

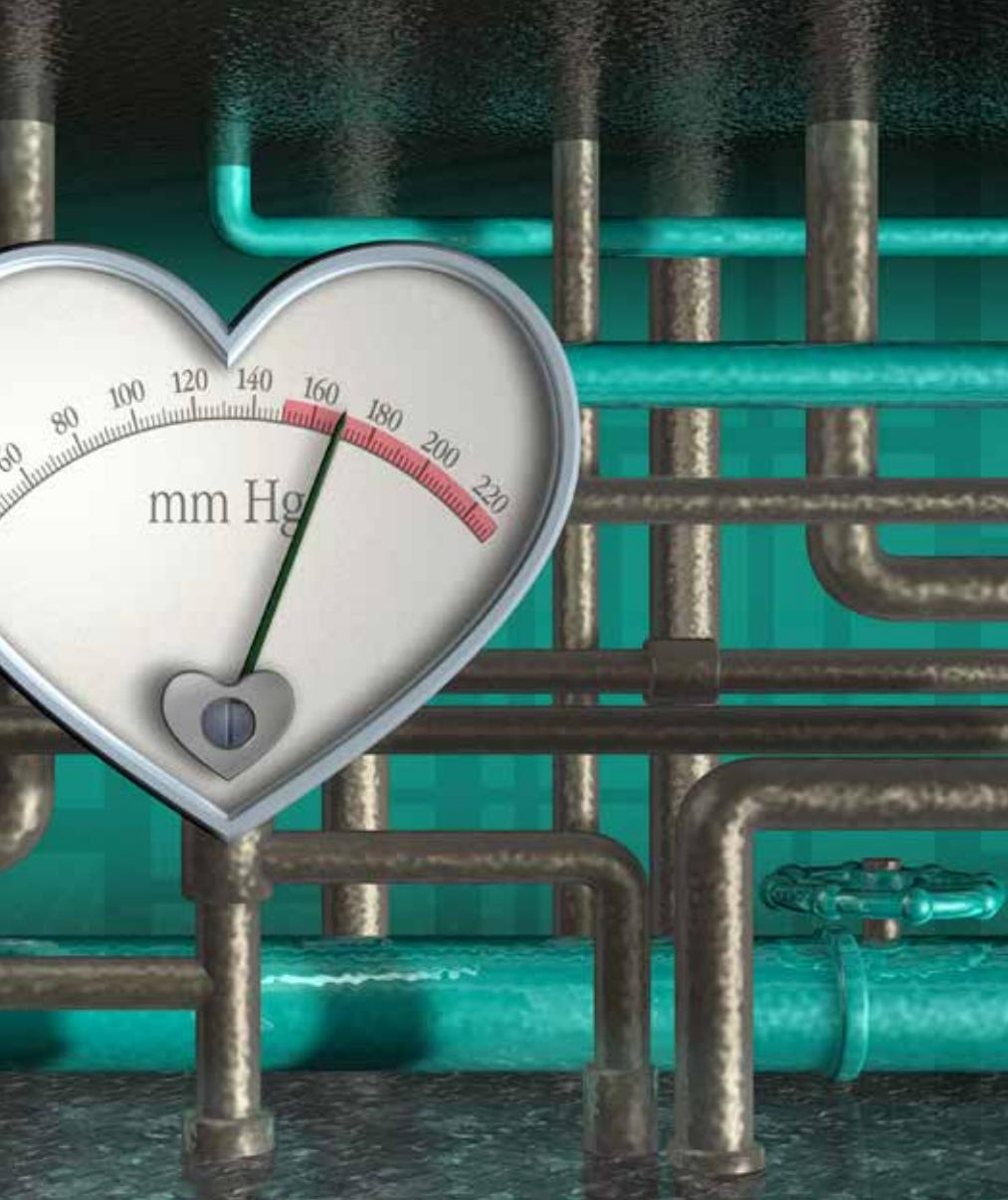
Focus sull'ipertensione arteriosa: al di là della terapia convenzionale (seconda parte)

di **Arrigo F.G. Cicero, Alessandro Colletti**,
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Alma Mater Studiorum Università di Bologna

