



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Dipartimento di Scienze del Farmaco

MONACOLASE PLUS

Composizione Per dose (1 compressa):

Riso rosso fermentato e.s. 57mg (App monacoline totali <2,9mg)

Gelso bianco e.s. 120 mg

Cardo mariano e.s. 120 mg

Astragalo e.s. 50 mg

Attualmente l'estratto di riso rosso fermentato è tra i nutraceutici ritenuti più efficaci nel ridurre i livelli di colesterolo e tale attività è dovuta principalmente alla monacolina K che è un inibitore, reversibile, del 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A reduttasi, enzima sul quale agiscono anche le statine. Quando utilizzato intorno ai 10mg/die la riduzione delle LDL plasmatiche mediamente si aggira tra il 15 e il 25% dopo 6-8 settimane di utilizzo ed è accompagnata dalla riduzione proporzionale di colesterolo totale e anche di HDL. Inoltre gli studi hanno evidenziato anche una riduzione di apolipoproteina B plasmatica e di proteina C-reattiva. Recentemente studi a lungo termine hanno anche associato al consumo di estratto di riso rosso fermentato la migliorata funzione endoteliale e la riduzione della rigidità delle arterie.

Nello scorso decennio, si riteneva che il vantaggio derivante dall'uso di questo estratto rispetto alle statine, nonostante abbiano il meccanismo d'azione in comune, fosse il fatto che gli effetti collaterali derivanti dal consumo di monacolina K tra i 3 e 10 mg al giorno erano minimi, soprattutto per quanto riguarda la mialgia che sembrava pressochè assente.

Tuttavia, tra il 2007 e il 2013, la Food and Drug Administration evidenziò dubbi riguardo il consumo di riso rosso fermentato per via della mancanza di evidenze scientifiche sull'efficacia, sicurezza e mancanza di metodi di preparazione di estratti standardizzati. Nello stesso periodo, però, l'Ente Europeo per la Sicurezza Alimentare (EFSA) si espresse supportando gli effetti benefici sul controllo dei livelli di LDL derivanti dal consumo di 3-10 mg di monacolina K. Nel corso degli anni anche l'EFSA non ha escluso i rischi derivanti dal consumo di questi livelli di monacolina K. Infatti, inizialmente i dubbi emersi riguardo alla sicurezza in seguito alla pubblicazione di report che sottolineavano la tossicità dell'estratto di riso rosso fermentato erano per lo più dovuti alla citrinina, una micotossina che si può generare in seguito al processo di fermentazione del riso rosso, che è nefrotossica e potenzialmente cancerogena (il limite di assunzione per l'uomo è stato fissato a 0,2 µg/Kg di peso corporeo/die). Il problema, tuttavia, riguarda il fatto che in commercio sono stati trovati prodotti che eccedevano i limiti consentiti di citrinina; quindi, un prodotto di buona qualità non crea nessun tipo di problema relativo alla sicurezza di impiego, da questo punto di vista.

Tuttavia, da giugno 2022, come stabilito dal Regolamento della Commissione Europea (2022/860 del 2giugno 2022), il contenuto massimo ammesso di monacolina K nei prodotti che sono singole porzioni giornaliere non può essere superiore a 3 mg. A ciò si è arrivati facendo seguito al parere espresso dall'EFSA nel giugno 2018 secondo cui la monacolina K in



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Dipartimento di
Scienze del Farmaco

forma lattonica in realtà è identica alla lovastatina, il principio attivo di numerosi farmaci utilizzati per il trattamento dell'ipercolesterolemia nell'Ue. Gli effetti avversi derivanti dall'esposizione a livelli di monacolina K simili alle dosi terapeutiche di lovastatina, secondo le segnalazioni pervenute, sono stati prevalentemente problemi a carico del muscolo scheletrico e del tessuto connettivo, compresa la rabdomiolisi, a livello epatico, del sistema nervoso, del tratto gastrointestinale, oltre che qualche caso di danno cutaneo e sottocutaneo. Facendo seguito a tutte queste segnalazioni, quindi, l'EFSA ha concluso che il consumo degli integratori che apportano giornalmente quantità superiori (fino a 10mg) di monacolina K possono destare dubbi in materia di sicurezza. Da qui la revisione dei livelli massimi giornalieri di assunzione. Occorre tener conto del fatto che la monacolina K viene metabolizzata dal citocromo P3A4 e quindi il consumo concomitante di inibitori, come il succo di pompelmo e alcuni farmaci (ciclosporina, verapamil, antifungini azolici, macrolidi, inibitori della proteasi HIV) possono ridurre la concentrazione plasmatica di monacolina e aumentare il rischio di miotossicità e in casi eccezionali provocare rabdomiolisi (ma solo se consumata a concentrazioni superiori a 10 mg/kg/die).

