

LEVADURA ROJA DEL ARROZ

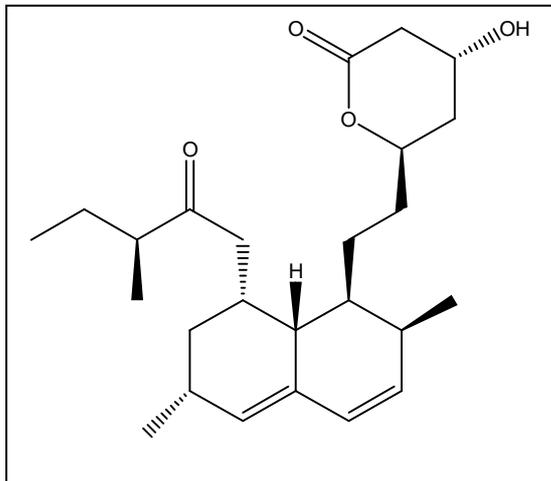
María Emilia Carretero Accame, Teresa Ortega Hernández-Agero

En determinadas condiciones se produce, por fermentación, el crecimiento sobre el grano de arroz de un hongo (*Monascus purpureus* Went.) lo que confiere al arroz una coloración rojiza debido a la síntesis de pigmentos rojos, amarillos y anaranjados. En la actualidad, la levadura roja del arroz (LRA), también conocida como levadura del arroz rojo o simplemente levadura roja o arroz rojo, en inglés "red yeast rice", se obtiene mediante el cultivo controlado de cepas seleccionadas de este hongo sobre arroz.

Monascus purpureus Went es un hongo filamentoso cuya reproducción asexual se realiza por germinación de conidios y formación de filamentos que constituyen un micelio, inicialmente blanco pero que va adquiriendo coloración rosa a rojo anaranjado debido a la biosíntesis de pigmentos coloreados (los mayoritarios: monascina y ankaflavina amarillos, rubropunctatina y monascorubrina naranjas y rubropunctamina y monascorubramina rojos) originados por la condensación de policétidos con ácidos grasos.

Los primeros datos acerca del empleo de la LRA por el hombre, como conservante de alimentos, en la fabricación de vino rojo y por sus propiedades medicinales como vigorizante, digestivo y para "revitalizar la sangre", datan de la dinastía Tang (800 a.C.) China. Figura en la antigua farmacopea China de la dinastía Ming (1368-1644), Ben Cao Gang Mu-Dan Shi Bin Yi, auténtico compendio de materia médica. En la actualidad se emplea en alimentación en países asiáticos, principalmente como colorante, y en muchos países como complemento alimenticio para mantener niveles adecuados de colesterol. No obstante, se ha cuestionado su seguridad debido a los efectos farmacológicos de alguno de sus constituyentes y a la posibilidad de la presencia de contaminantes en los preparados mal procesados.

Diversos estudios científicos han puesto de manifiesto que los extractos de LRA son eficaces para reducir el colesterol total y el LDL-colesterol debido a la presencia en sus extractos de



derivados de hexahidronaftaleno beta-hidroxi-delta-lactona, denominados genéricamente como monacolinas (0,4-0,8%).

En el año 1979, A. Endo bioquímico japonés, empleando cepas de *Monascus ruber* identificó el compuesto más abundante dentro del grupo de las monacolinas, monacolina K. Este compuesto también se encuentra en proporciones muy elevadas (75-90% del total de monacolinas) en el arroz fermentado con *M. purpureus*, tanto en forma de lactona (conocida como lovastatina o mevinolina) como en forma de

hidroxiácido. En el interior del organismo se hidroliza generando ácido mevinólico, análogo estructural del 3-hidroxi-metil-glutarilo que es el sustrato natural del enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Por ello, actúa interfiriendo como falso sustrato en la transformación de HMG en ácido mevalónico, bloqueando la acción del enzima e inhibiendo la biosíntesis endógena de colesterol. El resto de compuestos de la LRA químicamente relacionados con monacolina K también han demostrado poseer actividad hipocolesterolemia, por lo que su presencia en los extractos parece potenciar la acción del mismo. Esta actividad inhibitoria enzimática de la monacolina K aislada así como de los extractos de LRA sobre la HMG-CoA reductasa, ha sido ampliamente demostrada mediante ensayos *in vitro* en cultivos celulares de hepatocitos (HepG2) e *in vivo*.