L'ipertensione è uno dei più importanti fattori di rischio per le patologie cardiovascolari, che costituiscono una delle principali cause di morte nei Paesi sviluppati. Coinvolge dal 30 al 45% della popolazione generale, con una tendenza all'aumento dell'incidenza a partire dai 50 anni di età e con un aumento della prevalenza nelle classi sociali più svantaggiate. Questo importante fattore di rischio per le patologie cardiovascolari può essere contrastato con efficacia da una dieta adeguata e dall'assunzione di nutraceutici. Utifar è da tempo convinta dell'importanza di un consiglio qualificato. Negli ultimi mesi, le evidenze scientifiche stanno dando al farmacista importanti strumenti, offrendo riscontri effettivi sull'azione di molti nutraceutici e di una dieta corretta. Nello scorso numero di Nuovo Collegamento, abbiamo riportato la prima parte della traduzione in italiano a cura degli autori, di un articolo pubblicato pochi mesi fa sulla rivista HBPCVP. Questo lavoro, che tra l'altro sarà la base per un documento di consensus che riporrà le linee guida sull'ipertensione, è stato condotto da Arrigo Cicero ed Alessandro Colletti Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna.



In particolare, nello scorso numero abbiamo analizzato l'importanza dell'alimentazione e i benefici di alcuni modelli nutrizionali, tra i quali la dieta mediterranea. In questo articolo, inizieremo ad analizzare alcuni specifici nutraceutici, micro o macronutrienti con proprietà antipertensive si sono mostrati efficaci nella riduzione della pressione arteriosa sia in pazienti normotesi, sia in pazienti con valori borderline. In effetti, numerosi studi clinici hanno supportato l'uso degli acidi grassi polinsaturi, degli isoflavoni, dei lactotripeptidi e dei peptidi del pesce. Altri studi hanno dimostrato l'efficacia antipertensiva della L-arginina, del potassio, del magnesio chelato, del calcio, della vitamina C, dei flavonoidi del cacao e del coenzima Q10.



Arrigo Cicero ed Alessandro Colletti
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Ulteriori promettenti risultati sono stati ottenuti valutando gli effetti sulla pressione arteriosa del licopene, della melatonina a rilascio controllato, dell'estratto di aglio invecchiato, del succo di barbabietole, dei probiotici, del picnogenolo e del resveratrolo. Anche deficit alimentari, tra cui il basso consumo di frutta e verdura, latticini e pesce grasso, o carenze di singoli micronutrienti, come acido folico, riboflavina, vitamina C e vitamina D, costituiscono elementi fondamentali su cui intervenire a livello preventivo e terapeutico. In questo articolo analizzeremo gli effetti sull'ipertensione di grassi, proteine, sali minerali, vitamine, flavonoidi, resveratrolo e altri supplementi nutrizionali. Nel prossimo numero di Nuovo Collegamento concluderemo l'argomento parlando degli effetti del coenzima Q10, licopene, picnogenolo, olio di sedano, melatonina, aglio, barbabietola, probiotici e altri nutraceutici e vi proporremo una tabella riassuntiva con gli effetti antipertensivi clinicamente rilevanti negli esseri umani di tutti i nutraceutici trattati in questa serie di articoli che ripropongono lo splendido lavoro condotto da Arrigo Cicero e Alessandro Colletti.

La pressione arteriosa ha una distribuzione continua normale nella popolazione generale e il rischio cardiovascolare è correlato in maniera diretta e continua con i valori pressori. Risulta quindi difficile dare una definizione di ipertensione ed è preferibile definire dei valori di pressione al di sopra dei quali il rischio è significativamente aumentato e i benefici del trattamento sono ben documentabili [i, ii]. I cut-off stabiliti sulla base di trials clinici randomizzati classificano come ipertensione una pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg e/o una pressione diastolica ≥ 90 mmHg. La suddivisione in gradi di ipertensione secondo le linee guida OMS/ISH è indicata nella Tabella 1 secondo le linee guida ESH/ESC nella Tabella 2. Nei bambini vengono considerati patologici valori superiori al 95° percentile, secondo le tabelle di età e altezza.



