

INGREDIENTI
E PRODOTTI

Astaxantina AstaReal

Una nuova applicazione clinica
nell'ambito dell'endometriosi

L'astaxantina è un carotenoide di colore rosso intenso diffuso nel mondo naturale, particolarmente negli ambienti acquatici di acqua sia dolce sia salata; rappresenta infatti lo strumento di difesa nel fitoplancton e in microalghe (che la producono de novo) dalle radiazioni ultraviolette e a condizioni avverse.

Distribuendosi lungo la catena alimentare si riscontra poi in una notevole varietà di animali, tra cui crostacei di dimensioni crescenti e prevalenze variabili come il krill (in cui conserva l'indispensabile funzione protettiva dalla luce, in particolare quando questi animali emergono per riprodursi), gamberi, aragoste e poi anche in pesci e uccelli.

L'elevato e sempre crescente interesse per l'astaxantina nell'ambito della nutrizione e dell'integrazione alimentare in varie aree salutistiche è determinato dall'efficacia antiossidante unica di questa xantofilla, che spiega la funzione biologica in natura e discende da una struttura e caratteristiche chimiche molto specifiche: la molecola, con un *backbone* terpenoide apolare ed estremità polari, dispone di una notevole abbondanza di doppi legami coniugati e di un peculiare carattere anfipatico che la rende non dissimile dall'ambiente delle membrane plasmatiche e di quelle dei mitocondri, l'organello deputato alla produzione di energia e responsabile della produzione di gran parte dei radicali dell'ossigeno della cellula; in queste strutture l'astaxantina può quindi posizionarsi trasversalmente massimizzando la capacità di scavenging delle specie radicali ossidanti, in particolare i singoletti dell'ossigeno. Studi dedicati hanno osservato che l'astaxantina naturale ha una capacità antiossidante significativamente superiore a quella di altre molecole, da decine a centinaia di volte rispetto ad altri carotenoidi o a vitamina E o C, senza mostrare un carattere pro-ossidante. L'astaxantina dispone inoltre di una notevole attività antinfiammatoria.

AstaReal è da sempre azienda pioniera e leader nell'ambito della ricerca e produzione di astaxantina naturale da *Haematococcus pluvialis*, microalga originariamente isolata dai bacini di acqua dolce della Svezia meridionale. Fin dalla metà degli anni Novanta, AstaReal ha prodotto per prima una referenza tutt'ora disponibile che consiste in una biomassa di *H. pluvialis* essiccata, naturalmente ricca in astaxantina, e si è poi sempre spesa di un'intensa attività di sviluppo di nuovi prodotti (come versioni estratte e semi-finiti) e di ricerca scientifica continua per studiare e comprovare l'efficacia dell'impiego nutrizionale di questa molecola in moltissimi ambiti.

Le aree salutistiche in cui l'astaxantina si è dimostrata efficace sono quelle legate a distretti fisiologici caratterizzati da elevati tassi di respirazione cellulare

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.

F. Zerilli
francesco.zerilli@cofamispa.it

o esposizione ad agenti dannosi e in cui lo stress ossidativo e il carico infiammatorio hanno un ruolo particolarmente significativo nella compromissione delle macromolecole e della struttura e funzionalità di cellule e tessuti: si tratta per esempio dell'area della salute oculare (in particolare per la sindrome da visione al computer e per l'affaticamento oculare) e quella cognitiva e del sistema nervoso centrale, della salute cardiovascolare, del sistema immunitario e della nutrizione sportiva. L'astaxantina ha anche interessanti applicazioni in ambito cosmeceutico e del "beauty from within", perché questa molecola offre una notevole protezione della pelle dall'invecchiamento provocato dalla radiazione luminosa e dall'esposizione agli agenti esterni, anche per assunzione orale di integratori finalizzati, ma sono possibili anche applicazioni puramente cosmetiche di tipo topico.