También se han estudiado experimentalmente sus efectos sobre diabetes, cáncer, osteoporosis, hígado graso, fatiga y alteraciones de la memoria, si bien no existen estudios clínicos suficientes como para recomendar LRA en la terapéutica de dichas afecciones. En un estudio reciente se ha verificado el efecto positivo sobre un modelo de síndrome metabólico en ratón, la inflamación asociada a obesidad y la resistencia a insulina, efectos que parecen ser debidos a componentes diferentes a monacolina K (GABA y péptidos).

Estudios también muy recientes han permitido la identificación de otros metabolitos secundarios denominados decalinas estructuralmente próximos a monacolinas en los cuales el grupo lactónico está sustituido por un grupo ácido. Biogenéticamente parecen originarse por beta-oxidación y deshidrogenación de las monacolinas y algunos de ellos son capaces de inhibir la proliferación de linfocitos T humanos de forma dosis dependiente, por lo que podrían ejercer un efecto inmunosupresor.

En los extractos de LRA se han identificado además fitosteroles, isoflavonas, GABA, péptidos y ácidos grasos monoinsaturados que pueden actuar como coadyuvantes en el tratamiento de hiperlipidemias, principalmente en la prevención del daño oxidativo a nivel vascular, e incluso por su propia actividad hipolipemiente. La composición química puede variar dependiendo de las cepas de levadura utilizadas, el sustrato empleado y las condiciones de fermentación. Así, las cepas y condiciones empleadas para producir el arroz rojo con fines culinarios, difiere de las que se utilizan para la obtención de productos con fines terapéuticos.

El procedimiento común de obtención consiste en lavar el arroz y empapararlo en agua destilada durante 24 horas. A continuación se elimina el agua (escurrido), se esteriliza, y se inocula con las esporas de la cepa de levadura. La fermentación se realiza a 30°C.

Para mejorar el rendimiento en principios activos y sobre todo para minimizar la variabilidad química condicionada por la metodología utilizada, se ha investigado la posibilidad de emplear *M. purpureus* sobre otros sustratos diferentes del arroz. Por ejemplo, empleando como sustrato los órganos subterráneos de *Dioscorea batatas* se obtuvo un rendimiento de 2.584 mg/kg de monacolina K, es decir 5,37 veces más cantidad que cuando se emplea arroz. Además se consiguió obtener una mayor cantidad del pigmento amarillo monascina, compuesto que ha demostrado poseer actividad antiinflamatoria en animales.

El reconocimiento de los efectos farmacológicos de la monacolina K provocó que en el año 2001 la FDA incluyese los extractos de LRA como fármaco y no como complemento alimenticio, admitiendo para el segundo caso solo trazas de monacolina K, por lo que se cuestiona su eficacia sobre los niveles de colesterol. Además, en el año 2007 comunicó una alerta sobre el peligro de la adquisición de productos elaborados con LRA a través de páginas web debido a que poseen el mismo ingrediente (lovastatina) que un fármaco autorizado para la terapéutica de hipercolesterolemias, por lo que podrían causar efectos adversos e interactuar con otros fármacos.

Sin embargo la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), en el año 2011 aprobó la alegación “contribuye a mantener concentraciones normales de LDL-colesterol plasmático” para aquellos preparados (complementos alimenticios) de LRA que pueden aportar una dosis diaria de 10 mg de monacolina K en adultos, si bien indicando como restricciones de uso las mismas que se refieren a los medicamentos que contienen lovastatina.

Los ensayos clínicos realizados demuestran una reducción de los niveles de colesterol total próximos al 20% y de aproximadamente un 30% en los de LDL-colesterol. En algunos ensayos se aprecia además un incremento significativo de HDL-colesterol (18%). A continuación se comentarán algunos de los citados estudios.