Tabella 1. Classificazione dei livelli di pressione arteriosa secondo le linee guida OMS/ISH

CATEGORIA	PRESSIONE SISTOLICA (mmHg)		PRESSIONE DIASTOLICA (mmHg)
NORMALE	<140	e	B
BORDERLINE	140-160	e	B
IPERTENSIONE MODERATA	140-180	e	B
IPERTENSIONE SEVERA	>180	E	B
IPERTENSIONE SISTOLICA ISOLATA	>140	E	B

Tabella 2. Classificazione dei livelli di pressione arteriosa secondo le linee guida ESH/ESC

CATEGORIA	PRESSIONE SISTOLICA (mmHg)		PRESSIONE DIASTOLICA (mmHg)
OTTIMALE	<120	e	<80
NORMALE	120-129	e/o	80-84
NORMALE-ELEVATA	130-139	e/o	85-89
IPERTENSIONE GRADO I	140-159	e/o	90-99
IPERTENSIONE GRADO II	160-179	e/o	100-109
IPERTENSIONE GRADO III	>180	e/o	>110
IPERTENSIONE SISTOLICA ISOLATA	>140	e	<90

Le linee guida europee del 2007 raccomandano un target pressorio <140/90 mmHg negli ipertesi con rischio basso-moderato e <130/80 negli ipertesi con rischio elevato, in particolare con patologie cerebrovascolari, cardiovascolari o renali. Le linee guida più recenti raccomandano una pressione arteriosa <140/80 per i pazienti diabetici.

Grassi

Diversi dati epidemiologici mostrano che il consumo degli acidi grassi monoinsaturi presenti nell'olio di oliva porta ad un abbassamento della pressione arteriosa, in particolare se associato ad una dieta medi-

terranea; tuttavia, non è ancora diffusa la loro assunzione come nutraceutici. Risultati consistenti sono invece disponibili per gli acidi grassi polinsaturi (PUFA), in particolare per gli omega-3: dosaggi di 2-4 g/die di PUFA sono stati associati ad un abbassamento della pressione arteriosa sistolica e diastolica mediamente di 2-4 mmHg, oltre ad un miglioramento della velocità dell'onda di polso ($g = 0.33$; 95%CI: 0.12-0.56; $p < 0.01$) e della compliance arteriosa ($g = 0.48$; 95%CI: 0.24, 0.72; $p < 0.001$). I PUFA hanno mostrato una buona tollerabilità, a parte lievi disturbi gastrointestinali per alti dosaggi. Lo studio EPIC e lo studio SUN hanno valutato gli effetti dell'assunzione dell'olio di oliva rispettivamente su 20343 e 6863 soggetti: i risultati hanno mostrato una riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, nel primo sia in uomini che in donne, nel secondo solo negli uomini.

TOSSE SECCA o GRASSA?



La tosse è una reazione naturale dell'organismo che permette alle nostre vie respiratorie di eliminare ciò che le ostruisce e le irrita.

Scegli l'omeopatia per la tua tosse e per quella dei tuoi bambini!

I medicinali omeopatici esistono anche in forme orali come granuli, globuli e sciroppi che possono essere utilizzati da grandi e piccoli.

**CHIEDI CONSIGLIO AL TUO MEDICO E AL TUO FARMACISTA,
SAPRANNO PRESCRIVERTI E CONSIGLIARTI UN MEDICINALE OMEOPATICO
ADATTO AI TUOI SINTOMI.**



www.boiron.it

L'omeopatia un altro modo di curarti



L'estratto di foglie di olivo, somministrato a 40 gemelli monoziogoti ipertesi in dosi di 500-1000 mg/giorno per 8 settimane in un trial clinico controllato con placebo, ha evidenziato una riduzione dose-correlata della pressione arteriosa: i gruppi a basso dosaggio hanno avuto una diminuzione della pressione arteriosa di 1-3 mmHg, mentre i gruppi ad alto dosaggio di 4-11 mmHg. Un altro recente studio su 7447 pazienti con elevato rischio di malattie cardiovascolari ha mostrato che i pazienti che hanno seguito una dieta mediterranea integrata con olio extra vergine di oliva presentavano alla fine dello studio valori di pressione diastolica significativamente più bassi rispetto ai partecipanti del gruppo di controllo (-1,53 mmHg con intervallo di confidenza del 95%). I meccanismi attraverso i quali i PUFA sono in grado di migliorare il controllo della pressione arteriosa sono molteplici: in particolare il miglioramento della produzione e della biodisponibilità dell'ossido nitrico, l'attivazione della ossido di azoto sintasi endoteliale (eNOS), l'aumento della sintesi di prostaglandine vasodilatatrici, la riduzione dell'insulino-resistenza, la stimolazione del sistema nervoso parasimpatico al fine di regolare il tono vascolare e la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Proteine, peptidi e aminoacidi

