

## DISLIPIDEMIE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: POSSIBILITÀ DI INTERVENTO NUTRACEUTICO

**Parole chiave:** Fattori di rischio cardiovascolare; Infiammazione cronica di bassa intensità; Ipercolesterolemia; MOMAST®; Vitamine B<sub>6</sub> Vitamina B<sub>9</sub>; Acidi grassi Omega.

### PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI: INCIDENZA E PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO

**Nei paesi industrializzati, e nello specifico in Italia, le patologie a carico del Sistema cardiovascolare (CAD - *Coronary Artery Disease*; CVD - *Cardio-Vascular Disease*) rappresentano la prima causa di morte.**

Secondo i dati elaborati da dati ISTAT per il 2018 in Italia sono stati rilevati 220.456 decessi per malattie del sistema circolatorio (96.017 maschi e 124.439 femmine) mentre 53.901 sono stati imputati alla voce "Altre malattie del cuore" (22.863 maschi e 31.038 femmine) e 55.434 alle malattie cerebrovascolari (22.062 maschi e 33.372 femmine).

Numerosi fattori di rischio intervengono nell'insorgenza delle cardio-vasculopatie influenzandone in modo significativo l'esito; alcuni di essi sono al di fuori del controllo soggettivo (per esempio familiarità), altri sono strettamente legati allo stile di vita (dieta scorretta, fumo, abuso di alcool, ecc.). **La contemporanea presenza di *Obesità, Diabete di tipo II, Iperensione, Ipercolesterolemia ed Ipertrigliceridemia* si configura come *Sindrome Metabolica* e rappresenta un fattore di rischio multiplo.**

Tutti gli studi epidemiologici riguardanti il rischio cardiovascolare concordano nel considerare **l'ipercolesterolemia un fattore causale fondamentale nell'onset dell'Infiammazione Cronica di Bassa Intensità (Low Grade Chronic Inflammation - LGCI) evento chiave per lo sviluppo delle CAD e CVD** a causa della sua capacità di alterare l'omeostasi dell'endotelio vasale con conseguente predisposizione all'insorgenza di fenomeni trombotici. Viene formulata una diagnosi di ipercolesterolemia quando si è in presenza di elevati livelli ematici di trigliceridi e colesterolo LDL associati a ridotti livelli di colesterolo HDL. La correlazione tra innalzamento dei livelli di colesterolo circolante ed aumento della mortalità per patologie cardiovascolari ha un andamento esponenziale: rispetto ad individui non ipercolesterolemici, in soggetti con valori di colesterolemia totale di 220 mg/dL il tasso di mortalità per CAD a 6 anni raddoppia; la contemporanea presenza di 2 o più fattori di rischio porta questo tasso a triplicarsi mentre la presenza di CAD conclamata quintuplica il *rate*.

Le possibilità di controllo dell'ipercolesterolemia si concentrano, sul versante farmacologico, sull'utilizzo delle statine, che si rivelano efficaci nel controllo della biosintesi endogena del colesterolo ma che non intervengono in modo esplicito sulla componente infiammatoria che, come detto, spesso sottende ai fattori rischio cardiovascolare. Una risposta a questa necessità può essere data dalla **nutraceutica**, attraverso un'integrazione alimentare appropriata.

### APPROCCIO NUTRACEUTICO PER LA GESTIONE DELLE DISLIPIDEMIE E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

A livello nutraceutico, l'utilizzo del riso rosso fermentato come fonte di monacolina K (statina naturale) ha rappresentato per anni la punta di diamante dei trattamenti ipocolesterolemizzanti in presenza di dislipidemie lievi e moderate. Il recepimento del regolamento europeo 860/2022, il quale stabilisce che a partire dal 21 giugno 2022 i prodotti a base di riso rosso fermentato debbano avere un contenuto di monacolina al di sotto dei 3 mg ha parzialmente mutato questo scenario spingendo la ricerca scientifica in ambito nutraceutico verso la valutazione di nuovi componenti con attività ipocolesterolemizzante utilizzabili industrialmente. Sulla scorta delle più recenti evidenze scientifiche,

Guna S.p.a. ha rinnovato il suo integratore alimentare OMEGAFORMULA con una innovativa formulazione a base di MOMAST®, Baobab (semi in polvere), olio di Borragine, Vitamine B<sub>6</sub> e B<sub>9</sub>.