L'associazione dell'estratto di riso rosso fermentato ad altri nutraceutici è stata studiata recentemente e, come evidenziato dai risultati emersi dai differenti trials clinici, l'attività registrata dipende dalle associazioni e soprattutto spesso è molto difficile capire se l'azione è dovuta alla sinergia tra i componenti la miscela oppure da un ingrediente in particolare.

L'utilizzo di estratti di foglie di gelso, ricco di flavonoidi, è da tempo consolidato nella medicina tradizionale cinese per il controllo dei livelli ematici di glucosio. Studi condotti anche negli ultimi anni su modelli animali hanno messo in luce come questo estratto sia efficace nel diabete di tipo 2; infatti migliora l'insulino resistenza muscolare e la funzione mitocondriale, modulando così il metabolismo del glucosio nei ratti diabetici. A ciò si aggiunge che questo estratto sembra sopprimere i mediatori dell'infiammazione e ridurre lo stress ossidativo, proteggendo così le β -cellule pancreatiche. Anche gli studi clinici hanno confermato l'efficacia nel ridurre il glucosio ematico, l'emoglobina glicata, e l'insulino resistenza nei pazienti affetti da diabete di tipo 2. Inoltre, l'estratto agisce anche a livello di pathway che regolano il metabolismo glucolipidico e riducono i danni a livello epatico e renale.

E' dimostrato che l'associazione di questo estratto con monacolina K e berberina migliora anche l'azione ipocolesterolemizzante. Un recentissimo studio che ha visto l'associazione di 200mg di estratto di foglie di gelso con riso rosso fermentato (che apporta 3 mg di monacolina K) e 531mg di berberina, quando assunto da soggetti ipercolesterolemici non in trattamento con statine, ha confermato gli effetti positivi sulla riduzione dei livelli di colesterolo e di insulino resistenza.

L'associazione del cardo mariano assicura una azione antiossidante. Inoltre, il fitocomplesso del cardo mariano, la silimarina (un insieme di flavonolignani), contribuisce all'efficacia dell'estratto anche grazie a molte altre proprietà, tra cui quella di migliorare l'insulino



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Dipartimento di Scienze del Farmaco

resistenza e di esercitare effetti epatoprotettivi grazie a meccanismi antiossidanti e antiinfiammatori.

Infine, il preparato contiene estratto di Astragalo che è costituito da tantissimi composti, inclusi flavonoidi, saponine e amminoacidi, che conferiscono all'estratto molte attività tra quella stimolante il sistema immunitario, antiossidante, epatoprotettiva, antidiabetica e soprattutto un'azione nei confronti della iperlipidemia indotta da una dieta ad elevato contenuto lipidico.

Per riassumere:

- l'estratto di riso rosso fermentato con un titolo in monacoline di poco inferiore a 3mg/die – limite massimo previsto per legge (considerata l'assunzione di una compressa al giorno) assicura l'azione ipocolesterolemizzante
- l'azione ipocolesterolemizzante è ulteriormente supportata dall'estratto di Astragalo al quale si ascrive anche azione antiossidante ed epatoprotettiva
- l'azione antiossidante dell'estratto di Astragalo è potenziata dalla presenza nel formulato di estratto di cardo mariano e gelso
- inoltre l'estratto di gelso in unione all'estratto di cardo mariano agisce sul metabolismo degli zuccheri riducendo l'insulino resistenza e regolando il metabolismo glucolipidico
- il preparato agisce quindi sul metabolismo lipidico, ma anche su quello dei carboidrati

Bibliografia

Abenavoli et al. Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phytother Res* 2018, 32, 2202–2213.

