

KOENZIM Q 10 (UBIKVINON) I BOLESTI MOZGA – VEZA SA OKOM I TELOM

Dragan Pavlović

Fakultet za specijalnu edukaciju i
rehabilitaciju,
Univerzitet u Beogradu,
Beograd, Srbija

doi: 10.5937/engrami43-32423

prispelo: 26.05.2021.

prihvaćeno: 04.08.2021.

objavljeno onlajn: 03.09.2021.

Sažetak

Koenzim Q10 (CoQ10; ubikvinon) je supstanca slična vitaminima koja je uključena u respiratorni lanac u mitrohondrijama. Ubikvinon se sintetise u svim tkivima ali sa godinama sadržaj opada, kao i u nekim patološkim stanjima i kod primene statina. Ubikvinon je neophodan za rast i održavanje ćelija u ljudskom organizmu i sa starenjem poželjan je unos sa hranom, jer endogena sinteza više nije dovoljna.

CoQ10 učestvuje u oksidativnoj fosforilaciji i produkciji adenozin trifosfata (ATP) i predstavlja moćan antioksidant. Primarni deficiti CoQ10 se ispoljavaju kao multisistemska bolest, encefalomiopatija, cerebelarna ataksija, miopatija i nefrotski sindrom. U slučaju nedostatka CoQ10 nastaju prvo reaktivne kiseoničke vrste, a kod težeg deficita i gubitak ATP. Nedostatak CoQ10 izaziva takođe apoptozu što je nađeno u mozgu i retini starijih osoba. Nedostatak CoQ10 doprinosi poremećaju rada srčanog mišića u hroničnoj srčanoj insuficijenciji. Efekti

nedostatka CoQ10 su inflamacija i oksidativni stres.

Pokazan je inverzni odnos serumskog CoQ10 i rizika od nastajanja demencije. Davanje CoQ10 dovelo je do smanjenja depresivnosti kod bolesnika sa metaboličkim sindromom kao i poboljšanje koncentracije u shizofreniji i shizoafektivnom poremećaju. Primena CoQ10 može da smanji učestalost i jačinu napada migrene. Nedostatak CoQ10 može da bude povezan sa pojavom miopatije kod davanja statina. Kod osoba sa primarnim deficijencijama CoQ10 postoji retinopatija, a kod stečene makularne degeneracije i glaukoma nivoi CoQ10 su sniženi. Visoke doze CoQ10 pomažu preživljavanju kod hronične srčane insuficijencije i koronarne bolesti. Pokazani su povoljni efekti CoQ10 na lečenje gojaznosti, oksidativnog stresa, metaboličkog sindroma, dijabetes mellitusa tip II i nealkoholne masne jetre. Primena kod zamora je kontroverzna. Pokazan je izvestan pozitivan efekat primene CoQ10 kod karcinoma dojke. Ispitivanja ukazuju da primena CoQ10 ima povoljna dejstva u ranoj fazi sepse.

U terapijske svrhe CoQ10 se daje u dozama od 30-3000 mg. Doze od 22 mg do 400 mg/dan se smatraju bezbednim. Neželjeni efekti su uglavnom blagi i retki.

Ključne reči: Koenzim Q10, kognicija, depresija, mitohondrije

UVOD

Koenzim Ku 10 (Coenzyme Q10 = CoQ10; ubikvinon) je supstanca slična vitaminima koja je uključena u respiratorni lanac u mitrohondrijama kao nosilac elektrona preko svoje benzokinonske grupe (Zhang Y et al, 2018; Hargreaves, Mantle, 2019)^{[1][2]}. Ubikvinon je jedini liposolubilni antioksidant i antiinflamatorno jedinjenje koji se sintetiše u ljudskom organizmu i pripada grupi ubikvinona (Pavlović, 2019)^[3] (Hargreaves, Mantle, 2019)^[2]. Kako je ovaj molekul ubidekavkinon naziva se CoQ10 (Acosta et al, 2016)^[4]. Prosečan ljudski organizam sadrži 0,5-1,5 g CoQ10 (Bhagavan, Chopra, 2006)^[5].

Ubikvinon se sintetiše u svim tkivima, a naročito u jetri (Acosta et al, 2016)^[4] ali sa godinama sadržaj CoQ10 opada, kao i u nekim patološkim stanjima (Hargreaves, Mantle, 2019)^[2]. Upotreba nekih lekova, kao što su na primer statini, takodje smanjuju stvaranje CoQ10 u organizmu. Ubikvinon je neophodan za rast i održavanje ćelija u ljudskom organizmu i sa starenjem poželjan je unos sa hranom, jer endogena sinteza više nije dovoljna. CoQ10 se nalazi i u namirnicama kao što su meso, riba, soja, kukuruz i žitarice punog zrna, maslinke, koštunjavo voće i semenke (Pravst et al, 2010)^[6]. Prosečan unos se procenjuje na 3 do 6 mg/dan, čime se pokriva oko 25% nivoa ovog koenzima u plazmi (Weber, 2001)^[7]. S obzirom na činjenicu da ima

lipofilna svojstva, CoQ10 se bolje resorbira uz hranu, sa maksimalnim koncentracijama posle 6 do 8 sati i poluživotom eliminacije od 30 sati (Raizner, 2019)^[8]. Kako ni ovaj unos obično nije dovoljan, pribegava se suplementaciji.

Prema literaturnim podacima, CoQ10 se kao suplement preporučuje kod srčanih bolesti, migrene i Parkinsonove bolesti (PB), a postoje indicije da je koristan i kod hipertenzije, miopatije indukovane statinima i fibrozi (Pavlović, 2019; Hargreaves, Mantle, 2019)^[3]^[2]. Primena suplemenata kod psihijatrijskih bolesti je oblast od velikog značaja (Pavlović, 2014)^[9].

Egzogeni CoQ10 se izlučuje sa stolicom i po prekidu uzimanja suplemenata posle nekoliko dana nivo se vraća na početni pre uzimanja (Ozawa et al, 1996)^[10]. Ubikinon deluje primarno veoma široko u mnogim organima (mozak, oko, srce, krvne sudove), ali i uopšte na neke aspekte metabolizma što ima povoljne sekundarne efekte kako na nervni tako i na kardiovaskulni sistem (Zhang P et al, 2018)^[11].

