

Approccio integrato nella gestione del rischio cardiovascolare: effetto combinato di uno stile di vita salutare e di nutraceutici a base di barbabietola sui valori pressori in pazienti con pressione arteriosa normale-elevata e basso-moderato rischio cardiovascolare

Commento a: Landolfo M, Spannella F, Polisenò C, Massacesi A, Giulietti F, Festa R, Cavazzin E, Sasso G, Mazza A, Sarzani R. The Effects of ESC/ESH-Based Written Generic Lifestyle Advice and a Nutraceutical on 24-Hour Blood Pressure in Patients with High-Normal Office Blood Pressure and Low-Moderate Cardiovascular Risk. *Nutrients*. 2023 Dec 13;15(24):5099. doi: 10.3390/nu15245099. PMID: 38140359.

Federica Fogacci

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Italia

Lo studio di Landolfo e colleghi ha valutato l'efficacia di un approccio non farmacologico basato sui consigli di stile di vita raccomandati dalle Linee Guida ESC/ESH 2018 e l'integrazione con barbabietola rossa sulla pressione arteriosa (PA) in soggetti con PA normale-elevata e basso-moderato rischio cardiovascolare.

I risultati preliminari indicano una riduzione della PA. L'approccio combinato di stile di vita e nutraceutici potrebbe offrire una strategia sostenibile per ridurre la PA e il rischio cardiovascolare. Ulteriori ricerche sono necessarie per confermare la sicurezza a lungo termine e l'efficacia dei nutraceutici, in particolare del succo di barbabietola rossa, nella gestione della PA.

Commento critico

Lo studio pubblicato su *Nutrients* nel 2023 da Landolfo e colleghi si poneva l'obiettivo di valutare l'efficacia di un approccio non farmacologico basato su consigli di stile di vita salutari raccomandati dalle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) / Società Europea di Ipertensione (ESH) del 2018 combinato con un integratore nutraceutico, il cui componente principale è la barbabietola rossa, sulla pressione arteriosa (PA) in soggetti con PA normale-elevata e basso-moderato rischio cardiovascolare. Contrariamente agli interventi non farmacologici basati su programmi personalizzati da dietisti/trainer caratterizzati da costi elevati e scarsa adesione alle misure prescritte in quanto ostacolati da esigenze di vita quotidiana e/o lavorativa, questo approccio semplice e a basso costo sembrerebbe portare ad una riduzione della PA nella popolazione di pazienti considerata. Punto di forza di questo studio è la me-

todologia con cui è stato disegnato: si tratta di uno studio longitudinale esplorativo che prevedeva un monitoraggio ambulatoriale della PA per 24 ore (ABPM) a livello basale e al *follow-up* dopo tre mesi. Il metodo di monitoraggio ABPM fornisce infatti una panoramica più completa e accurata dei livelli pressori nel corso della giornata rispetto alla misurazione singola, consentendo di identificare eventuali variazioni nella PA non altrimenti evidenziabili da singole misurazioni standard. Inoltre, l'adozione di linee guida consolidate, come le Linee Guida ESC/ESH del 2018, conferisce attendibilità alle raccomandazioni fornite nel contesto dello studio. Tuttavia, alcune limitazioni potrebbero condizionare l'interpretazione dei risultati. Data la ridotta numerosità del campione (43 pazienti), i risultati devono essere considerati preliminari e richiedono ulteriori conferme. Inoltre, la popolazione di studio circoscritta a soggetti con PA normale-elevata e basso-moderato rischio cardiovascolare po-

