

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

Nutraceutici e controllo della pressione arteriosa: esiste una evidence-based medicine? Risultati di trials clinici e meta-analisi

Alessandro Colletti 6

Evidenze cliniche di efficacia del Ganoderma lucidum (Reishi)

Federica Fogacci, Arrigo F.G. Cicero 17

Cacao, flavonoidi e pressione arteriosa

Davide Grassi, Martina De Feo, Giovambattista Desideri, Cosimo Andrea Stamerra, Francesca Mai, Ilenia Proietti, Silvia Leone, Claudio Ferri 19

Il ruolo dei nutraceutici nella gestione della sindrome metabolica

Arrigo F.G. Cicero, Alessandro Colletti 25

Effetto di un nutraceutico combinato a medio termine su controllo pressorio, ottimizzazione della colesterolemia LDL e rischio cardiovascolare stimato: follow-up di uno studio pilota

Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci, Marilisa Bove, Marina Giovannini, Sergio D'Addato 39

Pharmanutrition and Functional Foods

Anno I, N. 3 - Settembre 2016
TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
Registrazione presso Tribunale di Milano N. 93 del 23/03/2016

EDITORE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

DIRETTORE RESPONSABILE Mauro Rissa (Milano)

DIRETTORE SCIENTIFICO Arrigo F.G. Cicero (Bologna)

COORDINATORE EDITORIALE Alessandro Colletti (Bologna)

BOARD SCIENTIFICO Maria Antonietta Bianchi (Varese)
Davide Grassi (L'Aquila)
Enzo Grossi (Milano)
Fabrizio Muratori (Como)
Maria Letizia Petroni (Rimini)
Gianluca Scuderi (Roma)
Sauro Vittori (Camerino)

SEGRETERIA DI REDAZIONE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

IMPAGINAZIONE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

STAMPA Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

TIRATURA 1.000 copie

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

Nutraceutici e controllo della pressione arteriosa: esiste una evidence-based medicine? Risultati di trials clinici e meta-analisi

Alessandro Colletti 6

Evidenze cliniche di efficacia del Ganoderma lucidum (Reishi)

Federica Fogacci, Arrigo F.G. Cicero 17

Cacao, flavonoidi e pressione arteriosa

Davide Grassi, Martina De Feo, Giovambattista Desideri, Cosimo Andrea Stamerra, Francesca Mai, Ilenia Proietti, Silvia Leone, Claudio Ferri 19

Il ruolo dei nutraceutici nella gestione della sindrome metabolica

Arrigo F.G. Cicero, Alessandro Colletti 25

Effetto di un nutraceutico combinato a medio termine su controllo pressorio, ottimizzazione della colesterolemia LDL e rischio cardiovascolare stimato: follow-up di uno studio pilota

Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci, Marilisa Bove, Marina Giovannini, Sergio D'Addato 39

Nutraceutici e controllo della pressione arteriosa: esiste una evidence-based medicine? Risultati di trials clinici e meta-analisi

Alessandro Colletti

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

ABSTRACT

Oltre ai ben noti effetti sulla pressione arteriosa della dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) e della dieta Mediterranea, numerosi studi hanno indagato il possibile effetto antipertensivo di diversi integratori alimentari e nutraceutici, la maggior parte dei quali con un alto profilo di sicurezza e tollerabilità. In particolare ci sono diverse prove a supporto dell'impiego di potassio, L-arginina, vitamina C, flavonoidi contenuti nel cacao, succo di barbabietola, coenzima Q10, melatonina a rilascio controllato e estratto di aglio invecchiato. Comunque non sono ancora disponibili sufficienti dati sulla efficacia e sicurezza a lungo termine della maggioranza dei prodotti elencati. Inoltre dovrebbero essere effettuate ulteriori ricerche cliniche per identificare tra i nutraceutici attivi disponibili quelli con il miglior rapporto costo-efficacia e rischio-beneficio per facilitarne l'uso da parte della popolazione generale con ipertensione non complicata e basso rischio cardiovascolare associato.

Introduzione

Dal punto di vista epidemiologico, dati recenti indicano che il rischio di sviluppare ipertensione nel corso della vita può arrivare al 90% ed è stimato che il peso globale dell'ipertensione aumenterà ad 1.56 miliardi di individui affetti nel 2025.[2] In questo contesto una pressione arteriosa (PA) subottimale è ritenuta responsabile di 7.6 milioni di morti premature all'anno, con una perdita di 92 milioni di DALY (disability-adjusted life-years, - 1 anno di vita corretto per disabilità corrisponde a 1 anno di vita in salute perso - ndr). [1] D'altro canto studi recenti hanno dimostrato che il mantenimento di normali livelli di PA riduce l'incidenza di complicazioni cardiovascolari, sia nella popolazione ipertesa che nei soggetti i cui valori pressori sono solo lievemente elevati rispetto al range ottimale. [2] Questo suggerisce l'importanza di migliorare il controllo della PA nell'intera popolazione. Comunque, visto che non è ragionevole trattare attivamente tutti i soggetti con livelli subottimali di PA con

farmaci antiipertensivi, le principali linee guida [3,4] sottolineano l'importanza di una adeguata correzione dello stile di vita e della dieta per raggiungere e mantenere valori di PA ottimali.

Al di là di fattori dietetici che favoriscono lo sviluppo di ipertensione per un loro eccesso (calorie totali, sale sodico, alcool), nello sviluppo dell'ipertensione sono anche coinvolte carenze specifiche di alcuni nutrienti come vegetali, latticini e pesce azzurro (ricco di omega 3). Deficit di singoli micronutrienti come folati, riboflavina, vitamina C e vitamina D sono inoltre stati riconosciuti recentemente come fattori di rischio per l'ipertensione. Questi deficit nutrizionali, quando sono associati ad altri comportamenti non salutari e ad un crescente tasso di obesità, costituiscono una potente costellazione di fattori di rischio per l'ipertensione, ma anche target potenziali di iniziative promuoventi la salute. [5] Oltre i ben noti effetti sulla PA della DASH [6] e della dieta Mediterranea, [7] un grande numero di studi ha ricercato i possibili effetti antipertensivi di diversi integratori alimentari e nutraceutici, molti dei quali sono antiossidanti con un alto profilo di sicurezza e tollerabilità (Tabella 1): macronutrienti e micronutrienti possono prevenire, controllare e curare l'ipertensione attraverso numerosi meccanismi correlati alla biologia vascolare. [8]

In questo contesto lo scopo di questa review è di riassumere le prove disponibili a supporto dell'utilizzabilità di alcuni di questi integratori alimentari e nutraceutici in pratica clinica, con particolare riferimento a quelli per i quali sono disponibili metanalisi di studi clinici controllati.

Metodi

Abbiamo esaminato studi pubblicati in lingua inglese dal 1990 al 2014 sugli integratori alimentari o i nutraceutici che dichiaravano di avere effetti sulla pressione arteriosa nell'uomo. Una lista iniziale di possibili agenti efficaci e studi è stata ottenuta dal reference online Natural Medicine Comprehensive Database. Usando PubMed abbiamo cer-

**INTEGRATORI ALIMENTARI E NUTRACEUTICI CON UN EFFETTO
ANTIPERTENSIVO CLINICAMENTE RILEVANTE**

Integratori alimentari/ Nutraceutici	Livello di evidenza	Probabile meccanismo d'azione
Acidi grassi polinsaturi (alto dosaggio)	Meta-analisi di RCTs	↓ TXA2 e infiammazione, ↑ PGs vasodilatatorie, ↑ NO sintasi, ↓ Insulino-resistenza, ↓ RAAS
Isoflavoni	Meta-analisi di RCTs	ACE-inibitori, effetti endoteliali diretti
Latto-tripeptidi	Meta-analisi di RCTs	ACE-inibitori
Peptidi del pesce	Diversi piccoli RCTs	ACE-inibitori
L-Arginina (alto dosaggio)	Meta-analisi di RCTs	↑ disponibilità di NO
Potassio	Diversi RCTs	↑ natriuresi, ↑ modulazione sensibilità barocettori, ↑ Na-K ATPasi, ↑ sensibilità all'insulina, ↓ Ang. II, ↓ sensibilità alle catecolamine, ↓ ADMA, ↓ stress ossidativo, ↓ TGF-beta
Magnesio chelato	Meta-analisi di RCTs	Blocco dei canali del Ca, ↑ PGE, ↑ NO sintasi
Calcio (in gravidanza)	Meta-analisi di RCTs	Non noti
Vitamina C	Meta-analisi di RCTs	↓ produzione steroidi surrenalici e aldeidi sieriche, ↓ dell'affinità di legame dell'Ang. II all'AT1-r, ↑ Na-K ATPasi, ↑ natriuresi, ↑ superossido dismutasi, ↑ cGMP, ↑ NO and PG12
Flavonoidi del cacao	Meta-analisi di RCTs	Antiossidante, spazzino dei radicali liberi, ↑ produzione NO e funzione endoteliale, ↓ infiammazione, ↓ ROS (inibitore della NADPH ossidasi)
Coenzima Q10 (alte dosi negli ipertesi)	Meta-analisi di RCTs	Antiossidanti, spazzino dei radicali liberi, ↑ rigenerazione di vitamine e antiossidanti, co-fattori e co-enzimi nella fosforilazione ossidativa mitocondriale, ↑ LDL and ossidazione lipidica
Licopene	Meta-analisi di RCTs	Antiossidanti, spazzino di radicali liberi
Melatonina a rilascio controllato (ipertensione notturna)	Meta-analisi di RCTs	↑ produzione NO, protegge i vasi dall'ossidazione, regolazione del ritmo circadiano
Estratto di aglio invecchiato	Meta-analisi di RCTs	↑ produzione NO, ↑ H2S, ↑ Bradichinina, ↓ sensibilità alle catecolamine, ACE inibitori, blocco dei canali del Ca
Succo di barbabietola	Meta-analisi di RCTs	↑ disponibilità NO
Probiotici	Meta-analisi di RCTs	Non chiari/Molteplici
Pycnogenol	Meta-analisi di RCTs	↑ produzione NO, ↑ funzione endoteliale, ↓ attività della mieloperossidasi
Resveratrolo	Meta-analisi di RCTs	↑ produzione NO, ↓ ossidazione, ↓ infiammazione vascolare

RCTs = randomized clinical trials

Tab. 1

cato gli agenti identificati da questa lista e i termini MeSH "ipertensione", "pressione arteriosa", "integratori alimentari" e "nutraceutici", da soli o in combinazione. Abbiamo poi focalizzato la nostra attenzione su meta-analisi e studi clinici randomizzati.

NUTRIENTI

Acidi grassi

Diversi dati epidemiologici e alcuni studi clinici suggeriscono che il consumo di acidi grassi monoinsaturi, soprattutto quando assunti come olio di oliva nel contesto della dieta Mediterranea, potrebbe essere associato a livelli minori di PA. [9,10] In un recente studio con 7447 pazienti ad alto rischio per patologie cardiovascolari, i partecipanti collocati nel gruppo con dieta Mediterranea con supplemento di olio extra vergine di oliva hanno avuto una pressione arteriosa diastolica (PAD) significativamente più bassa rispetto al gruppo di controllo (-1.53 mmHg [intervalli di confidenza (C.I.) 95% -2.01,-1.04]). [11] Sono però disponibili pochi dati riguardo agli acidi grassi monoinsaturi assunti come integratori alimentari: in uno studio su 40 gemelli monozigoti ipertesi, l'estratto di foglie di olivo si è dimostrato più efficace rispetto al placebo nel ridurre la PA con un effetto dose-dipendente, usando dosi che vanno da 500 a 1000 mg/die per 8 settimane. I gruppi con la dose più bassa hanno diminuito la PA di 3/1 mmHg, quelli con le dosi più alte di 11/4 mmHg [12]. Al contrario sono disponibili numerosi dati riguardo agli effetti degli omega 3, acidi grassi polinsaturi (PUFA): in numerosi studi clinici il supplemento di PUFA a diversi dosaggi (nella maggior parte dei casi compresi tra 2000 e 4000 mg/die) è stato associato a un variabile miglioramento sia della pressione arteriosa sistolica (PAS) che della PAD di circa 4/2 mmHg. [13]

Una recente meta-analisi ha inoltre mostrato che il supplemento con PUFA è associato ad un miglioramento della velocità dell'onda sfigmica (Pulse Wave Velocity, PWV, $g=0.33$; C.I. 95% 0.12, 0.56; $p<0.01$) e della compliance arteriosa ($g=0.48$; C.I. 95% 0.24, 0.72; $p<0.001$). Non sono stati sollevati dubbi riguardo alla sicurezza, eccetto occasionali lievi fastidi gastrointestinali per alti dosaggi. [14] Sono stati suggeriti numerosi meccanismi con i quali i PUFA possono migliorare il controllo della PA: aumentata produzione e biodisponibilità di ossido nitrico a livello endoteliale attraverso l'up-regulation e l'attivazione della ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS), sbilanciamento della sintesi di prostaglandine a vantaggio di quelle vasodilatatrici, riduzione dell'insulino-resistenza, regolazione del tono

vascolare tramite la stimolazione del sistema nervoso parasimpatico, e soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. [15]

Proteine, peptidi, aminoacidi

Una recente meta-analisi di 40 studi clinici randomizzati (che includono 3277 partecipanti in totale) ha studiato l'associazione tra apporto dietetico di proteine e PA. Comparato con quello di carboidrati, l'apporto dietetico di proteine è stato associato con significative variazioni sia della PAS che della PAD, rispettivamente di -1.76 mmHg (CI 95%: -2.33, -1.20) e -1.15 mmHg (CI 95%: -1.59, -0.71) (entrambe con una $p<0.001$). Sia le proteine di origine vegetale che quelle di origine animale sono state associate a cambiamenti di PA significativi, rispettivamente di -2.27 mmHg (CI 95%: -3.36, -1.18) e -2.54 mmHg (CI 95%: -3.55, -1.53) per quanto riguarda la PAS (entrambi con $p<0.001$) e -1.26 mmHg (CI 95%: -2.26, -0.26) e -0.95 mmHg (CI 95%: -1.72, -0.19) per la PAD (entrambi con $p=0.014$). La riduzione di PA non è stata significativamente diversa quando le proteine di origine vegetale sono state messe direttamente a confronto con quelle di origine animale. Questi dati indicano che la parziale sostituzione nella dieta di carboidrati con proteine potrebbe avere un ruolo importante nella prevenzione e nel trattamento dell'ipertensione. [16]

L'apporto di proteine vegetali dovrebbe essere preferito perché potrebbero avere un impatto meno negativo sulla funzione renale. [17] Comunque non è facile discriminare gli effetti sui livelli di PA associati al consumo di proteine vegetali da quelli correlabili alle componenti alimentari associate. In particolare, l'assunzione di isoflavoni con la soia potrebbe essere il responsabile dell'abbassamento della PA ad essa correlata: una recente meta-analisi di studi clinici controllati mostra che nei pazienti ipertesi l'apporto di isoflavoni di soia è associato a una diminuzione della PAS di -5.94 (CI 95%: -10.55,-1.34 mmHg, $p=0.01$) e della PAD di -3.35 (CI 95%: -6.52, -0.19 mmHg, $p=0.04$). [18]

Una ricca risorsa naturale di peptidi e aminoacidi è il siero di latte: peptidi biologicamente attivi isolati dal siero di latte di mucca potrebbero influire sulla regolazione della PA. Studi su animali ed esseri umani hanno mostrato che α -lattoalbumina e β -lattoglobulina ottenute da siero di latte enzimaticamente idrolizzato inibiscono l'enzima convertitore dell'angiotensinogeno (ACE), mentre le lattorfine diminuirebbero la PA normalizzando la funzione endoteliale o tramite un meccanismo dipendente dai recettori degli oppioidi. [19]

I peptidi del latte (in particolare i tri-peptidi Val-Pro-Pro e

lle-Pro-Pro) che si suppone abbiano anche essi una attività ACE-inibitoria, [20] somministrati a dosi comprese fra 5 e 60 mg/die, portano a una variabile riduzione della PA, più evidente nei soggetti Asiatici: in una meta-analisi del nostro gruppo che ha considerato 18 studi clinici randomizzati l'effetto pool dei peptidi è stato una riduzione di -3.73 mmHg (CI 95%: -6.70, -1.76) per la PAS, e -1.97 mmHg (CI 95%: -3.85, -0.64) per la PAD. [21] Dati più recenti dimostrano come è inoltre possibile modulare positivamente la velocità dell'onda sfigmica in soggetti moderatamente ipertesi. Non sono stati sollevati dubbi riguardo alla sicurezza.[22] Anche alcuni pesci sembrano contenere peptidi con una potente attività ACE-inibitoria che induce una significativa riduzione della PA, circa $-9\pm 3/4\pm 1$ mmHg in studi clinici condotti con l'uso di carni di tonno, sardina, sgombro e palamita, [23] ma questi dati devono essere confermati in studi con maggiore numerosità campionaria e di maggiore durata.

Per quanto riguarda i singoli aminoacidi, la L-Arginina, un aminoacido semi-essenziale, è il substrato naturale per l'ossido nitrico (NO) sintasi e il responsabile per la produzione del fattore di rilassamento derivato dall'endotelio (EDRF), che è coinvolto in un'ampia varietà di meccanismi regolatori del sistema cardiovascolare.[24] Una recente meta-analisi di 11 studi clinici randomizzati controllati in doppio cieco contro placebo, che includevano 387 partecipanti con un supplemento orale di L-Arginina a dosi che variavano da 4 a 24 g/die, ha concluso che, rispetto al placebo, il supplemento con L-Arginina ha abbassato significativamente la PAS di 5.39 mmHg (CI 95%: -8.54, -2.25, $p=0.01$) e la PAD di 2.66 mmHg (CI 95%: -3.77, -1.54, $p<0.001$), suggerendo che 4 settimane di trattamento siano già sufficienti a determinare l'effetto massimale. [25]

In uno studio clinico randomizzato condotto in pazienti con diabete di tipo 2, la combinazione dell'arginina (1200 mg/die) e N-acetil cisteina (600 mg bid) per oltre 6 mesi ha abbassato la PA, aumentato il C-HDL, diminuito il C-LDL e le LDL ossidate, ridotto i livelli di marker di infiammazione sistemica e di molecole di adesione vascolare e diminuito lo spessore dell'intima e della media, suggerendo un effetto sinergico tra questi due aminoacidi. [26]

Potassio, magnesio e altri minerali

L'efficacia della restrizione di sodio o dell'aumento di potassio con la dieta nel diminuire il rischio di ipertensione è stata dimostrata in ricerche sia cliniche che osservazionali, tramite le influenze positive di questo approccio dietetico su sistema renina-angiotensina, rigidità arteriosa e funzionalità endoteliale. In particolare recenti scoperte suggeriscono

che il rapporto sodio-potassio possa essere maggiormente associato all'incidenza di ipertensione e al correlato outcome nei pazienti adulti e ipertesi rispetto sia all'apporto dietetico di sodio (Na^+) e potassio (K^+) presi singolarmente. [27] Una dieta bilanciata dovrebbe contenere K^+ 4700 mg/die (120 mmol/die) con un rapporto K^+/Na^+ di circa 4-5 a 1. Un apporto raddoppiato di K^+ è associato con una riduzione di circa 4-8 mmHg della PAS e di 2.4-4 mmHg della PAD nei soggetti ipertesi. La risposta sembra essere maggiore nei soggetti di colore e nei pazienti con un elevato apporto dietetico di Na^+ . [28] Livelli più elevati di K^+ sono associati anche ad una minore incidenza di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, di diabete di tipo 2, ipertrofia ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca e aritmie cardiache, indipendentemente dalla riduzione della PA. [29]

Una recente meta-analisi ha concluso che 1.64 g (42 mmol) al giorno di K^+ in più sono associati con una diminuzione del rischio di stroke del 21% (RR: 0.79; CI 95%: 0.68, 0.90; $p=0.0007$), con un trend generale di diminuzione del rischio coronarico e di malattie cardiovascolari, che ha raggiunto una significatività statistica dopo l'esclusione di una singola coorte (RR: 0.93; CI 95%: 0.87, 0.99; $p=0.03$ e RR: 0.74; CI 95%: 0.60, 0.91; $p=0.0037$). [30] Inoltre è stato stimato che per ogni 1000 mg di aumento di apporto di K^+ al giorno si potrebbe ridurre la mortalità (per tutte le cause) del 20% e per ogni 1000 mg di diminuzione dell'apporto di sodio al giorno si potrebbe ridurre la mortalità (per tutte le cause) del 20%. [31]

Sono stati ipotizzati numerosi meccanismi con i quali il K^+ porterebbe alla riduzione della PA: aumento della natriuresi, modulazione della sensibilità dei barocettori, diminuzione della sensibilità alle catecolamine e all'angiotensina II, aumento della sodio-potassio ATPasi nelle cellule del muscolo liscio, aumento della funzionalità del sistema nervoso simpatico, riduzione della NADPH-ossidasi che diminuisce il livello di stress ossidativo e l'infiammazione, miglioramento della sensibilità all'insulina, diminuzione della dimetil-arginina asimmetrica, riduzione dei livelli intracellulari di Na^+ e diminuzione della produzione di Tumor Growth Factor-beta. [32]

Inoltre, il K^+ , assunto sia con il cibo che come integratore alimentare, dovrebbe essere usato con attenzione nei pazienti con deficit della funzionalità renale o che assumono farmaci che aumentano la ritenzione renale di K^+ . [33]

Esiste anche una relazione inversa tra l'apporto alimentare di magnesio (Mg^{++}) e la PA. La massima riduzione della PA osservata negli studi clinici è stata di $5.6\pm 2.2/2.8\pm 1.9$ mmHg, ma c'è un'ampia variabilità di risposte nei diversi

studi clinici. Comunque una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati ha concluso che l'integrazione con Mg^{++} è associata a una diminuzione della PAS di $3-4\pm 2$ mmHg e della PAD di 2.5 ± 1 mmHg, che diminuiscono ulteriormente nei trial crossover e con un apporto >370 mg/die. [34] La dose di integratore ottimale sembra essere tra 500 e 1000 mg al giorno, che migliora se è chelato ad un amminoacido che ne aumenta l'assorbimento e diminuisce l'incidenza di diarrea. Aggiungendo taurina a 1000-2000 mg al giorno sembra aumentare l'effetto antipertensivo di Mg^{++} . [35]

La combinazione di un apporto elevato di potassio e basso di sodio, associato ad un aumento del Mg^{++} , ha effetti antipertensivi sia nei soggetti già trattati con farmaci, che nei pazienti non trattati. [36]

Sono stati ipotizzati numerosi meccanismi con i quali il Mg^{++} indurrebbe la riduzione della PA: azione bloccante dei canali del calcio, aumento della PgE, aumento della NO sintasi. [37]

L'aumento del Mg^{++} dovrebbe essere evitato o usato con attenzione nei pazienti con insufficienza renale nota o in trattamento con farmaci che inducono ritenzione di magnesio.

