



Ilustración: Josep Vanaclocha.

Los extractos de *Monascus purpureus* en la prevención y tratamiento de la aterosclerosis

Antonio Bianchi

Abstract

The article aims to take stock of the studies on the hypolipidemic properties of the fungus *Monascus purpureus*. Lovastatin, the first statin, was isolated from this species about thirty years ago. The most recent clinical research underline how it acts on several parameters of the lipidic and glucidic metabolism and on some inflammation mechanisms, that nowadays are considered relevant for the pathogenetics and the progress of atherosclerosis. Considering that today statins are still the main category of drugs of use in the prevention of cardiovascular pathologies, this means that new natural products based on *Monascus purpureus* may soon become a new category of therapeutic substances more suitable to the prevention and treatment of atherosclerosis.

Key words

Dyslipidemia, cholesterol, atherosclerosis, *Monascus purpureus*, statins.

Resumen

Este artículo se propone analizar los estudios relativos a las propiedades hipolipemiantes del hongo *Monascus purpureus*, especie de la que se aisló, hace unos 30 años, la lovastatina, primera estatina comercial. Los estudios clínicos más recientes muestran que actúa sobre diversos parámetros del metabolismo lipídico y glucídico, así como sobre algunos mecanismos inflamatorios actualmente considerados como relevantes en la patogenia y el avance de la aterosclerosis. Dado que las estatinas son hoy la principal categoría de fármacos útiles para la prevención de las patologías cardiovasculares, nuevos productos a base de *Monascus purpureus* podrían convertirse en medicamentos indicados para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis.

Palabras clave

Dislipidemia, colesterol, aterosclerosis, *Monascus purpureus*, estatinas.

Introducción

Monascus purpureus Went., es un hongo usado tradicionalmente en China desde hace miles de años en la producción del vino de arroz. Se trata de un hongo filamentososo cuyas esporas, de unos 5µm de diámetro, presentan forma esférica u ovoidal. Inicialmente el micelio es blanco pero se tiñe rápidamente de rosa y después de rojo-anaranjado, reflejando el aumento de acidez en el medio. *M. purpureus* fermenta la celulosa, la maltosa, la fructosa y la glucosa pero no el azúcar de caña ⁽¹⁾. Tradicionalmente el hongo se utiliza para fermentar un cocimiento del arroz sin gluten, junto con una especie del género *Polygonum*, según una milenaria receta tradicional para producir el famoso vino rojo de arroz. En realidad, el proceso de fermentación se debe a dos microorganismos: el hongo *M. purpureus* y una levadura. El primero es capaz de degradar el almidón en azúcares simples, mientras que la segunda hace posible la conversión en alcohol. De hecho, el hongo se cultivaba tradicionalmente en el arroz y el rápido desarrollo del micelio, con sus pigmentos rojos, hacía impregnar completamente los granos de arroz dándoles ese típico color rojo ⁽²⁾. El uso del hongo se remonta, al menos, a la dinastía Tang (800 A.C.). La antigua farmacopea china, Ben Cao Gang Mu-Dan Shi Bin Yi, publicada durante la dinastía Ming (1368-1644) contiene una descripción detallada de la preparación de productos de alimentación y medicinales a base de *Monascus* ⁽²⁾. Sus principales indicaciones tradicionales son los trastornos debidos a la acumulación de grasas, los trastornos hepáticos y algunas formas de tumor; además de para mejorar la circulación sanguínea. Hoy el hongo se utiliza ampliamente en China como remedio tradicional, principalmente para los trastornos dislipémicos y en occidente sobre todo como pigmento para carnes, pescados, quesos, bebidas alcohólicas y embutidos ⁽³⁾.

Química

En *Monascus purpureus* se ha descrito la presencia de sustancias de diversos grupos químicos ⁽⁴⁻⁷⁾, tanto primarios como secundarios:

Entre los primarios, destacan los lípidos, con gran cantidad de ácidos grasos mono y polinsaturados (>125mg/g), sobre todo ácidos palmítico, oleico, linoleico y linolénico. Contiene también almidón, proteínas, aminoácidos, vitaminas y minerales.



Oryza sativa. Foto: Bernat Vanaclocha.

Entre los compuestos secundarios, destacan los policétidos, que van acompañados de fitoesteroides (β -sitosterol, campesterol, estigmasterol, etc.), isoflavonoides, saponinas y varios pigmentos (entre los cuales destacan algunas micotoxinas como la citrina, que deben ser eliminadas).

Los principales compuestos policétidos (FIGURA 1) son las monacolinas, que generalmente oscilan entre un 0,4-0,8%. La monacolina más abundante es la monacolina K (mevinolina o lovastatina), que se encuentra también en su forma dihidro, dehidro e hidroxilada, acompañada de la monacolina L ⁽⁴⁾.

En 1979 el Prof. Akira Endo en Japón, aisló la monacolina K de cultivos de *M. purpureus*, y demostró que ésta era capaz de inhibir la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), un enzima que regula la síntesis del colesterol ⁽⁶⁾. La monacolina K (o lovastatina) ha sido la cabeza de serie de una serie de fármacos, las estatinas, consideradas actualmente el tratamiento de elección de las dislipemias. Durante muchos años *M. purpureus* fue una de las principales fuentes para la obtención de las estatinas y para ello se desarrolló una tecnología de cultivo *in vitro* todavía hoy en uso ⁽⁷⁾.

