

Sicurezza e aspetti nutraceutici del riso rosso fermentato

Oggi si trovano sul mercato molti integratori alimentari a base di riso rosso fermentato ed il loro impiego è quasi tutto concentrato nel ripristino delle ipercolesterolemie lievi.

Marco Olivieri

Esperto di sicurezza alimentare e nutrizione umana, Roma

Introduzione

Il riso rosso fermentato è un alimento introdotto in Cina dalla dinastia Tang (800 a.c.) e successivamente riconosciuto dalla farmacopea cinese sotto la dinastia Ming (1368 - 1644) come alimento in grado di portare beneficio alla salute dell'uomo. Oggi, in seguito a diversi studi scientifici, si trovano sul mercato molti integratori alimentari a base di riso rosso fermentato ed il loro impiego è quasi tutto concentrato nel ripristino delle ipercolesterolemie lievi. Il meccanismo di azione ipolipemizzante degli estratti di questo alimento crea però alcuni dubbi sulla relativa sicurezza paragonabile a quella dei farmaci tradizionalmente impiegati per il controllo del colesterolo ed in grado di bloccare la sintesi endogena a livello enzimatico. Più recentemente l'interesse per questo alimento è però rivolto anche verso altri possibili impieghi in campo medico grazie alle varie proprietà farmacologiche di alcune sostanze bioattive presenti negli estratti di riso rosso. Le ultime ricerche sono infatti dedicate all'attività antitumorale delle monacoline ed alle possibili applicazioni nel rallentamento di patologie degenerative come l'osteoporosi ed il morbo di Alzheimer.

Ipolipemizzanti naturali

Nel trattamento dell'ipercolesterolemia è molto importante seguire una dieta che diminuisca il più possibile l'apporto alimentare di colesterolo. Le regole nutrizionali da seguire in via generale prevedono: la sostituzione dei grassi di origine animale (burro, strutto, panna) con oli di origine vegetale (olio di oliva); l'utilizzazione di carni magre (vitello, tacchino, pollo, coniglio) e pesce, in alternativa a carni grasse (frattaglie, maiale, anatra); la riduzione del consumo di formaggi grassi e dolci; un abbondante impiego di frutta, verdura e legumi; non eccedere con le bevande alcoliche.

È inoltre opportuno dimagrire se si è in sovrappeso, svolgere regolare attività fisica, abolire il fumo, tenere costantemente sotto controllo la pressione arteriosa e ridurre i fattori di stress. Se, nonostante questi accorgimenti, i valori di colesterolo rimangono elevati, può essere utile assumere integratori alimentari che aiutano a ridurre i livelli ematici di colesterolo, contribuendo al benessere generale dell'organismo. Nei casi più severi e a rischio cardiovascolare sono invece necessari trattamenti farmacologici sotto controllo medico.

Tra gli integratori alimentari nutraceutici per il controllo del colesterolo spiccano quelli "sinergici" a base di riso rosso fermentato (Fig. 1) e fitosteroli, impiegati rispettivamente per il blocco della sintesi endogena del colesterolo e per la riduzione del suo assorbimento alimentare a livello intestinale.

I fitosteroli (beta-sitosterolo, campesterolo, stigmasterolo ecc.) sono sostanze naturali di origine vegetale e con struttura chimica molto simile al colesterolo.

Spesso i fitosteroli sono addizionati in alcuni alimenti e la loro efficacia clinica è ritenuta valida se assunti in quantità di circa 1 - 2 g/die. Nel settembre 2000, la US Food and Drug Administration, autorità di riferimento responsabile della valutazione di sicurezza ed efficacia di alimenti, nutraceutici e farmaci negli Stati Uniti, ha ufficialmente approvato l'uso di fitosteroli per ridurre il



Figura 1 – Estratto di riso rosso fermentato

rischio dell'infarto, indicando la dose giornaliera efficace in 1,3 g. Un aumento del dosaggio di fitosteroli fino a 2,4 - 3 g/die non mostrerebbe ulteriori diminuzioni dei livelli di colesterolo totale ed LDL rispetto alla dose ideale consigliata [1]. E' stata inoltre dimostrata un'associazione tra la riduzione dell'assorbimento di vitamina E, carotenoidi e licopene con l'uso di dosi eccessive o uso prolungato di nutraceutici contenenti fitosteroli [2]. In realtà il problema della riduzione dell'assorbimento di vitamine liposolubili sarebbe da estendere anche ad altri prodotti come il chitosano e le fibre (Psyllium, glucomannano, gomma di Guar ecc.) che, con meccanismo diverso da quello dei fitosteroli, riducono anch'essi l'assorbimento intestinale dei grassi, per cui sarebbe consigliabile che l'impiego sistematico di tali prodotti avvenga solo sotto il controllo di un attento nutrizionista o del proprio medico.

