

Punariisilläkö kolesterolia vastaan?

Punaiseksi värjättyä riisiä eli punariisiä on käytetty vuosisatoja Aasiassa ravintona ja lääkkeenä mm. edistämään sydämen ja verisuonten terveyttä. Punariisi saattaa valmistustapansa vuoksi sisältää statiineja. Sitä sisältäviä luontaistuotteita ja ravintolisiä markkinoidaan nykyään länsimaissa veren kolesterolin vähentämiseen. Suomessa on kaupan viisi punariisiä sisältävää ravintolisää, joita myydään pääasiassa luontaistuotekaupoissa. Koska ainakin osa punariisivalmisteista sisältää noin 5–10 mg lovastatiinia pakkauksessa suositetussa vuorokausiannoksessa, nämä valmisteet voivat pienentää veren kolesterolipitoisuuksia, ja niillä voi olla samoja haittoja ja interaktioita kuin statiinilääkkeillä.

Punaiseksi värjättyä riisiä (red yeast rice, Beni-Koji, Hong Qu) on käytetty Aasiassa ruoan väri- ja säilöntäaineena. Kiinalaisten lääkeoppaiden mukaan se auttaa vatsavaivoissa ja edistää sydämen ja verisuonten terveyttä (Lin ym. 2008). Värjättyä riisiä sisältäviä ravintolisiä myydään Euroopassa luontais- ja terveystuotekaupoissa ja markkinoidaan veren suurentuneen kolesterolipitoisuuden pienentämiseen. Suomessa punaiseksi värjättyä valkoista riisiä kutsutaan yleensä punariisiksi. Punariisillä ei tarkoiteta punertavaa riisilajia, jota käytetään ravintona tavallisen riisin tavoin.

Suomessa on markkinoilla ainakin viisi punariisiä sisältävää ravintolisää, mm. kauppanimillä Redasin, Red-Riz ja Punariisi + Q10 myytävät. Pakkausmerkintöjen mukaan valmisteet sisältävät yleensä punariisiä 500–600 mg kapselissa ja 1 000–2 500 mg suositetussa vuorokausiannoksessa. Ulkomailla myytävien punariisiä sisältävien valmisteiden kauppanimiä ovat Cholestin (Yhdysvallat), Hypocol (Norja), Lipascor (Singapore) ja

Xuezhikang (Kiina) (Mak ym. 2005, Liu ym. 2006). Cholestin ja Hypocol sisältävät 600 mg punariisijauhetta kapselissa (Heber ym. 1999, Bogsrud ym. 2006). Xuezhikang ja Lipascor sisältävät punariisin alkoholiuutetta, edellinen 300 mg ja jälkimmäinen 600 mg kapselissa (Mak ym. 2005, Lu ym. 2008).

Etenkin aasialaisten punariisivalmisteiden koostumusta on kirjallisuuden ja valmistajien antamien tietojen perusteella vaikea selvittää tarkasti. Punariisijauheet ja -uutteet saattavat sisältävää pieniä määriä mm. rasvahappoja ja kasvisteroleja (Heber ym. 1999, Beijing Peking University WBL Biotech Co. 2009). Lisäksi eräät Xuezhikang-nimellä myytävistä valmisteista sisältävät useita eri lääkekasveja, mm. orapihlajan hedelmää (fructus Crataegi) ja raparperin juurta (radix et rhizoma Rhei) (Liu ym. 2006). Jotkin valmisteet voivat virheellisen valmistuksen seurauksena sisältää haitallista homemyrkyä sitriniiniä, jonka tiedetään vaurioittavan munuaisia (Heber ym. 2001, Consumerlab 2008, Tsukahara ym. 2009).

Punariisivalmisteet voivat sisältää statiineja

Punariisi valmistetaan keitetystä riisistä sekoittamalla siihen *Monascus*-sukuun kuuluvia hiivoja, jotka värjäävät riisin punaiseksi (Lin ym. 2008). Hiivoista etenkin *Monascus purpureus* tuottaa monakoliineja, joita punariisistä on eristetty kymmenkunta (Ma ym. 2000, Heber ym. 2001, Monograph 2004). Tunnetuin ja merkittävin punariisin sisältämistä monakoliineista on monakoliini K, jonka rakenne on identtinen lovastatiinin kanssa (Heber ym. 2001, Lin ym. 2008).

