

# NUTRITION & HEALTH

ROCZNIK 9, Nr 5 (36) • CALIVITA® INTERNATIONAL – POLSKA • Listopad 2006

Lek. med. Małgorzata Miktus

## ROLA KOENZYMU Q10 WE WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNIE

Koenzym Q10 (CoQ10), określany również nazwą ubichinon, jest jednym z istotnych czynników zapewniających prawidłowy przebieg procesów życiowych komórki. Ze względu na niezwykle właściwości biologiczne, coraz częściej znajduje się w centrum zainteresowania specjalistów z wielu dziedzin medycyny.

### BIOLOGICZNA ROLA COQ10

CoQ10 to niezbędny element łańcucha oddechowego – biorąc udział w mitochondrialnym transporcie elektronów, warunkuje prawidłowe wytwarzanie i wykorzystanie wysokoenergetycznych związków fosforowych. Jest również jednym z ważniejszych antyoksydantów lipofilowych, który zapobiega generacji wolnych rodników, oksydacyjnym modyfikacjom białek, lipidów i DNA oraz przyczynia się do regeneracji innego silnego antyoksydanta lipofilowego – alfa-tokoferolu (Tab.1).

Właściwości te uzasadniają wykorzystanie CoQ10 w chorobach, które mogą być wynikiem niedostatecznego wytwarzania energii lub działania wolnych rodników.

### PRZYCZYNY NIEDOBORU COQ10 W ORGANIZMIE

Ze względu na fakt powszechnego występowania ubichinonu w przyrodzie (zawiera go praktycznie każdy pokarm – tab.2) uważano, że nie można mówić o awitaminozie Q10. Jednak wyniki wielu badań naukowych, wykonanych przede wszystkim przez Folkersa i wsp., potwierdzają, że niedobór CoQ10 może dotyczyć tylko określonych narządów. W stanach chorobowych, upośledzających funkcję tkanek i narządów, biosynteza lokalna jest niewystarczająca i wymaga redystrybucji drogą krwionośną celem uzupełnienia jego zawartości.

**Tabela 1. Biologiczne funkcje CoQ10 [1]**

Przenoszenie elektronów w: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mitochondrialnym łańcuchu oddechowym</li> <li>• pozamitochondrialnym transporcie elektronów</li> </ul>
Działanie antyoksydacyjne w fazie lipidowej
Regulowanie fizykochemicznych właściwości błon biologicznych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stabilizowanie błon komórkowych, uodpornianie ich na działanie proteaz oraz fosfolipazy A</li> <li>• wpływ na integralność wolnych kanałów jonowych</li> </ul>
Uczestniczenie w aktywacji mitochondrialnych białek rozprzegających oraz sygnałowych kinaz białkowych, a także w wytwarzaniu mostków disiarczkowych (u bakterii)
Wpływanie na ilość beta 2-integrzyn na powierzchni monocytów krwi
Zapobieganie dysfunkcji nabłonka (poprzez podwyższenie stężenia NO)

**Tabela 2. Zawartość CoQ10 w wybranych produktach spożywczych [1].**

Produkt spożywczy	CoQ10 [ $\mu\text{g/g}$ ]
mięso z renifera	157,9
olej rzepakowy	63,5
wołowina	36,5
wątróbka wieprzowa	22,7
szynka wieprzowa	20,0
tuńczyk	15,9
śledź	15,9
kurczak	14,0
pstrąg	8,5
czarna porzeczka	3,4
kalafior	2,7
groch	2,7
jogurt	2,4
fasola	1,8
marchew	1,7
truskawki	1,4
pomarańcze	1,4
jabłka	1,3
ser żółty	1,3
jaja	1,2
pomidory	0,9
ziemniaki	0,5
mleko (1,5% tł.)	0,1

*Wewnątrzustrojowe niedobory CoQ10 mogą być spowodowane [4]:*

1. upośledzeniem syntezy wskutek:
  - a. niedożywienia
  - b. genetycznie uwarunkowanych defektów komórki lub jej uszkodzenia przez różne czynniki chorobotwórcze
2. obniżoną zawartością ubichinonów w diecie
3. zwiększonym zapotrzebowaniem.

