

# KOENCIM Q 10

## COENZYME Q 10

Primož Rus<sup>1</sup>, Rina R. Rus<sup>2</sup>

Prispelo: 24. 10. 2007 – Sprejeto: 21. 1. 2008

Pregledni znanstveni članek  
UDK 613.2

### Izvleček

*Koencim Q 10 (KoQ), poznan tudi kot ubikinon, je po načinu delovanja podoben vitaminom. Pomemben je pri sintezi adenozin trifosfata (ATP) v mitohondrijih in je učinkovit antioksidant. Pomanjkanje KoQ v telesu je posledica premajhnega vnosa s hrano, motnje v biosintezi ali pa v povečanih potrebah organizma. V telesu nastaja v procesu biosinteze, del pa ga zaužijemo tudi s hrano. Članek obravnava pomen KoQ pri preprečevanju in zdravljenju kardiovaskularnih bolezni, migrene, mitohondrijskih in drugih bolezni. Opisane so interakcije z različnimi zdravili, odmerjanje in stranski učinki zdravljenja s KoQ.*

**Ključne besede:** koencim Q, ubikinon, antioksidant, zdravljenje, stranski učinki, interakcije z zdravili

Review article  
UDC 613.2

### Abstract

*Coenzyme Q 10 (CoQ), also known as ubiquinone, is a vitamin-like substance. It is important in adenosine triphosphate (ATP) synthesis in mitochondria and it is an effective antioxidant. The deficiency of CoQ is due to insufficient dietary intake of CoQ, impairment in its biosynthesis, or excessive utilization of CoQ by the body. The dominant sources of CoQ in man are biosynthesis and dietary intake. The paper describes the role of CoQ in the prevention and treatment of cardiovascular diseases, migraine, mitochondrial and other diseases. Drug interactions, dosage and side effects observed during CoQ treatment are described.*

**Key words:** coenzyme Q, ubiquinone, antioxidant, treatment, side effects, drug interactions

## 1 Uvod

Koencim Q10 (KoQ), poznan tudi kot ubikinon, je snov, ki je topna v maščobah, njeno delovanje pa je podobno delovanju vitaminov. Ime ubikinon je sestavljeno iz ubi (povsod prisoten) in kinon, ki se nanaša na kemično sestavo snovi. V naravi so našli deset oblik Ko Q, vendar pa le oblika Q10 nastaja v človeškem telesu (1).

KoQ so prvič osamili leta 1957 iz mitohondrija srčne mišice goveda. Izoliral ga je dr. Frederick Crane (2). Profesor Karl Folkers s sodelavci je leta 1958 natančno določil kemično sestavo koencima (3). Dr. Peter Mitchell je leta 1978 prejel Nobelovo nagrado za proučitev

delovanja KoQ in določitve njegove vloge v organizmu (4,5)

Pri raziskovanju KoQ ima pomembno vlogo tudi Kemijski inštitut iz Ljubljane, saj mu je leta 2005 na podlagi večletnih raziskav uspelo razviti vodotopno obliko KoQ, kar omogoča, da ga je lažje dodajati živilom, kot sta na primer mleko in jogurt (6).

## 2 Delovanje

V telesu ima KoQ vlogo koencima, kar pomeni, da encimom pomaga opraviti svoje delo. Ugotovili so, da ima v organizmu več pomembnih funkcij (2,4,5,7-12):

➤ KoQ je v organizmih del elektronske transportne verige, ki se nahaja na notranji membrani

<sup>1</sup>Zasebna specialistična ambulanta splošne medicine, Cesta 6 Maja 11, 1360 Vrhnika

<sup>2</sup>Klinični oddelek za nefrologijo, SPS Pediatrična klinika, Ul. Stare pravde 4, 1000 Ljubljana  
Kontaktni naslov: e-pošta: primoz.rus@siol.net

mitohondrijev, in s tem sodeluje v verigi reakcij, kjer nastaja energija v obliki ATP.

- Deluje kot v maščobah topni antioksidant. S svojim delovanjem ščiti telo pred prostimi radikali, ki lahko poškodujejo deoksiribonukleinsko kislino (DNK), nosilko genetskega zapisa. KoQ tudi pospešuje obnovo DNK.
- Igra pomembno vlogo pri prenosu protonov preko membrane lizosomov in s tem ohranja optimalno vrednost pH v celicah. Lizosomi so celični organeli s pomembno vlogo pri prebavi odpadnih snovi. Vsebujejo prebavne encime, ki pa lahko v lizosomu delujejo le pri določeni vrednosti pH. Membrane lizosomov, ki ločujejo ostalo celico od teh prebavnih encimov, vsebujejo veliko KoQ.
- Pomemben je kot stabilizator celičnih membran.

### 3 Viri

KoQ je prisoten v tkivih živali in rastlin. Nastaja v večini človeških tkiv, nekaj pa ga zaužijemo s hrano. Največ ga je v tkivih, ki proizvedejo veliko energije. Pri človeku ga je torej največ v mitohondrijih srca, jeter, ledvic in trebušne slinavke (1).

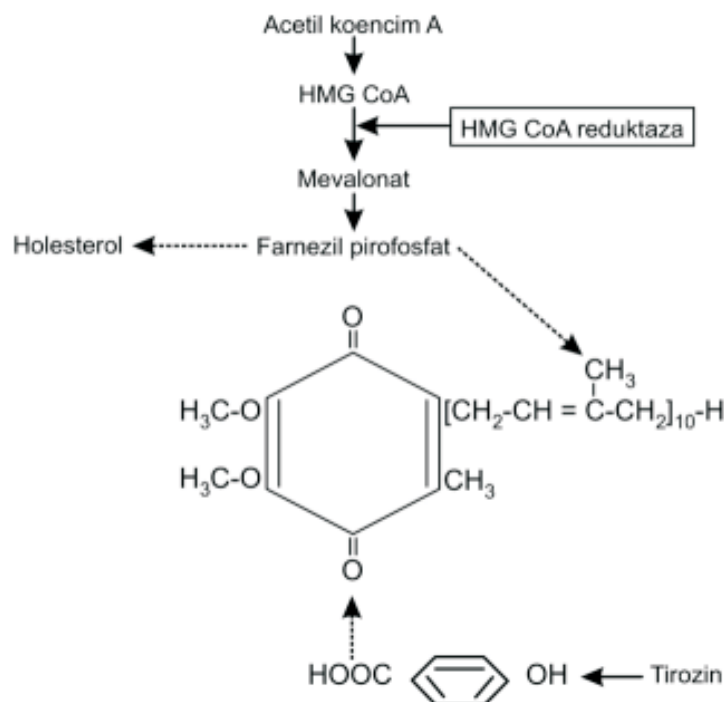
### 3.1 Biosinteza

V procesu biosinteze KoQ igra pomembno vlogo encim hidroksimetilglutaril (HMG)-CoA reduktaza. Ta je pomembna tudi pri sintezi holesterola. Proces biosinteze KoQ zajema tri glavne stopnje, prikazane na Sliki 1 (13,14):

- sinteza benzokinona iz aminokislin tirozina ali fenilalanina;
- sinteza izoprenske stranske verige iz acetilkoencima (CoA) preko mevalonatne poti;
- kondenzacija ali združenje benzokinona z izoprensko stransko verigo.

