

Effetti dell'assunzione di un integratore alimentare a base di estratto di vinaccia ed L-arginina sul controllo della pressione arteriosa

Indagine clinica con numero di identificazione: *FLUTAREG 2025-01*

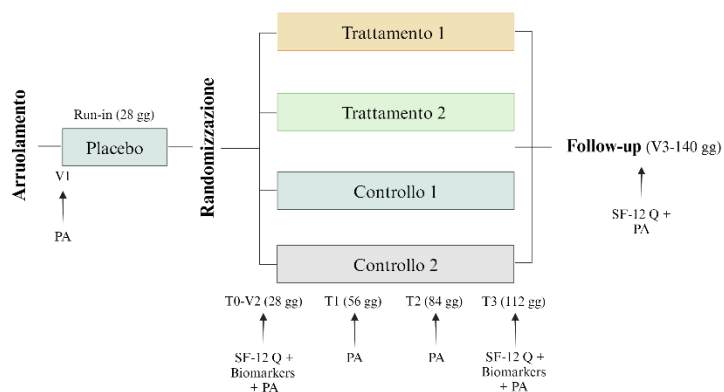
SINOSSI DEL PIANO DI INDAGINE CLINICA

TITOLO	Effetti dell'assunzione di un integratore alimentare a base di estratto di vinaccia ed L-arginina sul controllo della pressione arteriosa
TITOLO BREVE	FLUTAREG
SPONSOR	NGN Healthcare s.r.l. Via Nazionale 207, Torrette di Mercogliano (AV) 83013
CENTRO SPERIMENTALE	COMEGEN SOCIETA' COOPERATIVA SOCIALE Viale Maria Bakunin 41, 80125 Napoli
SPERIMENTATORE	Dott. Matteo Laringe Medico di Medicina Generale
INTEGRATORE ALIMENTARE	Formulazione nutraceutica a base di L-arginina (200 mg) e Fluxovas® (300 mg), un estratto di vinacce (<i>Vitis Vinifera</i> L., cultivar Aglianico) ricco in polifenoli, microincapsulato in maltodestrine.
RAZIONALE DELLO STUDIO	L'ipertensione arteriosa è una condizione diffusa e principale fattore di rischio cardiovascolare. Nonostante le terapie farmacologiche disponibili, molti pazienti presentano un controllo pressorio inadeguato, spesso per effetti collaterali o scarsa aderenza. La formulazione nutraceutica a base di estratto di vinaccia e L-arginina mira a regolare la pressione arteriosa attraverso il supporto alla via NO-sGC-cGMP e un'azione antiossidante. Questi meccanismi favoriscono il rilassamento vascolare e contrastano lo stress ossidativo, migliorando potenzialmente la funzionalità endoteliale e i valori di pressione arteriosa. Lo studio valuta l'efficacia e la sicurezza dell'integratore oggetto di studio come opzione complementare per la gestione dell'ipertensione, contribuendo a ridurre i rischi cardiovascolari.
TIPOLOGIA DI STUDIO	Studio sperimentale, randomizzato, controllato, in doppio cieco, monocentrico, a gruppi paralleli.
OBIETTIVO	Valutare l'efficacia di un integratore alimentare a base di estratto di vinaccia e L-arginina nella gestione della pressione arteriosa in soggetti con ipertensione lieve o moderata. Gli obiettivi includono la verifica della capacità del trattamento di normalizzare o ridurre i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, nonché l'analisi di endpoint secondari, quali marcatori di funzionalità renale e qualità della vita. Lo studio intende offrire un'alternativa naturale e sicura per la regolazione pressoria, potenzialmente complementare alle terapie farmacologiche tradizionali.

