

IL COENZIMA Q10: REVIEW E NUOVE RICERCHE



di **Paolo Levantino**

farmacista clinico e consulente nutrizionale,
Presidente Agifar Palermo, webmaster di viverebene.blog

Il coenzima Q10 è una molecola organica che è stata identificata per la prima volta da Frederick Crane nel 1957. È onnipresente nelle membrane cellulari e specialmente nei mitocondri sia in forma ridotta (ubichinolo) che ossidata (ubichinone)¹(fig. 1).

Negli ultimi anni, diversi studi hanno esaminato come l'integrazione orale con il CoQ10 possa apportare benefici significativi a patologie degenerative come le malattie cardiovascolari, il diabete, malattie renali e epatiche, promuovendo in tal modo la longevità. La logica della supplementazione di CoQ10 in questi disturbi si basa da un lato sul suo ruolo chiave nel metabolismo cellulare, nella generazione di energia, dall'altro sull'azione antiossidante e antinfiammatoria di questa sostanza² (fig. 2).

MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Un numero crescente di studi ha dimostrato che una carenza di CoQ10 può avere un ruolo eziopatogenico nello sviluppo e nella progressione dello scompenso cardiaco congestizio. A tale riguardo è stato dimostrato che maggiore è la carenza di CoQ10, più grave è lo sviluppo della malattia. L'assunzione orale di CoQ10 può migliorare diversi parametri dello scompenso cardiaco. Alcuni studi^{3,4,5} hanno dimostrato che i soggetti trattati con CoQ10 rispetto al placebo hanno avuto un miglioramento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS), della gittata cardiaca e del volume di eiezione. Un contributo importante a favore degli effetti favorevoli del CoQ10 è derivato dallo studio Q-SYMBIO⁶, uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, che ha valutato

l'impatto della dose giornaliera di CoQ10 sulla mortalità totale e non solo sugli endpoint surrogati. Lo studio, condotto su 420 pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato-severo per un periodo di due anni, ha dimostrato che i pazienti che assumevano CoQ10, con un dosaggio di 100 mg tre volte al giorno, hanno avuto una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (15% vs 26% gruppo placebo), della mortalità cardiovascolare (9% vs 16%), della mortalità per tutte le cause (10% vs 18%) e dell'incidenza di ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco (9% vs 16%).

L'evidenza di questo studio ha mostrato che una supplementazione sia vantaggiosa non solo su obiettivi secondari, come le variazioni della FEVS, della gittata cardiaca, ma anche su eventi cardiovascolari maggiori. L'efficacia terapeutica è stata confermata recentemente anche nella sottopopolazione europea⁷ (fig. 3).

I pazienti trattati con CoQ10 avevano inoltre meno probabilità di sviluppare aritmie ventricolari e di richiedere farmaci inotropi dopo l'intervento chirurgico, come dimostrato da una meta-analisi di 14 studi⁸. Risultati simili sono stati ottenuti da altri autori, concludendo che il CoQ10 come trattamento adiuvante in pazienti con insufficienza cardiaca può attenuare l'incidenza di fibrillazione atriale. I meccanismi esatti dell'effetto sono ancora poco chiari, anche se una delle possibili spiegazioni potrebbe essere attribuita alla riduzione dei livelli sierici di malondialdeide (MDA)⁹.

DIABETE

E' stato osservato che nei pazienti con diabete di tipo 2 vi è una carenza dei livelli plasmatici di CoQ10¹⁰⁻¹¹. In particolare, il rapporto ubiquinone-ubiquinolo, un marker validato di stress ossidativo, è molto più elevato in un paziente con T2DM, il che suggerisce uno stress ossidativo elevato sullo sfondo dell'iperglicemia post-prandiale. Una meta-analisi¹² di 14 studi randomizzati e controllati, che ha incluso 693 pazienti diabetici in sovrappeso, ha mostrato che la supplementazione di CoQ10 riduce significativamente la glicemia a digiuno (FPG), HbA1c e livelli dei trigliceridi (TG).