L'assunzione di proteine vegetali (in particolare delle proteine di soia) sembra essere associato ad una significativa diminuzione dei livelli di pressione arteriosa. Tuttavia, non è facile discriminare l'effetto delle proteine vegetali rispetto alle altre componenti dietetiche assunte insieme ad esse. In particolare, gli isoflavoni assunti con la soia potrebbero essere i veri responsabili della diminuzione della pressione arteriosa: una recente meta-analisi ha mostrato che nei pazienti ipertesi l'assunzione degli isoflavoni della soia è associata ad una diminuzione della pressione arteriosa sistolica di -5.94 mmHg (CI95%: -10.55, -1.34, $p=0.01$) e della diastolica di -3.35 mmHg (CI95%: -6.52, -0.19, $p=0.04$). Anche i peptidi biologicamente attivi isolati dal siero del latte vaccino sembrano migliorare la regolazione della pressione sanguigna: infatti, studi su animali ed esseri umani hanno mostrato che l' α -lattoalbumina e la β -lattoglobulina, ottenuti dal siero idrolizzato enzimaticamente, inibiscono l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), mentre le lactofine abbassano la pressione sanguigna normalizzando la funzione endoteliale o tramite un meccanismo dipendente dai recettori oppioidi. Inoltre, le proteine del siero del latte o i loro frammenti bioattivi diminuiscono il colesterolo totale, il colesterolo LDL e i trigliceridi, riducendo quindi anche altri fattori di rischio di malattie cardiovascolari.

Tra i peptidi del latte, i tripeptidi Val-Pro-Pro e Ile-Pro-Pro hanno un'attività inibitoria sull'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE): somministrandoli in dosi dai 5 ai 60 mg al giorno, sono state osservate significative riduzioni dei valori di pressione arteriosa, in particolare nei soggetti asiatici. Una meta-analisi, che ha preso in considerazione 18 studi clinici randomizzati, ha concluso che l'effetto globale dei peptidi sulla pressione arteriosa è correlato ad una riduzione della pressione sistolica di -3.73 mmHg (95%CI: -6.70, -1.76) e della diastolica di -1.97 mmHg (95%CI : -3.85, -0.64) [i]. Non sono stati rilevati problemi inerenti la loro tollerabilità. I dati più recenti ottenuti dagli studi di Cicero e Colletti, mostrano inoltre che questi tripeptidi possono modulare positivamente la velocità dell'onda di polso in soggetti lievemente ipertesi. Sembra che anche alcuni pesci contengano dei peptidi con una potente attività inibitoria sull'enzima di conversione dell'angiotensina. Singoli studi clinici hanno valutato l'efficacia della somministrazione dei peptidi tramite sarde, sardine, tonno e sgombri e hanno mostrato una significativa riduzione della pressione arteriosa intorno a $-9 \pm 3 / 4 \pm 1$ mmHg; questi dati devono tuttavia essere confermati da trials clinici ripetuti e di maggiore ampiezza. Per quanto riguarda i singoli aminoacidi, la L-arginina, substrato naturale per l'enzima NO-sintetasi e responsabile della produzione di NO, è chiaramente coinvolta in molti meccanismi regolatori del sistema cardiovascolare. Una recente meta-analisi che ha incluso 11 trial clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, ha analizzato i risultati di 387 partecipanti, che hanno ricevuto una supplementazione di L-arginina per via orale da 4 a 24 g al giorno per 4 settime-

ne: i valori della pressione sistolica sono diminuiti in media di 5.39 mmHg (95%CI: -8.54, -2.25, $p=0.001$) e quelli della pressione diastolica di 2.66 mmHg (95%CI: -3.77, -1.54, $p<0.001$). In uno studio clinico randomizzato effettuato su pazienti diabetici di tipo 2, la somministrazione di L-arginina (1200 mg al giorno) e N-acetilcisteina (600 mg due volte/die) per 6 mesi ha mostrato risultati molto soddisfacenti, abbassando la pressione arteriosa, aumentando il colesterolo HDL, diminuendo il colesterolo LDL, riducendo i biomarkers di infiammazione sistemica, i livelli di adesione vascolare delle molecole e lo spessore intima-media. In una meta-analisi su 40 studi clinici randomizzati e controllati con placebo è stata valutata l'efficacia antipertensiva dell'assunzione di proteine con la dieta: i dati raccolti hanno coinvolto 3277 partecipanti e i risultati hanno mostrato una riduzione della pressione arteriosa sistolica di -1.76 mmHg (CI95%: -2.33, -1.20) e diastolica di -1.15 mmHg (CI95%: -1.59, -0.71) (entrambi $p<0.001$). Sia le proteine vegetali che animali sono risultate efficaci, con un riduzione media rispettivamente di -2.27 mmHg (95%CI: -3.36, -1.18) e -2.54 mmHg (95%CI: -3.55, -1.53) per la pressione sistolica ($p<0.001$) e di -1.26 mmHg (95%CI: -2.26, -0.26) e -0.95 mmHg (95%CI: -1.72, -0.19) per la pressione diastolica ($p=0.014$). Sostituire parzialmente i carboidrati con le proteine nella dieta contribuisce quindi alla prevenzione dell'ipertensione. Anche la taurina ha mostrato effetti antipertensivi, sostenuti da dati pre-clinici ed epidemiologici, e sembra invertire efficacemente migliorando la disfunzione endoteliale nei pazienti diabetici; tuttavia non sono ancora disponibili studi clinici randomizzati che coinvolgano un numero significativo di pazienti e che ne valutino gli effetti nel lungo termine.