Punariisivalmisteiden koostumus ja statiinipitoisuus vaihtelee suuresti valmistuksen yksityiskohtien mukaan (Heber ym. 2001, Lin

ym. 2008). Useimmat kaupalliset punariisijauhot ja -utteet sisältävät 0,2–1 % monakoliini K:ta eli lovastatiinia ja 0,4–2 % monakoliineja (Heber ym. 1999, Lu ym. 2008). Kaupan on myös valmisteita, jotka eivät sisällä ollenkaan monakoliineja eivätkä lovastatiinia (Heber ym. 2001). Aasiassa ja Euroopassa myytävät punariisivalmisteet sisältävät yleensä 4–10 mg lovastatiinia vuorokausiannoksessa (Heber ym. 1999, Liu ym. 2006, Ong ja Cheah 2008, EUVL 2009). Reseptilääkkeenä käytetyn lovastatiinin suositettu hoitoannos on 20–80 mg/vrk. Suomessa myytävien valmisteiden pakkauksissa mainitaan, että tuotteet sisältävät punariisiä mutta mahdollisia statiineja tai niiden määrää ei ilmoiteta.

Lääke vai ravintolisä?

Lovastatiinia sisältävät, kolesterolin vähentämiseen tarkoitetut valmisteet ovat EU:ssa yleensä lääkkeitä. Suomessa Fimea (ent. Lääkelaitos) on luokitellut erät lovastatiinia sisältävät punariisikapselit lääkkeiksi (Lääkelaitoksen päätökset 2006 ja 2008). Päätöksestä on valitettu, ja asiaa käsitellään edelleen hallinto-oikeudessa. Myös Kiinassa, Pohjois-Amerikassa ja Norjassa viranomaiset ovat katsooneet, että lovastatiinia sisältävät punariisivalmisteet ovat lääkkeitä (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration 1998, Norwegian Medicines Agency 2007, Beijing Peking University WBL Biotech Co. 2009).

Tammikuussa 2009 Euroopan yhteisöjen tuomioistuin antoi ennakkoratkaisun erästä saksalaisesta punariisivalmisteesta (EUVL 2009). Tuomioistuimen mukaan kyseistä punariisikapselia, joka sisältää 330–990 mg punariisiä ja 1,33–3,99 mg monakoliini-K:ta vuorokausiannoksessa, ei voida pitää lääkkeenä.

Saattaa pienentää suurentunutta kolesterolipitoisuutta

Norjalaisten ja kiinalaisten tutkijoiden lähinnä kiinankielisiin julkaisuihin perustuvan meta-analyysin mukaan punariisivalmisteista oli vuoteen 2004 mennessä julkaistu 93 kliinistä

tutkimusta, joiden aineistot koostuvat primääristä hyperlipidemiaa sairastavista (Liu ym. 2006). Tutkimuksissa oli käytetty kolmea punariisivalmistetta, joiden vuorokausiannokset sisälsivät 5–10 mg/vrk lovastatiinia. Kaksi valmistetta sisälsi lisäksi useita lääkekasviuutteita.

Punariisivalmisteet pienensivät keskimäärin neljän viikon käytön jälkeen merkittävästi kokonaiskolesterolipitoisuutta 0,9 mmol/l ja LDL-kolesterolipitoisuutta 0,7 mmol/l (Liu ym. 2006). Lähes kaikki analyysiin kelpuutetut tutkimukset ovat kuitenkin tieteelliseltä tasoltaan huonoja. Vain kaksi niistä on julkaistu englannin kielellä (Heber ym. 1999, Xu ym. 2000), ja näistäkin vain toinen (Heber ym. 1999) löytyy PubMed-tietokannasta.

Heberin ym. aineistossa oli 83 hyperlipidemiapotilasta, jotka saivat 12 viikon ajan joko 2,4 g punariisiä (sisältää 5 mg lovastatiinia) vuorokaudessa tai lumetta (Heber ym. 1999). Lipidivaikutukset olivat samansuuntaisia kuin kiinalaistutkimuksissa: kokonaiskolesterolipitoisuus pieneni 16 % ja LDL-kolesterolipitoisuus 22 %, eikä HDL-kolesterolissa todettu muutoksia.