Nonostante nei pazienti ipertesi la supplementazione con calcio sembra non essere efficace in termini di riduzione della PA, sembra essere utile nelle donne in gravidanza: una recente meta-analisi della Cochrane Collaboration, che comprende 13 trial di buona qualità e più di 15.000 donne, supporta il suo uso nel corso della gravidanza, sembra infatti che dimezzi il rischio di pre-eclampsia, riduca il rischio di parto pretermine e la rara evenienza dell'outcome "morte o morbidità grave" senza mostrare rilevanti effetti collaterali. [38]

Vitamine

Deficit di vitamina C e D sono stati suggeriti essere fattori di rischio per lo sviluppo di ipertensione: negli esseri umani la concentrazione di vitamina C o di acido ascorbico nel plasma è inversamente correlato alla PA [39] e minor rischio di patologia cardiovascolare. [40,41] In particolare, i pazienti ipertesi tendono ad avere livelli più bassi di acido ascorbico nel plasma rispetto ai soggetti normotesi. [42] Anche uno studio di depletion-repletion di vitamina C ha confermato una relazione inversa tra livelli plasmatici di acido ascorbico e PA. [43] Perciò, al fine di mantenere valori normali di PA è raccomandato raggiungere livelli sierici di acido ascorbico di almeno $100 \mu\text{mol/litro}$. [44]

In una recente meta-analisi di studi clinici condotti su pazienti ipertesi con una dose di vitamina C mediana di

500 mg al giorno per un periodo di almeno 8 settimane, si è osservata una riduzione di PAS di 4.85 ± 1.21 mmHg ($p<0.01$) e di PAD di 1.67 ± 0.72 mmHg ($p=0.17$), senza riscontro di problemi di sicurezza. [45]

Inoltre la vitamina C sembra migliorare l'efficacia dei farmaci antipertensivi come l'amlodipina. [46] In pazienti più anziani con ipertensione refrattaria, già in trattamento con una terapia farmacologica massimale, l'uso di 600 mg di vitamina C al giorno diminuirebbe la PA di $20\pm 8/16\pm 5$ mmHg. [47]

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi tramite i quali la vitamina C può indurre l'abbassamento di pressione arteriosa: aumento di NO e Pgl2, che porta al miglioramento della funzione endoteliale e della compliance arteriosa, [48] induzione della diuresi di acqua e sodio, diminuzione della produzione di steroidi surrenalici, miglioramento dell'equilibrio simpatico-vagale e della Na/K ATPasi, aumento della superossido dismutasi e del GMP-ciclico, attivazione dei canali del potassio, riduzione del calcio citosolico [49] e delle aldeidi nel siero. [50] In più la vitamina C sembra diminuire l'affinità dell'angiotensina II al recettore AT1 alterandone i ponti disolfuro. [51]

Le dosi di vitamina C che portano al miglioramento della PA (500-1000 mg/die) sono solitamente ben tollerate e non richiedono attenzioni specifiche.

Si è inoltre notato che pazienti con ipertensione hanno più frequentemente minori livelli sierici di vitamina B6. [52] Alcuni studi clinici hanno supportato l'effetto riduttivo sulla PA dell'assunzione di vitamina B6 [53,54], ma queste sono osservazioni preliminari ottenute in piccoli trials di breve durata.

I pazienti con ipertensione hanno anche maggiore probabilità rispetto ai controlli di avere bassi livelli di vitamina D. [55] Comunque, a parte qualche suggestivo studio osservazionale e sperimentale, un relativamente ampio numero di recenti meta-analisi dei dati clinici disponibili ha mostrato risultati conflittuali circa l'effetto della vitamina D sulla PA. [56]

Flavonoidi

Studi epidemiologici hanno suggerito che l'apporto giornaliero di flavonoidi è associato ad una diminuzione del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari. [57]

Un elevato numero di flavonoidi alimentari esercita effetti protettivi a livello vascolare, tramite le loro proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie, migliorando il metabolismo di NO e la funzione endoteliale. [58] I flavonoidi del cacao sono i più studiati clinicamente: in particolare

i flavanoli del cioccolato sembrano aumentare la biodisponibilità dell'ossido nitrico, proteggendo l'endotelio vascolare e diminuendo i fattori di rischio per le malattie cardiovascolari. Il cioccolato fondente titolato in polifenoli migliora la vasodilatazione flusso-mediata, sia nei soggetti sani che negli ipertesi. [59,60]

Una recente meta-analisi di 20 studi clinici randomizzati, controllati e in doppio cieco che includevano circa 856 partecipanti sani, ha rivelato un effetto di riduzione della PA statisticamente significativo per quanto riguarda i prodotti al cacao ricco di flavanoli rispetto ai controlli, nei trials a breve termine della durata di 2-18 settimane: differenza media della PAS -2.77 (CI 95%: -4.72, -0.82) mmHg, $p=0.005$; differenza media della PAD -2.20 (CI 95%: -3.46, 0.93) mmHg, $p=0.006$. Nei trials sono stati forniti ai partecipanti che erano nel gruppo di intervento attivo 30-1080 mg di flavanoli (in media=545.5 mg) in 3.6-105g di prodotti al cacao al giorno. Nella metà dei trials ($n=10$) il gruppo attivo ha consumato 500-750 mg di flavanoli al giorno. Il gruppo di controllo ha ricevuto sia prodotti in cui i flavanoli erano assenti ($n=12$), sia polvere di cacao a basso contenuto di flavanolo (6.4 e 41 mg di flavanoli, $n=8$). La grande eterogeneità nelle caratteristiche dei trials e nel reclutamento dei soggetti, per lo più sani, ha probabilmente ridotto l'impatto dei flavanoli del cacao sulla PA, con risultati comunque statisticamente significativi. [61]

I dati sul caffè sono più discordanti. [62] Alcuni trials clinici hanno dimostrato che l'acido clorogenico contenuto nel caffè verde non tostato è associato a una riduzione significativa della PA. [63] La normale tostatura del caffè induce la sintesi di idrossidrochinone (HHQ) che inibisce gli effetti dell'acido clorogenico, cosicché sembra che il caffè sia in grado di ridurre la PA in maniera inversa rispetto al contenuto di HHQ. [64]

Dati recenti mostrano che un consumo regolare di tè sia verde [65] che nero [66] è associato a livelli di PA significativamente più bassi. In particolare, risultati da diversi studi sugli animali suggeriscono che il tè verde abbassi la PA tramite la soppressione dell'attività della NADPH-ossidasi, riducendo così la quantità di specie reattive dell'ossigeno nel sistema cardiovascolare. [67]

Una review sistematica che include 20 studi clinici randomizzati con 1536 partecipanti ha rivelato una significativa riduzione della PAS in corso di assunzione regolare di tè verde (MD: -1.94 mmHg; CI 95%: -2.95, -0.93; $p=0.0002$) rispetto al placebo. Eventi avversi includono rash e fastidi addominali di entità moderata. [68]

Una meta-analisi di 4 studi randomizzati controllati (rispetto al placebo), con un totale di 390 pazienti, mostra che anche il tè di *Hibiscus sabdariffa* (tè acido) è associato ad una riduzione significativa dei livelli di PA, anche nei pazienti già trattati farmacologicamente; tuttavia gli studi considerati sono relativamente piccoli e a breve termine e derivati tutti da una stessa nazione. [69]

Resveratrolo

Il resveratrolo (3,5,4'-triidrossi-trans-stilbene) è un potente anti-ossidante altamente concentrato nell'uva. [70] Molti studi hanno mostrato effetti antiipertensivi del resveratrolo in diversi modelli pre-clinici di ipertensione attraverso diversi meccanismi, tra cui, oltre all'azione anti-ossidante, la stimolazione della produzione endoteliale di NO, l'inibizione dell'infiammazione vascolare e la prevenzione dell'aggregazione piastrinica. [71]

Una meta-analisi di 6 studi con un totale di 247 soggetti indica che il consumo di resveratrolo non riduce in maniera significativa la PAS e la PAD. Analizzando i sottogruppi si vede però che l'uso di alte dosi di resveratrolo (≥ 150 mg/d) sembra ridurre in maniera significativa la PAS di -11.90 mmHg (CI 95% -20.99, -2.81 mmHg, $p=0.01$), mentre dosi inferiori non mostrano un significativo effetto antiipertensivo. [72]

Altre componenti dietetiche

Mentre le fibre sono associate a decremento della PA molto modesto, soprattutto nel contesto della dieta Mediterranea, la supplementazione di fibre solubili è stato associato a una riduzione significativa della PA in alcuni di trials clinici randomizzati recenti, con un effetto parallelo sul metabolismo glucidico e lipidico. [73,74]

Le fibre solubili, la gomma di Guam, la guaiava, lo psyllium e la crusca d'avena potrebbero ridurre la PA e anche il bisogno di farmaci antiipertensivi nei soggetti ipertesi, diabetici e ipertesi-diabetici. La riduzione media nella PA è circa 7,5/5,5 mmHg con 40 o 50 gr/die di fibre miste. [75,76]

Anche il consumo di sesamo nero è stato associato alla riduzione di PA in diversi studi clinici, soprattutto in soggetti asiatici, [77] ma non nel contesto di una dieta occidentale. [78]

Il succo di melograno ha una potente azione antiossidante, anti-ateromica e ACE- inibitoria che determinerebbe una riduzione significativa della PA negli umani, [79] ma sono necessari maggiori studi a lungo termine per confermare questo effetto. [80]

Coenzima Q10 (CoQ10)

Il Co-Enzima Q10 (Ubichinone) è un potente scavenger dei radicali liberi, riducendo lo stress ossidativo e rigenerando altre vitamine anti-ossidanti, riducendo l'ossidazione delle LDL ed essendo un cofattore ed un coenzima nella fosforilazione ossidativa mitocondriale, spesso ridotto nei pazienti ipertesi. [81]

Un numero relativamente ampio di studi clinici supporta l'effetto antipertensivo di alti dosaggi di CoQ10. Una meta-analisi di trial clinici randomizzati controllati ha concluso che il trattamento orale con 100 mg o più di CoQ10 nei soggetti con PAS >140 mmHg o PAD >90 mmHg ha provocato una riduzione significativa di PAS di 11 mmHg (CI 95% 8,14) e di PAD di 7 mmHg (CI 95% 5,8), di solito dopo 4 settimane di trattamento. [82,83]

Il principale problema dell'impiego del CoQ10 come sostanza antipertensiva è l'elevato costo delle alte dosi necessarie per ottenere una riduzione significativa della PA, a causa della bassa biodisponibilità del CoQ10 nell'uomo, che però sembra essere migliorata dall'impiego di CoQ10 emulsionato e di nano-particelle che ne migliorino l'assorbimento intestinale e i suoi livelli sierici. [84]

Licopene

Una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati che hanno studiato gli effetti del carotenoide licopene (10-20 mg/die) sulla PA, suggerisce un significativo effetto antipertensivo di questa molecola (cambiamento significativo della PAS±SE: -5.60±5.26 mmHg, p=0.04).[85] L'effetto del licopene sulla PA sembra essere aggiuntivo a quello dei farmaci antipertensivi. [86]

Un quesito rilevante è se somministrare il licopene attraverso gli integratori sia altrettanto efficace o più efficace rispetto al consumo di licopene attraverso le fonti di cibo, nello specifico i pomodori, che sono la fonte più ricca di licopene nella dieta occidentale. Infatti, ad oggi sappiamo che l'integrazione di licopene è associata ad un più evidente antipertensivo, ma l'apporto di pomodori di per sé si è dimostrato più favorevole sugli endpoint cardiovascolari. [87]

Picnogenolo

L'estratto di corteccia di *Pinus pinaster* (pino marittimo francese), commercializzato abitualmente come picnogenolo, agisce come un naturale inibitore dell'ACE-inibitore, protegge le membrane cellulari dallo stress ossidativo, aumenta il NO e migliora la funzione endoteliale, diminuisce l'attività della mieloperossidasi, migliora il

flusso corticale renale, riduce l'escrezione urinaria di albumina e diminuisce la hs-CRP, tutte proprietà che supportano il suo potenziale effetto positivo sulla pressione arteriosa nell'uomo. [88]

I dati clinici mostrano chiaramente che il supplemento con 100 mg di pycnogenol nei soggetti trattati con diversi farmaci antipertensivi porta alla riduzione del dosaggio dei farmaci in circa la metà dei pazienti. [89,90] Non ci sono però dati disponibili sull'effetto antipertensivo nei pazienti non trattati farmacologicamente, a parte qualche piccolo studio che sembra essere positivo. [91]

Melatonina

La melatonina è un ormone normalmente secreto dalla ghiandola pineale durante la notte. Funge per l'organismo da segnale del buio e come tale gioca un ruolo chiave nella regolazione fisiologica del ritmo circadiano, incluso il sonno. [92] La melatonina sembra migliorare il controllo della pressione arteriosa sia tramite meccanismi centrali che periferici, proteggendo i vasi dall'ossidazione, migliorando il metabolismo del NO e di conseguenza la funzione endoteliale. [93]

Una meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati effettuati in doppio cieco (tre con melatonina a rilascio controllato, quattro a rilascio rapido) con 221 partecipanti mostra come c'è una riduzione significativa della PAS notturna con la melatonina a rilascio controllato (-6.1 mmHg; CI95%: -10.7, -1.5; p=0.009) ma non con quella a rilascio rapido (-0.3 mmHg; CI 95% -3.8, 3.3; p=0.92). Anche la pressione arteriosa diastolica notturna è diminuita significativamente con la melatonina a rilascio controllato (-3.5 mmHg; CI 95% -6.1, -0.9; p=0.009) ma non con quella a rilascio rapido (-0.2 mmHg; CI 95% -3.8, 3.3; p=0.89). Non sono stati sollevati dubbi sulla sicurezza. [94] Inoltre, dato che i beta bloccanti inibiscono il rilascio di melatonina, un suo supplemento migliora il sonno nei pazienti ipertesi trattati con beta bloccanti. [95] Finora non sono stati riportati effetti collaterali a seguito dell'uso di melatonina.

Estratto di aglio invecchiato

L'integrazione nutrizionali con estratti di aglio invecchiato ha mostrato effetti promettenti nel trattamento dell'ipertensione, abbassando la PAS di circa 10 mmHg e la PAD di circa 8 mmHg, in maniera simile ai farmaci normalmente utilizzati nel controllo della PA. L'estratto di aglio invecchiato, che contiene S-allilcisteina come composto solforato bioattivo, è standardizzabile e altamente tollerabile,

con poche o non note interazioni dannose quando preso con altri farmaci antipertensivi o fluidificanti del sangue. I polisolfuri aglio-derivati stimolano la produzione del gas trasmettitore vascolare Solfuro di Idrogeno (H₂S) ed esaltano la regolazione endoteliale del NO, che induce il rilassamento delle cellule muscolari lisce, vasodilatazione e riduzione della pressione arteriosa. Diversi fattori dietetici e genetici influiscono sull'efficacia della trasmissione del segnale del solfuro d'idrogeno e del NO e possono contribuire allo sviluppo dell'ipertensione. Un deficit di solfuro potrebbe essere coinvolto nell'eziologia dell'ipertensione e potrebbe essere alleviato da un'integrazione di composti organo-solforati derivati dall'aglio. [96]

L'estratto di aglio secco invecchiato ha anche una attività ACE-inibitoria e bloccante dei canali del calcio che riduce la sensibilità alle catecolamine, aumenta la bradichinina e il NO e migliora la compliance dei vasi arteriosi. [97]

Una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati mostra una diminuzione significativa di 4.6±2.8 mmHg per la PAS nel gruppo con aglio rispetto al gruppo con placebo (p=0.001), mentre nel sottogruppo di ipertesi c'è stata una diminuzione significativa di 8.4±2.8 mmHg della PAS (p<0.001) e di 7.3±1.5 mmHg della PAD (<0.001). Analisi di regressione hanno rivelato un'associazione significativa tra la pressione arteriosa all'inizio dello studio e la riduzione dei suoi livelli (PAS: R=0.057; p=0.03; PAD: R=-0.315; p=0.02).[99]

L'estratto di aglio ha anche un moderato effetto positivo sulla colesterolemia, ma è spesso associato a discreti effetti collaterali gastrointestinali.

Succo di barbabietola

Il consumo di succo di barbabietola in una dieta a basso contenuto di nitrati come fonte di nitrati inorganici (NO₃) può abbassare la pressione arteriosa. [100]

NO₃ ha ricevuto una considerevole attenzione negli ultimi anni e si è velocemente guadagnato la fama di essere salutare e di migliorare gli outcome per quanto riguarda gli eventi avversi cardiovascolari, inclusi stroke, infarto del miocardio, patologie sistemiche e ipertensione. Una volta ingeriti i nitrati inorganici vengono metabolizzati in vivo a nitriti bioattivi (NO₂) e sono successivamente ritrovati nel flusso sanguigno umano. NO₂ esercita i suoi effetti nel corpo tramite la sua conversione a ossidi di idrogeno funzionali, incluso il NO. [101,102]

La somministrazione di una singola dose dietetica di NO₃ (220 mL al giorno, come succo di barbabietola) riduce in maniera acuta la pressione arteriosa nei volontari nor-

motesi/pre-ipertesi/moderatamente ipertesi, tramite la bio-conversione al vasodilatatore ossido nitrico. [101,103] In una meta-regressione dei dati clinici disponibili i nitrati inorganici e il consumo di succo di barbabietola sono stati associati a maggiori cambiamenti nella pressione sistolica (-4.4 mmHg, CI 95% -5.9,-2.8; p<0.001) rispetto alla diastolica (-1.1 mmHg, CI 95% -2.2,0.1; p=0.06). [104]

Probiotici

Il consumo di probiotici può migliorare il controllo della pressione arteriosa. Jayasinghe et al. hanno concluso, in una meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati, che il consumo di probiotici può migliorare in maniera modesta la PA, con un effetto potenzialmente maggiore quando la pressione arteriosa di base è elevata, sono stati usati diverse specie di probiotici, la durata degli studi è stata ≥8 settimane, o un consumo giornaliero ad una dose di 1011 colony-forming units. [105]

Questo effetto può essere migliorato quando i probiotici sono assunti come fermenti lattici. Infatti una meta-analisi di quattordici studi clinici randomizzati controllati con 702 partecipanti ha mostrato come i probiotici dei fermenti lattici, rispetto al placebo, hanno prodotto una riduzione di 3·10 mmHg (CI 95% 24·64, 21·56) nella sistolica e 1·09 mmHg (CI 95%, 22·11, 20·06) nella diastolica. L'analisi di un sottogruppo suggerisce che ci sia un effetto leggermente maggiore per la sistolica nei partecipanti ipertesi rispetto ai normotesi (23·98 v. 22·09 mmHg). Le analisi dei trial condotti in Giappone mostrano una riduzione maggiore rispetto a quelli condotti nei paesi Europei sia per la PAS (26·12 v. 22·08 mmHg) che per la PAD (23·45 v. 20·52 mmHg). [106]

Conclusioni

Modificazioni dietetiche come una riduzione di sodio nella dieta, la moderazione nell'uso di alcol e una dieta ricca di frutta, verdure e legumi e povera di snack, dolci, carne e acidi grassi saturi, sono utili nel trattamento dell'ipertensione. Anche il consumo di cioccolato fondente ad alto contenuto in polifenoli è associato ad un calo nella PAS. Fattori dietetici singoli che possano ridurre la PA includono un aumentato apporto di potassio, calcio, pesce azzurro, fibre, proteine di origine vegetale e contenute nei latticini. L'uso di nutraceutici con attività antipertensiva associato ad un miglioramento coerente della dieta e dello stile di vita, rappresenta un valido compromesso nei pazienti con pre-ipertensione e sembra essere un eccellente adiuvante alla terapia farmacologica nei pazienti ipertesi. [107]

BIBLIOGRAFIA

- Lawes CM, Vanders HS, Rodgers A. Global burden of blood-pressure related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513-1518.
- McInnes GT. Lowering blood pressure for cardiovascular risk reduction. *J Hypertens Suppl* 2005; 23: S3-8.
- ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013; 31: 1925-38.
- Appel LJ, Giles TD, Black HR, Izzo JL Jr, Materson BJ, Oparil S, Weber MA; American Society of Hypertension Writing Group: ASH Position Paper: Dietary approaches to lower blood pressure. *J Clin Hypertens* 2009; 11: 358-368.
- McCartney DM1, Byrne DG, Turner MJ. Dietary contributors to hypertension in adults reviewed. *Ir J Med Sci*. 2014 Aug 24. [Epub ahead of print]
- Miller ER 3rd, Erlinger TP, Appel LJ. The effects of macronutrients on blood pressure and lipids: an overview of the DASH and Omni-Heart trials. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8: 460-5.
- Pérez-López FR, Chedraui P, Cuadros JL. Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions. *Maturitas* 2009; 64: 67-79.
- Houston M. The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *World J Cardiol*. 2014;6:38-66.
- Hall WL. Dietary saturated and unsaturated fats as determinants of blood pressure and vascular function. *Nutr Res Rev*. 2009; 22: 18-38.
- Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 1012-1018.
- Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, Covas MI, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Lamuela-Raventós RM, Saez G, Bulló M, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, Sorlí JV, Martínez-González MA. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2013; 11: 207.
- Perrinjaquet-Moccetti T, Busjahn A, Schmidlin C, Schmidt A, Bradl B, Aydoğan C. Food supplementation with an olive (*Olea europaea* L.) leaf extract reduces blood pressure in borderline hypertensive monozygotic twins. *Phytother Res*. 2008; 22: 1239-1242.
- Cicero AF, Ertek S, Borghi C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: their potential role in blood pressure prevention and management. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009; 7:3 30-7.
- Pase MP, Grima NA, Sarris J. Do long-chain n-3 fatty acids reduce arterial stiffness? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2011; 106: 974-80.
- Balakumar P, Taneja G. Fish oil and vascular endothelial protection: bench to bedside. *Free Radic Biol Med*. 2012; 53: 271-9.
- Rebholz CM1, Friedman EE, Powers LJ, Arroyave WD, He J, Kelly TN. Dietary protein intake and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal Epidemiology*. 2012 Oct 1; 176 Suppl 7: S27-43.
- Altorf-van der Kuil W, Engberink MF, Brink EJ, van Baak MA, Bakker SJ, Navis G, van 't Veer P, Geleijnse JM. Dietary protein and blood pressure: a systematic review. *PLoS One*. 2010; 5: e12102.
- Liu XX, Li SH, Chen JZ, Sun K, Wang XJ, Wang XG, Hui RT. Effect of soy isoflavones on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22(6): 463-70.
- Dong JY, Szeto IM, Makinen K, Gao Q, Wang J, Qin LQ, Zhao Y. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2013; 110: 1188-94.
- Siltari A, Viitanen R, Kukkurainen S, Vapaatalo H, Valjakka J. Does the cis/trans configuration of peptide bonds in bioactive tripeptides play a role in ACE-1 enzyme inhibition? *Biologics*. 2014; 8: 59-65.
- Cicero AF, Gerocarni B, Laghi L, Borghi C. Blood pressure lowering effect of lactotripeptides assumed as functional foods: a meta-analysis of current available clinical trials. *J Hum Hypertens*. 2011; 25: 425-36.
- Cicero AF, Rosticci M, Gerocarni B, Bacchelli S, Veronesi M, Strocchi E, Borghi C. Lactotripeptides effect on office and 24-h ambulatory blood pressure, blood pressure stress response, pulse wave velocity and cardiac output in patients with high-normal blood pressure or first-degree hypertension: a randomized double-blind clinical trial. *Hypertens Res*. 2011; 34: 1035-40.
- Lordan S, Ross P, Stanton C. Marine Bioactives as functional food ingredients: potential to reduce the incidence of chronic disease. *Mar Drugs* 2011; 9: 1056-1100.
- Rajapakse NW, Mattson DL. Role of L-arginine in nitric oxide production in health and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009; 36: 249-55.
- Dong JY, Qin JQ, Zhang ZL, Zhao Y, Wang J, Arigoni F, Zhang W. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2011; 162: 959-65.
- Martina V, Masha A, Gigliardi VR, Brocato L, Manzato E, Berchio A, Massarenti P, Settanni F, Della Casa L, Bergamini S, Iannone A. Long-term N-acetylcysteine and L-arginine administration reduces endothelial activation and systolic blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31: 940-4.
- Perez V, Chang ET. Sodium-to-Potassium Ratio and Blood Pressure, Hypertension, and Related Factors. *Adv Nutr*. 2014;5:712-741.
- Whelton PK, He J. Potassium in preventing and treating high blood pressure. *Semin Nephrol* 1999; 19: 494-499.
- Gu D, He J, Xigui W, Duan X, Whelton PK. Effect of potassium supplementation on blood pressure in Chinese: a randomized, placebo controlled trial. *J Hypertens* 2001; 19: 1325-1331.
- D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1210-9.
- Yang Q, Liu T, Kuklina EV, Flanders WD, Hong Y, Gillespie C, Chang MH, Gwinn M, Dowling N, Khoury MJ, Hu FB. Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the third national health and nutrition examination survey. *Arch Int Med* 2011; 171: 1183-1191.
- Houston MC. The importance of potassium in managing hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:309-17.
- Houston MC, Harper KJ. Potassium, Magnesium, and Calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2008; 10(7S2): 3-11.
- Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66: 411-8.
- Houston MC. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hyperten* 2011; 13: 843-7.
- Laurant P, Touyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 1177-1191.
- Widman L, Wester PO, Stegmayr BG, Wirell MP. The dose depen-