FUNKCIJE

Produkcija energije u mitohondrijama

CoQ10 je neophodan za funkcionisanje mitohondrija i učestvuje u oksidativnoj fosforilaciji i produkciji adenozin trifosfata (ATP), koji je glavni izvor energije u organizmu iz ugljenih hidrata

i masti (Casagrande et al, 2018; Pavlović, 2019)^[12]^[3]. Za produkciju ATP-a neophodan je prenos elektrona u transportnom lancu elektrona (Zhang Y et al, 2018)^[1]. CoQ10 je lipid sa unutrašnje membrane mitohondrija, slobodno se kreće kroz membranu i prenosi elektrone. Benzokvinonska glava CoQ10 prihvata i odaje elektrone što je ključno za funkciju ove supstance. CoQ10 je koenzim u bar tri mitohondrijska enzima (kompleksi I, II i III) kao i drugih enzima u ćeliji.

Najviše CoQ10 ima u srcu, jetri i bubregima koji imaju najveću potražnju za energijom (Aberg et al, 1992)^[13]. CoQ10 produkuje 95% ćelijske energije (Dutton et al, 2000)^[14].

Antioksidantna funkcija

Osim u mitohondrijama, CoQ10 se nalazi i u svim drugim ćelijskim membranama. CoQ10 u redukovanoj formi tj. CoQ10H2 predstavlja moćan antioksidant štiteći ćelijske membrane i lipoproteine od oksidacije. Nastali CoQ10 NAD(P)^[1] H oksidoreduktaze redukuju natrag u CoQ10H2 (Navas et al, 2007)^[15].

Osim direktnog dejstva CoQ10H2, indirektno se antioksidantno dejstvo postiže i regeneracijom vitamina C i vitamina E koji je drugi liposolubilni antioksidans u membranama i lipoproteinima (Navas et al, 2007)^[15]. Kada vitamin E tj. alfa-tokoferol (α -TOH)^[1] neutralizuje slobodne radikale, on se sam oksidizuje i nastaje α -TO koji se pod dejstvom

CoQ10H₂ regeneriše u α -TOH sa nastajanjem CoQ10H \cdot radikala koji dalje može da redukuje α -TO \cdot radikal natrag u α -TOH, pri čemu nastaje potpuno oksidovana forma koenzima tj. CoQ10 koji više ne reaguje sa kiseonikom i ne stvara kiseonični radikal (Kagan et al, 2011)^[16].

Ostale funkcije

CoQ10 u lizozomima održava optimalni pH učestvujući u transportu protona preko membrane, što omogućava digestiju ćelijskog debrija (Navas et al, 2007)^[15]. CoQ10 posreduje aktivni transport, replikaciju DNK, kontrakcije mišića i inhibiše lipidnu peroksidaciju. CoQ10 učestvuje u sintezi orotata iz dihidroorotata što je faza u sintezi pirimidina (Acosta et al, 2016)^[4].

DEFICIT

Entiteti

Deficit CoQ10 postoji kod nekih naslednih oboljenja, stečenih stanja koje remete njegov metabolizam, nedeovoljnog unosa, starenja, oksidativnog stresa ili kombinacije nekih od pomenutih faktora (Arenas-Jal et al, 2020) [17]. Dokazan je deficit CoQ10 u Alchajmerovoj bolesti (AB), PB, Hantingtonovoj bolesti (HB), dijabetes melitusu (DM) tip 2 i hipertenziji, a snižavaju ga i statini.

Mehanizmi

U slučaju nedostatka CoQ10 nastaju prvo reaktivne kiseoničke vrste, a kod

težeg deficita i gubitak ATP tj. energije (Manzar et al, 2020)^[18]. Nedostatak CoQ10 izaziva takođe apoptozu što je nađeno u mozgu i retini starijih osoba kao i stanjima kao što su AB, PB, makularna degeneracija glaukom i drugo (Manzar et al, 2020)^[18]. Primarna deficijencija CoQ10 je redja nego sekundarna deficijencija. U cirkulaciji, CoQ10 se prenosi vezan za lipoproteine, posebno lipoprotein niskog denziteta (low-density lipoprotein, LDL), u svojoj redukovanoj formi (CoQ10H₂), koja se lako oksidiše do CoQ10 oblika. Kada je LDL izložen oksidativnom stresu u in vitro uslovima, CoQ10 je prvi antioksidat koji se iskoristi. Smatra se da CoQ10H₂ inhibiše lipidnu peroksidaciju LDL te da ima nizak prag za oksidaciju. CoQ10H₂/CoQ10 može korigovati kao potencijalni biomarker oksidativnog stresa LDL-a i u in vivo uslovima.

Nasledna oboljenja

Postoje nasledna oboljenja sa poremećajem metabolizma CoQ10. Otkrivene su mutacije u 9 gena koji učestvuju u sintezi CoQ10 (Acosta et al, 2016)^[4]. Ovi primarni deficiti se ispoljavaju kao sledeći fenotipovi:

- Multisistemska bolest,
- Encefalomiopatija,
- Cerebelarna ataksija,
- Miopatija i
- Nefrotski sindrom.

Postoje i nasledni poremećaji koji dovode do sekundarne deficijencije

CoQ10 usled mutacija i delecija gena koji nisu uključeni u biosintezu CoQ10: sindrom deplecije mitohondrijske DNK, Kearns-Sayre sindrom, i multipla deficijencija acyl-CoA dehidrogenaze (multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency - MADD)^[1] (Acosta et al, 2016)^[4] kao i kod nemitohodrijskih bolesti kao što su kardiofaciokutani sindrom i Niemann-Pick-type C sindrom (Fragaki et al, 2016)^[19].

Stečena deficijencija

Sa godinama opada sintetska moć organizma da produkuje CoQ10 što počinje već u tridesetim godinama, čak i kod zdravih osoba (Ben-Meir et al, 2015)^[20]. Niži nivoi se zapažaju i kod DM, maligniteta, kongestivne srčane insuficijencije, neurodegenerativnih oboljenja kao i kod primene statina. Sniženje nivoa CoQ10 dovodi do sniženja raspoložive energije i smanjenja antioksidativnih sposobnosti organizma.