Bahramsoltani et al. Bioactive foods and medicinal plants for cardiovascular complications of type ii diabetes: current clinical evidence and future perspectives. *Evid-Based Complement Alternat Med* 2021, Article ID 6681540.

Banach et al. Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: A position paper of the International Lipid Expert Panel. *Pharmacol Res* 2022, 183, 106370.

Caetano Camini et al. Silymarin: not just another antioxidant. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2020, 20190206.

Cicerro et al. Red yeast rice for hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2021, 77, 620–628.

Protic et al. Nutraceutical combinations in hypercholesterolemia: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Nutrients* 2021, 13, 3128.

Cicero et al. A Randomized, double-blinded, placebo-controlled, clinical study of the effects of a nutraceutical combination (LEVELIP DUO®) on LDL cholesterol levels and lipid pattern in subjects with sub-optimal blood cholesterol levels (NATCOL Study). *Nutrients* 2020, 12(10), 3127.

Fu et al. Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of *Astragalus membranaceus* (Huangqi). *Phytother Res* 2014, 28, 1275–1283.



UNIVERSITÀ DI PAVIA
Dipartimento di
Scienze del Farmaco

Fukami et al. A Review of red yeast rice, a traditional fermented food in japan and east asia: its characteristic ingredients and application in the maintenance and improvement of health in lipid metabolism and the circulatory system. *Molecules* 2021, 26, 1619.

Grassi et al. Acute and long term effects of a nutraceutical combination on lipid profile, glucose metabolism and vascular function in patients with dyslipidaemia with and without cigarette smoking. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2021, 28, 483–491.

MacDonald-Ramos et al. Silymarin is an ally against insulin resistance: A review. *Ann Hepatol* 2012, 23, 100255.

Meng et al. Flavonoids extracted from mulberry (*Morus alba* L.) leaf improve skeletal muscle mitochondrial function by activating AMPK in type 2 diabetes. *J Ethnopharmacol* 2020, 248, 112326.

Oku et al. Metabolic fate and expectation of health benefits of [U-¹⁴C]-sucrose inhibited from digestion using *Morus alba* leaf extract. *J Nutr Sci Vitaminol* 2022, 68, 294–302.

Tajmohammadi et al. Silybum marianum (milk thistle) and its main constituent, silymarin, as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: A review. *Phytother Res* 2018, 32, 1933–1949.

Tang et al. Clinical potential and mechanistic insights of mulberry (*Morus alba* L.) leaves in managing type 2 diabetes mellitus: Focusing on gut microbiota, inflammation, and metabolism. *J Ethnopharmacol* 2023, 306, 116143.

Tighe et al. Chronic liver disease and silymarin: a biochemical and clinical review. *J Clin Transl Hepatol* 2020, 8(4), 454–458.

Trimarco et al. Effects of a new combination of nutraceuticals with morus alba on lipid profile, insulin sensitivity and endothelial function in dyslipidemic subjects. a cross-over, randomized, double-blind trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015, 22, 149–154.

Wang et al. Health benefits of Silybum marianum: phytochemistry, pharmacology, and applications. *J. Agric. Food Chem.* 2020, 68, 11644–11664.

Wang et al. Mechanism of Astragalus membranaceus alleviating acquired hyperlipidemia induced by high-fat diet through regulating lipid metabolism. *Nutrients* 2022, 14, 954.

Xiong et al. An overview of the bioactivity of monacolin K / lovastatin. *Food Chem Toxicol* 2019, 131, 110585.

Regolamento n. 2022/860 della Commissione Ue pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 2 giugno 2022.

Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. EFSA opinion 25 giugno 2018. EFSA-Q-2017-00138

Zhang et al. Mulberry leaf (*Morus alba* L.): A review of its potential influences in mechanisms of action on metabolic diseases. *Pharmacol Res*, 2022, 175, 106029.

Prof.ssa Adele Papetti

Prof.ssa Chiara Milanese