

Ubichinolo per il benessere dell'organismo

Una review su applicazioni in campo cognitivo e mentale, fertilità maschile e sport

Francesco Zerilli

C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese, Milano

francesco.zerilli@cofamispa.it

Parole chiave: Ubichinolo, Antiossidante, Biodisponibilità, Benessere, Fertilità, Sport

SUMMARY

Ubiquinol for well-being and fitness

A review on cognitive and mental applications, male fertility and sport

Coenzyme Q10 is a key molecule for the organism in which it exerts, in all tissues, a double role of cofactor for ATP synthesis and antioxidant molecule, scavenger of detrimental ROS molecules. Ubiquinol, the chemically reduced form is the most prevalent one in the body; supplied exogenously it demonstrated to possess an intrinsic antioxidant role (as opposite to oxidized Q10) and to be better absorbed and more bioavailable. On top of the usually more evaluated health area for Q10, the cardiovascular system, supplementation with ubiquinol was demonstrated in several scientific studies to support the organism in other sectors, such as mental and cognitive health, male fertility and recovery after physical effort and sport performance.

Riassunto

Il Coenzima Q10 è una molecola fondamentale per l'organismo, in cui svolge, in modo ubiquitario in tutti i diversi distretti, il duplice ruolo di cofattore per la sintesi di ATP cellulare e di antiossidante scavenger di radicali dell'ossigeno.

La forma chimicamente ridotta è quella prevalente in cui si trova la molecola nell'organismo, l'ubichinolo; fornita dall'esterno come supplemento alimentare ha dimostrato di possedere un potenziale antiossidante intrinseco nella sua struttura chimica e di essere meglio assorbibile e più biodisponibile. Oltre all'ambito salutistico tradizionalmente più noto per la molecola, ossia quello cardiovascolare, in molti studi scientifici l'integrazione con ubichinolo ha dimostrato di supportare significativamente la salute dell'organismo anche in altri settori, come quello cognitivo e del benessere mentale, la fertilità maschile e il recupero dallo sforzo fisico e della performance sportiva.

Introduzione

Il Coenzima Q10, una molecola costituita da un anello benzochinonico e da una coda idrofobica di 10 unità isopreniche, è stato scoperto da Frederick Crane e colleghi nel 1957. Come noto, si tratta di una molecola ubiquitaria in natura ed esiste in tre stati di ossidazione: quello completamente ossidato (o ubichinone), il radicale semichinone e la forma totalmente ridotta, nota anche come ubichinolo. Nei mammiferi e nell'uomo è una molecola anche sintetizzata fisiologicamente, con una serie di importanti funzioni biochimiche, ma non può essere strettamente definibile una vitamina proprio perché non viene esclusivamente assunta con la dieta.

I due ruoli fondamentali del CoQ10, da cui derivano anche i significativi effetti in molti differenti ambiti clinici, sono:

- la funzione di cofattore di complessi enzimatici mitocondriali nella catena di trasporto degli elettroni, ovvero il processo biochimico responsabile della produzione di gran parte dell'ATP cellulare;
- la funzione di molecola antiossidante. Nella sua forma ridotta l'ubichinolo è un potente scavenger radicalico lipofilo che si posiziona nelle membrane ed è in grado di neutralizzare radicali liberi sia autonomamente sia cooperando con le vitamine C ed E, rigenerandole. L'ubichinolo è il solo antiossidante lipofilo fisiologico.

Il CoQ10 si trova in tutti i tessuti ed è particolarmente concentrato in quelli con elevata richiesta energetica o intensa attività metabolica (come cuore, reni, fegato e muscoli); in questi distretti è particolarmente concentrato nei mitocondri, confermando così la sua essenzialità nei processi di questi organelli.

Oltre a essere prodotto endogenamente, pur con un declino fisiologico al crescere dell'età anagrafica dell'individuo, il CoQ10 viene in parte anche assunto con la

dieta e assorbito a livello dell'intestino tenue, nelle cui cellule viene ridotto a ubichinolo, ed entra nel circolo sanguigno previo passaggio epatico dove viene complessato con le lipoproteine VLDL e LDL.

