

Monakolina K w suplementach diety – jak zmienił się status tego składnika?

Monacolin K in dietary supplements – how has the status of this ingredient changed?



dr Paweł Siudem

Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Zakład Zielařstwa, Państwowa Akademia Nauk Stosowanych w Krońnie
ORCID: 0000-0002-8674-3774

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202409.02 © P

Abstract

Monacolin K is one of the ingredients in fermented red rice. Due to its identical structure to lovastatin, it also exhibits the same action - a beneficial effect on cholesterol management. However, as an ingredient contained in food, it is commonly used in dietary supplements to help control cholesterol levels. This action was endorsed by the European Food Safety Agency (EFSA) in an opinion issued in 2011. At the same time, the EFSA panel indicated that a beneficial effect could be achieved with 10 mg of monacolin K per day. Based on many scientific studies indicating the wide fluctuation of monacolin K level in supplements, the possibility of combining such supplements with statin drugs and thus increasing the risk of adverse effects, EFSA revised its position, indicating that the daily portion of monacolin K provided from dietary supplements must not exceed 3 mg. Current European legislation is aligned with these recommendations. The article summarises the main conclusions of EFSA's opinion and the reason for the revised position.

Keywords: monacolin K, red rice, EFSA, statins.

Streszczenie

Monakolina K występuje jako jeden ze składników obecnych w czerwonym fermentowanym ryżu. Ze względu na identyczną budowę jak lowastatyna wykazuje również takie samo działanie – korzystny wpływ na gospodarkę cholesterolową. Jako składnik zawarty w żywności jest wykorzystywana jednak powszechnie w suplementach diety wspomagających kontrolę poziomu cholesterolu. Działanie to zostało zatwierdzone przez Europejską Agencję ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) w opinii wydanej w 2011 r. Panel EFSA wskazał jednocześnie, że korzystne działanie może być osiągnięte przy stosowaniu 10 mg monakoliny K dziennie. Na podstawie licznych badań naukowych wskazujących na duże wahania zawartości suplementów diety z monakoliną K, możliwość łączenia takich suplementów z lekami z grupy statyn, a tym samym wzrost ryzyka działań niepożądanych, EFSA zweryfikowała swoje stanowisko, wskazując, że dzienna porcja monakoliny K dostarczona z suplementów diety powinna być niższa niż 3 mg. Obecne ustawodawstwo europejskie dostosowane jest do tych zaleceń. Artykuł podsumowuje najważniejsze wnioski wynikające z opinii EFSA i przyczynę zmiany stanowiska.

Słowa kluczowe: monakolina K, czerwony ryż, EFSA, statyny.

Wprowadzenie

Grzyby z rodzaju *Monascus* produkują kompleks związków zwanych monakolinami, wśród których dominująca jest monakolina K [1]. W tradycji wschodniej grzyby te (*M. purpureus*) wykorzystuje się do fermentacji w produkcji czerwonego ryżu. W czerwonym ryżu obecna jest również monakolina K. Występuje w dwóch formach: laktonu i hydroksykwasu, które istnieją w równowadze, a ich stosunek zależy głównie od pH. Przy niskim pH dominującą formą jest lakton monakoliny K, podczas gdy w warunkach neutralnych i zasadowych dominuje hydroksykwask monakoliny K. W dostępnych badaniach w większości analizowanych próbek czerwonego ryżu lakton monakoliny K jest w mniejszej ilości od hydroksykwasu monakoliny [2]. Ponadto w próbkach czerwonego ryżu zidentyfikowano różne monakoliny. Częsteczki te obejmują monakolinę J (lakton diolu lowastatyny), monakolinę L (prekursor monakoliny J), dehydromonakolinę K (dehydrolowastatynę) oraz kompaktynę (mewastatynę).

Monakoliny, wykazując analogiczną strukturę do statyn, wywierają również takie samo działanie farmakologiczne.

Terapia statynami ma na celu obniżenie poziomu krążącego cholesterolu u osób cierpiących na dyslipidemię, u których występuje ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Celem działania statyn jest enzym reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), który przekształca HMG-CoA w mewalonian, prekursor cholesterolu. Statyny zmniejszają stężenie cholesterolu w komórkach poprzez dwa różne mechanizmy: hamowanie enzymu reduktazy HMG-CoA z powiązaniem zmniejszeniem biosyntezy cholesterolu oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu w wątrobie. W konsekwencji dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów LDL w błonach komórkowych wątroby, co powoduje bardziej wydajny klirens cholesterolu LDL z krwi [3]. Zgodnie z ChPL-ami produktów leczniczych zawierających lowastatynę jako substancję czynną jej zalecana

dawka terapeutyczna w leczeniu hipercholesterolemii wynosi od 10 do 80 mg/dobę, przy czym dawka 10 mg/dobę jest głównie uważana za dawkę początkową.