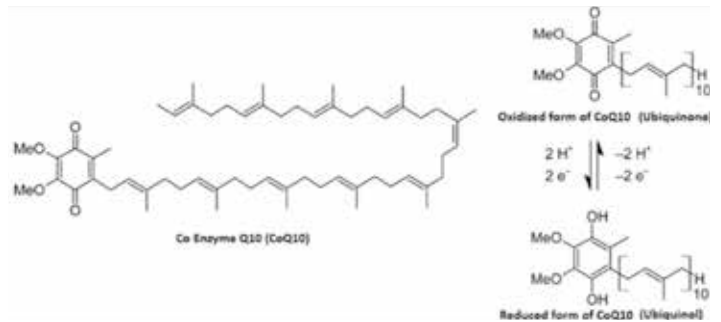


Fig. 1 - Struttura chimica del CoQ10, dell'ubichinone e dell'ubichinolo.

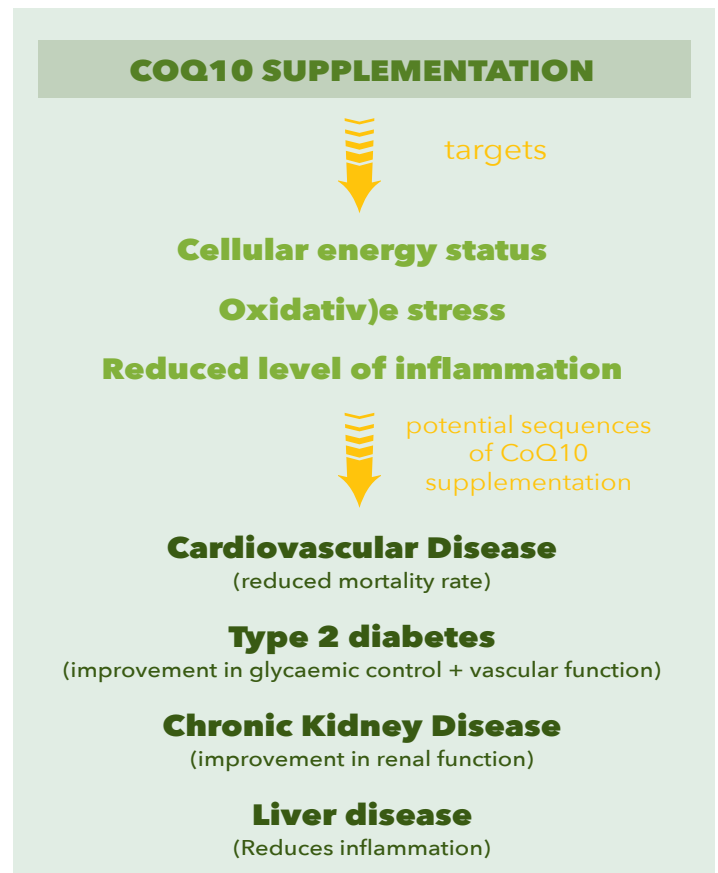


Fig. 2 - Grafico CoQ10 supplementation.

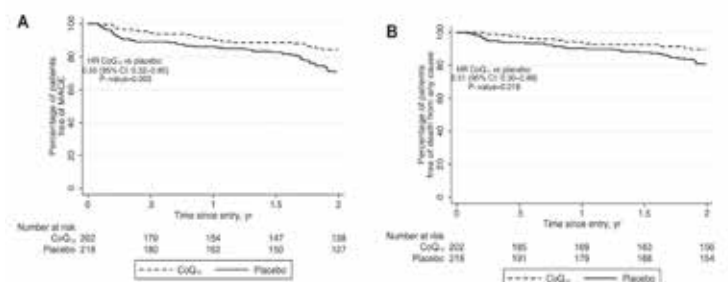


Fig. 3 - Kaplan-Meier stima il tempo dell'endpoint primario e secondario nel gruppo placebo e nel gruppo CoQ10.

