

Il problema del paziente astenico: dal mitocondrio alla clinica

Germano Bettoncelli

in rappresentanza del Comitato Tecnico-Scientifico* e del Panel Giuria**

Il 23 marzo 2011 si è svolta a Milano una "Consensus Conference sull'integrazione energetico-metabolica nelle malattie croniche, sub-acute e nell'invecchiamento", organizzata da Scharper Therapeutics, con i seguenti obiettivi:

1. inquadrare il problema dell'integrazione energetico-metabolica nell'invecchiamento e nelle malattie sub-acute e croniche;
2. approfondire la sintomatologia che accompagna queste condizioni, rappresentata in particolare da astenia e facile affaticabilità;
3. fornire al medico di medicina generale (MMG) metodi e strumenti per identificare e assistere questi pazienti;
4. analizzare le evidenze biochimiche, funzionali e cliniche a potenziale sostegno di raccomandazioni dell'impiego di un'integrazione metabolico-energetica "qualificata" in queste condizioni.

I partecipanti alla Consensus Conference sono stati identificati per le competenze in differenti aspetti inerenti a queste tematiche e in quanto autori di pubblicazioni scientifiche correlate, o di studi – già pubblicati, o ancora in corso di pubblicazione – sulla formulazione nutrizionale proposta.

Questo documento sintetizza quanto è stato discusso nella riunione, e propone un consenso sull'utilità di interagire, anche dal punto di vista biochimico, con il processo metabolico cellulare alla base della produzione di energia mediante supplementazione nutrizionale, particolarmente utile nelle condizioni di carenza energetico-metabolica associata a patologie croniche (es.: BPCO, scompenso cardiaco), che alterano la qualità di vita dei pazienti riducendone la tolleranza all'esercizio fisico.

Al termine della riunione si è giunti alle conclusioni condivise che sono riportate in Tabella I.

Tabella I.

Statements – conclusioni condivise.

1.	Il sintomo astenia è problema clinicamente rilevante e di comune riscontro in Medicina Generale
2.	Si possono identificare meccanismi fisiopatologici sottostanti l'astenia
3.	Le cause dell'astenia sono primitive o secondarie
4.	L'astenia è un sintomo per il quale è necessaria una valutazione clinica e biochimica. Per il suo inquadramento clinico sono disponibili scale di valutazione e strumenti di misura funzionale
5.	Qualora esista il sospetto clinico di un deficit nutrizionale, è necessario valutare gli apporti dei macro/micronutrienti
6.	Esistono evidenze, sebbene ancora limitate, a sostegno del razionale clinico di una supplementazione nutrizionale in condizioni di astenia

Nel corso della stesura del documento di consenso, e in base alle varie evidenze scientifiche, si è convenuto di accorpate le conclusioni 2 e 3 in un unico punto. Pertanto, il documento di consenso è articolato in 5 anziché 6 conclusioni condivise, come originariamente previsto.

I risultati dettagliati degli studi presentati e della discussione effettuata nell'intera giornata verranno pubblicati successivamente in forma estesa.

* **Comitato Tecnico-Scientifico:** **R. Aquilani**, Responsabile del Servizio di Fisiopatologia Metabolico Nutrizionale e Nutrizione Clinica, Fondazione "S. Maugeri", Montescano (PV); **C. Bergamini**, Dipartimento di Biochimica "Giovanni Moruzzi", Università di Bologna; **G. Bettoncelli**, Responsabile Nazionale Area Pneumologica della Società Italiana di Medicina Generale, Ospitaletto (BS); **F. De Benedetto**, Direttore UOC di Pneumologia, Presidio Ospedaliero Clinicizzato, Chieti; **S. Fumagalli**, SOD di Cardiologia e Medicina Geriatrica, AOU Careggi, Firenze; **G. Lenaz**, Dipartimento di Biochimica "Giovanni Moruzzi", Università di Bologna; **G.P. Littarru**, Direttore Dipartimento di Biochimica, Università Politecnica delle Marche, Ancona; **N. Marchionni**, Direttore SOD Cardiologia e Medicina Geriatrica, AOU Careggi, Firenze, Presidente Società Italiana di Gerontologia e Geriatria; **E. Pasini**, Fondazione "S. Maugeri" Lumezzane (BS), Università di Brescia.

** **Panel Giuria:** **M. Airoidi**, Direttore Struttura Complessa Oncologia Medica 2, AOU San Giovanni Battista, Torino; **R. Antonelli Incalzi**, Direttore Cattedra di Geriatria, Università Campus Biomedico, Roma; **V. Bellia**, Direttore Clinica Broncopneumologica, Università di Palermo, Presidente Società Italiana di Medicina Respiratoria Geriatrica; **C. Bruscellini**, ASL Roma, Segretario Regionale SIMG Lazio; **S. Magni**, Direttore UO Medicina d'Urgenza, Ospedale San Gerardo, Monza, Past President FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) Lombardia; **G. Medea**, Responsabile Nazionale Area Metabolica SIMG, Calcinato (BS); **S.G. Sukkar**, Direttore UO Dietetica e Nutrizione Clinica, AOU San Martino, Genova; **F. Violi**, Direttore I Clinica Medica, Sapienza Università di Roma, Presidente Società Italiana di Medicina Interna.