W niektórych warunkach szczepy *Monascus* wytwarzają również wtórny toksyczny metabolit, zwany cytryniną [4]. Tolerowane dzienne pobranie (TDI) w wysokości 0,2 µg/kg masy ciała dziennie zostało ustalone przez panel ds. zanieczyszczeń w łańcuchu żywnościowym (CONTAM) dla cytryniny. Maksymalny dozwolony poziom cytryniny w suplementach diety zgodnie z rozporządzeniem Komisji (UE) nr 212/2014 wynosi 2 mg/kg. Ponadto czerwony ryż zawiera również inne składniki: skrobię, białka, minerały (fosfor, sód, wapń, żelazo, magnez, glin, mangan, miedź) [5]. Czerwony ryż zawiera także sterole, takie jak beta-sitosterol, kampesterol, stigmasterol.

Opinia EFSA 2011

W 2011 r. EFSA [6] wydała opinię naukową dotyczącą uzasadnienia oświadczeń zdrowotnych związanych z monakoliną K z czerwonego ryżu i utrzymania prawidłowego stężenia cholesterolu LDL we krwi. Na podstawie przedstawionych danych panel stwierdził, że: fermentowany czerwony ryż nie jest wystarczająco scharakteryzowany w odniesieniu do deklarowanego działania, podczas gdy składnik żywności monakolina K z czerwonego ryżu drożdżowego jest wystarczająco scharakteryzowana. Deklarowany wpływ dotyczył cholesterolu i gospodarki cholesterolewej/zdrowia serca. Grupę docelową stanowią osoby dorosłe z populacji ogólnej. Utrzymanie prawidłowego stężenia cholesterolu LDL we krwi jest korzystnym efektem fizjologicznym, potwierdzonym przez EFSA. Ustalono związek przyczynowo-skutkowy między spożywaniem monakoliny K z czerwonego ryżu drożdżowego a utrzymaniem prawidłowego stężenia cholesterolu LDL we krwi. Panel wskazał również treść sformułowania odzwierciedlającego dowody naukowe:

„Monakolina K z czerwonego ryżu drożdżowego przyczynia się do utrzymania prawidłowego stężenia cholesterolu we krwi”.

Jednocześnie panel wskazał, że aby uzyskać deklarowany efekt, należy codziennie spożywać 10 mg monakoliny K z fermentowanego czerwonego ryżu drożdżowego.

Dawki monakoliny K w suplementach diety

Na przestrzeni lat ukazywały się liczne badania wskazujące na wysoką zmienność zawartości monakoliny K w suplementach diety dostępnych na rynku. Według danych zgłoszonych przez kilku autorów ilości monakolin w suplementach diety zawierających fermentowany czerwony ryż (RYR – ang. *Red Yeast Rice*) mogą się znacznie różnić. W jednym z badań oznaczono ilościowo monakolinę K i cytryninę w 12 suplementach diety z czerwonego fermentowanego ryżu, dostępnych na rynku amerykańskim [7]. Zauważono zmienność zarówno w stężeniach monakoliny, jak i cytryniny. Jednak w przypadku tej ostatniej nie odnotowano przekroczenia ustalonego limitu w UE (2 mg/kg). Zaś w odniesieniu do monakoliny K jej zawartość w kapsułce wahała się w zakresie 0,97–10,09 mg/kapsułkę.

W innym badaniu [8] zawartość monakoliny K była w zakresie 0,15–3,37 mg/kapsułkę i cytryniny w zakresie nieprzekraczającym wymagań jakościowych.

Cohen i wsp. [9] przeanalizowali poziom monakoliny K w 28 markach suplementów diety za pomocą ultrawysokosprawnej chromatografii cieczowej. Dwie próbki nie zawierały monakoliny K, a w pozostałych suplementach stężenia monakoliny K wahały się od 0,05 do 2,74 mg na 600 mg. Zgodnie z porcją podaną na etykiecie ilość monakoliny K spożywanej dziennie wahała się od 0,09 do 10,94 mg.

Opinia EFSA 2018

W opinii wydanej przez EFSA w 2018 r. [10] panel zauważył, że istnieje duża zmienność i roz-

bieżność zarówno w zawartości monakoliny K, jak i stosunku między laktonem monakoliny K a jej formą hydroksykwasową w licznych badanych suplementach diety. Niektóre próbki wykazywały wyraźną przewagę laktonu monakoliny K, co nie wydaje się typowe dla naturalnych produktów z czerwonego ryżu.