Data	Intervention		Control group	
	Baseline	After 28 days	Baseline	After 28 days
Haemoglobin (g%)	8.0 ± 1.0	8.77 ± 0.86	7.8 ± 1.2	8.46 ± 1.05
Serum sodium (mmol L ⁻¹)	138.7 ± 4.8	141.1 ± 3.9	138 ± 7.07	140.1 ± 4.25
Serum potassium (mmol L ⁻¹)	4.77 ± 0.55	4.56 ± 0.45	4.43 ± 0.43	4.29 ± 0.33
Vitamin A (μmol L ⁻¹)	1.68 ± 0.15	2.26 ± 0.31*	1.71 ± 0.16	1.69 ± 0.16
Vitamin E (μmol L ⁻¹)	15.7 ± 3.2	20.8 ± 3.6*	16.2 ± 3.3	15.8 ± 3.3
Vitamin C (μmol L ⁻¹)	21.8 ± 2.9	26.9 ± 3.1*	20.5 ± 3.2	21.2 ± 3.4
Beta-carotene (μmol L ⁻¹)	0.39 ± 0.08	0.52 ± 0.11*	0.40 ± 0.08	0.41 ± 0.08
TABARS (pmol L ⁻¹)	3.82 ± 0.72	2.11 ± 0.34*	3.69 ± 0.75	3.71 ± 0.76
Malondialdehyde (pmol L ⁻¹)	4.72 ± 1.1	2.32 ± 0.85*	4.81 ± 1.3	4.78 ± 1.4
Diene conjugates (OD units)	38.6 ± 4.6	29.5 ± 4.1*	37.5 ± 4.7	36.2 ± 4.0
Blood urea nitrogen (mg dl ⁻¹)	87 ± 34	45.5 ± 18 *	85 ± 25	81 ± 23
Serum creatinine (mg dl ⁻¹)	10.9 ± 3.9	5.14 ± 1.43*	10.5 ± 3.1	9.28 ± 1.27
Creatinine clearance (ml min ⁻¹)	9.1 ± 3.8	42.7 ± 10.2*	10.9 ± 3.2	11.9 ± 4.9

Fig. 4 - Confronto dei valori di diversi marker tra il gruppo CoQ10 e il gruppo controllo.

Gli esatti meccanismi responsabili del controllo glicemico e degli effetti ipolipemizzanti del CoQ10 nel diabete non sono ancora completamente compresi. Prove crescenti suggeriscono che riduce lo stress ossidativo, modula l'espressione di geni rilevanti per il metabolismo del glucosio e aumenta l'ossidazione degli acidi grassi, attraverso l'induzione del recettore alfa (PPARα) attivato dal proliferatore del perossisoma attivato dalla proteina chinasi (AMPK).

MALATTIA RENALE CRONICA (CKD)

Vi sono prove che l'integrazione di CoQ10 può migliorare la funzione renale e ridurre la necessità di dialisi nei pazienti con insufficienza renale cronica. In uno studio controllato randomizzato¹³, 97 pazienti con insufficienza renale cronica sono stati trattati con CoQ10 (3 × 100 mg al giorno per tre mesi) o con placebo. Al termine dello studio, si è osservato un miglioramento significativo dei marcatori della funzionalità renale e una riduzione della dialisi (da 21 a 12) nei pazienti trattati con CoQ10 (fig. 4). Numerosi studi clinici hanno riportato che l'integrazione con CoQ10 migliora significativamente l'esito nei pazienti in emodialisi riducendo i marcatori di stress ossidativo e infiammazione. In uno studio controllato randomizzato, Zahed et al.¹⁴ hanno riferito che l'integrazione di CoQ10 (100 mg / die per tre mesi), nei pazienti con CKD allo stadio terminale, sottoposti a emodialisi, ha ridotto significativamente i livelli sierici della pro-

teina reattiva C, un marcatore infiammatorio.

In un altro studio¹⁵, è stato inoltre dimostrato che l'integrazione con CoQ10 (300-1800 mg / giorno per 14 giorni) è sicura e ben tollerata, riducendo significativamente i livelli plasmatici dell'isofurano, un marcatore di stress ossidativo (fig.5).

MALATTIA EPATICA

Il CoQ 10 potrebbe avere un impatto positivo anche sulla malattia del fegato grasso non alcolica NAFLD, anche se il suo esatto meccanismo non è ancora chiaro. È possibile che CoQ10 sotto regola l'espressione degli enzimi della sintesi lipidica e aumenta l'espressione della carnitina palmitoiltransferasi- 1 (CPT-1) e dei recettori attivati dal proliferatore del perossisoma α (PPARα) associati all'ossidazione degli acidi grassi, inibendo l'accumulo anormale di lipidi epatici e prevenendo la progressione della NAFLD¹⁶. Inoltre, il CoQ10 riduce l'infiammazione, inibendo il fattore NF-κB¹⁷.