Główną przyczyną niskiej wydajności biosyntezy ubichinonu jest niedobór podstawowych substratów, potrzebnych do jej przebiegu, przede wszystkim fenyloalaniny, tyrozyny i kwasów tłuszczowych. Proces syntezy obejmuje kilkanaście reakcji wymagających dla ich sprawnego przebiegu, obecności wielu koenzymów, w tym witamin: B2, B6 i B12, kwasów: foliowego i pantotenowego oraz niektórych składników mineralnych – fluoru, magnezu, wapnia. Niedobory substratów i koenzymów czynią biosyntezę CoQ10 mniej wydolną, co zmniejsza jego endogenne zasoby. Do takiej sytuacji może dojść podczas kuracji odchudzających, chorób metabolicznych (np. fenyloketonurii) czy zażywania niektórych leków, np. inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Niedobór CoQ10 w organizmie może być też wynikiem określonych nawyków żywieniowych (obniżona zawartość ubichinonów w diecie wegetariańskiej, niskotłuszczowej, zbyt jednostronnej) lub chorób przewodu pokarmowego. Osobną przyczynę stanowi obróbka żywności – gotowanie lub pieczenie prowadzi do ubytku ubichinonów rzędu 50%, natomiast podczas suszenia i fermentacji straty mogą być jeszcze większe.

Według niektórych badaczy [4] deficyt CoQ10 może wynikać ze zwiększonego zapotrzebowania na tę substancję, np. podczas intensywnego wysiłku fizycznego (sportowcy) oraz w stanach, którym towarzyszy przyspieszona przemiana energii, np. w nadczynności tarczycy. Jego niedobór stwierdza się w przebiegu takich chorób, jak m.in.: niewydolność serca, choroby mięśni, układu nerwowego czy wątroby. Zaobserwowano również, że zawartość CoQ10 w różnych tkankach i narządach jest mniejsza u osób starszych niż u młodych (np. w sercu w wieku ok. 40 lat znajduje się już tylko 3/4 ilości koenzymu w porównaniu z grupą 19-21-latków, a w wieku 70-75 lat jego ilość spada do połowy pierwotnej wartości) oraz u osób palących papierosy. Niedobory ubichinonu mogą być również konsekwencją stosowanej farmakoterapii lub radioterapii.

Obraz kliniczny niedoboru koenzymu Q10 u człowieka nie jest jednoznaczny. Jego następstwem jest deficyt energetyczny, co w konsekwen-

cji może zaburzać sprawność komórki, tkanki czy całego organizmu. W początkowym okresie mogą pojawić się cechy zespołu przewlekłego zmęczenia. Następnie zaczynają dominować objawy ze strony tych narządów, w których występuje największy deficyt tego związku; dotyczy to zwłaszcza układu krążenia, przemiany materii, procesów naprawczych, układu immunologicznego [1].

## KOENZYM Q10 A CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWE

### Ogólne aspekty

CoQ10 jest niezbędnym składnikiem łańcucha oddechowego, a tym samym niezwykle ważnym ogniwem cyklu reakcji prowadzących do produkcji adenozynotrifosforanu (ATP). Wiadomo, że stopień zmniejszenia wydolności serca jest proporcjonalny do stopnia niedoboru ATP w kardiocytach.

Z powyższych faktów można więc wyciągnąć następujący wniosek: niedobór CoQ10 w mięśniu sercowym może prowadzić do zmniejszenia jego wydolności. Potwierdziły to wyniki wielu badań klinicznych, w których stwierdzono, że zawartość CoQ10 w mięśniu sercowym była tym niższa, im wyższy był stopień niewydolności serca [4]. Wprawdzie nie do końca wyjaśniono, czy niskie poziomy CoQ10 są pierwotną przyczyną czy też konsekwencją chorób serca, to jednak podjęte próby kliniczne wskazują na korzystny wpływ CoQ10 na parametry hemodynamiczne u chorych z niewydolnością serca.