W przepisach UE nie ma specyfikacji dla czerwonego ryżu stosowanego jako żywność, w tym suplementy diety. Panel zauważył, że w Farmakopei Europejskiej istnieją specyfikacje dla lowastatyny stosowanej jako produkt leczniczy.

Panel EFSA przywołał też badanie, w którym autorzy porównali farmakokinetykę preparatu czerwonego ryżu z lowastatyną [11]. W przytoczonym badaniu w skład ekstraktu z czerwonego ryżu wchodziła przede wszystkim skrobia, stanowiąca ponad 73% masy, a zawartość białka wynosiła 6%. Całkowita zawartość monakoliny odpowiadała 0,4% preparatu. Jedenastu zdrowych ochotników zostało losowo przydzielonych do badania krzyżowego, w którym przyjmowali 20 mg lowastatyny lub 2400 mg ekstraktu z czerwonego ryżu (co odpowiada 4,6 mg monakoliny K). Lowastatynę (lakton i kwas) oznaczano w osoczu ochotników metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (HPLC-MS/MS). Po podaniu lowastatyny C_{max} wynosiło 23,67 i 40,94 ng/ml odpowiednio dla laktonu i kwasu. Po podaniu ekstraktu z czerwonego ryżu wartości wynosiły odpowiednio 1,25 i 4,31 ng/ml. Porównania powierzchni pod krzywymi (AUC) wykazały, że AUC laktonu było 26-krotnie wyższe po podaniu lowastatyny, podczas gdy AUC kwasu było 9,7-krotnie wyższe po podaniu lowastatyny w porównaniu z przyjmowaniem preparatu z fermentowanego ryżu. Według autorów badanie to wykazało, że stężenie lowastatyny w osoczu jest znacznie wyższe po jej spożyciu niż ekstraktu z ryżu. Mieszanina monakolin i innych substancji obecnych w czerwonym ryżu może mieć pewien hamujący wpływ na biosyntezę cholesterolu.

Ogólnie rzecz biorąc, wyniki te sugerują, że wpływ ekstraktu z czerwonego ryżu na stężenie cholesterolu może być spowodowany addytywnym i/lub synergistycznym działaniem monakoliny K z innymi monakolinami i substancjami obecnymi w czerwonym ryżu.

Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej wyniki badań, Panel EFSA stwierdził, że monakolina K w postaci laktonu jest identyczna z lowastatyną, aktywnym składnikiem występującym w produktach leczniczych. Panel stwierdził ponadto, że przyjmowanie monakoliny K z czerwonego fermentowanego ryżu za pośrednictwem suplementów diety może prowadzić do narażenia na monakolinę K nawet w zakresie dawek terapeutycznych lowastatyny.

Panel uznał, że dostępne informacje na temat działań niepożądanych zgłaszanych u ludzi są wystarczające, aby stwierdzić, że monakoliny z czerwonego ryżu stosowane jako składnik suplementów diety stanowią istotne zagrożenie dla bezpieczeństwa na poziomie stosowania 10 mg/dzień. Panel stwierdził, że narażenie na monakolinę K z czerwonego ryżu w takiej dawce może prowadzić do poważnych niepożądanych skutków dla układu mięśniowo-szkieletowego, w tym rabdomiolizy i uszkodzenia wątroby. Panel uznał ponadto, że zgłaszano pojedyncze przypadki poważnych działań niepożądanych monakoliny z RYR przy poziomie spożycia wynoszącym zaledwie 3 mg/dzień.

Rozporządzenie Komisji Europejskiej 2022/860 z 1 czerwca 2022 r.

Na podstawie opinii wydanej przez EFSA ustawodawstwo UE dostosowało wymagania stawiane suplementom diety zawierającym w swoim składzie monakolinę K z fermentowanego czerwonego ryżu. Warunkiem stosowania monakoliny K jako składnika suplementu diety jest to, że pojedyncza porcja produktu przeznaczona do dziennego spożycia musi zawierać mniej niż 3 mg monakolin z fermentowanego czerwonego ryżu.