Consensus Conference sull'integrazione energetico- metabolica nell'invecchiamento e nelle malattie sub-acute e croniche Milano, 23 marzo 2011

1. Il sintomo astenia è problema clinicamente rilevante e di comune riscontro in Medicina Generale

L'astenia è un sintomo di comune riscontro in pazienti con malattie sub-acute e croniche. È frequente anche in condizioni para-fisiologiche come l'età anziana associata a sedentarietà.

L'astenia è clinicamente rilevante perché riduce la qualità di vita dei pazienti e, in ultima analisi, può incidere negativamente sulla loro prognosi.

Definizione e significati clinici

L'astenia è condizione organica complessa e molto comune, definita come totale mancanza di energia con ridotta capacità di lavoro fisico e mentale che non migliora con il riposo¹. Viene riferita dal soggetto che ne è affetto anche con termini quali stanchezza, debolezza, affaticamento, assenza di forze, ridotta volontà a svolgere i compiti quotidiani, difficoltà a concentrarsi². L'astenia merita particolare considerazione da parte del medico per il suo impatto sullo stato di salute generale e sulla qualità di vita. Essa può accompagnarsi a complicanze potenzialmente rilevanti per la prognosi funzionale e di vita del paziente (Tab. II)¹⁻⁵.

Tabella II

Possibili complicanze dell'astenia.

Ipo/immobilità
Ridotto trofismo osseo (osteoporosi)
Riduzione dell'equilibrio con aumento del rischio di cadute
Aumentata incidenza di malattie cardio- e cerebrovascolari
Rischio di disturbi depressivi
Ridotta qualità di vita
Aumento della mortalità

Prevalenza

La prevalenza dell'astenia in diverse condizioni è riportata nella Tabella III. L'analisi dei dati pubblicati evidenzia che la prevalenza è generalmente più elevata nella donna rispetto all'uomo⁶.

Al momento, non sono disponibili studi italiani di popolazione generale sulla prevalenza dell'astenia. Un lavoro italiano recente e ampio (n = 619) di Fumagalli et al.⁷ riporta, in soggetti visitati in ambulatori di Medicina Generale, una prevalenza di astenia grave, moderata e lieve rispettivamente del 47,5, 47,3 e 5,2%.

Tabella III

Prevalenza dell'astenia in diverse condizioni.

Condizione	%	Referenze
Popolazione generale	5-25	6 8 9
Anziani senza patologie associate	43-70	10
Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)	39-58	11 12
Scompenso cardiaco	69-88	13 14
Neoplasia	96-100	15-17

2. Cause primitive o secondarie e possibili meccanismi fisiopatologici dell'astenia

Numerosissime sono le cause di astenia. Tuttavia, è di comune rilievo che in un terzo dei soggetti affetti non vengano di norma identificate cause precise. In linea teorica ogni malattia sub-acute o cronica, sia essa di natura medica o chirurgica/traumatica, può indurre astenia⁸. La Tabella IV riporta le sue principali cause.

I meccanismi fisiopatologici alla base di questo fenomeno sono molteplici e non ancora del tutto noti.

Ad esempio, è stato dimostrato che l'astenia derivante da scompenso cardiaco è dovuta soprattutto ad alterata composizione delle fibre muscolari scheletriche e a riduzione della fosforilazione ossidativa muscolare¹⁸. Nei pazienti con BPCO si è evidenziato un basso rapporto intracellulare tra creatin-fosfato e fosfato inorganico: di conseguenza vi è una ridotta capacità della fosforilazione ossidativa¹⁹ nei mitocondri, che rappresentano la "centrale energetica" cellulare. Infine, in pazienti con ipomobilità/immobilità, è la sedentarietà stessa a causare una marcata riduzione della bioenergetica muscolare, anche in assenza di malattie organiche identificabili. Infatti, essa è causa di riduzione della massa muscolare, del numero di mitocondri nelle singole fibre muscolari, e degli enzimi ossidativi all'interno dei mitocondri stessi^{3 20}. In tutti questi casi il denominatore comune è sempre da ricondurre a una ridotta produzione energetica a livello mitocondriale.

Come si può vedere nella rappresentazione riportata in Figura 1,

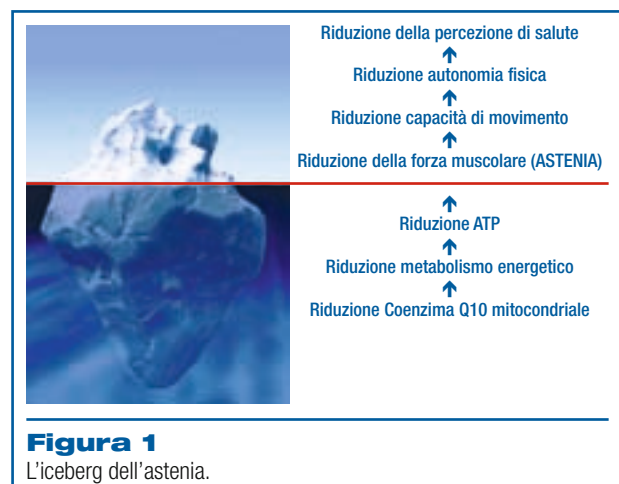


Figura 1

L'iceberg dell'astenia.