### 3.2 Zaužitje s hrano

Z raziskavami so ocenili, da človek s hrano zaužije v povprečju od 3 do 5 mg KoQ na dan. Veliko KoQ vsebuje meso, zlasti govedina, perutnina, drobovina in ribe (sardele), precej pa ga vsebuje tudi soja, kikiriki in drugi oreščki. Zmerne količine KoQ se nahajajo v sadju, zelenjavi, jajcih in mlečnih izdelkih. Na splošno velja, da so živila, ki vsebujejo veliko maščobe, bogatejša s KoQ. Od 14 % do 32 % KoQ se izgubi med pečenjem zelenjave in jajc, kuhanje pa naj ne bi pomembno vplivalo na vsebnost KoQ v hrani (15-18).



Slika 1. Prikaz biosinteze koencima Q in holesterola.

Figure 1. Biosynthetic pathways leading to coenzyme Q and cholesterol.

V Sloveniji so na voljo različni pripravki s KoQ (sirupi, kapsule, tablete, šumeče tablete) ter številna živila, predvsem mleko in jogurti, ki so obogatena z vodotopno obliko KoQ. Z dodajanjem vodotopnega KoQ v živila je namreč mogoče na enostaven način vrniti tisti KoQ, ki se odstrani med predelavo hrane, zlasti pri odvzemanju maščob (6).

## 4 Vzroki za pomanjkanje koencima Q

S številnimi raziskavami so določili normalne vrednosti KoQ v krvi in tkivih, pri tem pa so opazili pomembno znižanje vrednosti KoQ pri različnih boleznih. Količina KoQ se prav tako znižuje s starostjo, predvsem zaradi upada lastne proizvodnje (19). Raziskava na živalih je ugotavljala, da je dodatek KoQ v hrani zmanjšal število okvar dednega materiala, ki so posledica staranja (20), vendar pa zaenkrat ni znanstvenih dokazov, da bi dodatek KoQ v prehrani podaljševal življenje in upočasn timer staranje pri ljudeh.

Pomembno znižanje KoQ v telesu je torej lahko posledica (10):

- pomankljivega vnosa s hrano (kronična podhranjenost, kaheksija,...),
- motnje v biosintezi (inhibitorji HMG-CoA reduktaze – statini,...),
- prevelike porabe koencima v telesu (velik napor, povečan metabolizem, stanja akutnega šoka,...),
- kombinacija omenjenih treh vzrokov.

## 5 Preprečevanje in zdravljenje bolezni

KoQ je bil preizkušen v različnih raziskavah na živalih in ljudeh. Ponekod se je izkazal kot učinkovito sredstvo pri preprečevanju in zdravljenju nekaterih bolezni. Vendar pa bo potrebno opraviti več dobro načrtovanih raziskav na večjem številu bolnikov, preden bomo lahko z gotovostjo trdili, da KoQ preprečuje in zdravi določene bolezni.

### 5.1 Srčno-žilne bolezni

Pri zgodnjem nastanku ateroskleroze naj bi igrala pomembno vlogo oksidativna modifikacija lipoproteina nizke gostote – LDL (low density lipoprotein). Ugotovili so, da reducirana oblika KoQ zavira oksidacijo LDL in vitro preko redukcije alfa-tokoferola (alfa-TOH). V odsotnosti ko-antioksidanta, kot sta reducirana oblika KoQ (ali vitamin C), je lahko alfa-TOH, pod določenimi pogoji, pospeševal oksidacijo LDL in vitro (12,21).

Dodajanje KoQ vpliva na povečanje koncentracije njegove reducirane oblike v človeškem LDL (22). Raziskava na miših, ki so bile brez apolipoproteina E in predstavljajo živalski model za aterosklerozo, je pokazala, da so visoki odmerki KoQ učinkovito zavirali nastanek aterosklerotičnih sprememb (23). Zanimivo je tudi, da je bilo pri zaviranju nastanka ateroskleroze učinkovitejše hkratno dodajanje KoQ in alfa-TOH kot pa dodajanje le ene ali druge snovi (24). Naslednjo pomembno stopnjo v razvoju ateroskleroze predstavlja prehod monocitov v intimo krvnih žil. Ta prehod je deloma odvisen od izražanja integrinov (selektivnih adhezivskih molekul) na površini monocitov. V manjši raziskavi so desetim zdravim moškim in ženskam dnevno dodajali 200 mg KoQ na dan. Po 10 tednih so ugotovili pomembno znižanje ekspresije integrinov na površini njihovih monocitov, kar posredno nakazuje učinkovitost KoQ pri zaviranju aterosklerotičnega procesa (25).

Različne raziskave dokazujejo, da dodatno uživanje KoQ poleg standardnega zdravljenja ugodno vpliva na znižanje krvnega tlaka (26-28). KoQ naj bi bil učinkovit tudi kot podporno zdravljenje angine pectoris (AP). Pri bolnikih s kronično stabilno AP, ki so poleg rednega zdravljenja prejeli tudi KoQ v odmerku 60 do 600 mg/ dan, so ugotavljali izboljšano toleranco za napor ter manjše ali zakasnjene elektrokardiografske spremembe, nastale kot posledica ishemije miokarda v primerjavi s kontrolno skupino, ki je prejela placebo (29). Pri dveh raziskavah pa se je statistično pomembno znižala pogostost simptomov AP ter posledična poraba nitroglicerina (29,30).

Pri bolnikih po akutnem srčnem infarktu, ki so prejeli KoQ, so ugotovili zmanjšano število smrti, nenadnih motenj srčnega ritma in ponovnih srčnih infarktov (31). Nekatere raziskave dokazujejo, da dodatno jemanje KoQ pred srčno operacijo in po njej pozitivno vpliva na delovanje srca, skrajša čas pooperativnega okrevanja ter zmanjša število zapletov (32,33).

Pri zdravljenju kardiomiopatij in kroničnega srčnega popuščanja so si raziskave glede zdravljenja s KoQ nasprotujoče in zaenkrat ne dokazujejo pomembne koristi (34-37).

Glede na vse dosedaj opravljene raziskave ter glede na dejstvo, da KoQ nima klinično pomembnih stranskih učinkov, domnevajo, da je KoQ varen dodatek k standardnim oblikam zdravljenja srčno-žilnih bolezni (38).