Uzroci deficita CoQ10 su višestruki: nedostatak u hrani, poremećaj biosinteze u organizmu, preveliko korišćenje u organizmu u toku velikih fizičkih napora, hipermetabolizma i stanja akutnog šoka. Neki lekove mogu da dovedu do nedostatka CoQ10 kao npr. statini što bi mogao da bude jedan od mehanizama za miopatiju izazvanu statinima (Raizner, 2019)^[8]. Smatra se da nedostatak CoQ10 doprinosi poremećaju rada srčanog mišića u hroničnoj srčanoj insuficijenciji (Raizner, 2019)^[8].

Efekti nedostatka

Mehanizam nedostatka CoQ10 je povezan sa inflamacijom i oksidativnim stresom (Casagrande et al, 2018)^[12]. Nedostatak takođe favorizuje aterosklerozu, gojaznost, pojavu nealkoholne masne jetre (nonalcoholic fatty liver - NAFLD), kao i metabolički sindrom (MS). Deficit CoQ10 izaziva lučenje inflamatornih citokina kao što su TNF- α , IL-1 i IL-6. Inflamacija zahvata i adipozna tkiva. Za razvoj adipocita je neophodno dovoljno ATP-a. Sa gojaznošću se smanjuje i funkcija mitohondrija i sadržaj CoQ10 (Mehmetoglu et al, 2011)^[21]. Vremenom u masnom tkivu dolazi i do stvaranja reaktivnih kiseoničkih vrsta i drugih negativnih procesa. Kombinacija ovih faktora je sugerisana u patogenezi multiple skleroze (MS), insulinske rezistencije, hiperglikemije, hipertrigliceridemije i arterijske hipertenzije (Casagrande et al, 2018)^[12]. Sa druge strane, takodje je pokazano da starenje, genetski faktori, neki lekovi ali i neke bolesti (MS, dislipidemija, arterijska hipertenzija, hiperglikemija i abodominalna gojaznost) snižavaju nivo CoQ10 (Casagrande et al, 2018)^[12].

TERAPIJSKA PRIMENA

Oblici

CoQ10 postoji u tri redoks oblika: potpuno redukovani ubikvinol (CoQ10H₂), intermedijarni semikvinon (ubisemikvinon) radikal (CoQ10H•)^[1] i

potpuno oksidisana forma tj. ubikvinon (CoQ10). Komercijalni preparati obično sadrže ubikvinon koji se u organizmu redukuje u ubikvinol koji je aktivna forma (Zhang Y et al, 2018)^[11]. Mala studija kod starijih osoba je pokazala da davanje ubikvinola kao suplementa ima prednosti u odnosu na ubikvinon (Zhang Y et al, 2018)^[11].

Doziranje

U prometu su oblici CoQ10 u dozama od 30, 60, 100, 200, 300, 400 i 600 mg. Nije poznata minimalna efikasna doza, ali se smatra da je prosečna doza kako bi se postigle terapijske koncentracije u krvi ($> 2,5$ mcg/mL)^[11] 200 mg dvaput dnevno uz jelo (Raizner et al, 2019)^[8]. U neurodegenerativnim bolestima, kao što su HB, PB i amiotrofična lateralna skleroza (ALS), korišćene su i doze od 600 do 3,000 mg (Raizner et al, 2019)^[8].

Studije prevencije

Studije pokazuju da CoQ10 smanjuje kardiovaskulni mortalitet naročito ako je dat sa selenom (Alehagen et al, 2018)^[22]. Dosadašnje studije nisu pokazale efikasnost CoQ10 u povećanju fizičkih sposobnosti.

Nasledna oboljenja

Kod naslednih primarnih deficijencija CoQ10 se primenjuje rana suplementacija u dozama 10-30 mg/kg/dan kod dece i 1,2-3,0 g/dan kod odraslih

sa različitom efikasnošću (Acosta et al, 2016)^[4]. Kod sekundarnih naslednih deficijencija CoQ10 se takođe može primeniti suplementacija ali zbog raznovrsnosti poremećaja teško je proceniti efikasnost generalno.

Psihijatrijske bolesti

Veoma zanimljive oblasti primene CoQ10 su potencijalno psihijatrijska oboljenja. Za sada nema dovoljno kvalitetnih studija za zaključke o efikasnosti kod ovih stanja. Depresija je česta psihijatrijska bolest, a ne retko je udružena i sa demencijom (Pavlović, 2002)^[23]. U jednoj studiji je nađeno smanjenje depresivnosti i slabosti kod bolesnika sa MS kojima je davan CoQ10 (Sanoobar et al, 2016)^[24]. Skorašnja duplo-slepa, randomizovana, placebo kontrolisana studija je ispitala efekte CoQ10 u dozi od 300 mg dnevno kod shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja (Maguire et al, 2021)^[25]. Praćeni su pažnja, radna memorija, depresija, anksioznost, negativni simptomi, mitohondrijska funkcija i kvalitet života. Testiranja posle 3 i 6 meseci su pokazala značajno poboljšanje koncentracije posle 3 meseca ali ne i posle 6 meseci. Problem studije je bio niska komplijansa, osipanje pacijenata i mali uzorak.

Neurodegenerativne bolesti

Oksidativni stres sa oštećenjem tkiva, poremećaj rada mitohondrija i neuroinflamacija igraju znatnu ulogu u

nastajanju neurodegenerativnih bolesti, a koncentracije CoQ10 su snižene u AB i PB (Arenas-Jal et al, 2020)^[9]. Primena suplementacije sa CoQ10 ima dakle, značajne terijske osnove za primenu u AB, PB, HB, ALS i Fridrajhovoju ataksiji. Primena CoQ10 u vidu suplementacije bi predstavljala značajnu adjuvantnu terapiju u ovim stanjima. Oralna primena CoQ10 može nekad da pomogne ne samo za mišićne, već i simptome od strane centralnog nervnog sistema (Hargreaves, 2014)^[26].