### Niewydolność krążenia

Pierwsze próby kliniczne, dotyczące zastosowania CoQ10 w leczeniu niewydolności krążenia, przeprowadzono w Japonii w 1967 roku. Pozytywne obserwacje badaczy japońskich zachęciły klinicystów z innych krajów do zdobycia własnych doświadczeń nad przydatnością CoQ10 w leczeniu chorób układu sercowo – naczyniowego.

A oto kilka przykładów:

- Langsjoen i in. [3] porównali skuteczność

ubichinonu i placebo u chorych z III i IV klasą niewydolności krążenia wg NYHA. CoQ10 podawano doustnie w dawce 99 mg/dobę (3 x 33 mg) przez okres 12 tygodni. Wszyscy badani chorzy byli leczeni naparstnicą i lekami moczopędnymi, 81% pacjentów otrzymywało równocześnie leki rozszerzające naczynia, 30% leki antyarytmiczne i 20% doustne antykoagulanty.

Uzyskano następujące wyniki:

1. średnie stężenie CoQ10 we krwi osób chorych było niższe niż u osób zdrowych
2. po 12 tygodniach stosowania CoQ10 jego stężenie we krwi wzrastało istotnie statystycznie
3. po odstawieniu CoQ10 i po 12 tygodniowym po daniu placebo stężenie ubichinonu we krwi obniżało się istotnie statystycznie
4. w trakcie stosowania CoQ10 stwierdzono korzystną zmianę m.in. w zakresie: wymiarów serca, pojemności wyrzutowej i frakcji wyrzutowej lewej komory oraz aktywności fizycznej,
5. nie obserwowano żadnych działań ubocznych CoQ10
6. nie stwierdzono niepożądanych skutków interakcji CoQ10 z innymi równocześnie podawanymi lekami.

- Baggio i wsp. [4] przedstawili wyniki wielośrodkowych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania CoQ10 u 2359 chorych z zastoinową niewydolnością serca. Większość osób była równocześnie leczona naparstnicą, diuretykami i/lub inhibitorami konwertazy angiotensyny. Efekty terapeutyczne oceniano po 3 miesiącach w procentach ustąpienia podstawowych objawów chorobowych, jak też według klasy czynnościowej NYHA w stosunku do badania wyjściowego, tzn. przed rozpoczęciem podawania CoQ10. Niektóre z uzyskanych wyników zamieszczono w tabeli 3. Objawy niepożądane stwierdzono u 1,4% pacjentów, przy czym były one najczęściej łagodne. Nie można wykluczyć, że były one związane z równoległe stosowaną terapią konwencjonalną. U ponad 50% chorych

poprawiła się jakość życia.

Według Manzoli i wsp. w terapii niewydolności krążenia najlepsze efekty uzyskuje się, stosując

**Tabela 3. Wpływ CoQ10 na niektóre objawy u chorych z niewydolnością krążenia [4]**

Objaw choroby	Ustąpienie objawów w procentach liczebności ocenianej grupy
Sinica	78,7
Obrzęki	78,1
Powiększenie wątroby	49,3
Duszność	52,8
Niemiarowość	63,4
Bezsenność	62,9
Zawroty głowy	73,1

CoQ10 w dawce 2 mg/kg masy ciała.

Mechanizm działania CoQ10 w niewydolności serca nie jest do końca wyjaśniony [3]. Przypuszcza się, że jest związany z:

1. korzystnym wpływem na funkcjonowanie łańcucha oddechowego
2. poprawą syntezy i utylizacji ATP
3. neutralizowaniem wolnych rodników
4. zapobieganiem przeładowaniu komórek mięśnia sercowego jonami wapnia
5. zmniejszeniem naczyniowego oporu obwodowego.

Niektórzy autorzy sądzą, że CoQ10 może również przeciwdziałać następstwom podwyższonego stężenia aldosteronu u chorych z niewydolnością krążenia. Masaka i Kumagai wykazali, że CoQ10 obniża stężenie aldosteronu we krwi szczurów w wyniku zmniejszenia napływu wapnia do komórek nadnerczy i zahamowania hydroksylacji steroidów.