Produzione del riso rosso fermentato

La fermentazione del riso (*Oryza sativa*) si ottiene in presenza del fungo *Monascus purpureus* (Fig. 2), tradizionalmente impiegato in Cina da millenni per la produzione del vino di riso.

Il fungo, in grado di fermentare cellulosa, maltosio, glucosio e fruttosio, viene aggiunto ad una cottura non glutinosa di riso con un'erba del genere *Polygonum*, secondo una tipica ricetta per la produzione del vino rosso di riso, il quale è comunemente utilizzato nella cucina orientale come sostitutivo dell'aceto, dell'olio di sesamo e dello zenzero. Il riso fermentato, invece, assume una colorazione rossa in seguito alla produzione di vari pigmenti da parte del fungo tra i quali la monascorubramina e la rubropunctamina (Fig. 3).

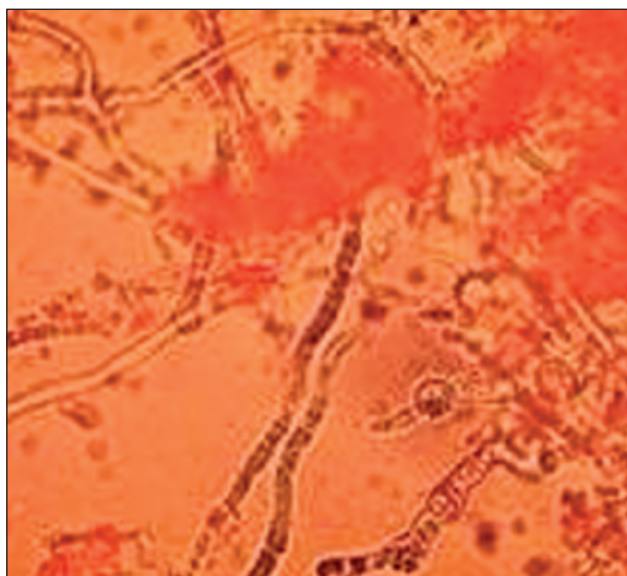


Figura 2 - Ife e pigmenti di *Monascus* al microscopio ottico

Ai fini della medicina tradizionale cinese il processo di produzione del riso rosso fermentato è stato perfezionato con l'impiego di ceppi selezionati di muffe (come il *Monascus purpureus*, Went), in grado di produrre elevate concentrazioni della statina naturale **monacolina k** in assenza della micotossina nefrotossica citrinina [3]. Durante la fermentazione del riso mediata dal *Monascus purpureus* si formano anche altre sostanze importanti a seconda del medium utilizzato. Diverse tecniche produttive possono portare alla formazione di varie sostanze tra cui l'acido gamma-aminobutirrico (GABA), flavonoidi, fitosteroli, saponine ecc.

La Monacolina K

Nel 1979 il professor Akira Endo dell'Università di Tokio scoprì un metabolita prodotto dal fungo *Monascus ruber* con spiccate proprietà inibitorie nei confronti dell'enzima HMG-CoA reduttasi (3-idrossi-3-metilglutaril Coenzima A reduttasi), responsabile della trasformazione dell'idrossimetilglutaril-coenzima-A in acido mevalonico tra le prime tappe biosintetiche del colesterolo endogeno [4]. Il metabolita in questione, appartenente ad un gruppo di molecole chimicamente affini (monacoline), era la monacolina K. Successivamente lo stesso Endo (1980) stabilì l'identità tra monacolina K e lovastatina (Fig. 4), il precursore di un'intera

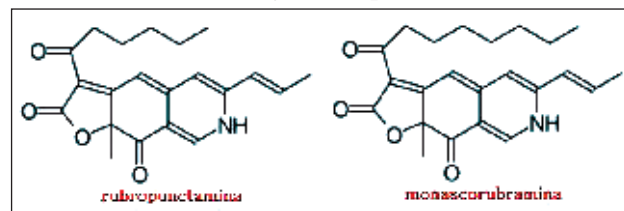


Figura 3 - Struttra chimica dei principali pigmenti rossi prodotti dal *Monascus purpureus*