Alchajmerova bolest i blagi kognitivni poremećaj

Alchajmerova bolest je najčešći tip demencije, a često je udružena i sa vaskulnim faktorima (Pavlović, Pavlović, 2012)^[27]. Funkcionalni deficiti kod AB su priksutno još od ranih faza, posebno poremećaji pamćenja i egzekutivnih funkcija (Pavlović et al, 1995)^[28]. Japanska prospektivna kohortna studija je pokazala inverzni odnos serumskog CoQ10 i rizika od nastajanja demencije, a moguće je i da je ovo prognostički faktor u AB (Yamagishi et al, 2014)^[29]. Na animalnom modelu je pokazano da CoQ10 štiti neurone od oštećenja izazvanim amiloidom beta (Choi et al, 2012)^[30]. Još uvek nema kvalitetnih studija primene CoQ10 kod ljudi sa AB (Manzar et al, 2020)^[18]. Zbog široke primene ovog suplementa teško je naći osobe u početnim stadijumima AB koji nisu na nadoknadi ubikvinolesom.

Prospektivna placebo-kontrolisana studija je ispitivala primenu CoQ10 kod osoba sa blagim kognitivnim poremećajem (BKP) (García-Carpintero et al, 2021)^[31]. Davane su doze od 200 mg ubikvinolesom ili placebo tokom godinu dana. Posle godinu dana u eksperimentalnoj grupi nivoi CoQ10 su bili viši, naročito kod muškaraca.

Parkinsonova bolest

Davanje CoQ10 kod obolelih od PB je relativno bezbedno u dozama od 300, 600, ili 1.200 mg/dan, a više doze moguće usporavaju patološki proces (Shults et al, 2002)^[32]. Terapijski problem je što nedovoljno supstance stiže u striatum zbog veličine molekula CoQ10 i njegove nerastvorljivosti u vodi (Manzar et al, 2020)^[18].

Hantingtonova bolest

Nema dokaza za efikasnost CoQ10 u HB u dozama od 600 mg/dan do 3600 mg/dan (McGarry et al, 2017)^[33]. Davanje CoQ10 kod Fridrajhove ataksije nije adekvatno ispitano mada davanje sa vitaminom E ima izvesnu perspektivu (Hart et al, 2005)^[34]. Primena kod spinocerebelarnih ataksija (SCAs) bar prema većini studija, nije pokazala efikasnost (Lo et al, 2015)^[35]. Rezultati nekoliko studija pokazuju povoljne efekte CoQ10 kod HB (Manzar et al, 2020)^[18].

Migrena

Primena CoQ10 može da sma-

nji učestalost i jačinu napada migrene (Shoeibi et al, 2017)^[36]. U studiji u kojoj je davano 400 mg CoQ10 dnevno ili placebo tokom tri meseca, uz profilaktičku terapiju, posmatrano je 45 premenopausalnih žena sa migrenom (Dahri et al, 2019)^[37]. Praćeni su parametri zapaljenja i klinički pokazatelji. Rezultati su pokazali smanjenje Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) i Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) dok su interleukin (IL)-6 i IL-10 bili nepromenjeni. Koncentracija CoQ10 u serumu je bila značajno viša kod osoba u terapijskoj grupi. Na kliničkom planu pomenute doze su pokazale značajno smanje učestalosti, jačine i trajanja glavobolja u odnosu na placebo grupu.

Miopatija izazvana statinima

Meta analiza relevantnih studija delovanja statina je pokazala pad nivoa CoQ10 (Qu et al, 2018)^[38]. Uticaj statina nije bio povezan sa vrstom, dozama niti dužinom dejstva. Nedostatak CoQ10 može da bude povezan sa pojavom miopatije kod davanja statina i predstavlja potencijalnu terapiju.

Oftalmološka primena

S obzirom na visok nivo metabolizma i izloženost svetlu, retina je podložna oksidativnim oštećenjima dok sadržaj CoQ10 kao moćnog antioksidanta opada sa godinama što ukazuje na moguće terapijske puteve, kako topičkom tako i

sistemsom primenom CoQ10 (Karakahya et al, 2020)^[39]. Kod osoba sa primarnim deficiencijama CoQ10 postoji retinopatija, a kod stečene makularne degeneracije i glaukoma nivoi CoQ10 su sniženi što progredira sa godinama (Manzar et al, 2020)^[18].

Kod osoba sa sindromom suvog oka, davanje CoQ10 pokazalo je povoljne efekte (Postorino et al, 2018)^[40]. Takođe je potvrđen pozitivan efekat CoQ10 kod staračke makularne degeneracije i morfološki i funkcionalno (Feher et al, 2015)^[41] i kod glaukoma otvorenog ugla na elektrofiziološke testove (Paris et al, 2014)^[42].

Kardiovaskulne bolesti i rizici

Okcidativni stres i poremećaj funkcije mitohondrija su osnova nastanka kardiovaskulnih bolesti (Chistiakov et al, 2018)^[43]. Srčana insuficijencija i kardiomiopatija su praćeni nižim nivoima CoQ10 u krvi što je ujedno i prognostički faktor (Molyneux et al, 2008)^[44]. S obzirom na svoja dejstva, CoQ10, predstavlja potencijalni terapijski agens u ovim stanjima. Uobičajene dnevne doze CoQ10 suplementacije kod odraslih su 30-200 mg dnevno. U nekim stanjima prepisuju se i više doze. Visoke doze CoQ10 pomažu preživljavanju kod hronične srčane insuficijencije i treba ga rutinski davati u ovim stanjima.

Kongestivna srčana insuficijencija koreliše sa nivoom CoQ10 (McMurray

et al, 2010)^[45]. Meta analiza više randomizovanih placebo-kontrolisanih studija na 2.149 osoba sa insuficijencijom srca je pokazala da davanje CoQ10 u dozama od 30 do 300 mg/dan smanjuje mortalitet i povećava sposobnost vežbanja (Lei, Liu, 2017)^[46]. Meta analiza sistematskih pregleda potvrđuje korisnost primene CoQ10 kod srčane slabosti (Jafari et al, 2017)^[47].

