

L'olio essenziale di bergamotto regola il tono della muscolatura liscia vascolare attivando i canali del K(+) ed inibendo quelli del Ca( 2+) ed inducendo in tal modo vasodilatazione e conseguente riduzione dei valori pressori. ( 1 )

L'effetto della componente antiossidante dell'olio essenziale di bergamotto , la frazione non volatile (NVF), può avere effetti rilevanti nel trattamento delle patologie vascolari in quanto esplica una azione protettiva sulle arterie danneggiate ( 2 ).

La *bergamottina* possiede significative proprietà antianginose e antiaritmiche.

Esercita un'azione di dilatazione coronarica, è stata in grado di ridurre le aritmie ventricolari ipercinetiche causate dalla riperfusione post-ischemica ed ha significativamente ridotto i tipici segni elettrocardiografici dello spasmo arterioso coronarico ( 3 )

La **melatonina** è un potente antiossidante ed esplica la sua azione quale “ spazzino “ dei radicali liberi - specie reattive dell'ossigeno ROS – nei mitocondri ( 10 ). Incrementa il glutatione tissutale GSH e riduce la mieloperossidasi MSO e la perossidazione lipidica ) ( 7 – 8 - 12 ) esplicando in tal modo una spiccata attività protettiva nei confronti del muscolo cardiaco mediante inibizione del sovraccarico di calcio intracellulare ( 4 - 5 ) con riduzione delle dimensioni dell'infarto, di frequenza e durata della tachicardia ventricolare e di episodi di fibrillazione. La melatonina protegge il cuore dal danno da ischemia inibendo l'apertura dei pori di transizione della permeabilità mitocondriale (MPTP), evento importante che causa la morte delle cellule cardiomiocitiche che si verificano durante l'ischemia, probabilmente attraverso la prevenzione della perossidazione della *cardiolipina* - lipide che rappresenta il 20% circa delle molecole della membrana interna mitocondriale - ( 9 ). I pazienti affetti da sindrome cardiaca X, un'angina microvascolare caratterizzata dal dolore toracico da sforzo con test da sforzo positivo, e pazienti affetti da malattia coronarica CAD, mostrano una netta diminuzione della sintesi della melatonina notturna ( 13 - 14 ). La melatonina può avere effetti benefici sullo stress ossidativo delle cellule endoteliali vascolari anche nei pazienti con aterosclerosi grave ed avanzata sottoposti ad intervento chirurgico di bypass coronarico ( 16 ).

Favorendo la sintesi e la biodisponibilità dell'ossido nitrico esplica una azione di rilassamento della muscolatura liscia nelle pareti aortiche riducendo significativamente i livelli della pressione sanguigna ( 6 ).

Trova evidenza clinica anche nell'utilizzo quale terapia preventiva e curativa dello scompenso cardiaco ( 11 ). La melatonina riduce significativamente l'assorbimento del colesterolo assunto mediante alimentazione ricca di grassi e causa una diminuzione significativa del colesterolo totale, trigliceridi, VLDL, colesterolo LDL nel plasma e il contenuto di colesterolo e di trigliceridi nel fegato mentre fa aumentare il livello di colesterolo HDL ( 15 ).

**Gli acidi grassi polinsaturi a catena lunga omega-3 ( EPA e DHA )** estratti da pesci sia grassi che magri ed altamente purificati quando vengono sistematicamente assunti con la dieta o mediante integratori alimentari alla dose di 1 g al giorno sono efficaci come terapia aggiuntiva per la prevenzione secondaria dell'infarto del miocardio e riducono significativamente il rischio di ictus e di morte cardiaca

improvvisa in pazienti con malattia coronarica ( 17 – 18 – 19 – 20 – 21 ). Sia EPA che DHA riducono il livello dei trigliceridi (TG) e aumentano i livelli di colesterolo lipoproteico ad alta densità HDL-C (HDL-C). L'EPA da solo ha mostrato di ridurre i TG e il colesterolo totale senza influenzare i livelli di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) mentre il DHA ha mostrato più effetti indesiderati sull'LDL.

L'EPA migliora il pannello lipidico ma aiuta anche a ridurre i livelli dei biomarcatori infiammatori vascolari, contribuendo a ridurre il rischio cardiovascolare ( 22 ).