Las técnicas de cultivo *in vitro* han permitido, mediante la selección de cepas y la modificación de las condiciones de cultivo y la composición del medio donde se cultiva el hongo, aumentando la presencia o modificando las relaciones de diferentes nutrientes, variar la composición del hongo y obtener cepas ricas en monacolina K y otros compuestos, como GABA (ácido γ -aminobutírico)⁽⁸⁾ o acetilcolina⁽⁹⁾. De esta forma se han ido seleccionado cepas con mayor actividad hipoglucemiante o hipotensora⁽¹⁰⁾. Por tanto, no se puede hablar de una única composición química del *M. purpureus*, ya que dependerá de las condiciones específicas de cultivo. Será necesario

establecer parámetros de normalización de los preparados obtenidos de este hongo para poder usarlos en terapéutica.

Farmacología experimental

En un modelo de hiperlipidemia endógena (conejos alimentados con una dieta con un 25% de caseína), el colesterol sérico aumentó un 400%⁽¹¹⁾. Cuando estos animales se trataron con 800 mg/Kg/día de extracto de *Monascus purpureus* durante 30 días, manifestaron una reducción dosis dependiente del colesterol total (TC) y del colesterol-LDL (LDL-C) del 59% y del 44%, respectivamente, en relación con los niveles al inicio del tratamiento. La reducción de la relación

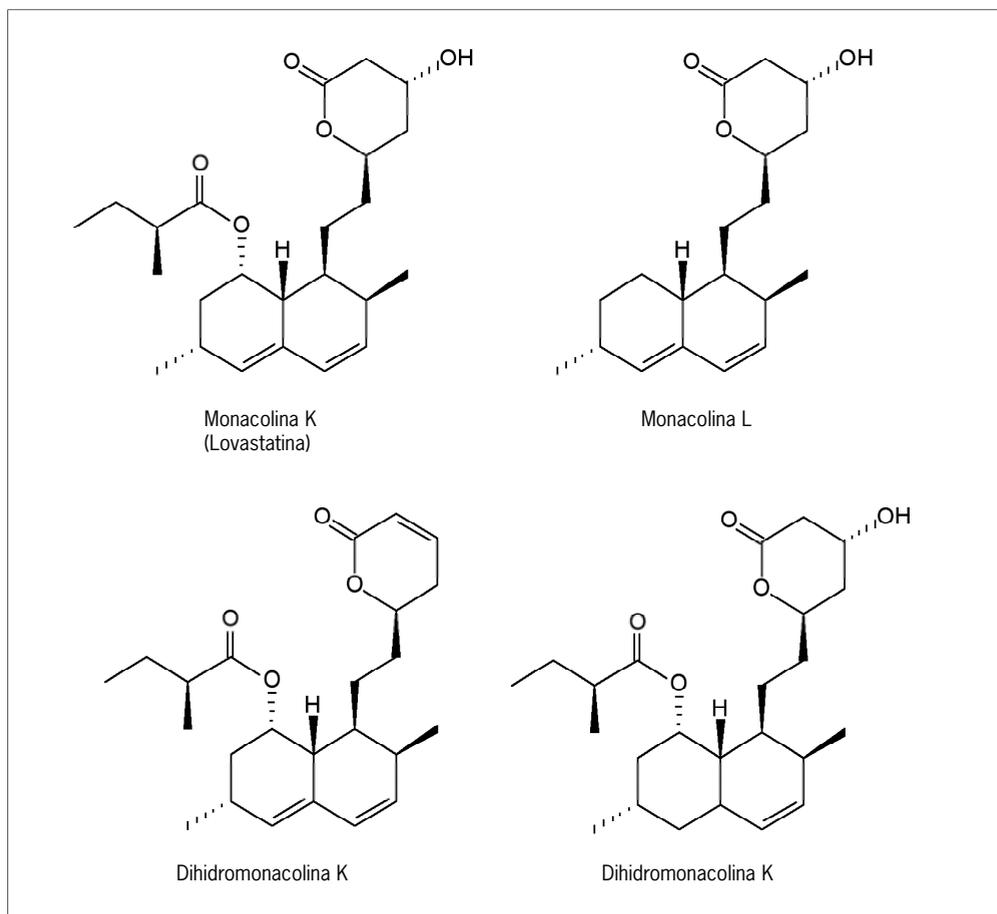


FIGURA 1. Estructura de las principales monacolinas de *Monascus purpureus*.



TC/HDL resultó superior a la obtenida con la correspondiente dosis de lovastatina. Con una dieta rica en caseína durante 60 días, el aumento del colesterol total fue del 900% y el de los triglicéridos del 300 %. Al añadir extracto de *M. purpureus* durante 40 días (400 y 800 mg/Kg/día) se redujeron los niveles de TC y LDL-C un 32% y un 43%, respectivamente, respecto a los valores al inicio del tratamiento⁽¹¹⁾.

Kritchevsky *et al.*⁽¹²⁾ realizaron un estudio en conejos alimentados con una dieta normal y con una dieta aterogénica (2% colesterol). Los conejos se dividían después en tres grupos: no tratados, lovastatina (2,16 mg/Kg/día) y dos dosis de extracto de *M. purpureus* (0,4 y 1,35 mg/Kg/día). Después de seis meses, los niveles de colesterol total y triglicéridos en el grupo alimentado con la dieta aterogénica habían aumentado un 1.400%, mientras que el grupo que tomaba la lovastatina registraba una disminución del 87% y los que tomaban extractos de *M. purpureus* del 36% y del 67% respectivamente a la dosis más baja y más alta.

