

Koencim Q_{10} kot prehransko dopolnilo in zdravilo

Coenzyme Q_{10} as a Dietary Supplement and Drug

Janko Žmitek, Katja Žmitek

Povzetek: Koencim Q_{10} (CoQ_{10}) ima nenadomestljivo vlogo prenašalca elektronov med kompleksi mitohondrijske dihalne verige ter aktivnega nosilca protonov prek notranje mitohondrijske membrane, s čimer sodeluje v procesu nastajanja gradienta protonov in sinteze ATP. CoQ_{10} je hkrati tudi edini endogeni maščobotopni antioksidant v telesu. Del ga zaužijemo tudi s hrano. Njegova biološka vloga temelji na redoks ravnotežju med (oksidirano) ubikinonsko in (reducirano) ubikinolno obliko, med katerima neprestano prehaja. Redoks stanje zaužitega CoQ_{10} (ubikinon / ubikinol) ne vpliva na njegovo funkcijo v telesu. Študije kažejo, da se koncentracije celokupnega CoQ_{10} v najaktivnejših telesnih organih s staranjem zmanjšujejo, raziskovalci pa so pokazali tudi pozitiven prispevek dodajanja CoQ_{10} pri različnih zdravstvenih stanjih. Ker se zaradi svojih fizikalnih lastnosti tako ubikinon kot ubikinol zelo slabo absorbirata iz prebavnega trakta, je potrebno posebno pozornost posvečati biodostopnosti proizvodov. Prvi večji korak za povečevanje biodostopnosti CoQ_{10} predstavlja razvoj oljnih suspenzij (mehkih kapsul) z ubikinonom in kasneje ubikinolom, nadaljnega pa razvoj vodotopnih oblik CoQ_{10} . Predstavljen je tudi pregled izdelkov s CoQ_{10} na slovenskem tržišču.

Ključne besede: CoQ_{10} , ubikinon, ubikinol, biorazpoložljivost, biodostopnost, varnost, koencim Q_{10}

Abstract: Coenzyme Q_{10} is a lipophilic compound playing an important role in the mitochondrial respiratory chain, where it acts as an electron carrier and as a carrier of proton transfer across membranes. It is also well known for its antioxidant properties. In the body CoQ_{10} mostly has an endogenous origin and is only partly derived by food. The biological role of CoQ_{10} is built on its redox equilibrium and continuous transformation between (oxidised) ubiquinone and (reduced) ubiquinol forms. Its function in the body is not affected by the form in which it is consumed. A decline in CoQ_{10} levels can be observed with increasing age, especially in the most active organs, while the beneficial effect of supplementation has been observed in many medical conditions. Due to its physical properties CoQ_{10} is very poorly absorbed from the gastrointestinal tract. Oil suspensions (soft-gel capsules) of ubiquinone and later ubiquinol represent the first important steps in increasing the bioavailability, while a further breakthrough was achieved with the development of water-soluble forms. An overview of CoQ_{10} products available on the Slovenian market is presented.

Key words: CoQ_{10} , ubiquinone, ubiquinol, bioavailability, safety, coenzyme Q_{10}

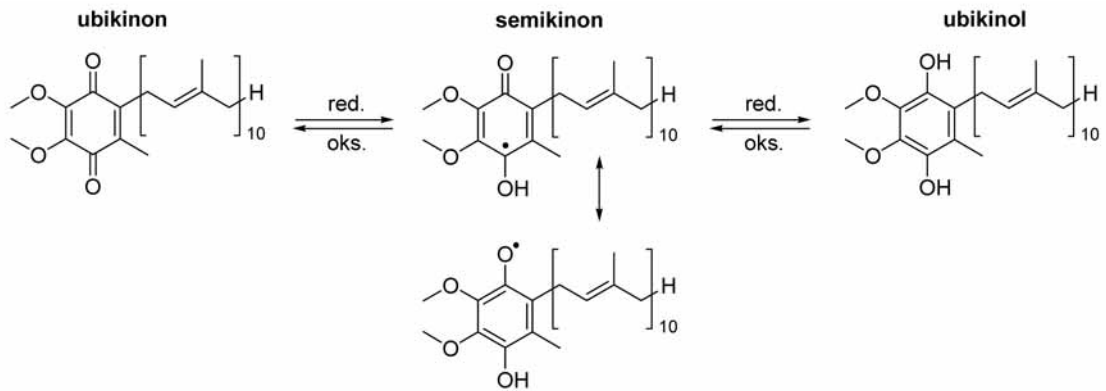
1 Uvod

Koencimi Q so lipofilne molekule, ki so naravno prisotne v vsaki živi celici, zaradi njihove velike razširjenosti v naravi (ubikvitete) pa jih imenujemo tudi *ubikinoni* (1). Kemijsko gre za 2,3-dimetoksi-5-metil-6-polliizoprenil-1,4-benzokinone, ki jih poimenujemo glede na dolžino polliizoprenske verige: stranska veriga koencima Q_{10} , sicer najpogostejše oblike v človeku in večini sesalcev, je tako sestavljena iz 10 izoprenskih enot. Prvič so ga izolirali leta 1957 v okviru raziskav mitohondrijskega transportnega sistema, v naslednjih letih pa so potrdili tudi njegovo ključno vlogo v procesih oksidativne fosforilacije (1). Pomembne raziskave za razumevanje vloge koencima Q_{10} v celičnih energetskih procesih je vodil Peter D. Mitchell, ki je leta 1978 za svoje delo prejel Nobelovo nagrado.

Koencim Q_{10} je amfifilna molekula, ki ima zaradi dolge nepolarne stranske verige močno prevladujoč lipofilni značaj. Zato se v telesu pojavlja le v treh oblikah: v micelnih agregatih, v lipidnih membranah, ali vezan na proteine (2). Večinoma se nahaja v membranah mitohondrijev, medtem ko je v citosolu le okrog 10% skupnega koencima Q_{10} (2). Vse biološke funkcije CoQ_{10} temeljijo na njegovem redoks ravnotežju, saj relativno enostavno prehaja med (polno oksidirano) ubikinonsko, semikinonsko in (polno reducirano) ubikinolno obliko (**Slika 1**), pri čemer redoks potencial ubikinon/ubikinol [$E_{m(7,0)}$] znaša okrog 0,1 V (1). Za enostavnejšo obravnavo v tem prispevku je termin *koencim Q_{10}* (CoQ_{10}) uporabljen za ravnotežno zmes, medtem ko sta termina *ubikinon* in *ubikinol* uporabljena, ko govorimo neposredno o oksidirani oz. reducirani obliki.