### 5.2 Migrena

Domnevali so, da je možen vzrok za migreno v motnji delovanja mitohondrijev, vendar neposredna povezava

ni dokazana (39-41). Ugotovili so, da je bil KoQ (3 x 100 mg/dan) učinkovit pri profilaksi migrene, kajti pri 42 ljudeh, ki so ga uživali, se je pomembno zmanjšalo število napadov migrene v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (42).

V večji raziskavi na otrocih in mladostnikih z migrenskimi glavoboli so izmerili znižano raven KoQ pri tretjini (32,9 % od 1550 vključenih v raziskavo). Omenjeni otroci so nato v povprečju 97 dni prejeli KoQ (1-3mg/kg/dan). Ugotovili so, da se je raven KoQ po končanem zdravljenju normalizirala, pomembno se je zmanjšala pogostost glavobolov, ob tem pa se je znižala tudi opravilna nesposobnost v času glavobola, ki so jo ocenjevali z vprašalnikom pedMIDAS (43). Potrebne bodo nadaljne raziskave z bolj dosledno metodologijo in vključevanjem kontrolne skupine.

### 5.3 Rakava obolenja

Pri posameznikih z rakom pljuč, trebušne slinavke in dojk so našli nižje vrednosti KoQ v primerjavi z zdravimi kontrolami (44). Omenjena najdba je spodbudila razmišljanje, da bi bil KoQ morda lahko učinkovit kot dodatno zdravljenje pri raku. Tako so proučevali učinkovitost zdravljenja s KoQ pri bolnicah z rakom dojke, pri katerih se je nakazovala učinkovitost KoQ kot dodatek pri standardnem zdravljenju te bolezni (45-47). Omenjene raziskave pa so imele številne slabosti, npr. premajhno število vključenih bolnic, raziskave niso bile randomizirane, ni bilo kontrolnih skupin, bolnice so prejemale tudi druge dodatke in ne le KoQ, prav tako pa standardno zdravljenje ni bilo vedno zaključeno.

Višji odmerki KoQ nekateri priporočajo bolnikom, ki bodo začeli z zdravljenjem rakavega obolenja, predvsem zaradi domnevno izboljšane tolerance na kemoterapijo, vendar pa bodo za potrditev omenjene trditve potrebne nadaljne randomizirane raziskave (48). Več raziskav je preučevalo zaščitne učinke KoQ na srcu v povezavi z antraciklinskim zdravljenjem onkoloških bolnikov. Izsledki so zaenkrat ugodni, vendar bodo potrebne dodatne obsežnejše raziskave (49-52).

### 5.4 Primarne mitohondrijske bolezni

Med primarne mitohondrijske bolezni uvrščamo bolezni, pri katerih gre za prirojeno okvaro oksidativne fosforilacije v mitohondrijih. Klinično se te bolezni zelo različno izrazijo, ker je lahko hkrati različno prizadetih več tkiv. Najpogosteje so prizadete mišice in možgani - mitohondrijske encefalopatije in miopatije (53).

Ugotavljali so, da pri zdravljenju s KoQ pomembno poraste sinteza ATP v limfocitih bolnikov z motnjo oksidativne fosforilacije. Zato domnevajo, da uživanje

KoQ pozitivno učinkuje pri zdravljenju bolnikov z motnjo oksidativne fosforilacije (54). Zasledimo več poročil, ki kažejo na izboljšanje metabolizma in fizične zmogljivosti pri bolnikih z omenjenimi boleznimi po dodatku KoQ (55-57), vendar bodo potrebne dolgotrajnejše raziskave. Trenutno je v teku večja mednarodna raziskava. Preučuje vpliv KoQ na mitohondrijske bolezni (<http://clinicaltrials.gov>).

## 5.5 Nevrodegenerativne bolezni

Etiologija teh bolezni je multifaktorska, eden od dejavnikov v patološkem procesu pa je najverjetneje motnja v delovanju mitohondrijev.

### 5.5.1 Parkinsonova bolezen

Parkinsonova bolezen je degenerativna nevrološka motnja, pri kateri gre za degeneracijo dopaminergičnih nevronov v bazalnih ganglijih. Bolniki imajo značilen tremor, mišično okorelost in upočasnjenost gibov. Osnovni vzrok Parkinsonove bolezni je degeneracija dopaminergičnih nevronov v bazalnih ganglijih. Domnevajo, da pri nastanku te bolezni igra pomembno vlogo motnja v delovanju mitohondrijev v bazalnih ganglijih (v substantii nigri). Ugotovili so, da zdravljenje s KoQ v visokih odmerkih vpliva na upočasnitev bolezni, vendar pa bodo potrebne nadaljne raziskave, da bi z gotovostjo potrdili omenjeni učinek (58-60).

### 5.5.2 Amiotrofna lateralna skleroza (ALS)

ALS je nevrodegenerativna bolezen, ki primarno prizadene zgornji in spodnji motorični nevron. Bolezen napredujoče poteka. Vzrok ni znan, vendar domnevajo, da pri nastanku bolezni igra pomembno vlogo okvarjena funkcija mitohondrijev in oksidativni stres. Vemo, da KoQ deluje kot sprejemnik elektronov v mitohondriju, hkrati pa je antioksidant, zato so proučevali njegov učinek pri ALS. V raziskavah na miših so dokazali, da zdravljenje s KoQ pomembno podaljša čas preživetja prizadetih miši (61). Učinkovite in varne pri zdravljenju ALS pa naj bi bili tudi zelo visoki odmerki KoQ (62).

### 5.5.3 Friedreichova ataksija (FA)

FA je dedna avtosomno recesivna progresivna nevrodegenerativna bolezen. Nastane zaradi mutacije gena, ki kodira protein frataksin v mitohondriju. Posledica znižane izraznosti frataksina je kopičenje železa v mitohondrijih, to pa vodi v povečan oksidativni stres in zmanjšano aktivnost dihalne verige v mitohondrijih (63). Za FA so značilni ataksija in

nevrološke motnje, ki so posledica degeneracije senzoričnega živčevja (64,65). Bolniki imajo lahko tudi hipertrofično kardiomiopatijo in sladkorno bolezen (66). Na manjšem številu bolnikov, ki so prejeli kombinacijo KoQ (400 mg/dan) in Vitamina E (2100E/dan), so ugotovili, da se jim je v treh mesecih, ko so prejeli omenjene dodatke, pomembno izboljšal energetski metabolizem srčne in skeletnih mišic (67). Sledenje teh bolnikov, ki so prejeli omenjeno kombinacijo KoQ in vitamina E nadaljnjih 47 mesecev, je pokazalo, da se je pomembno izboljšala sinteza energije v mitohondrijih, kar se je kazalo v upočasnjem napredovanju določenih kliničnih znakov in izboljšanju delovanja srca (68). Slabosti omenjene raziskave so, da ni bilo kontrolne skupine, število bolnikov pa je bilo majhno. Potrebne bodo še nadaljne randomizirane in obsežnejše raziskave, preden bodo sprejeti dokončni zaključki o učinkovitosti KoQ pri teh bolnikih.