Wang *et al.*⁽¹³⁾ trataron un grupo de ratones con hipertrigliceridemia inducida con una dieta rica en fructosa (30%). Un grupo se alimentaba con un 2% de extracto de *M. purpureus* y otro con 250 mg/Kg de lovastatina mientras un grupo, alimentado sólo con fructosa al 30%, servía de control. En el grupo que tomaba el extracto de *M. purpureus* se registró un efecto hipotrigliceremiante pero no en el grupo que tomaba lovastatina. Este estudio era el primero que ponía de manifiesto una acción sobre el metabolismo lipídico por parte de los extractos de *M. purpureus* que no se

podía atribuir solamente a la acción de la lovastatina. Este dato ha sido confirmado sucesivamente por otro estudio realizado en conejos alimentados durante 200 días con una dieta que contenía un 0,25% de colesterol⁽¹⁴⁾. Los conejos se dividían en cinco grupos: grupo control con dieta normal, grupo control con dieta aterogénica y grupos de dieta aterogénica tratados con extracto de *M. purpureus* a dosis correspondientes a 0,4 mg/Kg/día de monacolina K y a 1,35 mg/Kg/día de monacolina K o con lovastatina a 2,36 mg/Kg/día (equivalente a 165 mg/día en un humano de 70 Kg, el doble de la dosis máxima utilizada en clínica). Los resultados pusieron de manifiesto que mientras la acción sobre el colesterol LDL guardaba correlación con la concentración del principio activo, lovastatina, la acción sobre el colesterol HDL era independiente de ésta, resultando también, a dosis inferiores de monacolina K, más evidente en los grupos tratados con extractos de *M. purpureus* que sólo con la lovastatina (TABLA 1).

En un estudio realizado en China, la sangre de voluntarios sanos fue sometida a tratamiento con iones cobre, un modelo farmacológico para inducir una oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Los extractos de *M. purpureus* se añadieron al preparado a la misma concentración (5 mg/ml) a las 8, 12, 24, 36 y 48 horas o a concentraciones variables (0-10 mg/ml) a las 18 horas. En ambos experimentos, el *M. purpureus* demostró una significativa protección respecto a la peroxidación lipídica, aunque a concentraciones muy elevadas para ser consideradas farmacológicas⁽¹⁵⁾ (TABLAS 2 Y 3).

	Extracto de <i>M. purpureus</i>		Lovastatina 2,36 mg/Kg/día ^c
	0,4 mg/Kg/día de monacolina K ^a	1,35 mg/Kg/día de monacolina K ^b	
LDL-C	- 25%	- 43%	- 47%
HDL-C	+52%	+55%	+28%

^a Equivalente a 28 mg/día de monacolina K en un humano adulto de 70 Kg.
^b Equivalente a 94,5 mg/día de monacolina K en un humano adulto de 70 Kg.
^c Equivalente a 165 mg/día en un humano adulto de 70 Kg.

TABLA 1. Efecto hipolipemiante del extracto de *M. purpureus* en conejos, comparado con lovastatina⁽¹⁴⁾.



Tiempo (horas)	Movilidad electroforética reactiva (REM)		Inhibición de la oxidación
	Grupo no tratado	Grupo tratado con extracto de <i>M. purpureus</i>	
8	2,00	1,77	11,5%
12	2,15	1,77	17,6%
24	2,54	1,69	33,5%
36	2,58	1,90	23,6%
48	2,75	2,00	37,3%

TABLA 2. Inhibición de la peroxidación del LDL-C con extracto de *Monascus purpureus* a la concentración de 5 mg/ml.

Concentración de extracto de <i>M. purpureus</i> (mg/ml)	0	0,25	0,5	1	2,5	5	10
REM	2,4	2,4	2,2	2,2	2,0	2,0	1,9
Inhibición	0	0	8,3	8,3	16,7	16,7	20

TABLA 3. Inhibición de la peroxidación del LDL-C con concentraciones crecientes de extracto de *Monascus purpureus* (15) REM = Movilidad electroforética reactiva.

En un estudio con 30 ratones alimentados con una dieta rica en colesterol, el extracto de *M. purpureus* inhibió la proliferación de la íntima de las arterias coronarias y la expresión de la proteína C reactiva y de la proteína C-myc tanto respecto al grupo de control sometido a la misma dieta como al grupo de control no sometido a dieta hiperlipidémica (16).

Estudios clínicos

En los Estados Unidos se han realizado dos estudios importantes con un preparado (Cholestin®, comercializado como suplemento alimentario para la prevención de las dislipemias) estandarizado al 0,4% en monacolininas totales (de las cuales, aproximadamente un 90% están constituidas por monacolina K (42)). Se trataba, al menos teóricamente, de un uso esencialmente no terapéutico para sujetos en los que no estaba indicada una terapia hipocolesteremiante convencional. El primer estudio fue realizado por Wang et al. (17) en 446 sujetos de los cuales 324 recibieron 600 mg, dos veces al día, de un extracto alcohólico a base de *Monascus purpureus* estandarizado al 0,4% de

monacolininas totales, durante ocho semanas. Los otros 122 recibieron, un preparado a base de *Jiaogulan* (*Gynostemma pentaphyllum*). Después de 8 semanas, el grupo tratado manifestaba una disminución del colesterol total (TC) del 22,7% y del LDL-C del 30,9% mientras las lipoproteínas de alta densidad aumentaban un 19,9% (17). En cambio, el grupo control manifestaba una disminución del TC del 7,0%, del LDL-C del 8,3% y un aumento del HDL-C del 8,4%. La disminución de los triglicéridos en el grupo tratado era del 34,1% respecto al 12,8% del grupo control, valores superiores a los que normalmente se pueden obtener con la correspondiente dosis de lovastatina (4,8 mg) (43). Los resultados sorprendentemente elevados del grupo de control son debidos al hecho de que en vez de comparar con placebo, se eligió una planta (*jiaogulan*) con efecto hipocolesteremiante (18).

