Artículo de Revisión / Review Article

Influencia de los compuestos bioactivos de betarraga (*Beta vulgaris* L) sobre el efecto cardio-protector: Una revisión narrativa

Influence of the bioactives compounds of beetroot (*Beta vulgaris* L) on the cardioprotective effect: A narrative review

RESUMEN

Los cultivos agrícolas pertenecientes al grupo *Beta vulgaris* L. actualmente se utilizan en la agroindustria para producción de azúcar, agentes colorantes, consumo fresco y otros sub productos. La betarraga (*Beta vulgaris* L) es una hortaliza con gran cantidad de carbohidratos, potasio y sales de nitrato. El foco de esta revisión se centró en demostrar la influencia de los compuestos bioactivos de betarraga (*Beta vulgaris* L) sobre el efecto cardio-protector. Se analizaron estudios genéricos y específicos de betarraga. Ellos mostraron que el contenido total de polifenoles en betarraga varía de 218.00 mg.kg-1 a 887.75 mg.kg-1; el contenido total de antocianinas varía de 14.48 ± 0.40 mg.kg-1 a 84.50 ± 4.71 mg.kg-1; los valores de actividad antioxidante variaron en el intervalo de $8.37 \pm 0.29\%$ a $21.83 \pm 0.35\%$ y el contenido de sales de nitrato se estima en 1800 mg NO₃⁻/kg de masa fresca. Al consumo de betarraga se le atribuyen efectos sobre la salud, entre ellos cardio-protectores y quimioterapéuticos relacionados con los polifenoles, antocianinas, sales de nitrato.

Palabras clave: Betarraga; Polifenoles; Antocianinas; Actividad antioxidante; Nitrato.

ABSTRACT

The agricultural crops that belong to the group *Beta vulgaris* L are currently used in agroindustry to produce sugar, coloring agents, other sub products and for fresh consumption. Beetroot (*Beta vulgaris* L) is a vegetable with a large amount of carbohydrates, potassium and nitrate salts. The focus of this review was to demonstrate the influence of the bioactive compounds of beetroot (*Beta vulgaris* L) on the cardioprotective effect. We analyzed generic and specific studies of beetroot. They showed that the total content of polyphenols in beetroot varied from 218.00 mg.kg-1 to 887.75 mg.kg-1; the total content of anthocyanins varied from 14.48 ± 0.40 mg.kg-1 to 84.50 ± 4.71 mg.kg-1; the value of antioxidant activity varied in range from $8.37 \pm 0.29\%$ to $21.83 \pm 0.35\%$; and the content of nitrate salts was estimated at 1800 mg NO₃⁻ / kg of fresh mass. thus, the intake of beetroot is attributed to health effects including cardioprotectors and chemotherapeutic related to

Héctor Fuentes-Barría¹, Denisse Muñoz Peña²,
Raúl Aguilera Eguía³, Catalina González Wong⁴.

1. Ciencias del Deporte y Actividad Física; Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Santiago, Chile.

2. Nutrición y Dietética; Facultad Ciencias de la Salud Universidad Autónoma de Chile. Santiago, Chile.

3. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Carrera de Kinesiología, Universidad Católica de la Santísima Concepción.

4. Enfermería, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

Dirigir correspondencia a: Héctor Fuentes-Barría.
Ciencias del Deporte y Actividad Física;
Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás
Santiago, Chile.

E-mail: h3ct0r.fuentes.b@gmail.com

Este trabajo fue recibido el 25 de septiembre de 2017.
Aceptado con modificaciones: 20 de noviembre de 2017.
Aceptado para ser publicado: 05 de enero de 2018.

polyphenols, anthocyanins, nitrate salts.

Keywords: Beetroot; Polyphenols; Anthocyanins; Antioxidant activity; Nitrate.

INTRODUCCIÓN

Características de la especie

La betarraga o remolacha (*Beta vulgaris* L.) es un producto apreciado por su versatilidad de usos y sus características organolépticas. Es una planta herbácea de tipo anual perteneciente a la familia *Amaranthaceae*, cultivada y usada en la edad media en el proceso de vinificación como aditivo del vinagre por su característica de alto dulzor¹. Actualmente es cultivada por sus raíces, hojas y semillas, las cuales se utilizan con fines azucareros, forrajeros y para consumo de mesa¹.

