

# Ubichinolo e funzione endoteliale

## Nuove evidenze cliniche nel supporto della salute vascolare

Le malattie cardiovascolari sono tra le patologie più diffuse, in particolare nel mondo occidentale, e rappresentano una delle principali cause di morte nella popolazione adulta, circa il 20% del totale complessivo (1).

I fattori di rischio cardiovascolare sono differenti e includono ad esempio la dislipidemia (lo scostamento dalla distribuzione di concentrazione ideale di alcune frazioni lipidiche come il colesterolo totale, le lipoproteine a bassa e alta densità (LDL e HDL) e i trigliceridi), l'ipertensione, l'aterosclerosi e la disfunzione endoteliale (ED). Spesso più fattori di rischio coesistono, aggravando il quadro clinico e incrementando notevolmente la probabilità di eventi cardiovascolari.

L'endotelio, ovvero il rivestimento interno della parete dei vasi, svolge un ruolo molto importante nella funzionalità dei vasi sanguigni, poiché media l'interazione con molecole segnale che stimolano cambiamenti nella morfologia vascolare (ad esempio dilatazione-costrizione) e secerne a propria volta sostanze a funzione autocrina e paracrina. L'ossido nitrico (NO) è uno dei principali mediatori chimici coinvolti nel rimodellamento dei vasi: la sintesi fisiologica di ossido nitrico a opera dell'enzima endoteliale ossido nitrico sintasi (eNOS) e il suo rilascio nella tunica media inducono la reazione dei vasi sanguigni, ad esempio in risposta allo stress dovuto al passaggio del flusso sanguigno (*shear stress*) o ad altri stimoli. Vi sono indicazioni sul fatto che la disfunzione endoteliale, che consiste nella compromissione della funzione vasomotoria dell'endotelio, anticipi i disturbi connessi con l'aterosclerosi; quest'ultima è a propria volta una grave patologia cronica che coinvolge le arterie medie e grandi, e si caratterizza per l'infiammazione localizzata, l'accumulo e l'infiltrazione di lipoproteine LDL, di cellule immunitarie e di *debris* cellulari nello spazio subendoteliale, scaturendo nella formazione di placche che possono determinare la stenosi dei vasi o possono successivamente rompersi causando eventi cardiovascolari acuti. La ED è anche considerata un fattore di rischio indipendente o predittivo per il successivo sviluppo di eventi cardiovascolari legati a fenomeni aterosclerotici. Il monitoraggio della disfunzione endoteliale, ad esempio con tecniche quali la dilatazione flusso-mediata (*Flow*

*Mediated Dilation, FMD*), ovvero la misurazione diretta della risposta vascolare a stimoli fisiologici o farmacologici, dà indicazioni ritenute affidabili in merito allo stato delle arterie e agli effetti di trattamenti specifici.

Tra i molti effetti fisiologici individuati per l'ubichinolo, la versione innovativa chimicamente ridotta e maggiormente biodisponibile del coenzima Q10, i principali sono l'attività antiossidante (anche nei confronti delle lipoproteine LDL) e un ruolo antinfiammatorio, entrambi svolti dalla molecola ubiquitariamente nell'organismo; questa premessa ha quindi dato forza all'ipotesi che l'ubichinolo possa essere in grado di fornire benefici misurabili nel miglioramento della funzione endoteliale e della salute vascolare. In uno studio clinico di recente pubblicazione (2), l'ubichinolo a diversi dosaggi è stato somministrato per via orale a soggetti volontari affetti da forme leggere o moderate di dislipidemia, e gli effetti sulla salute dei vasi sanguigni sono stati verificati mediante tecnica FMD. Lo studio menzionato è presentato e discusso nella presente pubblicazione.

L'ubichinolo è una molecola fisiologica e un ingrediente approvato per l'impiego negli integratori alimentari; è prodotto esclusivamente, mediante procedimento proprietario, dall'azienda giapponese Kaneka, già produttore leader a livello globale di ubidecarenone e di altre materie prime per il settore nutrizionale. L'**ubichinolo** e gli altri ingredienti Kaneka sono distribuiti in Italia da C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese.