El segundo estudio americano se realizó con 83 sujetos (46 hombres y 37 mujeres) hiperlipidémicos: TC: 5,28-8,74 mmol/l (204-338 mg/dl); LDL-C: 3,31-7,16 mmol/l (128-277 mg/dl); triglicéridos



dos: 0,62-2,78 mmol/l (55-246 mg/dl) y HDL-C: 0,78-2,46 mmol/l (30-95 mg/dl). Ningún participante seguía tratamiento hipocolesteremiante. A los sujetos tratados se les suministró 2,4 g/día de extracto de *M. purpureus* (4 cápsulas de 600 mg) mientras que al grupo control se le suministró un placebo. Los dos grupos seguían una dieta con el 30% de las calorías derivadas de grasas, <10% de grasas saturadas, <300 mg de colesterol diario. Los valores de los lípidos en el plasma se determinaron a la 8^a, 9^a, 11^a y 12^a semana. Los resultados de este estudio fueron una disminución significativa en el grupo tratado a partir de la 8^a semana en lo que se refiere al colesterol total, el LDL-C y los triglicéridos. Las variaciones del HDL-C no fueron estadísticamente significativas. (TABLA 4).

Los estudios realizados en China están planteados desde una perspectiva diferente. Se trata de 41 estudios clínicos centrados en la actividad de los extractos de *M. purpureus* (sobre todo en un preparado comercial, Xuezhikang[®]) sobre el metabolismo lipídico y glucémico. La posología del preparado, estandarizado al 0,8% de monacolininas totales (constituídas aproximadamente por un

90% de monacolina K) es de 4 cápsulas de 300 mg al día (correspondientes a un total 9,6 mg de monacolina K), en forma de cápsulas. Aunque está registrado como medicamento "tradicional", se utiliza sobre todo por prescripción médica. En un estudio ⁽²⁰⁾ con 121 pacientes hiperlipidémicos, éstos fueron divididos en dos grupos, uno de 91 sujetos que tomaron 4 cápsulas de 300 mg de extracto de *M. purpureus* al día durante 8 semanas y el otro grupo que tomó, también durante 8 semanas, 6 cápsulas de extracto de Jiaogulan al día. El estudio fue de tipo observacional, dado el diferente régimen terapéutico, y comparativo frente al preparado de Jiaogulan, una planta de acción hipocolesteromiante. Después de 8 semanas, el grupo tratado con extracto de *M. purpureus* presentaba una disminución estadísticamente significativa de los valores de TC, LDL-C, triglicéridos y de la relación TC/HDL-C del 23,7%, 30,3%, 31,2% y 31,6%, respectivamente ⁽²⁰⁾. Se registró también un aumento de los valores del HDL-C del 12,8%, pero sin significación estadística. Ninguno de estos parámetros cambió de manera significativa en el grupo tratado con el preparado de Jiaogulan. (TABLA 5).

Parámetro	Tiempo (semanas)	Extracto de <i>M. purpureus</i>	Placebo
Colesterol total (TC)	0	274	268
	4	226	255
	8	211	250
Triglicéridos	0	273	273
	4	219	248
	8	178	238
LDL-C	0	186	180
	4	140	168
	8	127	165
HDL-C	0	36,2	35,5
	4	40,7	37,1
	8	43,4	38,5

TABLA 4. Resultados del estudio de Heber et al. ⁽¹⁹⁾ en pacientes hiperlipidémicos tratados con 2.400 mg/día de extracto de *Monascus purpureus* estandarizado al 0,4% de monacolininas totales frente a placebo a las 4 y 8 semanas.



Parámetro	Tratamiento	Nº casos	Valores iniciales (mmol/l)	Cambios tras 4 semanas		Cambios tras 8 semanas	
				mmol/l	%	mmol/l	%
TC	<i>Monascus</i>	81	7,05 ± 0,91	-1,52	-21,6%	-1,67	-23,7%
		26	7,01 ± 0,77	-0,49	-7,0%	-0,24	-3,4%
TG	<i>Monascus</i>	44	3,24 ± 0,82	-0,72	-22,2%	-1,01	-31,2%
		15	3,36 ± 0,90	+0,11	+3,1%	+0,01	+3,1%
HDL-C	<i>Monascus</i>	29	0,94 ± 0,12	+0,06	+6,4%	+0,12	+12,8%
		14	0,93 ± 0,12	+0,07	+7,5%	+0,03	+3,2%
LDL-C	<i>Monascus</i>	90	4,42 ± 1,10	-1,29	-28,6%	-1,37	-30,3%
		30	4,46 ± 1,02	-0,49	-11,0%	-0,17	-3,8%
TC/HDL-C	<i>Monascus</i>	90	4,72 ± 1,52	-1,38	-29,2%	-1,49	-31,6%
		30	5,04 ±	-0,01	-0,0%	+0,20	+4,0%

TABLA 5. Resultados estudio comparativo del extracto de *Monascus* y el de jiaogulan ⁽²⁰⁾.

