

REVIEW

NUTRACEUTICI PER IL CONTROLLO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA: RISULTATI DI STUDI CLINICI E META-ANALISI

Nutraceuticals for blood pressure improvement: results of clinical trials and meta-analyses

ARRIGO F.G. CICERO, SAMANTA CALESINI, RICCARDO URSO

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

SUMMARY

Beyond the well-known effects on blood pressure (BP) of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and the Mediterranean diets, a large number of studies has investigated the possible BP lowering effect of different dietary supplements and nutraceuticals, the most part of them being antioxidant agents with a high tolerability and safety profile. In particular relatively large body of evidence support the use of potassium, L-arginine, vitamin C, cocoa flavonoids, beetroot juice, coenzyme Q10, controlled-release melatonin, and aged garlic extract. However there is a need for data about the long-term safety of a large part of the above discussed products. Moreover further clinical research is advisable to identify between the available active nutraceuticals those with the best cost-effectiveness and risk-benefit ratio for a large use in general population with low-added cardiovascular risk related to uncomplicated hypertension.

Keywords: *arterial hypertension; blood pressure; dietary supplements; nutraceuticals; clinical evidence.*

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 fino

ad avere 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

Indirizzo per la corrispondenza

Arrigo F.G. Cicero

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche

Policlinico Sant'Orsola-Malpighi

U.O. Medicina Interna Borghi

E-mail: arrigo.cicero@unibo.it

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 dei fattori dietetici che favoriscono lo sviluppo di ipertensione se presenti in 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 sono anche target potenziali di iniziative per promuovere 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 antiipertensivi 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 (5).

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

nella pratica clinica, con particolare riferimento a quelli per i quali sono disponibili metanalisi di studi clinici controllati.

Materiali e 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 cercato 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 valori inferiori di PA (8, 9). In un recente studio con 7.447 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 PA diastolica (PAD) significativamente più bassa rispetto al gruppo di controllo (-1,53 mmHg (intervalli di confidenza (C.I.) 95% -2,01,-1,04)) (10). 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

Tabella I - Integratori alimentari e nutraceutici con un effetto antipertensivo clinicamente rilevante.

Integratori alimentari/ Nutraceutici	Livello di evidenza	Probabile meccanismo d'azione+	Riduzione media della PAS/PAD (mmHg)
Acidi grassi polinsaturi (alto dosaggio)	Meta-analisi di RCTs	↓ TXA2 e infiammazione, ↑ PGs vasodilatatorie, ↑ NO sintasi, ↓ Insulino.resistenza, ↓ RAAS	-4/-2
Isoflavoni	Meta-analisi di RCTs	ACE-inibitori, effetti endoteliali diretti	-6/-3
Lactotripeptidi	Meta-analisi di RCTs	ACE-inibitori	-4/-2
L-Arginina (alto dosaggio)	Meta-analisi di RCTs	↑ disponibilità di NO	-5/-3
Potassio	Diversi RCTs	↑ natriuresi, ↑ modulazione sensibilità barocettori, ↑ Na-K ATPasi, ↑ sensibilità all'insulina, ↓ Ang., ↓ sensibilità alle catecolamine, ↓ ADMA, ↓ stress ossidativo, ↓ TGF-beta	-6/-3
Magnesio chelato	Meta-analisi di RCTs	Blocco dei canali del Ca, ↑ PGE, ↑ NO sintasi	-4/-2
Vitamina C	Meta-analisi di RCTs	↓ produzione steroidi surrenalici and aldeidi sieriche, ↓ dell'affinità di legame dell' Ang. II all'AT1-r, ↑ Na-K ATPasi, ↑ natriuresi, ↑ superossido dismutasi, ↑ cGMP, ↑ NO and PGI2	-5/-2
Flavonoidi del cacao	Meta-analisi di RCTs	Antiossidante, spazzino dei radicali liberi, ↑ produzione NO e funzione endoteliale, ↓ infiammazione, ↓ ROS (inibitore della NADPH ossidasi)	-3/-2
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	-11/-7
Licopene	Meta-analisi di RCTs	Antiossidanti, spazzino di radicali liberi	-6/-2
Melatonina a rilascio controllato (ipertensione notturna)	Meta-analisi di RCTs	↑ produzione NO, protegge i vasi dall'ossidazione, regolazione del ritmo circadiano	-6/-3
Estratto di aglio invecchiato	Meta-analisi di RCTs	↑ produzione NO, ↑ H2S, ↑ Bradichinina, ↓ sensibilità alle catecolamine, ACE inibitori, blocco dei canali del Ca	-8/-7
Succo di barbabietola	Meta-analisi di RCTs	↑ disponibilità NO	-4/-1
Probiotici	Meta-analisi di RCTs	Non chiari/Molteplici	-3/-1
Picnogenolo	Meta-analisi di RCTs	↑ produzione NO , ↑ funzione endoteliale, ↓ attività della mieloperossidasi	-3/-2
Resveratrolo	Meta-analisi di RCTs	↑ produzione NO, ↓ ossidazione, ↓ infiammazione vascolare	-11/-4