## Composizione e Specifiche tecniche

L'ubichinolo consiste nella forma chimicamente ridotta del coenzima Q10 (ubichinone), in cui entrambi i gruppi oxo dell'anello chinonico si trovano nello stato ridotto (ossidrile). Nella forma pura, l'ubichinolo si presenta come una polvere bianca che risulta insolubile in acqua e, in virtù della sua natura fortemente antiossidante, è sensibile all'ossidazione se esposta all'ossigeno atmosferico; la materia prima pura ha un titolo minimo di ubichinolo  $\geq 96\%$ . Un'altra versione della materia prima consiste in una forma microincapsulata, realizzata per otte-

nere una polvere ottimamente dispersibile in acqua e resistente all'ossidazione, e ha un contenuto minimo di ubiquinolo del 30%.

## Meccanismo d'azione

L'ubichinolo, in quanto versione ridotta del CoQ10, è una molecola naturalmente prodotta dall'organismo e ubiquitariamente distribuita nelle cellule di tutti i tessuti. L'ubichinolo svolge una duplice funzione:

- posizionato nei mitocondri esplica l'attività chiave di *shuttle* del potenziale riducente all'interno della catena di trasporto degli elettroni (oscillando continuamente tra stato ossidato e ridotto), processo deputato alla produzione della maggior parte dell'ATP cellulare in condizioni aerobiche. Svolge quindi un fondamentale ruolo energetico;
- nella forma ridotta, e collocato in particolare in prossimità delle membrane plasmatiche e delle superfici apolari, svolge la funzione di antiossidante fisiologico, poiché grazie alle proprie caratteristiche chimiche è in grado di neutralizzare le specie radicali libere dell'ossigeno, autonomamente o in associazione con altre molecole antiossidanti quali le vitamine C ed E; l'ubichinolo è l'unica molecola di natura lipofila prodotta endogenamente e dotata di funzione antiossidante.

Recentemente è stato anche riscontrato come l'ubichinolo sia in grado di influenzare l'espressione genica e di espletare un'attività antinfiammatoria. La forma ridotta dell'ubichinolo, somministrata per via orale, ha una biodisponibilità notevolmente superiore rispetto al CoQ10 tradizionale ossidato (ubichinone), risultando quindi in un accumulo plasmatico e tissutale molto più elevato (a parità di dose) e in una massimizzazione degli effetti salutistici rispetto a quanto ottenibile mediante l'integrazione con ubichinone.

## Efficacia

### Studio clinico

La finalità principale del recente studio clinico pubblicato e qui presentato, mono-centrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, era di valutare l'impatto della somministrazione di dosi crescenti di ubiquinolo nella variazione del grado di disfunzione endoteliale. I 48 soggetti arruolati erano tutti caratterizzati da un livello blando o intermedio di dislipidemia (LDL comprese tra 130 e 200 mg/dL) e al contempo presentavano al T0 anche una condizione di funzione endoteliale (misurata con FMD) non ottimale, compresa entro un intervallo 2,5-6%, ovvero una disfunzione endoteliale

moderata. I volontari sono stati suddivisi in 3 gruppi e hanno assunto ubiquinolo in softgel a 100 o 200 mg/die o un placebo non distinguibile per 8 settimane, e diversi parametri, tra cui la FMD come *endpoint* primario, sono stati monitorati all'inizio, a metà e al termine del periodo di somministrazione.

La FMD è una tecnica ultrasonografica non invasiva, affidabile e accurata, in grado di valutare la funzione endoteliale misurando la risposta di un vaso arterioso di riferimento, come l'arteria brachiale, in conseguenza di un evento ischemico. In sintesi, la metodica prevede quindi la misurazione con ultrasuoni del flusso sanguigno basale nell'arteria del braccio al T0, l'interruzione del flusso per un tempo standard mediante compressione con un bracciale da sfigmomanometro e la successiva ripresa della circolazione, in corrispondenza della quale il vaso sanguigno va incontro a una fisiologica dilatazione temporanea dovuta al ripristinato passaggio del sangue. La FMD rappresenta la misura della variazione (aumento) percentuale del flusso alla riperfusione rispetto al T0. Maggiori incrementi identificano una migliore funzione endoteliale. Altri *endpoint* valutati nello studio sono stati il rapporto di CoQ10 ossidato rispetto al totale plasmatico, i livelli di NO plasmatico e la suscettibilità delle LDL all'ossidazione.