- dent reduction in blood pressure through administration of magnesium: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *Am J Hypertens.* 1993; 6: 41-45.
- 38 Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8:CD001059.
 - 39 Ness AR, Khaw K-T, Bingham S, Day NE. Vitamin C status and blood pressure. *J Hypertens* 1996; 14: 503-508.
 - 40 Enstrom JE, Kanim LE, Klein M. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology* 1992; 3: 194-202.
 - 41 Block G, Jensen, CD, Norkus EP, Hudes M, Crawford PB. Vitamin C in plasma is inversely related to blood pressure and change in blood pressure during the previous year in young black and white women. *Nut J* 2008; 17: 35-46.
 - 42 Ness AR, Chee D, Elliott P. Vitamin C and blood pressure—an overview. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 343-350.
 - 43 Block G, Mangels AR, Norkus EP, Patterson BH, Levander OA, Taylor PR. Ascorbic acid status and subsequent diastolic and systolic blood pressure. *Hypertension* 2001; 37: 261-267.
 - 44 Sherman DL, Keaney JF, Biegelsen ES, Duffy SJ, Coffman JD, Vita JA. Pharmacological concentrations of ascorbic acid are required for the beneficial effect on endothelial vasomotor function in hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 936-941.
 - 45 Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, Miller ER 3rd. Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95: 1079-1088.
 - 46 Mahajan AS, Babbar R, Kansai N, Agarwal SK, Ray PC. Antihypertensive and antioxidant action of amlodipine and Vitamin C in patients of essential hypertension. *J Clin Biochem Nutr.* 2007; 402: 141-7.
 - 47 Sato K, Dohi Y, Kojima M, Miyagawa K. Effects of ascorbic acid on ambulatory blood pressure in elderly patients with refractory hypertension. *Arzneimittelforschung.* 2006; 6: 535-40.
 - 48 Plantinga Y, Ghiadoni L, Magagna A, Biannarelli C. Supplementation with Vitamins C and E improves arterial stiffness and endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 392-7.
 - 49 Simon JA. Vitamin C and cardiovascular disease: a review. *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 107-25.
 - 50 Hatzitolios A, Iliadis F, Katsiki N, Baltatzis M. Is the antihypertensive effect of dietary supplements via aldehydes reduction evidence based: A systemic review. *Clin Exp Hypertens.* 2008; 30: 628-39.
 - 51 Ledler PC, Proulx, CD, Arquin G, Belanger S. Ascorbic acid decreases the binding affinity of the AT1 Receptor for angiotensin II. *Am J Hypertens.* 2008; 21: 67-71.
 - 52 Keniston R, Enriquez JI Sr. Relationship between blood pressure and plasma vitamin B6 levels in healthy middle-aged adults. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 585: 499-501.
 - 53 Aybak M, Sermet A, Ayyildiz MO, Karakilcik AZ. Effect of oral pyridoxine hydrochloride supplementation on arterial blood pressure in patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 1271-1273.
 - 54 Van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M, Twisk JW, Stehouwer CD. Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 2072-9.
 - 55 Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol.* 2008; 102: 1540-1544.
 - 56 Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and Vascular Disease: The Current and Future Status of Vitamin D Therapy in Hypertension and Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 111-119.
 - 57 de Jesús Romero-Prado MM, Curiel-Beltrán JA, Miramontes-Espino MV, Cardona-Muñoz EG, Rios-Arellano A, Balam-Salazar LB. Dietary Flavonoids Added to Pharmacological Antihypertensive Therapy are Effective in Improving Blood Pressure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015; 117(1): 57-64.
 - 58 Habauzit V, Morand C. Evidence for a protective effect of polyphenols-containing foods on cardiovascular health: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012; 3: 87-106.
 - 59 Grassi D1, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G, Blumberg JB, Ferri C. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr.* 2008; 138: 1671-1676.
 - 60 Grassi D, Desideri G, Necozione S, Ruggieri F, Blumberg JB, Stornello M, Ferri C. Protective effects of flavanol-rich dark chocolate on endothelial function and wave reflection during acute hyperglycemia. *Hypertension.* 2012; 60: 827-32.
 - 61 Ried K, Sullivan TR, Fakler P, Frank OR, Stocks NP. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD008893.
 - 62 Steffen M, Kuhle C, Hensrud D, Erwin PJ, Murad MH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2012; 30: 2245-54.
 - 63 Watanabe T, Arai Y, Mitsui Y, Kusaura T, Okawa W, Kajihara Y, Saito I. The blood pressure-lowering effect and safety of chlorogenic acid from green coffee bean extract in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2006; 28: 439-49.
 - 64 Yamaguchi T, Chikama A, Mori K, Watanabe T, Shioya Y, Katsuragi Y, Tokimitsu I. Hydroxyhydroquinone-free coffee: a double-blind, randomized controlled dose-response study of blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18: 408-14.
 - 65 Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M, Stepien M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res.* 2012; 32: 421-7.
 - 66 Hodgson JM, Puddey IB, Woodman RJ, Mulder TP, Fuchs D, Scott K, Croft KD. Effects of black tea on blood pressure: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 186-8.
 - 67 Ihm SH, Jang SW, Kim OR, Chang K, Oak MH, Lee JO, Lim DY, Kim JH. Decaffeinated green tea extract improves hypertension and insulin resistance in a rat model of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2012; 224: 377-383.
 - 68 Onakpoya I, Spencer E, Heneghan C, Thompson M. The effect of green tea on blood pressure and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24: 823-836.
 - 69 Wahabi HA, Alansary LA, Al-Sabban AH, Glasziou P. The effectiveness of Hibiscus sabdariffa in the treatment of hypertension: a systematic review. *Phytomedicine.* 2010; 17: 83-6.
 - 70 Hamza SM, Dyck JR. Systemic and renal oxidative stress in the pathogenesis of hypertension: modulation of long-term control of arterial blood pressure by resveratrol. *Front Physiol.* 2014; 5: 292.
 - 71 Li H, Xia N, Förstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide.* 2012; 26(2): 102-10.
 - 72 Liu Y, Ma W, Zhang P, He S, Huang D. Effect of resveratrol on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2014 Mar 31. pii: S0261-5614(14)00084-3.
 - 73 Cicero AFG, Derosa G, Manca M, Bove M, Borghi C, Gaddi AV. Different effect of psyllium and guar dietary supplementation

- on blood pressure control in hypertensive overweight patients: a 6-month, randomized clinical trial. *Clin Exp Hypert* 2007; 29: 1-12.
- 74 Pal S, Khoussousi A, Binns C, Dhaliwal S, Radavelli-Bagatini S. The effects of 12week psyllium fibre supplementation or healthy diet on blood pressure and arterial stiffness in overweight and obese individuals. *Brit J Nutr* 2012; 107: 725-734.
 - 75 Houston MC. Nutrition and nutraceuticals supplements in the treatment of hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005; 47: 396-449.
 - 76 Pruijm M, Wuerzer G, Forni V, Bochud M, Pechère-Bertschi A, Burnier M. Nutrition and hypertension: more than table salt. *Rev med Suisse* 2010; 6: 1715-1720.
 - 77 Wichitsranoi J, Weerapreeyakul N, Boonsiri P, Settasatian C, Settasatian N, Komanasin N, Sirijaichingkul S, Teerajetgul Y, Rangkadilok N, Leelayuwat N. Antihypertensive and antioxidant effects of dietary black sesame meal in pre-hypertensive humans. *Nutr J.* 2011 9; 10:82.
 - 78 Wu JH, Hodgson JM, Puddey IB, Indrawan AP, Barden AE, Puddey IB, Croft KD. Sesame supplementation does not improve cardiovascular disease risk markers in overweight men and women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19: 774-780.
 - 79 Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis.* 2001; 158: 195-8.
 - 80 Lynn A, Hamadeh H, Leung WC, Russell JM, Barker ME. Effects of pomegranate juice supplementation on pulse wave velocity and blood pressure in healthy young and middle-aged men and women. *Plant Foods Hum Nutr.* 2012; 67: 309-14.
 - 81 Langsjoen PH, Langsjoen AM. Overview of the use of CoQ10 in cardiovascular disease. *Biofactors* 1999; 9: 273-284.
 - 82 Ho MJ, Bellusci A, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 4: CD007435.
 - 83 Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadu A. Coenzyme Q 10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens.* 2007; 21: 297-306.
 - 84 Ankola DD, Viswanas B, Bhardqaj V, Ramarao P, Kumar MN. Development of potent oral nanoparticulate formulation of coenzyme Q10 for treatment of hypertension: can the simple nutritional supplement be used as first line therapeutic agents for prophylaxis/therapy? *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 67: 361-369.
 - 85 Ried K, Fakler P. Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials. *Maturitas.* 2011; 68: 299-310.
 - 86 wParan E, Novac C, Engelhard YN, Hazan-Halevy I. The effects of natural antioxidants from tomato extract in treated but uncontrolled hypertensive patients. *Cardiovasc Durgs Ther* 2009; 23: 145-51.
 - 87 Burton-Freeman B, Sesso HD. Whole food versus supplement: comparing the clinical evidence of tomato intake and lycopene supplementation on cardiovascular risk factors. *Adv Nutr.* 2014; 5: 457-85.
 - 88 Maimoona A, Naeem I, Saddiqe Z, Jameel K. A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract. *J Ethnopharmacol.* 2011; 133: 261-77.
 - 89 Zibadi S, Rohdewald PJ, Park D, Watson RR. Reduction of cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes by Pycnogenol supplementation. *Nutr Res.* 2008; 28: 315-20.
 - 90 Liu X, Wei J, Tan F, Würthwein G, Rohdewald P. Pycnogenol, French maritime pine bark extract, improves endothelial function of hypertensive patients. *Life Sci.* 2004; 74: 855-62.
 - 91 Hu S, Belcaro G, Cornelli U, Luzzi R, Cesarone MR, Dugall M, Ferragalli B, Errichi B, Ippolito E, Grossi MG, Hosoi M, Gizzi G, Trignani M. Effects of pycnogenol on endothelial dysfunction in borderline hypertensive, hyperlipidemic, and hyperglycemic individuals: the borderline study. *Int Angiol.* 2014 Nov 13. [Epub ahead of print]
 - 92 Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med.* 1997; 336: 186-195.
 - 93 Rodella LF, Favero G, Foglio E, Rossini C, Castrezzati S, Lonati C, Rezzani R. Vascular endothelial cells and dysfunctions: role of melatonin. *Front Biosci.* 2013; 5: 119-29.
 - 94 Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag.* 2011; 7: 577-84.
 - 95 Scheer FA, Morris CJ, Garcia JI, Smales C, Kelly EE, Marks J, Malhotra A, Shea SA. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2012; 35: 1395-402.
 - 96 Ried K, Fakler P. Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure: mechanisms of action and clinical relevance. *Integr Blood Press Control.* 2014; 7: 71-82.
 - 97 Butt MS, Sultan MT, Butt MS, Iqbal J. Garlic: nature's protection against physiological threats. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009; 49: 538-51.
 - 98 Ried K, Frank OR, Stocks NP, Fakler P, Sullivan T. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2008; 8:13.
 - 99 Reid K, Frank OR, Stocks NP. Aged garlic extract lowers blood pressure in patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *Maturitas* 2010; 67: 144-50.
 - 100 Coles LT, Clifton PM. Effect of beetroot juice on lowering blood pressure in free-living, disease-free adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J.* 2012; 11: 106.
 - 101 Clements WT, Lee SR, Bloomer RJ. Nitrate ingestion: a review of the health and physical performance effects. *Nutrients.* 2014; 6: 5224-5264.
 - 102 Kapil V1, Milsom AB, Okorie M, Maleki-Toyserkani S, Akram F, Rehman F, Arghandawi S, Pearl V, Benjamin N, Loukogeorgakis S, Macallister R, Hobbs AJ, Webb AJ, Ahluwalia A. Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: role for nitrite-derived NO. *Hypertension.* 2010; 56: 274-281.
 - 103 Kapil V, Khambata RS, Robertson A, Caulfield MJ, Ahluwalia A. Dietary nitrate provides sustained blood pressure lowering in hypertensive patients: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension.* 2014 Nov 24. pii: HYPERTENSIONAHA.114.04675. [Epub ahead of print]
 - 104 Siervo M, Lara J, Ogbonmwa I, Mathers JC. Inorganic Nitrate and Beetroot Juice Supplementation Reduces Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr.* 2013; 143: 818-826.
 - 105 Khalessi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of Probiotics on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension.* 2014; 64: 897-903.
 - 106 Dong JY, Szeto IM, Makinen K, Gao Q, Wang J, Qin LQ, Zhao Y. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2013; 110:1188-94.
 - 107 Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Nutraceuticals for metabolic syndrome management: from laboratory to benchside. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014; 12(4): 565-71.

Evidenze cliniche di efficacia del *Ganoderma lucidum* (Reishi)

Federica Fogacci, Arrigo F.G. Cicero

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

La letteratura scientifica contemporanea sta dando sempre maggiore attenzione alle potenziali proprietà terapeutiche e chemopreventive di alcuni funghi alimentari impiegati da secoli in medicina tradizionale cinese. [1]

Il *Ganoderma lucidum* (Reishi) contiene numerosi ingredienti attivi:

- Polisaccaridi
- Triterpeni
- Peptidi bioattivi e aminoacidi
- Fenoli
- Minerali: zinco, rame, iodio, selenio, ferro

I funghi impiegati in micoterapia sono caratterizzati in particolare dall'alta concentrazione in beta-glucani (ed in particolare i beta-1,3-D-glucani e beta-1,6-D-glucani) (Figura 1), polisaccaridi costitutivi della parete dei funghi, in grado di agire da immunostimolanti (attivatori leucocitari), immunomodulatori (stimolanti la produzione di linfociti Th1) ed antinfiammatori. [2]

I numerosissimi studi *in vitro* ed *ex-vivo* suggeriscono che il Reishi possa avere numerose proprietà salutistiche: immunostimolante, antiossidante, antinfiammatoria, gastroprotettiva, epatoprotettiva, nefroprotettiva, antidiabetica, ipocolesterolemizzante, antipertensiva, antiateromasica, antineoplastica. [3]

Numerose di queste attività sono state confermate in studi clinici controllati di piccola-media numerosità.

La somministrazione di Reishi aumenta in acuto (già dopo 90 minuti dall'assunzione) il pool antiossidante e la capacità antiossidante totale dell'organismo sano. [4]

Sempre in soggetti sani la supplementazione con Reishi controbilancia l'effetto immunosoppressivo indotto dall'attività fisica intensa. [5]

L'attività antinfiammatoria ed immunostimolante è stata osservata in pazienti affetti da patologia oncologica avanzata nei quali la supplementazione con Reishi ha determinato riduzione dei livelli ematici circolanti di mediatori dell'infiammazione (interleuchina 1 e tumor necrosis factor alfa) ed aumento dell'attività delle cellule Natural Killer, responsabili della prima reazione immunitaria aspecifica del nostro organismo. [6] Questi risultati sono stati in seguito confermati in un gruppo più ampio di pazienti, più omogeneo per localizzazione del tumore (colon). [7]

Peraltro in pazienti ad alto rischio di sviluppare neoplasie del colon, l'estratto acquoso di Reishi sembra agire da chemiopreventivo sull'incidenza dello stesso, come dimostrato in un ampio studio giapponese condotto su 102 pazienti affetti da adenomi del colon: nel gruppo trattato con Reishi si è osservata una riduzione del numero di adenomi ed una riduzione della loro ampiezza, contrariamente a quanto osservato nel gruppo trattato con placebo. [8]

Dato il profilo di sicurezza e gli effetti globalmente positivi (anche se non direttamente misurabili in termini di aumento della sopravvivenza) una recente revisione sistematica della Cochrane Library si conclude suggerendo l'impiego del Reishi in oncologia come di interesse per il benessere del paziente. [9]

In un ampio studio cinese, condotto con disegno randomizzato in doppio cieco, la somministrazione cronica di Reishi ha determinato un netto miglioramento dei sintomi legati alla nevralgia rispetto al placebo. [10]

Questo dato potrebbe correlarsi all'azione analgesica (probabilmente associata ad una migliore percezione globale della qualità di vita) osservata in uno studio randomizza-

Formula base di beta-1,3-D-glucani e beta-1,6-D-glucani

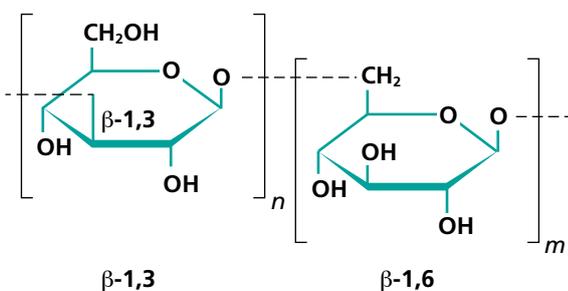


Fig. 1

to in doppio cieco condotto su pazienti affetti da artrite reumatoide. [11] D'altronde un recente studio clinico ha anche dimostrato che in pazienti affette da fibromialgia la somministrazione di Reishi migliora la risposta a test di resistenza, velocità ed elasticità dopo 6 settimane di trattamento. [12]

L'attività nefroprotettiva è stata osservata in un gruppo di pazienti affetti da glomerulosclerosi focale segmentale nei quali la supplementazione con Reishi ha ridotto la proteinuria in pazienti già in trattamento farmacologico convenzionale. [13] Questo dato è stato confermato anche in un altro piccolo studio su soggetti simili, nei quali è stato anche osservato una riduzione dei marcatori sistemici di infiammazione. [14]

Rimanendo sull'apparato urinario, uno studio clinico pilota randomizzato in doppio cieco ha dimostrato che la

supplementazione con Reishi migliora significativamente i sintomi in pazienti (uomini) con disturbi urinari correlati all'ipertrofia prostatica dopo 1-2 mesi di trattamento, anche a bassi dosaggi, probabilmente per la potente azione inibitrice sulla 5-alfa-reduttasi esercitata da questo fungo. [15] Questi risultati sono stati confermati successivamente

in un ulteriore studio molto più ampio condotto su 88 pazienti e di durata maggiore (3 mesi), dove l'effetto sembra svincolato da azioni ormonali (livelli di testosterone) o concentrazione del PSA. [16]

Infine, uno studio clinico randomizzato in doppio cieco con disegno cross-over ha dimostrato che la supplementazione con Reishi per 3 mesi ha indotto un miglioramento significativo di insulinemia ed indici di insulino-resistenza, potenzialmente utili in soggetti con iniziale alterazioni della glicemia a digiuno o intolleranza glucidica. [17]

BIBLIOGRAFIA

- 1 Money NP. Are mushrooms medicinal? *Fungal Biol.* 2016 Apr;120(4):449-53.
- 2 Rop O, Mlcek J, Jurikova T. Beta-glucans in higher fungi and their health effects. *Nutr Rev.* 2009;67(11):624-31.
- 3 Batra P, Sharma AK, Khajuria R. Probing Lingzhi or Reishi medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* (higher Basidiomycetes): a bitter mushroom with amazing health benefits. *Int J Med Mushrooms.* 2013; 15(2): 127-43.
- 4 Wachtel-Galor S, Szeto YT, Tomlinson B, Benzie IF. *Ganoderma lucidum* ('Lingzhi'); acute and short-term biomarker response to supplementation. *Int J Food Sci Nutr.* 2004 Feb;55(1):75-83.
- 5 Zhang Y, Lin Z, Hu Y, Wang F. Effect of *Ganoderma lucidum* capsules on T lymphocyte subsets in football players on "living high-training low". *Br J Sports Med.* 2008 Oct; 42(10): 819-22.
- 6 Gao Y et al. Effects of ganopoly (a *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract) on the immune functions in advanced-stage cancer patients. *Immunol Invest.* 2003;32(3):201-15.
- 7 Chen X, Hu ZP, Yang XX, Huang M, Gao Y, Tang W, Chan SY, Dai X, Ye J, Ho PC, Duan W, Yang HY, Zhu YZ, Zhou SF. Monitoring of immune responses to a herbal immuno-modulator in patients with advanced colorectal cancer. *Int Immunopharmacol.* 2006; 6(3): 499-508.
- 8 Oka S, Tanaka S, Yoshida S, Hiyama T, Ueno Y, Ito M, Kitadai Y, Yoshihara M, Chayama K. A water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia suppresses the development of colorectal adenomas. *Hiroshima J Med Sci.* 2010 Mar;59(1):1-6.
- 9 Jin X, Ruiz Beguerie J, Sze DM, Chan GC. *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 5; 4:CD007731.
- 10 Tang W, Gao Y, Chen G, Gao H, Dai X, Ye J, Chan E, Huang M, Zhou S. A randomized, double-blind and placebo-controlled study of a *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract in neuros-
- 11 Li EK, Tam LS, Wong CK, Li WC, Lam CW, Wachtel-Galor S, Benzie IF, Bao YX, Leung PC, Tomlinson B. Safety and efficacy of *Ganoderma lucidum* (lingzhi) and San Miao San supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(7): 1143-50.
- 12 Collado Mateo D, Pazzi F, Domínguez Muñoz FJ, Martín Martínez JP, Olivares PR, Gusi N, Adsuar JC. *Ganoderma lucidum* improves physical fitness in women with Fibromyalgia. *Nutr Hosp.* 2015 Nov 1; 32(5): 2126-35.
- 13 Futrakul N et al. Treatment with vasodilators and crude extract of *Ganoderma lucidum* suppresses proteinuria in nephrosis with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron.* 2002; 92(3): 719-20.
- 14 Futrakul N, Panichakul T, Butthep P, Futrakul P, Jetanalin P, Patumraj S, Siriviriyakul P. *Ganoderma lucidum* suppresses endothelial cell cytotoxicity and proteinuria in persistent proteinuric focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) nephrosis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004;31(4): 267-72.
- 15 Noguchi M, Kakuma T, Tomiyasu K, Kurita Y, Kukihara H, Konishi F, Kumamoto S, Shimizu K, Kondo R, Matsuoka K. Effect of an extract of *Ganoderma lucidum* in men with lower urinary tract symptoms: a double-blind, placebo-controlled randomized and dose-ranging study. *Asian J Androl.* 2008; 10(4): 651-8.
- 16 Noguchi M, Kakuma T, Tomiyasu K, Yamada A, Itoh K, Konishi F, Kumamoto S, Shimizu K, Kondo R, Matsuoka K. Randomized clinical trial of an ethanol extract of *Ganoderma lucidum* in men with lower urinary tract symptoms. *Asian J Androl.* 2008; 10(5): 777-85.
- 17 Chu TT, Benzie IF, Lam CW, Fok BS, Lee KK, Tomlinson B. Study of potential cardioprotective effects of *Ganoderma lucidum* (Lingzhi): results of a controlled human intervention trial. *Br J Nutr.* 2012 Apr; 107(7): 1017-27.

Cacao, flavonoidi e pressione arteriosa

Davide Grassi, Martina De Feo, Giovambattista Desideri, Cosimo Andrea Stamerra, Francesca Mai, Ilenia Proietti, Silvia Leone, Claudio Ferri

Department of Life, Health & Environmental Sciences, University of L'Aquila, Italy

Introduzione

Le malattie cardiovascolari costituiscono oggi in Italia e negli altri Paesi occidentali uno dei più importanti problemi di salute pubblica: esse sono tra le principali cause di mortalità e morbilità [1].

Rientrano in questo gruppo le più frequenti patologie di origine aterosclerotica, in particolare la cardiopatia ischemica e le malattie cerebrovascolari. Tali condizioni morbose determinano notevoli ripercussioni sulla qualità della vita degli individui affetti, e costituiscono un onere estremamente consistente per il Sistema Sanitario Nazionale [1].