Potencijalno reperfuziono oštećenje posle aortokoronarnog baj-pasa se može ublažiti davanjem CoQ10 naročito u kombinaciji sa selenom, alfalipoinskom kiselinom, ometa 3 masnim kiselinama i magnezijumom (Leong et al, 2010)^[48]. Kod angine pektoris oralno davanje CoQ10 u dozama od 60-600 mg/dan smanjuje učestalost simptoma (Tran et al, 2001)^[49].

Nema dovoljno podataka o efikasnosti CoQ10 kod arterijske hipertenzije niti DM. Postoje izvesni dokazi da kod osoba sa metaboličkim sindromom davanje CoQ10 može da snizi vrednosti sistolnog krvnog pritiska (Tabrizi et al, 2018)^[50], a kod insulinorezistencije da snižava HOMA-IR vrednosti, odnosno da usporava progresiju iz intolerancije glukoze u DM (Yoo, Yum, 2018)^[51].

U skorašnjoj Q-SYMBIO studiji davano je 300 mg CoQ10 ili placebo osobama sa umerenom do teškom srčanom insuficijencijom uz uobičajenu terapiju (Mortensen et al, 2019)^[52]. Subpopulacija evropskih pacijenata je praćena tokom dve godine. Kratkoročni poka-

zatelji nisu pokazivali razlike dok je posle dve godine značajno manje osoba u CoQ10 grupi u odnosu na placebo imalo neželjene kardiovaskulne događaje. Takođe su značajno bili snižen ukupni mortalitet i hospitalizacije, a poboljšana ejeckiona frakcija leve komore.

Krvni pritisak

Sistematska revija i meta-analiza randomizovanih kontrolisanih studija je pokazala da CoQ10 povoljno utiče na krvni pritisak kod osoba sa metaboličkim bolestima (Tabrizi et al, 2018)^[50]. Sistolni pritisak je bio značajno niži kod osoba koje su uzimale suplement u odnosu na placebo, dok efekat nije dostigao značajnost za dijasolni pritisak.

Metabolički poremećaji

Skorašnje studije pokazuju povoljno dejstvo primene CoQ10 na lečenje gojaznosti, oksidativnog stresa, metaboličkog sindroma i NAFLD (Casagrande et al, 2018)^[12]. U randomizovanoj duplo-slepoj placebo-kontrolisanoj studiji ispitivane su osobe sa dislipidemijom bez terapije. Tokom ispitivanja davano je CoQ10 u dozi od 120 mg ili placebo. Posle 12 nedelja terapije, grupa koja je dobijala CoQ10 je imala značajno niži i sistolni i dijasolni krvni pritisak i povećan ukupni antioksidantni kapacitet (Zhang P et al, 2018)^[11]. Posle 24 nedelje, efekti su bili još izraženiji na krvni pritisak i ukupni antioksidantni kapacitet, a nivo triglicerida i lipoproteina ni-

ske gustine (LDL)^[1] je bio snižen, dok je bio povišen ApoA-I. Takođe je smanjena insulinska rezistencija. Meta-analize takođe pokazuju povoljan uticaj CoQ10 na sniženje triglicerida kao i trend sniženja ukupnog holesterola (Sharifi et al, 2018)^[53]. U pogledu zapaljenskih procesa nađeno je sniženje IL-6 kod davanja CoQ10, dok je sniženje CRP bilo granično (Mazidi et al, 2018)^[54].

Kod osoba sa DM-tip II i MS davanje 100 mg CoQ10 tokom 8 nedelja je popravilo serumske nivoe insulina, HOMA-IR i HOMA-B indeks uz povećanje antioksidatnog kapaciteta (Raygan et al, 2015)^[55].

Zamor

Zamor je jedna od oblasti primene CoQ10 koja je dosta istraživana, ali su rezultati nekonzistentni. Najviše dokaza ima za efekte kod zamora usled uzimanja statina i fibromijalgije (Mehrabani et al, 2019)^[56]. Primena CoQ10 100 do 400 mg/dan u prevenciji miopatije kod primene statina nije dala povoljne rezultate (Banach et al, 2015)^[57].

Karcinomi

Niski nivoi CoQ10 pokazani su kod mnogih karcinoma (Shidal et al, 2021)^[58]. Ispitivana je i potencijalna primena CoQ10 kod karcinoma dojke, pluća i pankreasa zbog niskog nivoa ovog koenzima u pomenutim stanjima (Folkers et al, 1997)^[59]. Pokazan je izvestan pozitivni efekat kod karcinoma dojke (Lesser

et al, 2013)^[60].

Skorašnje istraživanje karcinoma pluća pokazalo je obrnutu korelaciju nivoa CoQ10 u plazmi i rizika od karcinoma pluća, naročito kod aktivnih pušača (Shidal et al, 2021)^[58]. Nalazi su ukazivali na povezanost niskih nivoa CoQ10 i progresije maligne bolesti (Shidal et al, 2021)^[58].

Sepsa

Postoje ispitivanja koja ukazuju da primena CoQ10 ima povoljna dejstva u ranoj fazi sepse (Soltani et al, 2020)^[61]. U randomizovanoj kontrolisanoj studiji u Iranu, pacijenti su dobijali CoQ10 dvaput dnevno u dozi od 100 mg, tokom 7 dana uz standardnu terapiju sepse. Ispitivani su pokazatelji zapaljenja: (IL-6), TNF- α , Glutation peroxidase i malondialdehid (MDA). U inicijalnom ispitivanju, nije bilo razlike između terapijske i placebo grupe. Posle 7 dana, značajan pad su pokazali nivoi TNF- α i MDA u terapijskoj grupi.

Davanje antioksidanata kao što su alfalipoična kiselina, CoQ10 i karnitin kao adjuvantne terapije pokazalo je povoljne efekte kod sepse i COVID-19 pneumonije (Pagano et al, 2021)^[62]. Posebno je CoQ10 smanjivao nivoe proinflatornih molekula.