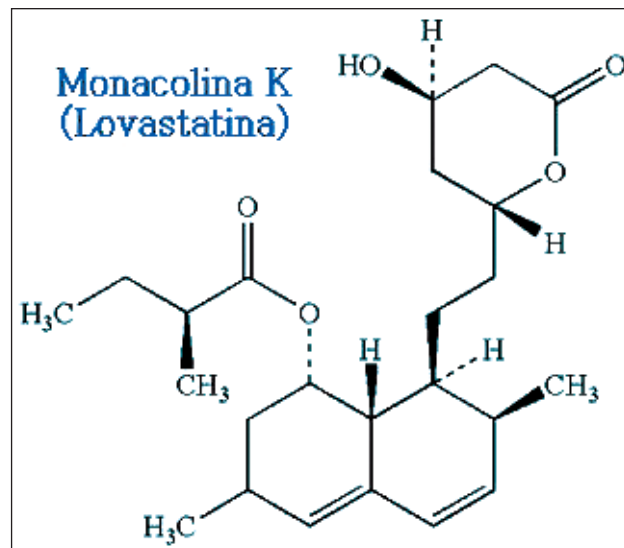


Figura 4 - Formula di struttura della monacolina k

classe di farmaci, le statine, ancora oggi considerate come trattamento d'elezione delle dislipidemie e una delle categorie più importanti di farmaci disponibili per il controllo del colesterolo (Fig. 5).

Relativamente al riso rosso fermentato, uno studio condotto in Cina su 324 soggetti dislipidemici ha evidenziato, dopo otto settimane, una diminuzione del 23% del colesterolo totale, del 31% delle LDL e del 34% dei trigliceridi, mentre i livelli di HDL sono aumentati del 20% [5]. Fin dall'inizio della commercializzazione l'unica controindicazione che accompagnava l'utilizzo di integratori a base di riso rosso (*Monascus*) era l'associazione con l'impiego di statine sintetiche. Il motivo, ben intuibile, è l'analogo meccanismo d'azione che potrebbe generare un notevole aumento degli effetti collaterali tipici delle statine farmacologiche. Problematiche riguardanti la sicurezza del trattamento con statine furono infatti sollevate in seguito al ritiro dal mercato mondiale della cerivastatina nel 2001 a causa di un tasso di rabdomiolisi fatale molto più frequente che con altre statine. Altri rari casi di epatotossicità e miopatie sono infatti stati registrati con innalzamento delle transaminasi e della CPK in basse percentuali di pazienti intolleranti alle statine farmacologiche [6]. Di conseguenza, alcuni ricercatori tendono tutt'oggi ad esaltare la possibilità di effetti collaterali derivanti dall'utilizzo prolun-

gato del riso rosso fermentato paragonandoli a quelli prodotti dalle moderne statine di sintesi (mialgie, miopati, danni epatici, renali ecc). E' naturale quindi che sia sorto il problema relativo alla sicurezza d'impiego di integratori alimentari contenenti monacolina k (lovastatina) anche se a dosaggi più bassi delle statine farmacologiche. Quest'ultime sono attualmente commercializzate in Italia a dosaggi che variano da un minimo di 5 mg ad un massimo di circa 80 mg per dose. Per quanto riguarda invece gli integratori alimentari contenenti monacolina k il dosaggio massimo consentito è di 3 mg per dose giornaliera [nota del Ministero della Salute 600.12/AG21/2839 del 01/10/2003 e successiva circolare 600.12/AG21/3178 del 12/11/2003]. Secondo il Ministero della Salute "Il limite predetto, infatti, è stato individuato come il più idoneo ad assicurare adeguate garanzie di sicurezza d'uso e a mantenere entro limiti fisiologici gli effetti del prodotto, considerato il complesso dei costituenti dell'estratto di riso rosso fermentato". Occorre notare che l'etichettatura degli integratori alimentari contenenti riso rosso fermentato ammette il riferimento ad effetti favorevoli al controllo del colesterolo plasmatico ad integrazione di una dieta globalmente adeguata a tal fine, senza alcun richiamo a chiare situazioni patologiche, come le ipercolesterolemie, richiedenti trattamenti terapeutici su prescrizione medica.