## PROPRIETÀ PECULIARI DEL COMPLESSO MOMAST®

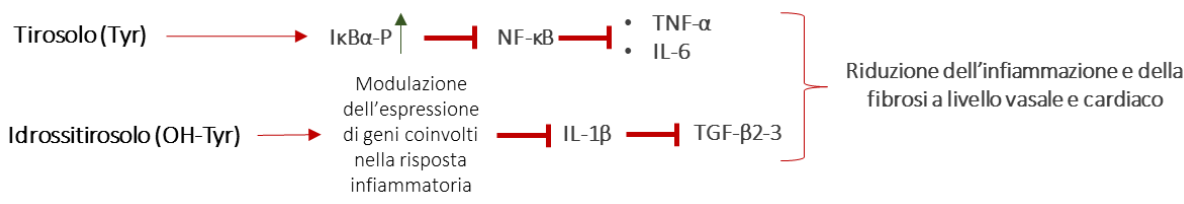
Il nuovo componente chiave della formulazione dell'integratore OMEGAFORMULA è il fitocomplesso MOMAST®, un complesso fenolico brevettato (BIOENUTRA S.r.l. Italia) derivato dall'acqua di vegetazione delle olive da olio, un sottoprodotto della filiera dell'olio d'oliva, in cui idrossitirosolo (OH-Tyr), tirosolo (Tyr) e verbascoside sono i composti attivi principali. La parte acquosa risultante dalla spremitura a freddo delle olive ha rappresentato fino a non molto tempo fa un semplice scarto ed un onere (smaltimento) per l'industria olearia. La scoperta delle proprietà benefiche della frazione polifenolica in contenuta nell'acqua di vegetazione ha consentito non solo di avere a disposizione una fonte abbondante di sostanze attive ma anche di reintrodurre nel sistema virtuoso dell'economia circolare un "scarto di lavorazione" a beneficio sia dell'ambiente che delle aziende agricole produttrici di olio extravergine.

Le pubblicazioni scientifiche sul MOMAST® (1-4) mettono in risalto le qualità anti-infiammatorie e ipocolesterolemizzanti del fitocomplesso, in massima parte ascrivibili al tirosolo ed all'idrossitirosolo, molecole le cui capacità di modulare le vie di segnale infiammatorie che fanno capo al fattore di trascrizione nucleare NF-kB è da tempo nota (5-7).

La regolazione dell'attività di NF-kB è il passaggio cardine per la modulazione della LGCI. I principali componenti attivi del fitocomplesso MOMAST® (idrossitirosolo, tirosolo e verbascoside) sono ampiamente studiati nei loro aspetti di interazioni con le funzioni biologiche e tutti si sono dimostrati attivi nel controllo dei fenomeni infiammatori soprattutto a carico dell'endotelio vascolare, aspetto particolarmente rilevante se si considera la finalità del fitocomplesso MOMAST® in sé e dell'integratore alimentare in cui è contenuto.

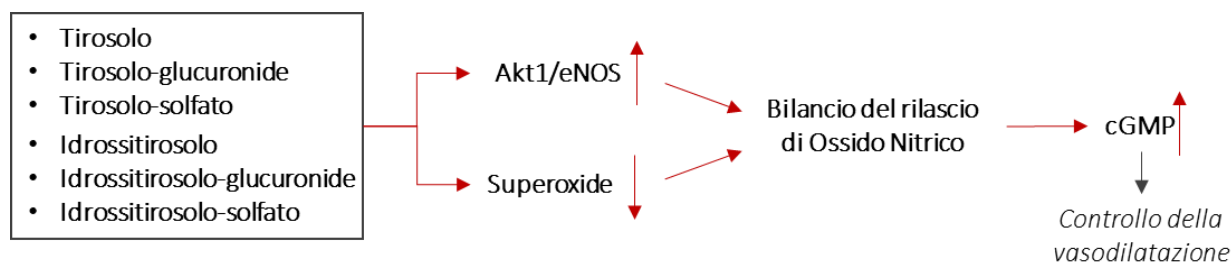
Nel dettaglio:

- In un modello in vitro di infiammazione cerebrale post-ictus, il **tirosolo** si è dimostrato in grado di ridurre il livello di **TNF-α** e **IL-6** rilasciato dagli astrociti regolando la chinasi N-terminale Janus (JNK) via di segnalazione di STAT3. Il tirosolo ha inoltre impedito la degradazione di **IκBα** aumentandone allo stesso tempo la fosforilazione portando alla soppressione della funzione **NF-kB**. Il tirosolo si dimostra quindi un promettente composto terapeutico complementare in grado di modulare la risposta infiammatoria (8) (Figura 1).
- Similmente, anche la letteratura scientifica relativa all'**idrossitirosolo** attribuisce ad esso importanti funzioni anti-infiammatorie; uno studio di trascrittomico (9) ha evidenziato come l'idrossitirosolo sia in grado di modulare, in vitro, l'espressione di numerosi geni coinvolti nella risposta infiammatoria a livello dell'endotelio vascolare. l'idrossitirosolo induce cambiamenti specifici e multipli nell'espressione genica in condizioni basali e infiammatorie che possono contribuire a **prevenire gli stati infiammatori dell'endotelio vasale**. L'analisi di diverse vie disegnalate regolate dall'idrossitirosolo suggerisce che esso possa svolgere un ruolo importante nel controllo di patologie infiammatorie e dismetaboliche (Figura 1).



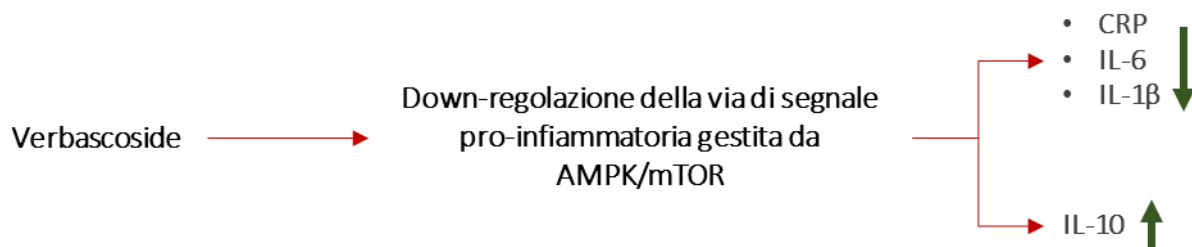
**Figura 1** – meccanismi di controllo della risposta infiammatoria a livello dell'endotelio vasale da parte dei polifenoli Tirosolo e Idrossitirosolo.

È interessante anche notare l'esistenza di studi in cui non solo i due fenoli citati evidenziano importanti azioni a livello cellulare ma anche i loro metaboliti coniugati (forme coniugate con glucuronide e solfato) sono valutati come stabilizzanti dei livelli di Ossido Nitrico nelle cellule endoteliali vasali (aorta). Questi composti promuovono la produzione e la disponibilità di NO, suggerendo che essi possano contribuire agli effetti dei fenoli in forma libera dell'olio extravergine di oliva nella prevenzione delle malattie cardiovascolari (10) (Figura 2).



**Figura 2** – meccanismi di controllo del rilascio di Ossido Nitrico a livello dell'endotelio vasale da parte dei polifenoli Tirosolo e Idrossitirosolo e dei loro metaboliti principali.