#### 5.5.4 Huntingtonova bolezen (HB)

HB je napredujoča, dedna avtosomno dominantna neurodegenerativna bolezen, za katero je značilna selektivna degeneracija striatnih trnastih nevronov. Za bolezen so značilne motnje gibanja in okvara kognitivne funkcije. Običajno se izrazi v četrtem desetletju življenja. Raziskave na živalih kažejo, da pri patologiji HB najverjetneje igrata pomembno vlogo okvara v delovanju mitohondrijev in nevrotoksičnost, ki jo sproži glutamat. Ugotavljali so, da je dodatek KoQ ugodno vplival na zmanjšanje sprememb v možganih pri živalih s HB ter znižal raven laktata v možganih bolnikov s HB (69,70).

Na živalskem modelu R6/2 miši s HB so podobno kot pri človeku ugotovili napredujoče slabšanje nevroloških simptomov in spremembe obnašanja (71). Miši R6/2 so torej primeren model za preučevanje možnih zdravil za HB. Omenjene miši so dodatno hranili s KoQ (0,2% prehrane). Ugotovili so izboljšanje motoričnih sposobnosti, izgubo telesne teže in izboljšanje preživetja. Prišlo je tudi do zmanjšanja bolezenskih znakov, značilnih za HB: atrofija možganov, povečanje ventriklov in atrofija striatnih nevronov. Zanimivo pri tem je, da je hkratio dodajanje remacemida (antagonist glutamatnih receptorjev) ali antibiotika minociklina vodilo v še očitnejše izboljšanje večine merjenih parametrov (72,73). Ob 30-mesečnem proučevanju vpliva KoQ in/ali remacemida na ljudi s HB so ugotovili, da KoQ, remacemid ali pa kombinacija obeh niso pomembno upočasnila upada celotne funkcionalne zmogljivosti pri teh bolnikih (74).

#### 5.6 HIV/AIDS

Raven KoQ v telesu je znižana pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, vendar iz dosedanjih raziskav ni jasno razvidno, da bi dodatno zdravljenje s KoQ imelo pomembnejše koristne učinke (75-77).

#### 5.7 Sladkorna bolezen

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo so našli nižje vrednosti reduciranega KoQ v plazmi v primerjavi z zdravimi ljudmi. Kljub dodajanju 100 mg KoQ/dan tri mesece se pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa I ni zmanjšala potreba po insulinu niti se niso izboljšale kontrolne vrednosti glukoze v krvi v primerjavi s placebom. Podobno tudi dodajanje 200 mg KoQ/dan šest mesecev ni izboljšalo kontrolnih vrednosti glukoze v krvi niti serumskih profilov lipidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II (78-80).

#### 5.8 Vnetje obzobnih tkiv – periodontitis

Manjše raziskave so ugotavljale, da zaužitje in celo lokalno dajanje KoQ lahko koristno vplivata na zdravljenje periodontitisa. Obstajajo poročila o zmanjšanju bolečine, krvavitih in otekanja dlesni. Slabost omenjenih raziskav je, da so majhne in slabše zasnovane, zato bo potrebno še nadaljnje preučevanje (81-84).

#### 5.9 Astma

Astma je kronična vnetna bolezen dihal. Domnevajo, da v patogenezi astme igrajo pomembno vlogo prosti kisikovi radikali. Ugotovili so namreč, da je raven KoQ pri bolnikih z astmo znižana (85). Ugotavljajo tudi, da dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi lahko vodi v moteno delovanje mitohondrijev in v oksidativno okvaro mitohondrijske in jedrne DNA. Glede na omenjena dejstva so izvedli raziskavo, v kateri so bolnike z astmo razdelili v dve skupini. Prva skupina bolnikov je razen kortikosteroidov prejela še kombinacijo KoQ (120 mg/dan), vitamina C in alfa-tokoferola, druga pa le standardno zdravljenje s kortikosteroidi. Ugotovili so, da so bolniki prve skupine sčasoma potrebovali nižje odmerke kortikosteroidov, kar bi posredno lahko vplivalo na zmanjšanje stranskih učinkov zdravila. Omenjena raziskava je majhna, bolniki so prejeli več vrst antioksidantov, tako da vloga KoQ pri tem ni jasno opredeljena in bodo potrebne nadaljne obširnejše raziskave, ki bi preverile omenjene ugotovitve (86).



### 5.10 KoQ in telesna zmogljivost

Zaenkrat ni trdnih dokazov, da bi uživanje KoQ pomembno vplivalo na izboljšanje telesne zmogljivosti pri zdravih posameznikih (87-93).

### 5.11 Ostalo

Uporaba KoQ je bila opisana pri sindromu kronične utrujenosti (94) in pri bolnikih z ledvičnimi boleznimi (95).

Pri bolnikih z multiplo sklerozo (MS) so ugotovili, da serumske koncentracije KoQ niso povezane s tveganjem za obolenje za MS, prav tako KoQ ni ustrezen označevalec za ugotavljanje aktivnosti bolezni (96).

Preliminarne raziskave ugotavljajo ugoden vpliv dolgotrajnega uživanja KoQ na moško neplodnost (pri idiopatskih azostenospermijah), kjer razen pomembnega porasta KoQ v semenski tekočini in semenčicah dokazujejo tudi izboljšano gibljivost semenčic (97,98).

## 6 Odmerjanje

Zaužitje KoQ vpliva na zvišanje koncentracije KoQ v krvi (18,99). Z večanjem odmerka zaužitega KoQ pa se postopoma znižuje učinkovitost absorpcije KoQ iz črevesja. Višja koncentracija KoQ v plazmi je potrebna zato, ker se na tak način lahko doseže višja koncentracija KoQ v možganih in perifernih tkivih. Ugotovili so tudi, da imajo vodotopne oblike KoQ boljše biološko uporabnost, kar pomeni, da je njihova absorpcija iz črevesja večja in posledično raven KoQ v plazmi višja. (100, 101). Ni povsem jasno, ali zaužitje pripravkov KoQ zvišuje tudi koncentracijo KoQ v ostalih tkivih tistih ljudi, ki imajo sicer normalno endogeno produkcijo KoQ. V raziskavah na živalih zaužitje KoQ ni nujno vodilo v povišanje tkivnih koncentracij KoQ, razen v jetrih, vranici in krvnih žilah (2,18, 99, 102-104). Dodajanje KoQ v odmerku 120 mg/dan tri tedne je vplivalo na dvig KoQ v plazmi, ni pa vplivalo na povišanje KoQ v mišicah zdravih moških (105). Z raziskavami na živalih in ljudeh so ugotovili, da dodatek KoQ v hrani vpliva na zvišanje koncentracije KoQ v tistih tkivih, v katerih so prej ugotovili pomanjkanje te snovi (102-104, 106).