Meta-analyysin jälkeen on julkaistu Pohjois-Amerikassa tehty pieni (62 henkilöä) lumekontrolloitu tutkimus. Siinä 3,6 g punariisiä (sisältää 6,12 mg lovastatiinia) pienensi kokonaiskolesterolipitoisuutta 15 % ja LDL-kolesterolipitoisuutta 21 % 24 viikossa (Becker ym. 2009). Tutkimukseen oli valittu vain potilaita, jotka olivat joutuneet lopettamaan statiinilääkkeen käytön lihaskipujen takia. Alle 10 % punariisiä käyttäneistä sai lihaskipuja puolen vuoden seuranta-aikana ja joutui keskeyttämään valmisteen käytön.

Vuosina 1993–2003 Kiinassa toteutettiin laaja monikeskustutkimus, johon osallistui lähes 5000 sydäninfarktin sairastanutta 18–75-vuotiasta potilasta, joiden kokonaiskolesteroliarvo oli 4,4–6,5 mmol/l (Lu ym. 2005 ja 2008, Li ym. 2009). Potilaat saivat keskimäärin 4,5 vuotta satunnaistetusti lumetta tai Xuezhikang-punariisivalmistetta, joka sisälsi noin 6 mg lovastatiinia vuorokausiannoksessa.

Xuezhikang vähensi ensisijaisia päätetapah-tumia eli sydäninfarkteja ja sydänperäisiä kuolemia: hoitoryhmässä näitä esiintyi 5,7 %:lla

ja lumeryhmässä 10,4 %:lla ($p < 0,001$). Kokonaiskuolleisuus oli hoitoryhmässä 5,2 % ja lumeryhmässä 7,7 %. Punariisivalmiste pienensi kokonaiskolesterolipitoisuutta 11 % ja LDL-kolesteroliarvoa 18 % enemmän kuin lumevalmiste.

Tutkimuksen yllättävän positiiviset tulokset, etenkin sydäninfarktien merkitsevä vähenemä, ovat eräillä lääketieteen nettisivustoilla herättäneet epäilyjä tutkimuksen luotettavuudesta (Consumerlab 2009). Tuloksia on pyritty selittämään sillä, että punariisivalmisteet voivat lovastatiinin lisäksi sisältää mm. lovastatiinin hydroksihappoa, muita monakoliineja, rasvahappoja, steroleja ja kasviuutteita, jotka saattavat voimistaa lovastatiinin vaikutuksia (Heber 1999, Liu ym. 2006). Tämä ei kuitenkaan selitä sitä, miten vain 6 mg lovastatiinia sisältävä valmiste voisi saada aikaan niin merkittävän vaikutuksen, joten lisätutkimuksia tarvitaan.

Samoja haittoja kuin statiineilla

Kiinalaisissa lyhytaikaisissa tutkimuksissa punariisivalmisteiden on raportoitu aiheuttaneen haittoja 1–36 %:lle tutkituista (Liu ym. 2006). Yleisimpiä haittoja ovat olleet huimaus, pahoinvointi, vatsavaivat ja ripuli, mutta vakavia haittoja ei ole todettu (Heber ym. 1999, Liu ym. 2006, Lu ym. 2008).

Statiinilääkkeiden lailla lovastatiinia sisältävät punariisivalmisteet voivat aiheuttaa maksa- ja lihashaittoja. Kliinisissä tutkimuksissa joillakuilla valmisteiden käyttäjillä on todettu ohimenevästi maksaentsyymi- ja kreatiini-kinaasiarvojen kasvua (Mak ym. 2005, Liu ym. 2006, Lu ym. 2008). Vuosina 2002–2007 Italian lääkehaittarekisteriin ilmoitettiin neljä tapaus, joissa punariisivalmisteita käyttäneiden kreatiini-kinaasipitoisuus oli suurentunut 2–6 kuukauden käytön jälkeen (Lapi ym. 2008). Kolmessa tapauksessa tilanne oli normalistunut punariisin käytön lopettamisen jälkeen.

