

## NUTRACEUTICA

L'IPERTENSIONE RAPPRESENTA UNO DEI FATTORI PREVENIBILI PIÙ COMUNI PER LA MORBILTÀ E LA MORTALITÀ PREMATURA, IN TUTTO IL MONDO. STUDI RECENTI EVIDENZIANO CHE CIRCA 7,5 MILIONI DI PERSONE ALL'ANNO MUOIONO A CAUSA DELL'IPERTENSIONE E DELLE SUE COMPLICANZE<sup>1</sup>



### DI MATTEO MICUCCI

PHD IN PHARMACEUTICAL SCIENCES,  
RESEARCH FELLOW SCIENTIST  
AT DEPARTMENT OF PHARMACY  
AND BIOTECHNOLOGY  
ALMA MATER  
STUDIORUM-UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



**I** farmaci antiipertensivi generalmente interagiscono selettivamente con specifici target, determinando un effetto clinico evidente sui valori pressori, senza tuttavia agire in senso eziologico.

Studi scientifici hanno messo in evidenza gli eventi molecolari che accadono nei vari siti anatomici di un organismo affetto da ipertensione.

Trattasi di alterazioni, nelle sedi vasali, che includono, tra gli altri, accadimenti infiammatori, incremento dello stress ossidativo, modifiche della contrattilità della muscolatura liscia vascolare.

L'identificazione di componenti in grado di modulare l'attività di molteplici network molecolari che si influenzano vicendevolmente rappresenta la via più efficace per ripristinare i valori pressori entro i parametri fisiologici e, contemporaneamente, agire sulle alterazioni molecolari che innescano i processi patologici.<sup>1</sup>

La Ricerca in ambito nutraceutico è in grado di identificare i meccanismi d'azione di miscele, di classi di sostanze e/o di singoli principi attivi, di caratterizzare chimicamente i preparati studiati e di osservare le relazioni esistenti tra il profilo di attività biologica e la composizione chimica dei nutraceutici.<sup>1</sup>

In questo articolo, ci focalizzeremo su varie classi di composti e su alcuni fitocomplessi in grado di influenzare la pressione arteriosa.

# LA NUTRACEUTICA

## NELLA REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

### ALCALOIDI

La (+)-Dicentrina (Fig. 1) è un alcaloide isolato dalla *Lindera megaphylla* Hemsl. e dalla *Actinodaphne sesquipedalis* Hook.f. & Thomson. Gli effetti antiipertensivi di questo alcaloide sono stati dimostrati

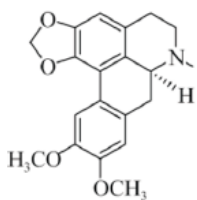


Fig. 1

in studi in vitro ed in vivo. Sono stati valutati gli effetti della somministrazione per via orale della (+)-Dicentrina a ratti spontaneamente ipertesi. Questo alcaloide, alle dosi di 5 e di 10 mg/Kg, due volte al giorno, ha prodotto una riduzione significativa della pressione arteriosa. <sup>2</sup> Inoltre, quando somministrato per via endovenosa, non si verificano alterazioni significative della frequenza cardiaca, né della gittata cardiaca<sup>3</sup>. I meccanismi d'azione che sottendono gli effetti osservati includono un effetto  $\alpha$ 1-antagonista, accompagnato da una selettività per i recettori  $\alpha$ 1D presenti nell'aorta, e da una minore affinità per i recettori  $\alpha$ 1B presenti nella milza. <sup>4</sup> La laurotetanina (Fig. 2) è stata isolata dalle foglie di *Luureliu sempervirens*, un albero endemico del Cile, impiegato come diuretico, nella Folk Medicine. L'estratto idroalcolico, somministrato a ratti normotesi, per via intravenosa, alla dose di 5 mg/Kg, ha prodotto un'azione ipotensiva. Nel medesimo studio, è stato osservato la laurotetanina, quale composto maggiormente responsabile dell'azione ipotensiva. <sup>5</sup>