Le malattie cardiovascolari sono strettamente connesse allo stile di vita, in particolar modo all'uso di tabacco, alle scorrette abitudini alimentari, alla sedentarietà e allo stress psicosociale, tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato che oltre tre quarti della mortalità cardiovascolare globale può essere prevenuta mediante l'attuazione di adeguate modifiche dello stile di vita [1]. Le strategie preventive attuate per la popolazione adulta hanno portato ad una riduzione della mortalità per patologie cardiovascolari in molti Paesi europei [1].

In tale contesto, è ormai noto come sane abitudini dietetiche possano contribuire a ridurre alcuni tra i principali fattori di rischio cardiovascolare, quali obesità, ipercolesterolemia/ipertensione ed ipertensione arteriosa [1].

La pressione arteriosa è un fattore chiave nella patogenesi dei processi che conducono all'instaurarsi delle patologie cardiovascolari. Numerosi dati disponibili in letteratura indicano che diversi fattori dietetici possono influenzare la pressione arteriosa e che interventi sulla dieta possono sortire risultati benefici per la popolazione generale: tra questi, la limitazione del consumo di sale e di bevande alcoliche, il mantenimento di un peso corporeo ideale, una dieta bilanciata e ricca di frutta, verdura e di alcuni minerali, in particolare il potassio [2].

A sostegno di ciò, un numero sempre crescente di evidenze supporta il ruolo della dieta mediterranea, notoriamente ricca in frutta e verdura, nella riduzione del rischio cardiovascolare [3,4]. Tra i molti fattori che contribuiscono agli effetti benefici degli alimenti di origine vegetale, particolare attenzione è stata rivolta alla ele-

vata concentrazione di polifenoli in essi contenuti [6]. In tale ambito, il cacao ed i cibi liquidi o solidi da esso correttamente derivati, pur non essendo costituenti originali della dieta mediterranea, possono contribuire in modo consistente alla quota totale di polifenoli assunti giornalmente con la dieta, rappresentati soprattutto dai flavonoidi [7-9].

Molti studi di intervento dietetico nell'uomo hanno mostrato che le bevande ed i cibi ricchi in flavonoidi possono esercitare effetti cardiovascolari protettivi, migliorando la funzionalità vascolare, la reattività piastrinica, la regolazione della pressione arteriosa, l'insulinoreistenza e i livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) [10-12]. Ciò in ragione della loro azione antiossidante e della loro capacità di modulare alcuni pathways di segnalazione intracellulare [10-12].

In accordo con quanto sopra esposto, molti dati indicano che i flavonoidi del cacao possono migliorare la biodisponibilità di monossido d'azoto (NO) e, quindi, migliorare la funzione endoteliale (vasodilatazione endotelio-dipendente) e la sensibilità insulinica [12]. Inoltre, il cioccolato nero ricco in flavonoidi si è rivelato capace di ridurre la pressione arteriosa in studi clinici controllati condotti sia nel soggetto sano che in pazienti ipertesi con e senza ulteriori fattori di rischio cardiovascolare. La stessa riduzione pressoria è stata osservata anche in studi trasversali e di follow-up condotti in diverse popolazioni [13]. Oltre all'effetto esercitato dal cacao nei confronti della biodisponibilità di NO, anche altri meccanismi, quali quelli di tipo inibitorio sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) [14] e quelli di tipo "aspirino-simile" sulla funzione piastrinica, possono giocare un ruolo significativo in termini di protezione cardiovascolare [15].

Flavonoidi e cacao

I flavonoidi sono una classe eterogenea di composti con struttura polifenolica. La loro complessità strutturale ha portato alla loro sottoclassificazione in base al numero di anelli fenolici che contengono. I flavonoidi sono costituiti da uno scheletro di difenil-propano, due anelli benzenici (anello A e B) legati tra loro da una catena lineare di tre atomi di carbonio (C6-C3-C6), che possono costituire un nucleo ossigenato eterociclico: il nucleo flavanico (anello C) [16].

Il ruolo antiossidante associato ai flavonoidi sembra essere legato soprattutto all'anello aromatico B, che, essendo deidrossilato, accetta facilmente gli elettroni donati da agenti ossidanti [17].

A causa della complessità strutturale di questa classe di composti, essi vengono suddivisi in base allo stato di ossidazione dell'anello C in:

- Flavonoli (quercetina, miricetina)
- Flavoni (apigenina, luteolina)
- Flavanoni (naringenina, esperidina)
- Flavanoli o flavan-3-oli (catechine, epicatechine, galocatechine e loro oligomeri)
- Isoflavoni (genisteina, daidzeina)
- Antocianidine (cianidina, pelargonidina)

I flavanoli, tra tutti, hanno attirato particolarmente l'attenzione, perché presenti in concentrazioni molto elevate in alcuni alimenti di origine vegetale come tè, cacao e vino rosso. Essi sono stati suggeriti essere i maggiori responsabili dei benefici cardiovascolari attribuiti al cacao [16].

Il seme di cacao, la polvere di cacao ed il cioccolato fondente sono molto ricchi non solo in flavanoli in forma monomerica, cioè in catechine ed epicatechine (e nel suo metabolita epicatechina-7-O-glucuronide), ma anche in procianidine, vale a dire i composti oligomerici derivanti dai monomeri precedenti [18,19].

Il seme di cacao non trattato o al limite soltanto delicatamente tostato, così come il cioccolato fondente ricco in "massa di cacao" e non processato industrialmente in modo da alterarne le caratteristiche organolettiche originarie, contengono una quantità di flavonoidi nettamente superiore rispetto a quella del vino rosso, del tè sia nero che verde e dei vegetali in generale. Al contrario, la grande maggioranza dei preparati commerciali contiene molte calorie, ma ben pochi flavonoidi [20].

Cacao e pressione arteriosa: evidenze epidemiologiche

L'uso del cacao o del cioccolato in medicina e le ipotesi sull'esistenza di potenziali benefici sulla salute dipendenti dal suo consumo sono un concetto noto già da molti secoli [21].

Diverse evidenze testimoniano come l'introito di cioccolato sia in grado di modulare la pressione arteriosa.

Evidenze epidemiologiche sugli effetti benefici dell'assunzione di cacao derivano da studi effettuati sulla popolazione degli Indiani Kuna delle Isole San Blas, a largo della costa di Panama [22].

Questa popolazione si caratterizza per una bassa prevalenza di malattia aterosclerotica, diabete mellito di tipo 2 ed iper-

tensione arteriosa, e per un mancato incremento dei valori pressori età-dipendente. Queste caratteristiche non sembrano essere geneticamente determinate, in quanto non si riscontrano nei Kuna migrati nelle aree urbane dell'istmo panamense, dove tali soggetti acquisiscono uno stile di vita occidentalizzato, anche sotto il profilo alimentare [23]. Rispetto ai Kuna residenti a Panama City e dintorni, quelli che ancora vivono sulle isole consumano due volte più frutta, quattro volte più pesce e dieci volte più cacao [24].

McCullough et al. [24] hanno ipotizzato che, tra i vari fattori dietetici, l'assunzione quotidiana di elevate quantità di cacao non processato, sia in forma di bevanda che di cibo solido, possa essere in parte responsabile della bassa incidenza di malattie cardiovascolari nei Kuna insulari.

Curiosamente, il riscontro nei Kuna indigeni di una pressione arteriosa tendenzialmente più bassa, nonché non sensibile all'invecchiamento (cioè stabile anche dopo la V decade di vita), non sembra essere imputabile alla dieta iposodica, come invece è stato suggerito per altre popolazioni "segregate": i Kuna, infatti, usano salare regolarmente gli alimenti, sebbene usualmente lo facciano non durante la cottura, ma direttamente a tavola [25].

Un effetto benefico del cioccolato sulla pressione arteriosa è emerso dallo Zutphen Elderly Study [26], in cui, in una coorte di 470 maschi anziani, liberi da patologie croniche, è stata evidenziata, durante 15 anni di follow-up, una correlazione inversa tra consumo di cacao e livelli di pressione arteriosa/mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. Infatti, comparando il tertile caratterizzato dal più elevato consumo quotidiano di cacao (> 2,30 g/die) a quello caratterizzato dal consumo più basso (< 0,36 g/die), il livello medio di pressione arteriosa sistolica è risultato minore di 3,7 mmHg (intervallo di confidenza 95%; -7,1 -0,3 mmHg; p=0,03 per l'andamento) e quello medio di pressione arteriosa diastolica di 2,1 mmHg (intervallo di confidenza 95%; -4,0 -0,2 mmHg; p=0,03 per l'andamento).

In accordo con ciò, lo stesso gruppo di ricerca ha dimostrato, in una coorte di 19357 soggetti di mezza età e di entrambi i sessi, senza patologie cardiovascolari, durante un follow-up medio di 8 anni, come il consumo di cioccolato si correlasse in maniera lineare a una riduzione dei valori pressori sistoliche. La differenza tra il quartile con il più alto consumo quotidiano di cacao (7,5 g/die) e il quartile con il consumo più basso (1,7 g/die) è risultata pari a 1,0 mmHg per la pressione sistolica (intervallo di confidenza 95%; 21,6-20,4 mmHg; p=0,0008) e a 0,9 mmHg per la pressione diastolica (intervallo di confidenza 95%; 21,3-20,5 mmHg; p< 0,0001) [27]. In assonanza con tale studio, Cassidy et al. [28] hanno valu-

tato, dall'analisi del Nurses' Health Study (NHS) II, NHS I e Health Professionals Follow-Up Study (HPFS), l'associazione tra il consumo abituale di flavonoidi e l'incidenza di ipertensione, durante un follow-up di 14 anni. L'assunzione di alte dosi di antocianine si è correlata ad una riduzione del rischio di sviluppare ipertensione arteriosa pari all'8%; tale associazione è risultata più significativa (12%) nei soggetti di età inferiore a 60 anni. Per quanto riguarda la sottoclasse dei flavan-3-oli, in analisi ristrette ai partecipanti < 60 anni, sono stati osservati tassi più bassi di ipertensione arteriosa comparando il quintile con il consumo più elevato a quello con il consumo più basso di catechina (7%; intervallo di confidenza 95%; 3%-12%; $p=0,002$) e di epicatechina (5%; intervallo di confidenza 95%; 0%-9%; $p=0,05$).

Un ulteriore dato di consistente interesse clinico, seppur in apparente contrasto con quanto finora esposto, viene dallo studio spagnolo Seguimiento Universidad de Navarra [29] in cui non è stata evidenziata una correlazione tra assunzione di cacao (appurata mediante un complesso questionario inviato per posta) e rischio di divenire ipertesi, durante un follow-up biennale. Tuttavia, gli stessi autori hanno sottolineato come le differenze con altri studi (in grado di dimostrare una relazione inversa tra consumo di cioccolato e ipertensione arteriosa) potessero essere attribuite all'introito di cioccolato commerciale contenente una scarsa concentrazione di cacao e, quindi, di flavanoli [30].

Cacao e pressione arteriosa: evidenze sperimentali e cliniche

A sostegno delle evidenze epidemiologiche, numerosi studi in vitro e studi randomizzati di intervento nell'uomo indicano come il cioccolato ricco in flavonoidi ed il cacao siano in grado di agire con proprietà antiipertensive [30], verosimilmente attraverso 3 meccanismi fondamentali: aumento della biodisponibilità di NO, antiossidazione e possibili effetti sulla capacità di inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).

Un recente studio condotto da Galleano et al. [31] ha indagato, su ratti spontaneamente ipertesi (SHRs), il possibile effetto antiipertensivo dell'(-)-epicatechina (3g/Kg). I risultati ottenuti hanno mostrato una riduzione della pressione arteriosa di 27 e 23 mmHg ai giorni 2 e 6 rispettivamente, un incremento al giorno 6 dell'attività della NO sintasi endoteliale (eNOS) aortica pari al 173% ($p < 0,05$) e, a livello dell'arteria femorale, una maggiore vasodilatazione endotelio-dipendente indotta dall'acetilcolina, in assenza e in presenza di L-nitro-arginina-metil-estere (L-NAME), un inibitore non selettivo della eNOS.

Analoghi risultati sono stati ottenuti dal nostro gruppo di ricerca in aorta isolata di ratto normoteso Sprague Dawley, sia relativamente all'induzione della vasodilatazione NO-mediata che alla scomparsa di questa dopo L-NAME. Ciò tanto con l'epicatechina, di cui è ricco il cioccolato, che con l'epigallocatechina-3-gallato, di è particolarmente ricco il tè verde [32].

Cienfuegos-Jovellanos et al. [33] hanno dimostrato come una singola somministrazione orale di diversi dosaggi (50, 100, 300 e 600 mg/Kg) di polvere di cacao ricco in flavonoidi, producesse un chiaro effetto antiipertensivo, più marcato al dosaggio di 300 mg/Kg, in ratti spontaneamente ipertesi, ma non in ratti normotesi Wistar-Kyoto. La somministrazione di cacao 300 mg/Kg, in particolare, ha determinato una riduzione della pressione arteriosa simile a quella causata dal trattamento con captopril (50 mg/Kg), farmaco antiipertensivo ACE-inibitore [33].

In accordo con ciò, Sanchez et al. [34] hanno studiato nel ratto di ceppo SHR l'effetto dell'assunzione a lungo termine di cacao solubile ricco in fibre. Oltre al vantaggio osservato sulla pressione arteriosa, nel gruppo in trattamento attivo con cacao è stata documentata una riduzione dello stress ossidativo, valutato come livelli plasmatici di malonildialdeide e di ACE circolante.

A tal riguardo, Schewe et al. [35] hanno osservato come l'esposizione di cellule endoteliali umane all'(-)-epicatechina, producesse un incremento dei livelli cellulari di NO e di guanosin-monofosfato ciclico (cGMP) e determinasse una protezione dallo stress ossidativo indotto da agenti pro-infiammatori, sottolineando la rilevanza degli effetti dei flavanoli sulla NADPH ossidasi. Tuttavia, gli stessi autori non hanno trascurato di porre l'enfasi sull'ACE inibizione che i flavonoidi sembrano esercitare, almeno sperimentalmente. È stato infatti suggerito che i flavanoli possano interagire con il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) non solo riducendo la produzione di angiotensina II (ATII) grazie all'inibizione dell'ACE, bensì anche contrastandone direttamente l'azione pro-ossidante [36,37].

Persson et al. [38] hanno osservato una inibizione dose-dipendente dell'attività dell'ACE in cellule vascolari endoteliali derivate da vene ombelicali umane dopo la loro incubazione con (-)-epicatechina, (-)-epigallocatechina, (-)-epicatechingallato, ed (-)-epigallocatechingallato. Questa inibizione si è associata ad un parallelo incremento, dose-dipendente, della produzione di NO.

Per quanto riguarda gli studi di intervento sull'uomo, il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato, in uno studio clinico controllato, come il consumo isocalorico per 15 giorni di

cioccolato (100 g/die) ricco in flavonoidi fosse in grado di ridurre significativamente la pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) e la resistenza insulinica tanto in soggetti sani [39] che in pazienti ipertesi con [40] e senza [41] intolleranza al glucosio. Parallelamente, la somministrazione di cioccolato ricco in flavanoli ha migliorato in modo significativo la vasodilatazione flusso-mediata (FMD), endotelio-dipendente ($p < 0,0001$).

Interessanti conferme ai nostri dati derivano da altri studi, uno a lungo termine (18 settimane), condotto da Taubert et al. [42], che ha comparato, in pazienti con pre-ipertensione o ipertensione di grado 1, gli effetti del cioccolato nero rispetto al cioccolato bianco sulla pressione arteriosa e sui livelli plasmatici di S-nitrosoglutazione (che esprimono indirettamente la produzione di NO). In accordo, uno studio di Faridi et al. [43], in cui sono stati valutati adulti in sovrappeso, con effetti benefici in acuto sulla pressione arteriosa e sulla FMD del cioccolato fondente e del cacao senza zucchero. Davison et al. [44], con lo scopo di valutare durante 6 settimane gli effetti del consumo di differenti dosi di flavanoli del cacao (33, 372, 712 o 1052 mg/die) sulla pressione arteriosa monitorata nelle 24 ore in pazienti con ipertensione moderata non in trattamento, hanno registrato riduzioni significative nella PAS delle 24 ore ($-5,3 \pm 5,1$ mmHg; $p=0,001$), nella PAD delle 24 ore ($-3,0 \pm 3,2$ mmHg; $p = 0,002$) e nella pressione arteriosa media (PAM) ($-3,8 \pm 3,2$ mmHg; $p=0,0004$) per i dosaggi più alti. Lo stesso gruppo di ricerca ha osservato come il cacao contenente alte dosi di flavanoli, ma non quello contenente basse dosi, fosse in grado di attenuare la risposta pressoria all'esercizio (l'incremento della PAD è risultato minore del 68%; $p=0,03$ e quello della PAM del 14%; $p=0,05$) [45].

In aggiunta a quanto sopra esposto, il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato in un recente studio che il cacao è in grado di incrementare la FMD in maniera dose-dipendente ($p < 0,0001$). Una dose giornaliera di soli 80 mg di flavonoidi ha determinato un incremento della FMD statisticamente significativo ($p < 0,0001$). Inoltre, durante ognuna delle 4 settimane di trattamento attivo con cacao, sia la PAS che la PAD ambulatoriali si sono ridotte significativamente rispetto al controllo, ma soltanto la PAS ha mostrato una riduzione dose-dipendente. Analogamente, la pressione arteriosa ambulatoria delle 24 ore ha mostrato una riduzione significativa dopo trattamento attivo per quanto riguarda la PAS media delle 24 ore e diurna, e la pressione pulsatoria (PP) delle 24 ore, diurna e notturna [46].

Riassumendo tutte le evidenze disponibili, una recente meta-analisi di Hooper et al. [47] ha valutato 42 trial clinici randomizzati, in acuto o a breve termine (≤ 18 settimane), inclu-

denti 1297 partecipanti, e ha evidenziato come il cioccolato e il cacao fossero in grado di ridurre la PAD e la PAM. Inoltre, in linea con quanto emerso dal nostro studio dose-risposta in soggetti sani, questa meta-analisi ha mostrato come i maggiori effetti sulla PAS e sulla PAD si ottenessero con dosi > 50 mg di epicatechina al giorno.

Conclusioni

Partendo da queste evidenze, la European Food Safety Authority ha confermato l'esistenza di un rapporto di causa-effetto tra il consumo dei flavanoli del cacao ed il mantenimento di una normale vasodilatazione endotelio-dipendente [48]. Le variazioni di pressione arteriosa osservate dopo somministrazione di cioccolato suggeriscono l'inclusione di piccole quantità di cacao o cioccolato ricco in flavonoidi nella dieta quotidiana (200 mg di flavanoli reperibili in 2,5 g di polvere di cacao o in 10 g di cioccolato nero ad elevato contenuto in flavanoli) [48].

È stato dimostrato come la riduzione di soli 3 mmHg della PAS, sostanzialmente in linea a quanto riportato per il cacao in diverse meta-analisi, si associ ad una riduzione del rischio relativo di mortalità per ictus, per coronaropatia e per tutte le cause [49]. Inoltre, l'effetto del cacao nei pazienti ipertesi è paragonabile ad altre modificazioni dello stile di vita, come l'attività fisica moderata (30 min/die), che si è dimostrata in grado di ridurre la PAS di 4-9 mmHg [50].

Malgrado ciò, diversi sono gli aspetti ancora da chiarire in relazione all'effetto del cacao sulla salute. Le evidenze mancanti, in particolare, riguardano l'esiguo numero e l'eterogeneità dei pochi studi controllati di intervento. Particolare attenzione, inoltre, andrebbe dedicata al contenuto in flavonoidi ed in altri componenti vasoattivi delle diverse tipologie di cacao e cioccolato studiate.

È necessaria, infine, l'esecuzione di trial clinici a lungo termine, al fine di valutare gli effetti cardiovascolari conseguenti all'assunzione giornaliera di cacao in cronico. In tali studi, una particolare attenzione dovrebbe essere rivolta al chiarimento della dose efficace di cioccolato ed agli eventuali effetti collaterali conseguenti alla sua assunzione per lunghi periodi.

Pertanto, ulteriore ricerca è attesa al fine di studiare più approfonditamente i benefici cardiovascolari derivanti dal cacao, tanto nella popolazione generale quanto in pazienti a maggior rischio e, ovviamente, con le dovute cautele nei confronti di un alimento che, come per altro il vino, se inappropriatamente assunto (e soprattutto se modificato profondamente dall'industria nella composizione organolettica vantaggiosa per la salute), può esercitare nocimento in luogo di beneficio.

