaliza obejmuje 20 prób mających na celu ocenę skuteczności i profilu bezpieczeństwa tego nutraceutyku i wynika z niej, że w czasie od 2 do 24 miesięcy sfermentowany czerwony ryż zmniejsza stężenie cholesterolu LDL o 39 mg/dl w porównaniu z placebo – proporcja taka sama jak w przypadku statyn starej generacji (prawastatyna 40 mg, symwastatyna 10 mg, lowastatyna 20 mg). Stosowana dawka mieściła się w zakresie od 1200 do 4800 mg/dobę, co odpowiada 4,8–24 mg monakoliny K. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, częstość występowania wskaźnika uszkodzenia wątroby i nerek została uwzględniona między 0 i 5% w obu grupach leczenia (sfermentowany czerwony ryż i kontrola). Nie zgłoszono przypadków rabdomiolizy lub miopatii [4, 13, 14].

Przyczyna, dla której obserwowane obniżenie poziomu cholesterolu LDL jest porównywalne ze statynami i wyraźnie niższymi dawkami jest nadal niejasna. Możliwe jest, że niektóre monakoliny „nie-K” i niektóre składniki nie będące statynami zawarte w ekstraktach sfermentowanego czerwonego ryżu mogą w pewien sposób wzmacniać działanie monakoliny K [15, 16].

Czerwony sfermentowany ryż nie tylko obniża poziom cholesterolu, ale także poziom wysokiego białka C-reaktywnego (hs-CRP) w osoczu, uznanego markera zapalenia naczyń i czynnika ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, jak również markerów remodelowania naczyń w osoczu, takich jak metaloproteiny macierzy (MMP) 2 i 9 [17]. W związku z tym, czerwony fermentowany ryż ze względu na obniżenie poziomu cholesterolu LDL, hs-CRP i MMP poprawia również funkcję śródbłonna u ludzi. Dane te zaobserwowano zarówno u zdrowych pacjentów z hipercholesterolemią, jak i u pacjentów z chorobą wieńcową. Biorąc pod uwagę, że minimalna (1%) poprawa funkcji śródbłonna wydaje się być związana z wyraźnym zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego (-12%), dane te wydają się mieć duże znaczenie prognostyczne [18, 19].

Przyjmowanie przez wystarczająco długi czas sfermentowanego czerwonego ryżu, poza zmniejszeniem czynników ryzyka metabolicznego i zapalnego oraz poprawy funkcji śródbłonna, może również wywołać niewielką poprawę sztywności tętniczej mierzoną pod względem zmniejszenia szybkości fali nadgarstka. Ponownie, niewielka poprawa prędkości fali tętna (-1 m/s) wiąże się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (-12%) [20].

Wreszcie, czerwony fermentowany ryż jest rzadkim przykładem badanego nutraceutyku w celu oceny jego skuteczności na podstawie wyników, takich jak zmniejszenie ryzyka choroby i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych i osób starszych w prewencji wtórnej. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym w Chinach, w którym wzięło udział 66 szpitali, 4780 pacjentów (z których 1445 było w wieku od 65 do 75 lat) z wywiadem klinicznym zawału mięśnia sercowego podawano czerwony ryż i placebo i prowadzono obserwację przez około 7 lat. U pacjentów leczonych sfermentowanym czerwonym ryżem zaobserwowano zmniejszenie ryzyka choroby wieńcowej (31,0%, $p = 0,04$), ryzyka zgonu dla każdej przyczyny (31,9%, $p = 0,01$), ryzyka udaru mózgu (44,1%, $p = 0,04$), potrzeby obejścia aortalno-wieńcowego lub przezskórnej angioplastyki (48,6%, $p = 0,07$) i nowotworów złośliwych (51,4%, $p = 0,03$) w porównaniu do placebo. Nie było znaczącej różnicy w częstości występowania działań niepożądanych między grupą leczoną fermentowanym czerwonym ryżem a placebo podczas badania [14, 21, 22].

Dane dotyczące tolerancji

Bezpieczne stosowanie sfermentowanego czerwonego ryżu zostało szeroko wykazane w różnych kategoriach osób z hipercholesterolemią. Dlaczego sfermentowany czerwony ryż jest ogólnie lepiej tolerowany niż statyny jest nadal niejasne. Z pewnością może istnieć komponent psychologiczny związany z postrzeganiem przez pacjenta przyjmowania bardziej „naturalnego” produktu. W rzeczywistości suplementy oparte na czerwonym fermentowanym ryżu mogą zawierać ograniczoną ilość monakoliny K (maksymalnie 10 mg, najbardziej aktywna dawka handlowa), a zatem mają mniejsze szanse na wywołanie zależnych od dawki skutków ubocznych. Nie oznacza to, że u bardzo wrażliwych pacjentów (naprawdę nietolerancyjnych nawet przy minimalnych dawkach statyn) może wystąpić zaburzenie mięśni, aczkolwiek o zmniejszonej intensywności. W szczególności konieczne jest unikanie jednoczesnego przewlekłego przyjmowania sfermentowanego czerwonego ryżu z lekami,

takimi jak cyklosporyna, fibraty, werapamil, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy i niektóre leki antyretrowirusowe, których stężenie w osoczu może się znacząco zwiększyć przez hamowanie cytochromu 3A4 (który normalnie go metabolizuje). Istotne jest również, aby zwracać się tylko do producentów, którzy mogą zagwarantować wiarygodne certyfikaty braku zanieczyszczeń (surowicz prawie zawsze pochodzi z Azji Południowo-Wschodniej), a w szczególności braku cytryniny, metabolitu nefrotoksycznego, który może powstać podczas fermentacji grzybowej ryżu [23–25].