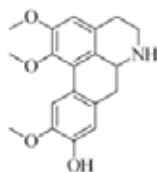


Fig.2

### DIIDROEVODIAMINA

Un ulteriore alcaloide con potenziali effetti ipotensivi è la diidroevodiamina (Fig. 3) isolata dalla pianta medicinale cinese *Wu Chu Yu*. Questo composto si estrae dal frutto acerbo essiccato di *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth., dotato di proprietà vasorilassanti ed ipotensive. La diidroevodiamina è in grado di determinare un rilassamento concentrazione-dipendente delle arterie mesenteriche di ratto, mediante i suoi effetti nei confronti della  $\alpha$ -NO-guanilil-ciclastasi, l'antagonismo  $\alpha$ -adrenergico e l'inibizione dei canali del calcio. <sup>6</sup>

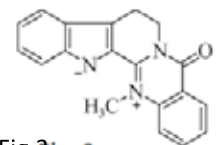


Fig.3

### RINCOFILLINA E ISORINCOFILLINA

L' *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Jacks. è largamente impiegata, come antiipertensivo, nella Medicina Tradizionale Cinese. I principi attivi caratterizzanti il fitocomplesso ottenuto da questa pianta sono la rincofillina (Fig. 4a) e l'isorincofillina (Fig. 4b), dotati di effetti ipotensivi, che si verificano per via dell'interazione con i movimenti del calcio transmembrana-rio.<sup>7-9</sup>

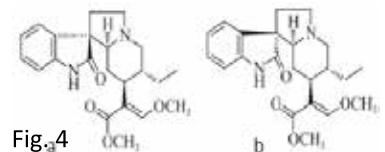


Fig.4

# NUTRACEUTICA

## ISOLIENSININA

L'isoliensinina (Fig. 5) è un alcaloide isolato dalla *Nelumbo nucifera* Gartn. Uno studio in vivo condotto su ratti pretrattati con fenilefrina, ha dimostrato che l'isoliensinina, somministrata per via intravenosa alla dose di 2 mg/kg, determina un decremento significativo della pressione sistolica e diastolica. Tale azione è imputabile, almeno in misura parcellare, all'effetto  $\alpha$ -1 antagonista e calcio antagonista.<sup>10-11</sup>

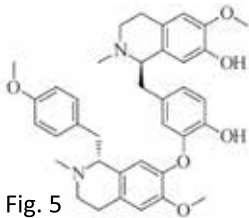


Fig. 5

## BERBERINA

La berberina (Fig. 6) si estrae dalla *Berberis aristata* DC. La somministrazione di questo alcaloide a ratti spontaneamente ipertesi inibisce lo sviluppo dell'ipertensione e ne limita l'intensità.<sup>12</sup> Nel medesimo lavoro, si è potuto osservare che la berberina svolge un'azione protettiva nei confronti dell'emuntorio renale, patologicamente alterato nei ratti spontaneamente ipertesi. Inoltre, la berberina svolge un effetto inibitorio verso il sistema renina-angiotensina e determina un decremento della biosintesi e del rilascio di varie citochine proinfiammatorie coinvolte nella fisiopatologia dell'ipertensione. L'azione ipotensiva della berberina avviene attraverso meccanismi endotelio-dipendenti che includono, tra gli altri, l'attivazione della nitrossidosintasi inducibile (iNOS) con un aumento del rilascio di nitrossido (NO).

Ulteriori effetti della berberina coinvolgono l'inibizione dell'attivazione di Nf-kB indotta da alte concentrazioni di glucosio, l'inibizione dell'espressione di molecole di adesione e dell'adesione dei monociti alle cellule endoteliali, accadimenti centrali nell'insorgenza e nella progressione dell'aterosclerosi.

Studi clinici hanno dimostrato che il consumo di food supplements formulati anche con berberina (500 mg al giorno), per 6 mesi, determina un significativo decremento della pressione sistolica e diastolica.<sup>13-14</sup>

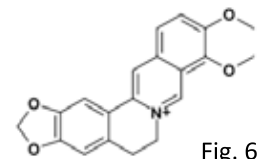


Fig. 6

**TERPENI** La forskolina (Fig. 7) si estrae dalla pianta indiana *Plectranthus barbatus* Andrews. Questo terpene determina rilassamento della muscolatura liscia vascolare, producendo un effetto ipotensivo. I meccanismi d'azione che sottendono tali effetti includono l'attivazione dell'adenilato ciclasi, con incremento dei livelli di AMPc, e attivazione della protein chinasi A AMPc-dipendente (PKA).<sup>15</sup> Clinicamente, è stato osservato che il trattamento, per 2 settimane, con tubero polverizzato di *Plectranthus barbatus* Andrews (1,5 g al giorno), produce un abbassamento significativo dei valori di pressione sistolica e diastolica.<sup>16</sup>