RCTs = randomized clinical trials.

al placebo nel ridurre la PA con un effetto dose-dipendente, usando dosi di estratto da 500 a 1.000 mg/die per 8 settimane.

Nei gruppi con la dose più bassa la PA si è ridotta di 3/1 mmHg, in quelli con la dose più alta di 11/4 mmHg (11).

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 2.000 e 4.000 mg/die) è stato associato a un variabile miglioramento sia della pressione arteriosa sistolica (PAS) che della PAD di circa 4/2 mmHg (12).

Una recente meta-analisi ha inoltre mostrato che il supplemento con PUFA è associato ad un miglioramento della velocità dell'onda sfingica (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 (13).

Sono stati suggeriti numerosi meccanismi mediante 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 (14).

Proteine, peptidi, aminoacidi

Una recente meta-analisi di 40 studi clinici randomizzati (che includono 3.277 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 della 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 (15).

L'apporto di proteine vegetali dovrebbe essere preferito perché potrebbero avere un impatto meno negativo sulla funzione renale (16). 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, $p=0,04$) (17).

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 regolazio-

ne 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'angiotensina (ACE), mentre le lattorfine diminuirebbero la PA normalizzando la funzione endoteliale o tramite un meccanismo dipendente dai recettori degli oppioidi (18).

I peptidi del latte (in particolare i tripeptidi Val-Pro-Pro e Ile-Pro-Pro) che si suppone abbiano anche essi una attività ACE-inibitoria (19), somministrati a dosi comprese fra 5 e 60 mg/die, portano a una variabile riduzione della PA, più evidente nei soggetti di etnia asiatica: 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 (20). Dati più recenti dimostrano come è inoltre possibile modulare positivamente la velocità dell'onda sfingica in soggetti moderatamente ipertesi. Non sono stati sollevati dubbi riguardo alla sicurezza (21). 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 (22), 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 della produzione del fattore di rilassamento derivato dall'endotelio (EDRF), che è coinvolto in un'ampia varietà di meccanismi regolatori del sistema cardiovascolare (23). 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 (24).

In uno studio clinico randomizzato condotto in pazienti con diabete di tipo 2, la combinazione di L-arginina (1.200 mg/die) e N-acetilcisteina (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 (25).

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 (Figura 1). In particolare, risultati recenti suggeriscono che il rapporto sodio/potassio possa essere maggiormente associato all'incidenza di ipertensione e al correlato outcome nei pazienti adulti e ipertesi rispetto all'apporto dietetico di sodio (Na^+) e potassio (K^+) presi singolarmente (26). Una dieta bilanciata dovrebbe contenere K^+ 4.700 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

