

Focus sull'ipertensione arteriosa: al di là della terapia convenzionale (terza ed ultima 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 un aumento dell'incidenza a partire dai 50 anni di età e nelle classi sociali più svantaggiate. 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. Utifar è da tempo convinta

dell'importanza di un consiglio qualificato. Pubblichiamo la terza ed ultima 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.

Con questo articolo 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.



Probiotici

Secondo la definizione ufficiale di FAO e OMS, i probiotici sono “microrganismi vivi non patogeni presenti negli alimenti o aggiunti ad essi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite”.

In una meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati con placebo, è stata dimostrata l'efficacia dei probiotici nel migliorare il controllo della pressione sanguigna in soggetti con ipertensione moderata, in particolare nei pazienti con una pressione basale elevata, in quelli che hanno assunto più specie di probiotici per più di 8 settimane o a cui è stata assegnata una dose giornaliera superiore a 1011 unità formanti colonie. Inoltre, la meta-analisi di quattordici studi randomizzati e controllati con placebo, che ha coinvolto un totale di 702 partecipanti, ha mostrato che i probiotici del latte fermentato sono responsabili di una riduzione della pressione sistolica di 3.10 mmHg (95% CI 24.64, 21.56) e della pressione diastolica di 1.09 mmHg (95% CI 22.11, 20.06). L'analisi dei sottogruppi ha messo in evidenza un effetto leggermente maggiore sulla pressione dei partecipanti ipertesi rispetto a quelli normotesi (23.98 v. 22.09 mmHg). L'analisi degli studi condotti in Giappone ha mostrato che essi presentano una maggiore riduzione della pressione rispetto a quelli condotti nei paesi europei sia per quanto riguarda la pressione sistolica (26.12 v. 22.08 mmHg) che la diastolica (23.45 v. 20.52 mmHg). In generale, i ceppi di probiotici che hanno mostrato maggiore efficacia nella prevenzione del rischio cardiovascolare sono i Lactobacilli, i Bifidobatteri e alcuni Saccaromiceti a dosaggi compresi tra i 2.5 e i 5 miliardi di microrganismi vivi/die, somministrati 30 minuti prima dei pasti (preferibilmente con una fonte grassa). L'efficacia ipotensiva è stata evidenziata con almeno 4 settimane di trattamento, anche se i risultati più significativi sono stati ottenuti con periodi > 8 settimane.

Picnogenolo

Il Picnogenolo è un polifenolo estratto principalmente dalla corteccia di Pino marittimo (*Pinus pinaster*). I componenti più rappresentativi sono le pro-antocianidine oligomeriche (80-85%), le catechine, la taxifolina e gli acidi fenolici. Possiede proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, antiaggreganti piastriniche e capillarotrope. La sua assunzione quotidiana migliora la regolazione della pressione arteriosa umana e la protezione del sistema cardiovascolare: agisce infatti come inibitore naturale dell'enzima di conversione dell'angiotensina, oltre a proteggere le membrane cellulari dallo stress ossidativo, aumentare il rilascio di ossido nitrico e migliorare la funzione endoteliale; inoltre è in grado di diminuire l'attività dell'enzima mielo-perossidasi, di migliorare il flusso sanguigno renale corticale, di ridurre l'escrezione urinaria di albumina e di diminuire la hs-CRP. L'evidenza clinica dimostra chiaramente che la supplementazione con 100 mg/die di picnogenolo in soggetti trattati con farmaci antipertensivi ha portato alla riduzione delle dosi dei medicinali in quasi la metà dei pazienti. Tuttavia non è ancora evidente un effetto antipertensivo in pazienti non trattati farmacologicamente. Un altro trial clinico ha dimostrato che la somministrazione di 150 mg/die di picnogenolo a tre gruppi di pazienti, i primi con un'iniziale ipertensione, i secondi con una lieve iperglicemia e i terzi con una lieve dislipidemia, ha portato a una significativa riduzione della pressione arteriosa nel primo gruppo, a una diminuzione della glicemia nel secondo gruppo e del colesterolo nel terzo gruppo.



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

È stato dimostrato da studi clinici su animali che il 3-N-butil-ftalide, componente dell'olio di sedano, provochi una riduzione significativa dose-dipendente della pressione arteriosa

Olio di sedano

Il sedano e i suoi estratti contengono l'apigenina, che presenta un'azione miorilassante sulla muscolatura liscia vascolare, sostanze calcio-antagonista simili e componenti che, inibendo la tirosina idrossilasi, riducono i livelli plasmatici delle catecolamine, riducono le resistenze vascolari periferiche e la pressione arteriosa. È stato dimostrato da studi clinici su animali che il 3-N-butil-ftalide, componente dell'olio di sedano, provochi una riduzione significativa dose-dipendente della pressione arteriosa. Inoltre, è stato riscontrato un decremento dei livelli di catecolamine, adrenalina e dopamina plasmatiche.