L'endometriosi è una condizione anomala delle cellule endometriali dell'utero, notevolmente diffusa a livello globale perché interessa, a differenti livelli di gravità, il 10-15% delle donne in età fertile e il 35-50% delle donne con dolori pelvici e/o infertilità. Si tratta di uno stato infiammatorio cronico, dipendente dagli estrogeni, che deriva da un tessuto di tipo endometriale che si sviluppa al di fuori della cavità uterina. L'endometriosi, spesso asintomatica, quando al contrario presenta sintomi causa dolori pelvici in fase peri-mestruale, dismenorrea, dispareunia, oltre a possibili dolori durante la defecazione; nelle condizioni a maggiore severità (stadi 3 e 4) si riscontrano estensioni maggiori del tessuto interessato, cisti ovariche, tessuto aderenziale e cicatriziale tra gli organi pelvici. Al di là delle sintomatologie che vanno a forte detrimento della qualità di vita, vi sono anche relazioni tra endometriosi e condizioni di infertilità, per quanto non del tutto chiarite, anche data la notevole complessità del fenomeno; esse possono dipendere, tuttavia, da fattori come situazioni di distorsione dell'anatomia pelvica, modifiche dell'ambiente del fluido peritoneale, anomalie endocrine e ovulatorie e a livello di follicologenesi, ridotta riserva ovarica (post chirurgica) e recettività endometriale e altro. Le lesioni dovute all'endometriosi provocano e si trovano in un ambiente a forte carico infiammatorio e di stress ossidativo, con presenza

di ferro e ormoni steroidei. Studi hanno riscontrato, in pazienti affette da questa condizione, un ridotto livello di enzimi antiossidanti endogeni, e un accumulo di ROS e citochine infiammatorie legate alla cascata di NF-κB. Per tutte queste ragioni, una dieta a elevato contenuto di nutrienti antiossidanti può essere un valido e complementare supporto alle terapie mediche più consolidate (terapia farmacologica di tipo ormonale e chirurgia, quando necessaria); un interessante studio clinico di recente pubblicazione (1) è stato quindi finalizzato proprio alla valutazione degli effetti dell'assunzione di una biomolecola naturale a forte carattere antiossidante e antinfiammatorio come l'astaxantina da parte di pazienti affette da endometriosi, nei confronti di alcuni parametri quali i livelli di enzimi e sistemi antiossidanti fisiologici e di alcune citochine proinfiammatorie; le volontarie erano anche sottoposte a pratiche di procreazione medicalmente assistita ed è stata quindi valutata l'efficacia della somministrazione dell'astaxantina su una serie di parametri specifici. La presente pubblicazione è finalizzata ad illustrare i risultati di questo studio clinico.

L'astaxantina AstaReal, nelle sue varie referenze, è distribuita in Italia da C.F.M. CO. FARMACEUTICA MILANESE.

Composizione e Specifiche tecniche

L'astaxantina prodotta da AstaReal è ottenuta per fermentazione in fotobioreattori della microalga *Haematococcus pluvialis*. Il processo è modulato in step per massimizzare la resa di biomassa e di astaxantina; il procedimento è inoltre ottimizzato per ridurre al minimo la presenza di clorofilla proveniente dalla precedente fase di crescita "verde" (fotosintetica) proliferativa, condizione essenziale per massimizzare la resa e la qualità dell'astaxantina, biosintetizzata dalla microalga in risposta a condizioni di stress luminoso e di restrizione nutritiva. L'astaxantina naturale si trova principalmente in forma esterificata (mono- e di-). La referenza originaria, biomassa macinata ed essiccata (cod. A1010) è una polvere poco solubile con un contenuto in astaxantina del 5%; a partire dalla biomassa è possibile estrarre un olio con un contenuto minimo del 10% astaxantina, mediante

un processo che si avvale solo di CO₂ supercritica, senza solventi. A partire dall'oleoresina estratta, AstaReal realizza anche una diversa referenza in polvere, scorrevole e microincapsulata, stabilizzata e dispersibile in acqua e con un contenuto minimo del 2,5% in astaxantina.

La **Tabella 1** riassume le principali caratteristiche tecniche delle diverse referenze disponibili per l'astaxantina AstaReal.

Efficacia

Studi clinici

Le pazienti sono state arruolate nello studio, condotto in modalità prospettica, parallela, randomizzata, in triplo cieco e controllata con placebo tra i mesi di dicembre 2021 e settembre 2022.

Cinquanta pazienti affette da endometriosi giudicata allo stadio III (moderata) o IV (severa) hanno completato lo studio, assegnate per metà (n = 25) al gruppo del trattamento (astaxantina AstaReal, 6 mg/die) e per metà al gruppo del placebo. Il trattamento ha avuto una durata di 12 settimane complessive; le pazienti, a cui è stato richiesto di non assumere altri integratori con l'eccezione di acido folico, avevano iniziato l'assunzione dell'astaxantina il giorno 1 di due cicli mestruali prima dell'inizio di una procedura di stimolazione ovarica controllata e successivo pick-up ovocitario.