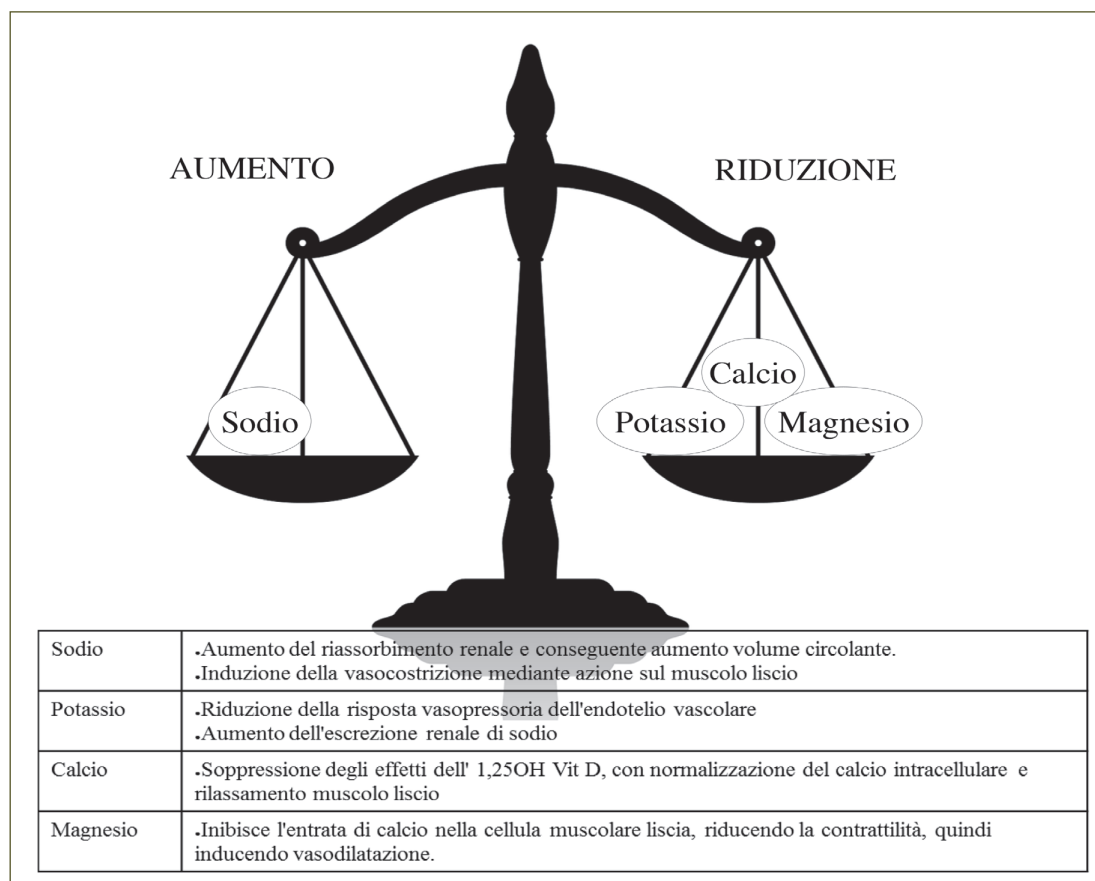


Figura 1 - Effetti dei principali minerali macroelementi sulla pressione arteriosa.

risposta sembra essere maggiore nei soggetti di colore e nei pazienti con un elevato apporto dietetico di Na⁺ (27).

Livelli più elevati di K⁺ sono associati anche ad una minore incidenza di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, diabete di tipo 2, ipertrofia ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca e aritmie cardiache, indipendentemente dalla riduzione della PA (28).

Una recente meta-analisi ha concluso che 1,64 g (42 mmol) al giorno di K⁺ in più sono associati a 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 rag-

giunto una significatività statistica (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) (29).

Inoltre è stato stimato che per ogni 1.000 mg di aumento di apporto giornaliero di K⁺ si potrebbe ridurre la mortalità (per tutte le cause) del 20% e per ogni 1.000 mg di diminuzione dell'apporto di sodio al giorno si potrebbe ridurre la mortalità (per tutte le cause) del 20% (30).

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 (31).

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^+ (32).

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.

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 $2,5 \pm 1$ mmHg, che diminuiscono ulteriormente nei trial crossover e con un apporto >370 mg/die (33). La dose ottimale sembra essere tra 500 e 1.000 mg al giorno, che migliora se è chelato ad un amminoacido che ne aumenta l'assorbimento e diminuisce l'incidenza di diarrea. L'aggiunta di taurina al dosaggio di 1.000-2.000 mg al giorno sembra aumentare l'effetto antipertensivo di Mg^{++} (34).

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 (35).

Sono stati ipotizzati numerosi meccanismi attraverso i quali il Mg^{++} indurrebbe la riduzione della PA: azione bloccante dei

canali del calcio, aumento della PgE, aumento della NO sintasi (36).

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 appaia non efficace in termini di riduzione della PA, questa sembra utile nelle donne in gravidanza; una recente meta-analisi della Cochrane Collaboration, che comprende 13 trial di buona qualità in cui sono coinvolte 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 mortalità per tutte le cause senza mostrare rilevanti effetti collaterali (37).