In soggetti ipertesi il consumo di 4 gambi di sedano al giorno o ½ -1 cucchiaino di olio di sedano 3 volte al giorno produce un effetto antipertensivo. Inoltre, possiede effetti diuretici ed è stato utilizzato come adiuvante nel trattamento dell'insufficienza cardiaca.

Coenzima Q10

Il coenzima Q10 (ubichinone/ubichinolo) è un cofattore e coenzima della fosforilazione ossidativa mitocondriale, oltre che un potente antiossidante e scavenger dei radicali liberi; è stato osservato che i suoi livelli plasmatici sono spesso diminuiti nei pazienti ipertesi e che la sua somministrazione ad alti dosaggi riduca in modo significativo la pressione arteriosa.

Una meta-analisi di studi clinici randomizzati, controllati con placebo, ha concluso che la somministrazione orale di un dosaggio maggiore o uguale a 100 mg/die di CoQ10, in soggetti con pressione sistolica >140 mmHg o con pressione diastolica >90 mmHg, produce in media una riduzione della pressione sistolica di 11 mmHg (95%CI: 8-14) e della diastolica di 7 mmHg (95%CI: 5-8), dopo 4 settimane di trattamento. Il problema principale del CoQ10 come agente antipertensivo è l'elevato costo delle alte dosi necessarie per ottenere una riduzione significativa della pressione arteriosa, a causa della sua bassa biodisponibilità negli esseri umani; quest'ultima potrebbe essere migliorata con l'uso dell'enzima CoQ10 parzialmente emulsionato e/o di nanoparticelle che migliorino l'assorbimento intestinale, aumentandone i livelli sierici. Inoltre una sua somministrazione a stomaco pieno ne favorisce ulteriormente l'assorbimento intestinale.

Licopene

Il licopene è un idrocarburo, appartenente al gruppo dei carotenoidi, che possiede un'efficace attività antiossidante in quanto scavenger dei radicali liberi.

La maggiore fonte dietetica è rappresentata dal pomodoro (*Solanum lycopersicum*), da cui prende il nome, e dai suoi derivati; altre fonti naturali sono il melone, la guava e il pompelmo rosa.

Una recente meta-analisi di trial clinici randomizzati ha mostrato l'efficacia del trattamento con 10-20 mg/die di licopene carotenoide nel ridurre la pressione arteriosa sistolica, con una diminuzione media di -5.60 ± 5.26 mmHg ($p=0.04$); inoltre, il suo effetto è risultato additivo a quello dei farmaci antipertensivi. La supplementazione attraverso un integratore ha mostrato maggiore efficacia nella regolazione della pressione sanguigna rispetto all'assunzione di pomodoro intero, mentre quest'ultimo ha fornito risultati migliori sugli endpoints di rischio cardiovascolare.



Estratto d'aglio invecchiato

I bulbi dell'aglio (*Allium sativum* L) contengono al loro interno una complessa serie di sostanze solforate, prima fra tutte una sostanza inattiva e inodore, l'alliina (S-allil-cistein solfossido). Questa viene convertita nella sostanza attiva allicina (estere allilico dell'acido alliltiosolfonico), ad opera dell'enzima alliinasi che viene liberato dai vacuoli che lo contengono quando si opera meccanicamente sui bulbi. L'allicina è la sostanza responsabile del caratteristico odore dell'aglio e dalla sua decomposizione derivano i seguenti composti solforati: il succo di aglio fresco, il succo d'aglio riscaldato, l'aglio in polvere disidratato, l'aglio in polvere bollito e disidratato e l'estratto d'aglio invecchiato. Quest'ultima preparazione è stata particolarmente studiata, in quanto l'invecchiamento favorisce la formazione di composti organosolfurici idrosolubili particolarmente stabili, facilmente assorbibili attraverso la mucosa intestinale e dotati di spiccata attività antiossidante: la S-allilcisteina e la S-allilmercaptocisteina [vii]. L'estratto di aglio invecchiato svolge una importantissima attività antiossidante grazie alle numerose sostanze fitochimiche che contiene (composti organosolfurici idro- e lipo-solubili, flavonoidi, allixina e selenio). Tale attività si esplica tramite un'azione di scavenging dei radicali liberi dell'ossigeno, una stimolazione degli enzimi superossidodismutasi, catalasi e glutatione perossidasi, nonché grazie ad un aumento della concentrazione di glutatione stesso nelle cellule.