Priporočeni odmerek KoQ, ki naj bi ga zaužila odrasla oseba kot dodatek k prehrani, se glede na različne raziskave giblje od 30 do 100 mg/dan. Odmerek je višji od običajnega dnevnega vnosa KoQ s hrano (18, 99). Terapevtski odmerek KoQ se giblje od 100 do 300

mg/dan, medtem ko so pri zdravljenju Parkinsonove bolezni in ALS uporabili tudi zelo visoke odmerke do 3000 mg/dan pod zdravniškim nadzorom (60,61).

## 7 Interakcije z zdravili

KoQ lahko zniža učinkovitost varfarina, zdravila, ki vpliva na strjevanje krvi (107, 108).

Inhibitorji HMG-CoA reduktaze (statini) so zdravila, ki znižujejo holesterol v krvi tako, da zavirajo delovanje encima HMG-CoA reduktaze. Omenjeni encim je pomemben pri sintezi holesterola, hkrati pa tudi pri sintezi KoQ. Pomanjkanje KoQ tako utegne igrati pomembno vlogo pri nastanku statinske miopatije, ker statini hkrati z zaviranjem sinteze holesterola zavirajo tudi sintezo KoQ. Bolnikom, ki uživajo statine, zato priporočajo, naj dodatno uživajo KoQ, kajti s tem bi morda lahko preprečili s statini povzročeno miopatijo. Priporočeni odmerek KoQ v času statinskega zdravljenja je med 30 in 250 mg/dan (109-120).

Zdravila, ki lahko vplivajo na znižanje KoQ tako, da zavirajo določene encime v procesu njegove biosinteze, so: hidralazin, tiazidi, propranolol, klonidin, metildopa, diazoksid, sulfonilurea, triciklični antidepresivi, klorpromazin, bigvanidi in haloperidol (121-123).

## 8 Stranski učinki

V literaturi ni poročil o pomembnih stranskih učinkih pri zaužitju KoQ v odmerku do 1200 mg/dan, ki so ga bolniki prejeli 16 mesecev (124). Prav tako niso beležili pomembnih stranskih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli KoQ v odmerku 600 mg/dan 30 mesecev (74). Ugotovljeno je bilo, da je odmerek KoQ do 1200 mg/dan varen odmerek, pri katerem niso opazili pomembnih stranskih učinkov (125). Zelo redko se pojavijo simptomi v prebavilih kot so slabost, driska, zmanjšanje teka, bruhanje in občutki nelagodja v trebuhu. Opisovali so tudi glavobol, srbenje kože, izpuščaj, nespečnost in razdražljivost. Omenjene učinke se da omiliti tako, da se odmerki, višji od 100 mg, razdelijo na dva ali tri manjše dnevne odmerke (15,99).

## 9 Zaključek

KoQ ali ubikinon je v maščobi topna snov. Deluje na več različnih načinov, najpomembnejša sta antioksidantno delovanje in sodelovanje v verigi reakcij

v mitohondriju, kjer nastaja energija v obliki ATP. KoQ nastaja v našem telesu, del pa ga zaužijemo s hrano. Vzroki za znižanje KoQ v telesu so motnje biosinteze, prevelika poraba in zmanjšan vnos. V literaturi je opisana široka uporaba KoQ pri preprečevanju in zdravljenju številnih bolezni. Različne raziskave so proučevale njegovo učinkovitost pri zdravljenju srčno-žilnih bolezni, migrene, rakavih obolenj, primarnih mitohondrijskih in nevrodegenerativnih bolezni, astmi, vnetjih obzobnega tkiva in drugih bolezni. Ponekod se je izkazal za učinkovitega kot dodatno zdravljenje, običajno v visokih odmerkih, poleg standardnega zdravljenja. Glede na dosedanje raziskave uživanje KoQ ne vpliva pomembno na boljšo telesno zmogljivost pri zdravih ljudeh. Potrebno bo opraviti še več dobro načrtovanih raziskav, preden bomo lahko z gotovostjo trdili, da KoQ preprečuje in zdravi določene bolezni.