Tabella IV

Principali cause di astenia.

Cause somatiche
• Anemia
• Demenza
• Diabete mellito scompensato
• Disidratazione
• Dolore cronico
• Malattie infettive (stati febbrili in generale, mononucleosi, epatiti infettive, AIDS)
• Malattie cardiovascolari croniche (scompenso cardiaco)
• Insufficienza epatica (cirrosi, epatiti)
• Insufficienza renale e pazienti in dialisi
• Malattie polmonari croniche (BPCO, fibrosi, enfisema, ecc.)
• Malattie endocrine (diabete mellito, ipotiroidismo, m. di Addison, m. di Cushing)
• Malattie neurologiche invalidanti
• Malattie reumatologiche
• Malattie autoimmuni (artrite reumatoide, LES)
• Malattie muscolari (miastenia, distrofia muscolare, SM, SLA)
• Malattie del sangue (anemia, leucemia)
• Malnutrizione e perdita di peso corporeo
• Neoplasie maligne
Cause psichiche
• Anoressia
• Depressione e ansia
• Disturbo affettivo stagionale (DAS)
• Sindrome da riadattamento
• Privazione del sonno
• Psicosi e deliri
Cause esterne
• Effetti indesiderati di farmaci e politerapie (antibiotici, chemioterapia, diuretici)
• Abuso di alcool e droghe
• Situazioni socio-economiche disagiate

possiamo paragonare la sintomatologia astenica alla parte visibile di un iceberg in cui, partendo dalla riduzione della forza muscolare, si arriva alla riduzione della qualità di vita passando dalla ridotta capacità di movimento e di autonomia fisica. La parte sommersa da cui tutto si origina è proprio la riduzione del metabolismo energetico mitocondriale, e quindi della ridotta disponibilità di ATP (adenosin-trifosfato), sul quale si deve cercare di intervenire attraverso appropriate supplementazioni metaboliche.

L'astenia/fatica può instaurarsi con meccanismo centrale (astenia psichica) o periferico (astenia muscolare)²¹.

È opportuno sottolineare che i meccanismi centrale e periferico non sono nettamente separati, ed è improbabile che una malattia provochi l'astenia attraverso un unico meccanismo^{22 23}. Anche ai fini delle strategie di intervento clinico è rilevante sottolineare che un fattore comune, costituito dall'insufficienza energetica, sottende a entrambi i meccanismi patogenetici dell'astenia.

In sintesi, nella pratica clinica, qualunque sia il meccanismo o i meccanismi coinvolti, l'astenia a riposo e quella che si manifesta durante contrazione muscolare sono quasi sempre espressione di *insufficienza energetica muscolare*.

3. L'astenia è un sintomo per il quale è necessaria una valutazione clinica e biochimica. Per il suo inquadramento clinico sono disponibili scale di valutazione e strumenti di misura funzionale

La presenza di astenia – anche non riferita spontaneamente dal paziente – e la quantificazione del suo grado di intensità possono essere correttamente definite anche nel corso della normale routine dal MMG. In pochi minuti egli, in presenza di un soggetto con malattie croniche, sub-acute, post-chirurgiche, post-traumatiche o in condizioni di ipomobilità, può rilevare:

1. presenza di astenia attraverso l'esecuzione di alcuni semplici test:

a. *Chair Stand Test* (Fig. 2)²⁴: valuta la forza e la resistenza degli arti inferiori e l'equilibrio.

Il soggetto è seduto su una sedia con seduta rigida di normale altezza, le spalle ben appoggiate allo schienale. Il soggetto mette le braccia conserte.

Il soggetto viene invitato ad alzarsi tenendo sempre le braccia conserte.

Il non riuscire ad alzarsi è segno di astenia/fragilità.

È anche possibile cronometrare il tempo impiegato per compiere 5 alzate dalla sedia, e riferirlo ai quartili rilevati in un ampio studio di popolazione²⁵.