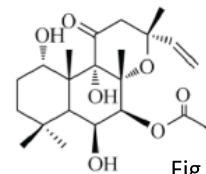


Fig. 7

## STEVIOSIDE

Lo stevioside (Fig. 8) è un glicoside diterpenico che si estrae dalla *Stevia rebaudiana* Bertoni. Questo terpene, somministrato per via intravenosa a ratti anestetizzati, produce un abbassamento dose-dipendente della pressione arteriosa.<sup>17</sup> L'attività antiipertensiva di questo principio è stata osservata anche in ratti spontaneamente ipertesi.<sup>18</sup> Uno studio clinico in doppio cieco placebo-controlled ha dimostrato che il consumo giornaliero di 750 mg di stevioside, per un anno, determina una riduzione dei valori di pressione arteriosa.<sup>19</sup> Hsieh MH e colleghi<sup>20</sup> hanno dimostrato che il trattamento con 1,5 g di stevioside al giorno per un anno, di pazienti con ipertensione essenziale moderata produce un significativo abbassamento della pressione sistolica e diastolica. L'attività ipotensiva è imputabile, almeno in parte, all'effetto calcio-antagonista<sup>21</sup> e ai suoi effetti nei confronti della biosintesi e del rilascio di prostaglandine.<sup>22</sup> Questo terpene (Fig. 9) è stato isolato dalla *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees, utilizzata, nella Folk Medicine, come antidiabetico ed antiipertensivo. La somministrazione per via intraperitoneale di un estratto acquoso di *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees, a ratti ipertesi e normotesi, determina una riduzione significativa della pressione arteriosa.<sup>23</sup> Il DA determina

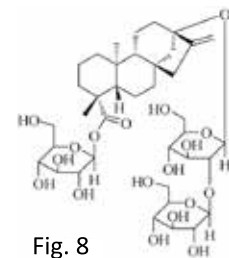


Fig. 8

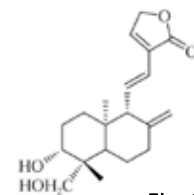


Fig. 9

# REGISTRO DI ENTRATA E USCITA STUPEFACENTI BUONI ACQUISTO



Normative vigenti e massima semplicità in sole 50 pagine. L'invio del registro e del bollettario è gratuito per i soci che ne fanno richiesta a Utifar

## REGISTRI E BOLLETTARI UTIFAR

Per l'acquisto contattare la segreteria di Utifar al numero 0270608367

la riduzione della pressione arteriosa media e della frequenza cardiaca in ratti anestetizzati.

In linea con quanto descritto in precedenza, in vitro, questo terpene produce vasorilassamento mediante l'attivazione dell'OssidoNitricoSintasi, della GuanilatoCiclasi, e l'inibizione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti.<sup>24</sup> Inoltre, il DA produce un incremento del rilascio di NO da cellule endoteliali umane.<sup>25</sup> Studi clinici hanno dimostrato un buon grado di tollerabilità di estratti di *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees, utilizzati al dosaggio di 300 mg al giorno, per 14 settimane.<sup>26-27</sup>

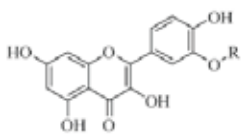
### FLAVONOIDI

La quercetina (Fig. 10A) e l'isoramnetina (Fig. 10B) si trovano in molteplici fitocomplessi, compresi quelli ottenuti dalla *Hippophae rhamnoides* L., che, nella folk medicine giapponese, si utilizza nel trattamento dell'ipertensione. La frazione flavonoidica estratta da questa pianta esercita un'azione antiipertensiva, in ratti stabulati con sucrosio, mediante molteplici effetti che includono l'abbassamento dei livelli circolanti di angiotensina II, l'antagonismo nei confronti dei recettori dell'angiotensina II, ed il miglioramento della sensibilità all'insulina.<sup>28</sup>

