

Il ruolo degli integratori nel controllo della pressione arteriosa

Arrigo F.G. Cicero, Claudio Borghi

Dip. di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie nefrologiche

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Oggi abbiamo a disposizione numerose classi di farmaci antipertensivi che hanno dimostrato di essere in grado di ridurre significativamente la morbilità e mortalità cardiovascolare, ma anche di avere un'azione preventiva nei confronti di altri organi ed apparati, come ad esempio il rene o la retina. Allora giunge spontanea la questione dell'utilità di impiegare agenti di derivazione naturale per ridurre la pressione arteriosa. Le argomentazioni a supporto possono essere diverse. In prima battuta i farmaci nascono per cura la malattia ipertensiva, mentre il rapporto costo-beneficio del loro utilizzo in condizioni pre-morbose non è ancora chiara. D'altronde il rischio cardiovascolare connesso alla pressione arteriosa ha andamento lineare con la pressione stessa (anche per valori di poco superiori all'ottimale) e la riduzione di pochi mmHg di pressione arteriosa è usualmente associata ad una significativa riduzione di eventi. Poi esiste una richiesta specifica da parte del paziente di un approccio non immediatamente "chimico" (percepito spesso come pericoloso e vissuto, anche se erroneamente, con diffidenza), mentre dal lato del medico il vantaggio fornito da un integratore efficace può costituire un utile supporto motivazionale in corso di cambiamento del life-style in senso preventivo (il paziente osserva un risultato tangibile più precoce, per cui più probabilmente si dedicherà alle modificazioni richieste).¹

Nel mercato sono disponibili diversi integratori con proprietà antipertensive più o meno scientificamente validate. Fra i fitoterapici possiamo ricordare gli estratti di Biancospino, Vischio, Ulivo, Ortosiphon, Betulla, Ortica, Mais e altri. Fra i nutraceutici, sono invece da elencare Colecalciferolo, Coenzima Q10, Sinensetina, Epicatechine e Lactotripeptidi. Per numerosi di questi integratori, specie per alcuni di quelli di origine vegetale, la documentazione scientifica a supporto è spesso lacunare. Frequentemente non si conoscono i meccanismi d'azione, l'efficacia non è stata testata in condizioni standard oppure valutata solo in aperto e con misurazioni della pressione che non seguono i dettami delle linee guida internazionali. Usualmente, anche per molti nutraceutici (in genere meglio studiati) non viene testata l'efficacia col monitoraggio delle 24 ore e non vengono applicati test funzionali (es.: stress test, vasodilatazione flusso-mediata, pulse-wave velocity e altri).²

Qua faremo brevemente riferimento ad alcuni integratori di ampio interesse attuale.