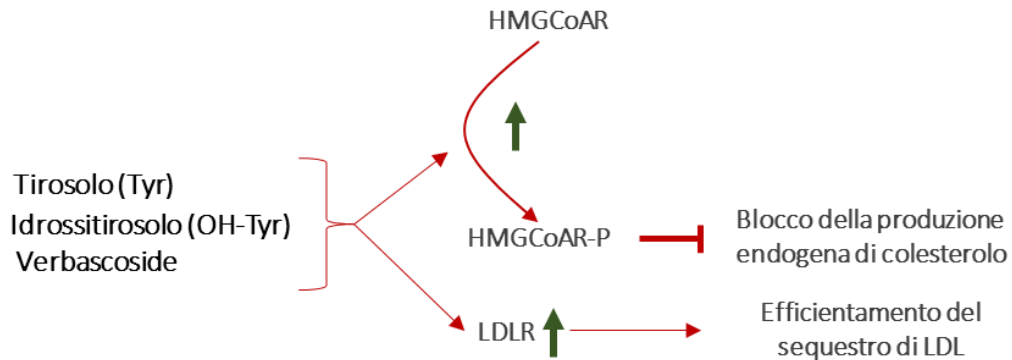
- Anche il **verbascoside** è descritto in letteratura come un composto attivo nel controllo delle dislipidemie e dell'infiammazione endoteliale in un modello di aterosclerosi. Il **verbascoside** è in grado di ridurre l'espressione di mediatori proinfiammatori e controllare i livelli lipidici con una potenza pari a quella di una statina (simvastatina), regolando le vie di segnale proinfiammatorio gestite da AMPK e mTOR (Figura 3) suggerendo che il verbascoside possa trovare applicazione clinica nella gestione dei fenomeni aterosclerotici sfruttando la sua attività nutrigenomica (11).



**Figura 3** - Effetto del verbascoside sulle concentrazioni sieriche dei mediatori dell'infiammazione in un modello murino di aterosclerosi (si noti l'innalzamento dei livelli della interleuchina anti-infiammatoria IL-10).

La ricerca scientifica ha inoltre dimostrato come MOMAST® sia in grado di inibire secondo un andamento dose-dipendente l'attività in vitro della 3-idrossi-3-metilglutaril Coenzima A reduttasi (HMGCoAR) enzima responsabile della biosintesi endogena di colesterolo. Esso viene regolato a livello

intracellulare dai polifenoli, essi agiscono come inibitori competitivi dell'enzima e ne down-regolano l'azione aumentandone il grado di fosforilazione (Figura 3). MOMAST® inoltre migliora la capacità delle cellule del fegato di captare le molecole di colesterolo LDL dall'ambiente extracellulare attraverso l'up-regolazione dei recettori LDLR (12) altro fattore fondamentale per l'ottenimento di un effetto ipocolesterolemizzante complessivo (Figura 4).



**Figura 4** – meccanismo di controllo della sintesi endogena di colesterolo e del miglioramento della captazione del colesterolo LDL da parte dei polifenoli Tirosole, Idrossitirosole e Verbascoside contenuti in MOMAST®.

## CONCLUSIONI

Il complesso polifenolico MOMAST® ha quindi dimostrato di svolgere:

- attività cardioprotettiva e di prevenzione delle malattie circolatorie.
- Attività antinfiammatoria generale.
- Attività antiossidante e anti-radicalica.

Questo innovativo componente rappresenta, nella formulazione complessiva di OMEGAFORMULA, una valida alternativa al riso rosso fermentato; inoltre, l'associazione di MOMAST® con gli altri componenti vegetali come il Baobab e l'olio di Borragine (entrambi fonti di acidi grassi insaturi e polinsaturi) fa sì che si ottenga un effetto complementare e sinergico in termini di capacità preventiva delle CAD e delle CVD agendo sia sulla componente dislipidemica sia sulla LGCI, che tanta parte gioca nell'incrementare il rischio di eventi cardiovascolari.