L'analisi ANOVA a una via condotta sui valori di FMD osservati al T0 e dopo 8 settimane (T2) ha permesso di stabilire differenze statisticamente significative tra i soggetti che avevano assunto ubiquinolo e placebo (**Tab. 1**): +1,28% per 200 mg/die, +1,34% per 100 mg/die e -0,41% per il placebo ( $p < 0,001$ ).

Anche le variazioni tra ottava e quarta settimana sono risultate significative, al contrario di quelle tra quarta settimana e *baseline* che sono invece risultate non significative. Incrementi nell'ordine di 1,3 punti percentuali nella FMD, per quanto non siano risultati dose-dipendenti, indicano un effetto clinico piuttosto significativo: il *consensus* scientifico più recente ha infatti suggerito come ogni punto percentuale di aumento nella dilatazione flusso mediata possa rappresentare una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari di un 8-13%.

Come prevedibile sulla base di molta letteratura scientifica precedente, la somministrazione di ubiquinolo a entrambi i dosaggi, alla luce della considerevole biodisponibilità di questo ingrediente, ha incrementato notevolmente le concentrazioni di CoQ10 plasmatico rispetto alla *baseline* (considerando sia il delta 0-4 settimane sia quello 0-8) e al placebo (**Tab. 2**). Le variazioni osservate, avvenute quindi sostanzialmente già nel corso delle prime 4 settimane e poi mantenutesi costanti, hanno anche evidenziato una relazione dose/risposta. In aggiunta a quanto osservato per la concentrazione

Variabile	Ubichinolo 200 mg/die (n=17)	Ubichinolo 100 mg/die (n=15)	Placebo (n=16)
<b>Diametro basale dell'arteria brachiale (mm)</b>	4,02	3,97	4,19
<b>Dilatazione flusso-mediata (%)</b>			
T0 (reclutamento)	3,48 (1,12)	3,8 (0,95)	4,06 (1,13)
T1 (settimana 4)	4,34 (1,81)	4,63 (0,90)	4,51 (1,54)
Differenza T1-T0	0,86 (1,62)	0,84 (1,16)	0,45 (1,37)
T2 (settimana 8)	4,75 (1,68)	5,14 (1,12)	3,65 (1,06)
Differenza T2-T0**	1,28 (0,94)	1,34 (1,44)	-0,41 (1,51)
Differenza T2-T1*	0,41 (1,48)	0,51 (0,96)	-0,86 (1,52)
Entità dell'effetto (Cohen's d, 95% CI)	0,89 (0,56-140)	1,30 (0,38-2,09)	-0,37 (-1,10-0,20)

**Tabella 1** - Riassunto dei dati ottenuti per l'endpoint principale ai diversi time-point. I dati sono valori medi (tra parentesi la DS).  
T=tempo, CI=intervallo di confidenza, \* p<0,05; \*\*p<0,01, ANOVA a due vie per misure ripetute

Variabile	Ubichinolo 200 mg/die (n=17)	Ubichinolo 100 mg/die (n=15)	Placebo (n=16)
<b>CoQ10 plasmatico (µmol/mol)</b>			
T0 (reclutamento)	108,7 (28,9)	145,5 (80,3)	131,1 (28,9)
T1 (settimana 4)	712,0 (262,6)	449,7 (310,1)	120,7 (32,4)
Differenza T1-T0***	603,3 (247,1)	304,2 (256,6)	-10,4 (28,3)
T2 (settimana 8)	723,0 (262,8)	461,9 (245,9)	121,2 (50,1)
Differenza T2-T0***	614,4 (244,8)	316,5 (202,5)	-9,9 (37,2)
Differenza T2-T1	11,1 (150,5)	12,3 (180,6)	0,5 (35,6)
<b>CoQ10 ossidato (%)</b>			
T0 (reclutamento)	12,6 (5,9)	11,7 (4,7)	11,6 (4,8)
T1 (settimana 4)	6,0 (1,9)	8,4 (4,2)	11,1 (5,1)
Differenza T1-T0***	-6,6 (4,6)	-3,3 (3,8)	-0,5 (2,5)
T2 (settimana 8)	7,2 (6,8)	7,6 (2,4)	14,1 (8,2)
Differenza T2-T0***	-5,4 (4,4)	-4,0 (3,1)	2,5 (7,4)
Differenza T2-T1	1,2 (6,1)	-0,7 (2,8)	3,0 (7,3)