Potassio, magnesio e altri minerali

Una dieta povera di sodio e ricca di potassio ha mostrato significativi effetti antipertensivi ed è ad oggi un elemento di grande interesse la sua azione sul sistema renina-angiotensina, sulla rigidità vascolare e sulla disfunzione endoteliale. I principali risultati dei trials clinici randomizzati e controllati con placebo su adulti ipertesi hanno mostrato che il rapporto sodio-potassio sembra essere maggiormente associato alla variazione della pressione arteriosa rispetto al sodio o al potassio presi singolarmente. Una dieta equilibrata dovrebbe contenere 4700 mg di potassio al giorno (120 mmol/giorno) con un rapporto K^+/Na^+ di circa 4-5 a 1. È stato dimostrato che nei pazienti ipertesi il raddoppio dell'assunzione di K^+ è associata ad una riduzione di circa 4-8 mmHg della pressione sistolica e di 2.5-4 mmHg della pressione diastolica; la risposta è risultata maggiore nei soggetti di razza nera e nei pazienti con apporto dietetico di sodio più elevato. Inoltre, valori più elevati di K^+ sono stati associati anche ad una minore incidenza di patologie cardiovascolari e cerebrovascolari, di diabete mellito di tipo II, di ipertrofia ventricolare sinistra, di insufficienza cardiaca e di aritmie cardiache, indipendentemente dalla riduzione della pressione sanguigna. A questo proposito, una recente meta-analisi ha concluso che un aumento dell'assunzione di K^+ di 1.64 g/die (42 mmol/die) è associata ad un abbassamento del rischio di ictus del 21% (RR: 0.79; CI95%: 0.68, 0.90; $p=0.0007$), con un trend tendente ad un minor rischio di malattie coronariche e cardiovascolari in genere; questo trend ha raggiunto la significatività statistica dopo l'esclusione di una singola coorte, sulla base delle analisi di sensibilità (RR: 0.93; CI95%: 0.87-0.99; $p=0.03$ e RR: 0.74; CI95%: 0.60, 0.91; $p=0.0037$). Secondo i dati raccolti, un aumento dell'assunzione di K^+ di 1 g/die e una diminuzione dell'assunzione di Na^+ di 1 g/die è correlato ad una riduzione della mortalità generale del 20%. I meccanismi attraverso i quali il K^+ porti ad una riduzione della pressione arteriosa sono numerosi, in particolare possono essere spiegati dall'aumento della natriuresi, dalla modulazione della sensibilità baroriflessa, dalla diminuita sensibilità alle catecolamine e all'angiotensina II, dall'aumento della sodio-potassio ATPasi nelle cellule muscolari lisce vascolari, dal miglioramento della funzione del sistema nervoso simpatico e dalla diminuzione della NADPH ossidasi, che abbassa lo stress ossidativo e l'infiammazione, migliora la sensibilità all'insulina, diminuisce l'ADMA (dimetil-arginina asimmetrica), riduce il sodio intracellulare e riduce la produzione di TGF- β . L'assunzione di potassio va limitata in pazienti con insufficienza renale o in trattamento con farmaci che aumentino la sua ritenzione a livello renale. Oltre al Na^+ e al K^+ , anche il Mg^{++} è coinvolto nella regolazione della pressione arteriosa: una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati ha concluso che la



supplementazione di Mg⁺⁺ nella dieta è associata ad una diminuzione della pressione sistolica di $3-4 \pm 2$ mmHg e della pressione diastolica di 2.5 ± 1 mmHg, valori che diminuiscono ulteriormente in studi in doppio cieco con un'assunzione >370 mg/die; la massima riduzione osservata è stata infatti di $5.6 \pm 2.2 / 2.8 \pm 1.9$ mmHg. Fra i meccanismi d'azione putativi del magnesio ci sono il blocco dei canali del calcio, l'aumento della sintesi delle PGE e dell'ossido nitrico.

