

PREVENZIONE PRIMARIA E IPERCOLESTEROLEMIA. “DOTTORE, MI DIA LA STATINA NATURALE”

A. Poli

Nutrition Foundation of Italy, Milano.

Abstract

*Gli integratori a base di riso rosso fermentato sono molto diffusi in Italia, dove sono acquistati dal pubblico, molto spesso, senza indicazione e controllo medico, in genere per la loro percezione di “naturalità” e quindi di implicita sicurezza. Questi integratori contengono dosi variabili (in genere comprese tra 3 e 10 mg) di monacolina, una statina naturale chimicamente indistinguibile dalla lovastatina, prodotta da funghi del genere *Monascus* durante la fermentazione del riso. A questi dosaggi, il prodotto riduce la colesterolemia LDL del 15-25%, con modesti effetti sul restante profilo lipidico, ed è spesso caratterizzato da effetti collaterali modesti o assenti. Poiché la monacolina è metabolizzata dal citocromo P450, tuttavia, non è possibile escludere la comparsa di interazioni farmacologiche, anche gravi. La decisione di uso di questi principi, e la loro gestione clinica, dovrebbe essere assunta dal medico.*

La conformazione della correlazione tra colesterolemia e rischio cardiovascolare è caratterizzata da un andamento continuamente crescente del rischio al crescere della colesterolemia stessa; il rischio non tende inoltre a risalire (come nelle ormai ben note “curve a J”) nemmeno per valori estremamente bassi di questo parametro, come si osserva invece, per esempio, per la pressione arteriosa. Questa conformazione, combinata con i favorevoli risultati degli studi di intervento con ipocolesterolemizzanti, suggerisce che qualunque intervento di controllo della colesterolemia, se sufficientemente prolungato nel tempo, comporterà una riduzione del rischio di incorrere in eventi clinici come l'infarto miocardico. Anche nei soggetti con rischio cardiovascolare globale basso, o con valori di partenza non particolarmente elevati, sulla base dei

dati disponibili, l'intervento ipocolesterolemizzante potrà quindi indurre una riduzione degli eventi; la riduzione stessa decrescerà, naturalmente, in parallelo con il livello del rischio del paziente e del valore basale della colesterolemia pre-trattamento.

Questo complesso di presupposti fornisce un supporto teorico all'uso, anche nella popolazione generale in prevenzione primaria, di interventi finalizzati alla riduzione della colesterolemia con obiettivi di prevenzione cardiovascolare; qualora i costi connessi a tale uso (come nel caso delle statine prescritte al di fuori della nota 13, o degli integratori ad azione ipocolesterolemizzante) siano a carico del paziente, e non del SSN, è ragionevole immaginare che il loro impiego possa essere valutato prestando minore attenzione ad una valutazione farmaco-economica del costo degli eventi evitati, mentre il loro rapporto costo/beneficio (in termini di rapporto tra effetti avversi ed effetti protettivi attesi) deve essere invece valutato con molta cautela.

Gli integratori ad azione ipocolesterolemizzante, di libera vendita, e non soggetti all'indicazione o alla prescrizione del medico, hanno ormai raggiunto una diffusione molto ampia nel nostro Paese. La normativa di riferimento al proposito è quella fissata dal regolamento claims (Regolamento 1924/2006), che definisce le indicazioni di salute che alimenti e integratori possono veicolare sulla loro confezione o in pubblicità.

Tra questi integratori, particolare successo, sia di pubblico e sia di vendite, hanno ottenuto i prodotti a base di riso rosso fermentato. Questi integratori, di cui si stima esistano sul mercato italiano circa 200 differenti brand, hanno raggiunto nel 2016 un fatturato complessivo dell'ordine di 100 milioni di euro.

Il principio attivo del riso rosso fermentato è essenzialmente la monacolina K, chimicamente indistinguibile dalla lovastatina, e caratterizzata di conseguenza della capacità di inibire l'enzima chiave della sintesi del colesterolo, l'HMGCoA Reduttasi¹. La monacolina K è un prodotto ottenuto dalla fermentazione del riso da parte di un fungo (in genere il *Monascus Purpureus*, ma anche altre specie del genere *Monascus*), che produce anche una serie di pigmenti di colore rosso più o meno brillante (da cui il nome generico di "riso rosso"), nonché sostanze ad azione batteriostatica e battericida, fitosteroli, acidi grassi polinsaturi e metaboliti di varia natura². È presumibile che la sintesi della monacolina K da parte del fungo abbia un significato protettivo per il fungo stesso, che limita così la capacità degli organismi circostanti di produrre gli steroli necessari per la sintesi delle membrane cellulari, riducendo così probabilmente la competizione per le fonti energetiche disponibili. Il riso rosso fermentato è impiegato in oriente da molti secoli come disinfettante intestinale; solo recentemente la sua azione sul tasso di colesterolo è stata descritta e studiata. Gli effetti del riso rosso fermentato sul profilo lipidico sono ormai ben noti. L'effetto largamente prevalente riguarda la colesterolemia legata alle lipoproteine LDL, che, a seconda del titolo di monacolina K utilizzato, si riduce tra il 15 ed il 25% circa³. Modesto o trascurabile è invece l'effetto sul colesterolo legato alle HDL. La trigliceridemia si riduce in modo più variabile, e dipendente (come per le altre statine) dai livelli pretrattamento di questo parametro³.