**Il Coenzima Q10** è un micronutriente lipofilo naturale prodotto dal nostro organismo e presente in alte concentrazioni nelle membrane biologiche delle cellule dei muscoli e specialmente in quelle del cuore che necessitano di un continuo afflusso di ossigeno e di energia. E' un potente antiossidante e preservando le lipoproteine presenti nel sangue dall'attacco dei radicali liberi previene il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari. La supplementazione di coenzima Q10 sembra ridurre in pazienti con CAD (malattia coronarica) i mediatori dell'infiammazione quali IL-6 ( interleuchina 6 ), CRP ( proteina C reattiva ), IL-6 e TNF- $\alpha$  ( fattore di necrosi tumorale (23 – 24 - 25 ). Il coenzima Q10 potrebbe essere utile nei pazienti con insufficienza cardiaca poiché aiuta a ridurre gli effetti dannosi delle specie reattive dell'ossigeno che risultano aumentati in questi pazienti, grazie alla sua attività antiossidante e al ruolo che ha nella stabilizzazione dei canali ionici calcio-dipendenti del miocardio e nella prevenzione del consumo di metaboliti essenziali per la sintesi di adenosina-5'-trifosfato (ATP).( 26 - 27 )

La **Vitamina E** è composta da 4 *tocoferoli* e 4 *tocotrienoli* (alfa, beta, gamma, delta). Soprattutto i **tocotrienoli** contrastano alcuni dei processi associati all'aterosclerosi ( 43 ) mediante riduzione dei livelli totali di LDL e l'inibizione della loro ossidazione ( 29 – 30 ), riduzione della produzione delle molecole responsabili dell'adesione cellulare attraverso l'inibizione dell'attività della proteina chinasi C ( 45 ), riduzione dei livelli di *trombossano B2*, fattore essenziale per l'aggregazione piastrinica ( 42 ) e inibizione della proliferazione della muscolatura liscia vascolare ( 35).

Esercitano un'azione ipocolesterolemizzante nell'uomo e negli animali favorendo l'aumento dei livelli di *farnesolo*, molecola responsabile della degradazione proteolitica dell'enzima epatico HMG-CoA riduttasi che svolge un ruolo chiave nella sintesi del colesterolo ( 31 – 32 - 33 - 38 - 39 – 40 – 41 ).

I tocotrienoli hanno dimostrato di avere un importante ruolo nella protezione del muscolo cardiaco da danno ischemico con riduzione della dimensione dell'infarto ( 36 – 37 - 44 ) e buona capacità di abbassare la pressione arteriosa ( 34 ) e di ridurre il rischio di tromboembolia venosa ( TEV ) nelle donne ( 28 ).

## BIBLIOGRAFIA

**1) The essential oil of Citrus bergamia Risso induces vasorelaxation of the mouse aorta by activating K(+) channels and inhibiting Ca(2+) influx.**

*The Journal of Pharmacy and Pharmacology* [22 Jan 2013, 65(5):745-749]

Kang P , Suh SH , Min SS , Seol GH

**2 ) The protective effect of bergamot oil extract on lecithine-like oxyLDL receptor-1 expression in balloon injury-related neointima formation.**

*Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* [15 Apr 2008, 13(2):120-129]

Mollace V , Ragusa S , Sacco I , Muscoli C , Sculco F , Visalli V , Palma E , Muscoli S , Mondello L , Dugo P , Rotiroti D , Romeo F

**3 ) Antianginal and Antiarrhythmic Effects of Bergamottine, a Furocoumarin Isolated from Bergamot Oil**

*Phytotherapy Research* 10, p. 491-496 February 1996

Francesco Occhiuto Clara Circosta

**4 ) Myocardial ischemia-reperfusion in rats: reduction of infarct size by either supplemental physiological or pharmacological doses of melatonin.**

*J Pineal Res.* 2002 Nov;33(4):234-8.

Sahna E, Acet A, Ozer MK, Olmez E.

**5) Myocardial ischemia-reperfusion injury and melatonin**

*Anadolu Kardiyol Derg.* 2006 Jun;6(2):163-8.

Sahna E, Deniz E, Aksulu HE.

**6) Nitric oxide synthase inhibition in rats: melatonin reduces blood pressure and ischemia/reperfusion-induced infarct size.**

*Scand Cardiovasc J.* 2006 Aug;40(4):248-52.

Deniz E, Sahna E, Aksulu HE.

**7 ) Melatonin protects myocardium from ischemia-reperfusion injury in hypertensive rats: role of myeloperoxidase activity.**

*Clin Exp Hypertens.* 2008 Oct;30(7):673-81.

Sahna E, Deniz E, Bay-Karabulut A, Burma O.

**8 ) Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart.**

*Cardiovasc Res.* 2003 Apr 1;58(1):10-9.

Reiter RJ, Tan DX.

**9) Melatonin protects against heart ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening.**

*Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009 Oct;297(4):H1487-93.