In un studio clinico¹⁸, randomizzato e controllato con placebo, 41 soggetti con NAFLD sono stati divisi casualmente in 2 gruppi per ricevere CoQ 10 (100 mg / die) o placebo per 12 settimane. Alla fine dello studio, il gruppo attivo ha beneficiato di una significativa riduzione dell'aspartato aminotransferasi (AST), del gamma-glutamyl transpeptidasi (GGT), del fattore di necrosi tumorale α, della proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) e del grado di NAFLD rispetto al placebo (fig.6).

IMPORTANZA DELLA QUALITÀ E BIODISPONIBILITÀ DEL PRODOTTO

Uno dei problemi più importanti della supplementazione del CoQ10 è legato alla sua scarsa biodisponibilità orale. In effetti, la maggior parte del CoQ10 integrato viene eliminato attraverso le feci e solo una frazione di tale integratore raggiunge il sangue e quindi i tessuti e gli organi. Il CoQ 10 è una molecola con peso molecolare relativamente elevato (MW = 863) ed è insolubile in acqua. Per questi motivi, è scarsamente assorbito nel tratto gastrointestinale e la chiave per un'efficace integrazione è quindi il miglioramento della sua biodisponibilità. La riduzione della dimensione delle particelle (compreso l'uso di nanoparticelle), l'uso di sospensioni oleose, l'assunzione con gli alimenti sono strategie praticabili che aumentano la biodisponibilità. Un altro fattore che inizialmente si pensava influenzasse la biodisponibilità è la relativa forma ossidata o ridotta del CoQ10, ma ciò negli ultimi anni è stato ampiamente superato. Infatti, alcuni studi mostrano che la biodisponibilità è determinata essenzialmente dallo stato di dispersione del cristallo, piuttosto che lo stato redox del CoQ10.

CONCLUSIONE

In sintesi, le prove da studi clinici controllati randomizzati mostrano che l'integrazione orale con CoQ10, può ridurre significativamente il rischio di mortalità per malattie cardiovascolari in soggetti anziani sani o con insufficienza cardiaca.

Inoltre, la supplementazione ha effetti benefici sul processo patologico primario e sulla disfunzione cardiovascolare secondaria nei pazienti con diabete di tipo II, patologie renali croniche o epatiche.

Bibliografia.

- Martelli A, Testai L, Colletti A, Cicero AFG. Coenzyme Q10: Clinical Applications in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(4):E341
- Mantle D, Hargreaves I. Coenzyme Q10 and Degenerative Disorders Affecting Longevity: An Overview. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(2):44.
- Florkowski, C.M.; Molyneux, S.L.; Young, J.M. Coenzyme Q10 and congestive heart failure: An evolving evidence base. *Kardiol. Polska*. 2015, 73, 73-79
- Mortensen SA. Coenzyme Q10 as an adjunctive therapy in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):304-305
- Sander S, Coleman CI, Patel AA, Kluger J, White CM. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2006;12(6):464-472.
- Mortensen, S.A.; Rosenfeldt, F.; Kumar, A.; Dolliner, P.; Filipiak, K.J.; Pella, D.; Alehagen, U.; Steurer, G.; Littarru, G.P. The effect of CoQ10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: The Q-SYMBIO randomized double blind trial. *JACC* 2014, 2, 641-649.
- Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ. Effect of coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: A sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. *Cardiol J*. 2019;26(2):147-156.
- de Frutos, F.; Gea, A.; Hernandez-Estefania, R.; Rabago, G. Prophylactic treatment with coenzyme Q10 in patients undergoing cardiac surgery: Could an antioxidant reduce complications? A systematic review and meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2015, 20, 254-259.