BIBLIOGRAFIA

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31(7): 1281-357.
- Fitó M, Konstantinidou V. Nutritional Genomics and the Mediterranean Diet's Effects on Human Cardiovascular Health. *Nutrients*. 2016; 8(4): E218.
- Ferri C, Grassi G. Mediterranean diet, cocoa and cardiovascular disease: a sweeter life, a longer life, or both? *J Hypertens*. 2003; 21(12): 2231-4.
- Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014; 349:g4490.
- Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit rev Food Sci Nutr*. 2005; 45(4): 287-306.
- Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev*. 1998; 9: 560-565.
- Grassi D, Desideri G, Ferri C. Blood pressure and cardiovascular risk: What about cocoa and chocolate? *Arch Biochem Biophys*. 2010; 501(1): 112-5.
- Grassi D, Desideri G, Di Giosia P, De Feo M, Fellini E, Cheli P, Ferri L, Ferri C. Tea, flavonoids, and cardiovascular health: endothelial protection. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98(6 Suppl):1660S-1666S.
- Grassi D, Desideri G, Ferri C. Protective effects of dark chocolate on endothelial function and diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013; 16(6): 662-668.
- Grassi D, Desideri G, Ferri C. Flavonoids: antioxidants against atherosclerosis. *Nutrients*. 2010; 2(8): 889-902.
- Ferri C, Desideri G, Ferri L, Proietti I, Di Agostino S, Martella L, Mai F, Di Giosia P, Grassi D. Cocoa, blood pressure, and cardiovascular health. *J Agric Food Chem*. 2015; 63(45): 9901-9.
- Actis-Goretta L, Ottaviani JJ, Fraga CG. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods. *J Agric Food Chem*. 2006; 54(1): 229-34.
- Jumar A, Schmieder RE. Cocoa Flavanol Cardiovascular Effects Beyond Blood Pressure Reduction. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016; 18(4): 352-8.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 727-47.
- Haslam E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *J Nat Prod*. 1996; 59: 205-215.
- Adamson GE, Lazarus SA, Mitchell AE, Prior RL, Cao G, Jacobs PH, Kremers BG, Hammerstone JF, Rucker RB, Ritter KA, Schmitz HH. HPLC method for the quantification of procyanidins in cocoa and chocolate samples and correlation to total antioxidant capacity. *J Agric Food Chem*. 1999; 47(10): 4184-4188.
- Hügel HM, Jackson N, May B, Zhang AL, Xue CC. Polyphenol protection and treatment of hypertension. *Phytomedicine*. 2016; 23(2): 220-31.
- Visioli F, Bernaert H, Corti R, Ferri C, Heptinstall S, Molinari E, Poli A, Serafini M, Smit HJ, Vinson JA, Violi F, Paoletti R. Chocolate, lifestyle, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2009; 49(4): 299-312.
- Katz D, Doughty K, Ali A. Cocoa and chocolate in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 15(10): 2779-811.
- Hollenberg NK, Fisher ND, McCullough ML. Flavanols, the Kuna, cocoa consumption, and nitric oxide. *J AM Soc Hypertens*. 2009; 3(2): 105-12.
- Bayard V, Chamorro F, Motta J, Hollenberg NK. Does flavanol intake influence mortality from nitric oxide-dependent processes? Ischemic heart disease, stroke, diabetes mellitus, and cancer in Panama. *Int J Med Sci*. 2007; 4(1): 53-8.
- McCullough ML, Chevaux K, Jackson L, Preston M, Martinez G, Schmitz HH, Coletti C, Campos H, Hollenberg NK. Hypertension, the Kuna, and the epidemiology of flavanols. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006; 47: S103-9.
- Hollenberg NK, Martinez G, McCullough ML, Meinking T, Passan D, Preston M, Rivera A, Taplin D, Vicaria-Clement M. Aging, acculturation, salt intake, and hypertension in the Kuna of Panama. *Hypertension*. 1997; 29(1 Pt 2): 171-6.
- Buijsse B, Feskens EJ, Kok FJ, Kromhout D. Cocoa intake, blood pressure, and cardiovascular mortality: the Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med*. 2006; 166(4): 411-7.
- Buijsse B, Weikert C, Drogan D, Bergmann M, Boeing H. Chocolate consumption in relation to blood pressure and risk of cardiovascular disease in German adults. *Eur. Heart J*. 2010; 31(13): 1616-1623.
- Cassidy A, O'Reilly ÉJ, Kay C, Sampson L, Franz M, Forman JP, Curhan G, Rimm EB. Habitual intake of flavonoid subclasses and incident hypertension in adults. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(2): 338-47.
- Alonso A, de la Fuente C, Beunza JJ, Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA. Chocolate consumption and incidence of hypertension. *Hypertension*. 2005; 46(6): e21-e22.
- Ferri C, Desideri G, Ferri L, Proietti I, Di Agostino S, Martella L, Mai F, Di Giosia P, Grassi D. Cocoa, blood pressure, and cardiovascular health. *J Agric Food Chem*. 2015; 63(45): 9901-9.
- Galleano M, Bernatova I, Puzserova A, Balis P, Sestakova N, Pechanova O, Fraga CG. (-)-Epicatechin reduces blood pressure and improve vasorelaxation in spontaneously hypertensive rats by NO-mediated mechanism. *IUBMB Life*. 2013; 65(8): 710-715.
- Grassi D, Desideri G, Croce G, Tiberti S, Aggio A, Ferri C. Flavonoids, vascular function and cardiovascular protection. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(10): 1072-84.
- Cienfuegos-Jovellanos E, Quiñones Mdel M, Muguerza B, Moulay L, Miguel M, Aleixandre A. Antihypertensive effect of a polyphenol-rich cocoa powder industrially processed to preserve the original flavonoids of the cocoa beans. *J Agric Food Chem*. 2009; 57(14): 6156-62.
- Sánchez M, Quiñones M, Moulay L, Muguerza B, Miguel M, Aleixandre A. Changes in arterial blood pressure of a soluble cocoa fiber product in spontaneously hypertensive rats. *J Agric Food Chem*. 2010; 58(3): 1493-501.
- Schewe T, Steffen Y, Sies H. How do dietary flavanols improve vascular function? A position paper. *Arch Biochem Biophys*. 2008; 476(2): 102-6.
- Grassi D, Desideri G, Tiberti S, Ferri C. Oxidative stress, endothelial dysfunction and prevention of cardiovascular diseases. *Agro-FOOD industry hi-tech*. 2009; 20: 76-79.
- Desideri G, Grassi D, Croce G, Bocale R, Tiberti S, Evangelista S, Necozone S, Di Orio F, Ferri C. Different effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelin-1 and nitric

- oxide balance in human vascular endothelial cells: evidence of an oxidant-sensitive pathway. *Mediators Inflamm.* 2008; 2008: 305087.
36. Persson IA, Josefsson M, Persson K, Andersson RG. Tea flavanols inhibit angiotensin-converting enzyme activity and increase nitric oxide production in human endothelial cells. *J Pharm Pharmacol.* 2006; 58(8): 1139-44.
37. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(3): 611-4.
38. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G, Blumberg JB, Ferri C. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr.* 2008; 138(9): 1671-6.
39. Grassi D, Necozione S, Lippi C, Croce G, Valeri L, Pasqualetti P, Desideri G, Blumberg JB, Ferri C. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension.* 2005; 46(2): 398-405.
40. Taubert D, Roesen R, Lehmann C, Jung N, Schömig E. Effects of low habitual cocoa intake on blood pressure and bioactive nitric oxide: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298(1): 49-60.
41. Faridi Z, Njike VY, Dutta S, Ali A, Katz DL. Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(1): 58-63.
42. Davison K, Berry NM, Misan G, Coates AM, Buckley JD, Howe PR. Dose-related effects of flavanol-rich cocoa on blood pressure. *J Hum Hypertens.* 2010; 24(9): 568-76.
43. Berry NM, Davison K, Coates AM, Buckley JD, Howe PR. Impact of cocoa flavanol consumption on blood pressure responsiveness to exercise. *Br J Nutr.* 2010; 103(10): 1480-4.
44. Grassi D, Desideri G, Necozione S, di Giosia P, Barnabei R, Allegaert L, Bernaert H, Ferri C. Cocoa consumption dose-dependently improves flow-mediated dilation and arterial stiffness decreasing blood pressure in healthy individuals. *J Hypertens.* 2015; 33(2): 294-303.
45. Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, Kroon PA, Cohn JS, Rimm EB, Cassidy A. Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(3): 740-51.
46. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to cocoa flavanols and maintenance of normal endothelium-dependent vasodilation pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No. 1924/2006. *EFSA J.* 2012; 10: 2809.
47. Whelton PK1, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC, Karimbakas J; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002; 288(15): 1882-8.

Il ruolo dei nutraceutici nella gestione della sindrome metabolica

Arrigo F.G. Cicero, Alessandro Colletti

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Abstract

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) si è focalizzata negli ultimi anni sul crescente aumento dei casi di obesità associati a diabete, tanto da definire l'incremento di pazienti affetti da una nuova sindrome, il "diabesity": alla base della patogenesi sono stati individuati numerosi fattori di rischio, facenti parte della sindrome metabolica, strettamente collegati ad uno stile di vita sedentario e ad un'alimentazione caratterizzata da un consumo eccessivo di acidi grassi saturi, zuccheri semplici e sale.

Il trattamento della sindrome metabolica prevede la possibilità di utilizzare i farmaci tradizionali, in particolare nei pazienti con alto rischio cardiovascolare, o di sfruttare degli approcci non farmacologici, che si basano sul miglioramento dello stile di vita e sull'uso dei nutraceutici; questi ultimi hanno dimostrato di avere un miglior rapporto costo/efficacia in soggetti con parametri borderline o intolleranti ai farmaci.

L'obiettivo del presente studio è di riportare i risultati ottenuti nei trial clinici inerenti l'efficacia dei nutraceutici nella prevenzione o nel trattamento dei principali parametri della sindrome metabolica.

Keywords: *sindrome metabolica; ipertensione; dislipidemia; nutraceutici; insulino-resistenza; obesità.*

Introduzione

La sindrome metabolica (MetS) è un'entità clinica sostanzialmente eterogenea, caratterizzata dalla presenza di obesità addominale, insulino-resistenza, ipertensione e ipercolesterolemia, che causano un aumento del rischio di sviluppare patologie cardiovascolari e diabete mellito di tipo II [Wu et al. (2010)].

La base della prevenzione e del trattamento della MetS è caratterizzata dal miglioramento dello stile di vita, promuovendo una regolare attività motoria e una dieta bilanciata con basso apporto calorico. In associazione a questi aspetti, i nutraceutici, da soli e in combinazione, hanno mostrato un ruolo sinergico sia in pazienti in terapia farmacologica sia in soggetti con parametri borderline (Table 1) [Graf et al. (2010)].

Inoltre, l'utilizzo di nutraceutici e la correzione delle abitudini di vita scorrette possono evitare in alcuni soggetti con moderato rischio cardiovascolare l'utilizzo dei farmaci tradizionali e del relativo carico di effetti collaterali e di spese economiche [Grundy et al. (2005); NCEP expert panel (2001)].

Dato l'ampio numero di nutraceutici con presupposta efficacia sulla sindrome metabolica, l'obiettivo di questa analisi è di focalizzare l'attenzione sui risultati ottenuti nei trial clinici e di trarre le conclusioni per una migliore prevenzione e terapia di questa condizione.

Selezione dei dati

I dati sono stati selezionati attraverso una ricerca sistematica degli studi clinici pubblicati su "MEDLINE" (National Library of Medicine, Bethesda, MD; gennaio 1970 - maggio 2015) e sul "Cochrane Register of Controlled Trials" (The Cochrane Collaboration, Oxford, UK). La ricerca si è servita dei termini "nutraceutici", "integratori alimentari", "fitoterapici", "insulino-resistenza", "sindrome metabolica", "diabete", "ipercolesterolemia", "ipertensione", "obesità".

Inoltre, è stata presa in visione la bibliografia e le citazioni di tutti i trial clinici e le review per cercare ulteriori studi di interesse. Sono stati infine selezionati le review, le meta-analisi e i trial clinici sui nutraceutici con un'azione simultanea su due o più componenti della sindrome metabolica.

Fibre solubili derivanti dallo Psyllium e da altre risorser

Ad oggi è noto che le fibre introdotte con la dieta a maggior significato metabolico sono quelle solubili [NCEP expert panel (2001)]. Tra queste, le fibre dello Psyllium sono le più raccomandate come integratore alimentare, in quanto ragionevolmente economiche e ben tollerate [Pal S, Radavelli-Bagatini S (2012)]. Inoltre sono quelle supportate dalla maggiore evidenza scientifica di efficacia: è stato infatti dimostrato l'effetto ipocolesterolemizzante, antidiabetico, antipertensivo e dimagrante sull'uomo [Cicero, et al. (2010)], oltre alla riduzione del rischio cardiovascolare [Adam, et al. (2013)].

La riduzione dei livelli di colesterolo plasmatico è dovuta alla

diminuzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo e all'aumento del turn over dell'acido chenodeossicolico e colico [Everson, et al. (1992)]. Numerose meta-analisi sostengono che una supplementazione a base di Psyllium abbia un moderato effetto ipocolesterolemizzante dose e tempo dipendente in pazienti dislipidemic, con una riduzione del colesterolo LDL del 7% con 10 g/giorno di fibre [Wei ZH, et al. (2009)]. Inoltre, è stata dimostrata un'azione sinergica in associazione ai farmaci sequestranti gli acidi biliari, i fitosteroli [Cicero, et al. (2014)] e le statine [Agrawal, et al. (2007)].

Risultati positivi sono stati ottenuti anche riguardo alla diminuzione della glicemia post-prandiale e di altri parametri correlati all'insulino resistenza [Bajorek, Morello. (2010)].

Inoltre studi clinici randomizzati ne hanno mostrato gli effetti benefici sulla pressione arteriosa sistolica e diastolica con dosi di 3,5 g/due volte al giorno, assunte 20 minuti prima dei due pasti principali [Cicero, et al. (2007)]. È stato inoltre dimostrato un miglioramento della funzione vascolare misurata attraverso l'indice di dilatazione dei vasi [Pal, et al. (2012)].

I risultati inerenti la riduzione del peso corporeo sono incoraggianti, probabilmente grazie alla sua azione saziante e sulla diminuzione dell'assorbimento di grassi e zuccheri intestinale, ma sono necessari ulteriori dati clinici di conferma a lungo termine [Pittler, Ernst. (2004)].

I trial clinici e le meta-analisi disponibili sostengono la buona tollerabilità e sicurezza degli integratori a base di Psyllium. Tuttavia, sono possibili effetti collaterali transitori gastrointestinali, che usualmente non sono severi e che riducono solo moderatamente la compliance al trattamento [Cicero AF, et al. (2012)].

Il principale problema di sicurezza che riguarda le fibre come agenti ipocolesterolemizzanti è il rischio di interazione farmacologica con i farmaci antidiabetici orali, la digitale, il warfarin, il litio, il ferro, gli steroidi orali, gli antidepressivi triciclici, la carbamazepina e altre molecole [Mechanick, et al. (2003)]. Oltre allo Psyllium, altre fibre solubili hanno dimostrato di essere efficaci su più di una componente della sindrome metabolica, in particolare la gomma guar, il fieno greco, il chitosano e il glucomannano.

In particolare, la gomma guar ha mostrato effetti benefici sull'ipercolesterolemia, sull'insulino-resistenza e sull'obesità [Den Besten, et al. (2015)]. Sui ratti l'assunzione di gomma guar con la dieta ha diminuito i principali parametri della sindrome metabolica (peso corporeo, tessuto adiposo, trigliceridi, livelli di glucosio e insulina e HOMA-IR) in modo dose-dipendente. Un ruolo importante è dovuto agli acidi grassi a corta catena, che agiscono attraverso una cascata del segnale che inibisce il PPAR- γ e che attiva la AMP-activated protein

chinasi [Den Besten, et al. (2014)]. Nell'uomo, diete arricchite con la gomma guar possono migliorare il controllo glicemico nel diabete mellito di tipo II e aumentare la sazietà [Mello, et al. (2009)]. Inoltre, è stato rilevato anche un effetto anti-ipertensivo, ipocolesterolemizzante e ipoglicemizzante, tutte caratteristiche che ne confermano il ruolo potenziale nel trattamento della sindrome metabolica [Landin, et al. (1992)].

Per quanto riguarda le fibre alimentari derivate dal fieno greco (*Trigonella foenum-graecum*), si sostiene che possiedano anch'esse un effetto ipocolesterolemizzante, attraverso la regolazione della produzione del colesterolo da parte del fegato, ma altri interessanti effetti metabolici centrali sono tuttora in fase di studio [Roberts. (2011)].

Il chitosano, una chitina deacetilata, è associata a un miglioramento nel breve termine del peso corporeo e della pressione arteriosa [Jull, et al. (2008)], dei lipidi plasmatici [Choi, et al. (2012)] e dell'insulino-resistenza [Hernández-González, et al. (2010)].

Infine, l'assunzione di glucomannano, ha dimostrato di ridurre in modo significativo i trigliceridi, il peso corporeo e la glicemia a digiuno, ma non la pressione arteriosa [Sood, et al. 2008].

Cinnamaldeide, acido cinnamico e altri nutraceutici derivati dalla cannella

La cannella (*Cinnamon zeylanicum*) è una spezia molto antica, usata da centinaia di anni nell'alimentazione per le sue note proprietà benefiche sulla salute [Varker, et al. (2012)]. Contiene principalmente oli essenziali e altri derivati, in particolare la cinnamaldeide, l'acido cinnamico e il cinnamato [Rao, et al. (2014)].

Sono disponibili un gran numero di specie, tra queste il *Cinnamomum aromaticum* (Cassia) e il *Cinnamomum zeylanicum* sono state oggetto di ricerca.

Gli studi clinici ne hanno dimostrato l'attività ipoglicemizzante e ipocolesterolemizzante, oltre che anti-ipertensiva [Bandara, et al. (2012)]. L'acido cinnamico in vitro aumenta significativamente la secrezione di insulina stimolata dal glucosio nelle isole del pancreas [Hafizur, et al. (2015)]; in vivo agisce contro l'insulino-resistenza [Kim, Choung. (2010); Cao, et al. (2010)], il diabete e l'ipercolesterolemia correlate all'obesità [Sheng, et al. (2008); Huang, et al. (2011)].

Il meccanismo d'azione è stato valutato in primis su ratti con diabete indotto dalla streptozocina, dove è stato rilevato che l'assunzione orale di cannella inibisce in modo reversibile e competitivo l'alfa-glucosidasi e migliora l'iperglicemia post-prandiale [Mohamed Sham Shihabudeen, et al. (2011)]. Inoltre, la somministrazione di cinnamaldeide a ratti diabetici

per circa 2 mesi ha migliorato il contenuto epatico e muscolare di glicogeno, aumentando l'uptake di glucosio attraverso la traslocazione di GLUT-4 nei tessuti periferici [Anand, et al. (2010)].

Riduce i livelli di glicemia in modo dose-dipendente, come è stato dimostrato in ratti non obesi con diabete di tipo II: il miglioramento ottenuto con 10 mg/kg di acido cinnamico è stato paragonabile a quello della sulfonilurea glibenclamide (5 mg/kg).

I polifenoli presenti nella cannella agiscono sinergicamente con la cinnamaldeide, aumentando i livelli di GLUT-4 e del recettore beta per l'insulina [Cao, et al. (2007)] e inibendo la formazione di prodotti finali della glicazione, permettendo di prevenire le complicanze del diabete [Peng, et al. (2008)]. Tuttavia non è chiaro quali componenti della cannella abbiano la maggiore biodisponibilità nell'uomo. In una recente meta-analisi di trial clinici randomizzati, 435 pazienti arruolati in studi di durata tra i 40 giorni e i 4 mesi, che hanno assunto dosi di cannella tra 1 e 6 grammi al giorno, si è riscontrata una riduzione significativa dell'HbA1c [0.09%; 95% CI: 0.04-0.14] e della glicemia a digiuno [0.84 mmol/l; 95% CI 0.66-1.02] [Akilen, et al. (2012)]; dati simili sono stati osservati anche in soggetti prediabetici [Davis, Yokoyama. (2011)]. Inoltre sono stati rilevati degli effetti ipotrigliceridemizzanti sia sugli animali [Qin, et al. (2009)] che sull'uomo [Khan, et al. 2003] ed antipertensivi in soggetti diabetici [Akilen, et al. (2010); Wainstein, et al. (2011); El-Basossy, et al. (2011)].

Infine, per quanto riguarda la sicurezza della somministrazione di cinnamaldeide, non si è riusciti a raggiungere la dose media letale (LD50) neanche con dosi 20 volte superiori (0.4 g/kg bw) alla sua dose efficace [Ranasinghe, et al. (2012)], risultato confermato dalla buona tollerabilità mostrata negli studi clinici [Akilen, et al. (2012); Davis, Yokoyama. (2011)].

Berberina

La berberina è un estratto vegetale di sale di ammonio quaternario, che presenta un'attività ipocolesterolemizzante, ipoglicemizzante, antinfiammatoria e antipertensiva, ma una bassa biodisponibilità sistemica [Cicero, Ertek. (2009)].

Il suo meccanismo di azione si basa sulla stabilizzazione dell'mRNA del recettore epatico delle LDL e effetti modulatori su PPAR-gamma e alfa [Brusq, et al. (2006)], ma soprattutto sull'inibizione della trascrizione dell'mRNA codificante per la PCSK9, un enzima che facilita il distacco del recettore epatico delle LDL dalla superficie cellulare ai lisosomi dove viene degradato [Cameron, et al. (2008)].

I pazienti con dislipidemia mista, trattati con berberina, hanno sperimentato una riduzione media del 25% dei livelli di

LDL e di trigliceridi, con dosi di 500-1500 mg/giorno [Zhang Y, et al. (2008); Yin, et al. (2008) 'a'; Dong, et al. (2013)].

La berberina presenta inoltre un effetto insulino-sensibilizzante paragonabile a quello della metformina, attraverso un meccanismo che coinvolge la proteina RPB-4 [Zhang W, et al. (2008)] e GLUT-1 [Kim, et al. (2007)], e un effetto insulintropico differente dalle sulfoniluree, attraverso l'aumento dell'espressione dell'mRNA del fattore HNF-4-alfa e dell'attività della glucochinasi [Wang, et al. (2008)]. Inoltre aumenta i livelli del peptide GLP-1, agendo direttamente sul pancreas [Yin, et al. (2008) 'b'].

Le dosi standard di berberina (500-1000 mg/day) sono usualmente ben tollerate e sono rari gli effetti collaterali (soprattutto disturbi a livello gastrointestinale). Al contrario, dosi elevate (maggiori di 1000 mg/giorno) sono state associate a ipotensione arteriosa, dispnea, sintomi simil-influenzali, disturbi gastrointestinali, costipazione e danni cardiaci [Derosa, et al. (2012); Vuddanda, et al. (2010)].

I problemi principali riguardano le interazioni della berberina. Infatti spiazza la bilirubina dall'albumina in modo dieci volte maggiore rispetto al fenilbutazone, motivo per cui deve essere evitata in bambini con l'ittero e in donne in gravidanza [Chan E. (1993)].

La berberina spiazza anche il warfarin, il tiopentale e la tolbutamide dai loro siti di legame, aumentando i loro livelli plasmatici [Tan, et al. (2002)]. Allo stesso tempo, può aumentare marcatamente i livelli di ciclosporina A a causa dell'inibizione del citocromo P450 3A4 nel fegato, dell'inibizione della glicoproteina P nella parete intestinale e dell'aumento del tempo di svuotamento gastrico, che ne aumenta la biodisponibilità e ne diminuisce il metabolismo [Xin, et al. (2006)]. Di conseguenza la berberina non deve essere utilizzata in pazienti che assumono farmaci con uno stretto range terapeutico.

Acido corosolico della banaba

La *Lagerstroemia speciosa*, chiamata dalla medicina tradizionale asiatica "banaba", è una pianta a cui sono state attribuite proprietà anti-diabetiche e anti-obesità [Klein, et al. (2007)].

Nonostante il meccanismo d'azione non sia ancora chiaro, questi effetti sono dati verosimilmente dall'aumento dell'uptake cellulare di glucosio, dall'inibizione dell'idrolisi del saccarosio e degli amidi, dall'inibizione della gluconeogenesi e dalla regolazione del metabolismo lipidico, mediato da PPAR, MAPK, NF-kB e altri fattori di trasduzione del segnale [Stohs, et al. (2012)].

I principali componenti attivi dell'estratto di banaba sono l'acido corosolico, gli ellagitannini, l'acido tannico e il pen-

ta-O-galloil-glucopirannosio [Liu, et al. (2005); Saumya, Basha. (2011)].

Nei ratti, la banaba impedisce l'aumento della glicemia e del colesterolo plasmatico totale [Kakuda, et al. (1996)], diminuisce il contenuto lipidico epatico e il peso corporeo [Suzuki, et al. (1999)]. Inibisce, inoltre, la differenziazione degli adipociti in preadipociti in modo dose-dipendente [Liu, et al. (2001)]. Nell'uomo, l'estratto di banaba, standardizzato all'1% di acido corosolico somministrato per due settimane, ha portato alla riduzione della glicemia del 30% [Judy, et al. (2003); Kouzi, et al. (2015)].

In un altro studio, l'assunzione di 10 mg di acido corosolico o placebo 5 minuti prima di un carico orale da 75 g di glucosio (OGTT) ha ridotto in modo significativo la glicemia [Fukushima, et al. (2006)].

Inoltre, gli studi controllati sull'uomo e i dati provenienti da trials sugli animali non hanno evidenziato effetti collaterali inerenti l'uso di questi principi attivi [Miura, et al. (2012)].

Tuttavia, ulteriori studi clinici sono necessari per valutarne l'efficacia e la tollerabilità nell'uomo, in particolare focalizzandosi sugli effetti dose-dipendenti.

Carantina del melone amaro

Il melone amaro (*Momordica charantia L.*) è un tipico vegetale tropicale, usato nella medicina tradizionale per il trattamento del diabete [Chaturvedi. (2012)].

È stato dimostrato, nei ratti con diabete mellito di tipo II, che l'assunzione di 200 mg/kg/die per 8 settimane aumenta la sensibilità all'insulina [Wang, et al. (2012)].

Inoltre, il melone amaro liofilizzato è stato testato anche sull'uomo, in soggetti con sindrome metabolica: i risultati hanno mostrato che l'assunzione di 4,8 g/giorno per 7 settimane riduce in modo significativo la glicemia a digiuno e la circonferenza vita; alla fine del trattamento i pazienti non rientravano più nei criteri per definire la sindrome metabolica [Tsai, et al. (2012)].

Nei pazienti con nuova diagnosi di diabete mellito di tipo II l'assunzione di 2 g/giorno di melone amaro ha dimostrato un modesto effetto ipoglicemizzante paragonato alla somministrazione di 1 g/giorno di metformina [Fuangchan, et al. (2011)], ma è risultato più efficace del rosiglitazone nella gestione complessiva del diabete mellito di tipo II [Huang, et al. (2011)].

L'associazione del melone amaro con altri nutraceutici, in particolare riso rosso fermentato, chlorella, proteine della soia e liquirizia, è stata valutata da un trial clinico in soggetti affetti da sindrome metabolica, che hanno ricevuto il trattamento attivo o il placebo per 12 settimane: gli estratti della

pianta hanno mostrato di essere efficaci nel ridurre il colesterolo LDL (3.4 ± 0.7 to 2.7 ± 0.5 mmol/L, $P < 0.001$) e i trigliceridi (-0.5 ± 0.8 vs -0.2 ± 1.0 mmol/L, $P = 0.039$) e di migliorare i valori di pressione arteriosa [Lee, et al. (2012)].