Slika I: Redoks stanja koencima Q_{10}

Figure I: Redox forms of coenzyme Q_{10}



Medtem ko je CoQ_{10} koencim različnim membranskim encimom, je najboljše raziskana njegova ključna vloga v kompleksih mitohondrijske dihalne verige: *NADH-CoQ₁₀ reduktazi* (kompleksu I), *sukcinat-CoQ₁₀ reduktazi* (kompleksu II) in *ubikinol-citokrom c reduktazi* (kompleks III) (2). Ima zelo pomembno vlogo prenašalca elektronov med navedenimi kompleksi in tako sodeluje pri nastajanju membranskega gradienta protonov, potrebnega za delovanje *ATP sintaze*. Ker sta za redukcijo ubikinona v ubikinol poleg dveh elektronov potrebna tudi dva protona, bi bil CoQ_{10} lahko v proces nastajanja gradienta protonov vključen tudi neposredno, če bi redukcija in oksidacija CoQ_{10} potekali na nasprotni strani membrane (3). Slednje je bilo z veliko verjetnostjo potrjeno pri kompleksu III, medtem ko mehanizem uporabe redoks energije za prenos protonov preko notranje mitohondrijske membrane v kompleksih I in II še ni povsem jasen (2). Za natančnejši opis vloge CoQ_{10} v mitohondrijskih procesih priporočamo ogled preglednega članka na to temo, ki so ga pred kratkim pripravili *Lenaz in sodelavci* (2).

Znano je, da procesi oksidativne fosforilacije (še posebej v kompleksih I in III) predstavljajo največji izvor reaktivnih kisikovih vrst (ROS, *reactive oxygen species*), npr. peroksidov in radikalov (2). Ireverzibilna škoda, ki jo le-te povzročajo na različnih biološko pomembnih molekulah v celicah, je tesno povezana s procesi staranja. Zelo

pomembno lastnost CoQ_{10} zato predstavljajo njegove antioksidativne lastnosti. CoQ_{10} je ključna komponenta telesnega obrambnega mehanizma zoper ROS, saj je edini endogeni maščobotopni antioksidant (4). Pri tem ne gre zanemariti, da ga je največ prav v mitohondrijih, glavnem izvoru ROS (4). Dokazano je bilo tudi njegovo sinergistično delovanje z drugimi antioksidanti, npr. α -tokoferolom (5).

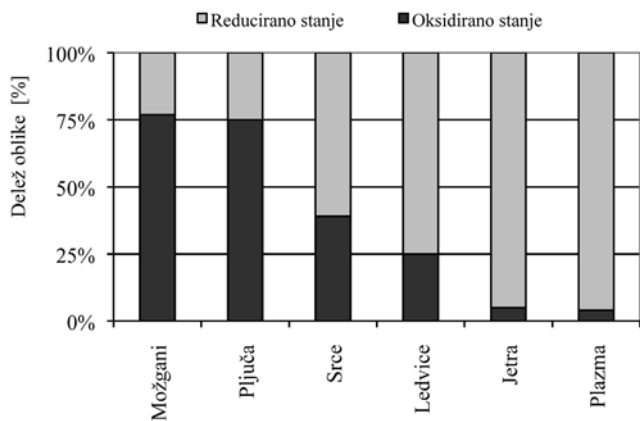
Koncentracije CoQ_{10} so v različnih delih telesa zelo različne; največ ga je v najbolj aktivnih organih, t.j. v srcu, ledvicah in jetrih (6). Tudi položaj redoks ravnotežja CoQ_{10} je v različnih delih telesa različen. Tako je npr. v plazmi in ledvicah ravnotežje pomaknjeno v smeri reducirane oblike, medtem ko se v možganih in pljučih CoQ_{10} nahaja pretežno v obliki ubikinona (Slika II).

2 Pomanjkanje in klinična raba

V človeškem telesu je skupaj okrog 2 grama CoQ_{10} ; njegov povprečni razpolovni čas je 4 dni in telo ga dnevno nadomesti okrog 0,5 g predvsem z endogeno sintezo, deloma pa tudi s hrano (6,8).

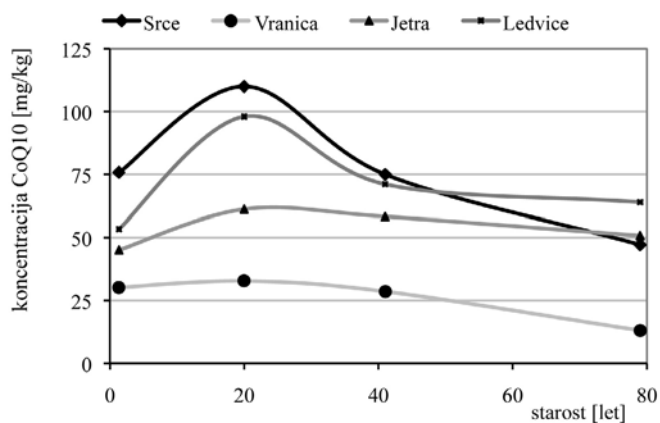
V splošnem je pomanjkanje CoQ_{10} v telesu lahko posledica motnje v biosintezi, pomanjkljivega vnosa s hrano, ali pa prevelike porabe v organizmu (9). Njegova biosinteza se začne iz tirozina preko kaskade osmih aromatskih prekurzorjev, v proces pa je vključenih tudi več vitaminov: C, B2, B6, B12, folna kislina, niacin in pantotenska kislina (10). Učinkovitost sinteze s staranjem telesa pada, še posebej velik padec koncentracije CoQ_{10} pa so opazili v najaktivnejših organih (Slika III) (6). Tako se npr. koncentracija v srcu začne nižati že po 20. letu (110 mg/kg) in se do 80 leta zniža za skoraj 60% (47 mg/kg) (6). Tudi v vranici se v enakem obdobju koncentracija zmanjša za 60%, medtem ko je zmanjšanje v ledvicah in jetrih nekaj manjše (35 oz. 17%). Endogena sinteza CoQ_{10} je lahko zmanjšana tudi pri rednih uživalcih inhibitorjev *HMG-CoA reduktaze*, zdravil za zniževanje holesterola (statinov) (11). Statini namreč kompetitivno inhibirajo tvorbo mevalonata, ki je prekurzor tako pri biosintezi holesterola kot koencima Q_{10} , kar je verjetno povezano z nastankom statinskih miopatij (11). Pomanjkanje CoQ_{10} so opazili tudi v različnih bolezenskih stanjih (12), pri ljudeh z neuravnoteženo prehrano in kadilcih (13).

Pomembno vlogo koencima Q_{10} v klinični rabi sta pred nedavnim v slovenski strokovni literaturi že predstavila *Pavlin* (14) in *Rus* (9), zato je v tem prispevku ne bomo podrobneje obravnavali. Dobro poznana je sicer uporaba Q_{10} pri srčnem popuščanju, kasneje pa so ga kliniki



Slika II: Položaj redoks ravnotežja CoQ_{10} v različnih organih in plazmi (7)

Figure II: CoQ_{10} redox equilibrium in different organs and plasma (7)



Slika III: Starostno povezane spremembe koncentracije CoQ10 v nekaterih človeških organih (6)

Figure III: Age-related changes in concentrations of CoQ10 in selected human organs (6)

kot pomožno zdravilo začeli uporabljati tudi pri mnogih drugih stanjih, npr. pri Parkinsonovi bolezni, akutnem infarktu, migreni, esencialni hipertenziji, Alzheimerjevi bolezni, Friedreichovi ataksiji, statinski miopatiji, makularni degeneraciji, neplodnosti moških, diabetesu, periodontitisu in v kombinaciji s kemoterapijami (14). Indikacijsko območje za klinično rabo se je v zadnjih letih močno razširilo, tudi na področja, kjer nimamo uspešnih zdravil. Objavili so prispevek CoQ₁₀ k zmanjšanju oksidativnega stresa v koži (15), pred kratkim pa tudi prva poročila o njegovih potencialnih vplivih na zaviranje nastanka katarakte (16) ter zmanjšanje možnosti za preeklampsijo med nosečnostjo (17). Za zanesljivo potrditev vpliva CoQ₁₀ na preprečevanje ali zdravljenje različnih bolezni bo potrebno opraviti še več dobro načrtovanih kliničnih raziskav.