## Literatura

- Littarru GP. Energy and Defense: Facts and perspectives on Coenzyme Q10 in biology and medicine. Rome: Casa Editrice Scientifica Internazionale, 1995: 1-91.
- Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 591-8.
- Olson RE. Karel August Folkers (1906-1997). *J Nutr* 2001; 131: 2227-30.
- Mitchell P. Possible molecular mechanisms of the protonmotive function of cytochrome systems. *J Theoret Biol* 1976; 62: 327-67.
- Mitchell P. The vital protonmotive role of coenzyme Q. In: Folkers K, Yamagami T, Littarru GP, editors. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Amsterdam: Elsevier Science Publishing Company, 1991: 3-10.
- Stražičar M. Primernost ciklodekstrinov za pripravo vodotopnih funkcionalnih dodatkov. Doktorska disertacija. Ljubljana: Biotehniška fakulteta, 2005.
- Mitchell P. Respiratory chain systems in theory and practice. In: Kim CH, Tedeschi H, Joyce JD, Salerno J, editors. *Advances in Membrane Biochemistry and Bioenergetics*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Plenum Press, 1988: 25-52.
- Tomasetti M, Alleva R, Borghi B, Collins AR. In vivo supplementation with coenzyme Q10 enhances the recovery of human lymphocytes from oxidative DNA damage. *FASEB J* 2001; 15: 1425-7.
- Ernster L. Facts and ideas about the function of coenzyme Q10 in the Mitochondria. In: Yamamura Y, Folkers K, editors. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Amsterdam: Elsevier Science Publishing Company, 1987: 15-8.
- Nohl H, Gille L. The role of coenzyme Q in lysosomes. In: Kagan VE, Quinn PJ, editors. *Coenzyme Q: Molecular mechanisms in health and disease*. Boca Raton: CRC Press, 2000: 99-106.
- Bentinger M, Brismar K, Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion* 2007; 7 Suppl 1: S41-50.
- Thomas SR, Stocker R. Mechanism of antioxidant action of ubiquinol-10 for low density lipoprotein. In: Kagan VE, Quinn PJ, editors. *Coenzyme Q: Molecular mechanisms in health and disease*. Boca Raton: CRC Press, 2000: 131-50.
- Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271: 195-204.
- Overvad K, Diamant B, Holm L, Holmer G, Mortensen SA, Stender S. Coenzyme Q10 in health and disease. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 764-70.
- Weber C. Dietary intake and absorption of coenzyme Q. In: Kagan VE, Quinn PJ, editors. *Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease*. Boca Raton: CRC Press, 2000: 209-15.
- Mattila P, Kumpulainen J. Coenzymes Q9 and Q10: Contents in foods and dietary intake. *J Food Comp Anal* 2001; 14: 409-17.
- Kamei M, Fujita T, Kanbe T, Sasaki K, Oshiba K, Otani S, et al. The distribution and content of ubiquinone in foods. *Int J Vitam Nutr Res* 1986; 56: 57-63.
- Weber C, Bysted A, Holmer G. Coenzyme Q10 in the diet—daily intake and relative bioavailability. *Mol Aspects Med* 1997; 18 Suppl: S251-4.
- Beckman KB, Ames BN. Mitochondrial aging: open questions. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 854: 118-27.
- Quiles JL, Ochoa JJ, Battino M, Gutierrez-Rios P, Nepomuceno EA, Frias ML, et al. Life-long supplementation with a low dosage of coenzyme Q10 in the rat: effects on antioxidant status and DNA damage. *Biofactors* 2005; 25: 73-86.
- Thomas SR, Witting PK, Stocker R. A role for reduced coenzyme Q in atherosclerosis?. *Biofactors* 1999; 9: 207-24.
- Mohr D, Bowry VW, Stocker R. Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1126: 247-54.
- Witting PK, Pettersson K, Letters J, Stocker R. Anti-atherogenic effect of coenzyme Q10 in apolipoprotein E gene knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 295-305.
- Thomas SR, Leichtweis SB, Pettersson K, Croft KD, Mori TA, Brown AJ, et al. Dietary cosupplementation with vitamin E and coenzyme Q(10) inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E gene knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 585-93.
- Turunen M, Wehlin L, Sjöberg M, Lundahl J, Dallner G, Brismar K, et al. Beta2-Integrin and lipid modifications indicate a non-antioxidant mechanism for the anti-atherogenic effect of dietary coenzyme Q10. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 255-60.
- Langsjoen P, Langsjoen P, Willis R, Folkers K. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q10. *Mol Aspects Med* 1994; 15 Suppl: S265-72.
- Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD. Randomised, double-blind, placebo controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic Hypertension. *South Med J* 2001; 94: 1112-7.
- Rosenfeldt FI, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, Watts GF. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 297-306.
- Tran MT, Mitchell TM, Kennedy DT, Giles JT. Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 797-806.
- Kamikawa T, Kobayashi A, Yamashita T, Hayashi H, Yamazaki N. Effects of coenzyme Q10 on exercise tolerance in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985; 56: 247-51.
- Singh RB, Wander GS, Rastogi A, Shukla PK, Mittal A, Sharma JP, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of

- coenzyme Q10 in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 347-53.
32. Judy WV, Stogsdill WW, Folkers K. Myocardial preservation by therapy with coenzyme Q10 during heart surgery 1993; 71 Suppl 8: S155-61.
  33. Chello M, Mastroberroto P, Romano R, Bevacqua E, Pantaleo D, Ascione R, et al. Protection by coenzyme Q10 from myocardial reperfusion injury during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1427-32.
  34. Watson PS, Scalia GM, Galbraith A, Burstow DJ, Bett N, Aroney CN. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1549.
  35. Khatta M, Alexander BS, Krichthen CM, Fisher ML, Freudenberg R, Robinson SW, et al. The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2000; 132: 636.
  36. Langsjoen PH, Langsjoen PH, Folkers K. Isolated diastolic dysfunction of the myocardium and its response to CoQ10 treatment. *Clin Investig* 1993; 71 Suppl 8: S140-4.
  37. Langsjoen PH, Langsjoen AM. Overview of the use of CoQ10 in cardiovascular disease. *Biofactors* 1999; 9: 273-84.
  38. Pepe S, Marasco SF, Haas SJ, Sheeran FL, Krum H, Rosenfeld FL. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. *Mitochondrion* 2007; 7 Suppl: S154-67.
  39. Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol Sci* 1995; 134: 9-14.
  40. Montagna P, Sacquegna T, Martinelli P, Cortelli P, Bresolin N, Maggio M, et al. Mitochondrial abnormalities in migraine. Preliminary findings. *Headache* 1988; 28: 477-80.
  41. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME. Mitochondrial dysfunction and migraine: Evidence and hypotheses. *Cephalalgia* 2006; 26: 361-72.
  42. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64: 713-5.
  43. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, Lecates SL, Ellinor PL, Segers A, et al. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache* 2007; 47: 73-80.
  44. Folkers K, Osterborg A, Nylander M, Morita M, Mellstedt H. Activities of vitamin Q10 in animal models and a serious deficiency in patients with cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234: 296-9.
  45. Lockwood K, Moesgaard S, Folkers K. Partial and complete regression of breast cancer in patients in relation to dosage of coenzyme Q10. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 199: 1504-8.
  46. Lockwood K, Moesgaard S, Yamamoto T, Folkers K. Progress on therapy of breast cancer with vitamin Q10 and the regression of metastases. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212: 172-7.
  47. Lockwood K, Moesgaard S, Hanioka T, Folkers K. Apparent partial remission of breast cancer in high risk patients supplemented with nutritional antioxidants, essential fatty acids and coenzyme Q10. *Mol Aspects Med* 1994; 15 Suppl: S231-40.
  48. Roffe L, Schmidt K, Ernst E. Efficacy of coenzyme Q10 for improved tolerability of cancer treatments: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4418-24.
  49. Iarussi D, Auricchio U, Agretto A, Murano A, Giuliano M, Casale F, et al. Protective effect of coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Mol Aspects Med* 1994; 15 Suppl: S207-15.
  50. Okuma, K, Furuta, I, Ota, K. Protective effect of coenzyme Q10 in cardiotoxicity induced by adriamycin. *Gan To Kagaku Ryoho* 1984; 11: 502-8.
  51. Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Clinical and cost-effectiveness of cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2007; 96: 226-30.
  52. Conklin KA. Coenzyme q10 for prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther* 2005; 4: 110-30.
  53. Filosto M, Tomelleri G, Tonin P, Scarpelli M, Vattemi G, Rizzuto N, et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. *Biosci Rep* 2007; 27: 23-30.
  54. Marriage BJ, Clandinin MT, Macdonald IM, Glerum DM. Co-factor treatment improves ATP synthetic capacity in patients with oxidative phosphorylation disorders. *Mol Genet Metab* 2004; 81: 263-72.
  55. Haas RH. The evidence basis for coenzyme Q therapy in oxidative phosphorylation disease. *Mitochondrion* 2007; 7 Suppl 1: S136-45.
  56. Bresolin N, Doriguzzi C, Ponzetto C, Angelini C, Moroni I, Castelli E, et al. Ubidecarenone in the treatment of mitochondrial myopathies: a multi-center double-blind trial. *J Neurol Sci* 1990; 100: 70-8.
  57. Young AJ, Johnson S, Steffens DC, Doraiswamy PM. Coenzyme Q10: a review of its promise as a neuroprotectant. *CNS Spectr* 2007; 12: 62-8.
  58. Storch A. Coenzyme Q10 in Parkinson's disease: Symptomatic or neuroprotective effects? *Nervenarzt* 2007; 78(12): 1378-82.
  59. Storch A, Jost WH, Veiregge P, Spiegel J, Greulich W, Durner J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial on symptomatic effects of coenzyme Q10 in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 938-40.
  60. Shults CW, Flint Beal M, Song D, Fontaine D. Pilot trial of high dosages of coenzyme Q10 in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004; 188: 491-4.
  61. Beal MF. Coenzyme Q10 as a possible treatment for neurodegenerative diseases. *Free Radic Res* 2002; 36: 455-60.
  62. Ferrante KL, Shefner J, Zhang H, Betensky R, O'Brien M, Yu H, et al. Tolerance of high-dose (3,000 mg/day) coenzyme Q10 in ALS. *Neurology* 2005; 65: 1834.
  63. Gatchel JR, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 743-55.
  64. Cooper JM, Schapira AH. Friedreich's Ataxia: disease mechanisms, antioxidant and Coenzyme Q10 therapy. *Biofactors* 2003; 18: 163-71.
  65. Taroni F, DiDonato S. Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 641-55.
  66. Lodi R, Tonon C, Calabrese V, Schapira AH. Friedreich's ataxia: from disease mechanisms to therapeutic interventions. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 438-43.
  67. Lodi R, Hart PE, Rajagopalan B, Taylor DJ, Crilley JG, Bradley JR, et al. Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* 2001; 49: 590-6.
  68. Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, Bradley JR, Crilley JG, Turner C, et al. Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up. *Arch Neurol* 2005; 62: 621-6.
  69. Koroshetz WJ, Jenkins BG, Rosen BR, Beal MF. Energy metabolism defects in Huntington's disease and effects of coenzyme Q10. *Ann Neurol* 1997; 41: 160-5.
  70. Beal MF. Coenzyme Q10 as a possible treatment for neurodegenerative diseases. *Free Radic Res* 2002; 36: 455-60.
  71. Stack EC, Kubilus JK, Smith K, Cormier K, Del Signore SJ, Guelin E, et al. Chronology of behavioral symptoms and neuro-