## REFERENZE BIBLIORAFICHE

1. Bartolomei M, Bollati C, Li J, Arnoldi A, Lammi C. Assessment of the Cholesterol-Lowering Effect of MOMAST®: Biochemical and Cellular Studies. *Nutrients*. 2022;14(3):493. doi: 10.3390/nu14030493. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276852/>
2. Recinella L, Chiavaroli A, Orlando G, Menghini L, Ferrante C, Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, Brunetti L, Leone S. Protective Effects Induced by Two Polyphenolic Liquid Complexes from Olive (*Olea europaea*, mainly Cultivar Coratina) Pressing Juice in Rat Isolated Tissues Challenged with LPS. *Molecules*. 2019;24(16):3002. doi: 10.3390/molecules24163002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430921/>
3. Curci F, Corbo F, Clodoveo ML, Salvagno L, Rosato A, Corazza I, Budriesi R, Micucci M, Mattioli LB. Polyphenols from Olive-Mill Wastewater and Biological Activity: Focus on Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2022;14(6):1264. doi: 10.3390/nu14061264. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35334922/>
4. Recinella L, Micheli L, Chiavaroli A, Libero ML, Orlando G, Menghini L, Acquaviva A, Di Simone S, Ferrante C, Ghelardini C, Brunetti L, Leone S. Anti-Inflammatory Effects Induced by a Polyphenolic Granular Complex from Olive (*Olea europaea*, Mainly Cultivar coratina): Results from In Vivo and Ex Vivo Studies in a Model of Inflammation and MIA-Induced Osteoarthritis. *Nutrients*. 2022;14(7):1487. doi: 10.3390/nu14071487. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406100/>
5. St-Laurent-Thibault C, Arseneault M, Longpré F, Ramassamy C. Tyrosol and hydroxytyrosol, two main components of olive oil, protect N2a cells against amyloid- $\beta$ -induced toxicity. Involvement of the NF- $\kappa$ B signaling. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(5):543-51. doi: 10.2174/156720511796391845. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21605049/>
6. Karković Marković A, Torić J, Barbarić M, Jakobušić Brala C. Hydroxytyrosol, Tyrosol and Derivatives and Their Potential Effects on Human Health. *Molecules*. 2019;24(10):2001. doi: 10.3390/molecules24102001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31137753/>
7. Boronat A, Mateus J, Soldevila-Domenech N, Guerra M, Rodríguez-Morató J, Varon C, Muñoz D, Barbosa F, Morales JC, Gaedigk A, Langohr K, Covas MI, Pérez-Mañá C, Fitó M, Tyndale RF, de la Torre R. Data on the endogenous conversion of tyrosol into hydroxytyrosol in humans. *Data Brief*. 2019;27:104787. doi: 10.1016/j.dib.2019.104787. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31788516/>
8. Luo G, Huang Y, Mo D, Ma N, Gao F, Song L, Sun X, Xu X, Liu L, Huo X, Wang B, Li X, Jia B, Deng Y, Zhang X, Fernandez-Escobar A, Peng G, Miao Z. Tyrosol attenuates pro-inflammatory cytokines from cultured astrocytes and NF- $\kappa$ B activation in in vitro oxygen glucose deprivation. *Neurochem Int*. 2018;121:140-145. doi: 10.1016/j.neuint.2018.10.006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291953/>
9. Carluccio MA, Martinelli R, Massaro M, Calabriso N, Scoditti E, Maffia M, Verri T, Gatta V, De Caterina R. Nutrigenomic Effect of Hydroxytyrosol in Vascular Endothelial Cells: A Transcriptomic Profile Analysis. *Nutrients*. 2021;13(11):3990. doi: 10.3390/nu13113990. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836245/>
10. Serrelli G, Le Sayec M, Diotallevi C, Teissier A, Deiana M, Corona G. Conjugated Metabolites of Hydroxytyrosol and Tyrosol Contribute to the Maintenance of Nitric Oxide Balance in Human Aortic Endothelial Cells at Physiologically Relevant Concentrations. *Molecules*. 2021;26(24):7480. doi: 10.3390/molecules26247480. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34946563/>

11. Fan Y, Zhang K. Verbascoside inhibits the progression of atherosclerosis in high fat diet induced atherosclerosis rat model. *J Physiol Pharmacol.* 2021;72(3). doi: 10.26402/jpp.2021.3.03. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34810286/>
12. Lammi C, Bellumori M, Cecchi L, Bartolomei M, Bollati C, Clodoveo ML, Corbo F, Arnoldi A, Mulinacci N. Extra Virgin Olive Oil Phenol Extracts Exert Hypocholesterolemic Effects through the Modulation of the LDLR Pathway: In Vitro and Cellular Mechanism of Action Elucidation. *Nutrients.* 2020;12(6):1723. doi: 10.3390/nu12061723. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526887/>