Nutraceutici a base di estratto di aglio hanno mostrato risultati promettenti nel trattamento dell'ipertensione non controllata, abbassando la pressione sistolica di circa 10 mmHg e la diastolica di circa 8 mmHg, risultati simili ai farmaci antipertensivi standard. In particolare l'estratto di aglio invecchiato, contenente S-allilcisteina come composto di zolfo bioattivo, è indicato anche in associazione ad altri farmaci antipertensivi.

I polisolfuri derivati dall'aglio stimolano la produzione di H₂S e migliorano la regolazione dell'ossido nitrico endoteliale, inducendo il rilassamento delle cellule muscolari lisce e di conseguenza vasodilatazione e riduzione della pressione arteriosa. Diversi fattori dietetici e genetici influenzano l'efficienza delle vie di segnalazione di H₂S e NO e in particolare la carenza di zolfo sembra avere un ruolo chiave nell'eziologia dell'ipertensione, che quindi potrebbe essere prevenuta con l'integrazione di composti organosulfurici derivati dall'aglio. [viii] L'estratto di aglio secco invecchiato ha mostrato un'attività inibitoria sull'enzima di conversione dell'angiotensina e un'attività di blocco dei canali del calcio, che riducono la sensibilità alle

Nutraceutici a base di estratto di aglio hanno mostrato risultati promettenti nel trattamento dell'ipertensione non controllata, abbassando la pressione sistolica di circa 10 mmHg e la diastolica di circa 8 mmHg

catecolamine; inoltre è in grado di aumentare i livelli di bradichinina e di ossido nitrico e di migliorare la compliance arteriosa. Una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati con placebo ha mostrato una riduzione media della pressione sistolica di 4.6 ± 2.8 mmHg nel gruppo di pazienti che hanno assunto l'aglio ($p=0.001$); inoltre, nel sottogruppo di pazienti ipertesi è stata rilevata una riduzione media della pressione sistolica di 8.4 ± 2.8 mmHg ($p<0.001$) e della diastolica di 7.3 ± 1.5 mmHg ($p<0.001$). L'analisi di regressione ha rivelato una significativa associazione tra i valori di pressione arteriosa all'inizio dell'intervento (baseline) e il livello di riduzione della pressione. L'effetto è risultato additivo ai farmaci antipertensivi.

L'estratto di aglio presenta inoltre una lieve azione ipocolesterolemizzante, che però è spesso associata a effetti collaterali gastrointestinali.

NUTRACEUTICI CON EFFETTI ANTIPERTENSIVI CLINICAMENTE RILEVANTI NEGLI ESSERI UMANI

NUTRACEUTICI	LIVELLI DI EVIDENZA	REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE SANGUIGNA E ATTIVITÀ PLEIOTROPICHE
Acidi grassi polinsaturi (alti dosaggi)	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	↓TXA2 e l'infiammazione, ↑PG vasodilatatrici, ↑ NO sintasi, ↓la resistenza all'insulina, ↓ RAAS
Isoflavoni	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	ACE inibitore? Non chiaro
Lactotripeptidi	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	ACE inibitore? Non chiaro
Peptidi del pesce	Piccoli studi clinici randomizzati	ACE inibitore
L-Arginina (alti dosaggi)	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	↑ disponibilità di NO
Potassio	Vari studi clinici randomizzati	↑natriuresi, ↑ modulazione sensitiva baroflessa, ↑ Na-K ATPasi, ↑ sensibilità all'insulina, ↓ Ang.II, ↓ sensibilità alle catecolamine, ↓ADMA, ↓ stress ossidativo e TGF-beta.
Magnesio chelato	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	Bloccanti dei canali del calcio, ↑ PGE, ↑ sintesi di NO.
Calcio (in gravidanza)	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	Non chiaro
Vitamina C	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	↓ produzione di steroidi dal surrene e delle aldeidi sieriche, ↓ l'affinità di legame del recettore AT1 per l'Ang. II, ↑Na-K ATPasi, ↑natriuresi, ↑ superossido dismutasi, ↑ cGMP, ↑ NO e PGI2
Polifenoli del cacao	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	Antiossidante, scavenger dei radicali liberi, ↑ produzione di NO e della funzione endoteliale, ↓ infiammazione, ↓ ROS (inibitore della NADPH ossidasi)
Coenzima Q10 (alte dosi in pazienti ipertesi)	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	Antiossidante, scavenger dei radicali liberi, ↑ rigenerazione di vitamine e antiossidanti, co-fattore e co-enzima della fosforilazione ossidativa mitocondriale, ↑ ossidazione del colesterolo LDL e lipidica
Licopene	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	Antiossidante, scavenger dei radicali liberi
Melatonina	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	↑ produzione NO, protezione dei vasi sanguigni dall'ossidazione, regolazione del ritmo circadiano,
Estratto di aglio invecchiato	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	↑ produzione di NO, ↑ H2S, ↑ bradichinina, ↓ sensibilità alle catecolamine, ACE inibitore, bloccante dei canali al calcio
Succo di barbabietola	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	↑ disponibilità di NO
Probiotici	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	ACE-inibitore? Non chiaro
Picnogenolo	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	↑ produzione di NO, ↓ ACE, ↑ funzione endoteliale, ↓ attività delle mieloperossidasi, ↓ escrezione di albumina urinaria
Resveratrolo	Meta-analisi di studi clinici randomizzati	↑ produzione di NO, protezione dei vasi dall'ossidazione, ↓ infiammazione vascolare e l'aggregazione piastrinica