Italian tapausten lisäksi on julkaistu yksittäisiä selostuksia punariisin yhteydessä todettuja lihashaittoista (Smith ja Olive 2003, Mueller 2006, Vercelli ym. 2006) ja maksahaittoista (Roselle ym. 2008, Grieco ym. 2009). Eräissä tapauksissa siklosporiinia käyttänyt mu-

YDINASIAT

- ▶ Luontaistuotekaupoissa myydään punariisivalmisteita, joiden väitetään vähentävän kolesterolia.
- ▶ Punariisi valmistetaan sekoittamalla siihen hiivoja, joista osa tuottaa statiineja.
- ▶ Osa punariisivalmisteista voi sisältää lovastatiinia noin 5–10 mg vuorokausiannoksessa, vaikka sitä ei mainita pakkauksessa.
- ▶ Punariisiä sisältävillä valmisteilla voi olla samoja vaikutuksia kuin statiineilla.

nuaisiirtopotilas sairastui rabdomyolyysiin käytettyään punariisiä sisältävää ravintolisää (Ramesh Prasad ym. 2002).

Statiineja sisältävät punariisivalmisteet voivat ainakin teoriassa voimistaa statiinien ja eräiden muiden lipidilääkkeiden haittavaikutuksia. Valmisteilla saattaa myös olla samoja yhteisvaikutuksia lääkkeiden, mm. sytokromi P450 3A4:n estäjien, kanssa kuin statiinilääkkeillä. Lisäksi maksan vajaatoimintaa sairastavien, lasten ja raskaana olevien naisten pitää välttää punariisiä sisältäviä valmisteita.

Lopuksi

Osa käyttäjistä pitää luontaistuotteina ja ravintolisina myytäviä valmisteita ”tehokkaina luonnontuotteina”, joilla ei ole haittoja kuten ”lääketehtaiden valmistamilla kemiallisilla lääkkeillä”. Todellisuudessa useimmat Euroopassa myytävät ravintolisät valmistetaan nykyään teollisesti ja eräät tuotteet, kuten punariisivalmisteet, voivat sisältää samoja kemiallisia aineita kuin lääkkeet.

Lääkkeiden ja elintarvikkeisiin kuuluvien ravintolisien ennakkovalvonta eroavat toisistaan. Lääkkeitä saa myydä, kun valmistaja on tutkimuksissa selvittänyt tuotteen laadun, tehon ja turvallisuuden ja viranomainen on hyväksynyt valmistajan selvitykset. Ravintolisien myyminen ei edellytä vastaavia tutkimuksia eikä viranomaisarviointia. Valmistaja vastaa ravintolisien laadusta ja turvallisuudesta sa-

moin kuin meijeri vastaa maitotuotteiden tuoreudesta ja puhtaudesta.

Ostaessaan punariisivalmistetta kuluttaja ei saa tuotteen käytön ja turvallisuuden kannalta oleellisia tietoja. Pakkauksessa ei mainita, sisältääkö tuote kolesterolia vähentävää ja joissakin tilanteissa haitallista statiinia vai ei. Punariisivalmisteiden ostoa ja käyttöä onkin hakuammuntaa, eikä lääkärin pitä suositella niitä valmisteita potilailleen. ■

ANNA-LIISA ENKOVAARA
LL, tietokirjailija
Tammisalontie 21 B
00830 Helsinki

KIRJALLISUUTTA

• Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:830–9, W147–9.

• Beijing Peking University WBL Biotech Co., Ltd 2009. Xuezhikang capsule. www.wpu.com.cn/english/main.sv?actionKey=pubArticleActionCtrl&method=showEnProductArticlesByType&type=2#201.

• Bogsrud MP, Langset G, Ose L, ym. The effect of red yeast rice on lipids, inflammatory markers and plasma glucose in subjects with mild hypercholesterolemia and mildly elevated plasma glucose. *Atherosclerosis* 2006;7 Suppl 3:551 (abstrakti, XIV International Symposium on Atherosclerosis, Rome, Italy 18–22.6.2006).

• Consumerlab 2009: <http://www.consumerlab.com/reviews>. (maksullinen)

• Euroopan unionin virallinen lehti (EUVL) 2009;C55:2 (Asia C-140/07): Yhteisöjen tuomioistuimen tuomio (ensimmäinen jaosto) 15.1.2009 (Bundesverwaltungsgerichtin – (Saksa) esittämä ennakkoratkaisupyyntö) – Hecht-Pharma GmbH v. Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg.

• Grieco A, Miele L, Pompili M, ym. Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: when “alternative” medicine is no “alternative” at all. *J Hepatol* 2009;50:1273–7.