Il dosaggio ottimale è risultato essere di 500-1000 mg/die; il Mg⁺⁺ chelato ad un amminoacido ha mostrato un migliore assorbimento ed una diminuita incidenza di diarrea. Inoltre, l'assunzione di 1000-2000 mg/die di taurina ha comportato un effetto antipertensivo additivo.

Gli integratori contenenti Mg⁺⁺ e K⁺ dovrebbero essere evitati o utilizzati con cautela nei pazienti con nota insufficienza renale o in coloro che assumono farmaci che inducono ritenzione di magnesio (risparmiatori del potassio, ACE-inibitori ecc.). A differenza del K⁺ e del Mg⁺⁺, la supplementazione con Ca⁺⁺ non è risultata efficace nei pazienti ipertesi, ma risultati interessanti sono stati ottenuti nelle donne in gravidanza: infatti, secondo una recente meta-analisi della Cochrane Collaboration, che ha coinvolto 13 studi e più di 15000 donne, l'assunzione di Ca⁺⁺ in gravidanza ha portato a una diminuzione del 50% del rischio di pre-eclampsia, a una riduzione dei parti pretermine e dell'incidenza di morte o gravi morbilità a carico del feto, senza peraltro evidenza di effetti collaterali rilevanti. Infine, anche bassi livelli sierici di Zn⁺⁺ sono stati associati ad ipertensione e malattia coronarica. Tuttavia, mancano ad oggi studi clinici randomizzati in doppio cieco che supportino la sua integrazione al fine di ridurre i valori pressori.

Vitamine

Un emergente fattore di rischio per l'ipertensione è costituito dalla carenza di vitamina C e di vitamina D; diversi studi clinici hanno mostrato che nei soggetti ipertesi i livelli di ascorbato plasmatico sono nettamente inferiori rispetto ai soggetti normotesi (40 umol/l contro 57 umol/l). Concentrazioni plasmatiche superiori a 100 umol/l di vitamina C sono risultate correlate a una riduzione della pressione arteriosa e ad un ridotto rischio di malattie cardiovascolari. Una recente meta-analisi su trials clinici che valutavano gli effetti della somministrazione di una dose media di 500 mg/die di vitamina C a pazienti ipertesi per un periodo medio di 8 settimane, ha evidenziato una riduzione della pressione arteriosa sistolica di 4.85 ± 1.21 mmHg ($p < 0.01$) e della pressione diastolica di 1.67 ± 0.72 mmHg ($p=0.17$), senza rilevare effetti collaterali. La vitamina C ha un effetto additivo nei confronti dei farmaci antipertensivi, come l'amlodipina. Inoltre, nei pazienti anziani con ipertensione refrattaria, già in terapia farmacologica massima, l'assunzione di 600 mg di vitamina C al giorno ha mostrato la sua efficacia nel diminuire la pressione di $20 \pm 8 / 16 \pm 5$ mmHg. I meccanismi attraverso i quali la vitamina C porta ad una riduzione della pressione arteriosa riguardano l'aumento della sintesi di ossido nitrico e PGI₂, che migliora la funzione endoteliale e la compliance arteriosa, l'induzione della natriuresi, la diminuzione della produzione di steroidi da parte del surrene, il miglioramento dell'equilibrio simpatico-vagale, l'aumento dell'attività della Na⁺/K⁺ ATPasi e della superossido dismutasi, l'aumento del GMP ciclico, l'attivazione dei canali al K⁺, la riduzione del Ca⁺⁺ citosolico e la diminuzione delle aldeidi del siero. Inoltre, la vitamina C sembra diminuire l'affinità di legame del recettore ATR1 per l'angiotensina II, interrompendo i ponti disolfuro di ATR1. Il dosaggio consigliato di vitamina C al fine di abbassare i livelli di pressione arteriosa è di 500-1000 mg/die ed è di solito ben tollerato. I pazienti ipertesi hanno mostrato concentrazioni inferiori di vitamina B6 rispetto ai controlli; un paio di studi clinici hanno sostenuto l'efficacia della vitamina B6 nel ridurre la pressione arteriosa, ma non ci sono ulteriori dati che confermino questo effetto. Infine, i pazienti con ipertensione hanno spesso livelli plasmatici diminuiti di vitamina D rispetto ai controlli. Tuttavia, al di là di alcuni studi sperimentali e osservazionali suggestivi, le meta-analisi sui dati clinici disponibili forniscono risultati contrastanti.