Un meta-análisis realizado en el año 2006 incluyó 93 ensayos aleatorizados que suponen un número total de participantes, con hiperlipidemia primaria, elevado (9625). Se confirmó una reducción importante del LDL-colesterol, significativamente mayor que la obtenida en los grupos placebo y similar a las obtenidas por tratamiento con fármacos del grupo de las estatinas, en los sujetos tratados con preparados de LRA, si bien en algunos de los ensayos no

se identificaron convenientemente los preparados utilizados y la metodología no fue de suficiente calidad.

De los ensayos incluidos en este meta-análisis cabe destacar el publicado por Heber *et al.*, en 1999, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo, realizado con 88 pacientes hipercolesterolémicos no medicados. Durante 12 semanas se les administró diariamente un preparado de LRA con un contenido de 7,5 mg de monacolina K o harina de arroz no fermentado como placebo. Al final del tratamiento se observaron reducciones importantes de las concentraciones plasmáticas de LDL-colesterol (20%) y colesterol total (16%) respecto al grupo que recibió el placebo (3% y 2% respectivamente).

Del mismo modo se ha observado en 30 pacientes con hiperlipidemia primaria, que la administración de 600 mg de LRA dos veces al día durante 8 semanas redujo significativamente las concentraciones de LDL-colesterol y colesterol total 38,11 mg/dL y 44,50 mg/dL respectivamente, observándose además un incremento en las concentraciones de HDL-colesterol. También se apreció una variación en las concentraciones plasmáticas de marcadores de obesidad como adiponectina cuya concentración aumentó y de leptina que disminuyó en los pacientes tratados. Los autores del estudio proponen este producto natural como coadyuvante para la prevención de alteraciones cardiovasculares relacionadas con la obesidad.

También se han publicado recientemente los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, cruzado, doble ciego y controlado frente a placebo cuyo objetivo fue la valoración de la eficacia de un tratamiento breve con LRA en dosis equivalente a 10 mg de monacolina K, en 25 pacientes de origen italiano y por tanto con dieta mediterránea, con hipercolesterolemia leve. Tras cuatro semanas de tratamiento se observó una reducción del colesterol total (12,45%) y del LDL-colesterol (14,67%) si bien las diferencias en los niveles de triglicéridos y HDL-colesterol no fueron significativamente distintas del grupo placebo. Se observó además una normalización en los niveles de proteína C-reactiva de alta sensibilidad y en los biomarcadores del remodelado vascular (metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9) anormalmente elevados en el caso de pacientes con riesgo cardiovascular.

Se encuentran también publicados numerosos ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la LRA administrada conjuntamente con otros productos naturales con actividad hipocolesterolemizante.

Así, muy recientemente se han publicado los resultados de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo realizado con 52 médicos y sus cónyuges, no medicados, que presentaban valores plasmáticos de colesterol superiores a 200 mg/dL y de triglicéridos inferior a 400 mg/dL. Se les administró durante 8 semanas dos cápsulas diarias de un preparado equivalente a 5,025 mg de monacolina K, 30 mg de ubiquinona (coenzima Q10), 20 mg de procianidinas de *Vitis vinifera* y 100 mg de lecitina por cápsula, o placebo. Los pacientes tratados con 10 mg/día de monacolina K consiguieron reducir hasta un 20% los niveles de LDL-colesterol.

En otro ensayo, aleatorizado y controlado frente a placebo realizado sobre 187 participantes con valores medios de LDL-colesterol de 154 mg/dL, la administración de LRA (1800 mg/dos veces día) junto a fitosteroles (900 mg/dos veces día), no mejoró significativamente su efecto tras 52 semanas de tratamiento. No obstante, si se observó una mejoría en el grupo de pacientes en el que se habían aplicado además, medidas dirigidas a modificar su estilo de vida. Todos los participantes mejoraron sus perfiles lipídicos disminuyendo el LDL-colesterol, colesterol total, triglicéridos, proteína-C-reactiva de alta sensibilidad y aumentando el HDL-colesterol tras un año de tratamiento, disminuyendo además el peso. Solo en cuatro casos hubo de interrumpirse el tratamiento por síntomas relacionados con el dolor muscular (mialgia).

