

Citrinin u dodacima prehrani na bazi crvene riže - potencijalni rizik za zdravlje ljudi

Đurović, Ivana; Šegvić Klarić, Maja

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2015, 71, 701 - 709**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:764484>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



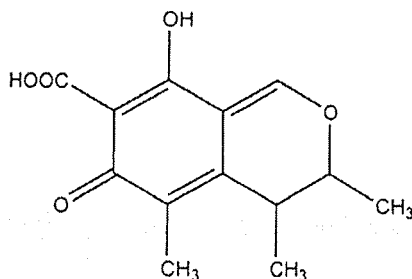
Citrinin u dodacima prehrani na bazi crvene riže – potencijalni rizik za zdravlje ljudi

IVANA ĐUROVIĆ, MAJA ŠEGVIĆ KLARIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zavod za mikrobiologiju

UVOD

Posljednjih se godina crvena riža sve više primjenjuje kao alternativna terapija hiperlipidemije. No, vjerojatno je manje prisutna svijest o mogućoj kontaminaciji preparata crvene riže mikotoksinom citrininom (CTN). Citrinin (slika 1.) je toksični sekundarni produkt metabolizma nekih vrsta filamentoznih gljivica, tj. plijesni među kojima su najznačajniji proizvođači vrste iz rodova *Penicillium*, *Aspergillus* i *Monascus*. Taj je mikotoksin čest kontaminant žitarica (pšenica, riža, zob, ječam, kukuruz), ali i voća, povrća te voćih sokova, posebice na područjima u kojima je povećana prirodna zastupljenost CTN-proizvođača.



Slika 1. Strukturna formula citrinina

Citrinin se često nalazi u hrani u kombinaciji s drugim mikotoksinima kao što su okratoksin A (OTA), patulin i aflatoksin. Prema toksičnim učincima CTN je primarno klasificiran kao nefrotoksičan mikotoksin, ali također može dovesti do oštećenja jetre te koštane srži (1). Međunarodna agencija za istraživanje raka (*International Agency for Cancer Research* IARC) uvrstila je CTN u kategoriju 3 kancerogenih tvari budući da nema dovoljno dokaza o karcinogenom učinku na životinje te nema dokaza

o takvom učinku na ljude (2). Naime, kod štakora koji su tretirani s CTN tijekom 80 tjedana došlo je do pojave adenoma bubrega ali ne i karcinoma. Međutim, pokazano je da CTN djeluje kao promotor tumora izazvanih nekim drugim kancerogenim tvarima (3).

Odakle CTN u crvenoj riži? Crvena riža je fermentacijski produkt bijele riže (*Oryza sativa*, L.) dobiven pomoću vrste iz roda *Monascus*. Fermentacijom nastaju farmakološki aktivne komponente crvene riže, tj. monakolini (od kojih je najznačajniji monakolin K identičan sintetskom lovastatinu) i karakteristični crveni pigment. Ako se proces fermentacije ne odvija pod kontroliranim uvjetima, može nastati i CTN. Brojna klinička ispitivanja potvrdila su učinkovitost crvene riže u terapiji hiperlipidemije, tj. u smanjenju ukupnog kolesterola i LDL kolesterola. Pokazalo se da crvena riža, za razliku od sintetskih statina, uzrokuje znatno manje nuspojava (prvenstveno mijalgija) uz znatno manje interakcija s drugim lijekovima, a terapijska je doza 10 mg monakolina K dnevno. Crvenu rižu koriste pacijenti kod kojih postoji blagi poremećaj lipida u krvi te još nije potrebna terapija lijekovima ili pacijenti s intolerancijom sintetskih statina (4). Na tržištu je crvena riža prisutna uglavnom u obliku kapsula (rijetko tableta), a preparati su registrirani kao dodaci prehrani. S obzirom da je crvena riža koristan dodatak prehrani u borbi protiv hiperlipidemije koji može biti kontaminiran CTN, nameće se pitanje u kojoj mjeri takvi preparati mogu štetno utjecati na zdravlje. U ovom radu dan je pregled nalaza CTN u komercijalno dostupnim preparatima na bazi crvene riže u različitim zemljama svijeta u usporedbi s važećim smjernicama Europske unije te su razmatrani mogući štetni učinci na zdravlje s obzirom na nađene koncentracije i dnevni unos CTN.