Flavonoidi

I flavonoidi sono dei composti polifenolici bioattivi, metaboliti secondari delle piante, presenti in frutta, verdura, noci, semi e spezie. Sono classificati in sottogruppi in base alla loro struttura chimica, in particolare i flavononi, i flavoni, i flavonoli, i flavanoli, le antocianine e gli isoflavoni. Possiedono proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, migliorano il metabolismo dell'ossido nitrico e la funzione endoteliale: esercitano quindi un importante effetto protettivo a livello vascolare e la loro assunzione quotidiana è associata ad una diminuita incidenza di malattie cardiovascolari. I flavonoidi del cacao sono i più studiati in ambito clinico: in particolare è stato dimostrato che i flavanoli contenuti in alcune tipologie di cacao (soprattutto quelle provenienti da Panama), migliorano la funzione endoteliale nei soggetti sani, negli iperglicemici, negli ipertesi con o senza intolleranza al glucosio, aumentando la dilatazione dei vasi flusso-mediata. Una recente meta-analisi di 20 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, su un totale di 856 partecipanti prevalentemente sani, ha rivelato una diminuzione statisticamente significativa della pressione sanguigna nei pazienti che hanno assunto prodotti a base di cacao ricchi di flavonoidi per una durata dalle 2 alle 18 settimane: la diminuzione media della pressione sistolica è stata di -2.77 mmHg (95%CI: -4.72, -0.82; $p=0.005$) mentre la diminuzione media della pressione diastolica è stata di -2.20 mmHg (95%CI: -3.46, -0.93; $p=0.006$). Gli studi clinici hanno fornito ai partecipanti del gruppo d'intervento attivo dai 30 ai 1080 mg di flavonoidi al giorno (media = 545.5 mg) in prodotti a base di cacao (3.6 a 105 g di cacao amaro). In metà delle sperimentazioni ($n = 10$), il gruppo attivo ha consumato 500-750 mg di flavonoidi al giorno. Il gruppo di controllo ha ricevuto invece un prodotto privo di flavonoidi ($n = 12$) oppure cacao in polvere a basso contenuto di flavonoidi (flavonoidi in quantità da 6.4 a 41 mg, $n = 8$). La grande eterogeneità delle caratteristiche di questi studi clinici e la partecipazione di soggetti per lo più sani ha probabilmente sottostimato i risultati potenziali sulla pressione arteriosa, che rimangono comunque statisticamente significativi. I dati sul caffè sono invece contrastanti. Alcuni studi clinici hanno dimostrato che l'acido clorogenico, derivato dal caffè verde non torrefatto, è associato ad una significativa riduzione della pressione arteriosa; la tostatura del caffè normale invece induce la sintesi di idrossidrochinone (HHQ), che inibisce l'effetto dell'acido clorogenico. Il caffè verde presenta dunque proprietà antipertensive legate all'acido clorogenico ma soprattutto al suo fitocomplesso, anche se sono necessari ulteriori studi per chiarirne l'efficacia.

Il consumo regolare del tè verde e del tè nero porta evidenti benefici cardiovascolari, grazie al loro contenuto di fitochimici, tra cui fenoli e catechine. Studi su animali hanno mostrato che il tè verde abbassa la pressione sanguigna sopprimendo l'attività della NADPH ossidasi e riduce il numero di specie reattive dell'ossigeno nel sistema vascolare.

Una meta-analisi su 20 trials clinici randomizzati, con un totale di 1536 partecipanti che hanno assunto regolarmente tè verde, ha rivelato una lieve riduzione della pressione arteriosa sistolica (MD: -1.94 mmHg; 95%CI: -2.95, -0.93; $I^2 = 8\%$; $p=0.0002$), oltre a una moderata riduzione del colesterolo totale (MD: -0.13 mmol/l; 95%CI: -0.2, -0.07; $I^2 = 8\%$; $p<0.0001$) e del colesterolo LDL (MD: -0.19 mmol/l; 95%CI: -0.3, -0.09; $I^2 = 70\%$; $p=0,0004$). Gli effetti collaterali verificatisi sono stati di lieve entità, per lo più rash e dolori addominali. Sono tuttavia necessari ulteriori studi clinici per valutarne gli effetti nel lungo termine.