La supplementazione con melone amaro sembra essere sicura, dal momento che non induce ipoglicemia acuta o altri effetti metabolici negativi in soggetti non diabetici [Kasbia, et al. (2009)].

Catechine e flavonoli del tè verde e del cacao

Il consumo di tè verde e del cacao può essere di beneficio in pazienti con sindrome metabolica. Infatti questi nutraceutici sono ricchi di agenti fitochimici, incluse le catechine e i fenoli, che hanno significative proprietà antiossidanti con evidenti benefici a livello cardiovascolare [USDA database for the flavonoid content of selected foods.; Grassi, et al. (2012)].

Gli studi su animali hanno mostrato che il tè verde riduce la pressione arteriosa inibendo l'attività della NADPH ossidasi e riducendo le specie reattive dell'ossigeno [Ihm, et al. (2012)]. Inoltre possiede un'attività ipocolesterolemizzante in ratti dislipidemicici, con una riduzione del 21% del colesterolo LDL e una riduzione del 13% dei trigliceridi. In ratti con ridotta tolleranza al glucosio si è osservata una riduzione della glicemia del 13%: se questi risultati fossero confermati nell'uomo, questa sarebbe un'ulteriore conferma dell'efficacia del tè verde in soggetti con sindrome metabolica [Yousaf, et al. (2014)].

Una meta analisi di 20 trial clinici randomizzati, con un totale di 1536 partecipanti, che hanno assunto regolarmente tè verde, ha mostrato una lieve riduzione della pressione arteriosa sistolica (MD: -1.94 mmHg; 95% CI: -2.95 to -0.93 ; I² = 8%; $p = 0.0002$), così come una riduzione moderata del colesterolo LDL (MD: -0.19 mmol/L; 95% CI: -0.3 to -0.09 ; I² = 70%; $p = 0.0004$) [Onakpoya, et al. (2014)]. Inoltre, l'estratto di tè verde ha mostrato un'azione nella riduzione dell'adipogenesi in pazienti con sindrome metabolica diminuendo l'espressione dei fattori di trascrizione C/EBP α e PPAR-gamma [Yang, et al. (2014)].

I flavonoidi del cacao sono i più studiati in campo clinico: in particolare è stato dimostrato che il contenuto in flavonoli in alcune specie di cacao migliora la funzione endoteliale in soggetti sani e in pazienti ipertesi o con alterata tolleranza al glucosio, attraverso l'aumento della vasodilatazione flusso-mediata [Grassi, et al. (2008)].

Per quanto riguarda la pressione arteriosa, una recente meta-analisi di 20 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, che ha coinvolto un totale di 856 partecipanti per la maggior parte sani, ha rivelato un signifi-

cativo effetto antipertensivo nei soggetti che hanno ricevuto 545 mg/die di flavonoli per un periodo compreso tra le 2 e le 8 settimane: la riduzione media della pressione arteriosa sistolica è stata di -2.77 mmHg (IC 95%: -4.72, -0.82; $p = 0.005$), mentre la riduzione media della pressione diastolica è stata di -2.20 mmHg (IC 95%: -3.46, -0.93; $p = 0.006$) [Ried, et al. (2012)].

Oltre agli effetti anti-ipertensivi, i flavonoli derivati dal cacao stimolano la termogenesi, la lipolisi e conseguentemente riducono il tessuto adiposo, con una diminuzione del peso corporeo, soprattutto in risposta a diete ad alto contenuto di grassi [Osakabe, et al. (2014)].

Acidi grassi polinsaturi vegetali omega-3

L'azione ipocolesterolemizzante degli acidi grassi polinsaturi omega-3 è stata chiaramente dimostrata in numerosi trial clinici e meta-analisi, soprattutto per quanto riguarda l'acido alfa-linoleico e docosaesanoico [Wei, Jacobson. (2011)].

La frutta secca, le noci, i vegetali a foglia verde, i semi di lino e gli olii vegetali sono ricchi di acido alfa-linoleico, mentre alcune alghe sono costituite da acido docosaesanoico, in particolare la diatomea *Odontella aurita* [Mimouni, et al. (2012)]. Gli acidi grassi omega-3 stimolano la formazione di prostaglandine, inibiscono l'attività dell'enzima di conversione dell'angiotensina, riducono la formazione di angiotensina II e aumentano quella di ossido nitrico, infine inibiscono l'espressione del TGF-beta [Mohan, Das. (2001)].

L'acido alfa-linoleico sembra avere effetti benefici sulla sindrome metabolica e sul diabete di tipo II, grazie alla sua azione sulla colesterolemia, sull'infiammazione, sull'ipertensione e sull'aggregazione piastrinica [Douglas. (2007)], tutte peculiarità che permettono un abbassamento del rischio di patologie cardiovascolari [Poudyal, et al. (2011)]. Gli effetti cardioprotettivi dell'acido alfa lipoico sono stati attribuiti al suo ruolo di precursore nella conversione in acido eicosapentanoico nel corpo [Salonen, et al. (1988); Djoussé, et al. (2005); Rajaram. (2014)]. In studi comparativi è stato confermato che gli acidi grassi monoinsaturi riducono la pressione arteriosa sistolica, i livelli di insulina, il colesterolo totale e LDL e il peso corporeo allo stesso modo, mentre l'acido alfa lipoico sembra avere un ruolo predominante nella riduzione dei trigliceridi plasmatici e della pressione arteriosa diastolica [Baxheinrich, et al. (2012)]; inoltre, l'acido docosaesanoico presenta una maggiore azione nella riduzione dei trigliceridi plasmatici, nell'aumento del colesterolo HDL e riduzione del LDL rispetto all'acido eicosapentanoico [Wei, Jacobson. (2011)]. Anche l'acido alfa lipoico presenta un moderato effetto ipocolesterolemizzante, ma di breve durata, e migliora la sensibilità in-

sulinica in adulti dislipidemic [Bloedon, et al. (2008)].

Le dosi efficaci di omega-3 per ridurre la colesterolemia sono tra i 2 e i 4 g/giorno, che possono essere ottenuti solo attraverso una consistente supplementazione.

L'assunzione di 4 g/giorno di acido alfa lipoico sembra avere effetti biologici paragonabili a quelli di 0.3 g/giorno di acidi grassi omega-3 a lunga catena: confrontando i risultati ottenuti si nota che l'acido eicosapentanoico e l'acido docosaesanoico producano effetti più rapidamente dell'acido alfa lipoico, ma allo stesso tempo quest'ultimo sembra essere più efficace nel lungo termine [Simopoulos. (2000)].

L'effetto ipotensivo risulta essere dose-dipendente, differente a seconda del grado di ipertensione [Cicero, et al. (2009) 'a].

I risultati suggeriscono quindi che una dieta ad alto contenuto di acido alfa lipoico possa essere una strategia efficace nella terapia di soggetti con la sindrome metabolica, ma i dati inerenti il dosaggio appropriato sono tuttora insufficienti per proporli come trattamento antipertensivo e ulteriori trial clinici sono necessari per confermare questi risultati [Sanders, et al. (2006)].

Alliina dell'aglio

L'alliina è una componente dell'aglio (*Allium sativum*), nota per le sue proprietà antidiabetiche, ipotensive, antinfiammatorie e ipocolesterolemizzanti, che suggeriscono il suo ruolo potenziale nella gestione della sindrome metabolica [Hosseini, Hosseinzadeh. (2015)].

L'effetto principale dell'estratto d'aglio si esplica nella riduzione della pressione arteriosa (ACE) [Ried, Fakler. (2014)], grazie alla sua azione inibitoria sia sull'enzima di conversione dell'angiotensina sia sui canali al calcio; inoltre causa un aumento dei livelli della bradichinina e dell'ossido nitrico, migliorando la compliance arteriosa [Butt, et al. (2009)].

In una meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati con placebo, la riduzione media della pressione arteriosa sistolica è risultata essere di 4.6 ± 2.8 mmHg; inoltre, nel sottogruppo di pazienti ipertesi è stata rilevata una riduzione media della pressione arteriosa sistolica di 8.4 ± 2.8 mmHg e diastolica di 7.3 ± 1.5 mmHg statisticamente significativi. Questi effetti sono risultati addittivi alla terapia farmacologica [Reid, et al. (2010)].

Per quanto riguarda il metabolismo lipidico, i dati ottenuti da differenti studi clinici mostrano che l'estratto d'aglio può agire in diversi modi, riducendo i livelli sierici di apolipoproteina B e aumentando il colesterolo HDL [Jung, et al. (2014)].

Per il controllo del peso corporeo, è stato dimostrato che l'assunzione di estratto di aglio invecchiato per 12 settimane è

efficace nell'aumentare i livelli di adiponectina, una adipokina secreta dal tessuto adiposo il cui livello sierico è inversamente associato al peso corporeo e al rischio di patologie cardiovascolari [Gómez-Arbeláez, et al. (2013); Kumada, et al. (2003)].

Questo effetto è probabilmente legato a un effetto insulino-sensibilizzante, che nei pazienti diabetici riduce la glicemia a digiuno, la fruttosamina e i trigliceridi plasmatici [Sobenin, et al. (2008)].

I peptidi della soia

La soia ha ricevuto un riconoscimento internazionale nel 2006 per la sua attività preventiva nei confronti del rischio cardiovascolare da parte dell'American Heart Association Nutrition Committee [Sacks, et al. (2006)].

In particolare, è stata esaltata la sua efficacia nella prevenzione del diabete e nel controllo del metabolismo lipidico, con una riduzione della sintesi delle LDL anche in soggetti con sindrome metabolica [Villegas, et al. (2008)].

Le proteine della soia riducono il rapporto insulina/glucagone, diminuendo la sintesi di LDL da parte del fegato [Davidson. (2008)] e aumentando l'espressione dei recettori per l'apolipoproteina B100 [Jones, et al. (2009)]. La riduzione delle LDL in risposta all'assunzione di soia è risultata tra il 7.9 % e il 10.3 % [Jenkins, et al. (2010)].

Inoltre la soia presenta un'azione antipertensiva e porta a una perdita di peso, dovuta al basso apporto calorico e alla capacità di indurre sazietà [Singh, et al. (2014)].

Grazie al contenuto di isoflavoni, presenta un'azione regolatoria sul metabolismo glucidico [Nanri, et al. (2010)].

Questi molteplici effetti rendono le proteine della soia un potenziale strumento nella prevenzione della sindrome metabolica, per il trattamento dei pazienti con valori borderline e per aumentare l'efficacia delle terapie mediche.

La curcumina della *Curcuma longa*

La curcumina è ottenuta dalla pianta di *C. longa*: il suo principale costituente, la curcumina, è un polifenolo che deve la sua azione alla capacità di modulare numerosi pathways di trasmissione del segnale.

La curcumina può agire favorevolmente su tutte le componenti della sindrome metabolica, inclusa l'insulinoresistenza, l'obesità, l'ipertrigliceridemia, la riduzione del colesterolo HDL e l'ipertensione arteriosa, prevenendone le complicanze, in particolare il diabete e i maggiori eventi cardiovascolari.

Grazie alla sua azione antiossidante e antinfiammatoria, la curcumina può anche migliorare la disfunzione endoteliale, gli squilibri delle adipochine e l'iperuricemia, che spesso

accompagnano la sindrome metabolica [Sahebkar. (2013)]. Inoltre, presenta un effetto ipoglicemizzante e insulino-sensibilizzante: infatti è in grado di ridurre la glicemia plasmatica, riducendo la produzione di glucosio epatico e l'iperglicemia indotta dall'infiammazione, stimolando l'uptake di glucosio con la sovra-espressione di GLUT4, GLUT2 e GLUT3 e l'attivazione dell'AMP-chinasi, promuovendo l'attività del ligando di PPAR, stimolando la secrezione di insulina da parte del tessuto pancreatico, migliorando la funzionalità delle cellule pancreatiche e riducendo l'insulino-resistenza [Panahi, et al. (2014); Yao, et al. (2014)].

Discussione

Anche se le patologie cardiovascolari sono ad oggi la causa principale di mortalità e una delle prime cause di disabilità nei paesi sviluppati, siamo ancora lontani da raggiungere gli obiettivi di trattamento e di prevenzione primaria [Baneegas, et al. (2011)].

È ormai noto che il passo fondamentale in termini di prevenzione e di rapporto costo/efficacia è un cambiamento dello stile di vita, che comporti un aumento dell'attività fisica e un miglioramento delle abitudini dietetiche [Saha, et al. (2010); King, et al. (2011)].

La perdita di peso, considerata come riduzione del 7-10% del peso corporeo e un'attività fisica di moderata intensità (come camminare a passo veloce un'ora per 5-7 giorni/settimana), possono essere utili strumenti per ridurre la pressione arteriosa, il colesterolo LDL e la glicemia. È inoltre raccomandato di smettere di fumare. Tuttavia, i cambiamenti dello stile di vita sono spesso difficoltosi da seguire per lunghi periodi e alcuni fattori di rischio, in particolare la colesterolemia, sono relativamente resistenti ai cambiamenti delle abitudini dietetiche e dell'attività fisica [Cicero, et al. (2009) 'b'].

Proprio per questo, un gran numero di nutraceutici è stato studiato per la loro supposta o dimostrata capacità di migliorare in sicurezza le componenti della sindrome metabolica nell'uomo (Tabella 1) [Davi, et al. (2010)].

Alcuni di essi possono agire simultaneamente su più componenti della sindrome metabolica, come gli acidi grassi omega-3, la berberina, lo psyllium e altre fibre solubili, la cannella, la banaba, il tè verde e il cacao, l'aglio e il melone amaro [Figura 1].

Altri composti naturali, tra cui *Gymnema Silvestre*, *Crataegus Monogyna*, *Panax quinquefolium* e *Eugenia jambolana* hanno dimostrato di avere effetti positivi sul metabolismo del glucosio in piccoli studi clinici [Vasim, et al. (2012); Jie, et al. (2013)], ma l'efficacia sulle componenti della sindrome

STUDI CLINICI SUI NUTRACEUTICI NEI CONFRONTI DEL DIABETE MELLITO E DELLA SINDROME METABOLICA

Referenza	Intervento	Partecipanti (n°)	Durata intervento	Parametri rilevati	Risultati
Vitamina C (acido ascorbico)					
Dakhale et al. (2011)	Vitamina C (1 g/die) + metformina o placebo + metformina	Soggetti con diabete mellito tipo 2 (70)	12 settimane	HbA1c, glicemia a digiuno e post-prandiale,	Riduzione significativa di tutti i parametri.
Vitamina E (α-tocoferolo)					
The Heart Outcomes Prev. Evaluat. Study Invest. (2000)	Vitamina E (400 IU/die) o placebo confrontati con uno studio con ACE-inibitore (ramipril) o placebo	Soggetti ad alto rischio per patologie cardiovascolari, in particolare con patologie cardiovascolari o diabete in aggiunta ad un altro fattore di rischio. (9541)	4,5 anni	Eventi cardiovascolari maggiori	Apparentemente non efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare.
Vitamina D					
Pilz et al. (2015)	Vitamina D3 (2800 IU/die in gocce) o placebo	Soggetti ipertesi e con 25-OH vitamina D < 30 ng/mL (200)	8 settimane	Pressione arteriosa, trigliceridi, fattori di rischio cardiovascolare	Non ci sono stati effetti significativi sulla pressione arteriosa e sui fattori di rischio cardiovascolare. I trigliceridi sono aumentati in modo significativo.
Zhou et al. (2014)	Vitamina D3 (0.50 µg/die)	Soggetti con diabete mellito tipo 2 (164)	12 settimane	Circonferenza vita, BMI, glicemia e insulinemia a digiuno, HbA1C, HOMA-IR, insulino-resistenza	Miglioramento significativo in tutti i parametri.
Flavonoidi					
Dower et al. (2015)	Epicatechine (100 mg/die), quercetina-3-glucoside (160 mg/die) o placebo	Soggetti con pressione arteriosa tra 125-160 mm Hg (37)	4 settimane	Funzione vascolare e parametri cardiometabolici.	Le epicatechine hanno migliorato l'insulinemia a digiuno e l'insulino-resistenza. Non ci sono stati altri risultati significativi né con la supplementazione con epicatechine né con la quercetina-3-glucoside.
West et al. (2014)	Gruppo attivo: 37 g/d di cioccolato amaro + 22 g/d di cacao (bevanda); Controllo: barretta di cioccolato a basso contenuto di flavonoli	Soggetti sovrappeso (30)	4 settimane	Rischio cardiovascolare e funzione endoteliale	Miglioramento della vasodilatazione e una riduzione significativa della rigidità arteriosa nelle donne.
Mink et al. (2007)	Assunzione di flavonoidi: 0.6 – 133.1 mg/die 133.2 – 201.8 mg/die 201.9 – 281.9 mg/die 282.0 – 425.2 mg/die 425.3 – 3524.4 mg/die	Donne in post-menopausa (34,489)	16 anni	Mortalità generale e per cause cardiovascolari	Ridotta mortalità generale e per cause cardiovascolari.
Acidi grassi omega-3					
Oh et al. (2014)	Omega-3 (1, 2 o 4 g/die) o placebo.	Soggetti sani e pazienti con sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2 (44)	2 mesi	Trigliceridi Insulino-sensibilità	Riduzione dei trigliceridi, miglioramento della vasodilatazione flusso-mediata. Non ci sono stati miglioramenti delle proteine di fase acuta e dell'insulino-sensibilità.
Farsi et al. (2014)	Omega-3 (4 g/die) o placebo	Pazienti con diabete mellito di tipo 2 (44)	10 settimane	Concentrazione degli acidi grassi non esterificati, insulino-sensibilità e insulino-resistenza, metabolismo glucidico e lipidico.	Miglioramento dell'insulino-sensibilità, diminuzione della concentrazione degli acidi grassi non esterificati.

Tab. 1

Segue ➔

STUDI CLINICI SUI NUTRACEUTICI NEI CONFRONTI DEL DIABETE MELLITO E DELLA SINDROME METABOLICA

Referenza	Intervento	Partecipanti (n°)	Durata intervento	Parametri rilevati	Risultati
Magnesio					
Rodríguez-Moran (2014)	MgCl2 in soluzione al 5% (equivalente a 382 mg di magnesio) o placebo	Soggetti normopeso, metabolicamente obesi (47)	4 mesi	Pressione arteriosa, HOMA-IR, glicemia a digiuno, trigliceridi	Miglioramento del profilo metabolico e della pressione arteriosa.
Acido α-lipoico					
Huerta et al. (2015)	EPA (1.3 g/die), acido α -lipoico (0.3 g/die), EPA + acido α -lipoico (1.3 g/die + 0.3 g/die)	Donne sovrappeso/obese (174)	10 settimane	Peso corporeo, misure antropometriche	Perdita di peso.
Fitoestrogeni					
Acharjee (2015)	Gruppo attivo: dieta supplementata con 25 g di proteine della soia e 101 mg di isoflavoni. Controllo: dieta.	Donne post-menopausa (60)	8 settimane	Pressione arteriosa, livelli lipidici, molecole di adesione e markers infiammatori.	Nelle donne con sindrome metabolica significativa riduzione della pressione arteriosa diastolica, dei trigliceridi e della proteina C reattiva.
Fibre dietetiche					
Dall'Alba (2013)	Gomma guar parzialmente idrolizzata (10 g al giorno)	Pazienti con diabete mellito tipo 2 (44)	6 settimane	Fattori di rischio cardiovascolare	Riduzione della circonferenza vita, dell'HbA1c e dei trigliceridi plasmatici

Tab. 1

me metabolica non sono ancora state investigate definitivamente.

Oltre a questi, il consumo di succo di barbabietola è risultato efficace in pazienti ipertesi affetti da sindrome metabolica: infatti la barbabietola è nota per le sue proprietà antipertensive [Cicero, Colletti. (2015); William, et al. (2014)], dovute soprattutto alla presenza di nitrati inorganici, che sono responsabili della vasodilatazione delle arterie e dei vasi di resistenza [Coles, Clifton. (2012)]. È tuttavia importante valutare l'efficacia della barbabietola su tutte le componenti della sindrome metabolica e nuovi trial clinici stanno testando la sua azione sull'insulino-sensibilità.

Tuttavia, nonostante l'importante ruolo che alcuni nutraceutici possano avere nella prevenzione e nel trattamento della sindrome metabolica, la maggior parte dei prodotti presenti in commercio non ha chiaramente dimostrato la sua efficacia a livello cardiometabolico. Le ragioni possono essere differenti, prime fra tutte la scarsa biodisponibilità (spesso neanche testata), la scarsa tollerabilità delle dosi efficaci, la breve durata degli studi, la bassa qualità della metodologia dei trial clinici disponibili. Inoltre, un'altra importante ragione può essere costituita dal basso interesse da parte delle industrie di investire ingenti quantità

di denaro per prodotti che non possono essere esclusivi. Nel futuro, la maggiore disponibilità e i minori costi dei markers di rischio cardiovascolare potranno migliorare la possibilità di scoprire nuovi effetti dei nutraceutici ipocolesterolemizzanti. Inoltre questi composti, usualmente facilmente reperibili, necessitano di essere testati nel lungo termine e valutati su un ampio ed eterogeneo gruppo di pazienti nella pratica clinica.

I medici devono essere informati dell'efficacia e della sicurezza di alcuni nutraceutici, nell'ordine di usarli come strumento preventivo in pazienti con MetS non complicata e come adiuvanti nel trattamento di soggetti ad alto rischio; devono inoltre essere in grado di fornire al consumatore tutte le informazioni necessarie sul prodotto che sta assumendo.

Il futuro della prevenzione/trattamento della sindrome metabolica potrà basarsi sull'uso di nutraceutici, sotto forma di soluzioni e/o poli-pillole per garantire le dosi efficaci spesso non salvaguardate a causa di problematiche di costi o di spazio formulativo in fase di formulazione; inoltre, il prossimo passo consisterà nel valutarne il rapporto costo/efficacia, i dosaggi appropriati e gli effetti collaterali nel lungo termine.