NEŽELJENI EFEKTI I INTERAKCIJE

CoQ10 je uglavnom bezbedan u in-

dikovanim dozama. Neželjeni efekti su uglavnom blagi i retki (Raizner, 2019)^[8]. Iako se CoQ10 dobro podnosi čak i do doza od 1200 mg dnevno, više doze mogu da izazovu izvesne blagi smetnje (Sood, Keenaghan, 2021)^[63]. Davane su u nekim studijama i doze do 3000 mg dnevno, bez težih posledica. Doze uglavnom više od 200 mg/dan mogu kod nekih osoba da izazovu gubitak apetita, mučninu, bol u trbuhu, dijareu, glavobolju, nesanicu, kožne promene, zamor, ošamućenost, fotofobiju i iritabilnost (Hendler, Rorvik, 2008; Raizner, 2019)^{[64][8]}. CoQ10 ne ulazi u interakcije sa varfarinom kako se ranije smatralo (Raizner, 2019)^[8].

Davanje CoQ10 čak i u dozama od 3000 mg/dan ne izaziva značajnije neželjene efekte u ograničenom davanju do 8 meseci (103), a manje doze do 1200 mg/dan i duže (Hathcock, Shao, 2006)^[65]. Davanje u trudnoći u režimu 100 mg dvaput dnevno od 20 nedelje gestacije se pokazalo bezbedno, dok za laktaciju nema podataka pa se ne preporučuje (Natural Medicines, 2018)^[66]. Doze od 22 mg dnevno do 400 mg/dan se smatraju bezbednim (Drugs and supplements, 2017)^[67].

ZAKLJUČAK

Ubikvinon ili CoQ10 je vitamini-ma-slična supstanca neophodna za produkciju energije u ćelijama i zaštitu od oksidativnog stresa. Tkiva najbogatija sa

CoQ10 su ujedno i ona sa najintenzivnijim metabolizmom: retina, mozak, srce i skeletni mišići. Pad nivoa CoQ10 dolazi sa godinama, primenom nekih lekova i dejstvom drugih egzogenih faktora. U velikom broju bolesti nervnog sistema (kognitivni pad, shizofrenija, depresija), oboljenjima retine (glaukom, makularna degeneracija) kao i u drugim stanjima (srčane bolesti, sepsa, COVID-19), postoje znaci povišenog oksidativnog stresa i neuroinflamacije uz snižen nivo CoQ10. Dosadašnje kliničke studije pokazuju izvesne pozitivne efekti u pomenutim bolestima. Dalja istraživanja su neophodna kako bi se našla naadekvatnija primena CoQ10.

IZJAVA O KONFLIKTU INTERESA

Ne postoji konflikt interesa.

COENZYME Q 10 (UBIQUINONE) AND BRAIN DISEASES - CONNECTION WITH THE EYE AND THE BODY

Dragan Pavlovic

Faculty for Special Education and
Rehabilitation,
University of Belgrade,
Belgrade, Serbia

doi: 10.5937/engrami43-32423

submitted: 2021/05/26

accepted: 2021/08/04

online published: 2021/09/03

Abstract

Coenzyme Q10 (CoQ10; ubiquinone) is a vitamin-like substance that is involved in the respiratory chain in the mitochondria. Ubiquinone is synthesized in all tissues, but with age, the content decreases, as well as in some pathological conditions and with the use of statins. Ubiquinone is necessary for the growth and maintenance of cells in the human body, and with age, food intake is desirable, because endogenous synthesis is no longer sufficient.

CoQ10 participates in oxidative phosphorylation and adenosine triphosphate (ATP) production and is a potent antioxidant. Primary CoQ10 deficiencies manifest as multisystem disease, encephalomyopathy, cerebellar ataxia, myopathy, and nephrotic syndrome. In the case of CoQ10 deficiency, reactive oxygen species occur first, and in the case of severe deficiency, the loss of ATP. CoQ10 deficiency also causes apoptosis which is found in the brain and retina of the elderly. CoQ10 deficiency

contributes to heart muscle dysfunction in chronic heart failure. The effects of CoQ10 deficiency are inflammation and oxidative stress.

An inverse relationship between serum CoQ10 and the risk of developing dementia has been shown. CoQ10 administration resulted in a reduction in depression in patients with metabolic syndrome as well as an improvement in concentration in schizophrenia and schizoaffective disorder. CoQ10 deficiency may be associated with the occurrence of static myopathy. In people with primary CoQ10 deficiencies, there is retinopathy, and in acquired macular degeneration and glaucoma, CoQ10 levels are reduced. High doses of CoQ10 help survive chronic heart failure and coronary heart disease. Beneficial effects of CoQ10 on the treatment of obesity, oxidative stress, metabolic syndrome, type II diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver have been shown. Fatigue applications are controversial. There has been some positive effect of CoQ10 in breast cancer. Studies indicate that the use of CoQ10 has beneficial effects in the early stages of sepsis.

For therapeutic purposes, CoQ10 is administered in doses of 30-3000 mg. Doses of 22 mg daily to 400 mg/day are considered safe. Side effects are mostly mild and rare.

Key words: Coenzyme Q10, cognition, depression, mitochondria

LITERATURA / LITERATURE

1. Zhang Y, Liu J, Chen XQ, Oliver Chen CY. Ubiquinol is superior to ubiquinone to enhance Coenzyme Q10 status in older men. *Food Funct.* 2018 Nov 14;9(11) [1] :5653-5659.
2. Hargreaves IP, Mantle D. Coenzyme Q10 Supplementation in Fibrosis and Aging. *Adv Exp Med Biol* 2019;1178:103-112.
3. Pavlović DM. Ortomolekularna neurologija i psihijatrija. Kako poboljšati rad mozga uz pomoć suplemenata/mikronutrijenata. Beograd: OrionArt; 2019.
4. Acosta MJ, Vazquez Fonseca L, Desbats MA, Cerqua C, Zordan R, Trevisson E, Salviati L. Coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2016;1857(8) [1] :1079-85.
5. Bhagavan HN, Chopra RK. Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radical Research* 2006;40(5) [1] :445-453.
6. Pravst I, Zmitek K, Zmitek J. Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50(4):269-80.
7. 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; 2001:209-15.
8. Raizner AE. Coenzyme Q10. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2019 Jul-Sep;15(3):185-191.
9. Pavlović DM. *Mentalno zdravlje školske dece*. Beograd: Orion Art, 2014.
10. Ozawa Y, Mizushima Y, Koyama I, Akimoto M, Yamagata Y, Hayashi H, Murayama H. Intestinal absorption enhancement of coenzyme Q10 with a lipid microsphere. *Arzneimittel-Forschung* 1986;36(4):689-90.