La finalità dello studio era la valutazione degli effetti dell'assunzione dell'astaxantina sulla condizione di stress ossidativo e di carico infiammatorio delle volontarie, oltre che su alcuni outcome della procedura di procreazione medicalmente assistita. Prelievi di sangue, da cui è stato

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di astaxantina AstaReal

	Microcapsule EL25	Oleoresina L10	Biomassa A1010
Composizione			
Contenuto in astaxantina (%)	≥2,5	≥10	≥5
Additivi e coadiuvanti tecnologici	Amido modificato, vitamina E naturale, ascorbil palmitato	Vitamina E naturale	Silice, lecitina, vitamina E naturale, ascorbil palmitato
Caratteristiche organolettiche			
Aspetto	Polvere rossa	Liquido viscoso rosso scuro	Polvere rossa
Odore	Leggero di alghe		
Caratteristiche chimico fisiche			
Umidità (%)	≤3	≤0,5	≤3
Granulometria	100-800 mm	–	–
Peso specifico (g/L)	–	–	400
Solubilità	Dispersibile in acqua	Praticamente insolubile in acqua	Praticamente insolubile in acqua
Contaminanti			
Metalli pesanti (arsenico, cadmio, mercurio, piombo)	Conformi a Regolamento (EC) 629/2008		
Caratteristiche microbiologiche			
	Conforme a Regolamento (EC) 2073/2005		
Conservazione	36 mesi a 2-8 °C	36 mesi a 2-8 °C	36 mesi a -18 °C
	6 mesi a temperatura ambiente		24 mesi a 2-8 °C 6 mesi a temperatura ambiente
Packaging	Imballi sotto vuoto da 1 o 10 kg	Bottiglie d'alluminio da 1 kg o fusti di plastica da 10 kg	Imballi sotto vuoto da 1 o 10 kg

separato il siero, sono stati effettuati prima dell'inizio del trattamento con astaxantina e il giorno del pick-up ovocitario; nel siero sono stati misurati, e confrontati tra inizio e fine trattamento, gli indici relativi allo stress ossidativo e all'infiammazione, ovvero rispettivamente i livelli della capacità antiossidante totale (TAC), della malondialdeide (MDA), della superossido dismutasi (SOD) e della catalasi (CAT) e poi la concentrazione di alcune citochine proinfiammatorie come IL-1 β , IL-6 e TNF- α .

La procedura di procreazione medicalmente assistita (PMA) è stata condotta secondo un protocollo standard con GnRH agonistico, pick-up ovocitario, procedura di fecondazione ICSI e congelamento embrionale e successivo trasferimento guidato da ecografia dopo due cicli mestruali, per ridurre i rischi di sindrome da sovrastimolazione ovarica. Durante il pick-up ovocitario è stato anche prelevato un campione di fluido follicolare sul quale, come per il siero, è stata condotta un'analisi dei livelli dei marker dello stato ossidativo e delle citochine infiammatorie. Durante le varie fasi della PMA sono stati inoltre registrati, per confronto tra gli effetti sul gruppo di volontarie trattate con astaxantina contro gruppo placebo, alcuni outcome riproduttivi, ovvero: il numero di ovociti recuperati, il numero di ovociti in metafase II (MII), su cui è stata condotta la ICSI, il tasso di maturazione

degli ovociti (rapporto percentuale tra MII normali e totale degli ovociti recuperati), tasso di fertilizzazione, numero di embrioni di elevata qualità, tasso di gravidanza biochimica, tasso di gravidanza clinica, tasso di gravidanza multipla.

I due gruppi in studio alla baseline non differivano significativamente per nessuno dei parametri demografici, clinici ed endocrinologici previsti (età, peso, durata dell'infertilità, e alcuni ormoni di rilevanza).

La **Tabella 2** riporta le concentrazioni dei marker dello stress ossidativo e i livelli di citochine prima e dopo il trattamento. Prima del trattamento i due gruppi non differivano significativamente per nessun parametro valutato. Per quanto riguarda i marker ossidativi nel siero, nel caso del trattamento con placebo in nessun caso si sono riscontrate variazioni significative tra valori post- e preintervento; nel gruppo a cui è stata somministrata astaxantina si sono invece osservati incrementi significativi per la capacità antiossidante totale (TAC, da 364,7 a 398,7, $p = 0,004$) e per la superossido dismutasi (SOD, da 9,0 a 13,5, $p = 0,01$) e una riduzione significativa della malondialdeide, un sottoprodotto della perossidazione lipidica (da 15,9 a 14,6, $p = 0,031$); i livelli della catalasi (CAT) non sono invece variati in modo significativo. Non è stato possibile osservare variazioni significative dei