Štetni učinci citrinina

Ispitivanja toksičnih učinaka provedena su na animalnim modelima i *in vitro* na staničnim kulturama. Mehanizam toksičnosti nije u potpunosti razjašnjen, no *in vitro* studije pokazuju da CTN u stanici uzrokuje oksidacijsko oštećenje DNA i oksidacijski stres, inhibiciju sinteze proteina, oštećenje mitohondrija, remeti mitozu i homeostazu kalcija te uzrokuje apoptozu aktivacijom specifičnih signalnih molekula (3,5–7).

Sándor i sur. (8) opisali su subakutnu toksičnost OTA i CTN u svinja. Osmotjedna studija pokazala je da se CTN eliminira puno brže nego OTA. Akutna supkutana primjena CTN u dozama od 50, 75 i 100 mg/kg tjelesne težine je letalna za zamorce, a kao znak morbiditeta pojavljuje se dispneja. Pri subkutanom dozama višim od 50–75 mg/kg tjelesne težine koje su primjenjivane tijekom 14 dana, CTN može uzrokovati značajne lezije na bubrezima. LD₅₀ za akutnu subkutanu primjenu kod zečeva iznosi 20 mg/kg tjelesne težine, a ističu se povećana lakrimacija i salivacija te blage histopatološke promjene na bubrezima (3). Akutna LD₅₀ vrijednost CTN je u rasponu od 19 do 134 mg/kg tjelesne težine ovisno o životinjskoj vrsti te načinu primjene CTN (3). Subkronična toksičnost ispitivana je na štakorima soja Wistar (90

dana), a kod životinja promatrani su tjelesna masa, dnevni unos hrane, masa te biokemijske i histopatološke promjene bubrega i jetre. Prema dobivenim rezultatima, čak i najviša doza ne uzrokuje značajnu toksičnost pa je zaključeno da preparati crvene riže koji sadrže CTN do 200 mg/kg pripravka nisu nefrotoksični. Iz rezultata te 90-dnevne studije zaključeno je da je CTN u dozi od 20 µg/kg tjelesne težine dnevno NOAEL (*no-observed-adverse-effect-level*) za štakore (3).

U hrani i krmivu CTN se često nalazi i u kombinaciji s OTA. Istraživanja pokazuju da CTN i OTA djeluju aditivno i/ili sinergistički te se prema nekim teorijama smatra da su oba mikotoksina povezana s nastankom bubrežne bolesti u ljudi nazvane endemska nefropatija koja se u Hrvatskoj javlja u 14 sela u okolini Slavonskog Broda (9).

Crvena riža: zakonska regulativa

Crvena riža (*red fermented rice, red yeast rice, anka ili angkak, Beni-koji, Hong Qu, Hung-chu*) stoljećima se u azijskoj kuhinji koristi kao začim, bojilo za hranu ili vino, konzervans te u tradicionalnoj kineskoj medicini za liječenje probavnih ili krvožilnih bolesti. Današnja, suvremena medicina sve više pažnje posvećuje crvenoj riži kao učinkovitom lijeku u terapiji hiperlipidemije, sve češćem komorbiditetu današnjice. Zanimanje pacijenata za preparate crvene riže u stalnom je porastu. Prema podacima iz SAD-a, u razdoblju od 2005. do 2008. godine, zabilježen je porast upotrebe za čak 80 % (10). Pacijenti većinom misle da je sve što je biljnog podrijetla zdravije od »kemije« prisutne u sintetskim lijekovima. Na primjeru crvene riže može se vidjeti da to nije uvijek tako, a to potvrđuju i nalazi CTN u kapsulama s crvenom rižom. Kao što je već spomenuto, preparati crvene riže na tržištu su prisutni kao dodaci prehrani i pri registraciji proizvoda ne podliježu strogim ispitivanjima kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti kao što je to slučaj s lijekovima koji se izdaju na recept ili su u slobodnoj prodaji. U većini zemalja postoje smjernice o maksimalnim dopuštenim koncentracijama CTN u crvenoj riži. S obzirom na različite klimatske uvjete i zastupljenost mikotoksina, smjernice nisu jednake u cijelom svijetu, a dobivene su na temelju ispitivanja provedenih na životinjama. Smjernice su samo preporuka proizvođačima no ne i zakonska obveza. U Hrvatskoj su važeće smjernice koje je propisala Europska unija. Komisija Europske unije (EC) je 6. ožujka 2014. donijela regulativu (No 212/2014) kojom se određuje najviša dopuštena koncentracija CTN u dodacima prehrani koji sadrže crvenu rižu dobivenu procesom fermentacije pomoću vrste *Monascus purpureus* (11). Prema toj regulativi maksimalna dopuštena količina CTN u dodacima prehrani na bazi crvene riže iznosi 2000 µg po kg preparata (2 mg/kg). Istraživanjima na životinjama je utvrđena NOAEL vrijednost za CTN 20 µg/kg tjelesne težine dnevno (3) pa je prema tome Znanstveni odbor za kontaminante u prehrambenom lancu (CONTAM; *Panel on Contaminants in the Food Chain*) pri Europskoj agenciji za sigurnost hrane (EFSA; *European Food Safety Authority*) odredio prihvatljivi dnevni unos, tj. koncentraciju CTN koja se ne smatra nefrotoksičnom za ljude. Uzimajući u obzir odgovarajući faktor nesigurnosti (100) i NOAEL vrijednost,