3 Eksogeni koencim Q₁₀ in hrana

Z upadanjem učinkovitosti endogene sinteze postaja pomembnejši eksogeni vnos. Najbolj logičen zunanji vir je hrana, vendar raziskave kažejo, da je takšen vnos zaradi nizke naravne vsebnosti CoQ₁₀ v živilih majhen. V razvitem svetu dnevno človek, ki uživa uravnoteženo in raznovrstno hrano, zaužije povprečno le 3-6 mg koencima Q₁₀ (18). Doslej znane študije vsebnosti koencima Q₁₀ v hrani je pred kratkim celovito pregledal *Pravst s sodelavci* (18); ugotovili so, da na vsebnost CoQ₁₀ v živilih precej vpliva tudi geografsko poreklo. Vsebnost CoQ₁₀ v izbranih živilih je prikazana v Preglednici I. S koencimom Q₁₀ so najbogatejši rdeče meso (govedina do 40 mg/kg) in migrirajoče ribe (sardine do 64 mg/kg); opazili so pomembne razlike med posameznimi deli živali. Bogati so tudi oreščki (arašidi 27 mg/kg) in rastlinska olja (olivno do 160 mg/kg). Mnogo manj CoQ₁₀ lahko najdemo v mleku in mlečnih izdelkih, zlasti v tistih z manj maščobami (do 2 mg/kg), v sadju in zelenjavi ga je večinoma pod 5 mg/kg. Med slednjimi so najbogatejši peteršilj (do 26 mg/kg), cvetača (do 9 mg/kg) in avokado (10 mg/kg). V splošnem je opaziti večjo vsebnost CoQ₁₀ v živilih z več maščobami, opazne pa so tudi razlike glede na pridelavo in tehnološko obdelavo. Podatki kažejo, da se s predelavo živil, zlasti z odstranjevanjem maščob, v katerih se koencim Q₁₀ raztaplja, njegova vsebnost

Preglednica I: Vsebnost CoQ₁₀ v nekaterih živilih (18)

Table I: CoQ₁₀ content in various foods (18)

Hrana	Konc. CoQ ₁₀ [mg/kg]
Meso	
- govedina	16-40
- svinjina	13-45
- perutnina	8-25
Ribe	
- sardine	5-64
- skuše (rdeče meso)	43-67
- skuše (belo meso)	11-16
Olja	
- koruzno (Italija)	106-139
- olivno (Italija)	109-160
- sončnično (Italija)	10-15
Oreščki	
- arašidi	27
- orehi	19
- mandlji	5-14
Zelenjava	
- peteršilj	8-26
- brokoli	6-9
- cvetača	2-7
Sadje	
- avokado	10
- črni ribez	3
- jagode	1

zmanjšuje. Razlike v objavljenih vsebnostih CoQ₁₀ v enakih živilih so precejšnje, razlog za to pa bi lahko bil tudi v različnih uporabljenih analitskih metodah. Podatke je zato potrebno obravnavati previdno, tiste, ki se ne nanašajo na točno določen izdelek oz. vzorec, pa jemati zgolj kot orientacijske.

Z običajnim načinom prehranjevanja ni mogoče zadostiti povečanim potrebam po CoQ₁₀, še zlasti ne z nizkomaščobno hrano. Zato so se na tržišču pojavila funkcionalna živila, obogatena s tem koencimom, s katerimi je mogoče za nekajkrat povečati njegov povprečni naravni dnevni vnos v telo.

4 Dodajanje koencima Q₁₀

V zadnjih letih so pravi razmah doživeli formulirani izdelki s CoQ₁₀ v različnih farmacevtskih oblikah, s katerimi lahko v telo vnašamo precej večje količine tega koencima, kot to lahko dosežemo s hrano.

4.1 Absorpcija in prenos CoQ₁₀

Koencim Q₁₀ je rumena kristalinična snov s tališčem okrog 50°C in relativno veliko molekulsko maso (Mr = 863) (1). Zaradi svoje kemijske zgradbe je netopen v vodi, hkrati pa je omejena tudi njegova topnost v lipidih. Posledično se zelo slabo absorbira iz prebavnega trakta. Učinkovitost absorpcije je odvisna od več dejavnikov, tudi od načina zaužitja in odmerka CoQ₁₀. Absorpcijo lahko povečamo s hkratnim uživanjem hrane (19) in z delitvijo enega večjega na več manjših odmerkov CoQ₁₀ tekom dneva (20). Študije na glodalcih so pokazale

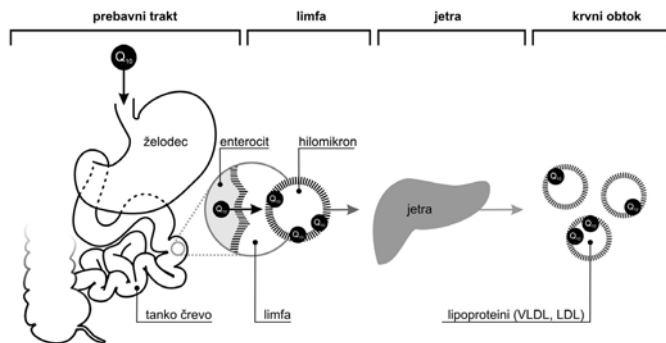
Preglednica II: Delež odmerka CoQ_{10} v plazmi po zaužitju v času najvišje koncentracije

Table II: The amount of CoQ_{10} in plasma following a single oral dose at the time of the peak plasma level

Zaužita oblika CoQ_{10}	Delež odmerka v plazmi v času t_{max}	Referenca
obrok, pripravljen iz svinjskega srca (hrana)	3,9%	(23)
kristalinični CoQ_{10}	0,2-1,6%	(24,25)
oljne suspenzije ubikinona	1,6-3,6%	(25,26)
oljne suspenzije ubikinola	1,8-2,6%	(24,27)
CoQ_{10} v obliki vodotopnega Q10CD kompleksa (slika IV)	4,5-4,8%	(26)

Opomba: Predpostavljen volumen plazme 2,5L.

le 2-3% absolutno absorpcijo CoQ_{10} (21), pri ljudeh pa je nekoliko višja – predvidoma nekje do 10% (22). Učinkovitost absorpcije CoQ_{10} je zelo odvisna tudi od oblike, v kateri učinkovino zaužijemo. Rezultati farmakokinetičnih študij na ljudeh so pokazali, da je v krvi v času maksimalne krvne koncentracije CoQ_{10} (t_{max}) navadno do 5% zaužitega odmerka CoQ_{10} (nekaj primerov je navedenih v **Preglednici II**) – najmanj v primeru kristalinične učinkovine (0,2-1,6%), in največ po zaužitju vodotopnih oblik CoQ_{10} (4,5-4,8% za vodotopni Q10CD kompleks). Poudariti je potrebno, da izračunane vrednosti predstavljajo le stanje v izbranem času (t_{max}) in jih zato ne smemo obravnavati kot približke absolutne absorpcije, temveč le kot njen minimum.