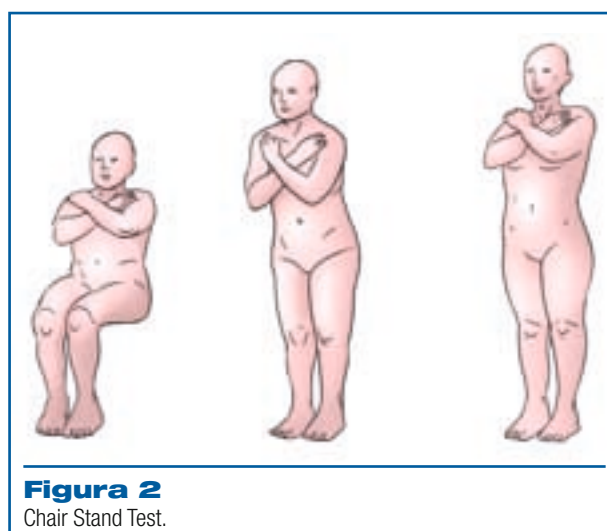
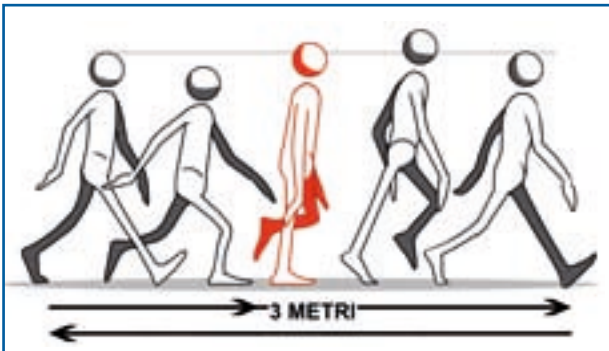


Figura 2
Chair Stand Test.

**Figura 3**

Test del cammino rapido.

- b.** Test del cammino rapido (*Rapid-pace walk test*) (Fig. 3)²⁶: valuta la fragilità del paziente, la sua scarsa autonomia motoria e il rischio di cadute. Il soggetto viene invitato a camminare il più rapidamente possibile per tre metri, andata e ritorno.

Se il tempo impiegato è più di 10 secondi vi è una condizione di astenia/fragilità.

L'alterazione di anche uno solo di questi test evidenzia una riduzione della forza degli arti inferiori e dell'autonomia motoria del paziente, condizioni invariabilmente associate alla sua ridotta capacità energetica^{27 28}.

- 2.** Il grado di astenia mediante scale di valutazione ad hoc (es.: *Brief Fatigue Inventory*, BFI) (Fig. 4)²⁹.

Si tratta di un questionario che può essere facilmente utilizzato dal paziente, o dal medico, per valutare il livello di astenia al basale e dopo un ciclo di adeguata supplementazione energetico-metabolica. La versione semplificata riportata in Figura 4 è costituita da 9 item: a ogni item viene assegnato un punteggio variabile da 0 a 10, secondo una scala analogico-visuale (da 0 = nessuna fatica, a 10 = la peggior fatica che si possa immaginare). Sulla base della somma dei punteggi riportati per ogni domanda, il paziente è classificabile come affetto da astenia grave (punteggio 61-90), moderata (punteggio 31-60) e lieve (punteggio 1-30).

Sig. _____	Età _____	Data _____
Come valuto il recupero delle mie forze dopo la terapia		
1. Per prima cosa, considero questa scala che esprime un punteggio da 0 a 10		
0 Nessun affaticamento	1	2
3	4	5
6	7	8
9	10 Il peggiore che si possa immaginare	
2. Per ogni domanda sotto esposta, metto un valore della scala. Questo valore esprimerà l'entità del mio disturbo:		
3. La mia stanchezza	Prima della terapia	Dopo la terapia
a. In questo momento è	_____	_____
b. Nelle ultime 24 ore è stata	_____	_____
c. Nell'ultima settimana è stata	_____	_____
4. A causa di questa mia stanchezza:		
a. La mia attività in generale è	_____	_____
b. La mia capacità di camminare è	_____	_____
c. La mia capacità di lavarmi è	_____	_____
d. La mia capacità di vestirmi è	_____	_____
e. La mia contentezza è	_____	_____
f. La qualità del mio rapporto con gli altri è	_____	_____
PUNTEGGIO TOTALE	_____	_____

Figura 4Questionario di autovalutazione dell'astenia (*Brief Fatigue Inventory*, modificato).

4. Qualora esista il sospetto clinico di un deficit nutrizionale, è necessario valutare gli apporti dei macro/micronutrienti

I soggetti con sintomi di astenia e affaticamento dovrebbero essere sempre valutati sia nello stato nutrizionale, sia nell'introito giornaliero quantitativo e qualitativo di cibo, per calcolare l'apporto di macro- e micronutrienti.

Alterazioni dello stato nutrizionale come la riduzione non volontaria di peso e/o la ridotta introduzione di alcuni cibi, presenti nei pazienti con astenia secondaria o patologia cronica, possono alterare il contenuto cellulare di alcuni micronutrienti indispensabili per la vita e la produzione energetica cellulare³⁰.

In questo contesto, tra le diverse sostanze riportate dalla più recente letteratura internazionale, il Coenzima Q10 (CoQ10) svolge un ruolo di primissimo piano. Nel soggetto sano la maggior parte del Q10 è sintetizzata per via endogena e il suo apporto con la dieta è stimato in 5 mg/die³¹. Nel soggetto anziano o con patologie soprattutto di tipo cronico, la produzione endogena si riduce drasticamente, per cui la dieta rimane la principale fonte di introduzione di questo importante micronutriente. La dose giornaliera suggerita in caso di supplementazione per individui sani è 30-100 mg/die che in condizioni patologiche sale a 60-1200 mg/die³². Solo alcuni cibi contengono il CoQ10 e, a tal proposito, si ricorda che quelli che ne hanno il più alto contenuto sono le carni (8-203 µg/g), i pesci (4,3-27 µg/g), il pollame (17 µg/g).