Inoltre, la frazione flavonoidica di *Hippophae rhamnoides* L. (TFH) determina, in ratti spontaneamente ipertesi, un effetto antiipertensivo, producendo anche una riduzione della frequenza cardiaca. Il TFH, inoltre, determina un abbassamento dei livelli di MCP-1 nell'aorta e ne riduce l'ispessimento.<sup>29</sup>

La quercetina esercita una moltitudine di effetti che si traducono in un miglioramento della funzionalità del sistema cardiovascolare. Di fatti, questo flavonoide favorisce l'omeostasi dell'endotelio vascolare, mediante una moltitudine di meccanismi, che includono gli effetti modulatori verso i livelli di NO e di endotelina 1.<sup>30</sup> Inoltre, la quercetina esercita un'azione inibitoria verso la NADPH-Ossidasi, è in grado di prevenire la disfunzione endoteliale ed il danno d'organo in animali ipertesi,<sup>31</sup> oltre a diminuire la biosintesi ed il rilascio di TNF- $\alpha$ <sup>32</sup> e ad inibire l'ossidazione delle LDL.<sup>33</sup> In uno studio clinico, è stato dimostrato che la quercetina, somministrata alla dose giornaliera di 730 mg, per 4 settimane, a soggetti

affetti da ipertensione di grado 1, è in grado di determinare una significativa riduzione della pressione sistolica e diastolica.<sup>34</sup> In uno studio clinico in doppio cieco, placebo controlled, è stato osservato che la somministrazione giornaliera di 150 mg di quercetina per 6 settimane, a 96 soggetti in sovrappeso (42 maschi, 54 femmine), ha ridotto la pressione sistolica in modo significativo, oltre a determinare un decremento delle LDL ossidate.<sup>35</sup> In uno studio clinico, sono stati valutati gli effetti di un estratto di *Allium cepa* L., ricco di quercetina, sulla pressione sistolica e diastolica, in 35 soggetti in sovrappeso, che hanno assunto giornalmente 162 mg di quercetina (assunta mediante estratto di aglio), per 6 settimane, e confrontati con il placebo. Nei soggetti ipertesi, l'estratto di *Allium cepa* L. ad alto titolo di quercetina, ha determinato una significativa diminuzione della pressione arteriosa.<sup>36</sup> Nel regno vegetale, esiste un ampio ventaglio di principi attivi per i quali è disponibile letteratura scientifica. A tal proposito, è d'uopo citare gli stilbeni, come il resveratrolo,<sup>37</sup> peptidi e cumarine,<sup>38</sup> gli ellagitannini, quali quelli derivati dal melograno<sup>39</sup> e quelli presenti nella *Castanea sativa* Mill. che svolgono cardioprotettivi e vasoprotettivi.<sup>40</sup> In ambito nutraceutico, vi è una larga varietà di estratti vegetali dotati di effetti vasorilassanti ed antiipertensivi. Recentemente, sono stati pubblicati gli effetti degli estratti di foglie di *Olea europea* L. (OEE) e di fiori di *Hibiscus sabdariffa* L. (HSE).<sup>41</sup> Questi fitocomplessi determinano un'azione citoprotettiva ed antiossidante in cellule endoteliali umane, oltre a produrre un effetto vasorilassante e cronotropo negativo. Tra gli estratti vegetali, può talora, esistere un effetto di sinergia o di antagonismo. La miscela tra OEE e HSE, nel rapporto 13:2, esercita effetti antiossidanti e citoprotettivi di maggiore intensità. Inoltre, l'effetto inotropo negativo della miscela risulta analogo a quello dei singoli estratti, tuttavia, con la miscela, compare una moderata azione cronotropa negativa. In aggiunta, l'attività vasorilassante della miscela è più potente rispetto a quella dei singoli fitocomplessi.<sup>41</sup> A seguito di questa pubblicazione, è stata messa a punto una formulazione contenente la miscela tra OEE e HSE, sopra descritta, di cui sono stati valutati, in vitro, i parametri cardiovascolari. I risultati hanno dimostrato che il nutraceutico mantiene un buon profilo tossicologico, produce un effetto vasorilassante e cronotropo negativo.<sup>1</sup>