11. Zhang P, Yang C, Guo H, Wang J, Lin S, Li H, Yang Y, Ling W. Treatment of coenzyme Q10 for 24 weeks improves lipid and glycemic profile in dyslipidemic individuals. *J Clin Lipidol*. 2018 Mar-Apr 12(2):417-427.e5.
12. Casagrande D, Waib PH, Jordao Júnior AA. Mechanisms of action and effects of the administration of Coenzyme Q10 on metabolic syndrome. *J Nutr Intermed Metab* 2018 September (13):26-32.
13. Aberg F, Appelkvist EL, Dallner G, Ernster L. Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1992;295(2):230-4.
14. Dutton PL, Ohnishi T, Darrouzet E, Leonard MA, Sharp RE, Cibney BR et al 4 Coenzyme Q oxidation reduction reactions in mitochondrial electron transport. In Kagan VE, Quinn PJ (eds.). *Coenzyme Q: Molecular mechanisms in health and disease*. Boca Raton: CRC Press. 2000;pp. 65-82.
15. Navas P, Villalba JM, de Cabo R. The importance of plasma membrane coenzyme Q in aging and stress responses. *Mitochondrion* 2007;7 Suppl:S34-40.
16. Kagan VE, Fabisak JP, Tyurina YY. Independent and concerted antioxidant functions of coenzyme Q. In: Kagan VE, Quinn PJ, eds. *Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease*. Boca Raton: CRC Press; 2001:119-30.
17. Arenas-Jal M, Suñé-Negre JM, García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020 Mar;19(2):574-594.
18. Manzar H, Abdulhussein D, Yap TE, Cordeiro MF. Cellular Consequences of Coenzyme Q10 Deficiency in Neurodegeneration of the Retina and Brain. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 6;21(23):9299.
19. Fragaki K, Chausseot A, Benoist JF, Ait-El-Mkadem S, Bannwarth S, Rouzier C, et al. Coenzyme Q10 defects may be associated with a deficiency of Q10-independent mitochondrial respiratory chain complexes. *Biol Res* 2016;49:4.
20. Ben-Meir A, Yahalomi S, Moshe B, Shufaro Y, Reubinoff B, Saada A. Coenzyme Q-dependent mitochondrial respiratory chain activity in granulosa cells is reduced with aging. *Fertil Steril* 2015;104(3):724-7.
21. Mehmetoglu I, Yerlikaya FH, Kurban S. Correlation between vitamin A, E, coenzyme Q(10) and degree of insulin resistance in obese and non-obese subjects. *J Clin Biochem Nutr*. 2011 Nov;49(3):159-63.
22. Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Johansson P. Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly. *PLoS One* 2018;13(4):e0193120.
23. Pavlović DM. Depresija i demencija. *Engrami* 2002;24:63-80.
24. Sanoobar M, Dehghan P, Khalili M, Azimi A, Seifar F. Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: A double blind randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2016;19(3):138-43.
25. Maguire Á, Mooney C, Flynn G, Ferguson Y, O'Keane V, O'Rourke D, McMonagle T, Heaton R, Phillips S, Hargreaves

- I, Gill M, Hargreaves A. No Effect of Coenzyme Q10 on cognitive function, psychological symptoms, and health-related outcomes in schizophrenia and schizoaffective disorder: results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2021 Jan/Feb 01;41(1):53-7.
26. Hargreaves IP. Coenzyme Q10 as a therapy for mitochondrial disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;49:105-11.
27. Pavlović DM, Pavlović AM. Mešovita demencija. *Engrami* 2012;34(1):39-47.
28. Pavlović D, Ocić G, Stefanova E, Smiljković P, Žugić S, orević J. Dysexecutive syndrome in patients with dementia od Alzheimer's type - a pilot study. *Engrami* 1995;17:23-34.
29. Yamagishi K, Ikeda A, Moriyama Y, Chei CL, Noda H, Umesawa M, Cui R, Nagao M, Kitamura A, Yamamoto Y, Asada T, Iso H; CIRCS Investigators. Serum coenzyme Q10 and risk of disabling dementia: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis.* 2014 Dec;237(2):400-3.
30. Choi H, Park HH, Koh SH, Choi NY, Yu HJ, Park J, Lee YJ, Lee KY. Coenzyme Q10 protects against amyloid beta-induced neuronal cell death by inhibiting oxidative stress and activating the P13K pathway. *Neurotoxicology.* 2012 Jan;33(1):85-90.
31. García-Carpintero S, Domínguez-Bértalo J, Pedrero-Prieto C, Frontiñán-Rubio J, Amo-Salas M, Durán-Prado M, García-Pérez E, Vaamonde J, Alcain FJ. Ubiquinol Supplementation improves gender-dependent cerebral vasoreactivity and ameliorates chronic inflammation and endothelial dysfunction in patients with mild cognitive impairment. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jan 20;10(2):143.
32. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002;59(10):1541-50.
33. McGarry A, McDermott M, Kieburtz K, de Blicke EA, Beal F, Marder K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in Huntington disease. *Neurology.* 2017;88(2):152-9.
34. Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, Bradley JL, Crilley JG, Turner C, et al. Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up. *Arch Neurol.* 2005;62(4):621-6.
35. Lo RY, Figueroa KP, Pulst SM, Lin CY, Perlman S, Wilmot G, et al. Coenzyme Q10 and spinocerebellar ataxias. *Mov Disord.* 2015;30(2):214-20.
36. Shoeibi A, Olfati N, Soltani Sabi M, Salehi M, Mali S, Akbari Oryani M. Effectiveness of coenzyme Q10 in prophylactic treatment of migraine headache: an open-label, add-on, controlled trial. *Acta Neurol Belg.* 2017;117(1):103-9.
37. Dahri M, Tarighat-Esfanjani A, Asghari-Jafarabadi M, Hashemilar M. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with migraine: Effects on clinical features and inflammatory markers. *Nutr Neurosci* 2019 Sep;22(9):607-615.
38. Qu H, Meng YY, Chai H, Liang F, Zhang JY, Gao ZY, Shi DZ. The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q10 concentrations: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res.* 2018 Nov 10;23(1):57.
39. Karakahya RH, Özcan T. Salvage of the retinal ganglion cells in transition phase in Alzheimer's disease with