Il tè "Hibiscus sabdariffa" (tè acido) è associato ad una significativa riduzione della pressione arteriosa, anche in soggetti ipertesi già trattati farmacologicamente, da una meta-analisi su quattro studi clinici randomizzati e controllati con placebo con un totale di 390 pazienti; gli studi considerati coinvolgono però un numero limitato di pazienti e sono di breve termine.



Resveratrolo e flavonoidi dei vinaccioli

Il resveratrolo (3,5,4'-triidrossi-trans-stilbene) è un fenolo presente nell'uva, nei frutti di bosco e in particolare nelle radici essiccate di *Polygonum cuspidatum*, a cui è attribuita un'azione antitumorale, antinfiammatoria e di fluidificazione del sangue, che può limitare l'insorgenza di placche trombotiche.

In diversi studi preclinici sono state messe in evidenza le proprietà antipertensive del resveratrolo, attraverso vari meccanismi che includono le proprietà antiossidanti, la stimolazione della produzione di ossido nitrico a livello endoteliale, l'inibizione dell'infiammazione vascolare e l'inibizione dell'aggregazione piastrinica.

I risultati complessivi di una meta-analisi, che ha incluso sei studi per un totale di 247 soggetti, hanno mostrato che l'assunzione di alte dosi di resveratrolo (≥ 150 mg/die) è in grado di ridurre la pressione arteriosa sistolica di -11.90 mmHg (95%CI: -20.99 , -2.81 mmHg, $p=0.01$), mentre basse dosi non hanno dato modificazioni significative. Le meta-analisi di regressione non hanno però confermato gli effetti dose-correlati del resveratrolo sulla pressione arteriosa.

Nonostante una suggestiva letteratura pre-clinica, gli studi clinici non hanno ancora portato a delle conclusioni certe. Al contrario, una recente meta-analisi su 9 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, che ha coinvolto 390 soggetti, ha dimostrato che i flavonoidi dei vinaccioli riducono lievemente ma in modo significativo la pressione arteriosa sistolica (WMD: -1.54 mmHg, 95%CI: -2.85 , -0.22 , $p=0.02$), ma non la diastolica.



Altri supplementi nutrizionali

L'assunzione di fibre alimentari con la dieta mediterranea è associata ad una riduzione molto lieve della pressione arteriosa nei pazienti normotesi: secondo una meta-analisi di 25 studi clinici randomizzati, la loro supplementazione favorisce una diminuzione della pressione sistolica pari a -1.15 mmHg (95%CI: -2.68 , -0.39) e della diastolica di -1.65 mmHg (95%CI: -2.70 , -0.61); risultati più significativi sono stati ottenuti in trials su pazienti ipertesi con una riduzione di -5.95 mmHg della pressione sistolica (95%CI: -9.50 , -2.40) e di -4.20 mmHg della diastolica (95%CI: -6.55 , -1.85) o in studi clinici di durata maggiore di 8 settimane, che hanno evidenziato una riduzione di -3.12 mmHg della pressione sistolica (95%CI: -5.68 , -0.56) e di -2.57 mmHg della diastolica (95%CI: -4.01 , -1.14).

La supplementazione di fibre solubili ha inoltre mostrato un effetto positivo parallelo sul metabolismo glucidico e lipidico.

Le fibre solubili, la gomma guar, lo psyllium e la crusca di avena hanno mostrato un significativo effetto antipertensivo in soggetti ipertesi e/o diabetici: la somministrazione di 40-50 g/die di una fibra mista ha infatti portato ad una riduzione media della pressione arteriosa di circa 7.5/5.5 mmHg.

Anche il consumo di sesamo nero è correlato a un effetto ipotensivo come confermato in alcuni trials clinici su soggetti asiatici, ma non nel contesto di una dieta occidentale.

Il succo di melograno presenta una potente azione antiossidante, anti-ateromasica ed inibitoria nei confronti dell'enzima ACE e, di conseguenza, un significativo effetto antipertensivo nell'uomo, ma sono necessari anche in questo caso ulteriori studi a lungo termine.

I lettori interessati alla bibliografia dello studio o ad ulteriori informazioni in merito, possono contattare gli autori alla mail: dott. alessandro.colletti@gmail.com

(Fine seconda parte. La terza e ultima parte nel prossimo numero di Nuovo Collegamento)