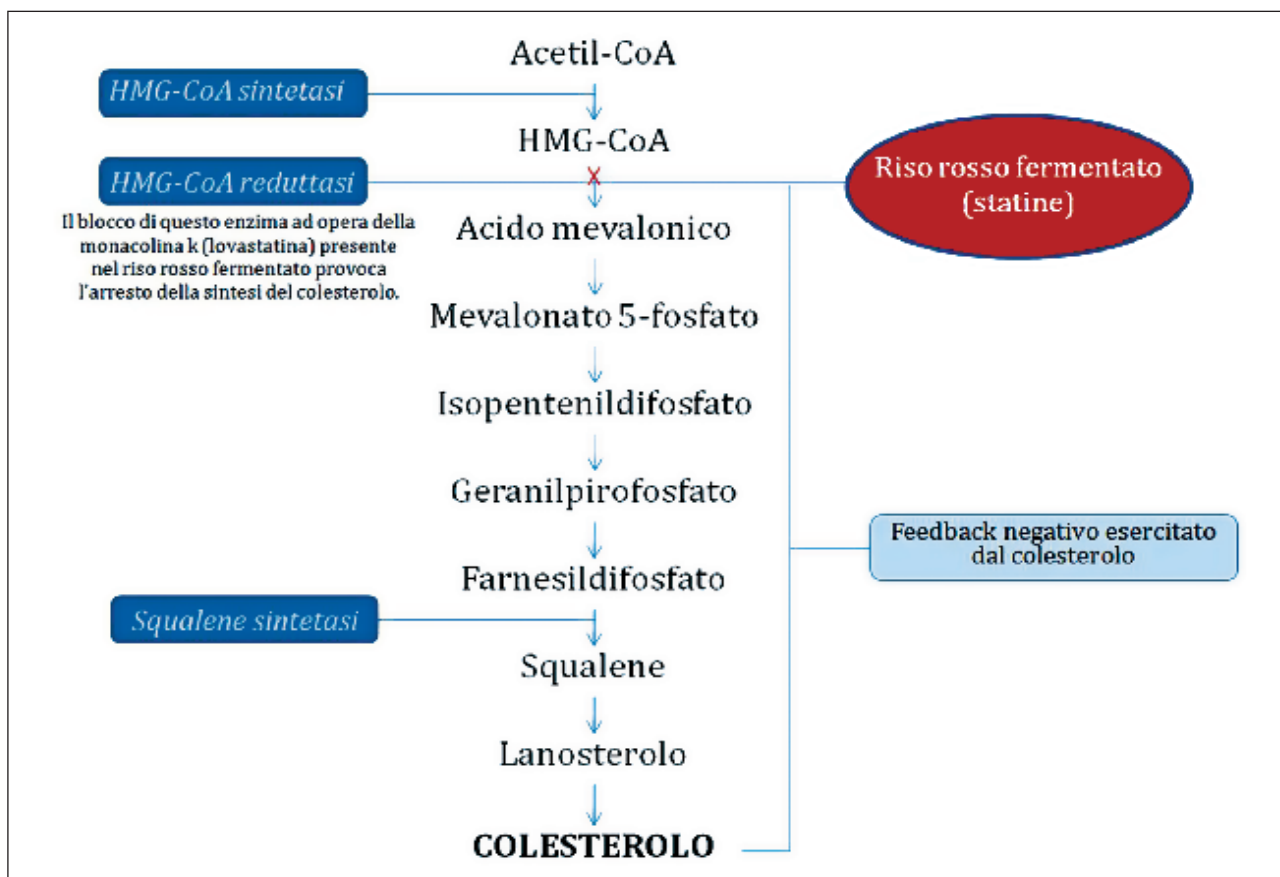


Figura 5 - Schema semplificato della sintesi epatica del colesterolo

Inoltre deve essere riportato sulle confezioni l'avviso di non usare tale prodotto alimentare in gravidanza, durante l'allattamento e in caso di terapia in corso con farmaci ipolipidemizzanti.