Ubichinolo: biodisponibilità e funzione antiossidante

Come noto, l'assorbimento del CoQ10 ossidato (ubichinone) assunto oralmente è piuttosto scarso, ma aumenta marginalmente se la somministrazione avviene ai pasti grazie al meccanismo fisiologico di assorbimento dei grassi della dieta che passa per l'emulsificazione con i sali biliari. La forma completamente ridotta dell'ubichinolo che, contrariamente all'ubichinone (disponibile commercialmente già a partire da fine anni '70), è stato sviluppato e reso disponibile industrialmente dalla multinazionale giapponese Kaneka di recente, e si trova sul mercato solo nel corso dell'ultima decade, ha dimostrato in varie occasioni di possedere una biodisponibilità notevolmente superiore; studi distinti su soggetti diversi, ma con *set-up* e *baseline* paragonabili, hanno mostrato che l'assunzione di ubichinolo permette di raggiungere livelli di CoQ10 plasmatico di gran lunga superiori rispetto a quelli caratteristici della somministrazione di CoQ10 tradizionale (1,2). Osservazioni di simili incrementi del CoQ10 plasmatico si sono avute anche in altri studi di impronta più clinica, sovente connessi con l'ambito cardiovascolare, ad esempio per co-somministrazione di ubichinolo e statine finalizzata alla valutazione dell'effetto della terapia combinata sul dolore miopatico (3) oppure in studi effettuati su soggetti con insufficienza cardiaca, nei quali la sostituzione di una terapia cronica a base di ubichinone con una con ubichinolo ha significativamente aumentato il livello di CoQ10 plasmatico che si era precedentemente assestato a *plateau*, migliorando di concerto anche il grado della malattia e la frazione di eiezione (4,5). La ragione della migliore biodisponibilità sarebbe da ricercare in una più efficiente micellarizzazione della forma ridotta, oltre che in un superiore *uptake* e successivo rilascio da parte del tessuto enterico, come osservato in linee cellulari intestinali (6). Oltre a un assorbimento più efficiente, l'altra caratteristica distintiva dell'ubichinolo è il potenziale antiossidante, da subito disponibile per l'organismo senza necessità di una preliminare conversione a opera di complessi enzimatici e a spese di energia cellulare (NADH). Per quanto concerne questo aspetto,

va notato che la maggior parte del CoQ10 dell'organismo si trova nella forma ridotta, in proporzioni quantitativamente variabili a seconda dei diversi organi e tessuti, proprio perché è in questa forma che la molecola è in grado di far fronte al carico radicalico derivante dalla normale attività respiratoria o da insulti esterni o eccessi di stress ossidativo. Oltre che per la struttura chimica differente, quanto sopra è stato dimostrato come prova di principio, ad esempio in uno studio comparativo del 2016 (7) in cui si è valutato *in vitro* il potenziale antiossidante relativo dell'ubichinolo, dell'ubichinone e della vitamina E utilizzando diversi modelli di *scavenging* radicalico: *Trolox Equivalent Antioxidant Capacity* (TEAC), α -*diphenyl- β -picrylhydrazyl* (DPPH) e il metodo di Briggs-Rauscher (BR), che prevedono il trasferimento di un atomo di idrogeno o HAT, e il *Ferric Reducing Antioxidant Power* (FRAP), con il trasferimento di un elettrone. In nessuno dei modelli l'ubichinone (CoQ10 ossidato) ha mostrato di per sé un potenziale antiossidante apprezzabile fino a concentrazioni pari a 4 mM, e gli autori giudicano tale comportamento non sorprendente alla luce dello stato ossidativo e dei gruppi chimici che caratterizzano la molecola. È risultata invece rimarchevole l'attività antiossidante dell'ubichinolo misurata con tre metodi su quattro (TEAC, DPPH e FRAP). In tutti e tre i casi l'ubichinolo è anche risultato più efficace della vitamina E (rispettivamente +77%, +30% e +126%). Evidenze nella stessa direzione sono arrivate anche da uno studio *cross-over* (8) condotto *in vivo* in giovani donne a cui era stato somministrato ubichinolo a 100 mg/die o un placebo per due settimane: i livelli di *8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine* (8-oxodG), un noto *biomarker* del danno al DNA e dello stress ossidativo escreto nelle urine sono risultati più bassi nei soggetti trattati rispetto al placebo ($p=0,031$). Anche i valori di malondialdeide (MDA, un prodotto della perossidazione lipidica e *marker* dello stress ossidativo lipidico) sono risultati leggermente inferiori nei soggetti trattati con ubichinolo rispetto al placebo, ma senza superare il test di significatività statistica (17,3 nmol/mmol creatinina vs 18,7, $p=0,094$).

Per le caratteristiche distintive sopra esposte e alla luce della presenza ubiquitaria nell'organismo, l'ubichinolo (CoQ10 ridotto) si configura come un efficace ingrediente innovativo per il benessere dell'organismo in diversi ambiti salutistici, superando i benefici ottenibili con il CoQ10 ossidato tradizionalmente utilizzato nei settori farmaceutico e nutraceutico.

L'ambito salutistico storicamente più perseguito e con più esperienza ed evidenze cliniche è quello della salute cardiovascolare: in quest'area, originariamente il CoQ10 e poi l'ubichinolo hanno fornito risultati significativi nel contrasto dell'insufficienza cardiaca, nella compensazione della miopatia da statine, nella promozione della funzione endoteliale e anche nel miglioramento del profilo lipidemico. Ci sono tuttavia diverse altre applicazioni in cui sono emersi risultati interessanti per l'uso di ubichinolo e sono quella dell'*healthy ageing*, del benessere cognitivo e del sistema nervoso centrale, della fertilità maschile, della performance sportiva e del recupero post-sforzo; le seguenti sezioni illustreranno le informazioni più importanti circa questi ambiti e alcuni risultati scientifici, clinici e pre-clinici a supporto dell'efficacia.