ENDPOINT	L'endpoint primario dello studio è la riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) misurati nell'arco di 12 settimane, con l'obiettivo di normalizzare i valori pressori o di ottenere una diminuzione di almeno 10 mmHg per la PAS e 5 mmHg per la PAD. Gli endpoint secondari includono la valutazione del profilo metabolico (glicemia, colesterolo, trigliceridi), la funzionalità renale (microalbuminuria e clearance della creatinina) e la qualità della vita percepita, misurata tramite il questionario SF-12. Tali endpoint forniranno una visione complessiva dei benefici del trattamento sia a livello clinico che di benessere soggettivo.
CRITERI DI SELEZIONE	Criteri di inclusione: Saranno inclusi nello studio pazienti di sesso maschile e femminile, di etnia caucasica, con età compresa tra 18 e 75 anni, con diagnosi di ipertensione essenziale da almeno 12 mesi e stabilità del trattamento farmacologico antipertensivo in corso, senza variazioni previste durante lo studio. I partecipanti dovranno essere privi di comorbidità cardiologiche significative (ad esempio fibrillazione atriale o insufficienza cardiaca) e metaboliche (diabete, dislipidemia) e in grado di comprendere e firmare il consenso informato. Criteri di esclusione: Saranno esclusi i pazienti con ipertensione severa (grado 3: PAS $\geq$ 171 mmHg o PAD $\geq$ 106 mmHg), malattie autoimmuni, reumatologiche o vascolari diverse dall'ipertensione essenziale, diabete, insufficienza renale (creatininemia $>$ 1,5 mg/dl) o epatica (AST/ALT $\geq$ 2 volte i valori normali), colesterolemia $>$ 250 mg/dl o trigliceridemia $>$ 200 mg/dl, nonché quelli con eventi cardiovascolari acuti (infarto miocardico, ictus) verificatisi negli ultimi 6 mesi. Verranno esclusi anche i soggetti in gravidanza, allattamento o privi di adeguata contraccezione, coloro con disturbi psichiatrici significativi o abuso di alcol o droghe, e i pazienti in trattamento con farmaci incompatibili con lo studio, quali ipoglicemizzanti, corticosteroidi orali e antipsicotici.
GRUPPI DI TRATTAMENTO	Saranno invitati a partecipare un totale di 296 soggetti, divisi in modo casuale in quattro gruppi da 74: gruppo con ipertensione di grado 1 che assume una capsula/die di una formulazione a base di L-arginina e Fluxovas®; 2) Gruppo con ipertensione di grado 2 che assume due compresse della stessa formulazione; 3) Gruppo con ipertensione di grado 1 che assume una compressa/die di placebo (maltodestrine); 4) Gruppo con ipertensione di grado 2 che assume due compresse/die di placebo.
TEMPI DI VALUTAZIONE	Livelli di pressione arteriosa: 4 settimane prima del trattamento (inizio di <i>run-in</i>); all'inizio del trattamento e in seguito a 4, 8 e 12 settimane di trattamento; 4 settimane dopo il trattamento (fine del <i>follow-up</i>). Questionario SF-12 e raccolta dei campioni di sangue e urine per analisi dei biomarkers: all'inizio e alla fine del trattamento (12 settimane).
RISCHI E BENEFICI	L'integratore alimentare, composto da estratto di vinaccia della cultivar Aglianico ricco in polifenoli e L-arginina, è notificato al Ministero della Salute e utilizza ingredienti già ammessi dalla normativa vigente sugli integratori alimentari. Il profilo di sicurezza del prodotto è considerato elevato, e non sono attesi eventi avversi significativi. I benefici attesi includono una potenziale riduzione dei valori pressori, un miglioramento dei parametri metabolici e della qualità della vita dei soggetti trattati, con un basso rischio di effetti indesiderati rispetto alle terapie farmacologiche convenzionali. Lo studio mira a confermare che l'integratore alimentare rappresenti un'opzione sicura ed efficace per supportare la gestione dell'ipertensione, contribuendo a ridurre l'incidenza di complicanze cardiovascolari.
MONITORAGGIO	Pur non essendo previsto nessun evento avverso legato all'assunzione dell'integratore alimentare, i soggetti saranno continuamente monitorati e, nel caso si verificassero sospette reazioni avverse, queste saranno segnalate tramite il sistema online di fitovigilanza VigiErbe (www.vigierbe.it), secondo quanto previsto dall'Istituto Superiore di Sanità.

ASPETTI STATISTICI	La numerosità campionaria è stata determinata ipotizzando un effect size di 0,30 secondo Cohen, un livello di significatività $\alpha = 0,05$, una potenza statistica dell'80%, tre misure ripetute per partecipante e una correlazione intra-soggetto di 0,60 tra le misure ripetute. Sulla base di questi parametri, il numero minimo di partecipanti necessario per ciascun gruppo risulta pari a 74, per un totale di 296 soggetti.
ALTRE FIGURE DI RIFERIMENTO NELLO STUDIO	Comitato Etico: Campania 1 Persona di riferimento dello Sponsor: Dott.ssa Fabrizia Guerra (Amministratore Unico NGN Healthcare s.r.l) Persona di riferimento del supporto esterno per lo Sponsor: Dott. Matteo Laringe (Medico di Medicina Generale presso COMEGEN SOCIETA' COOPERATIVA SOCIALE)