prihvatljivi dnevni unos je 0,2 µg/kg tjelesne težine. Maksimalna dopuštena koncentracija CTN u preparatima s crvenom rižom koja iznosi 2 mg/kg preparata, određena je da bi se osiguralo da moguće izlaganje CTN bude ispod praga nefrotoksičnosti (11). U Kini je dozvoljena granica koncentracije CTN u prehrambenim proizvodima s crvenom rižom čak 40 puta manja, što iznosi 50 µg/kg preparata (12).

Citrinin u dodacima prehrani na bazi crvene riže

U literaturi za sada ne postoji puno podataka o nalazu CTN u pripravcima na bazi crvene riže. Jedna od ranijih studija provedena u SAD-u 2001. godine kada je sadržaj CTN i monakolina K ispitivan u devet uzoraka komercijalno dostupnih dodataka prehrani na bazi crvene riže (tablica 1.). Pritom je CTN dokazan u više od 70 % uzoraka, a dva uzorka (11,82 i 64,7 µg/kapsula) premašila su prihvatljivi dnevni unos (13). Također, sadržaj monakolina K je znatno varirao. Ako se pretpostavi da je pacijent odrasla osoba od 70 kg i da dnevno uzima 2 kapsule crvene riže, uzimajući u obzir sadržaj CTN u spomenutim uzorcima dnevni unos CTN iznosio bi 0,33 µg/kg, odnosno 1,84 µg/kg tj.t., što za 1,65 odnosno 9 puta premašuje prihvatljivi dnevni unos (0,2 µg/kg tj.t.). U sličnom istraživanju koje su proveli Gordon i sur. (2006.–2008.), ispitivano je 12 komercijalno dostupnih dodataka prehrani s crvenom rižom (14). Pripravci su kupljeni u ljekarnama ili putem interneta te su analizirani da bi se u njima utvrdio sadržaj aktivne tvari (monakolina K) i CTN. Na svim proizvodima bilo je deklarirano da jedna kapsula sadrži 600 mg praha crvene riže, a preporuča se uzimanje dvije kapsule dnevno. U četiri od 12 ispitivanih proizvoda koncentracija CTN bila je u rasponu od 14 do 114 µg po kapsuli (tablica 1.). Ako odrasla osoba (70 kg) uzme dvije kapsule dnevno s najvećom koncentracijom CTN-a, dnevnom dozom u organizam unese 228,3 µg CTN, to jest 3,26 µg/kg tj.t. CTN što je čak 16 puta više od prihvatljivog dnevnog unosa.