a R = H;  
b R = CH<sub>3</sub>

Fig. 10



## Bibliografia

- Micucci M, Angeletti A, Cont M., et al., *Hibiscus Sabdariffa L. Flowers and Olea Europea L. Leaves Extract-Based Formulation for Hypertension Care: In Vitro Efficacy and Toxicological Profile*, *J Med Food*. 2016; 19(5): 504-12
- Yu SM, Kang YF, Chen CC, et al. *Effects of dicentrine on haemodynamic, plasma lipid, lipoprotein level and vascular reactivity in hyperlipidaemic rats*, *Brit J Pharmacol*, 1993, 108(4): 1055-1061
- Yu SM, Hsu SY, Ko FN, et al. *Haemodynamic effects of dicentrine, a novel  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonist: comparison with prazosin in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats*, *Brit J Pharmacol*, 1992, 106(4): 797-801
- Mustafa MR, Achike FI. *Dicentrine is preferentially antagonist to rat aortic than splenic  $\alpha$ 1-adrenoceptor stimulation*, *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21(12): 1165-1168
- Schmeda Hirschmann G, Loyola JI, Rodriguez, J. *Hypotensive effect of laurelia sempervirens (Monimiaceae) on normotensive Rats*, *Phytother Res*, 1994, 8(1): 49-51
- Chiou WF, Liao JF, Shum, YC, et al. *Mechanisms of vasorelaxant effect of dehydroevodiamine: A bioactive isoquinazolinocarbolone alkaloid of plant origin*, *J Cardiovasc Pharm*, 1996, 27(6): 845-853
- Ndagijimana A, Wang XM, Pan GX, et al. *A review on indole alkaloids isolated from Uncaria rhynchophylla and their pharmacological studies*, *Fitoterapia*, 2013, 86: 35-47
- Song CQ, Fan Y, Huang WH, et al. *Different hypotensive effects of various active constituents isolated from Uncaria rhynchophylla*, *Chin Tradit Herb Drugs*, 2000, 31(10): 762-764
- Zhou JY, Zhou SW. *Isorhynchophylline: A plant alkaloid with therapeutic potential for cardiovascular and central nervous system diseases*, *Fitoterapia*, 2012, 83(4): 617-626
- Feng XL, Yu X, Xiao JH, et al. *Effect of isoliensinine on cardiovascular function and experimental left ventricular hypertrophy [J]*. *J Huazhong U SCI-MED*, 2002, 31(6): 608-610
- Shang J, Pan Y. *Advances in chemical and pharmacological research of isoliensinine*, *J Nanjing U Tradit Chi Med*, 2010, 26(3): 238-240
- Guo Z, Sun H, Zhang H, et al., *Anti-hypertensive and renoprotective effects of berberine in spontaneously hypertensive rats*, *Clin Exp Hypertens*, 2015; 37(4): 332-9
- Mazza A, Lenti S, Schiavon L, et al., *Nutraceuticals for Serum Lipid and Blood Pressure Control in Hypertensive and Hypercholesterolemic Subjects at Low Cardiovascular Risk*, *Adv Ther*. 2015; 32(7): 680-90
- Trimarco V, Cimmino CS, Santoro M, et al., *Nutraceuticals for blood pressure control in patients with high-normal or grade 1 hypertension*, *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012; 19(3): 117-22
- Lincoln TM, Fisher-Simpson V. *A comparison of the effects of forskolin and nitroprusside on cyclic nucleotide levels and relaxation in the rat aorta*, *Eur J Pharmacol*, 1984, 101(1-2): 17-27
- Jagtap M, Chandola HM, Ravishankar B., *Clinical efficacy of Coleus forskohlii (Willd.) Briq. (Makandi) in hypertension of geriatric population*, *Ayu*. 2011; 32(1):59-65
- Melis MS, Macial RE, Sainati AR: *Effects of indomethacin on the action of stevioside on mean arterial pressure and on renal function in rats*. *IRCS Med Sci* 1985;13:1230-1231)
- Chan P, Xu DY, Liu JC, et al., *The effect of stevioside on blood pressure and plasma catecholamines in spontaneously hypertensive rats*, *Life Sci* 1998;63:1679-1684
- Chan P, Tomlinson B, Chen YJ, et al., *A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and safety of oral stevioside in human hypertension*, *Br J Clin Pharmacol*, 2000; 50:215-220
- Hsieh MH, Chan P, Sue YM, et al., *efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: a two-year, randomized, placebo-controlled study*, *Clin Ther.*, 2003; 25(11):2797-808
- Lee CN, Wong KL, Liu JC, et al., *Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce antihypertension*, *Planta Med*. 2001; 67(9): 796-9
- Melis MS, Sainati AR: *Participation of prostaglandins in the effect of stevioside on renal function and arterial pressure in rats*. *Braz J Med Biol Res* 1991;24:1269-1276