**Tabella 2** - Misure delle concentrazioni e relative variazioni tra i diversi time-point per CoQ10 plasmatico e per il rapporto CoQ10 ossidato/totale nei vari gruppi in studio.  
\*\*\* p<0,001, ANOVA a due vie per misure ripetute

totale di CoQ10 circolante, una variazione significativa e dipendente dalla dose si è anche osservata per il rapporto Q10 ossidato/Q10 totale, che è calato significativamente rispetto al T0 sia alle 4 sia alle 8 settimane, indicando un contributo significativo dell'integrazione con ubichinolo al mantenimento del contingente di Q10 ridotto fisiologico, la versione dotata della massima funzione antiossidante.

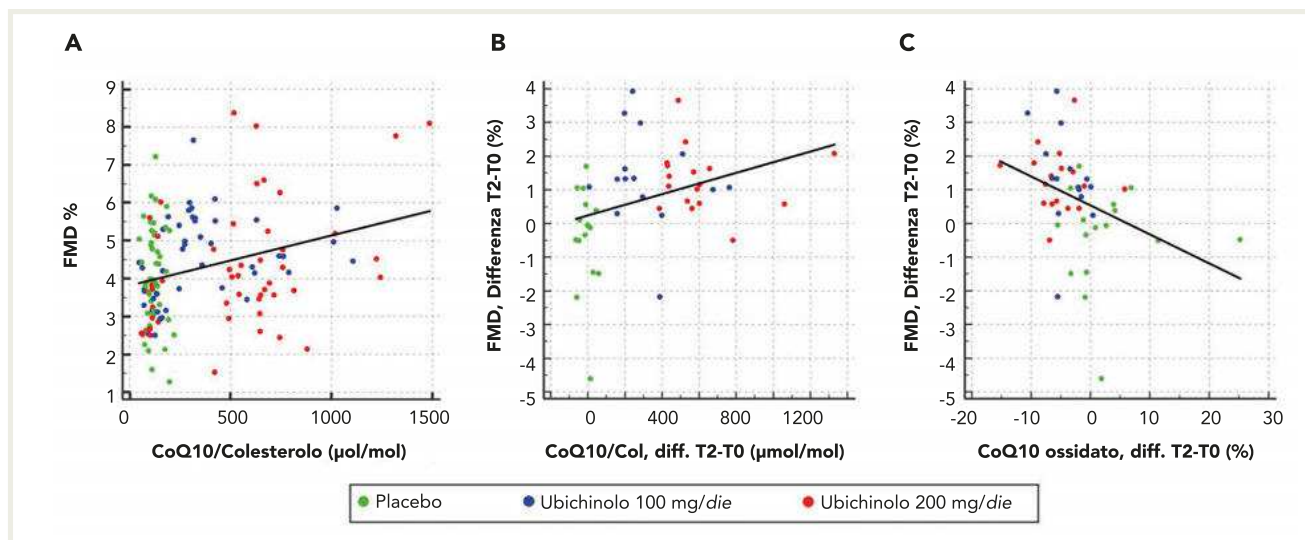
L'importante influenza dell'ubichinolo sulla dilatazione endotelio-dipendente è stata anche supportata dalle correlazioni significative osservate tra i valori assoluti di FMD e i livelli di CoQ10 plasmatico (aggregando

tutti i valori misurati nello studio,  $p<0,001$ ), tra le variazioni T2-T0 di FMD e di CoQ10 plasmatico ( $p=0,022$ ), e tra le variazioni T2-T0 di FMD e stato ossidativo del Q10 ( $p=0,014$ ) (**Fig. 1**); questo indica che i miglioramenti della funzionalità endoteliale sono risultati direttamente proporzionali sia all'aumento del Q10 plasmatico sia alla frazione di Q10 ridotto.