Studi a lungo termine confermano che, se il dosaggio non viene ridotto, la riduzione delle LDL si mantiene sostanzialmente invariata nel tempo. Come tutte le statine, anche la monacolina K migliora la funzionalità endoteliale e

svolge un certo effetto di tipo antinfiammatorio (valutato per esempio in base all'andamento dei livelli della proteina C reattiva)⁴; è presumibile che tali effetti, più che ai presunti effetti pleiotropici della monacolina K, siano la diretta conseguenza del calo delle lipoproteine LDL nel plasma.

Sul piano farmacocinetico, la monacolina è caratterizzata da un'emivita relativamente breve, da un assorbimento intestinale ridotto (che migliora in presenza di cibo nello stomaco), ed è metabolizzata dal citocromo P450⁵. L'estratto di riso rosso fermentato contiene anche una seconda molecola sicuramente attiva, denominata monacolina Ka, che rappresenta in realtà semplicemente la forma della monacolina K ad anello lattonico aperto (quella farmacologicamente attiva), ed altre monacoline (J, L, X ecc.) di significato ed efficacia ipocolesterolemizzante meno chiari⁶.

Il riso rosso fermentato è anche l'unico integratore di cui sia pubblicato uno studio controllato di intervento con endpoint clinici "hard"; alcuni anni addietro è stato infatti realizzato, in Cina, uno studio clinico su soggetti in prevenzione secondaria, trattati con una formulazione del prodotto ("xuezhikang") o con un placebo, e seguiti per una media di circa quattro anni⁷. Tale studio ha confermato la capacità di questo prodotto di ridurre il colesterolo LDL del 20% circa ed ha parimenti documentato come tale riduzione si sia tradotta, durante il follow-up, in una riduzione degli eventi cardiovascolari totali del 37% e della morte coronarica del 31% circa. Anche la mortalità totale, in questo studio, è stata favorevolmente influenzata dal trattamento (-32% circa).

È interessante osservare come l'efficacia del riso rosso fermentato sul profilo lipidico, valutata considerando il suo titolo in monacolina K, sia superiore, mg per mg, a quella della lovastatina in compresse, che come si ricordava, è chimicamente indistinguibile dalla monacolina K stessa.

È possibile che questa differenza sia attribuibile alla maggiore biodisponibilità della monacolina K contenuta nel riso rosso fermentato che, probabilmente per le caratteristiche della matrice in cui è incorporata, risulta sensibilmente maggiore di quella del prodotto chimico purificato⁸. È tuttavia anche possibile che le altre monacoline prima ricordate identificabili nel prodotto, o altri componenti dello stesso (come i fitosteroli, alcuni acidi grassi polinsaturi, ecc.) possano contribuire ad amplificare l'effetto della monacolina K sulla colesterolemia LDL. Complessivamente, si può stimare che l'effetto del riso rosso fermentato titolato a 3 mg di monacolina K sulla colesterolemia LDL sia paragonabile a quello della lovastatina alla dose di 10 mg.

È interessante sottolineare che l'agenzia europea per la sicurezza alimentare (EFSA) ha rilasciato un claim relativo agli integratori a base di riso rosso fermentato per il "mantenimento di valori normali della colesterolemia": ma curiosamente, tale claim è subordinato all'impiego di dosi di riso rosso che forniscano una dose di monacolina pari almeno a 10 mg, e non è applicabile agli integratori (largamente diffusi) che contengono 3 mg del principio attivo, la cui efficacia ipocolesterolemizzante può essere considerata accertata al di là di ogni dubbio.

I motivi dell'ampia diffusione sul mercato dei prodotti a base di riso rosso fermentato sono probabilmente attribuibili in larga parte alla "naturalità" della molecola, e della sua fonte di estrazione, che per una parte importante del pubblico significa implicitamente minore tossicità, maggiore tollerabilità, minori effetti collaterali.

In realtà il prodotto non è privo di criticità e di rischi potenziali.

In un lavoro del 2010, gli Autori hanno acquistato su Internet una serie di prodotti a base di riso rosso fermentato, e li hanno sottoposti successivamente ad una titolazione chimica per valutare il contenuto di monacolina K e Ka (tutti i prodotti dichiaravano un contenuto di monacolina pari a 10 mg). Lo studio ha rilevato concentrazioni anche molto diverse dei principi attivi, variabili anche per un fattore 100 (da 0.1 a 10.5 mg)⁹; la stessa analisi ha inoltre rilevato in alcuni dei campioni testati la presenza di citrinina, un alcaloide nefrotossico. Anche alcune di-idromonocoline reperibili negli estratti sono potenzialmente dotate di azione sfavorevole, in quanto possiedono attività citotossica¹⁰.