Sistema nervoso e ambito cognitivo

In ambito neurologico e neurodegenerativo sono stati descritti diversi possibili impieghi del CoQ10, e a maggior ragione una versione maggiormente biodisponibile e immediatamente attiva come l'ubichinolo offre prospettive interessanti. La disfunzione mitocondriale e lo stress ossidativo svolgono un ruolo significativo nel declino cognitivo e nella patogenesi di varie malattie neurodegenerative (9). Poiché il metabolismo mitocondriale è una primaria fonte di specie reattive dell'ossigeno (ROS), è stato proposto che una normalizzazione della funzione dei mitocondri, a cui l'apporto di CoQ10 contribuisce significativamente, può condurre a una riduzione del danno ossidativo e quindi della gravità di disfunzioni cognitive legate all'età. I meccanismi attraverso i quali il CoQ10 può influenzare l'ambito cognitivo sono diversi: protezione dal danno neuronale dovuto a ischemie, aterosclerosi e danno da tossicità, riduzione dei danni, dei *marker* ossidativi ed effetti positivi potenzialmente mediati dal sistema cardiovascolare, anch'esso notevolmente influenzato dai benefici del coenzima, ad esempio attraverso un miglioramento della funzione endoteliale.

Il CoQ10 somministrato a 21 soggetti con probabile paralisi supranucleare progressiva ha mostrato di produrre significativi miglioramenti cognitivi rispetto al placebo, suggerendo che il coenzima abbia parzialmente ripristinato la funzione neuronale, migliorando così leggermente la situazione clinica (10).

La somministrazione di ubichinone ha comunque dato luogo, in quest'ambito, a risultati contraddittori (in particolare a dosaggi medio-bassi) ragionevolmente attribuibili allo scarso assorbimento e alla ridotta biodisponibilità della molecola; in particolare, il tema della di-

sponibilità per l'organismo è chiave per applicazioni nel SNC, dove la barriera emato-encefalica rappresenta un ulteriore ostacolo al passaggio di principi attivi esogeni. In uno studio pubblicato nel 2014 (11) e condotto in modello murino, si è valutata la concentrazione dell'ubichinone e dell'ubichinolo sia a livello plasmatico sia in diversi tessuti, inclusi cervello e cervelletto, ma anche più specificamente, a livello dei mitocondri del tessuto cerebrale. Lo studio è stato effettuato in topi modello di encefalopatia mitocondriale, doppio mutanti nel gene *Coq9* (*Coq9^{X/X}*), somministrando loro una preparazione idrodispersibile di ubichinone o ubichinolo microincapsulati in una matrice a base di destrina, gomma arabica e acido ascorbico. La doppia mutazione del gene determina un fenotipo estremamente carente in Coenzima Q9 (la forma prevalente nel topo) e Q10 in tutti i tessuti. La somministrazione per due mesi di ubichinone o ubichinolo è risultata in un incremento significativo del CoQ10 nel plasma, mentre il livello di CoQ9 è rimasto invariato. Nei diversi tessuti, prelevati e isolati dopo aver sacrificato gli animali, la somministrazione di ubichinone ossidato ha innalzato significativamente il livello di CoQ10 rispetto al trattamento con il veicolo solamente nel fegato e nel muscolo; mentre, al contrario, l'ubichinolo ne ha aumentato in modo significativo la concentrazione, oltre che nei due tessuti citati, anche nel cuore, nei reni, nel cervello e nel cervelletto. In aggiunta, poiché i topi con la doppia mutazione sviluppano una forma di encefalopatia mitocondriale, si è anche valutato se la somministrazione esogena di CoQ10 nelle diverse forme ha un effetto in questo senso sugli animali: dei due trattamenti, solo quello con ubichinolo ha innalzato significativamente la concentrazione di CoQ10 nei mitocondri cerebrali rispetto al veicolo, mentre l'ubichinone non ha prodotto un effetto apprezzabile (Fig. 1). Inoltre, il trattamento con ubichinolo ha anche sensibilmente migliorato le diverse osservazioni istopatologiche dovute alla mutazione genetica, per le quali non si erano riscontrate variazioni per trattamento con il solo veicolo o l'ubidecarenone tradizionale.