**LAYOUT
DELLO STUDIO**



**FLOW-CHART
DELLO STUDIO**

Tabella 1. Schema dello studio.				
	Visita di screening 1° Giorno (V1)	Visita di fine run-in 28° Giorno (V2-T0)	Visita 56° Giorno (V3-T1)	Visita 84° Giorno (V4-T2)
Foglio informativo e consenso informato	X			
Verifica idoneità (criteri inclusione/ esclusione)	X			
Anamnesi	X			
Dati demografici	X			
Misurazione della PA	X	X	X	X
Distribuzione del placebo per la fase di run-in (quantitativo pari a 4 settimane)	X			
Distribuzione dei trattamenti (quantitativo pari a 12 settimane di assunzione)		X	X	X
Somministrazione questionario SF-12		X		
Raccolta dei campioni di sangue e urine per analisi dei biomarker		X		
Domande relative a disturbi ed eventuali eventi avversi			X	X
Valutazione compliance al trattamento			X	X
Farmaci concomitanti	X	X	X	X

Effects of the Intake of a Dietary Supplement Based on Grape Seed Extract and L-Arginine on Blood Pressure Control

Clinical investigation with identification number: *FLUTAREG 2025-01*

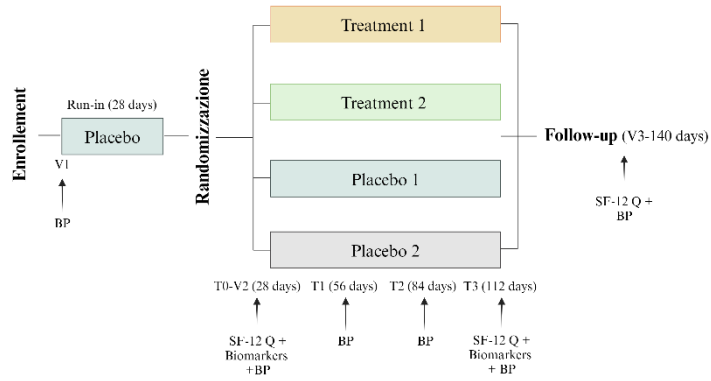
SYNOPSIS OF THE CLINICAL INVESTIGATION PLAN

TITLE	Effects of the Intake of a Dietary Supplement Based on Grape Seed Extract and L-Arginine on Blood Pressure Control
SHORT TITLE	FLUTAREG
SPONSOR	NGN Healthcare s.r.l. Via Nazionale 207, Torrette di Mercogliano (AV) 83013
EXPERIMENTAL CENTER	COMEGEN SOCIETA' COOPERATIVA SOCIALE Viale Maria Bakunin 41, 80125 Napoli
INVESTIGATOR	Dr. Matteo Laringe General Practitioner
FOOD SUPPLEMENT	Formulation Based on L-Arginine and Fluxovas®, a Grape Seed Extract (<i>Vitis Vinifera</i> L., Aglianico Cultivar) Rich in Polyphenols, Microencapsulated in Maltodextrins
RATIONALE FOR THE STUDY	Arterial hypertension is a widespread condition and a major cardiovascular risk factor. Despite the availability of pharmacological therapies, many patients experience inadequate blood pressure control, often due to side effects or poor adherence. The nutraceutical formulation based on grape seed extract and L-arginine aims to regulate blood pressure by supporting the NO-sGC-cGMP pathway and providing antioxidant action. These mechanisms promote vascular relaxation and counteract oxidative stress, potentially improving endothelial function and blood pressure levels. The study evaluates the efficacy and safety of the supplement under investigation as a complementary option for hypertension management, contributing to the reduction of cardiovascular risks.
TYPE OF STUDY	Randomized, Controlled, Double-Blind, Monocentric, Parallel-Group Clinical Trial.
AIM	To evaluate the efficacy of a dietary supplement based on grape seed extract and L-arginine in managing blood pressure in subjects with mild to moderate hypertension. The objectives include assessing the treatment's ability to normalize or reduce systolic and diastolic blood pressure values, as well as analyzing secondary endpoints such as oxidative stress biomarkers, renal function, and quality of life. The study aims to provide a natural and safe alternative for blood pressure regulation, potentially complementary to traditional pharmacological therapies.
ENDPOINTS	Primary endpoints: The primary endpoint of the study is the reduction in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) values over a 12-week period, aiming to normalize blood pressure levels or achieve a decrease of at least 10 mmHg in SBP and 5 mmHg in DBP. Secondary endpoints: Secondary endpoints include the evaluation of metabolic profile (blood glucose, cholesterol, triglycerides), renal function (microalbuminuria and creatinine clearance), and perceived quality of life, measured using the SF-12 questionnaire. These endpoints will provide a comprehensive view of the treatment's benefits, both clinically and in terms of subjective well-being.