Por otra parte, en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo realizado en 2013, que contó con la participación de 100 pacientes con hipercolesterolemia moderada no tratada, se empleó una mezcla de LRA, extracto de alcachofa y policosanoles. Los resultados

mostraron una reducción del 14,3% en los valores de LDL-colesterol y una reducción de colesterol total, apolipoproteína B100 y del cociente apolipoproteína B100/apolipoproteína A-I, tras 16 semanas de tratamiento, aunque los efectos fueron ya perceptibles a partir de las 4 semanas de tratamiento. No se observó ninguna modificación en los valores de HDL-colesterol, triacilglicerol, creatinasa, lactato deshidrogenasa y coenzima Q10, ni tampoco en los marcadores de la función hepática y renal.

En la literatura científica también se encuentran numerosas referencias relacionadas con un extracto parcialmente purificado de LRA denominado “Xuezhikang”, de origen chino pero comercializado en diferentes países europeos. Según los fabricantes contiene 13 estatinas naturales (equivalente a una dosis diaria de 10 mg de monacolina K), ácidos grasos insaturados, ergosterol, aminoácidos, flavonoides, alcaloides, trazas de otros componentes y una pequeña proporción de otras plantas medicinales como espino blanco, *Salvia miltiorrhiza*, rizoma de cúrcuma, etc. Se recomienda en las guías sanitarias chinas para la prevención de dislipidemias en adultos y, atendiendo a los resultados de distintos ensayos clínicos, como tratamiento alternativo a estatinas en pacientes con enfermedad coronaria asociada a dislipidemias. En este último caso hay que mencionar el artículo de revisión publicado por Shang *et al.*, en 2012 en el que tras revisar 545 publicaciones indexadas en diferentes bases de datos, se seleccionaron 22 ensayos aleatorizados y controlados (21 publicados en chino y 1 en inglés) en los que participaron 6520 pacientes (3264 del grupo intervención y 3256 en el grupo control), con enfermedad coronaria y dislipidemia. Los efectos del preparado se compararon frente a placebo y frente a otros tratamientos, principalmente estatinas. Se apreciaron reducciones significativas del colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos frente al grupo control y de magnitud similar a las correspondientes a los grupos tratados con estatinas de síntesis, y un incremento en las concentraciones de HDL-colesterol ligeramente inferior al grupo tratado con estatinas. Los resultados indican una reducción en la incidencia de eventos relacionados con la enfermedad coronaria, disminuyendo los casos de muerte relacionados con la misma. No se observaron diferencias significativas frente al grupo control en cuanto a la incidencia de efectos adversos, probablemente debido a que la actividad hipocolesterolemizante no es atribuible en exclusividad a las monacolininas, sino que otros componentes del extracto pueden contribuir a normalizar los niveles de LDL-colesterol y a evitar las consecuencias de la hipercolesterolemia.

Entre los ensayos incluidos en esta revisión es de destacar uno multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo realizado sobre una población de aproximadamente 5000 individuos con historia previa de infartos. Se comprobó que la administración de Xuezhikang redujo un 20 % los niveles de LDL-colesterol tras 4,5 años de tratamiento, reduciéndose la incidencia de infartos, incluso en subgrupos de riesgo (hipertensión y diabetes) y apreciándose una muy buena tolerabilidad.

También se comercializan preparados en forma de complementos alimenticios que combinan LRA y ácidos grasos omega 3, ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA).

Debido a la constatación de su eficacia EFSA (2013) ha aprobado la alegación de “reducción de las concentraciones plasmáticas de LDL-colesterol. Niveles elevados de LDL-colesterol es un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad coronaria”, para una de estas combinaciones que incluye extracto de alcachofa normalizado en ácidos cafeoilquínicos, LRA normalizada en monacolina K (500 mg de extracto contienen 2 mg de monacolina K), policosanoles, oligómeros procianidólicos de corteza de pino marítimo francés, extracto de ajo estandarizado en alicina, riboflavina, hexanicotinato de inositol y equivalentes de alfa-tocoferol.