In un successivo studio del 2017 (12), sofisticate tecniche analitiche (*imaging* con spettrometria di massa, IMS) hanno permesso di confermare in animali da laboratorio che l'ubichinolo somministrato oralmente per due settimane è stato effettivamente veicolato anche nel cervello; è stato anche possibile localizzare con precisione le diverse aree del tessuto cerebrale in cui l'ubichinolo si era distribuito aumentando rispetto al controllo, principalmente le regioni dello striato, della sostanza nera, dell'ippocampo, del cervelletto, del mesencefalo e del tronco encefalico, variamente connesse con la gestione del movimento, della memoria e di diverse funzioni vita-

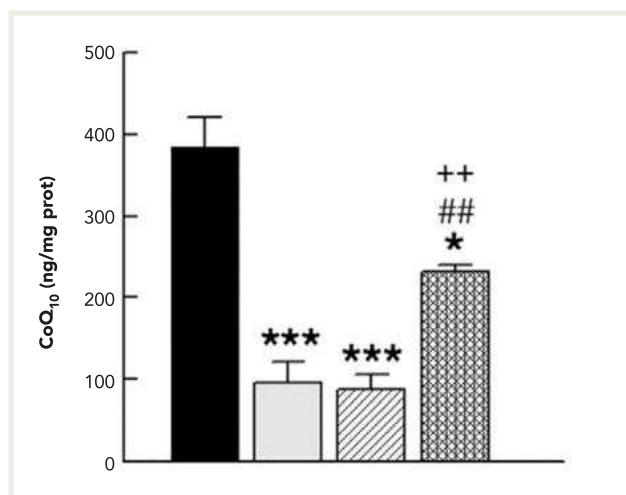


Figura 1 - Livelli di CoQ10, normalizzati per il contenuto di proteine, nei mitocondri cerebrali di topi controllo (Ctr) o doppio mutanti nel gene *Coq9* (*Coq9^{X/X}*) dopo somministrazione agli animali del veicolo (V), ubiquinone (Q₁₀) o ubiquinolo (Q₁₀H₂). *p<0,05, *** p<0,005 rispetto al controllo; ## e ++ p<0,01 vs rispettivamente topi doppio mutati trattati con veicolo o Q10 ossidato

li. Si può ipotizzare che l'aumento dell'ubichinolo stimoli la funzione mitocondriale e quindi l'attività cellulare nelle varie zone interessate. L'influenza dell'ubichinolo nel sistema nervoso centrale è stata investigata anche in uno studio pilota nell'uomo condotto in un individuo affetto da atrofia multisistemica, una rara malattia neurodegenerativa, con grave sintomatologia e disfunzioni a diversi livelli, legata a mutazioni nel gene *CoQ2* che codifica per uno degli enzimi della via biosintetica del CoQ10 (13). In questo soggetto trattato per tre anni con elevate dosi di ubichinolo si è osservato un incremento significativo del livello di CoQ10 totale, oltre che nel plasma anche nel liquido cerebrospinale (CSF), a partire da livelli estremamente bassi (0,22 ng/mL) arrivando a misurare rispettivamente 7,3, 9,14 e 14 ng/mL dopo 12, 24 e 36 mesi a elevato dosaggio di ubichinolo. Durante una fase iniziale di discontinuazione per 8 settimane della terapia, il livello di CoQ10 nel CSF era rapidamente calato a valori simili alla *baseline* per risalire una volta ripreso il trattamento. A causa dello stadio avanzato della malattia, la somministrazione non ha permesso di modificare significativamente i sintomi clinici, ma si è osservato un notevole aumento di circa il 30% del consumo metabolico dell'ossigeno nel tessuto cerebrale del soggetto rispetto alla *baseline*, suggerendo un miglioramento del metabolismo mitocondriale dovuto alla somministrazione dell'ubichinolo.

Al di fuori di contesti patologici, ma in connessione con gli effetti descritti in ambito neurologico, la somministrazione di ubichinolo ha migliorato in senso generale la qualità della vita dell'uomo sotto il profilo dello stato mentale; un esempio, per quanto in forma *open label*

(14), è in uno studio condotto nel 2008 in 11 soggetti anziani ospitati in una casa di riposo: 100 mg/die di ubichinolo sono stati assunti per 6 mesi e lo stato di salute fisica e mentale è stato valutato mediante il questionario denominato SF-36.

Lo studio era seguito a precedenti evidenze ottenute anche in animali modello (roditori), nei quali si era osservato un mantenimento dell'attività e un ritardo della senescenza nel gruppo trattato rispetto ai controlli. Il questionario SF-36 era uno strumento validato per l'autovalutazione della salute fisica e mentale nell'uomo; i soggetti erano 8 donne (età media 80 anni) e 3 uomini (età media 78 anni); i punteggi delle categorie "vitalità" e "salute mentale" sono risultati significativamente aumentati, in particolare nei soggetti con punteggi particolarmente bassi (sotto la mediana) alla *baseline*. Le evidenze rilevate attraverso il questionario sono state anche supportate da un incremento significativo dei livelli di ubichinolo plasmatico, quasi quadruplicato tra inizio e fine dello studio (in media da $0,83 \pm 0,25 \mu\text{g/mL}$ a $3,15 \pm 1,59 \mu\text{g/mL}$, $p < 0,001$), in accordo con simili evidenze in diversi altri studi.