Succo di barbabietola

Il consumo di succo di barbabietola ha dato ottimi risultati nella regolazione della pressione arteriosa e nella riduzione del rischio di eventi cardiovascolari [i]. Studi clinici randomizzati e controllati con placebo hanno dimostrato che l'assunzione di 250 ml/die di succo di barbabietola è in grado di abbassare la pressione sanguigna sia in volontari normotesi che lievemente ipertesi, attraverso un meccanismo legato alla bio-conversione dell'ossido nitrico [ii,iii].

Una notevole attenzione è stata posta su NO₃⁻, supplemento nutrizionale in grado di diminuire il rischio di eventi avversi cardiovascolari, tra cui ictus, infarto del miocardio e ipertensione sistemica. L'NO₃⁻ inorganico viene metabolizzato in nitrito bioattivo (NO₂⁻) che viene successivamente recuperato e rimesso in circolo; NO₂⁻ esercita i suoi effetti nel corpo umano attraverso la sua conversione in ossidi funzionali di azoto (NO_x), tra cui l'ossido nitrico (NO), che presenta un'apotevole azione vasodilatatrice. [iv,v]

Il consumo di nitrati inorganici e di succo di barbabietola sono associati a riduzioni dei valori di pressione sistolica di -4.4 mmHg (95 CI: -5.9, -2.8; p<0.001) e di pressione diastolica di -1.1 mmHg (95%CI: -2.2, 0.1; p=0.06). La meta-regressione ha mostrato l'associazione tra la dose giornaliera di nitrato inorganico e le variazioni della pressione sistolica (p<0.05). [vi] Questi risultati tuttavia devono essere ulteriormente confermati in studi clinici a lungo termine e in individui con maggiore rischio cardiovascolare.

Melatonina

La melatonina è un ormone normalmente secreto dalla ghiandola pineale durante la notte e svolge un ruolo fondamentale nella regolazione fisiologica dei ritmi circadiani, tra cui il sonno [i]; inoltre migliora il controllo della pressione arteriosa attraverso meccanismi sia centrali che periferici, proteggendo i vasi dall'ossidazione, migliorando il metabolismo dell'ossido nitrico e, di conseguenza, la funzione endoteliale [ii]. Una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati indoppio cieco, controllati con placebo, in tre dei quali è stata somministrata melatonina a rilascio controllato e in quattro melatonina a rilascio rapido, coinvolgendo un totale di 221 partecipanti, ha mostrato che la melatonina a rilascio controllato è in grado di ridurre di notte la pressione arteriosa sistolica di -6.1 mmHg (95%CI: -10.7, -1.5; p=0.009) e la diastolica di -3.5 mmHg (95% CI: -6.1, -0.9; p=0.009); invece, la melatonina a rilascio rapido non è stata in grado di dare riduzioni significative della pressione arteriosa. In entrambi i casi non sono stati rilevati problemi di tollerabilità. [iii] In aggiunta, è stato osservato che la somministrazione di melatonina migliora il sonno nei pazienti ipertesi trattati con beta-bloccanti, effetto dovuto presumibilmente al fatto che i beta-bloccanti inibiscono la secrezione della stessa [iv]. L'efficacia della melatonina è stata mostrata anche nel suo uso come coadiuvante nel trattamento dell'ischemia cardiaca e dell'ipertensione refrattaria ad altri farmaci [v].