Tabella 2 • Livelli dei marker dello stress ossidativo e delle citochine nei due gruppi

	Siero							Fluido follicolare		
	AST - t=0	AST - fine	P-value	Placebo - t=0	Placebo - fine	P-value	P-value tra i gruppi	AST	Placebo	p-value T test
MDA	15,94 $\pm$ 1,51	14,62 $\pm$ 2,50	0,031	15,57 $\pm$ 3,46	21,39 $\pm$ 4,04	0,059	0,000	0,13 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,29	0,662
SOD	9,04 $\pm$ 5,16	13,46 $\pm$ 7,27	0,010	9,39 $\pm$ 5,01	9,08 $\pm$ 4,59	0,817	0,032	9,82 $\pm$ 5,46	9,66 $\pm$ 4,20	0,908
CAT	13,42 $\pm$ 9,54	11,34 $\pm$ 4,78	0,304	10,83 $\pm$ 8,55	13,27 $\pm$ 8,36	0,279	0,321	0,65 $\pm$ 0,08	0,65 $\pm$ 0,17	0,993
TAC	364,75 $\pm$ 51,60	398,66 $\pm$ 57,69	0,004	393,73 $\pm$ 55,27	406,18 $\pm$ 64,27	0,341	0,666	314,44 $\pm$ 73,36	287,86 $\pm$ 38,99	0,118
IL-1 β	6,88 $\pm$ 0,85	4,52 $\pm$ 0,91	0,000	6,80 $\pm$ 1,61	6,46 $\pm$ 0,98	0,326	0,000	4,22 $\pm$ 0,89	4,24 $\pm$ 1,11	0,324
IL-6	5,52 $\pm$ 0,65	5,05 $\pm$ 0,71	0,042	5,19 $\pm$ 0,78	5,52 $\pm$ 0,52	0,063	0,980	4,02 $\pm$ 1,36	4,83 $\pm$ 2,11	0,024
TNF- α	2,97 $\pm$ 0,55	2,52 $\pm$ 0,53	0,038	2,88 $\pm$ 0,63	3,01 $\pm$ 0,75	0,367	0,062	2,74 $\pm$ 0,06	3,09 $\pm$ 0,74	0,016

I dati sono presentati come medie $\pm$ deviazione standard di 25 soggetti per gruppo.

livelli dei marker ossidativi tra pazienti trattate e placebo nei fluidi follicolari.

Per quanto riguarda le citochine proinfiammatorie si è osservato che il trattamento con astaxantina ha determinato una riduzione significativa dei valori nel siero della IL-6 (da 6,88 a 4,52, $p = 0,000$) e di TNF- α (da 2,97 a 2,52, $p = 0,038$) mentre una variazione non significativa è stata osservata per la IL-1 β nel siero delle volontarie trattate e in nessun caso per nessun parametro infiammatorio misurato nelle volontarie che avevano assunto il placebo. Non è stato possibile misurare differenze significative tra gruppo trattato con astaxantina e placebo per i livelli di citochine infiammatorie nel fluido follicolare al momento del pick-up ovocitario.

Tra tutti i parametri legati agli esiti della procreazione medicalmente assistita, per alcuni è stato possibile rilevare che l'intervento con l'astaxantina ha impartito un miglioramento significativo rispetto a quanto osservato nelle pazienti che avevano assunto il placebo, ovvero il numero degli ovociti recuperati ($14,6 \pm 7,79$ per astaxantina vs $9,8 \pm 6,44$ per il placebo, $p = 0,043$), il numero di ovociti in metafase II fertilizzabili con ICSI (MII, $10,5 \pm 6,66$ vs $6,7 \pm 4,32$, $p = 0,041$) e gli embrioni di qualità elevata ($4,5 \pm 2,41$ vs $2,7 \pm 2,40$, $p = 0,024$).

L'investigazione, quindi, della possibile relazione tra assunzione di un trattamento con astaxantina per 12 settimane e lo stato ossidativo, infiammatorio e gli esiti di tecniche di procreazione medicalmente assistita in donne affette da una condizione infiammatoria cronica come l'endometriosi e da stati di infertilità, ha permesso di registrare che il trattamento con un dosaggio di 6 mg/die di questo ingrediente dal pronunciato carattere salustico ha permesso di migliorare sia la condizione di alcuni marker di stress ossidativo e infiammazione sia di migliorare alcuni parametri connessi con la PMA.