Fertilità maschile

Lo stress ossidativo e quindi il danno inflitto dai ROS agli spermatozoi appaiono essere tra i fattori predisponenti a fenomeni disfunzionali negli spermatozoi e di conseguenza a stati di infertilità maschile (15). La particolare suscettibilità al danno ossidativo delle cellule spermatiche deriverebbe dall'elevato contenuto di acidi grassi polinsaturi (PUFA) e da una relativa carenza di meccanismi di neutralizzazione: la perossidazione lipidica generata dai ROS produce un danno alla membrana aumentandone la permeabilità agli ioni (sodio e calcio) e quindi una riduzione dell'ATP, oltre a cascate radicaliche diverse che possono compromettere altre strutture cellulari fino alla morte cellulare. Il contributo che il CoQ10 (ubichinolo) è in grado di dare alla buona salute degli spermatozoi e del liquido seminale è collegato sia al ruolo energetico della molecola per le cellule (gli spermatozoi richiedono elevati apporti di ATP indispensabili per permettere il movimento che consente alla cellula di raggiungere e fecondare l'ovocita) sia al ruolo antiossidante che aiuterebbe a preservare le cellule dal danno ossidativo.

I parametri chiave che definiscono lo stato di salute del pool spermatico sono la densità (numero di cellule per mL), la motilità e la morfologia delle cellule; il danno ossidativo che riduce la vitalità, danneggia le strutture e compromette l'energetica e quindi la capacità di movimento delle cellule, è di detrimento per tutti e tre i

parametri che sono quindi *marker* rappresentativi della qualità del seme.

Conta e motilità spermatica hanno dato prova di correlare bene con il livello di CoQ10 del liquido seminale (16), indicando quindi una concreta relazione tra i due aspetti e confermando un possibile contributo attivo da parte della molecola, per somministrazione orale, nei confronti della qualità del seme, anche se non è ovviamente ipotizzabile che l'approccio risolva nella sua interezza il tema dell'infertilità che è multifattoriale e presenta ancora aspetti eziologici non del tutto chiariti.

Per validare l'approccio sopra descritto, in uno studio RCT e in doppio cieco del 2012 (17) condotto su un totale di 228 volontari con infertilità idiopatica, si è valutato l'effetto della somministrazione giornaliera di 200 mg di ubiquinolo per 26 settimane sui tre parametri sopra menzionati relativi alla qualità spermatica; oltre al trattamento si è anche valutata l'eventuale successiva regressione dello stato clinico dei soggetti dopo un periodo di *wash-out* di 12 settimane. I volontari che mostravano oligoastenoteratozoospermia riportavano carenze in tutti e tre i parametri della qualità del seme: il trattamento ha determinato incrementi significativi dell'82% nella conta spermatica ($p=0,005$), del 32% della motilità ($p=0,008$) e del 24% delle forme normali (morfologia) ($p=0,01$) degli spermatozoi. Anche il potenziale antiossidante del liquido seminale, espresso come attività *CAT-like* e *SOD-like*, aveva indicato significativi incrementi. Tali evoluzioni non erano riscontrabili nel controllo a cui era stato somministrato il placebo. La rivalutazione dopo il periodo di *wash-out* ha anche permesso di osservare che i parametri del liquido seminale, per quanto parzialmente regrediti, erano ancora sostanzialmente distinguibili dalla *baseline* iniziale. Tali risultati, confermati anche da un altro studio successivo con evidenze del tutto simili (18), delineano per l'ubichinolo l'opportunità di utilizzo come integratore a supporto nei casi di qualità subottimale del liquido seminale e di situazioni di infertilità idiopatica.

Attività sportiva e sforzo fisico

Circa il 3% dell'ossigeno impiegato in processi respiratori non viene completamente ridotto ad acqua ma va incontro a una riduzione monoelettronica che produce radicali superossido e altre specie reattive dell'ossigeno che possono iniziare reazioni radicaliche e danneggiare strutture macromolecolari cellulari. Questo valore aumenta in modo significativo quando è richiesto un incremento dell'impiego di ossigeno, come nel caso di attività fisica intensa, in particolare negli sport di *endurance*, ovvero prolungate attività aerobiche che utiliz-

zano quantità di ossigeno decine o centinaia di volte superiori al tasso a riposo (come nel caso dei muscoli delle gambe). L'aumentata produzione di ROS è anche riconducibile all'incremento di temperatura nei tessuti legato all'esercizio fisico, un fattore disaccoppiante che favorisce dispersioni elettroniche lungo la catena degli elettroni. L'esercizio intenso, quindi, come contrastare ai noti benefici per la salute che includono riduzioni di rischio di patologie a carico del sistema cardiovascolare e osseo, del rischio di sindrome metabolica e diabete e anche della mortalità per qualunque causa, può indurre stress ossidativo, affaticamento, danno muscolare e uno stato infiammatorio sistemico. Diversi studi sono stati quindi dedicati alla valutazione degli effetti sullo stato di salute e sulla performance della supplementazione con CoQ10, in particolare nella sua forma ridotta ubiquinolo, in contesti di sforzo fisico.