- Zhao, Q.; Kebbati, A.H.; Zhang, Y.; Tang, Y.; Okello, E.; Huang, C. Effect of coenzyme Q10 on the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure. *J. Investig. Med*. 2015, 63, 735-739.
- Ates, O.; Bilen, H.; Keles, S.; Hakan Alp, H.; Keles, M.S.; Yildirim, K.; Ondaş, O.; Pinar, L.C.; Civelekler, C.; Baykal, O. Plasma coenzyme Q10 levels in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Int. J. Ophthalmol*. 2013, 6, 675-679.
- El-ghoroury, E.A.; Raslan, H.M.; Badawy, E.A.; El-Saad, G.S.; Agybi, M.H.; Siam, I.; Salem, S.I. Malondialdehyde and coenzyme Q10 in platelets and serum in type 2 diabetes mellitus: Correlation with glycemic control. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2009, 20, 248-251
- Huang, H.; Chi, H.; Liao, D.; Zou, Y. Effects of coenzyme Q10 on cardiovascular and metabolic biomarkers in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2018, 11, 875-886
- Singh, R.B.; Kumar, A.; Niaz, M.A.; Singh, R.G.; Gujrati, S.; Singh, V.P. Randomised double blind placebo controlled trial of CoQ10 in chronic renal failure. *J. Nutr. Environ. Med*. 2000, 10, 281-288.
- Zahed, N.S.; Ghassami, M.; Nikbahkt, H. Effects of CoQ10 supplementation on C-reactive protein and homocysteine as inflammatory markers in hemodialysis patients: A randomised controlled trial. *J. Nephropathol*. 2016, 5, 38-43
- Yeung, C.K.; Billings, F.T.; Claessens, A.J.; Roshanravan, B.; Linke, L.; Sundell, M.B.; Ahmad, S.; Shao, B.; Shen, D.D.; Ikizler, T.A.; et al. CoQ10 dose escalation study in hemodialysis patients: Safety, tolerability and effect on oxidative stress. *BMC Nephrol*. 2015, 16, 183-191.
- Cicero, A.F.G.; Colletti, A.; Bellentani, S. Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence. *Nutrients* 2018, 10, 1153.
- Chen, K.; Chen, X.; Xue, H.; Zhang, P.; Fang, W.; Chen, X.; Ling, W. Coenzyme Q10 attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through activation of the AMPK pathway. *Food Funct*. 2019, 10, 814-823.
- Farsi, F.; Mohammadshahi, M.; Alavinejad, P.; Rezazadeh, A.; Zarei, M.; Engali, K.A. Functions of Coenzyme Q10 Supplementation on Liver Enzymes, Markers of Systemic Inflammation, and Adipokines in Patients Affected by Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J. Am. Coll. Nutr*. 2016, 35, 346-353.

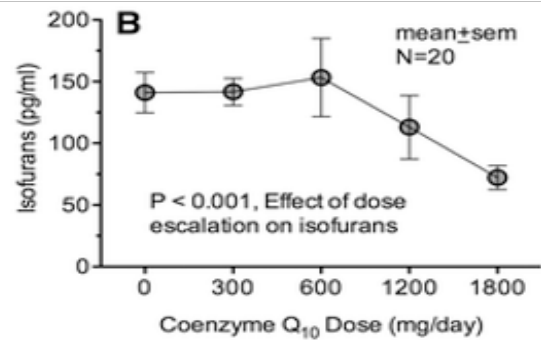


Fig. 5 - Effetti delle diverse dosi di QoQ10 sui livelli di isofurano

Variables	Placebo n = 21	CoQ10 n = 20
AST (U/L)		
Before	30.95 ± 11.22	30.42 ± 9.57
After	30.33 ± 9.27	24.95 ± 5.37
P3	0.818	0.030
ALT (U/L)		
Before	40.57 ± 15.19	39.61 ± 11.99
After	40.42 ± 13.53	32.66 ± 11.97
P3	0.958	0.023
GGT (U/L)		
Before	33.76 ± 10.01	32.42 ± 9.27
After	33.12 ± 11.61	26.11 ± 8.85
P3	0.604	0.001
AST/ALT ratio		
Before	0.78 ± 0.20	0.79 ± 0.21
After	0.80 ± 0.26	0.82 ± 0.24
P3	0.775	0.591

Fig. 6 - Variazione dei parametri epatici in seguito a supplementazione di CoQ10