Altri nutraceutici

La carnitina è un dipeptide che viene sintetizzato da due amminoacidi essenziali, la lisina e la metionina, e che ha un ruolo fondamentale nel metabolismo energetico delle cellule animali e vegetali, migliora l'approvvigionamento di energia delle cellule cerebrali e contribuisce ad aumentare la resistenza allo stress [x]. Nonostante ci siano un grande numero di studi sperimentali, gli effetti antipertensivi della carnitina non sono ancora chiari; tuttavia le sue proprietà insulino-sensibilizzanti, antiossidanti e anti-infiammatorie potrebbero giustificarne l'uso terapeutico come agente protettivo nei confronti del rimodellamento cardiovascolare e renale in pazienti con ipertensione arteriosa [xi]. Inoltre, uno studio clinico randomizzato e controllato in doppio cieco su 176 pazienti emodializzati ha dimostrato che la somministrazione di 20 mg/kg/giorno di L-carnitina per un anno riduce significativamente la velocità dell'onda di polso (importante marker di aterosclerosi) [xii]. L'estratto di Biancospino (*Crataegus oxyacantha*), presenta proprietà benefiche per il sistema cardiovascolare: è infatti un anti-ossidante e un vasodilatatore oltre ad avere un effetto inotropo positivo, antinfiammatorio e protettivo a livello endoteliale ed inibire il rimodellamento cardiaco e l'aggregazione piastrinica; inoltre gli studi clinici controllati con placebo hanno mostrato miglioramenti del quadro clinico in pazienti con scompenso cardiaco (NYHA I-III), ipertensione e iperlipidemia in trattamento con estratti standardizzati di biancospino [xiii, xiv]. Altri studi preclinici sottolineano l'efficacia antipertensiva dell'acido alfa-lipoico, un composto tiolico antiossidante, in grado di migliorare la funzione endoteliale [xv,xvi]. Gli effetti di alcuni funghi sono stati studiati sugli animali, in particolare sui ratti SHR, ed è stato dimostrato che riducono i valori pressori e dei lipidi plasmatici. Questi effetti sono spiegati dal loro alto contenuto di Zn, vitamine e sali minerali [xvii, xviii]. Infine, un'alga, l'Undaria pinnatifida, provoca una riduzione della pressione arteriosa attraverso un'attività inibitoria sull'enzima ACE per azione del suo tetrapeptide e dei suoi metaboliti attivi. Nell'uomo la somministrazione di 3,3 g per 4 settimane riduce significativamente la pressione arteriosa sistolica di 14 +/- 2 mmHg e la diastolica di 5 +/- 2 mmHg ($p < 0,01$) [xix]. Il suo uso prolungato in soggetti giapponesi non ha messo in evidenza effetti avversi. Le alghe contengono più di 771 elementi minerali, fibre e alginati in forma colloidale. Alcune possono ridurre la pressione arteriosa agendo a livello intestinale, aumentando il riassorbimento di potassio e diminuendo quello di sodio [xx].

Conclusioni

L'uso dei nutraceutici con attività antipertensiva, in associazione ad una dieta equilibrata e ad un miglioramento dello stile di vita, oltre a costituire una pietra miliare nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, rappresenta un buon compromesso per i pazienti pre-ipertesi e un ottimo adiuvante ai farmaci nel trattamento dei pazienti ipertesi. Modifiche dietetiche, quali la restrizione di sale (consumo ridotto a 5 g/die, idealmente a 3 g/die equivalenti a circa 1.2 g di sodio giornalieri), la moderazione nel consumo di alcool e una dieta ricca di frutta, verdura e legumi e povera di snack, dolci, carni rosse e grassi saturi rappresentano il primo step nel trattamento e nella prevenzione dell'ipertensione. Inoltre il consumo di cioccolato fondente (almeno 80% cacao) e succo di barbabietola rappresentano ad oggi i due nutraceutici con potenziali attività ipotensive maggiori. Fattori dietetici individuali che possono ridurre la pressione sanguigna comprendono una maggiore assunzione di potassio, calcio, olio di pesce, fibra e proteine del latte e vegetali.

Tuttavia sono necessari ulteriori studi sulla sicurezza a lungo termine di gran parte dei prodotti sopra descritti. Inoltre è importante in futuro individuare tra i nutraceutici attivi disponibili quelli con il miglior rapporto costo-efficacia e rischio-beneficio per permetterne un largo uso nella popolazione.

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