In uno studio preclinico di somministrazione acuta in animali modello, si è osservato che ubiquinolo in singola dose elevata fornito a topi prima di una corsa su *tapis roulant* ha permesso di incrementare significativamente (circa +94%) la durata della corsa, mentre negli animali di controllo non si sono avuti risultati significativi (19). La ragione dell'effetto è stata attribuita al contributo alla produzione di ATP e al contrasto della senescenza cellulare, mentre si è ipotizzato che il mancato effetto su *marker* dello stress ossidativo e sulla capacità antiossidante sia stato dovuto alla singola somministrazione. Invece, in un altro studio su topi soggetti a senescenza anticipata (20) sono stati osservati effetti significativi per somministrazioni prolungate (fino a 7 e 10 mesi) di ubiquinolo sui *marker* ossidativi e sulla performance nella corsa, risultata meno compromessa dalla senescenza alla dose di ubiquinolo più elevata; il gruppo con dosaggio elevato avrebbe quindi preservato in modo più efficace lo stato energetico, prevenendo parzialmente il declino fisico.

Nell'uomo si è osservato che attività fisiche molto intense, come un'ultramaratona, producono effetti fisiologici facilmente rilevabili come un aumento degli isotopani (*marker* infiammatorio), della 8-oxo-2'-desossiguanosina (8-OHdG) e della creatinina nelle urine, oltre a un peggioramento dello stato ossidativo dell'organismo (21). L'assunzione preventiva di 150 mg di CoQ10 (in questo caso tradizionale, ossidato) nei giorni precedenti ha migliorato tutti i parametri menzionati rispetto al controllo, oltre ad aver ridotto i livelli della citochina pro-infiammatoria TNF- α . Risultati simili sono stati osservati anche in un altro studio (22), sottoponendo 100 individui sani e allenati, pre-trattati con ubiquinolo (200 mg/die) o placebo, a due sforzi fisici molto probanti intervallati da un riposo; il monitoraggio della creatinina ki-

nasì (CK) ha mostrato un aumento significativo generalizzato, confermando il pesante affaticamento fisico e un prevedibile danno muscolare. Anche in questo caso i soggetti trattati con ubichinolo hanno mostrato livelli più bassi di isoprostani urinari (**Fig.2**) rispetto al controllo, oltre a un livello continuamente più elevato di monossido d'azoto (NO) dopo lo sforzo; un fattore che promuove la dilatazione vascolare e quindi una migliore performance e un più efficiente recupero.

Il fatto che lo sforzo fisico intenso possa causare nell'immediato una deprivazione del pool di CoQ10 fisiologico è stato osservato in uno studio recente condotto su giovani rugbisti italiani (**23**); la somministrazione di ubichinolo (200 mg/die per un mese) ha significativamente compensato questa deprivazione (+222% rispetto al placebo, $p < 0,01$) suggerendo un effetto benefico nel preservare la performance e nel recupero dopo ciascuna sessione di sforzo fisico. Oltre all'impatto sullo stato ossidativo e infiammatorio, gli effetti dell'ubichinolo sembrano poter essere misurabili direttamente nel livello della performance atletica; dati molto interessanti sono stati prodotti da Alf e colleghi in uno studio ben strutturato (**24**) in cui la somministrazione di 300 mg/die di ubichinolo per 6 settimane hanno provocato, in giovani atleti d'élite in preparazione per i Giochi Olimpici di Londra 2012, un aumento della performance di circa il 2,5% rispetto al gruppo che aveva assunto il placebo. Un aumento di tale portata risulta particolarmente significativo se rapportato al livello elevato degli atleti in studio, già allenati e per i quali anche miglioramenti apparentemente modesti possono equivalere a notevoli risultati agonistici.

Conclusioni

Il CoQ10 è una molecola molto importante per l'organismo e l'intimo legame che lo lega con l'energia cellulare, e con la neutralizzazione dei radicali liberi, oltre alla sua presenza ubiquitaria nei vari distretti, rendono la somministrazione orale un approccio efficace per supportare il funzionamento dell'organismo in molti diversi ambiti salutistici. In particolare, molti studi scientifici condotti con l'ubichinolo, la versione innovativa e chimicamente ridotta del CoQ10, maggiormente biodisponibile e intrinsecamente antiossidante, hanno permesso di rilevare risultati molto interessanti e promettenti in aree quali la salute del sistema nervoso centrale e l'ambito cognitivo, il benessere e la fertilità maschile e il contrasto degli effetti deleteri dello stress ossidativo e il recupero dallo sforzo in applicazioni sportive.