En otro estudio, 108 sujetos fueron divididos en dos grupos, uno de 53 casos tratados con 4 cápsulas de extracto de *M. purpureus* (1200 mg/día) durante 8 semanas y un segundo grupo de sujetos que tomaban Zocor[®] (simvastatina 10 mg/día). Al final de las 8 semanas, los valores de TC, LDL-C y triglicéridos descendían respectivamente un 23%, 28% y 28,1% mientras que el HDL-C aumentaba un 5% en el grupo del *M. purpureus*. En el grupo tratado con Zocor[®], los respectivos valores descendían un 23,3%, un 29,5%, y un 29,5% mientras los valores del HDL-C aumentaban un 12%. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Teniendo en cuenta que el grupo tratado con *M. purpureus* presentaba muchos menos efectos colaterales respecto al grupo con simvastatina, los autores sugerían una ventaja en el uso del extracto de *M. purpureus* ⁽²¹⁾.

Existe además un estudio realizado con 43 pacientes ancianos (60-74,5 años, media 65 ± 5) tratados con una dosis alta de extracto de *M. purpureus* (2,5 g/día): los valores de TC y triglicéridos se redujeron, tras 8 semanas, respectivamente, un 22,1% y un 37,4% respecto al grupo placebo (22 sujetos). El HDL-C aumentó un 10,4% en el grupo tratado con *M. purpureus* respecto al grupo placebo ⁽²²⁾. Resultados análogos se encontraron en grupos de alto riesgo como los sujetos que habían sufrido un infarto de miocardio reciente

(36 sujetos de los cuales: 10 con infarto anterior del septo, 16 con infarto extenso anterior y 8 con infarto inferior) ⁽²³⁾ y en sujetos con insuficiencia renal crónica (diálisis peritoneal continua ambulatoria: 30 sujetos, ningún efecto adverso de importancia) ⁽²⁴⁾.

Otro estudio analizó el efecto del extracto *M. purpureus* sobre los parámetros lipídicos en sujetos con diabetes de tipo II. Los sujetos fueron divididos en dos grupos, uno que tomaba dos cápsulas/día de 300 mg de extracto de *M. purpureus* y un segundo grupo que tomaba 2 cápsulas/día de placebo ⁽²⁵⁾. Tras 8 semanas de tratamiento, los autores observaron en el grupo tratado, además de una reducción del TC y de los triglicéridos del 27,1% y del 42,3%, respectivamente, una disminución de la glucemia y de la insulinemia basales del 39,5% y del 33,7%, respectivamente, y de la glucemia y de la insulinemia 2 horas después de la comida del 49,2% y del 55,76%. Estos resultados pusieron de manifiesto una actividad antidiabética clínicamente significativa en el 100% de los casos si consideramos la glucemia basal y en el 95,9% si consideramos la glucemia después de la comida.

Hay que citar, además, otro estudio clínico de tipo observacional efectuado con 276 pacientes con una marcada esteatosis hepática (diagnosticada en 28 casos con biopsia hepática, en 22 con biop-



sia hepática después de colecistectomía y en los restantes a mediante ultrasonografía) monitorizada a través de test de funcionalidad hepática y examen ultrasonográfico. De ellos, 78 sujetos eran alcohólicos, 48 sufrían hepatitis crónica, 24 eran diabéticos y 22 padecían coledolitiasis. Los sujetos tomaron dos cápsulas de 300 mg al día, durante tres ciclos de 8 semanas cada uno. Después de 6 meses, el colesterol total y los triglicéridos habían disminuido respectivamente un 25,8% y un 50,7%, mientras el HDL-C aumentó un 39,17%. Los resultados de la ecografía de control realizada después de 4 meses mostraban una marcada mejoría del cuadro hepático en un amplio número de pacientes ⁽²⁶⁾ (TABLA 6).

Los nuevos estudios clínicos

En los últimos tiempos los mecanismos inflamatorios están adquiriendo cada vez mayor relevancia para explicar el desarrollo de la aterosclerosis ⁽²⁷⁾. De hecho, se está barajando la hipótesis de que algunos puntos específicos del sistema arterial son especialmente vulnerables a la inflamación: esta vulnerabilidad se debería a desgastes mecánicos combinados con la presencia de elevados niveles de LDL-C y probablemente de Lipoproteína a (Lp(a)), que favorecerían la adhesión de monocitos y linfocitos T. ⁽²⁸⁾ Una vez instaurado este mecanismo, los macrófagos y las células linfocitarias liberan a su vez una amplia gama de sustancias quimiotácticas y quimioactivas. El endotelio se hace reactivo y esto se manifiesta con la expresión de numerosos factores como las interleucinas, factores del complemento y factor de necrosis tumoral, sustancias que contribuyen a ampliar el estado inflamatorio con una reacción en

casca. La inflamación se ve favorecida y mantenida por mecanismos oxidativos relacionados en parte con la oxidación de las lipoproteínas LDL y en parte con mecanismos de otro tipo (liberación de óxido nítrico, adhesión leucocitaria, etc.) ⁽²⁹⁾. Este es el motivo por el que los parámetros inflamatorios se han hecho cada vez más importantes en el diagnóstico de la aterosclerosis y sobre todo a la hora de determinar cuales son las terapias más eficaces ⁽³⁰⁾. Entre éstos, la proteína C reactiva es, sin lugar a dudas, la más destacada. También la Lp(a), justamente por su similitud con el plasminógeno, juega probablemente un papel importante a la hora de establecer una conexión entre los procesos inflamatorios y trombóticos ⁽²⁸⁾. Un estudio reciente ha demostrado como la interacción entre la Lp(a) y los macrófagos es más sinérgica que entre el LDL-C y el plasminógeno ⁽³¹⁾. Es probable que la vía de la activación de la trombina pueda constituir un importante mecanismo a la hora de determinar las oclusiones espontáneas de las coronarias en los sujetos ateroscleróticos ⁽³²⁾. Los estudios ponen de manifiesto que las estatinas, a pesar de tener una buena actividad sobre la proteína C reactiva, tienen escasa actividad sobre el sistema de la Lp(a) ⁽³³⁾ e incluso inducen un aumento de este factor de riesgo ⁽³⁴⁾. Los extractos de *M. purpureus*, por el contrario, han demostrado que son capaces no sólo de reducir, como las estatinas, los valores de la proteína C reactiva, sino también los de la Lp(a) ⁽³⁵⁾. Un estudio en 60 pacientes con enfermedades coronarias, divididos en dos grupos (1.200 mg/día de extracto de *M. purpureus* o placebo durante 6 semanas) ha demostrado, que el extracto de *M. purpureus* reduce sensiblemente el