Relativamente alle statine, nel mese di novembre 2009, il Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), organismo europeo di farmacovigilanza (www.emea.europa.eu) ha condotto una revisione dei farmaci inibitori della HMG-CoA reductasi riportando, come risultato di segnalazioni spontanee e informazioni suggerite dalla letteratura medica, potenziali associazioni delle statine con disturbi del sonno e della memoria, disfunzioni sessuali, depressione e malattia polmonare interstiziale [7]. Il PhVWP ha concluso il suo esame con la raccomandazione di aggiornare e armonizzare le informazioni riguardanti le statine in tutta l'UE per includere disturbi del sonno, perdita della memoria, disfunzioni sessuali, depressione e malattia polmonare interstiziale, come possibili reazioni avverse dei farmaci contenenti statine.

Dall'altra parte, a favore della sicurezza degli integratori a base di riso rosso fermentato, è invece possibile sintetizzare un interessante studio clinico randomizzato in doppio cieco che ha testato la tollerabilità del riso rosso fermentato a dosaggi doppi di quelli consentiti in Italia (1800 mg/die, titolato in 6 mg di monacolina k) sul medio termine di 24 settimane in 62 pazienti ipercolesterolemici precedentemente intolleranti ai trattamenti con statine. Diversi studi avevano già dimostrato la tollerabilità della monacolina k in pazienti ad alto rischio di tossicità (anziani e soggetti con insufficienza renale). Questo studio americano ha dimostrato che l'impiego di monacoline estratte da *Monascus purpureus* è associato ad un'incidenza di mialgie ed innalzamento di CPK sovrapponibile a quello del placebo in una piccola casistica di pazienti selezionati. L'abbassamento dei livelli di colesterolo LDL è però risultato significativo rispetto al gruppo trattato con placebo [8].

Possibili impieghi futuri

Molti degli studi più recenti sulle proprietà farmacologiche di estratti di riso rosso sono dedicati al campo oncologico. Sembrerebbe, infatti, che i metaboliti prodotti durante la fermentazione del riso abbiano un effetto inibitorio sul Vascular Endothelial Growth Factor alla base del rallentamento della progressione tumorale e dello sviluppo di metastasi nel carcinoma polmonare di Lewis nel topo [9]. Altri studi precedenti in vitro avevano dimostrato un effetto inibitorio dell'estratto di riso rosso fermentato sulla proliferazione di cellule HCT-116 ed HT-29 nel cancro del colon e di cellule LNCaP del cancro prostatico; anche l'incremento dell'apoptosi

sarebbe dovuto all'azione delle monacoline su tali cellule. Questi risultati, oltre a prospettare nuovi possibili scenari terapeutici, dimostrerebbero anche una maggior efficacia del sinergismo dei vari pigmenti presenti nell'estratto di riso rosso rispetto alla sola monacolina o lovastatina [10], [11]. Nell'estratto di riso rosso sarebbero infatti presenti altre sostanze biologicamente attive tra cui β -sitosterolo, campesterolo, stigmasterolo, saponine, isoflavoni ed acidi grassi monoinsaturi.

Parallelamente alle ricerche condotte in ambito oncologico, altri studi clinici avevano dimostrato la riduzione del rischio di fratture in pazienti osteoporotici sottoposti a trattamento ipolipemizzante con statine. Si è giunti quindi a considerare un'altra possibile applicazione del riso rosso fermentato nel trattamento delle malattie degenerative dell'osso. I primi studi effettuati su tessuto osseo di ratti e conigli hanno confermato l'effetto anabolico del riso rosso [12] attraverso la regolazione del gene BMP-2 che porterebbe all'espressione della proteina osteogenica Bone Morphogenetic Protein 2 [13]. Poiché gli attuali trattamenti dell'osteoporosi sono più limitati alla prevenzione o al rallentamento della perdita ossea piuttosto che volti a favorire la formazione ossea, sarebbero auspicabili maggiori studi in vivo, sebbene alcuni ricercatori ritengano che l'attività osteogenica possa essere attribuita unicamente alle statine e non necessariamente all'insieme di molecole presenti nel riso rosso. Inoltre, per lo spiccato metabolismo epatico delle statine risulterebbe difficoltosa un'azione di queste direttamente a livello osseo in situazioni in vivo. Sempre nell'ambito delle malattie degenerative, ma in campo neurologico, è anche utile ricordare come sia stata riconosciuta ai componenti antinfiammatori e antiossidanti del riso rosso fermentato un'azione repressiva nei confronti del peptide neurotossico beta-amiloide. L'azione sinergica delle sostanze presenti nel riso rosso fermentato con il *Monascus purpureus* NTU 568, rispetto alla sola monacolina k (lovastatina), proteggerebbe le cellule PC12 in vitro dall'effetto tossico del peptide beta-amiloide [14]. Le linee cellulari PC12 sono utilizzate come modello sperimentale per lo studio dei meccanismi fisiopatologici e molecolari alla base dei processi degenerativi delle cellule catecolaminergiche e sono ritenute un valido sistema di previsione degli effetti indotti da un dato trattamento in vivo. Anche i risultati sperimentali in vivo sui ratti avrebbero dimostrato un'azione sinergica delle sostanze presenti nell'estratto di riso rosso fermentato nei confronti del peptide beta-amiloide 40 attraverso una diminuzione della sua attività tossica e pro-infiammatoria [15]. Il riso rosso fermentato potrebbe rappresentare per questo motivo un alimento funzionale per la prevenzione del morbo di Alzheimer.