Il miglioramento della condizione ossidativa si è riscontrato nel contenimento dei valori di malondialdeide e nell'aumento dei livelli di TAC e SOD. L'aumento di TAC era stato anche precedentemente osservato in altre esperienze cliniche dopo trattamento con astaxantina per 12 settimane in soggetti obesi (2), mentre MDA si era ridotta in altro studio dopo un trattamento con astaxantina per 45 giorni in giovani calciatori (3).

TAC è anche risultata aumentata in donne con PCOS trattate con astaxantina per 40 giorni.

Un effetto sullo stato infiammatorio delle donne con endometriosi grazie all'astaxantina si è invece registrato per contenimento dei livelli di alcune citochine infiammatorie.

A seguito di trattamento con astaxantina è stato possibile recuperare un maggior numero di ovociti e di ovociti maturi e di ottenere più embrioni di elevata qualità, suggerendo in modo promettente che in donne affette da endometriosi, questa xantofilla antiossidante può alleviare il danno che lo stress ossidativo e infiammatorio impartiscono usualmente ai gameti, potenzialmente riducendo la fertilità e le chance di gravidanza.

Il fatto che nello studio non si siano rilevati tassi di fertilizzazione e di gravidanza significativamente diversi tra astaxantina e placebo, può dipendere da varie ragioni tra cui il campione limitato, la competenza del personale e anche da aspetti connessi con il fattore maschile e il successo nel congelamento degli embrioni.

Misurando infine diverse correlazioni tra le varie osservazioni condotte nello studio, i dati più significativi sono risultati essere una correlazione negativa tra valori di IL-1 β e tasso di fertilizzazione ($p = 0,039$) e una serie di correlazioni negative tra livelli di TNF- α e ovociti in metafase II ($p = 0,000$), tasso di fertilizzazione ($p = 0,025$) ed embrioni di elevata qualità ($p = 0,002$), il che è in accordo con alcune evidenze che suggeriscono l'uso di agenti bloccanti del TNF- α per migliorare le condizioni di infertilità legate all'endometriosi. Correlazioni positive forti si sono invece osservate tra livelli di CAT nel fluido follicolare e ovociti in metafase II, tasso di fertilizzazione ed embrioni di elevata qualità.

In conclusione, questo studio, il primo nel suo genere a valutare l'effetto dell'astaxantina su pazienti affette da endometriosi, ha permesso di osservare che l'astaxantina può candidarsi come integratore efficace per combattere lo stato di stress ossidativo e infiammatorio, oltre a migliorare potenzialmente la qualità di ovociti ed embrioni ove si adottino tecniche di procreazione medicalmente assistita per compensare stati di ridotta fertilità.

Applicazioni e Modalità d'uso

L'astaxantina AstaReal è impiegabile negli integratori alimentari, in una varietà di formulazioni diverse, grazie alla flessibilità formulativa offerta dalle differenti referenze disponibili: l'oleoresina è adatta per softgel mentre le versioni in polvere possono essere usate in forme solide, tra cui la polvere microincapsulata dispersibile EL25 utilizzabile per bustine da sciogliere in acqua o sachet.

Le aree salutistiche più rilevanti sono riassunte in introduzione. Il dosaggio di riferimento dell'astaxantina estratta da *H. pluvialis* è compreso tra 4 e 8 mg/die, quest'ultimo inteso come dosaggio massimo ammesso dal regolamento Novel Food.

Sicurezza

L'astaxantina è un ingrediente ammesso negli integratori alimentari, sicuro per il consumo umano come ampiamente verificato in un ingente numero di studi clinici

nell'uomo e una lunga storia di consumo. L'integrazione alimentare con la biomassa algale di *H. pluvialis* macinata ed essiccata (ref. A1010) risale alla metà degli anni Novanta ed è quindi antecedente rispetto al regolamento Novel Food; le altre referenze sono approvate per il consumo in conformità con il medesimo regolamento.

Bibliografia

1. Rostami S, Alyasin A, Saedi M et al. Astaxanthin ameliorates inflammation, oxidative stress, and reproductive outcomes in endometriosis patients undergoing assisted reproduction: A randomized, triple-blind placebo-controlled clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1144323.
2. Choi HD, Kim JH, Chang et al. Effects of astaxanthin on oxidative stress in overweight and obese adults. *Phytotherapy Res*. 2011;25(12):1813-8.
3. Baralic I, Djordjevic B, Dikic N et al. Effect of astaxanthin supplementation on paraoxonase 1 activities and oxidative stress status in young soccer players. *Phytotherapy Res*. 2013;27(10):1536-42.