Slika IV: Shematski prikaz absorpcije in transporta CoQ_{10}

Figure IV: Scheme absorption and transport of CoQ_{10}

Mehanizem absorpcije in prenosa CoQ_{10} (**Slika IV**) je zelo podoben kot pri α -tokoferolu (vitamin E), podobni lipofilni molekuli. Sama absorpcija temelji predvsem na emulzifikaciji s pomočjo žolčnih kislin v tankem črevesu; ni znano, da bi kateri del črevesa pri tem imel specifično vlogo. Med absorpcijo pride v enterocitih do naravne redukcije koencima, ki se v krvi pojavi predvsem v reducirani obliki (28). Metabolizem CoQ_{10} pri človeku ni dobro raziskan; večina raziskav je bila narejena na živalih. Kot kaže se CoQ_{10} metabolizira v vseh tkivih, izloča pa se predvsem z blatom (28). Maksimalno koncentracijo v krvni plazmi dosežemo v 2-6 urah po zaužitju (29), po prenehanju dodajanja pa se krvna koncentracija v nekaj dneh povrne na izhodiščno raven ne glede na obliko zaužite substance.

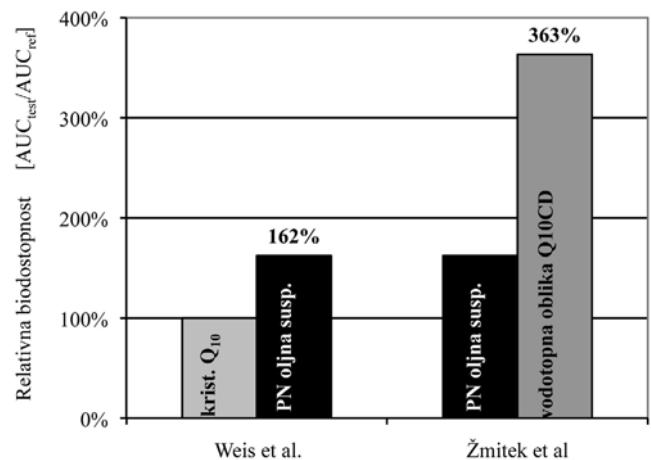
4.2 Povečevanje biodostopnosti

Poglavitni vzrok za nizko biodostopnost ubikinona in ubikinola je nezadosten čas za absorpcijo v prebavnem traktu, kar je značilno tudi

za nekatere druge v vodi netopne snovi. Kot smo že omenili ima na absorpcijo CoQ_{10} največji vpliv uporabljena oblika učinkovine oz. formulacija proizvoda.

Oljne suspenzije ubikinona

Za povečevanje absorpcije in s tem biodostopnosti so raziskovalci uporabili različne strategije v smeri optimizacije formulacij in razvoja novih oblik CoQ_{10} (29). Pogost princip v takšnih primerih je zmanjševanje delcev do mikro in nano velikosti, vendar v tem primeru tak pristop ni bil učinkovit. Prvi uspešni pristop je bila tvorba suspenzij v različnih oljih (mehke kapsule), pri čemer na povečevanje absorpcije CoQ_{10} iz teh izdelkov pomembno vplivajo mnogi dodatki, npr. emulgatorji, kot je pokazal npr. *Weis s sodelavci* z raziskavami vpliva formulacije in dodatkov na biodostopnost CoQ_{10} . Mehke želatinske kapsule s CoQ_{10} v sojinem olju z dodatki polisorbata 80 samega ali v



Slika V: Primerjava dveh študij relativne biodostopnosti CoQ_{10} ; v prvi so mehke kapsule s suspenzijo CoQ_{10} v sojinem olju (Pharma Nord) [PN oljna susp.] primerjane s kristaliničnim CoQ_{10} [Weis in sodelavci (25)], v drugi pa z vodotopno obliko CoQ_{10} (kompleks z β -ciklodekstrinom; Q10CD) [Žmitek in sodelavci (26)]

Figure V: Comparison of two relative bioavailability studies for CoQ_{10} ; soft-gel capsules with CoQ_{10} in a soybean oil suspension (Pharma Nord) [PN oljna susp.] were compared to crystalline CoQ_{10} in the first study [Weis et al. (25)], and with a water-soluble form of CoQ_{10} (complex with β -cyclodextrin; Q10CD) in the second one [Žmitek et al. (26)]

kombinaciji z lecitinom je primerjal s trdimi kapsulami, v katerih je bil kristalinični CoQ₁₀ (25). Rezultati so pokazali velik vpliv sestavin na biodostopnost CoQ₁₀, ki je bila pri najučinkovitejši formulaciji na ravni 162% biodostopnosti osnovnega kristaliničnega CoQ₁₀ (Slika V) (25).

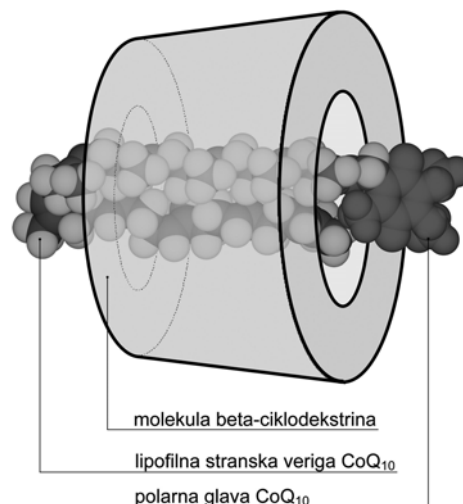
Oljne suspenzije ubikinola

Okrog leta 2000 so se na tržišču pojavile mehke kapsule s suspenzijo reducirane oblike CoQ₁₀. O razmeroma dobri biodostopnosti posebnih t.i. *aktivnih kapsul*, v katerih je bila ta substanca emulgirana z digliceril monooleatom in lecitinom v repičinem olju, je poročal Hosoe s sodelavci (27). Študija žal ni bila izvedena primerjalno proti drugim proizvodom in je zato neposredna primerjava z ostalimi oblikami CoQ₁₀ dokaj problematična, testirana formulacija *aktivnih kapsul* pa na slovenskem tržišču ni dostopna. Ne glede na to lahko z upoštevanjem doslej znanih podatkov sklepamo, da je biodostopnost oljnih suspenzij ubikinola boljša od kristalinične učinkovine, morda pa tudi od oljnih suspenzij ubikinona. Za potrditev tega bodo potrebne dodatne raziskave, saj po naših informacijah primerjalna študija biodostopnosti oljne suspenzije ubikinola glede na oljno suspenzijo ubikinona še ni bila izvedena. Tudi deleži odmerka CoQ₁₀, ki so bili določeni v krvi v času maksimalne koncentracije (po zaužitju CoQ₁₀ v obliki oljnih suspenzij ubikinola) niso zelo prepričljivi (Preglednica II).