Dal punto di vista pratico, per stabilire se un paziente assume una quantità sufficiente di CoQ10 bisogna indagare le sue abitudini alimentari: un anziano, o pazienti con patologie croniche o sub-acute, devono mangiare almeno un secondo piatto al giorno costituito da proteine ad alto valore biologico (150 g di carni).

La valutazione corretta dell'apporto di micronutrienti deve anche considerare il tipo di cottura: quella con olii fritti, ad esempio, distrugge grandi quantità di CoQ10, mentre la bollitura lo riduce in modo meno cospicuo.

5. Esistono evidenze, sebbene ancora limitate, a sostegno del razionale clinico di una supplementazione nutrizionale in condizioni di astenia

Dati clinici suggeriscono che la supplementazione nutrizionale di un'associazione a base di CoQ10 a elevata solubilità (CoQ10 terclatrato, Q-Ter)^{33,34} e creatina è in grado di ridurre l'astenia migliorando le prestazioni fisiche e la qualità di vita, sia in pazienti con patologie croniche, sia negli anziani³⁵.

In uno studio randomizzato, controllato in doppio cieco vs. placebo, sono stati recentemente studiati gli effetti della somministrazione di un'associazione a base di Q-Ter e creatina, per 2 mesi, in pazienti con scompenso cardiaco cronico da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro moderata-grave (frazione di eiezione del ventricolo sinistro \leq 35%) e trattamento farmacologico già ottimizzato secondo linee guida³⁶. La somministrazione del preparato (320 mg di Q-Ter[®] e 340 mg di creatina) per 8 settimane ha

indotto un significativo miglioramento della tolleranza allo sforzo e della qualità della vita (*Health-Related Quality of Life*, HRQL). La tolleranza allo sforzo è stata valutata dalla capacità di lavoro totale (CLT) e dal consumo di O₂ al picco dell'esercizio (VO₂ picco, ml/min/kg), entrambi ottenuti durante test ergometrico massimale al cicloergometro.

Nello studio sono stati arruolati 67 pazienti in condizioni cliniche stabili, 35 dei quali trattati, dopo randomizzazione, con Q-Ter e creatina e 32 con placebo indistinguibile.

Il gruppo trattato con l'integrazione nutrizionale ha evidenziato:

- miglioramento significativo della performance fisica con valori di CLT aumentati del 10,4% rispetto alla valutazione basale;
- incremento significativo del VO₂ picco del 7,5%;
- miglioramento della componente fisica della HRQL.

Il miglioramento del VO₂ picco e della componente fisica della HRQL è stato significativamente superiore alle variazioni osservate nel gruppo trattato con placebo.

Tali risultati dimostrano che in pazienti con scompenso cardiaco cronico correlato a grave disfunzione sistolica, l'utilizzo di un'adeguata integrazione nutrizionale con questi principi attivi determina un significativo miglioramento della performance fisica e della qualità di vita percepita dal paziente.

I benefici ottenuti si aggiungono a quelli che derivano dalla terapia medica ottimizzata.

In aggiunta, la preparazione utilizzata non ha sviluppato eventi avversi significativi e la compliance alla terapia è stata pari al 100%.

Gli effetti della stessa miscela di Q-Ter e creatina sono stati valutati anche in 619 pazienti affetti da astenia (in assenza di neoplasie in fase avanzata e di patologie psichiatriche, e non in terapia cronica con cortisonici) afferenti ad ambulatori di MMG⁸.

L'età media della popolazione era 57 ± 19 anni e le donne rappresentavano il 59% della casistica.

La valutazione del grado di astenia è stata eseguita utilizzando il *Brief Fatigue Inventory*, questionario già ricordato in precedenza²⁹.

Il trattamento con la formulazione nutrizionale (160 mg di Q-Ter[®] e 170 mg di creatina, per 20 giorni) ha prodotto un significativo miglioramento della sintomatologia. Infatti, il punteggio medio ottenuto con il BFI si riduceva da $6,7 \pm 1,5$ a $3,5 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) al completamento dello studio, mentre i soggetti affetti da astenia grave diminuivano dal 47,5% (condizioni basali) al 3,9% (fine trattamento), parallelamente all'aumento di coloro affetti da astenia lieve (dal 5,2 al 60,4%) ($p < 0,001$).

Anche in questo caso, la somministrazione del preparato, nonostante il suo utilizzo in una popolazione di ampie dimensioni, non ha prodotto eventi avversi di rilievo.

In conclusione, il trattamento di soli 20 giorni si è dimostrato efficace e sicuro in pazienti con astenia cronica.

È utile ricordare che l'energia prodotta nei mitocondri sotto forma di fosfati energetici (ATP) deve essere poi trasferita nel citoplasma, dove viene utilizzata per le reazioni indispensabili per la vita cellulare. Tale azione di trasporto dei fosfati è svolta dalla creatina. Di fatto, la creatina e il CoQ10 sinergizzano, a livello cellulare, per la produzione e l'utilizzazione dell'energia³⁷⁻³⁹.