En América Latina se produce principalmente la variedad cruenta para consumo de mesa². En Chile el cultivo de betarraga alcanza 1.107 ha/año (1,15% de la superficie total cultivada del país), concentrándose principalmente en las regiones del centro del país³.

La betarraga a diferencia de otras hortalizas posee un amplio valor nutricional, en forma general está compuesta por 65,7% de agua; 4% a 8% de carbohidratos, 1,4% de proteínas, 0,4% de grasas, 1% de fibra soluble, compuestos bioactivos (polifenoles, antocianinas, antioxidantes) y sales de nitrato, además de minerales como potasio 312 mg/100 g, fósforo 31 mg/100 g, calcio 11 mg/100 g⁴⁻¹³. Sin embargo, la concentración de estos elementos no es homogénea debido a múltiples factores como variedad botánica, diferencia de cultivos, factores medioambientales¹³.

Actualmente la industria farmacológica está utilizando a la betarraga (*Beta Vulgaris* L.) como agente quimioterapéutico en el tratamiento de tumores en el tracto digestivo, genital, pulmonar, hepático, uterino, mamario y prostático o como punto inicial para el desarrollo de diversas medicinas^{11,12}.

El foco de esta revisión se centró en demostrar la influencia de los compuestos bioactivos de betarraga (*Beta Vulgaris* L) en el efecto cardioprotector.

Componente bioactivos

Se considera un componente bioactivos a aquellos elementos alimentarios que influyen en la actividad celular y en los mecanismos fisiológicos, produciendo efectos beneficiosos sobre la salud^{14,15}, estos se encuentran generalmente en pequeñas cantidades en productos de origen vegetal y en alimentos ricos en lípidos¹⁴. La betarraga es una hortaliza rica en componentes bioactivos tales como polifenoles, antocianinas y sales de nitrato (NO_3)⁴⁻¹³.

Polifenoles

En los últimos años los polifenoles vegetales han sido los compuestos bioactivos más estudiados, se han identificados más de 8.000 compuestos divididos en sub clases; aunque el metabolismo de muchos polifenoles es desconocido¹⁶. La forma en la que estos están presentes en los alimentos es distinta (agliconas, ésteres, glucósidos o polimerizados), por lo que se dificulta evaluar su real efecto sobre la salud¹⁷. Sin embargo, numerosos estudios han avalado las propiedades biológicas de los polifenoles¹⁸⁻²⁴.

Los polifenoles contenidos en los alimentos son uno de los principales antioxidantes consumidos por el ser humano, poseen un efecto vaso-dilatador y vaso-protector, anti- trombóticos, antiinflamatorios, anti-apoptóticos, efecto cardio-protector, anti-lipémicos y antiaterogénico²⁵⁻²⁹.

La betarraga (*Beta vulgaris* L.) es una rica fuente de polifenoles^{8,9,16}, sus valores fluctúan entre 218.00 mg.kg-1 y 887.75 mg.kg-1 según variedad botánica^{4,5,11,12,30}. Estudios específicos en betarraga son escasos, sin embargo, un estudio experimental en ratones observó un efecto inmuno-estimulante frente al consumo de betarraga³¹.

Antocianinas

Las antocianinas, también están clasificadas dentro de los compuestos bioactivos, estas corresponden a pigmentos vegetales hidrosolubles, los cuales se encuentran en una gran variedad de frutas y verduras con un amplio esquema de colores que van desde el rojo brillante hasta el púrpura y azul oscuro³⁰. Estas ejercen efectos terapéuticos conocidos, los cuales incluyen la reducción de la enfermedad coronaria, efectos anticancerígenos, antitumorales, antiinflamatorios, antidiabéticos, mejoramiento de la agudeza visual y del comportamiento cognitivo, estos efectos están relacionados con la actividad antioxidante³².

El contenido de antocianinas totales en betarraga también es variable, este fluctúa entre 14.48 ± 0.40 mg.kg-1 a 84.50 ± 4.71 mg.kg-1 según variedad botánica³².