En cuanto a su seguridad, parece confirmado que dosis de LRA equivalentes a una cantidad de monacolina K (lovastatina) de 6 mg/día no inducen los efectos adversos típicos de las estatinas. Sin embargo, se han publicado algunas referencias sobre casos de debilidad y dolor muscular, rabdomiolisis, neuropatía periférica y hepatotoxicidad propias de este grupo de fármacos aunque la incidencia es realmente muy pequeña y se trataba de preparados mal

identificados. Por ello, son numerosos los autores que advierten de la necesidad de utilizar preparados perfectamente elaborados y controlados no solo para garantizar la eficacia de LRA como hipocolesterolemiante, sino también la seguridad en su utilización. Además, cuando el proceso de obtención o procesado de los preparados de arroz rojo es deficiente, se ha detectado la presencia de una toxina nefrotóxica (DL₅₀: 35 mg/kg) y mutagénica (0,2-1,7 µg/g) denominada citrinina.

En este sentido, algunos ensayos clínicos han demostrado la eficacia y tolerabilidad de preparados de LRA en pacientes que han demostrado intolerancia a las estatinas por lo que podrían ser una alternativa eficaz cuando se manifiestan dolores musculares debido a las estatinas de síntesis o para aquellos que prefieren un tratamiento natural.

La LRA está indicada en el tratamiento de hipercolesterolemia primaria y en la prevención de riesgo de enfermedad coronaria en pacientes hipercolesterolémicos. En pacientes que no toleran estatinas, siempre que se utilicen preparados de LRA controlados.

La posología por vía oral es la siguiente:

En hipercolesterolemia primaria: dosis de LRA equivalentes a 2,4-4,8 mg de monacolina K, dos veces al día.

En prevención del riesgo de enfermedad coronaria con al menos un factor de riesgo (antecedentes familiares, fumadores, obesidad, diabetes, etc.): cantidad de preparado equivalente a 10 mg de monacolina K/día

Como efectos secundarios, en algunos casos pueden aparecer trastornos gastrointestinales leves (distensión abdominal, estreñimiento o diarrea) y síntomas similares al tratamiento con estatinas de síntesis como debilidad y dolor muscular o neuropatía periférica.

La levadura de arroz está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes (arroz, hongos). No se debe utilizar durante el embarazo, lactancia ni en niños menores de 12 años y, con precaución, en enfermos con insuficiencia hepática o renal.

No se recomienda la administración conjunta con estatinas de síntesis. La administración con fibratos (gemfibrozilo) puede incrementar la concentración plasmática del metabolito ácido de lovastatina, metabolizado por CYP2C8, ya que gemfibrozilo y sus metabolitos no solo inhiben dicho enzima sino que también inhiben su recaptación hepática mediada por OATP1B1.

Monacolina K (lovastatina) puede interactuar con fármacos que inducen como efecto secundario rabdomiolisis (algunos hipocolesterolemiantes, antibióticos, nefazodona, antifúngicos y antisida).

Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen también la síntesis del coenzima Q10, se recomienda suplementar con CoQ10 sobre todo si los tratamientos son de larga duración.

Bibliografía

- Becker DJ, French B, Morris PB, et al.** Phytosterols, red yeast rice, and lifestyle changes instead of statins: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013, **166**(1): 187-96.
- Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al.** Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009, **150**(12): 830-9.
- Bianchi A.** Los extractos de *Monascus purpureus* en la prevención y tratamiento de la arteriosclerosis. *Rev Fitoter* 2004, **4**(2): 117-27.
- Barrat E, Zaïr Y, Ogier N, et al.** A combined natural supplement lowers LDL cholesterol in subjects with moderate untreated hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* 2013, **64**(7): 882-9.
- Chen CH, Uang YS, Wang ST, et al.** Interaction between red yeast rice and CYP450 enzymes/P-Glycoprotein and its implication for the clinical pharmacokinetics of Lovastatin. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012, 2012: 127043.
- Childress L, Gay A, Zargar A, Ito MK.** Review of red yeast rice content and current Food and Drug Administration oversight. *J Clin Lipidol* 2013, **7**(2): 117-22.
- Cicero AF, Derosa G, Parini A, et al.** Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutr Res* 2013, **33**(8): 622-8.
- 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.
- EFSA, Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA).** Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to the combination of artichoke leaf dry extract standardised in caffeoylquinic acids, monacolin K in red yeast rice, sugar-cane derived policosanols, OPC from French maritime pine bark, garlic dry extract standardised in allicin, d-α-tocopheryl hydrogen

succinate, riboflavin and inositol hexanicotinate in Limicol® and reduction of blood LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2013, **11**(7): 3327.

Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot (Tokyo)* 1979, **32**(8): 852-4.

FDA (U.S. Food and Drug Administration) 2007. FDA Warns Consumers to Avoid Red Yeast Rice Products Promoted on Internet as Treatments for High Cholesterol: Products Found to Contain Unauthorized Drug. [Acceso 29/10/2013]. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108962.htm

Fujimoto M, Tsuneyama K, Chen SY, et al. Study of the effects of monacolin k and other constituents of red yeast rice on obesity, insulin-resistance, hyperlipidemia, and non-alcoholic steatohepatitis using a mouse model of metabolic syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012, 2012: 892697.

Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Arch Intern Med* 2010, **170** (19): 1722-7.

Halbert SC, French B, Gordon RY, et al. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol* 2010, **105**(2): 198-204.

Heber D, Yip I, Ashley JM, et al. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999, **69**(2): 231-6.

Heber D, Lembertas A, Lu QY, et al. An analysis of nine proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements: implications of variability in chemical profile and contents. *J Altern Complement Med* 2001, **7**(2): 133-9.

Klimek M, Wang S, Ogunkanmi A. Safety and efficacy of red yeast rice (*Monascus purpureus*) as an alternative therapy for hyperlipidemia. *P&T* 2009, **34**(6):313-27.

Lee CL, Wang JJ, Kuo SL, Pan TM. Monascus fermentation of dioscorea for increasing the production of cholesterol-lowering agent-monacolin K and antiinflammation agent-monascin. *Appl Microbiol Biotechnol* 2006, **72**(6): 1254-62.

Lee CY, Jan MS, Yu MC, et al. Relationship between adiponectin and leptin, and blood lipids in hyperlipidemia patients treated with red yeast rice. *Forsch Komplementmed* 2013, **20**(3): 197-203.

Lin CP, Huang PH, Tsai HS, et al. *Monascus purpureus*-fermented rice inhibits tumor necrosis factor- α -induced upregulation of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human aortic smooth muscle cells. *J Pharm Pharmacol* 2011, **63**(12): 1587-94.

Liu J, Zhang J, Shi Y, et al. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med* 2006, **1**: 4.

Lu Z, Kou W, Du B, et al. Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group, Li S. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008, **101**(12): 1689-93.

Man RY, Lynn EG, Cheung F, et al. Cholestin inhibits cholesterol synthesis and secretion in hepatic cells (HepG2). *Mol Cell Biochem* 2002, **233**(1-2): 153-8.

National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM). National Institutes of Health. US Department of Health and Human Services. Red Yeast Rice: An Introduction. http://nccam.nih.gov/sites/nccam.nih.gov/files/D475_06-22-2012.pdf (Acceso 24/10/2013)

Patakova P. *Monascus* secondary metabolites: production and biological activity. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2013, **40**(2): 169-81.

Reinhart KM, Woods JA. Strategies to preserve the use of statins in patients with previous muscular adverse effects. *Am J Health Syst Pharm* 2012, **69**(4): 291-300.

Shang Q, Liu Z, Chen K, et al. A systematic review of xuezhikang, an extract from red yeast rice, for coronary heart disease complicated by dyslipidemia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012: 636547.

Sikka P, Kapoor S, Bindra VK, et al. Statin intolerance: now a solved problem. *J Postgrad Med* 2011, **57**(4): 321-8.

Verhoeven V, Lopez Hartmann M, Remmen R, et al. Red yeast rice lowers cholesterol in physicians - a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complement Altern Med* 2013, **13**(1): 178.

Yang CW, Mousa SA. The effect of red yeast rice (*Monascus purpureus*) in dyslipidemia and other disorders. *Complement Ther Med* 2012, **20**(6): 466-74.

Zhu L, Han QB, Ho A, et al. Characterization and simultaneous determination of immunosuppressive decalins in red yeast rice by ultra-high-performance liquid chromatography hyphenated with mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2013, **1303**: 54-61.