Inoltre, la coesistenza in questa formulazione nutrizionale di Q-Ter, creatina, che funge da riserva di fosfati ad alta energia, e di ginseng rosso, un potente antiossidante che in questa associazione è ricco in ginsenosidi Rg1 ad attività adattogena, assicura un'azione potenziata a livello energetico non solo muscolare ma anche centrale (fatica di origine psichica). Il ginseng, e in particolare i suoi componenti attivi ginsenosidi Rg1, hanno infatti dimostrato di ridurre la sintomatologia stress-indotta, probabilmente attraverso la soppressione della secrezione di catecolamine e della produzione di cortisolo in vivo⁴⁰⁻⁴³.

Nella Figura 5 sono riassunte le evidenze di tipo biochimico, funzionale e sulla qualità di vita dimostrate per questa formulazione nelle diverse pubblicazioni.

Per quanto riguarda la possibilità di raccomandare una posologia giornaliera, e soprattutto la durata di questo tipo di supplementazione nutrizionale, in base ai dati in nostro possesso possiamo affermare che non esistono ancora in letteratura chiare evidenze nelle diverse situazioni cliniche in cui il preparato potrebbe rivelarsi utile. In questo momento possiamo affermare che in uno studio eseguito in pazienti con scompenso cardiaco grave, condizione cronica a elevata prevalenza e in pazienti di età avanzata, i risultati ottenuti suggeriscono l'utilizzo di due bustine al giorno (320 mg di Q-Ter® e 340 mg di creatina) per un periodo di almeno 8 settimane, per ottenere risultati clinicamente apprezzabili.

Al contrario, per sintomi attribuibili all'astenia cronica, patologia invalidante, ma con un profilo di gravità sicuramente inferiore, risultati apprezzabili possono essere ottenuti con una sola busta al giorno del preparato (160 mg di Q-Ter® e 170 mg di creatina), già dopo 20 giorni.



L'eventuale opportunità di ripetere la somministrazione del preparato, dopo quanto tempo e con quali dosaggi, rappresentano importanti interrogativi che dovranno essere chiariti da ulteriori studi.

Bibliografia

- Smith E, Lai JS, Cella D. *Building a measure of fatigue: the functional assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*. PM R 2010;2:359-63.
- Sesboue B, Guincestre JY. *Muscular fatigue*. Ann Readapt Med Phys 2006;49:348-54.
- Alexander NB, Taffet GE, Horne FM, et al. *Bedside-to-Bench conference: research agenda for idiopathic fatigue and aging*. J Am Geriatr Soc 2010;58:967-75.
- Rosenthal TC, Majeroni BA, Pretorius R, et al. *Fatigue: an overview*. Am Fam Physician 2008;78:1173-9.
- Tralongo P, Respini D, Ferrà F. *Fatigue and aging*. Critical Rev Oncol Hematol 2003;48S:S57-S64.
- Nijrolder I, van der Windt D, van der Horst H. *Prediction of outcome in patients presenting with fatigue in primary care*. Br J Gen Pract 2009;59:101-9.
- Fumagalli S, Amoroso G, Citelli M. *L'astenia nell'ambulatorio di Medicina Generale: esperienza con un nutraceutico a base di Q-Ter®, creatina e ginseng*. Journal of Clinical Medicine 2009;8:1-8.
- Hamilton W, Watson J, Round A. *Investigating fatigue in primary care*. BMJ 2010;341:502-4.
- Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, et al. *Population based study of fatigue and psychological distress*. BMJ 1994;308:763-6.
- Hardy SE, Studenski SA. *Qualities of fatigue and associated chronic conditions among older adults*. J Pain Symptom Manage 2010;39:1033-42.
- Baltzan MA, Scott AS, Wolkove N, et al.; Canadian COPD Pulmonary Rehabilitation Research Group. *Fatigue in COPD: prevalence and effect on outcomes in pulmonary rehabilitation*. Chron Respir Dis 2011;8:119-28.
- Wong CJ, Goodridge D, Marciniuk DD, et al. *Fatigue in patients with COPD participating in a pulmonary rehabilitation program*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010;5:319-26.
- Albert N, Trochelman K, Li J, et al. *Signs and symptoms of heart failure: are you asking the right questions?* Am J Crit Care 2010;19:443-52.
- Fini A, de Almeida Lopes Monteiro da Cruz D. *Characteristics of fatigue in heart failure patients: a literature review*. Rev Lat Am Enfermagem 2009;17:557-65.
- Wagner LI, Cella D. *Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches*. Br J Cancer 2004;91:822-8.
- Aistars I. *Fatigue in the cancer patients: a conceptual approach to a clinical problem*. Onco Nurs Forum 1987;14:25-30.
- Mitchell SA. *Cancer-related fatigue: state of the science*. PM R 2010;2:364-83.
- Opasich C, Aquilani R, Dossena M, et al. *Biochemical analysis of muscle biopsy in overnight fasting patients with severe chronic heart failure*. Eur Heart J 1996;17:1686-93.
- Kutsuzawa T, Shioya S, Kurita D, et al. *Muscle energy metabolism and nutritional status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A 31P magnetic resonance study*. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:647-52.
- Westertep KR, Meijer EP. *Physical activity and parameters of*