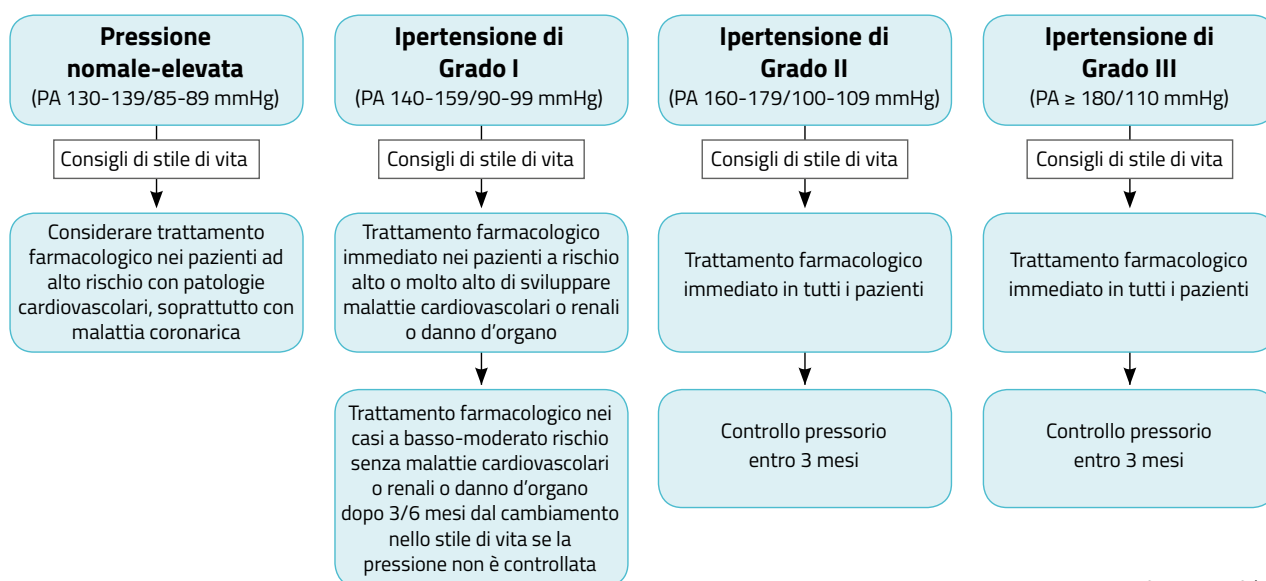
trebbe limitare l'estensione dei risultati ad altre categorie di pazienti con profili di rischio diversi. Un altro aspetto critico da considerare è la durata relativamente breve dello studio, che potrebbe non consentire una valutazione completa degli effetti a lungo termine della combinazione di consigli di stile di vita salutari con un integratore nutraceutico a base di barbabietola rossa sulla PA e sul rischio cardiovascolare. In aggiunta, a causa dell'assenza di un gruppo di controllo non è stato possibile discernere il contributo dato alla riduzione della PA dai consigli sullo stile di vita da quello del nutraceutico stesso, la cui efficacia tuttavia non era l'obiettivo dello studio in oggetto. Tuttavia, l'aderenza al nutraceutico a base di barbabietola rossa è stata elevata, poiché tutti i pazienti hanno dichiarato di averlo assunto e l'85% dei pazienti ha riferito una piena aderenza nell'intero periodo di studio. Il manoscritto fornisce importanti informazioni sull'efficacia degli interventi non farmacologici sulla PA in una specifica popolazione di pazienti. Infatti, globalmente i dati ottenuti in questo studio confermano e rinforzano le evidenze già raccolte in un precedente studio clinico controllato condotto sulla stessa formulazione nutraceutica e pubblicato dall'*equipe* del Prof. Claudio Borghi (1). Tuttavia, ulteriori approfondimenti sono necessari per comprendere interamente l'impatto a lungo termine di tali interventi e per valutare la loro efficacia in contesti clinici più ampi e diversificati.