Actividad antioxidante

La principal función de los polifenoles y antocianinas es su capacidad antioxidante, los antioxidantes cumplen un rol protector frente a los radicales libres³²⁻³⁴. Los cuales son sustancias inestables que captan electrones de sustancias estables mediante reacciones químicas de peroxidación, estas reacciones destruyen estructuras biológicas como proteínas, fosfolípidos de la membrana celular, ácidos nucleicos (ADN), lipoproteínas de baja densidad y mitocondrias³²⁻³⁴.

La betarraga registra una actividad antioxidante variable, esta fluctúa entre $8.37 \pm 0.29\%$ a $21.83 \pm 0.35\%$ AOA (% de inhibición)³².

Nitrato

Las sales de nitrato (NO_3) es otro compuesto bioactivo, el cual se encuentra en hortalizas de hoja verde tales como; betarraga, zanahoria, espinacas y otras⁷. El NO_3 es una molécula precursora del óxido nítrico (NO) en el cuerpo humano^{10,35,36}. La betarraga se caracteriza por poseer uno de los contenidos más altos de NO_3 dentro de las hortalizas, alrededor de 1.800 mg NO_3 -/kg de masa fresca^{6,7}.

Varios estudios han asociado al NO_3 a efectos cardio-protectores (aumento de la circulación sanguínea, reducción de la presión arterial, regulador de la función plaquetaria, inhibidor de trombos), relajación del músculo liso, aumento del consumo máximo de oxígeno en ejercicio (VO_2 max), regulación de la glucosa muscular y mejora de rendimiento cardiorespiratorio^{10,37-47}. Estudios en deportistas entrenados practicantes de kayak^{48,49}, personas saludables físicamente activas⁵⁰, ciclistas entrenado^{51,52}, ciclistas-triatletas⁵³⁻⁵⁷, nadadores entrenados⁵⁸ atletas entrenados⁵⁹⁻⁶⁸ y corredores entrenados⁶⁹ sometidos a condiciones normoxicas, hipoxicas, ingesta de jugo de betarraga e ingesta de jugo de betarraga combinado con suplementos de cafeína^{56,66,68} han concluido que el principal efecto del consumo de betarraga como fuente de NO_3 es la mejora del rendimiento cardio-respiratorio, debido a una disminución del VO_2 en intensidades entre un 60% y 100% del VO_2 Max⁹.

Existe una creciente evidencia de que el NO_3 puede ejercer efectos benéficos sobre la salud, particularmente en

el sistema cardio-respiratorio, debido a su reducción a NO, estos cambios son observables en dosis entre 4,1 mmol a 19,5 mmol de NO₃ por día, en intervalos de tiempos entre 2 y 3 horas post ingesta dietética con betarraga^{9,70}.

CONCLUSIONES

La influencia de los compuestos bioactivos en betarraga (*Beta vulgaris* L) sobre el efecto cardioprotector, no está claro. Debido a que no se ha logrado precisar las concentraciones de compuestos bioactivos en ésta. Existe escasa de evidencia específica en betarraga por lo que se sugiere investigar más sobre la relación de los efectos cardio-protectores y la ingesta de betarraga.