	Hígado edematoso hipodenso	Disminución del sonido	Reticulo vascular vago	Desaparición del reticulo vascular
Antes del tratamiento	242	276	228	138
Después del tratamiento	51	58	42	22

TABLA 6. Frecuencia de cambios ultrasonográficos antes y después del tratamiento con extracto de *Monascus purpureus* (600 mg/día en 3 ciclos de 8 semanas cada uno) en pacientes con esteatosis hepática ⁽²⁶⁾.



aumento de los triglicéridos postprandiales, de proteína C reactiva y de Lp(a) en ayunas y después de una comida rica de lípidos (800 calorías, 50 g de grasas). El efecto del extracto de *M. purpureus* sobre los triglicéridos postprandiales es mucho más evidente de lo que se podría esperar de la presencia de la lovastatina. Todas las estatinas tienden a tener un efecto relevante solamente sobre las hipertrigliceridemias elevadas (>250 mg/dl) en ayunas⁽³⁶⁾. En cambio, en aquellos sujetos que poseen niveles normales en ayunas pero muy altos después de una comida con un alto contenido de grasas (800 calorías, 50 g de grasas), su efecto es limitado⁽³⁶⁾. Por el contrario, el extracto de *M. purpureus* es capaz de reducir los niveles de triglicéridos a la 2ª, 4ª y 6ª hora respectivamente en un 32%, 38% y 43% respectivamente⁽³⁷⁾ (FIGURA 3).

Esta acción es comparable a la que se obtiene sólo con dosis muy altas de estatinas, correspondientes a 40 mg de simvastatina⁽³⁸⁾ y quizá a unos 80 mg de lovastatina. Estos datos han llevado a muchos autores a pensar que la acción del

extracto de *M. purpureus* no es atribuible sólo a la monacolina K (lovastatina) que contiene, por lo que se baraja la hipótesis de una sinergia entre los diferentes componentes del mismo.

Las sustancias de acción antioxidante podrían jugar un papel importante. Los fármacos hipolipemiantes más utilizados en la actualidad, estatinas y fibratos, tienen escasa actividad antioxidante. Ambos producen, más bien, una depleción de sustancias antioxidantes endógenas como la ubiquinona (coenzima Q10)^(39, 40), contribuyendo, en realidad, a una disminución de las defensas antioxidantes de nuestro organismo. La ubiquinona es una coenzima clave en la cadena respiratoria mitocondrial: niveles bajos de coenzima Q son síntoma y al mismo tiempo causa de disfunción mitocondrial, que en general se traduce en un desequilibrio energético de la célula que se manifiesta con una acumulación de piruvato/lactato⁽⁴¹⁾. Esto no sucede con el extracto de *Monascus purpureus*: probablemente, ello se debe, en parte, a la menor inhibición de la síntesis de la ubiquinona,

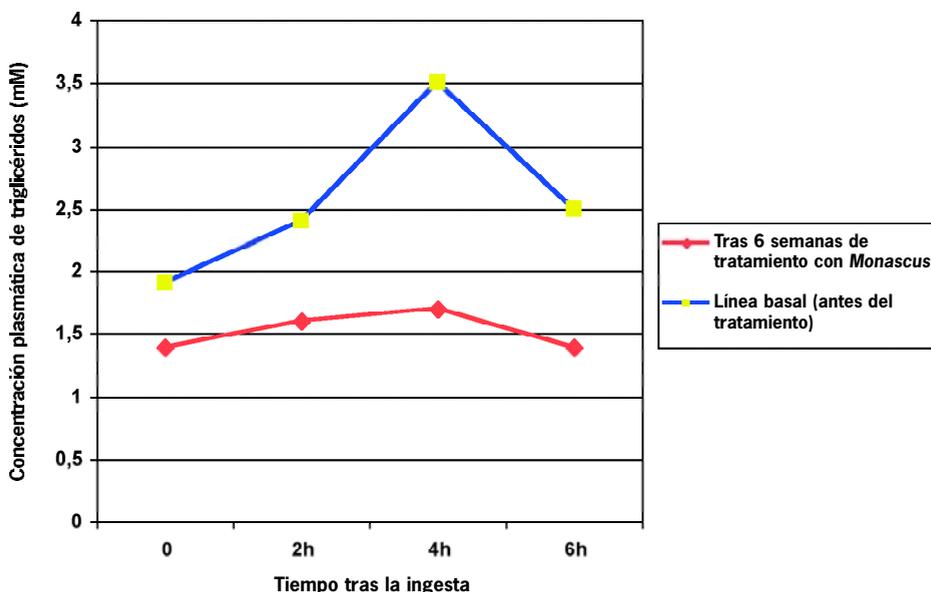


FIGURA 3. Efecto del extracto de *Monascus purpureus* sobre los niveles de triglicéridos postprandiales antes y tras 6 semanas de tratamiento con extracto de monascus en pacientes con enfermedades coronarias y la ingesta de una dieta rica en grasas⁽³⁷⁾.