Ruolo di uno stile di vita sano, della dieta e dei nutraceutici

nella prevenzione del rischio cardiovascolare

Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'ipertensione è un fattore di rischio altamente prevalente per lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Le Linee Guida ESC/ESH del 2018 per la gestione dell'ipertensione arteriosa supportano i cambiamenti dello stile di vita come primo approccio terapeutico per individui con PA normale-elevata e ipertensione di Grado 1 con basso rischio cardiovascolare (Figura 1) (2). I cambiamenti principali dello stile di vita che abbassano i valori pressori includono: la riduzione delle calorie e dell'assunzione di sodio e alcol, l'integrazione adeguata di potassio, l'attività fisica e l'astensione dal fumo. Infatti, in merito ai miglioramenti dello stile di vita, lo studio di Landolfo e colleghi prevedeva un *follow-up* a tre mesi, in cui è stato chiesto ai pazienti un feedback sui suggerimenti proposti. L'analisi delle risposte ricevute ha rivelato che il 72% dei pazienti ha aderito ad almeno una delle raccomandazioni sullo stile di vita fornite nel periodo di *follow-up*, ad esempio aumentando l'attività fisica e attenendosi ad una dieta equilibrata (60,5%) oppure riducendo il consumo di alcol (58%). Tra i 14 fumatori coinvolti nello studio, solamente 4 hanno riferito di aver cessato/ridotto il consumo di tabacco. La maggior parte dei pazienti ha confermato la propria volontà a aderire ai semplici consigli scritti sullo stile di vita anche dopo il periodo di osservazione. Risultati affini sono stati ottenuti da Bhagavathula e colleghi, il cui studio si proponeva di valutare le variazioni di PA nei primi sei mesi dall'inizio del trattamento in una coorte di pazienti ipertesi di nuova diagnosi e di identificare i fattori associati al

Trattamenti per abbassare la PA a seconda dei valori pressori di partenza con integrazione di interventi sullo stile di vita ed eventuale terapia farmacologica nei casi più severi, in accordo con le Linee Guida ESC/ESH del 2018



Modificata da ref. (2)

FIGURA 1

raggiungimento della pressione target raccomandata da diverse linee guida, tra cui anche le ESC/ESH del 2018, evidenziando un tasso di successo del 43% (3). Inoltre, dallo studio di Landolfo e colleghi, non è emersa una diminuzione significativa del peso corporeo al *follow-up*, indice del fatto che l'abbassamento della PA potrebbe essere ascrivibile al consiglio di seguire una dieta equilibrata e praticare attività fisica. Infatti, il suggerimento di limitare l'assunzione di sale e di svolgere attività fisica potrebbe spiegare l'abbassamento della PA, come riportato anche da Hansen e Gupta e rispettivi colleghi (4,5). Questi dati sono coerenti con quelli evidenziati da Bhagavathula e colleghi, i cui pazienti con BMI normale hanno mostrato maggiore propensione a raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati dalle Linee Guida (3). Tra i regimi alimentari maggiormente studiati per la

prevenzione cardiovascolare rientrano la dieta DASH (in inglese "*Dietary Approach to Stop Hypertension*") e la dieta mediterranea, che prevedono un'assunzione maggiore di frutta, verdura, cereali integrali, noci e legumi, latticini a basso contenuto di grassi e una minore quantità di carni lavorate e bevande zuccherate, con effetti benefici sia sui lipidi ematici che sulla pressione. Inoltre, alcuni componenti dietetici, sia "alimenti funzionali" naturali che prodotti in formulazioni nutraceutiche, possono avere proprietà terapeutiche potenziali nella prevenzione o nel trattamento delle malattie e vengono spesso somministrati in modo complementare. È stato infatti dimostrato che alcuni nutraceutici coadiuvano a ridurre i valori pressori sia in soggetti normotesi che in soggetti con PA normale-elevata. In Tabella 1 sono riportati gli integratori alimentari e i nutraceutici con un effetto

Elenco di integratori alimentari e nutraceutici con un dimostrato effetto clinicamente rilevante sull'abbassamento della pressione arteriosa nell'uomo