BIBLIOGRAFÍA

- Bellido L. *Industrial Crops*. Madrid: Mundi-Press; 2003.
- Corbella C. *Cultivation of beetroot in the Central Coast*. Lima Peru. INIA brochure 1995; 17-95.
- INE. *Statistics National Institute. VII National Agriculture and Forestry Census*. Santiago (Chile) 2007.
- Janiszewska E, Włodarczyk J. Influence of spray drying conditions on beetroot pigments retention after microencapsulation process. *Acta Agroph* 2013; 20(2): 343-356.
- RefPaciulli M, Medina-Meza IG, Chiavaro E, Barbosa-Cánovas GV. Impact of thermal and high-pressure processing on quality parameters of beetroot (*Beta vulgaris* L.). *LWT. Food Sci Technol Capinas* 2016; 68: 98-104.
- Santamaría P, Elía A, Serio F, Todaro F. A survey of nitrate and oxalate content in fresh vegetables. *J Sci Food Agric* 1999; 79: 1882-1888.
- Santamaría P. Nitrate in vegetables: toxicity, content, intake and EC regulation. *J Sci. Food Agric* 2006; 86(1): 10-17.
- Sawicki T, Baczek N, Wiczowski W. Betalain profile, content and antioxidant capacity of red beetroot dependent on the genotype and root part. *J Funct Foods* 2016; 27: 249-261.
- Wootton-Beard PC, Ryan L. A beetroot juice shot is a significant and convenient source of bioaccessible antioxidants. *J Funct Foods* 2011; 3(4): 329-334.
- Domínguez R, Cuenca E, Mate-Muñoz JL, García-Fernández P, Serra Paya N, Estevan MC, Herreros PV, Garnacho-Castaño MV. Effects of Beetroot Juice Supplementation on Cardiorespiratory Endurance in Athletes. A Systematic Review. *Nutrients* 2017; 9(1): E43.
- Ninfali P, Angelino D. Nutritional and functional potential of *Beta vulgaris* cicla and rubra. *Fitoterapia* 2013; 89 (1): 188-199.
- Verpoorte R. Exploration of nature's chemodiversity: the secondary metabolites as leads in drug development. *Drug Develop Trends* 1998; 3: 232-238.
- Wruss J, Waldenberger G, Huemer S, Uygun P, Lanzerstorfer P, Müller U, Höglinger O, Weghuber J. Compositional characteristics of commercial beetroot products and beetroot juice prepared from seven beetroot varieties grown in Upper Austria. *J Food Comp Anal* 2015; 42: 46-55.
- Olmedilla B, Granado F, Blanco I. Carotenoids and human health. *Serie of Reports, Spain Madrid, FEN* 2001; 11: 13-15.
- Biesalski HK, Dragsted LO, Elmadfa I y col. Bioactive compounds: definition and assessment of activity. *Nutrition* 2009; 25(11-12): 1202-1205.
- Martin KR, Appel CL. Polyphenols as dietary supplements: a double-edged sword. *Nutr Diet Suppl* 2010; 2: 1-2.
- Li A-N, Li S, Zhang Y-J, Xu X-R, Chen Y-M, Li H-B. Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients* 2014; 6(12): 6020-6047.
- Schroeter H, Heiss C, Balzer J, Kleinbongard P, Keen CL, Hollenberg NK, Sies H, Kwik-Uribe C, Schmitz HH, Kelm M. Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(4): 1024-1029.
- Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 67-75.
- Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998; 56: 317-333.
- Potenza MA, Marasciulo FL, Tarquinio M, Tiravanti E, Colantuono C, Federici A, Kim JA, Quon MJ, Montagnani M. EGCG, a green tea polyphenol, improves endothelial function and insulin sensitivity, reduces blood pressure, and protects against myocardial I/R injury in SHR. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E1378-E1387.
- Pannala AS, Rice-Evans CA, Halliwell B, Singh S. Inhibition of peroxynitrite-mediated tyrosine nitration by catechin polyphenols. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232 (6): 164-168.
- Orallo F, Alvarez E, Camiña M, Leiro JM, Gómez E, Fernández P. The possible implication of trans-Resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. *Mol Pharmacol* 2002; 61(2): 294-302.
- Dreosti LE. Bioactive ingredients: antioxidants and polyphenols in tea. *Nutr Rev* 1996; 54: S51-S58.
- Pal S, Ho N, Santos C, Dubois P, Mamo J, Croft K, Allister E. Red wine polyphenolics increase LDL receptor expression and activity and suppress the secretion of ApoB100 from human HepG2 cells. *J Nutr* 2003; 133: 700-706.
- Wilcox LJ, Borradaile NM, de Dreu LE, Huff MW. Secretion of hepatocyte apoB is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP. *J Lipid Res* 2001; 42: 725-734.
- Actis-Goretta L, Ottaviani JJ, Fraga CG. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 229-234.
- Ojeda D, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Herrera-Arellano A, Tortoriello J, Alvarez L. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3- O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*. *J Ethnopharmacol* 2010; 127 (1): 7-10.
- Andriambeloson E, Kleschyov AL, Muller B, Beretz A, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Nitric oxide production and endothelium- dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 1053-1058.
- Kovarovič J, Bystrická J, Ján T, Lenková M. The influence of variety on the content of bioactive compounds in beetroot (*Beta vulgaris* L.) *J Food sci* 2017; 11(1): 106-112.
- Amaro J. Influence of beetroot (*Beta vulgaris* var. cruenta) on mice leukocytes increase. *Ann Fac Med* 2014; 75(1): 9-12.
- Ghiselli A, Nardini M, Baldi A, Scaccini C. Antioxidant Activity of Different Phenolic Fractions Separated from an Italian Red Wine. *J Agric Food Chem* 1998; 46(2): 361-367.
- Roche E, Romero D. Oxidative stress and protein degradation. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 189-96.
- Jiménez S. Antioxidants and RL in smoking. Buenos Aires: Only women; 2003.
- Duncan H, Dougall P, Johnston P, Green S, Brogan R, Leifert