- pathological sequela in R6/2 Huntington's disease transgenic mice. *J Comp Neurol* 2005; 490: 354-70.
72. Ferrante RJ, Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante KL, Jenkins BG, Hersch SM, et al. Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci* 2002; 22: 1592-9.
  73. Stack EC, Smith KM, Ryu H, Cormier K, Chen M, Hagerty SW, et al. Combination therapy using minocycline and coenzyme Q10 in R6/2 transgenic Huntington's disease mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762: 373-80.
  74. Huntington study group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001; 57: 397-404.
  75. Folkers K, Langsjoen PH, Nara Y, Muratsu K, Komorowski J, Richardson PC et al. Biochemical deficiencies of coenzyme Q10 in HIV-infection and the exploratory treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 153: 888-96.
  76. Langsjoen PH, Langsjoen PH, Folkers K, Richardson P. Treatment of patients with human immunodeficiency virus infection with coenzyme Q10. In: Folkers K, Yamagami T, Littarru GP, editors. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Amsterdam: Elsevier Science Publishing Company, 1991: 409-15.
  77. Folkers K, Hanioka T, Xia LJ, McRee JT Jr, Langsjoen P. Coenzyme Q10 increases T4/T8 ratios of lymphocytes in ordinary subjects and relevance to patients having the AIDS related complex. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 176: 786-91.
  78. McDonnell MG, Archbold GP. Plasma ubiquinol/cholesterol ratios in patients with hyperlipidaemia, those with diabetes mellitus and in patients requiring dialysis. *Clin Chim Acta* 1996; 253: 117-26.
  79. Henriksen JE, Andersen CB, Hother-Nielsen O, Vaag A, Mortensen SA, Beck-Nielsen H. Impact of ubiquinone (coenzyme Q10) treatment on glycaemic control, insulin requirement and well-being in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 312-8.
  80. Eriksson JG, Forsen TJ, Mortensen SA, Rohde M. The effect of coenzyme Q10 administration on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biofactors* 1999; 9: 315-8.
  81. Wilkinson EG, Arnold RM, Folkers K, Hansen I, Kishi H. Bioenergetics in clinical medicine. II. Adjunctive treatment with coenzyme Q in periodontal therapy. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975; 12: 111-23.
  82. Matsumura T, Saji S, Nakamura R, Folkers K. Evidence for enhanced treatment of periodontal disease by therapy with coenzyme Q. *Int J Vitam Nutr Res* 1973; 43: 537-48.
  83. Hanioka T, Tanaka M, Ojima M, Shizukuishi S, Folkers K. Effect of topical application of coenzyme Q10 on adult periodontitis. *Mol Aspects Med* 1994; 15 Suppl; S241-8.
  84. Iwamoto Y, Nakamura R, Folkers K, Morrison RF. Study of periodontal disease and coenzyme Q. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975; 11: 265-71.
  85. Gazdik F, Gvozdjakova A, Nadvornikova R, Repicka L, Jahnova E, Kucharska J, et al. Decreased levels of coenzyme Q(10) in patients with bronchial asthma. *Allergy* 2002; 57: 811-4.
  86. Gvozdjakova A, Kucharska J, Bartkovjakova M, Gazdikova K, Gazdik FE. Coenzyme Q10 supplementation reduces corticosteroids dosage in patients with bronchial asthma. *Biofactors* 2005; 25: 235-40.
  87. Laaksonen R, Fogelholm M, Himberg JJ, Laakso J, Salorinne Y. Ubiquinone supplementation and exercise capacity in trained young and older man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995; 72: 95-100.
  88. Malm C, Svensson M, Ekblom B, Sjödin B. Effects of ubiquinone-10 supplementation and high intensity training on physical performance in humans. *Acta Physiol Scand* 1997; 161: 279-84.
  89. Weston SB, Zhou S, Weatherby RP, Robson SJ. Does exogenous coenzyme Q10 affect aerobic capacity in endurance athletes?. *Int J Sport Nutr* 1997; 7: 197-206.
  90. Porter Da, Costill DL, Zachwieja JJ, Krzeminski K, Fink WJ, Wagner E, et al. The effect of oral coenzyme Q10 on the exercise tolerance of middle-aged, untrained men. *Int J Sports Med* 1995; 16: 421-7.
  91. Braun B, Clarkson PM, Freedson PS, Kohl RL. Effects of coenzyme Q10 supplementation on exercise performance, VO<sub>2</sub>max, and lipid peroxidation in trained cyclists. *Int J Sports Nutr* 1991; 1: 353-65.
  92. Bonetti A, Solito F, Carosino G, Bargossi AM, Fiorella PL. Effect of ubidecarenone oral treatment on aerobic power in middle-aged trained subjects. *J Sports Med Phys Fitness* 2000; 40: 51-7.
  93. Ylikoski T, Piirainen J, Hanninen O, Penttinen J. The effect of coenzyme Q10 on the exercise performance of cross-country skiers. *Mol Aspects Med* 1997; 18 Suppl: S283-90.
  94. Langsjoen PH, Langsjoen PH, Folkers K. Isolated diastolic dysfunction on the myocardium and its response to CoQ10 treatment. *Clin Investig* 1993; 71 Suppl 8: S140-4.
  95. Gazdikova K, Gvozdjakova A, Kucharska J, Spustova V, Braunova Z, Dzurik R. Effect of coenzyme Q10 in patients with kidney diseases. *Cas Lek Ces* 2001; 140: 307-10.
  96. de Bustos F, Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Gomez-Escalonilla C, de Andres C, del Hoyo P, et al. Serum levels of coenzyme Q10 in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 209-11.
  97. Mancini A, De Marinis L, Littarru GP, Balercia G. An update of Coenzyme Q10 implications in male infertility: biochemical and therapeutic aspects. *Biofactors* 2005; 25: 165-74.
  98. Balercia G, Mosca F, Mantero F, Boscaro M, Mancini A, Ricciardo-Lamonica G, et al. Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertil Steril* 2004; 81: 93-8.
  99. Hendler SS, Rorvik DR. PDR for Nutritional Supplements. Montvale: Medical Economics Company, 2001.
  100. Bhagavan HN, Chopra RK. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion* 2007; 7 Suppl: S78-88.
  101. Schulz C, Obermüller-Jevic UC, Hasselwander O, Bernhardt J, Biesalski HK. Comparison of the relative bioavailability of different coenzyme Q10 formulations with a novel solubilizate (Solu Q10). *Int J Food Sci Nutr* 2006; 57: 546-55.
  102. Singh RB, Niaz MA, Kumar A, Sindberg CD, Moesgaard S, Littarru GP. Effect on absorption and oxidative stress of different oral Coenzyme Q10 dosages and intake strategy in healthy men. *Biofactors* 2005; 25: 219-24.
  103. Lonrot K, Holm P, Lagerstedt A, Huhtala H, Alho H. The effects of lifelong ubiquinone Q10 supplementation on the Q9 and Q10 tissue concentrations and life span of male rats and mice. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 44: 727-37.
  104. Zhang Y, Aberg F, Appelkvist EL, Dallner G, Ernster L. Uptake of dietary coenzyme Q supplement is limited in rats. *J Nutr* 1995; 125: 446-53.
  105. Svensson M, Malm C, Tonkonogi M, Ekblom B, Sjödin B, Sahlin K. Effect of Q10 supplementation on tissue Q10 levels and adenine nucleotide catabolism during high-intensity exercise. *Int J Sport Nutr* 1999; 9: 166-80.
  106. Matthews RT, Yang L, Browne S, Baik M, Beal MF. Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentra-