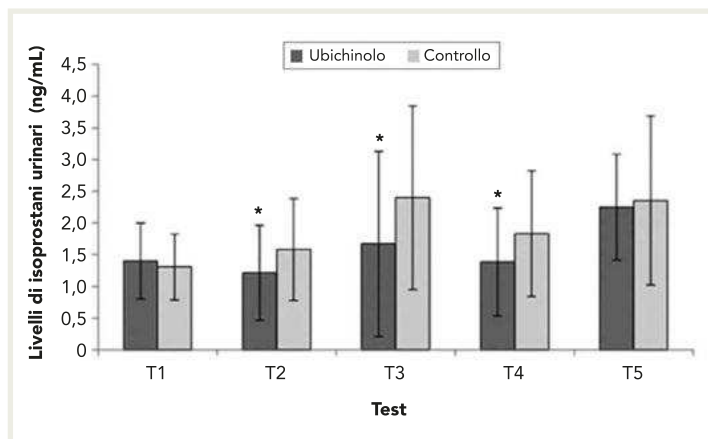


Figura 2 - Effetti dell'esercizio fisico e della somministrazione di ubichinolo sui livelli di isoprostani urinari. I punti da T1 a T5 sono rispettivamente prima e dopo il periodo di integrazione, dopo il primo test fisico, dopo 2 ore di riposo e dopo il secondo test fisico
* $p < 0,05$ vs controllo

Bibliografia

- Ikematsu H, Nakamura K, Harashima S et al (2006) Safety assessment of coenzyme Q10 (Kaneka Q10) in healthy subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Regul Toxicol Pharmacol* 44(3):212-218
- Hosoe K, Kitano M, Kishida H et al (2007) Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers. *Regul Toxicol Pharmacol* 47(1):19-28
- Zlatohlavek L, Vrablik M, Grauova B et al (2012) The effect of coenzyme Q10 in statin myopathy. *Neuro Endocrinol Lett* 33 Suppl 2:98-101
- Langsjoen PH, Langsjoen AM (2008) Supplemental ubiquinol in patients with advanced congestive heart failure. *Biofactors* 32(1-4):119-128
- Langsjoen PH, Langsjoen AM (2014) Comparison study of plasma coenzyme Q10 levels in healthy subjects supplemented with ubiquinol versus ubiquinone. *Clin Pharmacol Drug Dev* 3(1):13-17
- Failla ML, Chitchumroonchokchai C, Aoki F (2014) Increased Bioavailability of Ubiquinol Compared to That of Ubiquinone Is Due to More Efficient Micellarization During Digestion and Greater GSH-dependent Uptake and Basolateral Secretion by Caco-2 Cells. *J Agric Food Chem* 62(29):7174-7182
- Cervellati R, Greco E (2016) *In vitro* antioxidant activity of ubiquinone and ubiquinol, compared to Vitamin E. *Helv Chim Acta* 99:41-45
- Ito K, Watanabe C, Nakamura A et al (2015) Reduced Coenzyme Q10 Decreases Urinary 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine Concentrations in Healthy Young Female Subjects. *J Med Food* 18(8):835-840
- Stough C, Nankivell M, Camfield DA et al (2019) CoQ10 and Cognition a Review and Study Protocol for a 90-Day Randomized Controlled Trial Investigating the Cognitive Effects of Ubi-

- quinol in the Healthy Elderly.
Front Aging Neurosci 11:103 doi:10.3389/fnagi.2019.00103
10. Stamelou M, Reuss A, Pilatus U *et al* (2008) Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial.
Mov Disord 23(7):942-949
 11. García-Corzo L, Luna-Sánchez M, Doerrier C (2014) Ubiquinol-10 ameliorates mitochondrial encephalopathy associated with CoQ deficiency.
Biochim Biophys Acta 1842(7):893-901
 12. Tatsuta Y, Kasai K, Maruyama C *et al* (2017) Imaging mass spectrometry analysis of ubiquinol localization in the mouse brain following short-term administration.
Sci Rep 7(1):12990 doi:10.1038/s41598-017-13257-8
 13. Mitsui J, Koguchi K, Momose T *et al* (2017) Three-Year Follow-Up of High-Dose Ubiquinol Supplementation in a Case of Familial Multiple System Atrophy with Compound Heterozygous COQ2 Mutations.
Cerebellum 16(3):664-672
 14. Deguchi S, Fujii K, Takeshi K (2008) The effect of the reduced form of Coenzyme Q10 (Ubiquinol, Kaneka QH™) on QOL improvement in the elderly.
J Clin Therap Med 24:233-238
 15. Sharma RK, Agarwal A (1996) Role of reactive oxygen species in male infertility.
Urology 48(6):835-850
 16. Mancini A, De Marinis L, Oradei A (1994) Coenzyme Q10 concentrations in normal and pathological human seminal fluid.
J Androl 15(6):591-594
 17. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N *et al* (2012) Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study.
J Urol 188(2):526-531
 18. Thakur AS, Littarru GP, Funahashi I (2015) Effect of Ubiquinol Therapy on Sperm Parameters and Serum Testosterone Levels in Oligoasthenozoospermic Infertile Men.
J Clin Diagn Res 9(9):BC01-3
 19. Maruoka H, Fujii K (2012) Effects of exercise and food consumption on the plasma oxidative stress.
J Phys Ther Sci 24:37-41
 20. Maruoka H, Fujii K, Inoue K *et al* (2014) Long-term Effect of Ubiquinol on Exercise Capacity and the Oxidative Stress Regulation System in SAMP1 Mice.
J Phys Ther Sci 26(3):367-371
 21. Díaz-Castro J, Guisado R, Kajarabille N *et al* (2012) Coenzyme Q(10) supplementation ameliorates inflammatory signaling and oxidative stress associated with strenuous exercise.
Eur J Nutr 51(7):791-799
 22. Sarmiento A, Diaz-Castro J, Pulido-Moran M *et al* (2016) Short-term ubiquinol supplementation reduces oxidative stress associated with strenuous exercise in healthy adults: A randomized trial.
Biofactors 42(6):612-622
 23. Orlando P, Silvestri S, Galeazzi R *et al* (2018) Effect of ubiquinol supplementation on biochemical and oxidative stress indexes after intense exercise in young athletes.
Redox Rep 23(1):136-145
 24. Alf D, Schmidt ME, Siebrecht SC (2013) Ubiquinol supplementation enhances peak power production in trained athletes: a double-blind, placebo controlled study.
J Int Soc Sports Nutr 10:24 doi:10.1186/1550-2783-10-24