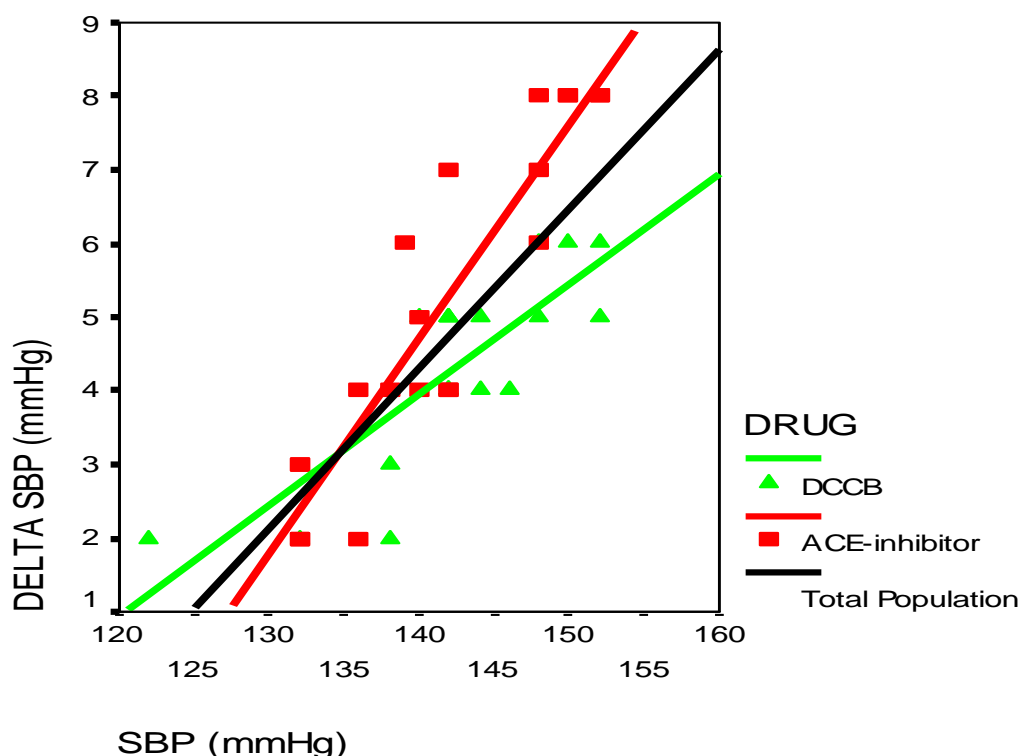
Vitamina D e Calcio: una recente revisione sistematica ha mostrato come la concentrazione plasmatica di Vitamina D sia inversamente proporzionale all'incidenza di ipertensione e come negli studi di intervento la supplementazione sistematica con Vitamina D sia associata ad una lieve ma significativa riduzione dei livelli pressori.³ Il dato più sconcertante è che questo vantaggio si perde se si considera l'associazione precostituita Vitamina D-Calcio, tipicamente prescritta per la prevenzione dell'osteoporosi. Nello stesso anno intanto è uscita un'ampia metanalisi che mostra come la supplementazione di calcio da sola sia associata ad un aumento del rischio relativo di patologia coronarica di circa il 27%.⁴

Polifenoli del cacao: I polifenoli del cacao hanno numerosissime azioni biologiche che direttamente o indirettamente possono influenzare positivamente i livelli pressori.⁵ Una recente metanalisi di studi di intervento mostra chiaramente come l'assunzione costante di cioccolato fondente ad alto contenuto in polifenoli sia di per sé significativamente associato ad una lieve ma significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica. In particolare, l'effetto è più evidente nei soggetti che al baseline presentavano i livelli pressori più elevati ($\geq 140/90$ mmHg) con una flessione media della pressione sistolica di 5 mmHg e della diastolica di 3 mmHg.⁶

Lactotripeptidi: Tripeptidi (Valina-Prolina-Prolina e Isoprolina-Prolina-Prolina) derivati dalla fermentazione del *L. helveticus* PR4 hanno proprietà inibenti l'enzima di conversione dell'angiotensina I ed azione antibatterica contro una vasta gamma di batteri Gram -.⁷ Tale effetto si nota solo quando le proteinasi attivate dalla fermentazione con *L. helveticus* separano i peptidi

dalle caseine del latte.⁸ I peptidi ad azione inibente l'enzima di conversione dell'angiotensina sono stati testati con successo come sostanze ad azione antipertensiva nel modello del ratto spontaneamente iperteso sottoposto a cateterismo permanente.⁹ Una nostra recente metanalisi ha dimostrato come in generale si possa osservare una riduzione della pressione sistolica di -3.73 mm Hg (95% CI: -6.70, -1.76) e della diastolica di 1.97 mm Hg (95% CI: -3.85, -0.64). Questo effetto risulta molto maggiore nei soggetti di etnia asiatica (Pressione sistolica=-6.93 mm Hg (95% CI: -10.95, -2.94); Pressione diastolica=-3.98 mm Hg(95% CI: -5.38, -2.44)) che nei caucasici (Pressione sistolica=-1.17 mm Hg (95% CI: -2.82, 0.72); Pressione diastolica=-0.52 mm Hg (95% CI: -1.39, 0.13)), forse in relazione allo scarso apporto dietetico spontaneo dei lactotripeptidi nei primi o solo per una questione di rapporto dose/peso paziente. L'effetto inoltre sembrava svincolato da età, pressione alla baseline, dose assunta e durata dell'assunzione.¹⁰ Da un punto di vista meccanicistico, abbiamo peraltro dimostrato che questi lactotripeptidi potrebbero influenzare l'emodinamica sistemica, inducendo il miglioramento di parametri impedenziometrici e della pulse-wave velocity.¹¹