Nutraceutico	Livello di evidenza	Verosimile meccanismo d'azione
Succo di barbabietola	Meta-analisi di RCT	↑ disponibilità di NO (i nitrati di cui è ricco il succo, ad opera di batteri della lingua si trasformano in nitriti, che nello stomaco danno vita all'NO)
Acidi grassi polisaturi (alti dosaggi)	Meta-analisi di RCT	↓ TXA2 e infiammazione, ↑ PG vasodilatatrici, ↑ NO sintasi, ↓ resistenza all'insulina, ↓ RAAS
Isoflavoni	Meta-analisi di RCT	ACE inibitore; Effetti endoteliali diretti
Lactotripeptidi (Isoleucina o Valina - Prolina-Prolina)	Meta-analisi di RCT	ACE inibitore
Peptidi del pesce	Piccoli RCT	ACE inibitore
L-Arginina (alti dosaggi)	Meta-analisi di RCT	↑ disponibilità di NO
Potassio	Vari RCT	↑ natriuresi, ↑ modulazione sensitiva baroflessa, ↑ Na-K ATPasi, ↑ sensibilità all'insulina, ↓ Ang II, ↓ sensibilità alle catecolamine, ↓ ADMA, ↓ stress ossidativo e TGF-β
Magnesio chelato	Meta-analisi di RCT	Bloccanti canali del calcio, ↑ PGE, ↑ NO sintasi
Tè nero / Tè verde / Karkadè	Meta-analisi di RCT	↑ Disponibilità di NO, ↑ Insulino-sensibilità, ↓ Proteina C reattiva
Succo di melograno	Meta-analisi di RCT	↓ Attività ACE, ↓ NFκ-B
Semi di sesamo	Meta-analisi di RCT	↓ Stress ossidativo
Calcio	Meta-analisi di RCT	Non chiaro
Vitamina C	Meta-analisi di RCT	↓ steroidi surrenalici ed aldeidi sieriche, ↓ affinità di legame del recettore AT1 per l'Ang II, ↓ Na-K ATPasi, ↑ natriuresi, ↑ SOD, ↑ cGMP, ↑ NO e PGI2
Coenzima Q10 (alte dosi in pazienti ipertesi)	Meta-analisi di RCT	Antiossidante, scavenger dei radicali liberi, ↑ rigenerazione di vitamine e antiossidanti, co-fattore e co-enzima della fosforilazione ossidativa mitocondriale
Licopene	Meta-analisi di RCT	Antiossidante, scavenger dei radicali liberi
Melatonina	Meta-analisi di RCT	↑ produzione di NO, protezione dei vasi sanguigni dell'ossidazione, regolazione del ritmo circadiano
Estratto di aglio invecchiato	Meta-analisi di RCT	ACE inibitore, bloccante i canali del calcio, ↑ produzione di NO, ↑ H ₂ S, ↓ bradichinina, ↓ sensibilità alle catecolamine
Resveratrolo	Meta-analisi di RCT	↑ produzione di NO, protezione dei vasi dall'ossidazione, ↓ infiammazione vascolare ed aggregazione piastrinica
Probiotici	Meta-analisi di RCT	ACE-inibitore? Non chiaro

RCT: studi clinici controllati randomizzati; NO: ossido nitrico; TXA2: trombossano A2; PG: prostaglandine; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterone; ACE: enzima di conversione dell'angiotensina; Ang-II: angiotensina II; ADMA: Dimetil-L-Arginina Asimmetrica; TGF-β: fattore di crescita trasformante beta; PGE: prostaglandina E; NF-κB: fattore nucleare kappa B; AT1: recettore AT1 per l'angiotensina II; SOD: superossido dismutasi; cGMP: guanosina monofosfato ciclico; PGI2: prostaciclina; H2S: acido solfidrico.

Modificata da ref. (6)

TABELLA 1

cl clinicamente rilevante di abbassamento della pressione (6). In particolare, tra gli alimenti funzionali e i nutraceutici come fonti di nitrati, il succo di barbabietola rossa e i suoi sottoprodotti hanno ricevuto notevole attenzione. La barbabietola rossa, infatti, è probabilmente la verdura che accumula più nitrati. Uno studio condotto su volontari sani ha dimostrato una riduzione della pressione diastolica dopo l'assunzione di nitrato di sodio (0,1 mmol/kg/peso corporeo al giorno) indicando il succo di barbabietola rossa come possibile fonte (7,8). Le betalaine presenti nella barbabietola rossa combattono efficacemente lo stress ossidativo, riducono il colesterolo LDL, prevengono danni al DNA, inibiscono la proliferazione cellulare e l'angiogenesi e inducono l'apoptosi (7,9,10) (Figura 2). Di particolare interesse sono alcuni studi osservazionali che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei nutraceutici il cui componente principale era la barbabietola rossa nel ridurre la PA in pazienti a basso rischio cardiovascolare, dimostrando che diverse dosi di succo di barbabietola rossa riducono sia la pressione sistolica di 4 mmHg in media (11-13) che la pressione diastolica, evento probabilmente dovuto all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di nitrati e nitriti (14,15). In particolare, Kapil e colleghi hanno riscontrato una riduzione di PA significativa nei pazienti con ipertensione sottoposti a trattamento farmacologico dopo un'integrazione di quattro settimane con succo di barbabietola rossa: l'entità della riduzione della PA era equivalente a quella che si sarebbe ottenuta dopo il trattamento con un farmaco antipertensivo (13). Secondo gli autori, partendo da una PA