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 (38) e linearmente correlato a un minor rischio di patologia cardiovascolare (39).

In particolare, i pazienti ipertesi tendono ad avere livelli più bassi di acido ascorbico nel plasma rispetto ai soggetti normotesi (40). Anche uno studio di depletion-repletion di vitamina C ha confermato una relazione inversa tra livelli plasmatici di acido ascorbico e PA (41). Perciò, al fine di mantenere valori normali di PA è raccomandato raggiungere livelli sierici di acido ascorbico di almeno $100 \mu\text{mol/litro}$ (42). I principali meccanismi d'azione della vitamina C su preservazione e miglioramento della funzionalità endoteliale sono riassunti in *Figura 2*.

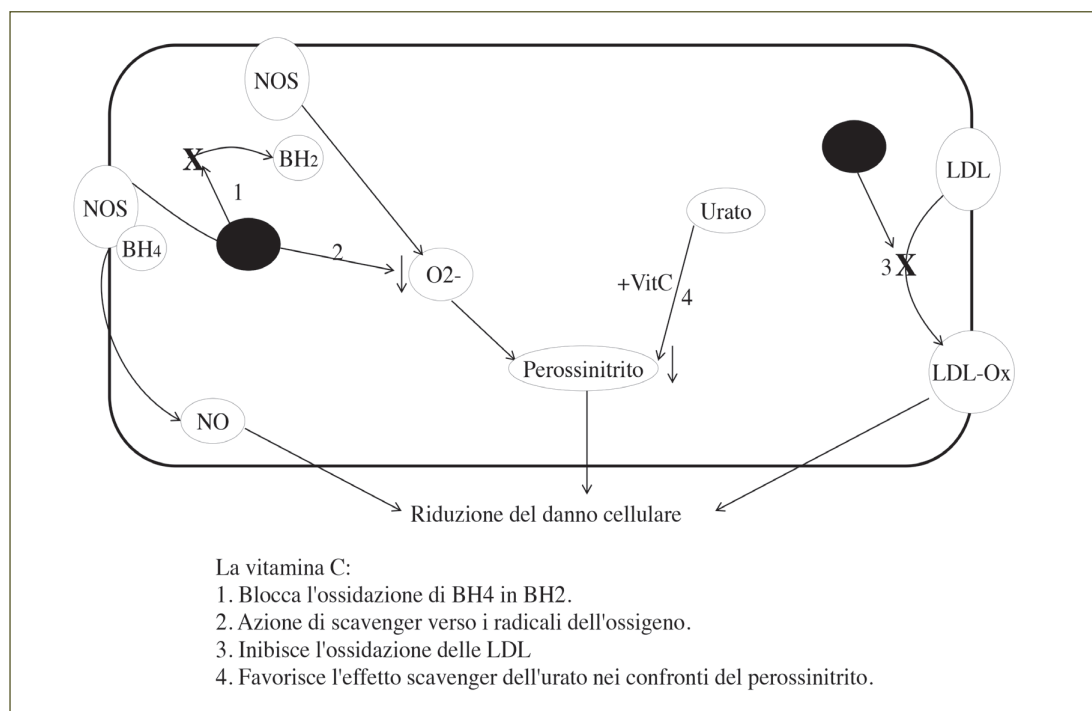


Figura 2 - Principali azioni della vitamina C sull'endotelio vascolare.

BH2 = Diidrobiopterina; BH4 = Tetraidrobiopterina; LDL = Lipoproteine a bassa densità; LDL-Ox = Lipoproteine a bassa densità ossidate; NO = Ossido Nitrico; NOS = Ossido Nitrico Sintetasi.

In una recente meta-analisi di studi clinici condotti su pazienti ipertesi, la supplementazione con una dose di vitamina C mediana di 500 mg al giorno per un periodo di almeno 8 settimane è stata associata a una riduzione di PAS di $4,85 \pm 1,21$ mmHg ($p < 0,01$) e di PAD di $1,67 \pm 0,72$ mmHg ($p = 0,17$), senza riscontro di problemi di sicurezza (43).

Inoltre la vitamina C sembra migliorare l'efficacia dei farmaci antipertensivi come l'amlodipina (44). 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 (45).