- C, Smith L, Golden M, Benjamin N. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. *Nat Med* 1995; 1(6): 546-51.
36. Lundberg JO, Govoni M. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 2004; 137(3): 395-400.
37. Bhushan S, Kondo K, Polhemus DJ et al. Nitrite therapy improves left ventricular function during heart failure via restoration of nitric oxide-mediated cytoprotective signaling. *Circ Res* 2014; 114: 1281-1291.
38. Carlstrom M, Persson AE, Larsson E et al. Dietary nitrate attenuates oxidative stress, prevents cardiac and renal injuries, and reduces blood pressure in salt-induced hypertension. *Cardiovasc Res* 2011; 89: 574-585.
39. Rassaf T, Totzeck M, Hendgen-Cotta UB, Shiva S, Heusch G, Kelm M. Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Circ Res* 2014; 114: 1601-1610.
40. Shiva S, Sack MN, Greer JJ et al. Nitrite augments tolerance to ischemia/reperfusion injury via the modulation of mitochondrial electron transfer. *J Exp Med* 2007; 204: 2089-2102.
41. Zamani P, Rawat D, Shiva-Kumar P et al. Effect of inorganic nitrate on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015; 131: 371-380.
42. Morrell CN, Matsushita K, Chiles K et al. Regulation of platelet granule exocytosis by S-nitrosylation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2005; 102: 3782-3787.
43. Palomo I, Fuentes E, Padro T, Badimon L. Platelets and atherogenesis: Platelet anti-aggregation activity and endothelial protection from tomatoes (*Solanum lycopersicum* L.). *Exp Ther Med* 2012; 3(4): 577-584.
44. Apostoli GL, Solomon A, Smallwood MJ, Winyard PG, Emerson M. Role of inorganic nitrate and nitrite in driving nitric oxide-cGMP-mediated inhibition of platelet aggregation in vitro and in vivo. *J Thromb Haemost* 2014; 12(11): 1880-1889.
45. Park JW, Piknova B, Huang PL, Noguchi CT, Schechter AN. Effect of blood nitrite and nitrate levels on murine platelet function. *PLoS One* 2013; 8: e55699.
46. Srihirun S, Sriwantana T, Unchern S et al. Platelet inhibition by nitrite is dependent on erythrocytes and deoxygenation. *PLoS One* 2012; 7: e30380.
47. Velmurugan S, Kapil V, Ghosh SM et al. Antiplatelet effects of dietary nitrate in healthy volunteers: Involvement of cGMP and influence of sex. *Free Radic Biol Med* 2013; 65:1521-1532.
48. Peeling P, Cox G, Bullock N, Burke L. Beetroot Juice Improves On-Water 500 M Time-Trial Performance, and Laboratory-Based Paddling Economy in National and International- Level Kayak Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015; 25: 278-284.
49. Muggeridge D, Howe D, Spendiff O, Pedlar C, James P, Easton C. The Effects of a Single Dose of Concentrated Beetroot Juice on Performance in Trained Flatwater Kayakers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2013; 23: 498-506.
50. Breese BC, McNarry MA, Marwood S, Blackwell JR, Bailey SJ, Jones AM. Beetroot juice supplementation speeds O₂ uptake kinetics and improves exercise tolerance during severe-intensity exercise initiated from an elevated metabolic rate. *Am. J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 305: 1441-1450.
51. Wilkerson DP, Hayward GM, Bailey SJ, Vanhatalo A, Blackwell JR, Jones AM. Influence of acute dietary nitrate supplementation on 50 mile time trial performance in well-trained cyclists. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112: 4127-4134.
52. MacLeod KE, Nugent SF, Barr S, Khoele MS, Sporer BC, MacInnis MJ. Acute Beetroot Juice Supplementation Does Not Improve Cycling Performance in Normoxia or Moderate Hypoxia. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015; 25: 359-366.
53. Lansley KE, Winyard PG, Bailey SJ, Vanhatalo A, Wilkerson DP, Blackwell JR, Gilchrist M, Benjamin N, Jones AM. Acute Dietary Nitrate Supplementation Improves Cycling Time Trial Performance. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(6): 1125-1131.