Bibliografia

- 1) MA Hallikainen, ES Sarkkinen, MI Uusitupa “*Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner*”. *J Nutr* 2000; 130(4):767-76.
- 2) R. Korpela, J. Tuomilehto, P. Högström, L. Seppo, V. Piironen, P. Salo-Väänänen, J. Toivo, C. Lamberg-Allardt, M. Kärkkäinen, T. Outila, J. Sundvall, S. Vilkkilä, MJ Tikkanen. “*Safety aspects and cholesterol-lowering efficacy of low fat dairy products containing plant sterols*”. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006; 60(5):633-42.
- 3) X. Ganrong, C. Yue, C. Yun, L. Xiaorong, L. Xing “*Production of Monacolin K in Solid-state fermentation of Monascus sp. 9901 that does not produce citrinin*”. Key laboratory of Industrial Biotechnology of Ministry of Education, School of Biotechnology in Southern Yangtze University? Wuxi, Jiangsu, China.
- 4) A. Endo “*Monacolin k, a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A reductase*”, (1980) *The Journal of Antibiotics*, Vol. 33, No. 3 pp.334-336.
- 5) J. Wang, Z Lu, J Chi et al “*Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a Monascus purpureus (red yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine*”. (1997) *Curr Ther Res* 58:964-978.
- 6) R.Pasternak et al. “*ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins*” (2002) *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 40, Issue 3:567-572.
- 7) EMEA Monthly Report. London, 26 November 2009, EMEA/720256/2009 Issue Number: 0911.
- 8) Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. “*Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial*” (2009) *Ann. Intern. Med.*; 150(12):830-9, W147-9.
- 9) Ho BY, Pan TM. “*The Monascus metabolite monacolin K reduces tumor progression and metastasis of Lewis lung carcinoma cells*”. *J Agric Food Chem*. 2009 Sep 23;57(18):8258-65.
- 10) M. Hong, N. Seeram, Y. Zhang, D. Heber “*Anticancer effects of Chinese red yeast rice versus monacolin K alone on colon cancer cells*” *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2008 Volume 19, Issue 7:448-458.
- 11) M. Hong, N. Seeram, Y. Zhang, D. Heber “*Chinese red yeast rice versus lovastatin effects on prostate cancer cells with and without androgen receptor overexpression*” *Journal of Medicinal Food* 11 (4) 2008, 657–666.
- 12) G. Gutierrez, B. Mundy, G. Rossini, I. Garrett, S. Chen, G. Mundy “*Red yeast rice stimulates bone formation in rats*” *Nutrition Research* 2006, Vol. 26, Issue 3:124-129.
- 13) R. Wang, B. Rabie “*Chinese red yeast rice (Monascus purpureus-fermented rice) promotes bone formation*” *Chinese Medicine* 2008, 3:4.
- 14) CL Lee, JJ Wang, TM Pan “*Red mold rice extract represses amyloid beta peptide-induced neurotoxicity via potent synergism of anti-inflammatory and antioxidative effect*” *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2008 Jul; 79(5):829-41.
- 15) CL Lee, TF Kuo, CL Wu, JJ Wang, TM Pan “*Red mold rice promotes neuroprotective sAPPalpha secretion instead of Alzheimer’s risk factors and amyloid beta expression in hyperlipidemic Abeta40-infused rats*”. *J Agric. Food Chem*. 2010.