debido a la baja concentración de lovastatina presente en el extracto de *M. purpureus*, y, en parte, a una acción de "ahorro" en el consumo de coenzima Q gracias a la acción paralela de otras sustancias antioxidantes. Es probable que la depleción del coenzima Q y el relativo aumento citoplasmático de piruvato/lactato sea el responsable de la toxicidad de las estatinas sobre las células musculares (rabdomiolisis) y esto explicaría la relativa ausencia de toxicidad de este tipo con *M. purpureus*. Hasta hoy, solamente se ha descrito un caso leve de rabdomiolisis asintomática en consumidores de *M. purpureus* y se trataba de un sujeto trasplantado renal en terapia con ciclosporina, agente que aumenta notablemente la citotoxicidad de muchos fármacos a través de una fuerte inhibición del sistema enzimático CYP3A4 hepático.

Partiendo de estas premisas y del hecho de que la acción del extracto de *M. purpureus* resulta de un conjunto de acciones que no se pueden atribuir sólo a la lovastatina, recientemente se ha patentado en Italia, a nivel internacional, un producto a base de extracto de *Monascus purpureus*, llamado Lipolysar®.

Conclusiones

En conclusión, la acción de los extractos de *Monascus purpureus* no se puede atribuir sólo a la lovastatina y su utilización puede presentar ventajas respecto al uso de cada una de las sustancias contenidas en él.

Ello nos recuerda, una vez más, que la acción "global" de los extractos se debe a menudo a una interacción entre los diferentes componentes, que pueden dar lugar a fenómenos de sinergia y antagonismo. Y, por otro lado, pone de manifiesto que la investigación farmacéutica centrada en el aislamiento de moléculas corre el riesgo de pasar por alto importantes efectos de las sustancias naturales. El caso del *Monascus purpureus* es un ejemplo típico: los estudios realizados con este hongo en los últimos años, demuestran que el antiguo remedio chino puede todavía, gracias a la sinergia de sus diferentes componentes, ofrecer interesantes aplicaciones al hombre moderno y, quizás, a la larga resultar también competitivo frente a la sustancia que ha determinado su notoriedad, la lovastatina.

Dirección de contacto

Antonio Bianchi
RENACO S.a.s.
Via Ponte di Pietra, 3
I-31035 Crocetta del Montello
Tel. +39 423 839264
Fax +39 423 830932
e-mail: info@renaco.it
www.renaco.it

Bibliografía

1. Yin J, Mao X, Ma Q, Zong Y, Wen H. *Icons of Medicinal Fungi from China*. Beijing: Science Press, 1987
2. Sun YH (1966). Yeast. In Sun TZ and Sun SC. T'ien -Kung K'ai-wu. Chinese technology in the Seventeenth Century. University park, Pennsylvania State University Press.
3. Patakova-Juzlova P, Rezanka T, Viden I (1998). Identification of volatile metabolites from rice fermented by the fungus *Monascus Purpureus*: *Folia Microbiologica*, 43, 407-410
4. Juzlova P, Rezanka T, Martinova L, ren V (1996). Long-chain fatty acids from *Monascus purpureus*. *Phytochemistry*, 43(1), 151-153.
5. Ma J, Li Y, Ye Q, Li J, Hua Y, Ju D, et al. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *J Agric Food Chem*. 2000 Nov;48(11):5220-5.
6. Endo A. Monakolin K. A new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase. *J. Antibiotics* 1980, 33(3), 334-336.
7. Chang YN, Lin YC, Lee CC, Tzeng YM. Effect of Rice-Glycerol Complex Medium on the Production of Lovastatin by *Monascus rubber*. *Folia Microbiologica* 2002., 47(6), 677-684.
8. Su YC, Wang JJ, Lin TT, Pan TM. Production of the secondary metabolites γ -aminobutyric acid and monakolin K by *Monascus*. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2003, 30, 41-46.
9. Kohama Y, Matsumoto S, Mimura T, Tanabe N, Inada A, Nakanishi T. Isolation and identification of hypotensive principles in red-mold rice. *Chem Pharm Bull* 1987, 35(6), 2484-2489.
10. Hsieh PS, Tai YH. Aqueous Extract of *Monascus purpureus* M9011 prevents reverse fructose-induced hypertension in rats. *J Agric. Food Chem* 2003, 51, 3945-3950.
11. Li C, Zhu Y, Wang Y, Zhu JS, Chang J, Kritchevsky D. *Monascus purpureus*-fermented rice (red yeast): a Natural food product that lowers blood cholesterol in animal models of hypercholesterolemia. *Nutrition Res.*, 18, 71-81. *Am J Medicine* 1998, 116(6A),9S-16S.
12. Kritchevsky D, Li C, Wei W, Wang Y. (1998). Influence of *Monascus purpureus* fermented rice (red yeast rice) on experimental atherosclerosis in rabbits. *FASEB Journal*, 12, A206.
13. Wang IK, Lin-Shiau SY, Chen PC, Lin JK. Hypotriglyceridemic effect of anka (a fermented rice product of *Monascus sp.*) in rats. *J Agric Food Chem* 2000, 48, 3183-3189.