Solubilizirane (vodotopne) oblike CoQ₁₀

Solubilizacija lipofilnih snovi je pogosta strategija za povečevanje njihove absorpcije v telesu (30). Pristopi za doseg tega cilja so v praksi zelo različni, npr. izdelava različnih inkluzijskih kompleksov, tvorba micel, idr. Slednja strategija je bila za povečevanje biodostopnosti koencima Q₁₀ prvič uporabljena leta 1997, ko je Chopra s sodelavci na zdravih prostovoljcih pokazal, da je biodostopnost testirane solubilizirane oblike CoQ₁₀ za 90% večja od biodostopnosti kristaliničnega CoQ₁₀ (31). Uspešnost tega pristopa se je pokazala še pri nekaterih drugih solubiliziranih oblikah CoQ₁₀ (32), tudi pri vodotopnem kompleksu koencima Q₁₀ in β-ciklodekstrina (Q10CD, Slika VI) (26,33). Vodotopnost je v tem primeru posledica specifične strukture β-ciklodekstrina, ki ima hidrofobno notranjost, v katero se ujame molekula CoQ₁₀, in precej bolj hidrofilno zunanost. Po razpadu kompleksa pod vplivom želodčnega soka, s čimer se sprostijo posamezne molekule CoQ₁₀ za absorpcijo, pa se β-ciklodekstrin izloči iz organizma v nespremenjeni obliki. Ta derivat škroba se tudi sicer pogosto uporablja v farmaciji za solubilizacijo lipofilnih substanc ter stabilizacijo. Povečano biodostopnost vodotopnega Q10CD napram mehkim kapsulam z oljno suspenzijo je najprej pokazala študija na psih (33), kasneje pa je bilo to potrjeno tudi na zdravih prostovoljcih (26). Rezultati slednje študije so pokazali, da je biodostopnost testirane vodotopne oblike Q10CD v povprečju na ravni 220% biodostopnosti referenčnih oljnih kapsul (Slika V) (26).

Žal zaradi izkazane dobre biodostopnosti nekaterih *vodotopnih oblik* CoQ₁₀ vse pogosteje prihaja do zlorab tega termina. Nekateri proizvajalci tako svoje proizvode zavajajoče označujejo kot vodotopne in jim pripisujejo povečano absorpcijo CoQ₁₀, čeprav takšnih lastnosti dejansko ne izkazujejo. Primeri takšnih oblik, ki v vodi večinoma tvorijo bolj ali manj stabilne suspenzije, so različne zmesi, v katerih je npr. učinkovina adsorbirana na trden matriks (npr. na SiO₂ ali celulozo).



Slika VI: Shematski model vodotopnega Q10CD – inkluzijskega kompleksa CoQ₁₀ in β-ciklodekstrina (18)

Figure VI: Schematic model of water-soluble QCD– inclusion complex of CoQ₁₀ and β-cyclodextrin (18)

4.3 Ubikinon proti ubikinolu

Vloga koencima Q₁₀ v telesu določa redoks ravnotežje med ubikinonsko in ubikinolno obliko (Slika I), zato nobena od obeh oblik v nobenem primeru ne more biti obravnavana kot prednostna. Zaužita oblika ne vpliva na funkcijo CoQ₁₀ v telesu, saj takoj po absorpciji ubikinona pride do spontane redukcije, zaradi česar se CoQ₁₀ v krvni plazmi pojavi pretežno v reducirani obliki (28). V znanstveni literaturi nismo našli nobenih opažanj, da bi na učinkovitost pretvorbe ubikinona v ubikinol kakorkoli vplivala starost ljudi, niti ne, da bi s starostjo pešala tvorba endogenega ubikinola bolj kot ubikinona.

5 Varnost in odmerjanje v zdravju in bolezni

Koencim Q₁₀ je naravno prisoten tako v telesu kot hrani, zato ni presenetljivo, da klinična testiranja na tisočih bolnikih z zelo različnimi odmerki (tudi do 3000 mg) niso pokazala pomembnih stranskih učinkov (34). Redko se pojavijo poročila o posameznih blagih gastrointestinalnih težavah, ki pa niso bile povezane z uživanjem CoQ₁₀ (ni povezave med zaužitim odmerkom in odzivom). Ocena tveganja po metodi *opaženih varnih vrednosti* (OSL, *observed safe level*) je pokazala veliko varnost dnevnih odmerkov do 1200 mg (34). Rezultati farmakokinetičnih študij kažejo, da zunanji vnos ne vpliva na endogeno sintezo CoQ₁₀, ter da se CoQ₁₀ po končanem dodajanju ne akumulira v plazmi ali tkivih (35). Koencim Q₁₀ je v obliki različnih farmacevtskih oblik po vsem svetu dostopen že preko 20 let, večinoma kot prehransko dopolnilo (35).

Priporočen dnevni odmerek (RDA) za CoQ₁₀ ni določen, saj je v telesu le-ta pretežno endogenega izvora in se potrebe med posamezniki lahko bistveno razlikujejo. Trenutno se sme v Sloveniji priporočati dopolnjevanje prehrane do dnevnega odmerka 50 mg CoQ₁₀. Ta odmerek je relativno nizek, tudi v primerjavi z dovoljenimi odmerki v

Preglednica III: Okvirni dnevni odmerki CoQ₁₀ v različnih stanjih

Table III: Frame guidelines for the supplementation of CoQ₁₀ in different conditions

Stanje	Odmerek	Opomba
Zdravi otroci	/	(po posvetu z zdravnikom)
Zdravi ljudje do 40. leta	do 50 mg	
Zdravi ljudje nad 40. letom	50 – 100 mg	
Zdrave nosečnice in doječe matere	/	(po posvetu z zdravnikom)
Ljudje z dejavniki tveganja (tudi uporabniki statinov)	okrog 100 mg	(po posvetu z zdravnikom)
Bolniki z različnimi bolezenskimi stanji	navadno nad 300 mg	(po posvetu z zdravnikom)

Opombe: V Sloveniji se trenutno sme priporočati dopolnjevanje prehrane do dnevnega odmerka 50 mg CoQ₁₀

nekaterih drugih evropskih državah (npr. 200 mg v Belgiji). Razpon priporočenih odmerkov CoQ₁₀ v literaturi je razmeroma velik in povezan predvsem z namenom uporabe (preventiva, dejavniki tveganja, različna bolezenska stanja) (**Preglednica III**). Glede na razvoj novih formulacij s povečano biodostopnostjo je v prihodnosti mogoče pričakovati, da bodo priporočila za odmerjanje vezana na uporabljeno obliko.

Absolutne kontraindikacije uporabe CoQ₁₀ niso znane (36). Uporaba pri zdravih otrocih, nosečnicah in doječih materah se iz previdnostnih razlogov svetuje po nasvetu zdravnika. V nekaj študijah na posameznih pacientih so opazili potencialno interakcijo z antitrombotikom varfarinom, kar pa so ovrgli s placebo kontrolirano študijo na 24 stabilnih pacientih, ki so 4 tedne poleg varfarina uživali še 100 mg CoQ₁₀ (36).