Target dell'azione dei nutraceutici che possono potenzialmente migliorare più componenti della sindrome metabolica

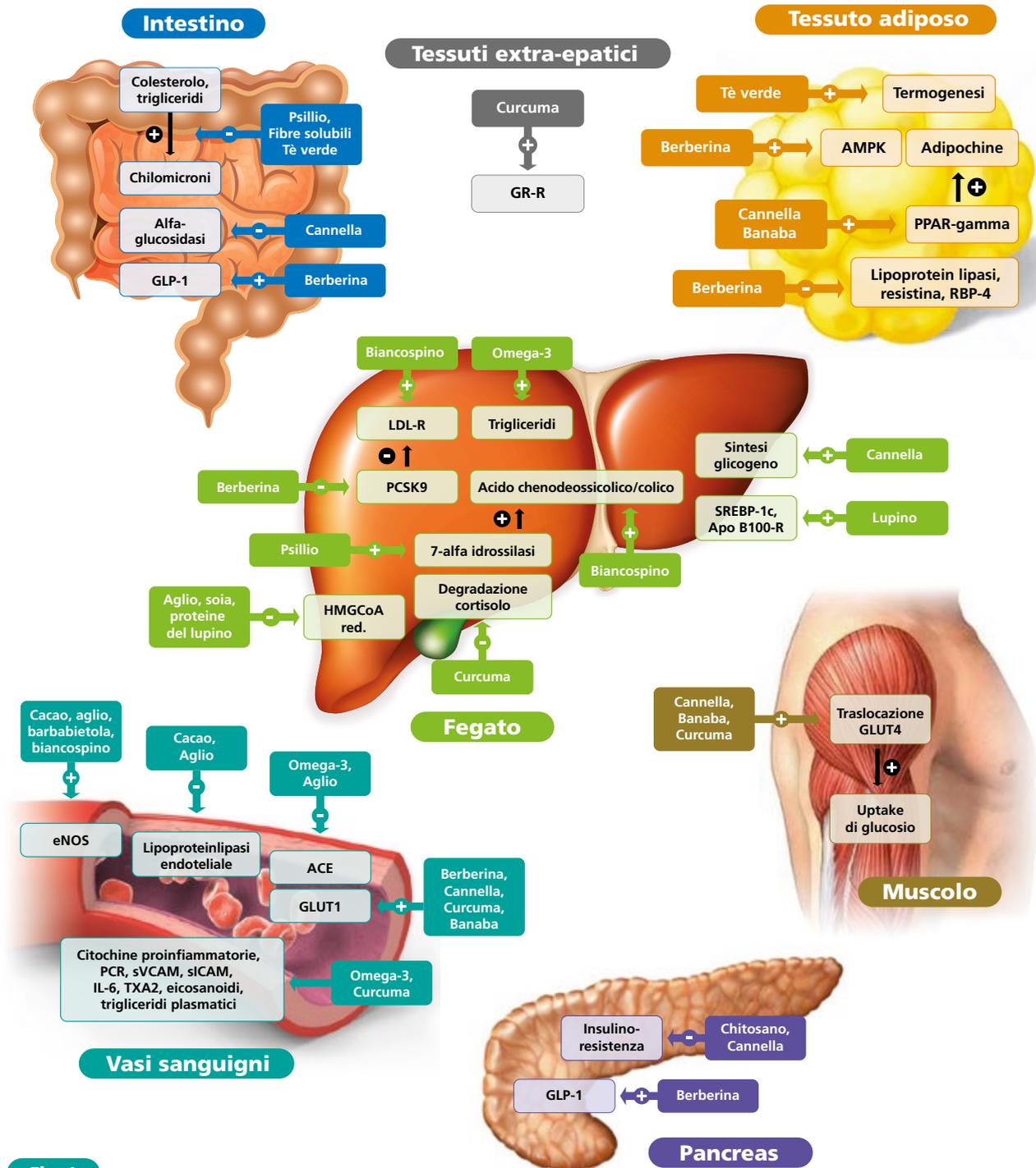


Fig. 1

NUTRACEUTICI E LA LORO AZIONE SULLA SINDROME METABOLICA

Nutraceutici	Effetti sulla sindrome metabolica	Livello di evidenza
Fibre Psyllium	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, anti-diabetico, anti-ipertensivo	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Gomma Guar	Ipocolesterolemizzante, insulin-sensibilizzante, anti-diabetico, anti-ipertensivo	TCR nell'uomo
Fibre del Fieno greco	Ipocolesterolemizzante, ipoglicemizzante	TCR nell'uomo
Chitosano	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, anti-diabetico, anti-ipertensivo	TCR nell'uomo
Glucomannano	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, anti-diabetico	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Cannella	Ipocolesterolemizzante, anti-diabetico, anti-ipertensivo	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Berberina	Ipocolesterolemizzante, insulino-sensibilizzante, anti-ipertensivo	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Acido corosolico	Ipocolesterolemizzante, anti-diabetico, anti-obesità	TCR nell'uomo
Carantina	Insulino-sensibilizzante, ipoglicemizzante, anti-obesità	TCR nell'uomo
Catechine e flavonoli	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, anti-ipertensivo	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Acidi grassi polinsaturi Omega-3	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, insulin-sensibilizzante, anti-ipertensivo	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Alliina dell'aglio	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, anti-diabetico, insulin-sensibilizzante, anti-ipertensivo	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Peptidi della soia	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, anti-diabetico, anti-ipertensivo	TCR nell'uomo
Curcumina della curcuma	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, ipoglicemizzante, insulin-sensibilizzante, anti-ipertensivo	TCR nell'uomo

Tab. 2

Conclusioni

La sindrome metabolica è una priorità medica in tutto il mondo, che richiede migliori strategie preventive e terapeutiche. Oltre ai farmaci tradizionali usati nei pazienti con forma severa, l'utilizzo di nutraceutici nel trattamento di soggetti con valori borderline può essere realmente utile per evitare la progressione della malattia così come per limitare gli effetti collaterali delle medicine.

I fattori di rischio, in particolare l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'obesità e l'insulino-resistenza, sono tutti biologicamente correlati nello sviluppo della patologia e di conseguenza è necessario trattare tutti gli aspetti per aumentare l'efficacia della terapia. Oltre a questo, i pazienti con sindrome metabolica possono presentare pattern differenti e hanno bisogno di una tera-

pia basata sul trattamento dei singoli fattori di rischio, motivo per cui una combinazione specifica di fitochimici risulta essere molto importante in termini di efficacia. Nonostante ci siano molti studi su singoli nutraceutici (Tabella 2), solo alcuni descrivono l'uso dei fitochimici su più componenti della sindrome metabolica e spesso sono di breve durata o di scarsa qualità nel metodo. Di conseguenza, sono necessari ulteriori trial clinici randomizzati ben progettati su un ampio ed eterogeneo gruppo di soggetti a rischio, al fine di valutare quali tra essi siano i migliori nutraceutici disponibili e per meglio comprendere il meccanismo d'azione di questi principi attivi da soli o in associazione (possibili effetti sinergici). È inoltre necessario valutare il rapporto costo-efficacia e valutarne gli effetti e la sicurezza nel medio-lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Agrawal AR, et al., 2007. Effect of combining viscous fibre with lovastatin on serum lipids in normal human subjects. *Int J Clin Pract.*; 61(11):1812-8.
2. Akilen, R., Tsiami, A., Devendra, D., Robinson, N., 2010. Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect of cinnamon in multi-ethnic Type 2 diabetic patients in the UK: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Diabet Med*; 27: 1159-1167.
3. Akilen, R., Tsiami, A., Devendra, D., Robinson, N., 2012. Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*; 31: 777.
4. Anand, P., Murali, K.Y., Tandon, V., Murthy, P.S., Chandra, R., 2010. Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chem Biol Interact*; 186: 72-81.
5. Bajorek, S.A., Morello, C.M., 2010. Effects of dietary fiber and low glycemic index diet on glucose control in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*; 44: 1786-1792.
6. Bandara, T., Uluwaduge, I., Jansz, E.R., 2012. Bioactivity of cinnamon with special emphasis on diabetes mellitus: A review. *Int J Food Sci Nutr*; 63: 380-386.
7. Banegas, J.R., López-García, E., Dallongeville, J., Guallar, E., Halcox, J.P., Borghi, C., Massó-González, E.L., Jiménez, F.J., Perk, J., Steg, P.G., De Backer, G., Rodríguez-Artalejo, F., 2011. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*; 32: 2143-2152.
8. Baxheinrich, A., Stratmann, B., Lee-Barkey, Y.H., Tschöepe, D., Wahrburg, U., 2012. Effects of a rapeseed oil-enriched hypoenergetic diet with a high content of ω -linolenic acid on body weight and cardiovascular risk profile in patients with the metabolic syndrome. *Br J Nutr*; 108(4):682-691.
9. Bernstein, A.M., Titgemeier, B., Kirkpatrick, K., Golubic, M., Roizen, M.F., 2013. Major Cereal Grain Fibers and Psyllium in Relation to Cardiovascular Health. *Nutrients*, 5, 1471-1487.
10. Bloedon, L.T., Balikai, S., Chittams, J., Cunnane, S.C., Berlin, J.A., Rader, D.J., Szapary, P.O., 2008. Flaxseed and cardiovascular risk factors: results from a double blind, randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Nutr*; 27(1):65-74.
11. Brusq, J.M., Ancellin, N., Grondin, P., Guillard, R., Martin, S., Sainfillan, Y., Issandou, M., 2006. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine. *J Lipid Res*; 47: 1281-1288.
12. Butt, M.S., Sultan, M.T., Butt, M.S., Iqbal, J., 2009. Garlic: nature's protection against physiological threats. *Crit Rev Food Sci Nutr*;49(6):538-551.
13. Cameron, J., Ranheim, T., Kulseth, M.A., Leren, T.P., Berge, K.E., 2008. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. *Atherosclerosis*; 201: 266-273.
14. Cao, H., Polansky, M.M., Anderson, R.A., 2007. Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys*; 459: 214-222.
15. Cao, H., Graves, D.J., Anderson, R.A., 2010. Cinnamon extract regulates glucose transporter and insulin-signaling gene expression in mouse adipocytes. *Phytomedicine*; 17: 1027-1032.
16. Chan, E., 1993. Displacement of bilirubin from albumin by berberine. *Biol Neonat*; 63: 201-208.
17. Chaturvedi, P., 2012. Antidiabetic potentials of *Momordica charantia*: multiple mechanisms behind the effects. *J Med Food*; 15: 101-107.
18. Choi, C.R., Kim, E.K., Kim, Y.S., Je, J.Y., An, S.H., Lee, J.D., Wang, J.H., Ki, S.S., Jeon, B.T., Moon, S.H., Park, P.J., 2012. Chitooligosaccharides decreases plasma lipid levels in healthy men. *Int J Food Sci Nutr*; 63: 103-106.
19. Cicero, A.F., Derosa, G., Manca, M., Bove, M., Borghi, C., Gaddi, A.V., 2007. Different effect of psyllium and guar dietary supplementation on blood pressure control in hypertensive overweight patients: a six-month, randomized clinical trial. *Clin Exp Hypertens*; 29: 383-394.
20. Cicero, A.F., Ertek, S., 2009. Metabolic and cardiovascular effects of berberine, from preclinical evidences to clinical trial results. *Clin Lipidol*; 4: 553-563.
21. Cicero, A.F., Ertek, S., Borghi, C., 2009, 'a'. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Their Potential Role in Blood Pressure Prevention and Management. *Curr Vasc Pharmacol*; 7: 330-337.
22. Cicero, A.F., Derosa, G., D'angelo, A., Bove, M., Gaddi, A.V., Borghi, C., 2009, 'b'. Gender-specific haemodynamic and metabolic effects of a sequential training programme on overweight-obese hypertensives. *Blood Press*; 18: 111-116.
23. Cicero, A.F., Derosa, G., Bove, M., Imola, F., Gaddi, A.V., Borghi, C., 2010. Psyllium improves dyslipidemia, hyperglycemia and hypertension, while guar gum reduces more rapidly body weight in patients affected by metabolic syndrome following an AHA Step 2 diet. *Med J Nutr Metab* 2010; 3(1): 47-54.
24. Cicero, A.F., Ferroni, A., Ertek, S., 2012. Tolerability and safety of commonly used dietary supplements and nutraceuticals with lipid-lowering effects. *Expert Opin Drug Saf*; 11: 753-766.
25. Cicero, A.F., Tartagni, E., Ertek, S., 2014. Nutraceuticals for metabolic syndrome management: from laboratory to benchside. *Curr Vasc Pharmacol.*; 12(4):565-71.
26. Cicero, A.F.G., Colletti, A., 2015. Nutraceuticals and blood pressure control: results from clinical trials and meta analyses. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 2015.
27. Clements, W.T., Lee, S.R., Bloomer, R.J., 2014. Nitrate ingestion: a review of the health and physical performance effects. *Nutrients*; 6, 5224-5264.
28. Coles, L.T., Clifton PM., 2012. Effect of beetroot juice on lowering blood pressure in free-living, disease-free adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J*; 11: 106.
29. Davì, G., Santilli, F., Patrono, C., 2010. Nutraceuticals in diabetes and metabolic syndrome. *Cardiovasc Ther* ; 28: 216-226.
30. Davidson, M., 2008. A review of the current status of the management of mixed dyslipidemia associated with diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Am J Cardiol*; 102(12A):19L-27L.
31. Davis, P.A., Yokoyama, W., 2011. Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis. *J Med Food*; 14: 884-889. doi: 10.1089/jmf.2010.0180.
32. Den Besten, G., Havinga, R., Bleeker, A., Rao, S., Gerding, A., van Eunen, K., Groen, A.K., Reijngoud, D.J., Bakker, B.M., 2014. The short-chain fatty acid uptake fluxes by mice on a guar gum supplemented diet associate with amelioration of major biomarkers of the metabolic syndrome. *PLoS One*. Sep 9;9(9):e107392. doi: 10.1371/journal.pone.0107392.
33. Den Besten, G., Gerding, A., van Dijk, T.H., Ciapaite, J., Bleeker, A., van Eunen, K., Havinga, R., Groen, A. K., Reijngoud, D.J., Bakker, B.M., 2015. Protection against the Metabolic Syndrome by Guar Gum-Derived Short-Chain Fatty Acids Depends on Peroxisome Proliferator-Activated Receptor and Glucagon-Like Peptide-1. *PLoS One*. Aug 20;10(8):e0136364. doi: 10.1371/journal.pone.0136364.

34. Derosa, G., Maffioli, P., Cicero, A.F., 2012. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expert Opin Biol Ther* 12(8): 1113-1124.
35. Djoussé, L., Arnett, D.K., Pankow, J.S., Hopkins, P.N., Province, M.A., Ellison, R.C., 2005. Dietary linolenic acid is associated with a lower prevalence of hypertension in the NHLBI Family Heart Study. *Hypertension*; 45:368–373.
36. Dong, B., Li, H., Singh, A.B., Cao, A., Liu, J., Dong, H., 2013. The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Planta Med.*;79(6):437-446.
37. Douglas E B, 2007. The role of consumption of alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in human metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J. Oleo Sci.* 56, (7) 319-325.
38. El-Bassossy, H.M., Fahmy, A., Badawy, D., 2011. Cinnamaldehyde protects from the hypertension associated with diabetes. *Food and chemical toxicology*, vol. 49, no. 11, pp. 3007-3012.
39. Everson, G.T., Daggy, B.P., McKinley, C., Story, J.A., 1992. Effects of psyllium hydrophilic mucilloid on LDL-cholesterol and bile acid synthesis in hypercholesterolemic men. *J Lipid Res*; 33: 1183-1192.
40. Fuangchan, A., Sonthisombat, P., Seubnukarn, T., Chanouan, R., Chotchaisuwat, P., Sirigulsatien, V., Ingkaninan, K., Plianbangchang, P., Haines, S.T., 2011. Hypoglycemic effect of bitter melon compared with metformin in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *J Ethnopharmacol*; 134: 422-428.
41. Fukushima, M., Matsuyama, F., Ueda, N., Egawa, K., Takemoto, J., Kajimoto, Y., Yonaha, N., Miura, T., Kaneko, T., Nishi, Y., Mitsui, R., Fujita, Y., Yamada, Y., Seino, Y., 2006. Effect of corosolic acid on postchallenge plasma glucose levels. *Diabetes Res Clin Pract*; 73: 174-177.
42. Gómez-Arbeláez, D., Lahera, V., Oubiña, P., Valero-Muñoz, M., de Las Heras, N., Rodríguez, Y., García, R.G., Camacho, P.A., López-Jaramillo, P., 2013. Aged Garlic Extract Improves Adiponectin Levels in Subjects with Metabolic Syndrome: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Crossover Study *Mediators Inflamm*; 2013: 285795.
43. Graf, B. L., Raskin, I., Cefalu, W. T., Ribnick, D. M., 2010. Plant-derived therapeutics for the treatment of metabolic syndrome. *Curr Opin Investig Drugs*, Oct; 11(10): 1107–1115.
44. Grassi, D., Desideri, G., Necozione, S., Lippi, C., Casale, R., Properzi, G., Blumberg, J.B., Ferri, C., 2008. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr*;138(9):1671-1676.
45. Grassi, D., Desideri, G., Necozione, S., Ruggieri, F., Blumberg, J.B., Stornello, M., Ferri, C., 2012. Protective effects of flavanol-rich dark chocolate on endothelial function and wave reflection during acute hyperglycemia. *Hypertension*; 60(3):827-32.
46. Hafizur, R.M., Hameed, A., Shukrana, M., Raza, S.A., Chishti, S., Kabir, N., Siddiqui, R.A., 2015. Cinnamic acid exerts anti-diabetic activity by improving glucose tolerance in vivo and by stimulating insulin secretion in vitro. *Phytomedicine*; 22(2):297-300.
47. Hernández-González, S.O., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Robles-Cervantes, J.A., 2010. Chitosan improves insulin sensitivity as determined by the euglycemic-hyperinsulinemic clamp technique in obese subjects. *Nutr Res*; 30: 392-395.
48. Hosseini, A, Hosseinzadeh, H., 2015. A review on the effects of *Allium sativum* (Garlic) in metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2015 Nov;38(11):1147-57. doi: 10.1007/s40618-015-0313-8.
49. Huang, B., Yuan, H.D., Kim do, Y., Quan, H.Y., Chung, S.H., 2011. Cinnamaldehyde prevents adipocyte differentiation and adipogenesis via regulation of peroxisome proliferator-activated receptor- (PPAR) and AMP-activated protein kinase (AMPK) pathways. *J Agric Food Chem*; 59: 3666-3673.
50. Ihm, S.H., Jang, S.W., Kim, O.R., Chang, K., Oak, M.H., Lee, J.O., Lim, D.Y., Kim, J.H., 2012. Decaffeinated green tea extract improves hypertension and insulin resistance in a rat model of metabolic syndrome. *Atherosclerosis*; 224(2):377-383.
51. Inayat-ur-Rahman., Malik, S.A., Bashir, M., Khan, R., Iqbal, M., 2009. Serum sialic acid changes in non-insulin-dependant diabetes mellitus (NIDDM) patients following bitter melon (*Momordica charantia*) and rosiglitazone (Avandia) treatment. *Phytomedicine*; 16: 401-405.
52. Jenkins, D.J., Mirrahimi, A., Srichaikul, K., Berryman, C.E., Wang, L., Carleton, A., Abdounour, S., Sievenpiper, J.L., Kendall, C.W., Kris-Etherton, P.M., 2010. Soy protein reduces serum cholesterol by both intrinsic and food displacement mechanisms. *J Nutr*; 140(12):2302S-2311S. doi: 10.3945/jn.110.124958.
53. Jones, T.E., Stephenson, K.W., King, J.G., Knight, K.R., Marshall, T.L., Scott, W.B., 2009. Sarcopenia--mechanisms and treatments. *J Geriatr Phys Ther*; 32(2):83-89.
54. Judy, W.V., Hari, S.P., Stogsdill, W.W., Judy, J.S., Naguib, Y.M., Passwater, R., 2003. Antidiabetic activity of a standardized extract (Glucosol™) from *Lagerstroemia speciosa* leaves in type II diabetics: A dose-dependence study. *J Ethnopharmacol*; 87: 115-117.
55. Jull, A.B., Ni, Mhurchu, C., Bennett, D.A., Dunshea-Mooij, C.A., Rodgers, A., 2008. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*; 3: CD003892.
56. Jung, E.S., Park, S.H., Choi, E.K., Ryu, B.H., Park, B.H., Kim, D.S., Kim, Y.G., Chae, S.W., 2014. Reduction of blood lipid parameters by a 12-wk supplementation of aged black garlic: a randomized controlled trial. *Nutrition*;30(9):1034-9.
57. Kakuda, T., Sakane, I., Takihara, T., Ozaki, Y., Takeuchi, H., Kuroyanagi, M., 1996. Hypoglycemic effect of extracts from *Lagerstroemia speciosa* L. leaves in genetically diabetic KK-A^y mice. *Biosci Biotechnol Biochem*; 60: 204-208.
58. Kasbia, G.S., Arnason, J.T., Imbeault, P., 2009. No effect of acute, single dose oral administration of *Momordica charantia* Linn., on glycemia, energy expenditure and appetite: a pilot study in non-diabetic overweight men. *J Ethnopharmacol*; 126: 127-33.
59. Khan, A., Safdar, M., Ali Khan, M.M., Khattak, K.N., Anderson, R.A., 2003. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 26: 3215-3218.
60. Khan, V., Najmi, A. K., Akhtar, M., Aqil, M., Mujeeb, M., Pillai, K. K., 2012. A pharmacological appraisal of medicinal plants with antidiabetic potential. *J Pharm Bioallied Sci*; 4(1): 27-42.
61. Kim, S.H., Shin, E.J., Kim, E.D., Bayaraa, T., Frost, S.C., Hyun, C.K., 2007. Berberine activated GLUT-1 –mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Bio Pharm Bull*; 30: 2120-2125.
62. Kim, S.H., Choung, S.Y., 2010. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic action of Cinnamomi Cassiae (Cinnamon bark) extract in C57BL/Ks db/db mice. *Arch Pharm Res*; 33: 325-333.
63. King, D.E., Mainous, A.G. 3rd, Matheson, E.M., Everett, C.J., 2011. Impact of healthy lifestyle on mortality in people with normal blood pressure, LDL cholesterol, and C-reactive protein. *Eur J Prev Cardiol*; 20(1):73-9.
64. Klein, G., Kim, J., Himmeldirk, K., Cao, Y., Chen, X., 2007. Antidiabetes and Anti-obesity Activity of *Lagerstroemia speciosa*. *Evid Based Complement Alternat Med*; 4: 401-407.
65. Kouzi, S.A., Yang, S., Nuzum, D.S., Dirks-Naylor, A.J., 2015. Natural supplements for improving insulin sensitivity and glucose uptake in skeletal muscle. *Front Biosci*; 1;7:94-106.