Godine 2008. i 2009. Li i sur. su u Kini proveli ispitivanje različitih tipova uzoraka (tablica 1.) koji sadrže crvenu rižu budući da se u Kini crvena riža široko primjenjuje, osobito u prehrani. Prikupljeno je 109 uzoraka crvene riže i podijeljeno u pet kategorija, a CTN je dokazan u 28 % uzoraka u rasponu koncentracija od 16,6 do 5253 µg/kg, od čega su neke vrijednosti ispod, a neke daleko iznad granične koncentracije od 50 µg/kg koliko iznosi maksimalna dozvoljena koncentracija CTN u prehrambenim proizvodima na području Kine (12). Iako CTN nije pronađen u uzorcima biljnog materijala koji se primjenjuju u tradicionalnoj kineskoj medicini, pronađen je u visokom postotku u uzorcima crvene riže koji se svakodnevno koriste kao začim, a također je pronađen u svim uzorcima crvene riže koji se koriste u medicinske svrhe (tablica 1.). Budući da brojni svjetski proizvođači dodataka prehrani na bazi crvene riže svoje ishodne sirovine nabavljaju upravo iz Kine, ove podaci bi trebali pozivati na dodatan oprez i kontrolu CTN kako u ishodnoj sirovini tako i u gotovom proizvodu. U Hrvatskoj su provedene tri studije u kojima su analizirani dodaci prehrani na bazi crvene riže koji se nalaze na hrvatskom tržištu uključujući i preparate

Tablica 1. Sadržaj CTN u dodacima prehrani na bazi crvene riže

Uzorak na bazi crvene riže	Broj CTN-pozitivnih uzoraka / Ukupan broj uzoraka	Koncentracija CTN (minimum – maksimum)	Literatura
Kapsule crvene riže	7/9	0,47–64,7 µg/kapsula	Heber i sur. (13)
	4/12	14,3–114,2 µg/kapsula	Gordon i sur (14)
Začin na bazi crvene riže	8/11	127,0–4960,0 µg/kg	
Crvena riža korištena u medicinske svrhe	19/19	18,2–5253,0 µg/kg	
Biljni materijali korišteni u tradicionalnoj kineskoj medicini	0/46	–	Li i sur. (12)
Gotovi proizvodi s crvenom rižom u tradicionalnoj kineskoj medicini	0/4	–	
Crvena riža korištena kao funkcionalna hrana i lijek	4/29	16,6–62,5 µg/kg	
Dijetetski proizvodi na bazi crvene riže	2/6	95,0–98,0 µg/kg	Mornar i sur. (16)
	1/7	98,0 µg/kg	Nigović i sur. (17)

domaćih proizvođača (15–17). U 10 kapsula crvene fermentirane riže (500 mg s 1,5 % monakolina) nije utvrđen CTN (15), dok je u 2/6, odnosno u 1/7 uzoraka dijetetskih proizvoda na bazi crvene riže (tablica 1.) dokazan CTN, ali u koncentracijama koje su ispod maksimalno dopuštenih (16, 17).

Godine 2008. Halbert i sur. u SAD-u (Philadelphia) proveli su kliničko ispitivanje u kojem su uspoređivali učinak pravastatina i crvene riže u pacijenata kod kojih je zabilježena povećana osjetljivost na statine (SAM; *statin-associated myalgia*). Prije ispitivanja, napravljena je analiza preparata crvene riže koji su ispitanici dobivali i analiza je pokazala da preparat sadrži CTN u koncentraciji manjoj od 10 ppm (nije poznata točna koncentracija). Ispitivanje je trajalo 12 tjedana, a u tom periodu ispitanici su uzimali veliku dozu crvene riže, 4 puta dnevno po 2 kapsule od 600 mg (4800 mg dnevno) (18). Uzimajući u obzir te doze crvene riže može se pretpostaviti i povećani unos CTN te posljedično povećanje mogućeg štetnog učinka na zdravlje ljudi. To ispitivanje također pokazuje da uzimanje crvene riže onečišćene s CTN tijekom dužeg vremenskog razdoblja povećava vjerojatnost štetnog djelovanja toga mikotoksina na zdravlje ljudi.