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi tramite i quali la vitamina C può indurre la riduzione della pressione arteriosa: au-

mento di NO e PgI_2 , che porta al miglioramento della funzione endoteliale e della compliance arteriosa (46), induzione della diuresi di acqua e sodio, diminuzione della produzione surrenalica di steroidi, 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 (47) e delle aldeidi nel siero (48). In più la vitamina C sembra diminuire l'affinità dell'angiotensina II al recettore AT1 alterandone i ponti disolfuro (49).

Le dosi di vitamina C che portano al miglioramento della PA (500-1.000 mg/die) sono solitamente ben tollerate e non richiedono attenzioni specifiche.

Si è inoltre notato che pazienti con ipertensione hanno più frequentemente mino-

ri livelli sierici di vitamina B6 (50). Alcuni studi clinici hanno supportato l'effetto riduttivo sulla PA dell'assunzione di vitamina B6 (51), 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 (52). Comunque, a parte qualche suggestivo studio osservazionale e sperimentale, un relativamente ampio numero di recenti meta-analisi ha mostrato risultati conflittuali circa l'effetto della vitamina D sulla PA (53).

Flavonoidi

Studi epidemiologici hanno suggerito che l'apporto giornaliero di flavonoidi è associato ad una diminuzione del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (54).

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 (55). I flavonoidi del cacao sono clinicamente i più studiati: in particolare i flavanoli del cioccolato sembrano aumentare la biodisponibilità dell'ossido nitrico, proteggendo l'endotelio vascolare e diminuendo i livelli di alcuni fattori di rischio per le malattie cardiovascolari quali l'insulino-resistenza e l'infiammazione sistemica. Il cioccolato fondente titolato in polifenoli migliora la vasodilatazione flusso-mediata, sia nei soggetti sani che negli ipertesi (56). 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, in 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 30-1.080 mg di flavanoli (in media = 545,5 mg) in 3,6-105 g 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 (57). I dati sul caffè sono più discordanti. Alcuni trials clinici hanno dimostrato che l'acido clorogenico contenuto nel caffè verde non tostato è associato a una riduzione significativa della PA (58).

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 (59).

Dati recenti mostrano che un consumo regolare di tè sia verde (60) che nero (61) 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 (62).

Una review sistematica che include 20 studi clinici randomizzati con 1.536 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 (63).

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* 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-termini e derivati tutti da una stessa nazione (64).

Resveratrolo

Il resveratrolo (3, 5, 4'-triidrossi-transstilbene) è un potente anti-ossidante presente in alte concentrazioni nell'uva. 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 (65).

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/die) 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 (66).

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 stata associata ad una riduzione significativa della PA in alcuni recenti trials clinici

randomizzati, con un effetto parallelo sul metabolismo glucidico e lipidico (67).

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 (68). Anche il consumo di sesamo nero è stato associato alla riduzione di PA in diversi studi clinici, soprattutto in soggetti asiatici (69). Il succo di melograno ha una potente azione antiossidante, anti-ateromica e ACE-inibitoria che determinerebbe una riduzione significativa della PA (70), ma sono necessari ulteriori studi a lungo termine per confermare questo effetto.

Coenzima Q10 (CoQ10)

Il Co-Enzima Q10 (Ubichinone) è un potente scavenger dei radicali liberi, riduce lo stress ossidativo e rigenera altre vitamine anti-ossidanti, diminuisce l'ossidazione delle LDL ed è un cofattore coinvolto nella fosforilazione ossidativa mitocondriale, il cui livello plasmatico è spesso ridotto nei pazienti ipertesi (71).

Un numero relativamente ampio di studi clinici supporta l'effetto antiipertensivo 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 (72).

Il principale problema dell'impiego del CoQ10 come sostanza antiipertensiva 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

umentata dall'impiego di CoQ10 emulsionato e di nano-particelle che ne migliorano l'assorbimento intestinale e i suoi livelli sierici (73).

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 \pm SE: -5,60 \pm 5,26 mmHg, p=0,04) (74). L'effetto del licopene sulla PA sembra essere aggiuntivo a quello dei farmaci antipertensivi (75). 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 effetto antipertensivo, mentre l'apporto di pomodori di per sé si è dimostrato più favorevole sugli endpoint cardiovascolari (76).

Picnogenolo

L'estratto di corteccia di *Pinus pinaster* (pino marittimo francese), commercializzato abitualmente come picnogenolo, agisce come un naturale 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 hsCRP, tutte proprietà che supportano il suo potenziale effetto positivo sulla pressione arteriosa nell'uomo (77).