basale elevata, l'integrazione con il nutraceutico potrebbe avere maggiori effetti positivi sulla stabilizzazione dei valori pressori. Anche Bahadoran e colleghi hanno confermato che i pazienti con valori elevati di pressione sistolica riportano una diminuzione più significativa della stessa dopo l'integrazione con il nutraceutico a base di barbabietola rossa (16).

Conclusioni

L'impiego di nutraceutici con azione antipertensiva può essere considerato, unitamente ad una dieta equilibrata ed all'adozione di uno stile di vita salutare, parte integrante di una strategia di prevenzione degli eventi cardiovascolari in soggetti con valori pressori nel range normale-elevato, allo scopo di prevenire il danno d'organo, che potrebbe contribuire ad aumentare il rischio cardiovascolare e a rendere più problematico il controllo pressorio nel corso del tempo. Il loro utilizzo può essere suggerito anche come valido adiuvante al trattamento farmacologico nei pazienti ipertesi, specie in presenza di effetti collaterali non tollerati nei confronti delle varie classi di farmaci antipertensivi. Tra i vari nutraceutici, il succo di barbabietola rossa sembra essere uno dei candidati con maggiore provata efficacia. L'uso dei nutraceutici è da considerarsi complementare ai cambiamenti dello stile di vita che si sono dimostrati in grado di ridurre i valori pressori e la cui importanza è stata ribadita dalle Linee Guida ESC/ESH del 2018. In particolare, lo studio di Landolfo e colleghi ha importanti implicazioni nella gestione delle condizioni di rischio cardiovascolare, poiché si concentra su un gruppo di pazienti che, pur non essendo tradizionalmente considerati a rischio elevato per lo sviluppo di patologie cardiovascolari, potrebbero comunque trarre beneficio dall'adozione di uno stile di vita salutare. L'approccio combinato di consigli sullo stile di vita e dell'uso di un integratore alimentare nutraceutico a base di barbabietola rossa come componente principale offre una prospettiva completa sull'ottimizzazione della salute cardiovascolare. Inoltre, l'uso di un nutraceutico a base di barbabietola rossa aggiunge un'interessante dimensione al trattamento. Complessivamente, questo studio clinico fornisce un contributo significativo alla comprensione di strategie per gestire la PA e ridurre il rischio cardiovascolare, specialmente nei pazienti con PA normale-elevata e basso-moderato rischio cardiovascolare. I dati ottenuti da questo lavoro, sebbene clinicamente non trascurabili, sono preliminari e richiedono ulteriori conferme e approfondimenti. In generale, sono necessari ulteriori studi finalizzati a stabilire la sicurezza a lungo termine dei nutraceutici descritti ed a valutare quali tra questi presentino il più favorevole rapporto costo-efficacia, in modo tale da consentirne un potenziale uso ad ampio spettro nella popolazione.