U Maleziji je 2010. napravljena analiza komercijalno dostupne crvene riže da bi se utvrdila zastupljenost gljivica i mikotoksina u njima. Analizirano je 50 uzoraka od

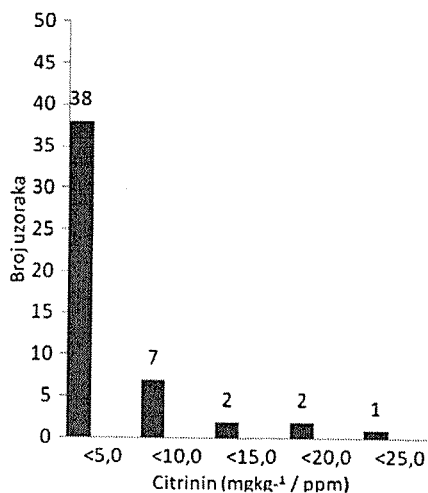
kojih su svi sadržavali *Monascus* spp., a CTN je nađen u svim uzorcima (slika 2.) u rasponu koncentracija od 0,23 do 20,65 mg/kg što prelazi preporučene limite za CTN propisane u Maleziji i u Europi. Osim CTN, u svim uzorcima pronađen je OTA (0,23–2,48 µg/kg), a aflatoksin je pronađen u 92 % uzoraka (0,61–77,33 µg/kg) (19).

Na mjestima gdje su uzorci kupljeni, uvjeti čuvanja crvene riže su različiti; neki su posebno pakirani, neki su u otvorenim spremnicima, skladište se u klimatiziranim ili neklimatiziranim prostorima i slično pa se može zaključiti da i uvjeti skladištenja proizvoda utječu na

prisutnost gljivica u proizvodu. Prema nekim podacima, jedna osoba u Maleziji tjedno prosječno kupi između 0,2 i 0,5 kg crvene riže. Ako se pretpostavi da osoba konzumira 0,2 kg crvene riže, postoji vjerojatnost da će putem crvene riže u organizam unijeti 4 mg/kg CTN što je daleko iznad dozvoljenih granica. Na području Selangora živi oko 5,5 milijuna ljudi, a oko 28 % su malezijski Kinezi koji koriste tradicionalnu kinesku medicinu i svakodnevno koriste crvenu rižu u svojoj prehrani pa je važno da znaju kakve proizvode konzumiraju (19). Prema ovom istraživanju može se pretpostaviti da su plijesni i mikotoksini u crvenoj riži potencijalna opasnost za zdravlje čovjeka te da je potrebna kontrola ovih onečišćenja u namirnicama za ljudsku prehranu.

Američka agencija za hranu i lijekove, FDA (*Food and Drug Administration*) 2007. godine izdala je pravilnik u okviru dobre proizvođačke prakse za dodatke prehrani (*Current Good Manufacturing Practice, CGMP*) prema kojem se od proizvođača dodataka prehrani zahtjeva da tijekom proizvodnog postupka osiguraju izvrsnost i sigurnost proizvoda. Prema tome bi proizvođači dodataka prehrani koji sadrže crvenu rižu trebali osigurati da preparat nije onečišćen CTN. Spomenuti pravilnik proizvođačima je samo preporuka, no ne i zakonska obveza. FDA ne provjerava niti ima podatke o tome koliko proizvođača analizira CTN u crvenoj riži koja se koristi kao sirovina. Na američkom tržištu dostupni su proizvodi na kojima je navedeno da je provedena analiza CTN i da nema CTN kao i oni bez takvih oznaka (3). Dodaci prehrani s crvenom rižom prisutni na hrvatskom tržištu ne sadrže informacije o ispitivanju proizvoda na prisutnost CTN.

Iz istraživanja koje su proveli Li i sur (12) vidljivo je da je CTN na području Kine i drugih azijskih zemalja izrazito zastupljen u namirnicama široke potrošnje.