Petrosillo G, Colantuono G, Moro N, Ruggiero FM, Tiravanti E, Di Venosa N, Fiore T, Paradies G.

**10 ) Effect of Melatonin on Rat Heart Mitochondria in Acute Heart Failure in Aged Rats.**

*Int J Mol Sci.* 2018 May 23;19(6). pii: E1555.

Odinokova I, Baburina Y, Kruglov A, Fadeeva I, Zvyagina A, Sotnikova L, Akatov V, Krestinina O.

**11) Melatonin in Heart Failure: A Promising Therapeutic Strategy?**

*Molecules*. 2018 Jul 22;23(7). pii: E1819.

Nduhirabandi F, Maarman GJ.

**12) Cardioprotective effect of melatonin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats: A biochemical, electrocardiographic and histoarchitectural evaluation.**

*Eur J Pharmacol*. 2010 Oct 10;644(1-3):160-8.

Patel V, Upaganlawar A, Zalawadia R, Balaraman R.

**13) Impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with cardiac syndrome X.**

*Neurosci Lett*. 2002 Jul 19;327(2):143-5.

Altun A, Yaprak M, Aktoz M, Vardar A, Betul UA, Ozbay G.

**14) Decreased nocturnal synthesis of melatonin in patients with coronary artery disease.**

*Int J Cardiol*. 2003 May;89(1):103-7.

Yaprak M, Altun A, Vardar A, Aktoz M, Ciftci S, Ozbay G.

**15) Effect of melatonin on cholesterol absorption in rats**

*Journal of Pineal Research (Impact Factor: 9.6)*. 05/2007; 42(3):267-71

Saad Hussain

**16) The effect of melatonin on endothelial dysfunction in patient undergoing coronary artery bypass grafting surgery.**

*Adv Biomed Res*. 2016 Nov 28;5:174.

Javanmard SH, Heshmat-Ghahdarijani K, Mirmohammad-Sadeghi M, Sonbolestan SA, Ziayi A.

**17) Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases**

*Minerva Cardioangiol*. 2003 Oct;51(5):561-76.

Marchioli R.

**18) Highly purified omega-3 polyunsaturated fatty acids are effective as adjunct therapy for secondary prevention of myocardial infarction.**

*Herz*. 2006 Dec;31 Suppl 3:49-59.

Verboom CN; Critical Analysis of GISSI-Prevenzione Trial.

**19) Long-chain omega-3 fatty acids from fish reduce sudden cardiac death in patients with coronary heart disease.**

*Eur J Med Res*. 2003 Aug 20;8(8):332-6.

Richter WO.

**20) Prevention of sudden cardiac death with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials.**

*Ann Med*. 2009;41(4):301-10.

Zhao YT, Chen Q, Sun YX, Li XB, Zhang P, Xu Y, Guo JH.

**21) Effects of fatty and lean fish intake on stroke risk: a meta-analysis of prospective cohort studies.**

*Lipids Health Dis*. 2018 Nov 23;17(1):264.

Qin ZZ, Xu JY, Chen GC, Ma YX, Qin LQ.

**22) Eicosapentaenoic Acid Versus Docosahexaenoic Acid as Options for Vascular Risk Prevention: A Fish Story.**

*Am J Ther.* 2016 May-Jun;23(3):e905-10.

Singh S, Arora RR, Singh M, Khosla S.

**23) Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers (high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and homocysteine) in patients with coronary artery disease.**

*Nutrition.* 2012 Jul;28(7-8):767-72.

Lee BJ, Huang YC, Chen SJ, Lin PT.

**24) Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.**

*Pharmacol Res.* 2017 May;119:128-136.

Fan L, Feng Y, Chen GC, Qin LQ, Fu CL, Chen LH.

**25) A Pilot Clinical Study of Liquid Ubiquinol Supplementation on Cardiac Function in Pediatric Dilated Cardiomyopathy**

*Nutrients.* 2018 Nov; 10(11): 1697.

Fong-Lin Chen, Po-Sheng Chang, Yi-Chin Lin, and Ping-Ting Lin

**26) Coenzyme Q10 for heart failure.**

*Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 2;

Madmani ME, Yusuf Solaiman A, Tamr Agha K, Madmani Y, Shahrour Y, Essali A, Kadro W.

**27) Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem.**

*Curr Cardiol Rev.* 2018;14(3):164-174.

Zozina VI, Covantev S, Goroshko OA, Krasnykh LM, Kukes VG.

**28 ) Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health Study.**

*Circulation.* 2007 Sep 25;116(13):1497-503. Epub 2007 Sep 10.

Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Zee RY, Buring JE.