Coenzima Q10: nuove opportunità terapeutiche e problematiche aperte

Il Coenzima Q10 (CoQ10) è un costituente essenziale della catena respiratoria, senza il quale non avvengono le reazioni mitocondriali fondamentali per la produzione di energia e la vita cellulare⁴⁸⁻⁵². Per le sue intrinseche caratteristiche chimiche, il CoQ10 è una molecola con ridotta idro-solubilità e, quindi, i comuni alimenti o integratori nutrizionali sono inadatti a rimpiazzare la molecola nell'ambiente intracellulare se questa diviene carente per cause primarie, secondarie o fisiologiche, quali quelle riscontrate nelle patologie acute, croniche o nella senescenza. Il CoQ10 è naturalmente presente negli alimenti assunti con la dieta, tuttavia l'introito quotidiano stimato è dell'ordine di 3-5 mg, quantità inadeguata a incrementarne il livello in tessuti che presentino una diminuita sintesi di questo fattore. Data la sua natura lipidica il CoQ10 è assorbito a livello intestinale, e dopo la fase di assorbimento i livelli plasmatici ed epatici di CoQ10 aumentano rapidamente, tuttavia l'incremento a carico di altri tessuti richiede la somministrazione di dosi molto più elevate. L'efficienza dell'assorbimento diminuisce all'aumentare della dose e, per questo motivo, sono state studiate nuove formulazioni a base di CoQ10 in grado di assicurare un assorbimento più efficiente⁵³⁻⁵⁶.

Considerata la sua vitale importanza e la scarsa disponibilità, la ricerca farmaceutica ha messo a punto formulazioni di CoQ10 dotate di maggiore idro-solubilità. In particolare, mediante un processo fisico, che non modifica in alcun modo la struttura chimica della molecola originale, noto come terclatrato, si è riusciti a ridurre il CoQ10 a livello monomolecolare e a veicolarlo attraverso una matrice glucidica che funge da *carrier*⁵⁷. Questo processo rende il CoQ10 originario molto più solubile in acqua (Q-Ter). Il Q-Ter ha dimostrato nell'uomo di possedere una biodisponibilità maggiore (3 volte l'AUC) rispetto a pari dosaggi di CoQ10 standard⁵⁸. In un modello sperimentale di cellule isolate la somministrazione di Q-Ter ha incrementato la concentrazione di CoQ10 mitocondriale di 5 volte rispetto alla forma standard con conseguente incremento della sintesi di ATP^{44 45}.

aging: a physiological perspective. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:7-12.

- ²¹ Davis MP, Walsh D. *Mechanisms of fatigue*. *J Support Oncol* 2010;8:164-74.
- ²² Keyser RE. *Peripheral fatigue: high-energy phosphates and hydrogen ions*. *PM R* 2010;2:347-58.
- ²³ Leavitt VM, DeLuca J. *Central fatigue: issues related to cognition, mood and behavior, and psychiatric diagnoses*. *PM R* 2010;2:332-7.
- ²⁴ Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. *A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission*. *J Gerontol* 1994;49:M85-94.
- ²⁵ Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, et al. *Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability*. *N Engl J Med* 1995;332:556-61.
- ²⁶ Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, et al. *A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home*. *N Engl J Med* 2002;347:1068-74.
- ²⁷ Bassey EJ, Fiatarone MA, O'Neill EF, et al. *Leg extensor power and functional performance in very old men and women*. *Clin Sci (Lond)* 1992;82:321-7.
- ²⁸ Bendall MJ, Bassey EJ, Pearson MB. *Factors affecting walking speed of elderly people*. *Age Ageing* 1989;18:327-32.
- ²⁹ Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, et al. *The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory*. *Cancer* 1999;85:1186-96.
- ³⁰ Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, et al. *Skeletal muscle*

dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1033-47.

- ³¹ Weber C, Bysted A, Hølmer G. *Coenzyme Q10 in the diet--daily intake and relative bioavailability*. *Mol Aspects Med* 1997;18(Suppl):S251-4.
- ³² Pravst I, Zmitek K, Zmitek J. *Coenzyme Q10 Contents in Foods and Fortification Strategies*. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:269-80.
- ³³ Carli F, Corvi Mora P, Canal T. *Co-grinding process for the preparation of a ternary composition*. European Patent Office. http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WQ&NR=03097012A1&KC=A1&FT=D&date=20031127&DB=EPDOC&locale=en_EP#. 2003
- ³⁴ Corvi Mora P, Canal T, Ruzzier F, et al. *Composition containing micronutrients with improved anti-oxidant activity and the use thereof*. <http://www.faqs.org/patents/app/20080219963#ixzz10dTG2CD>. 2008.
- ³⁵ Ahmed M, Anderson SD, Schofield RS. *Coenzyme Q10 and creatine in heart failure: micronutrients, macrobenefit?* *Clin Cardiol* 2011;34:196-7.
- ³⁶ Fumagalli S, Fattirolli F, Guarducci L, et al. *Coenzyme Q10 terclatrate and creatine in chronic heart failure: a randomized, placebo-controlled, double-blind study*. *Clin Cardiol* 2011;34:211-7.
- ³⁷ Fernandez-Ayala DJ, Lopez-Lluch G, Garcia-Valdes M, et al. *Specificity of coenzyme Q10 for a balanced function of respiratory chain and endogenous ubiquinone biosynthesis in human cells*. *Biochim Biophys Acta* 2005;1706:174-83.
- ³⁸ Persky AM, Brazeau GA. *Clinical pharmacology of the dietary*