6 Izdelki s koencimom Q₁₀ na tržišču

Na slovenskem tržišču je dostopnih precej izdelkov z različnimi oblikami CoQ₁₀, ki imajo status zdravila, ki se izdaja brez recepta v lekarnah in specializiranih prodajalnah, ali pa prehranskega dopolnila. Izdelke različnih distributerjev, ki jih je mogoče kupiti v lekarnah, smo zbrali v **Preglednici IV**. Na pobudo uredništva smo v preglednico vključili tudi maloprodajne cene izdelkov, ki smo jih za enostavnejšo primerjavo preračunali na ceno v EUR za 30 mg CoQ₁₀, običajno priporočenim dnevnim odmerkom. Na podlagi podatkov o sestavi izdelkov smo izdelke glede na dostopne podatke o njihovi potencialni biodostopnosti razdelili v pet razredov:

- **A:** izdelki s kristaliničnim CoQ₁₀, za katerega je značilna slaba absorpcija;
- **B:** izdelki z oljno suspenzijo ubikinona, katere biodostopnost ni bila preverjena, vendar je verjetno boljša od kristaliničnega CoQ₁₀;
- **C:** izdelki z oljno suspenzijo ubikinona, katerih biodostopnost je z objavljenimi študijami dokazano boljša od kristaliničnega CoQ₁₀;
- **D:** izdelki z oljno suspenzijo ubikinola, katere biodostopnost je boljša od kristaliničnega CoQ₁₀;
- **E:** izdelki z vodotopno obliko CoQ₁₀, katere biodostopnost je z objavljenimi študijami dokazano boljša od oljne suspenzije ubikinona (C).

V slovenskih spletnih trgovinah po pričakovanju lahko najdemo kar nekaj proizvodov s kristaliničnim CoQ₁₀, ki se iz prebavnega trakta zelo slabo absorbira, natančen pregled stanja na tržišču pa je presenetljivo

pokazal, da so takšni izdelki tudi na policah naših lekarn (**Preglednica IV**). Primer takšnih proizvodov so npr. trde kapsule s 30 mg CoQ₁₀ v zmesi z belim rižem v prahu (*NOW Koencim Q₁₀*). Na tržišču so tudi proizvodi s kristaliničnim CoQ₁₀, za katere proizvajalci navajajo trditve o vodotopnosti, vendar iz deklaracij proizvodov ni razvidno, da je dejansko uporabljena vodotopna oblika učinkovine. Primeri takšnih proizvodov so npr. pelete s 50 mg CoQ₁₀ v stiku (*GOGO Q₁₀ Energy*) in trde kapsule s 50 mg CoQ₁₀ (*Sensilab Koencim Q10*). Za pojasnilo v zvezi s tem in informacijo o uporabljeni obliki učinkovine smo se obrnili na oba distributerja omenjenih proizvodov, ki nista zanikala uporabe kristaliničnega CoQ₁₀, niti nista pojasnila podlage za uporabo trditve o vodotopnosti. Najpogostejša farmacevtska formulacija koencima Q₁₀ so mehke kapsule s CoQ₁₀ v oljni suspenziji; na tržišču so proizvodi z 20 mg (*Pharma Effect Koencim Q₁₀*) ali 30 mg CoQ₁₀ (*Fidi Koencim 10*, *Natural Wealth Koencim Q₁₀* in *BioQinon Q₁₀*). Za slednji proizvod je bila dokazana povečana biodostopnost v primerjavi s kristaliničnim CoQ₁₀ (**Slika V**). Na slovenskem tržišču so dostopne tudi kapsule z oljno suspenzijo ubikinola (*Ubiquinol CoQH-CF*), za katere se predvideva povečana biodostopnost v primerjavi s kristaliničnim CoQ₁₀, njihove biodostopnosti v primerjavi z oljnimi suspenzijami ubikinona pa niso študirali. V zadnjih letih so se na tržišču pojavili tudi prvi proizvodi z vodotopno obliko Q10CD, za katero so dokazali izboljšano biodostopnost tudi v primerjavi z oljnimi suspenzijami ubikinona (**Slika V**). Takšno obliko učinkovine vsebujejo šumeče tablete z 10 mg (*Sensilab Q₁₀ Koencim mladosti*) in tablete s 30 mg CoQ₁₀ (*Quvital tablete*) ter sirup s 15 mg CoQ₁₀/mL (*Quvital forte sirup*).

Pri primerjavi cen proizvodov na tržišču moramo upoštevati, da se le-te dokaj hitro spreminjajo. Analiza ni pokazala jasne zveze med ceno, farmacevtsko obliko proizvoda in uporabljeno obliko učinkovine. Presenetljiva je relativno visoka cena proizvodov s kristalinično učinkovino (0,39 - 0,61 EUR). V času priprave tega prispevka so bili tako najcenejši kot najdražji tisti proizvodi, ki vsebujejo CoQ₁₀ v obliki vodotopnega kompleksa Q10CD: najcenejše so bile tablete in sirup (*Quvital tablete* in *Quvital forte sirup*; 0,33 EUR), dražje pa šumeče tablete (*Sensilab Q₁₀ Koencim mladosti*; 1,17 EUR), pri katerih pa je potrebno upoštevati, da poleg CoQ₁₀ vsebujejo še vitamine (B1, B2, B6, B12, C, E, biotin, niacin, pantotenska in folna kislina). Mehke kapsule z ubikinonom so dostopne v relativno ozkem cenovnem intervalu med 0,40 in 0,47 EUR (*Natural Wealth* in *Pharma Effect Koencim Q₁₀*, *Fidi Koencim 10* ter *BioQinon Q₁₀*), tiste z ubikinolno obliko CoQ₁₀ pa so skoraj enkrat dražje (*Ubiquinol CoQH-CF*; 0,79 EUR).

Preglednica IV: Nekateri izdelki s CoQ₁₀ dosegljivi v Sloveniji kot zdravila brez recepta ali prehranska dopolnila za peroralno uporabo

Table IV: Selected products with CoQ₁₀ available in Slovenia in the form of drugs available without prescription or food supplements for peroral use