Slika 2. Zastupljenost CTN u ispitivanim uzorcima (preuzeto iz 19)

Učestalom primjenom namirnica koje su potencijalno kontaminirane CTN raste rizik štetnog učinka na ljudsko zdravlje, a budući da ne postoji zakonska odredba kontrole CTN, rizik je time veći. Prema tome se može zaključiti da osobe koje žive na područje povećane vjerojatnosti kontaminacije hrane mikotoksinima (CTN i OTA), a koriste pripravke crvene riže za koje ne znaju jesu li onečišćeni CTN, pripadaju »rizičnoj« skupini pacijenata. Dugoročni unos CTN hranom, a osobito ako je hrana dodatno kontaminirana s OTA, predstavlja mogući rizik za oštećenje bubrega ili razvoj karcinoma bubrega (20). Osim *Monascus* vrste, CTN može proizvoditi i *Penicillium* vrste. Poznati uzročnik truljenja jabuka i proizvođač mikotoksina patulina, *Penicillium expansum*, proizvodi i CTN koji je tako na području Hrvatske pronađen u 19 % ispitivanih jabuka (21). Također, *Penicillium citrinum* vrsta koja je prisutna u gotovo svim klimatskim područjima može biti prisutna u hrani, a najčešće se nalazi na žitaricama, orašastim plodovima i voću, što može povećati unos CTN u svakodnevnoj prehrani.

Preparati crvene riže svakako mogu pridonijeti dnevnom unosu CTN, a prema spomenutim istraživanjima je vidljivo da na tržištu postoje preparati u kojima koncentracija CTN nije zanemariva. Iako su koncentracije CTN koje su primjenjivane u ispitivanjima na životinjama puno veće od onih pronađenih u preparatima na bazi crvene riže ili u hrani, dugotrajni unos CTN, posebice u kombinaciji s drugim mikotoksinima (npr. OTA) može imati ozbiljne posljedice za zdravlje ljudi.

SAŽETAK

Citrinin je mikotoksin kojeg proizvode plijesni iz rodova *Penicillium*, *Aspergillus* i *Monascus*. Može se naći u žitaricama, voću, povrću i voćnim sokovima. CTN je primarno nefrotoksičan, a IARC ga svrstava u kategoriju 3 kancerogenih tvari. U ovom je radu CTN promatran kao moguće onečišćenje u dodacima prehrani s crvenom rižom te su pretraživani znanstveni radovi čiji su autori ispitivali prisutnost CTN u komercijalno dostupnim pripravcima crvene riže. Istraživanja provedena u proteklih 5–10 godina pokazuju da su pacijentima dostupni preparati crvene riže koji sadrže CTN, a u nekim su pronađene i količine koje su znatno veće od onih koje su navedene u smjernicama. U ovom je radu prisutnost CTN u ispitivanim uzorcima uspoređivana sa smjernicama koje vrijede na području Europske unije. Osim toga, CTN se zajedno s drugim mikotoksinima (uglavnom OTA) može naći i u hrani pa je dugotrajnim unosom tih mikotoksina povećana vjerojatnost za razvoj nefrotoksikoze, kao i karcinoma bubrega. Proizvođači tih dodataka prehrani trebali bi kontrolirati prisutnost CTN u sirovinama, a u budućnosti bi trebala postojati bolja zakonska regulativa za dodatke prehrani da bi se pacijentima osigurala sigurnost u liječenju hiperlipidemije crvenom rižom bez rizika nefrotoksičnog učinka CTN-a.

Citrinin in red rice based food supplements – potential risk to human health

by I. Đurović, M. Šegvić Klarić

Abstract

Citrinin is a mycotoxin produced by fungal species belonging to the genera *Penicillium*, *Aspergillus* and *Monascus*. It can be found in cereals, fruits, vegetables, and fruit juices. CTN is primarily nephrotoxic and has been classified by IARC as group 3 of carcinogens. In this study, data on CTN as a possible contaminant of food supplements based on red yeast rice and scientific papers on CTN occurrence in commercially available food supplements are discussed. Studies conducted in the past 5–10 years show that preparations containing CTN are available to patients. In some preparations, CTN amounts considerably higher than the recommended concentration (based on tests carried out on animal models) were found. In this study, the presence of CTN in the analysed samples was compared to the guidelines effective in the European Union. In addition, CTN co-occurred with other mycotoxins, notably OTA, which was confirmed in foods (cereals and fruits). The long-term exposure to contaminated food may increase the risk of developing nephrotoxicosis or kidney cancer. Manufacturers of these supplements should control the presence of CTN in raw material and a better legal framework for dietary supplements should be adopted in the future in order to ensure patient safety in the treatment of hyperlipidaemia involving red rice and thus avoid any risk of CTN nephrotoxic effect.