66. Kumada, M., Kihara, S., Sumitsuji, S., Kawamoto, T., Matsumoto, S., Ouchi, N., Arita, Y., Okamoto, Y., Shimomura, I., Hiraoka, H., Nakamura, T., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., 2003. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arter Thromb Vasc Biol*; 23:85–89.
67. Landin, K., Holm, G., Tengborn, L., Smith, U., 1992. Guar gum improves insulin sensitivity, blood lipids, blood pressure, and fibrinolysis in healthy men. *Am J Clin Nutr*. Dec;56(6):1061-5.
68. Lee, I.T., Lee, W.J., Tsai, C.M., Su, I.J., Yen, H.T., Sheu, W.H., 2012. Combined extractives of red yeast rice, bitter melon, chlorella, soy protein, and licorice improve total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride in subjects with metabolic syndrome. *Nutr Res*; 32(2):85-92.
69. Liu, F., Kim, J., Li, Y., Liu, X., Li, J., Chen, X., 2001. An extract of *Lagerstroemia speciosa* L. has insulin-like glucose uptake-stimulatory and adipocyte differentiation-inhibitory activities in 3T3-L1 cells. *J Nutr* ; 131: 2242-2247.
70. Liu, X., Kim, J.K., Li, Y., Li, J., Liu, F., Chen, X., 2005. Tannic acid stimulates glucose transport and inhibits adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *J Nutr*; 135: 165-171.
71. Mechanick, J.I., Brett, E.M., Chausmer, A.B., Dickey, R.A., Wallach, S., 2003. AACE Nutrition Guidelines Taskforce. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals. *Endocrine Pract*; 9: 417-470.
72. Mello, V. D., Laaksonen, D. E., 2009. Dietary fibers: current trends and health benefits in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. Jul;53(5):509-18.
73. Mimouni, V., Ulmann, L., Pasquet, V., Mathieu, M., Picot, L., Bougaran, G., Cadoret, J.P., Morant-Manceau, A., Schoefs, B., 2012. The potential of microalgae for the production of bioactive molecules of pharmaceutical interest. *Curr Pharm Biotechnol*;13(15):2733-2750.
74. Miura, T., Takagi, S., Ishida, T., 2012. Management of Diabetes and Its Complications with Banaba (*Lagerstroemia speciosa* L.) and Corosolic Acid. *Evid Based Complement Alternat Med*.;2012:871495.
75. Mohamed Sham Shihabudeen, H., Hansi Priscilla, D., Thirumurgan, K., 2011. Cinnamon extract inhibits α -glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. *Nutr Metab*; 8: 46.
76. Mohan, I.K., Das, U.N., 2001. Effect of L-arginine-nitric oxide system on the metabolism of essential fatty acids in chemical induced diabetes mellitus in experimental animals by polyunsaturated fatty acids. *Nutrition*; 17: 126-151.
77. Nanri, A., Mizoue, T., Takahashi, Y., Kirii, K., Inoue, M., Noda, M., Tsugane, S., 2010. Soy product and isoflavone intakes are associated with a lower risk of type 2 diabetes in overweight Japanese women. *J Nutr*; 140(3):580-6.
78. NCEP expert panel., 2001. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc*; 285: 2486-2497.
79. Onakpoya, I., Spencer, E., Heneghan, C., Thompson, M., 2014. The effect of green tea on blood pressure and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 24(8): 823–836.
80. Osakabe, N., Hoshi, J., Kudo, N., Shibata, M., 2014. The flavan-3-ol fraction of cocoa powder suppressed changes associated with early-stage metabolic syndrome in high-fat diet-fed rats. *Life Sci*;114(1):51-6.
81. Pal, S., Radavelli-Bagatini, S., 2012. Effects of psyllium on metabolic syndrome risk factors. *Obes Rev*.;13(11):1034-1047.
82. Pal, S., Khossousi, A., Binns, C., Dhaliwal, S., Radavelli-Bagatini, S., 2012. The effects of 12-week psyllium fibre supplementation or healthy diet on blood pressure and arterial stiffness in overweight and obese individuals. *Br J Nutr*; 107: 725-734.
83. Panahi, Y., Khalili, N., Hosseini, M.S., Abbasnazar, M., Sahebkar, A., 2014. Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids-piperine combination in patients with metabolic syndrome: results of a randomized controlled trial. *Complement Ther Med*; 22(5):851-857.
84. Peng, X., Cheng, K.W., Ma, J., Chen, B., Ho, C.T., Lo, C., Chen, F., Wang, M., 2008. Cinnamon bark proanthocyanidins as reactive carbonyl scavengers to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *J Agric Food Chem*; 56: 1907-1911.
85. Pittler, M.H., Ernst, E., 2004. Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review. *Am J Clin Nutr*; 79: 529-536.
86. Poudyal, H., Panchal, S.K., Diwan, V., Brown, L., 2011. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res*;50(4):372-87.
87. Qin, B., Polansky, M.M., Sato, Y., Adeli, K., Anderson, R.A., 2009. Cinnamon extract inhibits the postprandial overproduction of apolipoprotein B48-containing lipoproteins in fructose-fed animals. *J Nutr Biochem*; 20: 901-908.
88. Rajaram, S., 2014. Health benefits of plant-derived γ -linolenic acid. *Am J Clin Nutr*; 100 Suppl 1:443S-448S. doi: 10.3945/ajcn.113.071514.
89. Ranasinghe, P., Jayawardana, R., Galappaththy, P., Constantine, G.R., de Vas Gunawardana, N., Katulanda, P., 2012. Efficacy and safety of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*; 29: 1480-1492.
90. Rao, P.V., Gan, S.H., 2014. Cinnamon: a multifaceted medicinal plant. *Evid Based Complement Alternat Med*;642942.
91. Reid, K., Frank, O.R., Stocks, N.P., 2010. Aged garlic extract lowers blood pressure in patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *Maturitas*; 67(2):144-150.
92. Ried, K., Frank, O.R., Stocks, N.P., Fakler, P., Sullivan, T., 2012. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*.;8:CD008893.
93. Ried, K, Fakler P., 2014. Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure: mechanisms of action and clinical relevance. *Integr Blood Press Control*; 7: 71–82.
94. Roberts, K.T., 2011. The potential of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) as a functional food and nutraceutical and its effects on glycemia and lipidemia. *J Med Food*; 14: 1485-1489.
95. Sacks, F.M., Lichtenstein, A., Van Horn, L., Harris, W., Kris-Etherton, P., Winston, M., 2006. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: a summary of a statement for professionals from the American Heart Association nutrition committee. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 26(8):1689-1692.
96. Saha, S., Gerdtham, U.G., Johansson, P., 2010. Economic evaluation of lifestyle interventions for preventing diabetes and cardiovascular diseases. *Int J Environ Res Public Health*; 7: 3150-3195.
97. Sahebkar, A., 2013. Why it is necessary to translate curcumin into clinical practice for the prevention and treatment of metabolic syndrome? *Biofactors*; 39(2):197-208.
98. Salonen, J.T., Salonen, R., Ihanainen, M., Parviainen, M., Seppänen, R., Kantola, M., Seppänen, K., Rauramaa, R., 1988. Blood pressure, dietary fats, and antioxidants. *Am J Clin Nutr*; 48:1226–1232.
99. Sanders, T.A., Gleason, K., Griffin, B., Miller, G.J., 2006. Influence

- of an algal triacylglycerol containing docosahexaenoic acid (22: 6n-3) and docosapentaenoic acid (22: 5n-6) on cardiovascular risk factors in healthy men and women. *Br J Nutr*; 95: 525-531.
100. Saumya, S.M., Basha, P.M., 2011. Antioxidant effect of Lagerstroemia speciosa Pers (banaba) leaf extract in streptozotocin-induced diabetic mice. *Indian J Exp Biol*; 49: 125-131.
 101. Sheng, X., Zhang, Y., Gong, Z., Huang, C., Zang, Y.Q., 2008. Improved Insulin Resistance and Lipid Metabolism by Cinnamon Extract through Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *PPAR Res* 2008: 581348.
 102. Simopoulos, AP., 2000. Human requirement for N-3 polyunsaturated fatty acids. *Poult Sci*; 79(7):961-970.
 103. Singh, B.P., Vij, S., Hati, S., 2014. Functional significance of bioactive peptides derived from soybean. *Peptides*;54:171-9.
 104. Sobenin, I.A., Nedosugova, L.V., Filatova, L.V., Balabolkin, M.I., Gorchakova, T.V., Orekhov, A.N., 2008. Metabolic effects of time-released garlic powder tablets in type 2 diabetes mellitus: the results of double-blinded placebo-controlled study. *Acta Diabetol*;45(1):1-6.
 105. Sood, N., Baker, W.L., Coleman, C.I., 2008. Effect of glucomannan on plasma lipid and glucose concentrations, body weight, and blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*; 88: 1167-1175.
 106. Stohs, S.J, Miller, H., Kaats, G.R., 2012. A review of the efficacy and safety of banaba (*Lagerstroemia speciosa* L.) and corosolic acid. *Phytother Res*; 26: 317-324.
 107. Suzuki, Y., Unno, T., Ushitani, M., Hayashi, K., Kakuda, T., 1999. Antiobesity activity of extracts from *Lagerstroemia speciosa* L. leaves on female KK-Ay mice. *J Nutr Sci Vitaminol*; 45: 791-795.
 108. Tan, Y.Z., Wu, A.C., Tan, B.Y., 2002. Study on the interactions of berberine displace other drug from their plasma proteins binding sites. *Chin Pharmacol Bull*; 18: 576-578.
 109. Tsai, C.H., Chen, E.C., Tsay, H.S., Huang, C.J., 2012. Wild bitter gourd improves metabolic syndrome: a preliminary dietary supplementation trial. *Nutr J*; 11: 4. doi: 10.1186/1475-2891-11-4.
 110. USDA database for the flavonoid content of selected foods. 2011. Nutrient data laboratory. Food composition laboratory. Beltsville human nutrition research center. Nutrient data laboratory. United States department of Agriculture.
 111. Varker, K.A., Ansel, A., Aukerman, G., Carson, W.E., 2012. Review of complementary and alternative medicine and selected nutraceuticals: background for a pilot study on nutrigenomic intervention in patients with advanced cancer. *Altern Ther Health Med*; 18(2):26-34.
 112. Villegas, R., Gao, Y.T., Yang, G., Li, H.L., Elasy, T.A., Zheng, W., Shu, X.O., 2008. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*; 87(1):162-167.
 113. Vuddanda, P.R., Chakraborty, S., Singh, S., 2010. Berberine: a potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities. *Expert Opin Investig Drugs*; 19: 1297-1307.
 114. Wainstein, J., Stern, N., Heller, S., Boaz, M., 2011. Dietary cinnamon supplementation and changes in systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. *J Med Food*; 14: 1505-1510.
 115. Wang, H.Y., Kan, W.C., Cheng, T.J., Yu, S.H., Chang, L.H., Chuu, J.J., 2014. Differential anti-diabetic effects and mechanism of action of charantin-rich extract of Taiwanese *Momordica charantia* between type 1 and type 2 diabetic mice. *Food Chem Toxicol*; 69:347-56.
 116. Wang, J., Xiong, X., Feng, B., 2013. Effect of *Crataegus* Usage in Cardiovascular Disease Prevention: An Evidence-Based Approach. *Evid Based Compl Alt Med Article ID 149363*. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/149363>
 117. Wang, Z.Q., Lu, F.E., Leng, S.H., Fang, X.S., Chen, G., Wang, Z.S., Dong, L.P., Yan, Z.Q., 2008. Facilitating effects of berberine on rat pancreatic islets Through modulating hepatic nuclear factor 4 alpha expression and glucokinase activity. *World J Gastroenterol*; 14: 6004-6011.
 118. Wei, M.Y., Jacobson, T.A., 2011. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep*; 13: 474-483.
 119. Wei, Z.H., Wang, H., Chen, X.Y., Wang, B.S., Rong, Z.X., Wang, B.S., Su, B.H., Chen, H.Z., 2009. Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild- to- moderate hypercholesterolemia: a meta-analysis of controlled trials. *Eur J Clin Nutr*; 63: 821-7.
 120. Wu, S.H., Liu, Z., Ho, S., Wu, S.H., 2010. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 25(6):375-384.
 121. Xin, H.W., Wu, X.C., Li, Q., Yu, A.R., Zhong, M.Y., Liu, Y.Y., 2006. The effects of berberine on the pharmacokinetics of cyclosporine A in healthy volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*; 28: 25-29.
 122. Yang, X., Yin, L., Li, T., Chen, Z., 2014. Green tea extracts reduce adipogenesis by decreasing expression of transcription factors C/EBP and PPAR. *Int J Clin Exp Med*; 15;7(12):4906-4914.
 123. Yao, Z., Zhang, L., Ji, G., 2014. Efficacy of polyphenolic ingredients of Chinese herbs in treating dyslipidemia of metabolic syndromes. *J Integr Med*; 12(3):135-146.
 124. Yin, J., Xing, H., Ye, J., 2008. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*; 57: 712-717.
 125. Yin, J., Gao, Z., Liu, D., Liu, Z., Ye, J., 2008. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 294: E148-56.
 126. Yousaf, S., Butt, M.S., Suleria, H.A., Iqbal, M.J., 2014. The role of green tea extract and powder in mitigating metabolic syndromes with special reference to hyperglycemia and hypercholesterolemia. *Food Funct*; 5(3):545-56.
 127. Zhang, Y., Li, X., Zou, D., Liu, W., Yang, J., Zhu, N., Huo, L., Wang, M., Hong, J., Wu, P., Ren, G., Ning, G., 2008. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *J Clin Endocrinol Metab*; 93: 2559-2565.
 128. Zhang, W., Xu, Y.C., Guo, F.J., Meng, Y., Li, M.L., 2008. Antidiabetic effects of cinnamaldehyde and berberine and their impacts on retinol binding protein 4 expression in rats with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J*; 121: 2124-2128.

Effetto di un nutraceutico combinato a medio termine su controllo pressorio, ottimizzazione della colesterolemia LDL e rischio cardiovascolare stimato: follow-up di uno studio pilota

Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci, Marilisa Bove, Marina Giovannini, Sergio D'Addato

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Introduzione

Il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari è spesso condizionato dalla compresenza di fattori di rischio multipli e le più recenti linee guida suggeriscono un approccio globale alla gestione del rischio, puntando all'ottimizzazione contemporanea di più fattori di rischio allo stesso tempo [1].

La compresenza di ipercolesterolemia ed ipertensione arteriosa, spesso per valori non massimali di nessuno dei due fattori di rischio, è molto elevata nella popolazione generale ed associata ad aumentato rischio di malattia cardiovascolare [2]. Inoltre la non ottimizzazione dei valori plasmatici di LDL sembra essere associata ad una maggiore necessità di trattamento farmacologico di ipertensione arteriosa incidente [3].

Per quanto riguarda valori subottimali di pressione arteriosa e di colesterolemia, le relative linee guida europee per la gestione di questi due fattori suggeriscono in prima battuta un approccio legato alla modificazione dello stile di vita in senso terapeutico [4,5].

Tuttavia, l'efficacia di una modificazione dello stile di vita potrebbe essere magnificata dall'associazione con nutraceutici ad azione antipertensiva ed ipocolesterolemizzante clinicamente testati. Questa ipotesi di lavoro è supportata dalla recente pubblicazione di diversi trials clinici controllati relativi all'efficacia antipertensiva [7] ed ipocolesterolemizzante [8] di numerose molecole di origine naturale. L'associazione di queste due potrebbe avere risvolti positivi sia in termini di efficacia che di costi.

In uno report precedente avevamo già mostrato come un'associazione di nutraceutici ad azione antipertensiva ed ipocolesterolemizzante fosse efficace, già a 4 settimane di trattamento, nel ridurre i valori di pressione arteriosa e di colesterolemia LDL in un piccolo campione di soggetti

con entrambi i parametri in studio a livelli subottimali [9]. L'obiettivo di questo studio è stato valutare l'effetto di un nutraceutico combinato ad azione antipertensiva ed ipocolesterolemizzante su controllo pressorio, ottimizzazione della colesterolemia LDL e rischio cardiovascolare stimato.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su 30 pazienti pre-ipertesi ed ipertesi di primo grado con colesterolemia LDL >115 mg/dL, non farmacologicamente trattati, con rischio cardiovascolare stimato moderato, secondo algoritmo SCORE.

Lo studio è stato condotto secondo le regole etiche della dichiarazione di Helsinki e tutti i pazienti hanno formalmente acconsentito allo studio. Dopo 4 settimane di dieta di stabilizzazione, durante le quali i pazienti sono stati istruiti alla scelta di alimenti corretti, ad evitare eccessi e ad aumentare la propria attività fisica quotidiana, gli stessi soggetti sono stati randomizzati ad assumere un nutraceutico combinato o un placebo indistinguibile per colore e sapore, una bustina tutte le mattine prima di colazione.

Il prodotto testato conteneva un mix di sostanze bioattive (BPLN, contenente un donatore di ossido nitrico, magnesio, e vitamine) a dimostrata azione antipertensiva ed un estratto di Riso Rosso Fermentato titolato in Monacolina K a 10 mg/dose.

I tre giorni precedenti è stato richiesto ai pazienti di misurare la loro pressione domiciliare alle ore 7.00 (prima di colazione) ed alle ore 19 (prima di cena), eseguendo 3 misurazioni consecutive, come da linee guida. I parametri pre-trattamento e post-trattamento considerati (pressione arteriosa sistolica, diastolica, di polso e media) sono stati derivati dalla media dei dati raccolti nelle 3 misurazioni mattutine e serali dei 3 giorni.

I pazienti sono stati quindi sottoposti a visita ed esame ematochimico per la valutazione dell'assetto metabolico e relativi parametri di sicurezza (Colesterolo totale e HDL, trigliceridi, Colesterolo LDL, GOT, GPT, CPK) al basale e dopo 2 e 4 mesi. Tutti i parametri sono stati misurati con metodica standardizzata.

I dati sono stati confrontati con ANCOVA impiegando il software statistico SPSS 21.0 e considerando una soglia di significatività di 0.05.

Risultati

Sono stati arruolati 30 soggetti di età media 56 ± 9 anni, equidistribuiti fra uomini e donne.

Nessun paziente ha lamentato effetti collaterali durante l'assunzione del prodotto attivo e del placebo. Non sono state osservate variazioni significative per quanto riguarda frequenza cardiaca, trigliceridemia, livelli di HDL-C, transaminasi e CPK. L'accettazione globale dei prodotti è stata buona in entrambi i gruppi.

Le variazioni dei principali parametri di efficacia è stata riassunta in tabella 1 e 2. Nel gruppo con placebo si è osservata una minima ma significativa riduzione della colesterolemia

LDL e della pressione arteriosa sistolica mattutina rispetto al basale, compatibile con l'effetto della prosecuzione della modificazione dello stile di vita prescritto alla visita di screening.

Il gruppo trattato con nutraceutico ha invece mostrato una significativa riduzione di tutti i parametri pressori mattutini e della sola pressione arteriosa sistolica serale, associato ad una riduzione significativa della colesterolemia LDL, entrambi sia versus la baseline che versus il gruppo trattato con placebo. Questo si è tradotto in una riduzione significativa del rischio cardiovascolare stimato solo nel gruppo trattato con nutraceutici, sia versus la baseline che versus il gruppo trattato con placebo.

Questi effetti si sono mantenuti anche dopo le prime 4 settimane di trattamento e confermano, specie per gli effetti sulla pressione arteriosa, che i risultati preliminari non sono dovuti a semplici variazioni volemiche e che non portano a fenomeni di adattamento/tachifilassi.

Discussione

Un numero sempre crescente di studi clinici controllati e meta-analisi degli stessi supporta l'impiego razionale dei

VARIAZIONE DEI PARAMETRI DI EFFICACIA CONSIDERATI NEL GRUPPO TRATTATO CON PLACEBO

	Baseline	8 settimane	16 settimane
PAS mattutina (mmHg)	145±9	141±10*	140±6*
PAD mattutina (mmHg)	91±3	89±4	89±6
PP mattutina (mmHg)	54±4	52±5	54±3
PAM mattutina (mmHg)	109±12	106±11	107±9
PAS serale (mmHg)	148±8	147±10	146±9
PAD serale (mmHg)	92±4	92±3	90±4
PP serale (mmHg)	56±5	55±4	56±4
PAM serale (mmHg)	111±12	110±10	109±12
LDL-C (mg/dL)	161±12	155±11*	151±13*
Non-HDL-C (mg/dL)	190±14	186±13*	185±12*
Rischio CV stimato %	5.1±0.8	4.6±0.9	4.5±1.0*

*P <0.05 vs. baseline

PAS= Pressione Arteriosa Sistolica, **PAD**= Pressione Arteriosa Diastolica, **PP**= Pressione di Polso, **PAM**= Pressione Arteriosa Media, **LDL-C**= LDL colesterolo, **CV**= Cardiovascolare

Tab. 1

**VARIAZIONE DEI PARAMETRI DI EFFICACIA CONSIDERATI
NEL GRUPPO TRATTATO CON ATTIVO**

	Baseline	8 settimane	16 settimane
PAS mattutina (mmHg)	146±8	139±6*°	137±7*°
PAD mattutina (mmHg)	90±4	86±3*°	85±4*°
PP mattutina (mmHg)	56±3	53±2*	53±3*
PAM mattutina (mmHg)	109±11	104±9*°	103±9*°
PAS serale (mmHg)	149±9	145±8*°	145±8*°
PAD serale (mmHg)	91±5	89±4	88±3*
PP serale (mmHg)	58±4	56±3	57±4
PAM serale (mmHg)	110±12	108±10	108±9
LDL-C (mg/dL)	159±14	128±13*°	126±12*°
Non HDL-C (mg/dL)	188±16	157±14*°	152±13*°
Rischio CV stimato %	5.2±0.7	3.8±0.5*°	3.7±0.4*°

* $P < 0.05$ Vs. baseline ° $P < 0.05$ Vs. placebo

PAS= Pressione Arteriosa Sistolica, **PAD**= Pressione Arteriosa Diastolica, **PP**= Pressione di Polso, **PAM**= Pressione Arteriosa Media, **LDL-C**= LDL colesterolo, **CV**= Cardiovascolare

Tab. 2

nutraceutici per la gestione dei principali fattori di rischio cardiovascolari [10,11].

I risultati del nostro studio preliminare mostrano chiaramente come il trattamento nutraceutico combinato proposto sia stato associato ad una riduzione significativa della colesterolemia LDL e della colesterolemia non HDL, in linea con quanto atteso in funzione del contenuto in monacolina K da riso rosso fermentato [12]. Di particolare interesse è proprio l'effetto sulla colesterolemia non HDL, che viene sempre più frequentemente additato come fattore di rischio lipidico cardiovascolare anche più potente della colesterolemia LDL, raggruppando in sé tutte le frazioni lipidiche aterogene [13]. Anche il moderato, ma significativo, effetto antipertensivo osservato è stato in linea con quello previsto dal contenuto di principi bioattivi ad azione vasodilatatrice presenti nell'integratore testato [14]. Il risultato finale è stato una riduzione significativa del rischio cardiovascolare stimato secondo algoritmo SCORE dell'1.5% con un ottimo profilo di tollerabilità.

La tollerabilità del riso rosso fermentato è peraltro aumentata dalla presenza nell'integratore di una quantità ade-

guata di magnesio, che svolge una funzione protettiva sul muscolo [15]. Ma il magnesio svolge anche un'azione protettiva circa lo sviluppo di calcificazioni vascolari e quindi di aterosclerosi [16].

I principali limiti di questo studio esplorativo sono stati la ridotta numerosità campionaria e la breve durata del test, per cui non è al momento dato sapere se (almeno per l'effetto antipertensivo) si possa avere un adattamento all'effetto e quindi una riduzione dell'efficacia sul lungo termine. Ulteriori studi devono essere condotti su più soggetti e di durata maggiore. Tuttavia l'efficacia e sicurezza di impiego dei singoli componenti inclusi nella formulazione testata nel nostro studio è stata già ampiamente dimostrata in numerosi studi di durata maggiore ed adeguatamente potenti.

In conclusione, il nutraceutico composito testato riduce a medio termine colesterolemia LDL e non-HDL e pressione arteriosa sistolica e diastolica, portando quindi a riduzione significativa del rischio cardiovascolare stimato in un campione di pazienti affetti da pre-ipertensione o ipertensione di primo grado e livelli subottimali di colesterolemia LDL.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, Bart van der Worp H, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016 Sep; 252: 207-74.
- 2 Cicero AF, Rosticci M, D'Addato S, Baronio C, Grossi G, Grandi E, Borghi C. Population health needs assessment and healthcare services use in a 3 years follow-up on administrative and clinical data: results from the Brisighella Heart Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014 Mar; 21(1): 45-51.
- 3 Borghi C, Cicero AF, Saragoni S, Buda S, Cristofori C, Lilli P, Degli Esposti L. Rate of control of LDL cholesterol and incident hypertension requiring antihypertensive treatment in hypercholesterolemic subjects in daily clinical practice. *Ann Med*. 2014 Mar; 46(2): 97-102.
- 4 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul; 31(7): 1281-357.
- 5 European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul; 32(14): 1769-818.
- 6 Cicero AF, Borghi C. Evidence of clinically relevant efficacy for dietary supplements and nutraceuticals. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Jun; 15(3): 260-7.
- 7 Sirtori CR, Arnoldi A, Cicero AF. Nutraceuticals for blood pressure control. *Ann Med*. 2015; 47(6): 447-56.
- 8 Cicero AF, Ferroni A, Ertek S. Tolerability and safety of commonly used dietary supplements and nutraceuticals with lipid-lowering effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Sep; 11(5): 753-66.
- 9 Cicero AF, D'Addato S. Approccio nutraceutico combinato del rischio cardiovascolare stimato: uno studio clinico pilota, randomizzato in doppio cieco. *Pharmanutrition & Functional Foods* 2016; 1(1): 23-25.
- 10 Cicero AF, Colletti A. Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome. *Phytomedicine*. 2016 Oct 15; 23(11): 1134-44.
- 11 Cicero AF, Colletti A. Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data. *Phytomedicine*. 2016 Oct 15; 23(11): 1113-1118.
- 12 Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wang L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*. 2014 Jun 4; 9(6):e98611.
- 13 Rana JS, Boekholdt SM, Kastelein JJ, Shah PK. The role of non-HDL cholesterol in risk stratification for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Apr; 14(2): 130-4.
- 14 Borghi C, Cicero AF. Nutraceuticals with clinically detectable blood pressure lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Feb 6. doi: 10.1111/bcp.12902. [Epub ahead of print]
- 15 Ayuk J, Gittoes NJ. Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann Clin Biochem*. 2014 Mar; 51(Pt 2): 179-88.
- 16 Nicoll R, Howard JM, Henein MY. A review of the effect of diet on cardiovascular calcification. *Int J Mol Sci*. 2015 Apr 21; 16(4): 8861-83.