



DIPARTIMENTO DI SCIENZE PER LA QUALITÀ DELLA VITA

## ***Relazione relativa all'impiego di monacolina nel controllo della colesterolemia***

Secondo recenti previsioni, le patologie cardiovascolari e cerebrovascolari resteranno, almeno fino al 2030, la prima causa di decessi nel mondo. Tra i numerosi fattori di rischio cardiovascolare le dislipidemie rappresentano sicuramente uno dei fattori più comunemente chiamati in causa. Più precisamente la colesterolemia LDL rappresenta uno dei principali fattori di rischio reversibili per le malattie cardiovascolari. La tabella 1 indica quelli che attualmente sono considerati livelli dei principali lipidi circolanti al di sotto dei quali i vari parametri sono considerati ottimali e al di sopra dei quali sono considerati fattori di rischio.

Tipo di lipide	Livello	Valore
<b>Colesterolo</b>	Ottimale	<200 mg/dl
<b>Colesterolo</b>	Alto	>240 mg/dl
<b>Colesterolo LDL</b>	Ottimale	<100 mg/dl
<b>Colesterolo LDL</b>	Alto	>159 mg/dl
<b>Colesterolo HDL</b>	Ottimale	>40 mg/dl
<b>Colesterolo HDL</b>	Basso	<40 mg/dl
<b>Tigliceridi</b>	Ottimale	<150 mg/dl
	Alto	>199 mg/dl

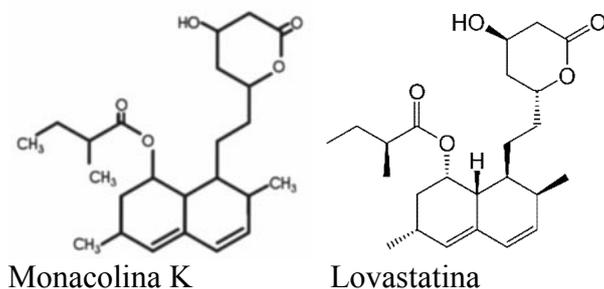
Da queste indicazioni nasce l'interesse per l'identificazione di combinazioni di nutraceutici volti alla riduzione del rischio cardiovascolare capaci di agire sui livelli di colesterolemia e degli altri lipidi circolanti.

### **Nutraceutici che hanno suscitato particolare interesse**

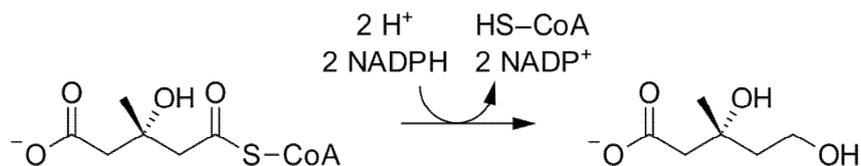
***Monacoline:*** si tratta di un insieme di molecole estratte dal *Monascus purpureus*, un fungo che contamina le colture di riso su cui si sviluppa ed alle quali conferisce un caratteristico colore rossastro, da qui il nome tradizionale con cui questi composti sono spesso denominati: "*Riso rosso fermentato*". Dal punto di vista chimico, le monacoline hanno una struttura particolarmente simile a quella delle statine di origine naturale come la lovastatina.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE PER LA QUALITÀ DELLA VITA



Le monacoline condividono con le statine, oltre alla struttura chimica, anche aspetti farmacocinetici e farmacodinamici come il fatto di essere metabolizzate a livello intestinale dal citocromo P450 (3A4) e il meccanismo d'azione che consiste nella capacità di inibire reversibilmente l'enzima epatico, 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA-reduttasi (HMG-CoA reduttasi), chiave nella sintesi endogena del colesterolo che catalizza la reazione irreversibile che porta alla sintesi di mevalonato a partire da 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA).



Reazione di riduzione del HMG-CoA a mevalonato catalizzata dalla HMG-CoA reduttasi

L'effetto delle monacoline è stato studiato in numerose categorie di pazienti e risulta dose-dipendente con una riduzione del 6% della colesterolemia LDL al raddoppiare della dose. Inoltre come riscontrato per le statine anche le monacoline esercitano alcuni effetti su biomarcatori del rischio infiammatorio come la riduzione dei livelli di proteina C reattiva ed il miglioramento della dilatazione flusso-mediata.

Recentemente l'EFSA ha pubblicato un CLAIM per la monacolina K che recita: "la monacolina K da riso rosso fermentato contribuisce al mantenimento dei normali livelli di colesterolemia", inoltre l'EFSA afferma che il CLAIM si applica soltanto a quei prodotti che apportano 10 mg di monacolina K.