Literatura – References

1. Flajs D, Peraica M. Toxicological properties of citrinin. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2009; 60:457–464.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of cancerogenic risks to humans, Some Naturally Occurring and Synthetic Food Components. Furocounarins and Ultraviolet Radiation. IARC Press. 1986; 40: 66–77.
3. EFSA, 2012. Scientific Opinion on the risks for public and animal health related to the presence of citrinin in food and feed, *EFSA Journal.* 2012.
4. Permanent Senate Commission on Food Safety (SKLM). Toxicological evaluation of red mould rice: An update. *Deutsche Forschungsgemeinschaft.* 2013.
5. Šegvić Klarić M, Želježić D, Rumora L, Peraica M, Pepeljnjak S, Domijan A-M. A potential role of calcium in apoptosis and aberrant chromatin forms in porcine kidney PK15 cells induced by individual and combined ochratoxin A and citrinin. *Arch. Toxicol.* 2012; 86:97–107.
6. Rumora L, Domijan A-M, Žanić Grubišić T, Šegvić Klarić M. Differential activation of MAPKs by individual and combined ochratoxin A and citrinin treatments in porcine kidney PK15 cells. *Toxicon.* 2014; 90:174–183.
7. Šegvić Klarić M, Medić N, Hulina A, Žanić Grubišić T, Rumora L. Disturbed Hsp70 and Hsp27 expression and thiol redox status in porcine kidney PK15 cells provoked by individual and combined ochratoxin A and citrinin treatments. *Food Chem. Toxicol.* 2014; 71:97–105.

8. Sándor G, Busch A, Watzke H, Reek J and Ványi A. Subacute toxicity testing of ochratoxin-A and citrinin in swine. *Acta Veterinaria Hungarica*. 1991; 39:149–160.
9. Pfohl-Leszkwicz A. Ochratoxin A and aristolochic acid in the nephropathies and associated urothelial tract tumours development. *Arh. Hig. Rada Toksikol*. 2009; 60: 465–483.
10. 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; 7:117–122.
11. EU. European Union Commission Regulation (EU) No. 212/2014 of 6 March 2014 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of the contaminant citrinin in food supplements based on rice fermented with red yeast *Monascus purpureus*. *OJEU*. 2014; 67:3–4.
12. Li Y, Zhou YC, Yang MH, Ou Yang Z. Natural occurrence of citrinin in widely consumed traditional Chinese food red yeast rice, medicinal plants and their related products. *Food Chem*. 2012; 132:1040–1045.
13. 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; 170:1722–1727.
14. Heber D, Lemberas A, Bowerman S, Liang V. An analysis of nine proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements: Implications of variability in chemical profile and contents. *J. Alter. Complement. Med*. 2001; 7:133–139.
15. Mornar A, Nigović B, Sertić M. Identifikacija monakolina i citrinitina u crvenoj fermentiranoj riži primjenom LC/MS/MS tehnike, *Farm. Glas*. 2012; 68:243–253.
16. Mornar A, Sertić M, Nigović B. Development of a rapid LC/DAD/FLD/MSⁿ method for the simultaneous determination of monacolins and citrinin in red fermented rice products. *J. Agric. Food Chem*. 2013; 61:1072–1080.
17. Nigović B, Sertić M, Mornar A. Simultaneous determination of lovastatin and citrinin in red yeast rice supplements by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Food Chem*. 2013; 138:531–538.
18. Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ. 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; 105:198–204.
19. Samsudin NIP, Abdullah N. A preliminary survey on the occurrence of mycotoxigenic fungi and mycotoxins contaminating red rice at consumer level in Selangor, Malaysia. *Mycotoxin Res*. 2013; 29:89–96.
20. Vrabcheva T, Usleber E, Dietrich R, Maärtlbauer E. Co-occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals from Bulgarian villages with a history of Balkan endemic nephropathy. *J. Agric. Food Chem*. 2000; 48:2483–2488.
21. Pepeljnjak S, Šegvić Klarić M, Ožegović L. Citrininotoxicity of *Penicillium* spp. isolated from decaying apples. *Brazilian J. Microbiol*. 2002; 33:134–137.

Primljeno 4. rujna 2015.