Inoltre, poiché la monacolina viene metabolizzata, come la lovastatina, dall'isoenzima 3A4 del citocromo P450 (su cui transita circa il 50% dei farmaci impiegati in terapia umana), la possibilità teorica di interazioni farmacologiche, nonostante il basso dosaggio del principio attivo, non è trascurabile.

Il sistema di monitoraggio della sicurezza di questi prodotti, attivato nel nostro paese circa 15 anni addietro, ha infatti rilevato in questo periodo circa 50 eventi avversi, con caratteristiche generali del tutto analoghe a quelle tipiche delle statine (soprattutto aumento delle transaminasi e dolenzia muscolare con o senza aumento delle CPK) e un caso di rabdomiolisi, risoltosi fortunatamente in modo favorevole per il paziente¹¹. È presumibile (anche se non era riportato nel lavoro originale) che tale quadro di rabdomiolisi sia stato dovuto alla co-somministrazione di riso rosso fermentato e di una delle sostanze (antibiotici macrolidi, antifungini azolici, antidepressivi, succo di pompelmo) che utilizzano la stessa via farmaco-metabolica. È anche interessante sottolineare che il paziente che è andato incontro alla rabdomiolisi era già incorso nello stesso quadro clinico, precedentemente, durante l'impiego di una statina: dimostrando la sostanziale equivalenza, tenuto conto del livello di dosaggio, degli effetti avversi del riso rosso fermentato e delle statine. Questi effetti sono infatti dose-dipendenti: le implicazioni di sicurezza della decisione EFSA, recentemente approvata, di consentire il claim relativo al mantenimento di normali valori della colesterolemia al solo dosaggio di 10 mg, che sposterà probabilmente molte formulazioni in commercio verso tali dosaggi (probabilmente equivalenti, sul piano funzionale, a dosaggi di lovastatina dell'ordine di alcune decine di mg) non sono a tutt'oggi note.

Sul mercato sono anche disponibili combinazioni di riso rosso fermentato con altri principi attivi caratterizzati da azione di controllo della colesterolemia; si vanno diffondendo soprattutto le combinazioni con la berberina, caratterizzata da un'attività di riduzione della colesterolemia attribuibile ad un meccanismo d'azione differente (probabilmente correlato all'inibizione della PCSK9)¹² e che può concettualmente sinergizzare con la monacolina K contenuta nel riso rosso fermentato che, come tutte le statine, aumenta i livelli della PCSK9 stessa.

Il successo commerciale dei prodotti a base di riso rosso fermentato pone alla classe medica alcuni problemi non eludibili. L'indicazione alla riduzione della colesterolemia, nonostante tale intervento si traduca probabilmente comunque, come si ricordava, in un calo degli eventi nel tempo, deve infatti, necessariamente, essere governata dal medico. Il rapporto costo-beneficio di tale intervento, infatti, dipende essenzialmente del rischio cardiovascolare globale del paziente, che può essere stimato in modo preciso solamente dal medico

stesso. Inoltre, la terapia deve essere mantenuta per anni (mentre i pochi dati disponibili suggeriscono che attualmente il prodotto sia spesso assunto per brevi cicli): il contributo del medico ad un uso corretto di questi principi è quindi evidentemente essenziale. Anche perché la monacolina K, per i motivi che si ricordavano, può anche causare interazioni farmacologiche potenzialmente gravi, che devono necessariamente essere conosciute dal professionista che gestisce l'assunzione del prodotto.

È ragionevole concludere che l'uso di questi integratori, che possono contribuire in modo efficace al trattamento pre-farmacologico della colesterolemia dei soggetti a basso rischio ed in prevenzione primaria, debba tornare, in tutte le sue fasi, sotto il diretto controllo del medico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Burke FM*. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17:495
- 2) *Ma J, Li Y, Ye Q, et al*. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *J Agric Food Chem* 2000; 48:5220-22
- 3) *Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA*. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27:2-17
- 4) *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; 110:915-920
- 5) *Corsini A, Bellosa S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F*. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84:413-28
- 6) *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
- 7) *Ye P, Lu ZL, Du BM, Chen Z, Wu YF, Yu XH, Zhao YC; CCSPS 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
- 8) *Chen CH, Yang JC, Uang YS, Lin CJ*. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm* 2013; 444:18-24
- 9) *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
- 10) *Zhang Z, Ali Z, Khan SI, Khan IA*. Cytotoxic monacolins from red yeast rice, a Chinese medicine and food. *Food Chem* 2016; 202:262-8
- 11) *Mazzanti G, Moro PA, Raschi E, Da Cas R, Menniti-Ippolito F*. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83:894-908
- 12) *Dong B, Li H, Singh AB, Cao A, Liu J*. Inhibition of PCSK9 transcription by berberine involves down-regulation of hepatic HNF1 α protein expression through the ubiquitin-proteasome degradation pathway. *J Biol Chem* 2015; 290:4047-58