Razred	Oblika	Izdelek	Vsebnost CoQ ₁₀	Cena za 30 mg CoQ ₁₀ (maj 2009)	Opomba	Študija biodostopnosti
A	trde kapsule	NOW Koencim Q ₁₀ (Bimedia)	30 mg / kap.	0,41 €	Q10	/
A	trde kapsule	Sensilab Koencim Q ₁₀ (Farmicom)	50 mg / kap.	0,39 €	Q10*	/
A	pelete v stiku	GOGO Q10 Energy (Fidimed)	50 mg / stik	0,61 €	Q10*	/
B	mehke kapsule	Fidi Koencim 10 [®] (Fidimed, BRp)	30 mg / kap.	0,44 €	SU	/
B	mehke kapsule	Natural Wealth Koencim Q ₁₀ (Difar)	30 mg / kap.	0,48 €	SU	/
B	mehke kapsule	Koencim Q ₁₀ (Pharma Effect)	20 mg / kap.	0,40 €	SU	/
C	mehke kapsule	Pharma Nord Bio-Qinone [®] Q ₁₀ (Mic Mengeš)	30 mg / kap.	0,47 €	SU	(25)
D	mehke kapsule	NOW Ubiquinol CoQH-CF [®] (Bimedia)	50 mg / kap.	0,79 €	SUR	/
E	tablete	Quvital tablete [®] (Novval)	30 mg / tab.	0,33 €	Q10CD	(26,33)
E	sirup	Quvital [®] forte sirup (Novval)	15 mg / mL	0,33 €	Q10CD	(26,33)
E	šumeče tablete	Sensilab Q ₁₀ koencim mladosti (Farmicom)	10 mg / tab.	1,17 €	Q10CD	(26,33)

Opombe: V tabelo so vključeni proizvodi, ki so bili pomladi 2009 v prodaji v naključni lekarni (Mariborske lekarne). Imena izdelkov in blagovne znamke so iz registra zdravil in seznama notificiranih prehranskih dopolnil (poleg imena proizvoda je naveden zastopnik). Večina proizvodov sodi med prehranska dopolnila, eden (označen z oznako *BRp*) pa je zdravilo, ki je na voljo brez recepta. Pri vsebnosti CoQ₁₀ je navedena vsebnost celokupnega CoQ₁₀, morebitne druge aktivne komponente (npr. vitamini) niso vključene. Maloprodajne cene izdelkov so za enostavnejšo primerjavo enotno preračunane na 30 mg CoQ₁₀. Pri proizvodih, ki so na tržišču dostopni v različnih pakiranjih, smo v tabelo vključili proizvod z najnižjo ceno na 30 mg CoQ₁₀. Okrajšave: Q10 = uporabljen kristaliničen CoQ₁₀; Q10* = proizvajalec navaja vodotopnost, vendar nam ni posredoval dokazov, s katerimi bi to trditev podkrepil; SU = uporabljena oljna suspenzija ubikinona; SUR = uporabljena oljna suspenzija ubikinola; Q10CD = uporabljen vodotopni kompleks CoQ₁₀ in β-ciklodekstrina (Q10CD).

Tako kot na večini svetovnih tržišč ima tudi pri nas glavnina izdelkov s koencimom Q₁₀ status prehranskih dopolnil. Proizvodnja le-teh je v primerjavi s proizvodnjo zdravil manj kontrolirana, so pa proizvajalci skladno z veljavno zakonodajo dolžni zagotoviti ustrezno vsebnost učinkovine in stabilnost proizvoda v predpisanem roku uporabe. Ustreznost prehranskih dopolnil v Sloveniji nadzira Zdravstveni inšpektorat. O njihovi kakovosti se še posebej v povezavi z določenimi proizvajalci med strokovno javnostjo občasno pojavljajo dvomi, katerih upravičenost bi lahko ovrednotili le z rednimi neodvisnimi kontrolnimi pregledi. Da so standardi zagotavljanja kakovosti proizvodov med proizvajalci zelo različni, lahko sklepamo tudi iz izkušenj, ki smo jih dobili ob pripravi tega pregleda. Tako so nam nekateri proizvajalci oz. distributerji sami posredovali dokaj natančno dokumentacijo o prodajanih izdelkih (npr. specifikacije, analitske izvide, analitska poročila o stabilnosti v roku uporabe), nekateri pa so se npr. na naša vprašanja odzvali z informacijo, da gre za poslovne skrivnosti.

7 Sklep

Koencim Q₁₀ je naravno prisoten v vsaki telesni celici. Ima nenadomestljivo vlogo prenašalca elektronov med kompleksi mitohondrijske dihalne verige in je aktivno vključen v prenos protonov prek notranje mitohondrijske membrane in posledičen nastanek gradienta protonov, kar je gonilo tvorbe ATP. CoQ₁₀ je hkrati tudi edini endogeni maščobotopni antioksidant. V telesu je večinoma

endogenega izvora, deloma pa ga zaužijemo tudi s hrano. Vlogo koencima Q₁₀ v telesu določa redoks ravnotežje med ubikinonsko in ubikinolno obliko; njegova funkcija v telesu ni odvisna od tega, ali ga zaužijemo v obliki ubikinona ali ubikinola. Živila sicer vsebujejo relativno malo CoQ₁₀, še največ ga je v rdečem mesu, migrirajočih ribah, nekaterih rastlinskih oljih in oreščkih. Študije kažejo, da se koncentracije CoQ₁₀ v najaktivnejših telesnih organih s staranjem zmanjšujejo. Zato, zaradi dokazane varnosti uživanja in dobrih izkušenj v klinični rabi postaja dodajanje CoQ₁₀ vse popularnejše. Najbolj smotno je pri stanjih, za katera je bil ugotovljen primanjkljaj CoQ₁₀ v telesu, ali pa pozitiven učinek te učinkovine na potek bolezni ter preventivno zaradi antioksidativnega učinka. Njegov učinek v telesu lahko pripišemo tako vzpostavljanju normalnega toka elektronov v dihalni verigi, kot antioksidativnim lastnostim. V literaturi ni podatkov, da bi zunanji vnos inhibiral endogeno sintezo CoQ₁₀; po prenehanju dodajanja se krvna koncentracija v nekaj dneh povrne na izhodiščno raven. V prihodnosti bo sicer potrebno opraviti še več dobro načrtovanih kliničnih raziskav, da bi lahko zanesljivo potrdili vpliv CoQ₁₀ na preprečevanje ali zdravljenje bolezni.

Zaradi svojih fizikalnih lastnosti se tako ubikinon kot ubikinol zelo slabo absorbirata iz prebavnega trakta. Ta vidik mora še posebej upoštevati strokovna javnost, saj širši javnosti ni enostavno razumljiv. Posebno pozornost je potrebno zato posvečati biodostopnosti proizvodov, še posebej, ker je na tržišču kar nekaj proizvodov, za katere se utemeljeno