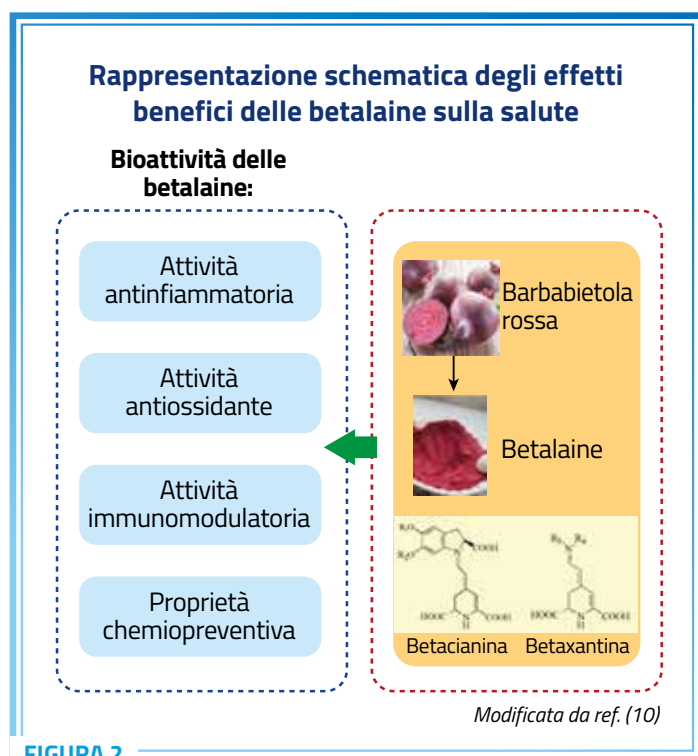


FIGURA 2

Bibliografia

1. Cicero AFG, Colletti A, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Is it Possible to Significantly Modify Blood Pressure with a Combined Nutraceutical on Top of a Healthy Diet? The Results of a Pilot Clinical Trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018;25:401–5.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953–2041.
3. Bhagavathula AS, Shah SM, Suliman A, Oulhaj A, Aburawi EH. Hypertension Control and Guideline-Recommended Target Blood Pressure Goal Achievement at an Early Stage of Hypertension in the UAE. *J Clin Med* 2021;11.
4. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:230–45.
5. Gupta DK, Lewis CE, Varady KA, Su YR, Madhur MS, Lackland DT, et al. Effect of Dietary Sodium on Blood Pressure: A Crossover Trial. *JAMA* 2023;330:2258–66.
6. Borghi C, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Burnier M, Cicero AFG, Clement D, et al. Nutraceuticals and blood pressure control: a European Society of Hypertension position document. *J Hypertens* 2020;May;38(5):799–812.
7. Sirtori CR, Arnoldi A, Cicero AFG. Nutraceuticals for blood pressure control. *Ann Med* 2015;47:447–56.
8. Larsen FJ, Ekblom B, Sahlin K, Lundberg JO, Weitzberg E. Effects of dietary nitrate on blood pressure in healthy volunteers. *N Engl J Med* 2006;355:2792–3.
9. Punia Bangar S, Sharma N, Sanwal N, Lorenzo JM, Sahu JK. Bioactive potential of beetroot (*Beta vulgaris*). *Food Res Int* 2022;158:111556.
10. Fu Y, Shi J, Xie S-Y, Zhang T-Y, Soladoye OP, Aluko RE. Red Beetroot Betalains: Perspectives on Extraction, Processing, and Potential Health Benefits. *J Agric Food Chem* 2020;68:11595–611.
11. Webb AJ, Patel N, Loukogeorgakis S, Okorie M, Aboud Z, Misra S, et al. Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and antiplatelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite. *Hypertension* 2008;51:784–90.
12. 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.
13. 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* 2015;65:320–7.
14. Hobbs DA, Goulding MG, Nguyen A, Malaver T, Walker CF, George TW, et al. Acute ingestion of beetroot bread increases endothelium-independent vasodilation and lowers diastolic blood pressure in healthy men: a randomized controlled trial. *J Nutr* 2013;143:1399–405.
15. Hobbs DA, Kaffa N, George TW, Methven L, Lovegrove JA. Blood pressure-lowering effects of beetroot juice and novel beetroot-enriched bread products in normotensive male subjects. *Br J Nutr* 2012;108:2066–74.
16. Bahadoran Z, Mirmiran P, Kabir A, Azizi F, Ghasemi A. The Nitrate-Independent Blood Pressure-Lowering Effect of Beetroot Juice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr* 2017;8:830–8.