Jednocześnie ustawodawca wprowadził wymagania dodatkowe, dotyczące oznakowania produktów z monakoliną K:

- Na etykiecie podaje się liczbę pojedynczych porcji produktu przeznaczonych do maksymalnego dziennego spożycia oraz ostrzeżenie, aby nie spożywać dziennej ilości równej lub wyższej niż 3 mg monakolin z fermentowanego czerwonego ryżu.
- Na etykiecie podaje się zawartość monakolin w przeliczeniu na porcję produktu.
- Etykieta musi zawierać następujące ostrzeżenia:
 - Niniejszy produkt nie powinien być spożywany przez kobiety w ciąży lub kobiety karmiące piersią, dzieci w wieku poniżej 18 lat i osoby dorosłe w wieku powyżej 70 lat.
 - Należy zwrócić się o poradę do lekarza w sprawie spożycia tego produktu w przypadku wystąpienia jakichkolwiek problemów zdrowotnych.
 - Nie należy go spożywać, jeśli zażywasz leki obniżające poziom cholesterolu.
 - Nie należy go spożywać, jeśli już spożywasz inne produkty zawierające fermentowany czerwony ryż.

Podsumowanie

Suplementy diety zawierające w swoim składzie monakolinę K są wciąż popularne w Polsce ze względu na dość dużą grupę pacjentów z zaburzeniami gospodarki cholesterolowej. Nagłe „zniknięcie” z rynku wszystkich produktów zawierających w swoim składzie monakolinę z czerwonego ryżu z rynku farmaceutycznego wzbudziło niepokój wielu pacjentów. Warto jednak uświadamiać pacjentów, że takie przypadki wskazują, iż kontrola nad produktami (również tymi z pogranicza lek-suplement) jest konieczna i to ona warunkuje skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takich wyrobów. Zmiana opinii EFSA zaledwie na przestrzeni kilku lat (stosowanie 10 mg monakoliny dziennie *vs.* mniej niż 3 mg) pokazuje, że nauki medyczne muszą ściśle opierać się na faktach, a ciągle badania i poszerzanie wiedzy o substan-

ciach wpływających na funkcje fizjologiczne często mogą zweryfikować panujące aktualnie opinie.

Obecnie na rynku można więc znaleźć suplementy diety zawierające monakolinę K w porcji do dziennego spożycia poniżej 3 mg. Takie spożycie, zgodnie z opinią EFSA, jest bezpieczne dla zdrowia i wpływa również korzystnie na fizjologiczne funkcje związane z gospodarką cholesterolową. W przypadku łagodnych zaburzeń gospodarki cholesterolowej to właśnie modyfikacja sposobu odżywiania jest pierwszym z zaleceń mających prowadzić do redukcji poziomu cholesterolu.

Nadesłano: 23-07-2024

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

Piśmiennictwo:

1. Ma J., Li Y., Ye Q., Li J., Hua Y., Ju D., ... & Chang M. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *Journal of agricultural and food chemistry* 2000;48(11):5220-5225.
2. Mornar A., Sertić M., & Nigović B. Development of a rapid LC/DAD/FLD/MS n method for the simultaneous determination of monacolins and citrinin in red fermented rice products. *Journal of agricultural and food chemistry* 2013;61(5):1072-1080.
3. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & clinical pharmacology* 2005;19(1):117-125.
4. Liao C.D., Chen Y.C., Lin H.Y., Chiueh L.C., & Shih D.Y.C. Incidence of citrinin in red yeast rice and various commercial *Monascus* products in Taiwan from 2009 to 2012. *Food Control* 2014;38:178-183.
5. Li Y., Jiang L., Jia Z., Xin W., Yang S., Yang Q., & Wang L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PloS one* 2014;9(6):e98611.
6. 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(7):2304.
7. Gordon R.Y., Cooperman T., Obermeyer W., & Becker D.J. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware!. *Archives of internal medicine* 2010;170(19):1722-1727.
8. Klimek M., Wang S and Ogunkanmi A. Safety and efficacy of red yeast rice (*Monascus purpureus*) as an alternative therapy for hyperlipidemia. *Pharmacy and Therapeutics* 2009;34:313-3.
9. Cohen P. A., Avula B., & Khan I.A. Variability in strength of red yeast rice supplements purchased from mainstream retailers. *European Journal of Preventive Cardiology* 2017;24(13):1431-1434.
10. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes M., Aggett P., Aguilar F., Crebelli R., Dusemund B., ... & Wright M. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA Journal* 2018;16(8):e05368.
11. Li Z., Seeram N.P., Lee R., Thames G., Minutti C., Wang H.J., & Heber D. Plasma clearance of lovastatin versus Chinese red yeast rice in healthy volunteers. *Journal of Alternative & Complementary Medicine: Research on Paradigm, Practice, and Policy* 2005;11(6):1031-1038.