C.F.M. CO. FARMACEUTICA MILANESE SPA

L'attività e l'impegno di CFM sono da sempre orientati al servizio di qualità e sicurezza. La selezione e la qualifica in tutto il mondo di produttori che lavorano in stretta osservanza delle norme HACCP è per noi oggi ancora più importante: conduciamo audit e approfondite analisi di risk assessment per garantire ai nostri clienti la tranquillità e la sicurezza di forniture conformi alle normative vigenti. La nostra offerta è ampia e comprende prodotti diversi per origine e applicazione salutistica. Tra le ultime novità per i nostri clienti:



ABAlife® è un innovativo **estratto dal frutto del fico**, prodotto dall'azienda **Euromed** ed indicato per il **controllo della glicemia**. Questo nuovo ingrediente è **standardizzato in acido abscissico (ABA)**, un composto di cui il fico è particolarmente ricco ma che è una molecola-segnale molto conservata in natura: nelle piante è un fito-ormone che **risponde a stati di stress ambientale** mentre negli animali, nei quali è pure fisiologicamente prodotto, ha un **ruolo nella regolazione del metabolismo degli zuccheri**. Studi dedicati hanno mostrato che l'ABA, già a concentrazioni molto contenute, interagisce con una via biochimica specifica ed è in grado di **promuovere la ricaptazione del glucosio ematico** e di **ridurre quindi il picco glicemico e insulinemico**, oltre ad abbassare l'indice glicemico del carboidrato standard usato per il test, come osservato in un **recente studio clinico**. Il dosaggio di acido abscissico suggerito per massimizzare l'effetto è di 100 microgrammi/die, equivalente a circa 300 mg di ABAlife® per la referenza a maggiore concentrazione tra le diverse disponibili.



ABG10+® è un **estratto proprietario di aglio nero** prodotto dall'azienda **Pharmactive**. L'aglio nero viene ottenuto a partire dall'aglio comune con un processo di **stagionatura a temperatura e umidità controllate** grazie al quale vengono perse le caratteristiche organolettiche respingenti tipiche dell'aglio, pur rimanendo preservati i vari benefici salutistici. Il prodotto è infine estratto con acqua e **standardizzato in S-allilcisteina (SAC) allo 0.1%**. Grazie al fitocomplesso presente in questo ingrediente, che include anche polifenoli, l'estratto di aglio nero è un ingrediente innovativo utile per il **supporto della funzione cardiovascolare**, mediante un'**attività antiossidante e antiinfiammatoria**, attraverso una significativa **promozione dell'elasticità endoteliale** (mediata dall'Ossido Nitrico) e un **miglioramento del profilo lipidemico**. Questi effetti sono stati osservati in studi in vivo. Il dosaggio di ABG10+® è di 250 mg/die.



BioDHA™ è DHA (acido docosaesaenoico, omega-3) di origine algale, **prodotto dall'azienda BioPlus**. BioDHA™ è ottenuto per **fermentazione dalle microalghe del genere Schizochytrium** ed è autorizzato secondo il regolamento Novel Food. Il DHA algale condivide tutti i noti benefici salutistici delle referenze di origine ittica ma è anche **adatto a vegetariani e allergici al pesce**, è **esente da contaminanti ambientali**, è più gradevole sotto il profilo organolettico e maggiormente sostenibile rispetto alle fonti marine tradizionali. BioDHA™ è disponibile come **olio standardizzato in DHA al 35% e 40%** (anche in versione a basso contenuto di acido palmitico) e in una versione in **polvere microincapsulata standardizzata al 10% o 17%**.

C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese S.p.A.

Viale del Ghisallo, 20 - 20151 Milano (Italy) - Tel. +39 02 3925326 - Fax +39 02 3272303

cfm@cofamispa.it - www.cofamispa.it