La misura di metaboliti dell'ossido nitrico (NOx) nel siero ha indicato livelli basali comparabili e statisticamente indistinguibili nei tre gruppi in studio; dopo le 8 settimane di trattamento si è osservato che nei due gruppi trattati con ubichinolo l'ossido nitrico nel siero era significativamente aumentato rispetto al placebo ( $p=0,016$ ): ubichinolo 200 mg/die,  $+9,13\pm 16,1$  µM; ubichinolo 100 mg/die,  $+5,9\pm 11,9$  µM; placebo,  $-4,9\pm 13,4$  µM. Lo studio delle correlazioni ha anche evidenziato un rapporto positivo significativo tra la concentrazione dei NOx nel siero e la misura della FMD ( $p=0,049$ ).

Mentre la misura diretta delle LDL ossidate (oxLDL) nel plasma non ha mostrato differenze significative tra i diversi gruppi prima e dopo il trattamento, uno studio *in vitro* della suscettibilità all'ossidazione delle LDL plasmatiche, valutata in termini di lag time, ovvero il tempo necessario per l'avvio della perossidazione dopo l'esposizione ai radicali, ha permesso di riscontrare un ritardo significativo nella perossidazione nei campioni di soggetti trattati con 200 mg/die di ubichinolo. In questi campioni il ritardo nella perossidazione delle LDL correlava anche significativamente sia con la misura della FMD (sia in termini di valori assoluti,  $p=0,001$ , sia in termini di variazione nel corso dello studio,  $p=0,031$ ) sia in modo inverso con la percentuale di Q10 ossidato ( $p<0,0001$ ).

È stato infine possibile condurre un'analisi statistica cosiddetta "di mediazione" per valutare, in base alle correlazioni osservate, se l'effetto rilevato nei confronti del-



**Figura 1** - (A) Grafico a dispersione che mostra la correlazione tra CoQ10 plasmatico e dilatazione flusso-mediata (FMD) per la totalità aggregata dei casi in studio ( $n=48$  per ciascun *time-point*). (B,C) Grafici a dispersione che mostrano le correlazioni tra le variazioni tra T0 e T2 della FMD, del CoQ10 plasmatico (B), e della frazione del Q10 ossidato (C) ai diversi *time-point*

la disfunzione endoteliale da parte della somministrazione di ubiquinolo sia in parte mediato dalla protezione delle LDL dall'ossidazione. Il modello elaborato ha permesso di stimare che l'effetto "mediato" dalla protezione dalla perossidazione sia poco meno del 34% del totale, mentre la componente principale dell'effetto osservato sarebbe un'influenza "diretta" dall'ubichinolo verso la FMD.

In conclusione, lo studio qui riportato ha permesso di osservare che in soggetti con dislipidemia blanda o moderata l'ubichinolo ha migliorato la vasodilatazione endotelio-dipendente, come rivelato dall'analisi di dilatazione flusso-mediata, secondo dinamiche complesse che coinvolgono sia la disponibilità di NO, la molecola maggiormente responsabile del fenomeno della vasodilatazione, sia la protezione delle lipoproteine LDL dall'ossidazione.

## Sicurezza

L'ubichinolo è un ingrediente sicuro: si tratta di una molecola endogenamente prodotta dall'organismo, il cui impiego è supportato anche da diversi studi di sicurezza. Il Ministero della Salute ha approvato l'utilizzo dell'ubichinolo negli integratori, al pari del CoQ10, fino a un dosaggio giornaliero di 200 mg.

## Applicazioni e Modalità d'uso

L'ubichinolo, in virtù delle diverse forme in cui è disponibile, è impiegabile in molti tipi diversi di formulazione: nella versione pura in polvere si può formulare in softgel

(anche già disponibili e pronte dal produttore in dosaggi da 50 e 100 mg ubiquinolo) che assicurano un superiore isolamento dall'ossigeno atmosferico.