54. Cermak, N. Gibala, M. Van Loon, J. Nitrate Supplementation's Improvement of 10-km Time-Trial Performance in Trained Cyclists. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2012; 22: 64-71.
55. Muggeridge DJ, Howe C, Spendiff O, Pedlar C, James P, Easton C. A single dose of beetroot juice enhances cycling performance in simulated altitude. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46: 143-150.
56. Glaister M, Pattison JR, Muniz-Pumares D, Patterson SD, Foley P. Effects of dietary nitrate, caffeine, and their combination on 20-km cycling time trial performance. *J Strength Cond Res* 2015; 29: 165-174.
57. Lane S, Hawley J, Desbrow, B Jones, AM, Blackwell J, Ross ML, Zemski AJ, Burke LM. Single and combined effects of beetroot juice and caffeine supplementation on cycling time trial performance. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39: 1050-1057.
58. Pinna M, Roberto S, Milia R, Maronquiu E, Olla S, Loi A, Migliaccio GM, Padulo J, Orlandi C, Tocco F, et al. Effect of beetroot juice supplementation on aerobic response during swimming. *Nutrients* 2014; 6(2): 605-615.
59. Murphy M, Eliot K, Heuertz R, Weiss E. Whole Beetroot Consumption Acutely Improves Running Performance. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112: 548-552.
60. Whitfield J, Ludzki A, Heigenhauser G, Senden S, Verdijk L, Van L, Spriet LL, Holloway G. Beetroot Juice Supplementation Reduces Whole Body Oxygen Consumption But Does Not Improve Indices Of Mitochondrial Efficiency in Human Skeletal Muscle. *J. Physiol* 2016; 594: 421-435.
61. Thompson K, Turnerb L, Prichardb J, Dodd F, Kennedyb D, Haskellb C, Blackwell JR, Jones AM. Influence of dietary nitrate supplementation on physiological and cognitive responses to incremental cycle exercise. *Respir Physiol Neurobiol* 2014; 193: 11-20.
62. Kelly J, Vanhatalo A, Wilkerson D, Wylie L, Jones AM. Effects of Nitrate on the Power-Duration Relationship for Severe-Intensity Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc* 2013; 45: 1798-1806.
63. Vanhatalo A, Bailey SJ, Blackwell JR, et al. Acute and chronic effects of dietary nitrate supplementation on blood pressure and the physiological responses to moderate-intensity and incremental exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299(4): R1121-1131.
64. Boorsma RK, Whitfield SL. Beetroot Juice supplementation does not improve performance of elite 1500-m runners. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46: 2326-2334.
65. Kelly J, Vanhatalo A, Bailey SJ, Wylie LJ, Tucker C, List S, Winyard PG, Jones AM. Dietary nitrate supplementation: Effects on plasma nitrite and pulmonary O₂ uptake dynamics during exercise in hypoxia and normoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 307: 920-930.
66. Masschelein E, Van Thienen R, Wang X, et al. Dietary nitrate improves muscle but not cerebral oxygenation status during exercise in hypoxia. *J Appl Physiol* 2012; 113(5): 736-745.
67. Handzlik L, Gleeson M. Likely additive ergogenic effects of combined preexercise dietary nitrate and caffeine ingestion

- in trained cyclists. *ISRN Nutr* 2013; 2013, 396581.
68. Puype J, Ramaekers M, Thienen R, Deldicque L, Hespel P. No effect of dietary nitrate supplementation on endurance training in hipoxia. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25: 234-241.
69. Arnold J, James L, Jones T, Wylie L, Macdonald J. Beetroot juice does not enhance altitude running performance in well-trained athletes. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015; 40: 590-595.
70. McMahon NF, Leveritt MD, Pavey TG. The Effect of Dietary Nitrate Supplementation on Endurance Exercise Performance in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 2017; 47(4): 735-756.