- supplement creatine monohydrate*. Pharmacol Rev 2001;53:161-76.
- ³⁹ Adhietty PJ, Beal MF. *Creatine and its potential therapeutic value for targeting cellular energy impairment in neurodegenerative diseases*. Neuromolecular Med 2008;10:275-90.
- ⁴⁰ Attele AS, Wu JA, Yuan C-S. *Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions*. Biochem Pharmacol 1999;58:1685-93.
- ⁴¹ Court WE. *Ginseng, the genus Panax*. Amsterdam, The Netherlands: Harwood Academic Publishers 2000.
- ⁴² Ong YC, Yong EL. *Panax (ginseng) – panacea or placebo? Molecular and cellular basis of its pharmacological activity*. Ann Acad Med Singapore 2000;29:42-6.
- ⁴³ Kim DH, Moon Y-S, Jung JS, et al. *Effects of ginseng saponin administered intraperitoneally on the hypothalamo-pituitaryadrenal axis in mice*. Neurosci Lett 2003;343:62-6.
- ⁴⁴ Fato R, Bergamini C, Moruzzi N, et al. *Water soluble CoQ10 formulation (Q-Ter[®]) improves intracellular distribution and promotes mitochondrial respiration*. In: Proceedings of the Sixth Conference of the International Coenzyme Q10 Association, Brussels (Belgium), May 27-30, 2010, p. 75.
- ⁴⁵ Fato R, Bergamini C. *Il coenzima Q10 solubile (Q-Ter[®]) migliora la distribuzione intracellulare e promuove la respirazione mitocondriale*. In: Atti del 1° Congresso Nazionale SINUT, Milano 11-13 febbraio 2010, p. 15.
- ⁴⁶ Fetoni AR, Piacentini R, Fiorita A, et al. *Water-soluble Coenzyme Q10 formulation (Q-Ter) promotes outer hair cell survival in a guinea pig model of noise induced hearing loss (NIHL)*. Brain Res 2009;1257:108-16.
- ⁴⁷ Xu J, Seo AY, Vorobyeva DA, et al. *Beneficial effects of a Q-Ter based nutritional mixture on functional performance, mitochondrial function, and oxidative stress in rats*. PLoS One 2010;5:e10572.
- ⁴⁸ Bentinger M, Brismar K, Dallner G. *The antioxidant role of coenzyme Q*. Mitochondrion 2007;7(Suppl):S41-50.
- ⁴⁹ Bentinger M, Tekle M, Dallner G. *Coenzyme Q--biosynthesis and functions*. Biochem Biophys Res Commun 2010;396:74-9.
- ⁵⁰ Lenaz G, Genova ML. *Mobility and function of Coenzyme Q (ubiquinone) in the mitochondrial respiratory chain*. Biochim Biophys Acta 2009;1787:563-73.
- ⁵¹ Lenaz G, Fato R, Formiggini G, et al. *The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport*. Mitochondrion 2007;7(Suppl):S8-33.
- ⁵² Littarru GP, Tiano L. *Clinical aspects of coenzyme Q10: an update*. Nutrition 2010;26:250-4.
- ⁵³ Bhagavan HN, Chopra RK. *Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations*. Mitochondrion 2007;7(Suppl):S78-88.
- ⁵⁴ Singh RB, Niaz MA, Kumar A, et al. *Effect on absorption and oxidative stress of different oral Coenzyme Q10 dosages and intake strategy in healthy men*. Biofactors 2005;25:219-24.
- ⁵⁵ Balakrishnan P, Lee BJ, Oh DH, et al. *Enhanced oral bioavailability of Coenzyme Q10 by self-emulsifying drug delivery systems*. Int J Pharm 2009;374:66-72.
- ⁵⁶ Liu ZX, Artmann C. *Relative bioavailability comparison of different coenzyme Q10 formulations with a novel delivery system*. Altern Ther Health Med 2009;15:42-6.
- ⁵⁷ Corvi Mora P, Canal T. *La terclatrazione*. Momenti Med Chir 2006;(3 Suppl 1):1-3.
- ⁵⁸ Manini G. *Biodisponibilità complesso Q-Ter-creatina*. Momenti Med Chir 2006;(3 Suppl 1):4.