Dal punto di vista clinico gli effetti positivi del trattamento con monacolina sono stati ampiamente dimostrati da numerosi studi clinici che ne hanno valutato l'azione in differenti popolazioni cinese, nord americana, norvegese. Più recentemente uno studio, crossover in doppio cieco contro placebo, ha valutato gli effetti della somministrazione di 10 mg/die di monacolina K, in associazione a 10 mg di coenzima Q10, per 4 settimane su una popolazione italiana di soggetti moderatamente ipercolesterolemici (età compresa tra 18 e 70 anni, colesterolemia LDL compresa tra 130 e 190 mg/dl), dimostrando che il trattamento risulta in una riduzione media del 12,45% del colesterolo totale e del 21,99% del colesterolo LDL.

Per quanto riguarda la sicurezza d'impiego le monacoline sono risultate tollerate anche in soggetti precedentemente intolleranti a statine, tuttavia poiché le monacoline condividono lo stesso meccanismo d'azione delle statine dovrà essere fatta particolare attenzione in soggetti affetti da miopatie e in soggetti che assumono farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450. L'inibizione della HMG-CoA-reduttasi non si traduce esclusivamente in una riduzione della sintesi endogena di colesterolo, ma anche di tutte quelle molecole che derivano dal mevalonato come il



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE PER LA QUALITÀ DELLA VITA

coenzima Q<sub>10</sub>. Studi condotti sulle statine hanno dimostrato che esse hanno l'effetto di inibire significativamente anche la sintesi di coenzima Q<sub>10</sub> che, come è noto, è una molecola coinvolta nel trasferimento di elettroni all'interno della catena di trasporto mitocondriale oltre che essere un importante coenzima ad azione antiossidante.

### Bibliografia

- Bogsrud, M.P., Ose, L., Langslet, G., Ottestad, I., Strom, E.C., Hagve, T.A., Retterstol, K. 2010. HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol - a randomized placebo controlled study. *Scand Cardiovasc J* 44 (4), 197-200.
- Cicero, A.F., Derosa, G., Borghi, C. 2010. Red yeast rice and statin-intolerant patients. *Am J Cardiol* 105 (10), 1504.
- Cicero, A.F., Derosa, G., Parini, A., Maffioli, P., D'Addato, S., Reggi, A., Giovannini, M., Borghi, C. 2013. Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutr Res* 33 (8), 622-628.
- Ghirlanda, G., Oradei, A., Manto, A., Lippa, S., Uccioli, L., Caputo, S., Greco, A.V., Littarru, G.P. 1993. Evidence of plasma CoQ<sub>10</sub>-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 33 (3), 226-229.
- Gould, A.L., Davies, G.M., Alemao, E., Yin, D.D., Cook, J.R. 2007. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther* 29 (5), 778-794.
- Guardamagna, O., Abello, F., Baracco, V., Stasiowska, B., Martino, F. 2011. The treatment of hypercholesterolemic children: efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21 (6), 424-429.
- Guarneri, M., Mercado, N., Suhar, C. 2009. Integrative approaches for cardiovascular disease. *Nutr Clin Pract* 24 (6), 701-708.
- Heber, D., Yip, I., Ashley, J.M., Elashoff, D.A., Elashoff, R.M., Go, V.L. 1999. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 69 (2), 231-236.
- Journoud, M., Jones, P.J. 2004. Red yeast rice: a new hypolipidemic drug. *Life Sci* 74 (22), 2675-2683.
- Langsjoen, P.H., Langsjoen, A.M. 2003. The clinical use of HMG CoA-reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q<sub>10</sub>. A review of animal and human publications. *Biofactors* 18 (1-4), 101-111.
- Lin, C.C., Li, T.C., Lai, M.M. 2005. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *Eur J Endocrinol* 153 (5), 679-686.
- Vercelli, L., Mongini, T., Olivero, N., Rodolico, C., Musumeci, O., Palmucci, L. 2006. Chinese red rice depletes muscle coenzyme Q<sub>10</sub> and maintains muscle damage after discontinuation of statin treatment. *J Am Geriatr Soc* 54 (4), 718-720.

### CLAIM\_EFSA:

<http://ec.europa.eu/nuhclaims/?event=search&CFID=1896403&CFTOKEN=e95fce421f295c22-70170927-B8AA-7770-3EBA8D23D9140648&jsessionid=9212d930d3c64996cf6963e336bb65724760TR>