- Zhang CY, Tan BK., *Hypotensive activity of aqueous extract of Andrographis paniculata in rats*, *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996; 23(8): 675-8
- Zhang CY, Tan BKH, *vasorelaxation of rat thoracic aorta caused by 14-deoxyandrographolide*, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1998, 25, 424-9
- Zhang CY, Tan BK., *Effects of 14-deoxyandrographolide and 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide on nitric oxide production in cultured human endothelial cells*, *Phytother Res.*, 1999; 13(2): 157-9
- Burgos RA, Hancke JL, Bertoglio JC, et al., *Efficacy of an Andrographis paniculata composition for the relief of rheumatoid arthritis symptoms: a prospective randomized placebo-controlled trial*, *Clin Rheumatol*. 2009; 28(8): 931-46
- Phunikhom K, Khampitak K, Aromdee C, et al., *Effect of Andrographis paniculata Extract on Triglyceride Levels of the Patients with Hypertriglyceridemia: A Randomized Controlled Trial*, *J Med Assoc Thai*, 2015, 98 :S41-7
- Pang X, Zhao J, Zhang W, et al., *Antihypertensive effect of total flavonoids extracted from seed residues of Hippophae rhamnoides L. in sucrose-fed rats*, *J Ethnopharmacol*. 2008; 117(2): 325-31
- Xiao J, Chen Y, Xiao HY, et al. *Effect of total flavonoids of hippophae rhamnoides L. on the expression of MCP21 in aorta of spontaneously hypertensive rats [J]*. *J Sichuan U SCI-MED*, 2009, 40(3): 481-485
- Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM, et al. *Pure dietary flavonoids quercetin and (2)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men*. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88, 1018-1025
- Perez-Vizcaino F, Duarte J & Andriantsitohaina R *Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols*. *Free Radic Res*, 2006, 40, 1054-1065
- Nair MP, Mahajan S, Reynolds JL, et al. *The flavonoid quercetin inhibits proinflammatory cytokine (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) gene expression in normal peripheral blood mononuclear cells via modulation of the NF- $\kappa$ B system*. *Clin Vaccine Immunol*, 2006, 13, 319-328
- Kawai Y, Nishikawa T, Shiba Y, et al. *Macrophage as a target of quercetin glucuronides in human atherosclerotic arteries: implication in the anti-atherosclerotic mechanism of dietary flavonoids*. *J Biol Chem*, 2008, 283, 9424-9434
- Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, et al. *Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects*, *J Nutr.*, 2007, 137, 2405-2411
- Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, et al., *Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidized low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study*, *Br J Nutr*. 2009; 102(7): 1065-74
- Brüll V, Burak C, Stoffel-Wagner B, et al., *effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24 h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-)hypertension: a randomized double-blinded placebo-controlled cross-over trial*, *Br J Nutr*. 2009; 102(7): 1065-74
- Movahed A, Ostovar A, Iranpour D, et al., *The efficacy of resveratrol in controlling hypertension: study protocol for a randomized, crossover, double-blinded, placebo-controlled trial*, *Trials*. 2016; 17(1): 296
- Bai RR, Wu XM, Xu JY, *Current natural products with antihypertensive activity*, *Chin J Nat Med.*, 2015, 13(10): 721-9
- Sahebkar A, Ferri C, Giorgini P, Bo S, Nachtigal P, Grassi D., *Effects of pomegranate juice on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*, *Pharmacol Res*. 2016; 115: 149-161
- Chiarini A, Micucci M, Malaguti M, et al., *Sweet chestnut (Castanea sativa Mill.) bark extract: cardiovascular activity and myocyte protection against oxidative damage*, *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:471790
- Micucci M, Malaguti M, Toschi TG, Di Lecce G, Aldini R, Angeletti A, Chiarini A, Budriesi R, Hrelia S., *Cardiac and Vascular Synergic Protective Effect of Olea europea L. Leaves and Hibiscus sabdariffa L. Flower Extracts*, *Oxid Med Cell Longev.*, 2015; 2015: 318125