I dati clinici mostrano chiaramente che il supplemento con 100 mg di picnogenolo

in soggetti trattati con diversi farmaci antipertensivi porta alla riduzione del dosaggio dei farmaci in circa la metà dei pazienti (78). Non ci sono però dati disponibili sull'effetto antipertensivo nei pazienti non trattati farmacologicamente, a parte qualche piccolo studio che sembra essere positivo (79).

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 del sonno (80). La melatonina sembra migliorare il controllo della pressione arteriosa sia tramite meccanismi centrali che periferici, proteggendo i vasi da fenomeni ossidativi, migliorando il metabolismo del NO e di conseguenza la funzione endoteliale (81).

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 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, la supplementazione di melatonina migliora la qualità del sonno nei pazienti ipertesi trattati con beta-bloccanti (82), dato che questi farmaci ne inibiscono la secrezione fisiologica.

Finora non sono stati riportati effetti collaterali a seguito dell'uso di melatonina.

Estratto di aglio invecchiato

L'integrazione nutrizionale 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, standardizzato in S-allilcisteina come composto solforato bioattivo, è discretamente tollerabile, con poche interazioni dannose quando assunto 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 (83).

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 (84).

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) (85).

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 PA (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. NO₂⁻ esercita i suoi effetti tramite la sua conversione a ossidi di idrogeno funzionali, incluso il NO (86).

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 normotesi/pre-ipertesi/moderatamente ipertesi, tramite la bioconversione al vasodilatatore ossido nitrico (87).

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 PAS (-4,4 mmHg, CI 95% -5,9,-2,8; p<0,001) rispetto alla PAD (-1,1 mmHg, CI 95% -2,2, 0,1; p=0,06) (88).

Probiotici

Anche il consumo di probiotici può migliorare il controllo della PA. 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 10^{11} colony-forming units (89).

Questo effetto può essere migliorato quando i probiotici sono assunti come alimenti fermentati (specie lattici). Infatti una meta-analisi di quattordici studi clinici randomizzati controllati con 702 partecipanti ha mostrato come i lattici fermentati, rispetto al placebo, abbiano prodotto una riduzione di 3,10 mmHg (CI 95% -4,64, -1,56) nella PAS e 1,09 mmHg (CI 95%, -2,11, 0,06) nella PAD. L'analisi per sottogruppi suggerisce che ci sia un effetto leggermente maggiore sulla PAS nei partecipanti ipertesi rispetto ai normotesi (-3,98 v. -2,09 mmHg). Le analisi dei trial condotti in Giappone mostrano una ridu-

zione maggiore rispetto a quelli condotti nei paesi europei sia per la PAS (-6,12 v. -2,08 mmHg) che per la PAD (-3,45 v. -0,52 mmHg) (90).

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 della 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 anti-ipertensiva 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.

RIASSUNTO

Oltre ai ben noti effetti sulla pressione arteriosa (PA) della dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) e della dieta Mediterranea, numerosi studi hanno indagato il possibile effetto antipertensivo di diversi integratori alimentari e nutraceutici, la maggior parte dei quali presenta 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.

Parole chiave: *ipertensione arteriosa; pressione arteriosa; integratori alimentari; nutraceutici; evidenze cliniche.*

Bibliografia

1. Lawes CM, Vanders HS, Rodgers A. Global burden of blood-pressure related disease, 2001. *Lancet*. 2008; 371: 1513-1518.
2. McInnes GT. Lowering blood pressure for cardiovascular risk reduction. *J Hypertens*. (Suppl.) 2005; 23: S3-8.
3. 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: 1925-1938.
4. 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.
5. Cicero AF, Colletti A. Nutraceuticals and Blood Pressure Control: Results from Clinical Trials and Meta-Analyses. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015 Mar 19. (Epub ahead of print)
6. Miller ER 3rd, Erlinger TP, Appel LJ. The effects of macronutrients on blood pressure and lipids: an overview of the DASH and OmniHeart trials. *Curr Atheroscler Rep*. 2006; 8: 460-465.
7. Pérez-López FR, Chedraui P, Cuadros JL. Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions. *Maturitas*. 2009; 64: 67-79.
8. Hall WL. Dietary saturated and unsaturated fats as determinants of blood pressure and vascular function. *Nutr Res Rev*. 2009; 22: 18-38.
9. 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.
10. 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, Sorli 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.
11. Perrinjaquet-Moccetti T, Busjahn A, Schmidlin C, Schmidt A, Bradl B, Aydogan 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.
12. 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: 330-337.
13. 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: 974-980.
14. Balakumar P, Taneja G. Fish oil and vascular endothelial protection: bench to bedside. *Free Radic Biol Med*. 2012; 53: 271-279.
15. Rebholz CM, 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; 176 (Suppl. 7): S27-43.
16. 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.
17. 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: 463-470.
18. 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: 1188-1194.
19. 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.
20. 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: 425-436.
21. 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: 1035-1040.
22. 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.
23. Rajapakse NW, Mattson DL. Role of L-arginine in nitric oxide production in health and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009; 36: 249-255.