**29) Response of hypercholesterolemic subjects to administration of tocotrienols.**

*Lipids.* 1995 Dec;30(12):1171-7.

Qureshi AA, Bradlow BA, Brace L, Manganello J, Peterson DM, Pearce BC, Wright JJ, Gapor A, Elson CE.

**30) Novel tocotrienols of rice bran suppress cholesterologenesis in hereditary hypercholesterolemic swine.**

*J Nutr.* 2001 Feb;131(2):223-30.

Qureshi AA, Peterson DM, Hasler-Rapacz JO, Rapacz J.

**31) Hypocholesterolemic activity of synthetic and natural tocotrienols.**

*J Med Chem.* 1992 Oct 2;35(20):3595-606.

Pearce B C, Parker R A, Deason M E, Qureshi A A, Wright J J.

**32) Dietary alpha-tocopherol attenuates the impact of gamma-tocotrienol on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in chickens.**

*J Nutr.* 1996; 126(2): 389-394.

Qureshi A A, Pearce B C, Nor RM, Gapor A, Peterson D M, Elson C E.

**33) Synergistic effect of tocotrienol-rich fraction (TRF) of rice bran and lovastatin on lipid parameters in hypercholesterolemic humans.**

*J Nutr Biochem. 2001b; 12: 318-329.*

Qureshi A A, Sami S A, Salser W A, Kham F A.

**34) Effects of alpha-tocopherol and tocotrienols on blood pressure and linoleic acid metabolism in the spontaneously hypertensive rat (SHR).**

*Biosci Biotechnol Biochem. 1992; 56: 1420-1423.*

Koba K, Abe K, Ikeda I, Sugano M.

**35) Role of tocotrienols in the prevention of cardiovascular disease and breast cancer**

*Current Topics in Nutraceutical Research 1(2):121 · January 2003*

Paul William Sylvester

**36) Dietary red palm oil supplementation decreases infarct size in cholesterol fed rats.**

*Lipids Health Dis. 2011 Jun 20;10:103*

Szucs G, Bester DJ, Kupai K, Csont T, Csonka C, Esterhuyse AJ, Ferdinandy P, Van Rooyen J.

**37) Dietary red palm oil supplementation protects against the consequences of global ischemia in the isolated perfused rat heart.**

*Asia Pac J Clin Nutr. 2005; 14: 340-347.*

Esterhuyse A J, Toit E D, Rooyen J V.

**38) Hypocholesterolemic activity of synthetic and natural tocotrienols.**

*J Med Chem. 1992 Oct 2;35(20):3595-606.*

Pearce B C, Parker R A, Deason M E, Qureshi A A, Wright J J.

**39) Tocotrienols regulate cholesterol production in mammalian cells by post-transcriptional suppression of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase.**

*J Biol Chem 1993; 268: 11230-11238*

Parker R A, Pearce B C, Clark R W, Gordon D A, Wright J J.

**40) Inhibitors of cholesterol biosynthesis. 2. Hypocholesterolemic and antioxidant activities of benzopyran and tetrahydronaphthalene analogues of the tocotrienols.**

*J Med Chem. 1994 Feb 18;37(4):526-41.*

Pearce B C, Parker R A, Deason M E, Dischino D D, Gillespie E, Qureshi A A, et al.

**41) Inhibitory effect of delta-tocotrienol, a HMG CoA reductase inhibitor, on monocyte-endothelial cell adhesion.**

*J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2002; 48: 332-337.*

Chao J T, Gapor A, Theriault A.

**42) Dietary tocotrienols reduce concentrations of plasma cholesterol, apolipoprotein B, tromboxane B2 and platelet factor 4 in pigs with inherited hyperlipidemias.**

*Am J Clin Nutr.* 1991; 53: 1042S-1046S.

Qureshi A A, Quareschi N, Hasler-Rapacz J O et al.

**43) Palm tocotrienols protect ApoE +/- mice from diet-induced atheroma formation.**

*J. Nutr.* 2000; 130: 2420- 2426.

Black T M, Wang P, Maeda N, Coleman R A.

**44) Palm oil antioxidant effects in patients with hyperlipidemia and carotid stenosis.**

*Asia Pacific J Clin. Nutr.* 1995; 6: 72-75.

Bierenbaum ML, Kooyenga DK, Geller M, Watkins TR, Gapor A, Diakoumakis Eal.

**45) Tocotrienol is the most effective vitamin E for reducing endothelial expression of adhesion molecules and adhesion to monocytes.**

*Atherosclerosis.* 2002 Jan;160(1):21-30.

Therriault A, Chao J T, Gapor A