SELECTION CRITERIA	Inclusion Criteria: The study will include male and female patients of Caucasian ethnicity, aged 18 to 75 years, with a diagnosis of essential hypertension for at least 12 months and stable antihypertensive treatment without expected changes during the study period. Participants must have no significant cardiovascular comorbidities (e.g., atrial fibrillation or heart failure) or metabolic disorders (e.g., diabetes, dyslipidemia) and must be capable of understanding and signing the informed consent form. Exclusion Criteria: Exclusion criteria include patients with severe hypertension (grade 3: SBP $\geq$ 171 mmHg or DBP $\geq$ 106 mmHg), autoimmune, rheumatologic, or vascular diseases other than essential hypertension, diabetes, renal insufficiency (creatinine $>$ 1.5 mg/dL), or liver dysfunction (AST/ALT $\geq$ 2 times normal values), cholesterol levels $>$ 250 mg/dL, triglycerides $>$ 200 mg/dL, and those with acute cardiovascular events (myocardial infarction, stroke) within the last 6 months. Patients who are pregnant, breastfeeding, or without adequate contraception will also be excluded, as well as those with significant psychiatric disorders, alcohol or drug abuse, and patients undergoing treatments incompatible with the study, such as hypoglycemic agents, oral corticosteroids, and antipsychotics.
TREATMENT GROUPS	A total of 296 subjects will be invited to participate, randomly divided into four groups of 74 participants. A group with grade 1 hypertension taking one tablet/day of a formulation based on L-arginine and Fluxovas®; A group with grade 2 hypertension taking two tablets/day of the same formulation; A group with grade 1 hypertension taking one tablet/day of placebo (maltodextrins); A group with grade 2 hypertension taking two tablets/day of placebo.
EVALUATION TIMES	Blood pressure (BP) levels: Measurements will be taken 4 weeks prior to treatment (start of run-in), at the start of treatment, and after 4, 8, and 12 weeks of treatment, as well as 4 weeks post-treatment (end of follow-up). Quality of life and collection of blood and urine samples for biomarker analysis: Samples will be collected at the start of treatment and at the end of the 12-week treatment period.
RISKS AND BENEFITS	The dietary supplement, composed of grape seed extract from the Aglianico cultivar rich in polyphenols and L-arginine, is registered with the Ministry of Health and uses ingredients approved under current regulations for dietary supplements. The product's safety profile is considered high, and no significant adverse events are expected. The anticipated benefits include a potential reduction in blood pressure levels, an improvement in metabolic parameters, and enhanced quality of life for treated subjects, with a lower risk of side effects compared to conventional pharmacological therapies. The study aims to confirm that the dietary supplement represents a safe and effective option to support hypertension management, contributing to the reduction of cardiovascular complications.
MONITORING	Although no adverse events related to the dietary supplement are expected, participants will be continuously monitored, and any suspected adverse reactions will be reported via the VigiErbe online phytovigilance system (www.vigierbe.it), as required by the Italian National Institute of Health.
STATISTICAL ASPECTS	The sample size was determined assuming an effect size of 0.30 according to Cohen, a significance level of $\alpha = 0.05$, a statistical power of 80%, three repeated measures per participant, and an intra-subject correlation of 0.60 among the repeated measures. Based on these parameters, the minimum number of participants required for each group is 74, resulting in a total of 296 subjects.

OTHER REFERENCE FIGURES IN THE STUDY	Ethics committee: Campania 1 Sponsor's contact person: Dr. Fabrizia Guerra (CEO NGN s.r.l.) External support contact person for the Sponsor: Dott. Matteo Laringe (General Practitioner of COMEGEN SOCIETA' COOPERATIVA)
---	--

**LAYOUT
OF THE STUDY**



**FLOW-CHART
OF THE STUDY**

	Screening visit 1° day (V1)	End of run-in 28° days (V2-T0)	Visit 56° days (V3-T1)	Visit 84° days (V4-T2)	Visit 112° days (V5-T3)	End of follow-up 140° days (V6)
Informed Sheet and Informed Consent	X					
Eligibility Check (Inclusion/Exclusion Criteria)	X					
Anamnesis	X					
Demographic Data	X					
Arterious Pressure (PA) Measurement	X	X	X	X	X	X
Placebo Distribution for Run-In Phase (4 weeks supply)	X					
Treatment Distribution (12 weeks supply)		X	X	X		
SF-12 Questionnaire Administration		X			X	X
Collection of Blood and Urine Samples for Biomarker Analysis		X			X	
Questions Regarding Disturbances and Adverse Events			X	X	X	
Compliance Assessment			X	X	X	
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X