Sinensetina: La sinensetina è un flavonoide particolarmente concentrato nell'*Orthosiphon stamineus*, ma anche in altre piante medicinali. Le sono state attribuite proprietà vasodilatatrici, miolitiche, di antagonismo del riassorbimento di sodio a livello dei tubuli prossimali, di antagonismo dei recettori dell'adenosina A1 a livello renale in arteriole afferenti, glomerulo e tubuli prossimali. L'efficacia antipertensiva nell'uomo è stata testata da due gruppi di ricerca indipendenti italiani, rispettivamente sul paziente senza terapia antipertensiva di fondo¹², che sul paziente in monoterapia con ACE-inibitori o Calcio-antagonisti non a target terapeutico¹³. L'efficacia è stata confermata in entrambe le categorie di soggetti, maggiore nei primi che nei secondi) e la tollerabilità è stata massima. L'effetto appare proporzionale alla pressione basale (V. figura sottostante).



In conclusione, esistono numerose sostanze naturali, commercializzate come integratori, per le quali si suppone esista un'azione antipertensiva. Per alcune di esse gli studi sono più numerosi ed hanno fornito evidenze scientifiche di un certo spessore come la vitamina D, il polifenoli del cioccolato, i lactotripeptidi e la sinensetina.

Bibliografia essenziale

- ¹ Guarneri M, Mercado N, Suhar C. Integrative approaches for cardiovascular disease. *Nutr Clin Pract.* 2009;24(6):701-8.
- ² Houston MC. Nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(6):821-33.
- ³ Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010;152(5):307-14.
- ⁴ Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691
- ⁵ Ferri C, Grassi D, Grassi G. Cocoa beans, endothelial function and aging: an unexpected friendship? *J Hypertens.* 2006;24(8):1471-4.
- ⁶ Ried K, Sullivan T, Fakler P, Frank OR, Stocks NP. Does chocolate reduce blood pressure? A meta-analysis. *BMC Med.* 2010;8:39.
- ⁷ Minervini F, Algaron F, Rizzello CG, Fox PF, Monnet V, Gobbetti M. Angiotensin I-converting-enzyme-inhibitory and antibacterial peptides from *Lactobacillus helveticus* PR4 proteinase-hydrolyzed caseins of milk from six species. *Appl Environ Microbiol.* 2003;69(9):5297-305.
- ⁸ Yamamoto N, Akino A, Takano T. Antihypertensive effect of the peptides derived from casein by an extracellular proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP790. *J Dairy Sci.* 1994;77(4):917-22.
- ⁹ Fuglsang A, Nilsson D, Nyborg NC. Cardiovascular effects of fermented milk containing angiotensin-converting enzyme inhibitors evaluated in permanently catheterized, spontaneously hypertensive rats. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68(7):3566-9.
- ¹⁰ Cicero AF, Gerocarni B, Laghi L, Borghi C. Blood pressure lowering effect of lactotriptides assumed as functional foods: a meta-analysis of current available clinical trials. *J Hum Hypertens.* 2010 Sep 2. [Epub ahead of print]
- ¹¹ Cicero AFG, Rosticci M, Gerocarni B, Bacchelli S, Veronesi M, Strocchi E, Borghi C. Lactotriptides effect on office and 24-hour ambulatory blood pressure, blood pressure stress answer, pulse wave velocity and cardiac output in patients with high-normal blood pressure or first degree hypertension: a randomized, double-blind, clinical trial. *Hypert Res* 2011; In press
- ¹² Izzo R, de Simone G, Giudice R, Chinali M, Trimarco V, De Luca N, Trimarco B. Effects of nutraceuticals on prevalence of metabolic syndrome and on calculated Framingham Risk Score in individuals with dyslipidemia. *J Hypertens.* 2010;28(7):1482-7.
- ¹³ Cicero AFG, Gerocarni B, Benvenuti C, Setnikar I, Rovati L. Reduction in estimated 10-years cardiovascular disease risk in dyslipidaemic hypertensive subjects in monotherapy with ACE-Inhibitors (ACE-Is) or Calcium Channel Blockers (CCBs) by the use of combined nutraceutical. *Clin Nutr* 2010;5(S1): 6