• Heber D, Lembertas A, Lu QY, Bowerman S, Go VL. An analysis of nine proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements: implications of variability in chemical profile and contents. *J Altern Complement Med* 2001;7:133–9.

• Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM, Go VLW. Cholesterol-lowering effects of proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999;69:231–6.

• Lapi F, Gallo E, Bernasconi S, ym. Myopathies associated with red yeast rice and liquorice: spontaneous reports from the Italian Surveillance System of Natural

Health Products. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:572–4.

• Li JJ, Lu ZL, Kou WR, ym., Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CC-SPS). *J Clin Pharmacol* 2009;49:947–56.

• Lin YL, Wang TH, Lee MH, Su NW. Biologically active components and nutraceuticals in the *Monascus*-fermented rice: a review. *Appl Microbiol Biotechnol* 2008;77:965–73.

• Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T, Fønnebo V. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med* 2006;1:4. doi: 10.1186/1749-8546-1-4.

• Lu ZL, Collaborative Group for China Coronary Secondary Prevention Using Xuezhikang. China coronary secondary prevention study (CCSPS). *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005;33:109–15 (Chinese).

• Lu Z, Kou W, Du B, ym., Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. 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;101:689–93.

• Lääkelaitoksen päätös Dnro 1333/44/2005 (16.5.2006) ja Dnro 4538/3.4.1./2008 (9.9.2008).

• Ma J, Li Y, Ye Q ym. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. *J Agr Food Chem* 2000;48:5220–5.

• Mak KH, Ching CK, Mukundan N, ym. A randomised, parallel, double-blind study comparing the lipid lowering effect of Xuezhikang (Lipascor) with Simvastatin in asymptomatic patients with hyperlipidaemia. *ASEAN Heart Journal* 2005;13:15–20.

• Monograph. *Monascus purpureus* (red yeast rice). *Altern Med Rev* 2004;9:208–10.

• Mueller PS. Symptomatic myopathy due to red yeast rice. *Ann Intern Med* 2006;145:474–5.

• Norwegian Medicines Agency 2007. Omsetningsstopp for to produkter med rød gjæret ris [päivitetty 20.10.2007]. www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_60962.aspx.

• Ong HT, Cheah JS. Statin alternatives or just placebo: an objective review of omega-3, red yeast rice and garlic in cardiovascular therapeutics. *Chin Med J (Engl)* 2008;121:1588–94.

• Ramesh Prasad GV, Wong T, Mkeliton G, Bhaloo S. Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in renal transplant recipient. *Transplantation* 2002;74:1200–1.

• Roselle H, Ekatan A, Tzeng J, Sapienza M, Kocher J. Symptomatic hepatitis associated with the use of herbal red yeast rice. *Ann Intern Med* 2008;149:516–7.

• Smith DJ, Olive KE. Chinese red rice-induced myopathy. *South Med J* 2003;96:1265–7.

• Tsukahara M, Shinzato N, Tamaki Y, Namihira T, Matsui T. Red yeast rice fermentation by selected *Monascus* sp. with deep-red color, lovastatin production but no citrinin, and effect of temperature-shift cultivation on lovastatin production. *Appl Biochem Biotechnol* 2009;158:476–82.

• US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration 1998. Public Docket no. 97P-044. www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/97p0441/ans0002.pdf.

• Vercelli L, Mongini T, Olivero N, Rodolico C, Musumeci O, Palmucci L. Chinese red rice depletes muscle coenzyme Q10 and maintains muscle damage after discontinuation of statin treatment. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:718–20.

• Xu CB, Hu DY, Kang LP, ym. Comparative study of relatively long-term therapy for dyslipidemia with low-dose Xuezhikang or pravastatin in Chinese patients. *Zhongguo Yaoxue* 2000;9:218–22.

Summary

With red rice against cholesterol?

Red colored rice, i.e. red rice has been utilized for centuries as food and medicine in Asia. Due to its method of preparation, red rice may contain statins. Products containing it are currently marketed for lowering of blood cholesterol in Western countries. Since at least some red rice preparations contain about 5 to 10 mg of lovastatin in the daily dose recommended on the package, these preparations may lower blood cholesterol levels, and exhibit similar drawbacks and interactions as the statin drugs.