24. 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: 959-965.
25. 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: 940-944.
26. Perez V, Chang ET. Sodium-to-Potassium Ratio and Blood Pressure, Hypertension, and Related Factors. *Adv Nutr*. 2014; 5: 712-741.
27. Whelton PK, He J. Potassium in preventing and treating high blood pressure. *Semin Nephrol* 1999; 19: 494-499.
28. 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.
29. 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: 1210-1219.
30. 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.
31. Houston MC. The importance of potassium in managing hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011; 13: 309-317.
32. 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.
33. Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66: 411-418.
34. Houston MC. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 843-847.
35. Laurant P, Touyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J Hypertens*. 2000; 18: 1177-1191.
36. Widman L, Wester PO, Stegmayr BG, Wirell MP. The dose dependent reduction in blood pressure through administration of magnesium: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *Am J Hypertens*. 1993; 6: 41-45.
37. 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.
38. Ness AR, Khaw K-T, Bingham S, Day NE. Vitamin C status and blood pressure. *J Hypertens*. 1996; 14: 503-508.
39. Enstrom JE, Kanim LE, Klein M. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology*. 1992; 3: 194-202.
40. Ness AR, Chee D, Elliott P. Vitamin C and blood pressure-an overview. *J Hum Hypertens*. 1997; 11: 343-350.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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; 40(2): 141-147.
45. 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: 535-540.
46. Plantinga Y, Ghiadoni L, Magagna A, Biancarelli C. Supplementation with Vitamins C and E improves arterial stiffness and endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2007; 20: 392-397.
47. Simon JA. Vitamin C and cardiovascular disease: a review. *J Am Coll Nutr*. 1992; 11: 107-125.
48. 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: 628-639.
49. 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.
50. 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.

51. 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: 2072-2079.
52. 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.
53. 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.
54. 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: 57-64.
55. 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.
56. 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: 827-832.
57. Ried K, Sullivan TR, Fakler P, Frank OR, Stocks NP. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8: CD008893.
58. 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: 439-449.
59. 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: 408-414.
60. Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M, Stepień 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: 421-427.
61. 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: 186-188.
62. 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.
63. 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.
64. 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: 83-86.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Nutraceuticals for metabolic syndrome management: from laboratory to benchside. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014; 12: 565-571.
69. 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; 10: 82.
70. Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis.* 2001; 158: 195-198.
71. Langsjoen PH, Langsjoen AM. Overview of the use of CoQ10 in cardiovascular disease. *Biofactors.* 1999; 9: 273-284.
72. Ho MJ, Bellusci A, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of coenzyme Q10 for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 4: CD007435.
73. 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.
74. Ried K, Fakler P. Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials. *Maturitas.* 2011; 68: 299-310.
 75. Paran 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: 145-151.
 76. 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: 457-485.
 77. 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: 261-277.
 78. 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: 855-862.
 79. Hu S, Belcaro G, Cornelli U, Luzzi R, Cesarone MR, Dugall M, Feragalli 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)
 80. 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: 119-129.
 81. 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: 577-584.
 82. 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: 1395-1402.
 83. 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.
 84. Butt MS, Sultan MT, Butt MS, Iqbal J. Garlic: nature's protection against physiological threats. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009; 49: 538-551.
 85. 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.
 86. 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: 144-150.
 87. Clements WT, Lee SR, Bloomer RJ. Nitrate ingestion: a review of the health and physical performance effects. *Nutrients.* 2014; 6: 5224-5264.
 88. 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.
 89. Khalesi 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.
 90. 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: 1188-1194.