Wnioski

Czerwony fermentowany ryż jest jednym z nutraceutyków najszerzej opisywanym przez literaturę kliniczną do długotrwałego stosowania w celach profilaktycznych, a jego stosowanie zostało zasugerowane w głównych wytycznych europejskich, w międzynarodowych dokumentach konsensusowych oraz przez Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA). W szczególności EFSA poparła oświadczenie zdrowotne dotyczące działania obniżającego poziom cholesterolu i bezpieczeństwa stosowania czerwonego sfermentowanego ryżu w dziennej dawce zawierającej 10 mg monakoliny K [26].

Otrzymano: 2019.08.06 · Zaakceptowano: 2019.08.08

Piśmiennictwo

- Stewart J., Manmathan G., Wilkinson P.: Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc Dis* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5331469/> (dostęp: 6.08.2019).
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J., O'Connell R., Voysey M., Emberson J., Blackwell L. i in.: 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(9976): 1397–1405.
- Sahebkar A., Serban M.-C., Gluba-Brzózka A., Mikhailidis D.P., Cicero A.F., Rysz J. i in.: Lipid-modifying effects of nutraceuticals: An evidence-based approach. *Nutrition* 2016, 32(11–12): 1179–1192.
- Ma J., Li Y., Ye Q., Li J., Hua Y., Ju D. i in.: Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *J Agric Food Chem.* 2000, 48(11): 5220–5225.
- Nguyen T., Karl M., Santini A.: Red Yeast Rice. *Foods* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368538/> (dostęp: 6.08.2019).
- Patel S. Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons. *World J Microbiol Biotechnol.* 2016, 32(5):87.
- ENDO A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol* 2010, 86(5): 484–493.

- Wang R.W., Kari P.H., Lu A.Y., Thomas P.E., Guengerich F.P., Vyas K.P.: 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(2): 355–361.
- Li Y.-G., Zhang F., Wang Z.-T., Hu Z.-B.: 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(5): 1101–1112.
- Lovastatin | CAS 75330-75-5 | SCBT - Santa Cruz Biotechnology [Internet]. <https://www.scbt.com/scbt/product/lovastatin-75330-75-5> (dostęp: 6.08.2019).
- Re-examining the role of the gut microbiota in the conversion of the lipid-lowering statin monacolin K (lovastatin) into its active β -hydroxy acid met... - Food & Function (RSC Publishing) DOI:10.1039/C8FO02594K [Internet]. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2019/fo/c8fo02594k> (dostęp 6.08.2019).
- Structure of monacolin K [Internet]. <https://www.omicsonline.org/articles-images/2472-0992-1-106-g001.html> (dostęp: 6.08.2019)
- Gerards M.C., Terlouw R.J., Yu H., Koks C.H.W., Gerdes V.E.A.: Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015, 240(2): 415–423.
- Prasad G.V.R., Wong T., Meliton G., Bhaloo S.: Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2002, 74(8):1200–1201.
- Cicero A.F.G., Derosa G., Parini A., Maffioli P., D'Addato S., Reggi A. i in.: Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutr Res.* 2013, 33(8): 622–628.
- Klimek M., Wang S., Ogunkanmi A.: Safety and efficacy of red yeast rice (*Monascus purpureus*) as an alternative therapy for hyperlipidemia. *P T.* 2009, 34(6): 313–327.
- Poli A., Barbagallo C.M., Cicero A.F.G., Corsini A., Manzato E., Trimarco B. i in.: Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res.* 2018, 134: 51–60.
- Cicero A.F.G., Morbini M., Parini A., Urso R., Rosticci M., Grandi E. i in.: 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: 281–286.
- Farkouh A., Baumgärtel C.: Mini-review: medication safety of red yeast rice products. *Int J Gen Med.* 2019, 12:167–171.
- Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Terentes-Printzios D., Ioakeimidis N., Stefanadis C.: Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2012, 60(2): 556–562.
- Lin J.S.: An alternative treatment of hyperlipidemia with red yeast rice: a case report. *J Med Case Rep.* 2010, 4: 4.
- Ye P., Lu Z.-L., Du B., Chen Z., Wu Y.-F., Yu X.-H. i in.: 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(7): 1015–1022.
- Fogacci F., Banach M., Mikhailidis D.P., Bruckert E., Toth P.P., Watts G.F. i in.: Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research* 2019, 143: 1–16.
- Musselman M.E., Pettit R.S., Derenski K.L.: A Review and Update of Red Yeast Rice. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2012, 17(1): 33–39.
- Fujimoto M., Tsuneyama K., Chen S.-Y., Nishida T., Chen J.-L., Chen Y.-C. i in.: Study of the Effects of Monacolin K and Other Constituents of Red Yeast Rice on Obesity, Insulin-Resistance, Hyperlipidemia, and Nonalcoholic Steatohepatitis Using a Mouse Model of Metabolic Syndrome [Internet]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2012. <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/892697/> (dostęp: 6.08.2019).
- Answer to Question No E-005806/18 [Internet]. http://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-8-2018-005806-ASW_EN.html (dostęp:6.08. 2019).