La versione in polvere microincapsulata (anche denominata P30, 30% min. ubiquinolo), poiché resistente all'ossidazione e ben dispersibile in acqua, consente invece l'impiego in capsule tradizionali o in bustine e sachet orosolubili.

## Bibliografia

1. Santos LP, Umpierre D (2020) Exercise, Cardiovascular Health, and Risk Factors for Atherosclerosis: A Narrative Review on These Complex Relationships and Caveats of Literature. *Front Physiol* 11:840
2. Sabbatinelli J, Orlando P, Galeazzi R et al (2020) Ubiquinol Ameliorates Endothelial Dysfunction in Subjects with Mild-to-Moderate Dyslipidemia: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 12(4):1098

Per informazioni

tel 02 3925 326

francesco.zerilli@cofamispa.it

**C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese** *in a nutshell*

C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese distribuisce materie prime per l'industria farmaceutica, nutrizionale e cosmetica, proponendo ai propri clienti prodotti sicuri e ricercando per loro fonti e opportunità in qualsiasi parte del mondo. Il *know-how* tecnico, il sistema di assicurazione qualità certificato ISO 9001:2015 e la capillare rete di fornitori selezionati da anni in tutto il mondo fanno di C.F.M. un punto di riferimento per le aziende che cercano materie prime di qualità e un servizio veloce.



## 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:



**Lafti® L10 e B94** sono **ceppi probiotici** prodotti da **Lallemand**.

**Lafti® L10** è un ceppo di **Lactobacillus helveticus** estensivamente studiato **nell'ambito dell'immunità**; in diverse sperimentazioni cliniche è risultato efficace nel **supporto del sistema immunitario** e nella **riduzione di episodi di natura respiratoria e di affezioni da raffreddamento e influenzali** in particolare in popolazioni **di atleti, anche d'élite**, e in studenti in condizioni di stress.

**Lafti® B94** è un ceppo di **Bifidobacterium animalis ssp. lactis** particolarmente **sinergico con diverse fibre prebiotiche** e indicato per il **trattamento di disturbi intestinali** nei bambini: in 5 studi clinici dedicati Lafti® B94 si è rivelato in grado di **contrastare fenomeni di costipazione e diarrea occasionali** in bambini e teenagers e di ridurre incidenza e gravità di serie coliti necrotizzanti in neonati prematuri.



Japan Bio Science Laboratory

**NSK-SD®** è la **nattokinasi** dell'azienda leader Japan Bio Science Laboratory (JBSL).

La nattokinasi è una proteasi che esercita **effetti salutistici** considerevoli e scientificamente supportati in **ambito cardiovascolare**:

- **preserva la fluidità del circolo sanguigno e scioglie i trombi** attraverso **una notevole attività fibrinolitica**;
- è in grado di **ridurre significativamente la pressione sanguigna** in soggetti con blanda ipertensione.

L'ingrediente è un **estratto di soia fermentata** ottenuto a partire dal Natto, un alimento tradizionale giapponese; NSK-SD® è **approvata** dal 2017 secondo il regolamento Novel Food, con un dosaggio giornaliero di 100 mg, corrispondenti a 2000 FU dell'enzima.



**ABAlife®** è un innovativo **estratto dal frutto del fico**, prodotto dall'azienda **Euromed** ed indicato per il **controllo della glicemia**. È un ingrediente **standardizzato in acido abscissico (ABA)**, un composto naturale particolarmente abbondante nel fico ma conservato in natura in molti organismi diversi nei quali si comporta da molecola-segnaletto. Nelle piante **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 scientifici dedicati hanno mostrato che l'ABA è in grado, attraverso l'interazione con una via biochimica specifica, di **promuovere la captazione del glucosio ematico e di ridurre il picco glicemico e insulinemico** seguenti ad un carico di glucosio, risultando anche in un abbassamento dell'indice glicemico del carboidrato standard usato per il test da carico. L'acido abscissico è efficace già a dosaggi molto contenuti: la dose di ABA suggerita per massimizzare l'effetto è di **100 µg**, equivalente a circa **300 mg di estratto ABAlife®** per la referenza a maggiore concentrazione tra le diverse disponibili.

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