pričakuje slaba absorpcija CoQ₁₀. Žal v želji po čimbolj prepričljivih številkah distributerji pogosto operirajo z zavajajočimi podatki in se sklicujejo na študije, v katerih so bili njihovi ali njihovim podobni proizvodi testirani le v primerjavi z oblikami z dokazano najslabšo biodostopnostjo, npr. s kristalinično učinkovino, ki jih neutemeljeno razglašajo za standardno obliko na tržišču. Najpogostejšo obliko na tržišču sicer predstavljajo mehke kapsule z oljnimi suspenzijami ubikinona, na katerih je bila prvič pokazana boljša absorpcija CoQ₁₀. Izboljšana absorpcija CoQ₁₀ je značilna tudi za oljne suspenzije ubikinola, nadaljnji razvojni korak pa je bil narejen z razvojem vodotopnih oblik CoQ₁₀. Žal so nekateri proizvajalci začeli izkoriščati osveščenost javnosti o dobri biodostopnosti nekaterih takšnih vodotopnih oblik. Na tržišču se namreč pojavljajo proizvodi s kristaliničnim CoQ₁₀, za katere proizvajalci neupravičeno trdijo, da vsebujejo vodotopne oblike koencima Q₁₀. Slabe prakse agresivne promocije izdelkov, ki jih žal vse pogosteje uporabljajo tudi dobro uveljavljeni distributerji, je mogoče pokazati tudi na več drugih primerih. Tako nekateri proizvajalci na svojih izdelkih pretirano izpostavljajo koencim Q₁₀, čeprav ga izdelki dejansko vsebujejo zelo malo (le kakšen miligram), ali pa izdelke oglašujejo z neresničnimi trditvami. Tako npr. uporabo ubikinolne oblike CoQ₁₀ distributer promovira z neresnično trditvijo, da s staranjem pri ljudeh slabi sposobnost pretvorbe ubikinona do ubikinola, ter da naj bi bilo zato uživanje ubikinola bolj primerno. Z uporabo omenjenih promocijskih tehnik, ki jih včasih težko prepozna tudi strokovna javnost, prodajalci z namenom pospeševanja prodaje povzročajo zmedo na tržišču in zavajajo potrošnike.

8 Literatura

- Coenzyme Q: Biochemistry, bioenergetics, and clinical applications of ubiquinone. Chichester: John Wiley & Sons, 1985.
- Lenaz G, Fato R, Formigini G, Genova ML. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *Mitochondrion* 2007; 7: S8-S33.
- Crane FL. Discovery of ubiquinone (coenzyme Q) and an overview of function. *Mitochondrion* 2007; 7: S2-S7.
- Bentinger M, Brismar K, Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion* 2007; 7: S41-S50.
- Kaikkonen J, Nyyssonen K, Tomasi A, Iannone A, Tuomainen TP, Porkkala-Sarataho E, Salonen JT. Antioxidative efficacy of parallel and combined supplementation with coenzyme Q10 and d-alpha-tocopherol in mildly hypercholesterolemic subjects: a randomized placebo-controlled clinical study. *Free Radic Res* 2000; 33: 329-340.
- Kalén A, Appelkvist EL, Dallner G. Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. *Lipids* 1989; 24: 579-584.
- Aberg F, Appelkvist EL, Dallner G, Ernster L. Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Arch Biochem Biophys* 1992; 295: 230-234.
- Bliznakov EG, Wilkins DJ. Biochemical and clinical consequences of inhibiting coenzyme Q10 biosynthesis by lipid-lowering HMG-CoA reductase inhibitors (statins): A critical overview. *Adv Ther* 1998; 15: 218-228.
- Rus P, Rus RR. Koencim Q10. *Zdrav Var* 2008; 47: 89-98.
- Folkers K. Relevance of the biosynthesis of coenzyme Q10 and of the four bases of DNA as a rationale for the molecular causes of cancer and a therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224: 358-361.
- Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: Biochemical and clinical implications. *Mitochondrion* 2007; 7: S168-S174.
- Quinzii CM, DiMauro S, Hirano M. Human coenzyme Q10 deficiency. *Neurochem Res* 2007; 32: 723-727.
- Elsayed NM, Bendich A. Dietary antioxidants: potential effects on oxidative products in cigarette smoke. *Nutr Res* 2001; 21: 551-567.
- Pavlin R. Koencim Q10 - Klinična raba. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 159-162.
- Blatt T, Mundt C, Mummert C, Maksiuk T, Wolber R, Keyhani R, Schreiner V, Hoppe U, Schachtschabel DO, Stab F. Modulation of oxidative stress in human skin of old donors. *Z Gerontol Geriatr* 1999; 32: 83-88.
- Zhang J, Wang S. Topical use of Coenzyme Q10-loaded liposomes coated with trimethyl chitosan: tolerance, precorneal retention and anti-cataract effect. *Int. J. Pharm.* 2009; doi:10.1016/j.ijpharm.2009.01.001 (In Press).
- Teran E, Hernandez I, Nieto B, Tavera R, Ocampo JE, Calle A. Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of pre-eclampsia. *Int. J. Gyn. Obst.* 2009; doi:10.1016/j.ijgo.2008.11.033 (In Press)
- Pravst I, Žmitek K, Žmitek J. Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009; doi: 10.1080/10408390902773037 (In Press).
- Ochiai A, Itagaki S, Kurokawa T, Kobayashi M, Hirano T, Iseki K. Improvement in intestinal coenzyme Q10 absorption by food intake. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127: 1251-1254.
- 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: 219-224.
- Zhang Y, Aberg F, Appelkvist EL, Dallner G, Ernster L. Uptake of dietary Coenzyme Q supplement is limited in rats. *J Nutr* 1995; 125: 446-453.
- Weber C. Dietary intake and absorption of Coenzyme Q. In: Kagan VE, Quinn PJ, eds. *Coenzyme Q: Molecular mechanisms in health and disease*. Boca Raton: CRC Press, 2001: 209-215.
- Weber C, Bysted A, Holmer G. Intestinal absorption of coenzyme Q10 administered in a meal or as capsules to healthy subjects. *Nutr Res* 1997; 17: 941-945.
- Miles MV, Horn P, Miles L, Tang P, Steele P, DeGrauw T. Bioequivalence of coenzyme Q10 from over-the-counter supplements. *Nutr Res* 2002; 22: 919-929.
- Weis M, Mortensen SA, Rassing MR, Mollersonnergaard J, Poulsen G, Rasmussen SN. Bioavailability of 4 oral Coenzyme Q10 formulations in healthy volunteers. *Mol Aspects Med* 1994; 15: 273-280.
- Žmitek J, Šmidovnik A, Fir M, Prošek M, Žmitek K, Walczak J, Pravst I. Relative bioavailability of two forms of a novel water soluble coenzyme Q10. *Ann Nutr Metab* 2008; 52: 281-287.
- Hosoe K, Kitano M, Kishida H, Kubo H, Fujii K, Kitahara M. Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH™) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007; 47: 19-28.
- Bhagavan HN, Chopra RK. Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic Res* 2006; 40: 445-453.
- Žmitek J, Žmitek K, Pravst I. Improving the bioavailability of coenzyme Q10: From theory to practice. *Agro Food Ind Hi Tec* 2008; 19 (4): 8-10.
- Water-insoluble drug formulation, Second edition. Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2008.
- Chopra RK, Goldman R, Sinatra ST, Bhagavan HN. Relative bioavailability of coenzyme Q10 formulations in human subjects. *Int J Vitam Nutr Res* 1998; 68: 109-113.
- Bhagavan HN, Chopra RK. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion* 2007; 7: S78-S88.
- Prošek M, Butinar J, Lukanc B, Fir M, Miliivojevič M, Miliivojevič L, Križman M, Šmidovnik A. Bioavailability of water soluble CoQ10 in beagle dogs. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 47: 918-922.
- Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone). *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 45: 282-288.
- Hidaka T, Fujii K, Funahashi I, Fukutomi N, Hosoe K. Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). *Biofactors* 2008; 32: 199-208.
- Bonakdar RA, Guarneri E. Coenzyme Q10. *Am Fam Phys* 2005; 72: 1065-1070.