- topical coenzyme Q10: is it possible? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Feb;258(2):411-8.
40. Postorino EI, Rania L, Aragona E, Mannucci C, Alibrandi A, Calapai G, Puzzolo D, Aragona P. Efficacy of eyedrops containing cross-linked hyaluronic acid and coenzyme Q10 in treating patients with mild to moderate dry eye. *Eur J Ophthalmol*. 2018 Jan;28(1):25-31.
 41. Feher J, Kovacs B, Kovacs I, Schweoller M, Papale A, Balacco Gabrieli C. () [1] Improvement of visual functions and fundus alterations in early age-related macular degeneration treated with a combination of acetyl-l-carnitine, n-3 fatty acids, and coenzyme Q10. *Int J Ophthalmol* 2015;219:154-66
 42. Paris V, Centofanti M, Gandolfi S, Marangoni D, Rossetti L, Tanga L et al. Effects of coenzyme Q10 in conjunction with vitamin E on retinal-evoked and cortical-evoked responses in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23:391-404
 43. Chistiakov DA, Shkurat TP, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review. *Ann Med*. 2018 Mar;50(2):121-7.
 44. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, Pilbrow AP, Frampton CM, Lever M, Richards AM. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 28;52(18):1435-41.
 45. McMurray JJ, Dunselman P, Wedel H, Cleland JG, Lindberg M, Hjalmarson A, et al. Coenzyme Q10, rosuvastatin, and clinical outcomes in heart failure: a pre-specified substudy of CORONA (controlled rosuvastatin multinational study in heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2010;56(15):1196-204.
 46. Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):196.
 47. Jafari M, Mousavi SM, Asgharzadeh A, Yazdani N. Coenzyme Q10 in the treatment of heart failure: A systematic review of systematic reviews. *Indian Heart J*. 2018;70 Suppl 1:S111-S117.
 48. Leong JY, van der Merwe J, Pepe S, Bailey M, Perkins A, Lymbury R, et al. Perioperative metabolic therapy improves redox status and outcomes in cardiac surgery patients: a randomised trial. *Heart Lung Circ* 2010;19(10):584-91.
 49. Tran MT, Mitchell TM, Kennedy DT, Giles JT. Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy* 2001;21(7):797-806.
 50. Tabrizi R, Akbari M, Sharifi N, Lankarani KB, Moosazadeh M, Kolahehdooz F, et al. The effects of coenzyme Q10 supplementation on blood pressures among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018;25(1):41-50.
 51. Yoo JY, Yum KS. Effect of coenzyme Q10 on insulin resistance in Korean patients with prediabetes: a pilot single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Biomed Res Int* 2018;2018:1613247.
 52. Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ. Effect of coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: A sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. *Cardiol J*. 2019;26(2):147-156.
 53. Sharifi N, Tabrizi R, Moosazadeh M, Mirhosseini N, Lankarani KB, Akbari M, Chamani M, Kolahehdooz F, Asemi

- Z. The Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Lipid Profiles Among Patients with Metabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des.* 2018;24(23):2729-2742.
54. Mazidi M, Kengne AP, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Effects of coenzyme Q10 supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2018 Feb;128:130-136.
55. Raygan F, Rezavandi Z, Tehrani SD, Farrokhian A, Asemi Z. The effects of coenzyme Q10 administration on glucose homeostasis parameters, lipid profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with metabolic syndrome, *Eur J Nutr.* 2015;55(8):2357-2364.
56. Mehrabani S, Askari G, Miraghajani M, Tavakoly R, Arab A. Effect of coenzyme Q10 supplementation on fatigue: A systematic review of interventional studies. *Complement Ther Med.* 2019 Apr;43:181-7.
57. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(1):24-34.
58. Shidal C, Yoon HS, Zheng W, Wu J, Franke AA, Blot WJ, Shu XO, Cai Q. Prospective study of plasma levels of coenzyme Q10 and lung cancer risk in a low-income population in the Southeastern United States. *Cancer Med.* 2021 Feb;10(4):1439-47.
59. 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(2):296-9.
60. Lesser GJ, Case D, Stark N, Williford S, Giguere J, Garino LA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral coenzyme Q10 to relieve self-reported treatment-related fatigue in newly diagnosed patients with breast cancer. *J Support Oncol.* 2013;11(1):31-42.
61. Soltani R, Alikiaie B, Shafiee F, Amiri H, Mousavi S. Coenzyme Q10 improves the survival and reduces inflammatory markers in septic patients. *Bratisl Lek Listy.* 2020;121(2):154-158.
62. Pagano G, Manfredi C, Pallardó FV, Lyakhovich A, Tiano L, Trifuoggi M. Potential roles of mitochondrial cofactors in the adjuvant mitigation of proinflammatory acute infections, as in the case of sepsis and COVID-19 pneumonia. *Inflamm Res.* 2021 Feb;70(2):159-70.
63. Sood B, Keenaghan M. Coenzyme Q10. 2021 Feb 24. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
64. Hendler SS, Rorvik DR, eds. *PDR for Nutritional Supplements.* Montvale: Thomson Reuters; 2008.
65. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone) . *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006;45(3):282-8.
66. Natural Medicines. Coenzyme Q10. Professional handout/Safety. Available at: <https://naturalmedicines-therapeuticresearch-com>. Accessed 4/23/18.
67. Drugs and supplements: Coenzyme Q10. [Internet]. Arizona: Mayo Clinic 2017. [cited 2017 set 9]. Available from: <http://>

[www.mayoclinic.org/drugssupplements/
coenzyme q10/interactions/hrb-
20059019.](http://www.mayoclinic.org/drugssupplements/coenzyme-q10/interactions/hrb-20059019)

Dragan Pavlović

dpavlovic53@hotmail.com