14. Wei W, Li C, Wang Y, Su H, Zhu J, Kritchevsky. Hypolipidemic and anti-atherogenic effects of long term Cholestin (*Monascus purpureus*.fermented rice, red yeast rice) in cholesterol fed rabbits. *J Nutritional Biochem* 2003, 14, 314-318.
15. Xu B, Yunlin C, Lu X. Effect of Xuezhikang on Oxidation of Low-Density Lipoprotein in vitro. *Chinese J Internal Med* 1998, 38(8), 520-522.
16. Qi G, Dingy Z, Li L, Anle Z. Effects of Xuezhikang on Neointimal Proliferation and C-myc gene expression after angioplasty in rabbits. *Chinese J. Internal Medicine* 1999, 38(8), 514-516.
17. Wang J, Lu Z, Chi J, Wang W, Su M, Kou W, et al. Multi-center clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a *Monascus purpureus* (red Yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine. *Curr Ther Res* 1997, 58(12), 964-978.
18. Cheng RZ. Influence of gynnostemma on the rabbit's lipid metabolism. *Modern Application Pharmacoth* 1995, 12(2), 12-13.
19. Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM et al. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999, 69(2), 231-236.
20. Lu Z., Kou W, Qiu Z et al. Clinical Osservation of Xuezhikangon Treatment of hyperlipidemia. *Chinese Circulation J* 1997, 12(1),12-15.
21. Kuo W, Lu Z, Guo J. Effect of Xuezhikang on the treatment of primary hyperlipidemia. *Zhonghua Nei Re Za Zhi* 1997, 36(8), 529-531.
22. Yu P, Shen Z, Chi J, Yang C. Clinical Observation of the Effects of Xuezhikang on older primary hyperlipidemia patients. *Chinese J Geriatrics* 1996, 16, 206-208 .
23. Deng J, Yun L, Peng C. Clinical Observations of Xuezhikang on Acute Myocardial Infarction Patients with Hyperlipidemia. *J Capital Med* 2000, 7(1), 42-43 .
24. Fu H, Zhang B. Effect of Xuezhikang on Hyperlipidemia of Chronic Reanal Failure Patients with Peritoneal Dialysis. *Chinese New Drug J* 1998, 7(3), 211-213.
25. Fang Y, Li W. Effect of Xuezhikang on lipid metabolism and islet cell function in type II diabetic patients. *J Capital Medicine* 2000, 7(2), 44-45.
26. Liu Y and Zhao J. B-Mod ultrasonogram change of 276 cases of fatty liver patients treated by Xuezhikang. *Chinese J Internal Med* 1999, 38(8), 554-555.
27. Ross R. Atherosclerosis-an Inflammatory Disease. *New Engl J Med* 1999, 340, 115-126.
28. Toussoulis D, Davies G, Ambrose J, Tentolouris, Stefanadis C, Toutouzias P. Effects of lipids on thrombotic mechanism in atherosclerosis. *International J Cardiology*, 86,239-247.
29. Epstein FH. Antioxidants and Atherosclerotic Heart Disease *New Engl J Med* 2002, 337(6), 408-416.
30. Libby P, Ridker PM. Inflammation and Atherosclerosis: Role of C-reactive protein in risk assesment. *Am J Med.* 2004 Mar 22;116 Suppl 6A:9S-16S
31. Poon M, Zhang X, Dunsy KG, Tauban MB, Harpel PC. Apolipoprotein (a) induces monocytes chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation* 1997, 96, 2514-2519.
32. Haider AW, Andreotti F, Thompson GR, iuft C, Masseri A, Davies G. Serum lipoprotein (a) level is related to thrombin generation and spontaneous intermittent coronary occlusion in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996, 94, 2072-2076.
33. Saltissi D, Morgan C, Rigby RJ, Westhuyzen J. Safety and efficacy of simvastatin in hypercholesterolemic patients undergoing chronic renal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002, 39, 293-290.
34. Galetta F, Sampietro T, Basta G, Giannasi G, Bionda A. Effetti della smvastatina sui livelli plasmatici della lipoproteina(a). *Minerva Medica* 1995, 86(7-8), 299-303.
35. Liu L, Zhao SP, Cheng YC, Li YL. Xuezhikang decreases serum Lipoprotein(a) and C-Reactive Protein concentrations in patients with coronary heart disease. *Clin Chemistry* 2003, 49(8), 1347-1352.
36. Stein EA, Lane M, Laskarzewsi. Comparison of Statins in Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiology* 1998, 81(4A), 66B.69B.
37. Zhao SP, Liu L, Cheng YC, Li YL. Effect of Xuezhikang, a cholestin extract, on reflecting postprandial trygliceridemia after a high-fat meal in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003, 168, 375-380.
38. Cervello A, Quagliari L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, et al. Effect of Posprandial Hypertrygliceridemia and hypoglicemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of Simvastatin treatment. *Diabetes* 2004, 53, 710-710.
39. Mortensen SA, Leth A, Agner, Rhode M. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Molec Aspects Med* 1997, 18, s137-s144.
40. Aberg F, Appelkvist A, Brojerssen A, Eriksson M, Angelin B, HJemndahl P et al. Gemfibrozil-induced decrease in serum ubiquinone and α - and gamma tocopherol levels in men with combined hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest* 1998; 28 (3): 235-42.
41. De Pineux P, Chariot P, Ammi-Said M, Louarn F, Lejonc JL, Astier A, et al. Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: effects of a HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio. *Br J Clin Pharmacol* 1996, 42, 333-337.
42. 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. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2004,35, 1101-1112
43. Walker JF, Tobert JA. The clinical efficacy and safety of lovastatin and MK-733. An overview. *Eur Heart J*, 1987, Suppl. E: 93-96