- tions and exerts neuroprotective effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 8892-7.
107. Spigset O. Reduced effect of warfarin caused by ubiquinone. *Lancet* 1994; 344: 1372.
  108. Landbo C, Almdal TP. Interaction between warfarin and coenzyme Q10. *Ugeskr Laeger* 1998; 160: 3226-7.
  109. Koumis T, Nathan JP, Rosenberg JM, Cicero LA. Strategies for the prevention and treatment of statin-induced myopathy: is there a role for ubiquinone supplementation?. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 515.
  110. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: Biochemical and clinical implications. *Mitochondrion* 2007; 7 suppl 1: S168-74.
  111. Folkers K, Langsjoen P, Willis R, Richardson P, Xia LJ, Ye CQ, et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 8931-4.
  112. Colquhoun DM, Jackson R, Walters M, Hicks BJ, Goldsmith J, Young P, et al. Effects of simvastatin on blood lipids, vitamin E, coenzyme Q10 levels and left ventricular function in humans. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 251-8.
  113. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, Katsuda S, Mizuno M, Nohara A, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 111-9.
  114. Bargossi AM, Battino M, Gaddi A, Fiorella PL, Grossi G, Barozzi G, et al. Exogenous CoQ10 preserves plasma ubiquinone levels in patients treated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Int J Clin Lab Res* 1994; 24: 171-6.
  115. Watts GF, Castelluccio C, Rice-Evans C, Taub NA, Baum H, Quinn PJ. Plasma coenzyme Q (ubiquinone) concentrations in patients treated with simvastatin. *J Clin Pathol* 1993; 46: 1055-7.
  116. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S, et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 226-9.
  117. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T, Harkonen M, Tikkanen MJ, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996; 77: 851-4.
  118. Laaksonen R, Ojala JP, Tikkanen MJ, Himberg JJ. Serum ubiquinone concentrations after short- and long-term treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 313-7.
  119. Elmberger PG, Kalen A, Lund E, Reihner E, Eriksson M, Berglund L, et al. Effects of pravastatin and cholestyramine on products of the mevalonate pathway in familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1991; 32: 935-40.
  120. Hargreaves IP, Duncan AJ, Heales SJ, Land JM. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coenzyme Q10: possible biochemical/clinical implications. *Drug Saf* 2005; 28: 659-76.
  121. Kishi H, Kishi T, Folkers K. Bioenergetics in clinical medicine. III. Inhibition of coenzyme Q10-enzymes by clinically used anti-hypertensive drugs. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975; 12: 533-40.
  122. Folkers K. Basic chemical research on coenzyme Q<sub>10</sub> and integrated clinical research on therapy of diseases. In: Lenaz G, editor. *Coenzyme Q*. New York: John Wiley and Sons, 1985.
  123. Kishi T, Makino K, Okamoto T. Inhibition of myocardial respiration by psychotherapeutic drugs and prevention by coenzyme Q. In: *International Symposium on Coenzyme Q. Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*. New York: Elsevier Publishing Co, 1980: 139-57.
  124. Shults CW, Oakes D, Kiebertz K, Beal MF, Haas R, Plumb S. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002; 59: 1341-50.
  125. Hatcock JN, Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone). *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 45: 282-8.