Kucharska i in. przedstawili wyniki pomiarów stężenia CoQ10 w mięśniu sercowym i krwi 34 pacjentów po wykonanej transplantacji serca. Wskazują one, że u chorych, u których stwierdzono ja-

kiekolwiek objawy odrzucania przeszczepu, stężenie ubichinonu było istotnie niższe, niż w grupie osób bez cech odrzucania przeszczepu. Na tej podstawie autorzy tego badania proponują wykorzystanie pomiaru stężenia CoQ10 w biopsjach mięśnia sercowego jako dobrego markera odrzucania przeszczepionego serca. Zwracają jednocześnie uwagę, że niedobór koenzymu w przeszczepionym sercu może być przyczyną zaburzeń jego bioenergetyki i rozwoju niewydolności krążenia [10].

Potwierdzeniem słuszności sugestii Kucharskiej i in. są wyniki badań Moravesika, który podawał CoQ10 pacjentom przed zabiegami kardiochirurgicznymi (przeszczepy omijające - bypass) w dawce 180 mg dziennie 21-28 dni przed zabiegiem oraz przez 3 miesiące po zabiegu. Stwierdzono przede wszystkim zerową śmiertelność okołozabiegową.

Wniosek z tych badań wydaje się oczywisty - po zabiegach kardiochirurgicznych należy włączyć suplementację odpowiednich dawek CoQ10.

### **Choroba niedokrwienna serca**

Istotą choroby niedokrwiennej serca jest brak równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem na tlen a jego ilością dostarczaną do tego narządu. Niedokrwienie mięśnia sercowego prowadzi do obniżenia wewnątrzkomórkowego pH, zmniejszenia syntezy ATP i stężenia potasu oraz zwiększenia zawartości sodu i wapnia. Poważną konsekwencją niedokrwienia jest zwiększenie produkcji wolnych rodników, które utleniają lipidy błony komórkowej oraz inne elementy wewnątrzkomórkowe, w tym enzymy łańcucha oddechowego. Zaburzoną dynamikę procesów metabolicznych można poprawić, dostarczając substancje działające w łańcuchu oddechowym kardiocytów, a więc przede wszystkim kluczowy dla prawidłowego funkcjonowania tego złożonego systemu enzymatycznego związek, jakim jest CoQ10.

CoQ10 poprzez aktywację produkcji energii w mitochondriach może podtrzymywać komórkowe zapasy ATP i utrzymywać pH w granicach prawidłowych. Umożliwia odpowiedni napływ jonów wapnia do komórek i ich interakcję z elementami kurczliwymi. Stabilizując błonę komórkową wpły-

wa korzystnie na wolne kanały wapniowe. W efekcie zapobiega gwałtownym zaburzeniom funkcji i struktury mięśnia sercowego w warunkach niedokrwienia. Niektórzy badacze uważają, że korzystny wpływ CoQ10 u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca jest wynikiem poprawy reologicznych właściwości krwi. Polega ona na zmniejszeniu jej lepkości [3].

Singh R. wykazał, że podawanie CoQ10 w dawce 120 mg dziennie 144 osobom z ostrym zawałem serca w randomizowanej, podwójnie ślepej próbie istotnie zmniejszyło częstość napadów bólu, zaburzeń rytmu i dysfunkcji lewej komory serca. W grupie otrzymującej ubichinon mniejsza była również ilość nagłych zgonów w okresie czterotygodniowej obserwacji.

Choroba niedokrwienność serca występuje częściej u osób w podeszłym wieku. Wyniki licznych badań wskazują, że zawartość CoQ10 w mięśniu sercowym u ludzi w tej grupie wiekowej jest obniżona. Według Rosenfeldta i wsp. chociażby z tego powodu istnieją uzasadnienia do profilaktycznej suplementacji CoQ10, zwłaszcza u osób starszych z chorobą niedokrwinną serca.

Stwierdzono, że CoQ10 ułatwia produkcję i wykorzystanie ATP przez mięsień sercowy poddany stymulacji elektrycznej. Zauważono ponadto, że związek ten przyspiesza zużycie mleczanów lub też zmniejsza ich wytwarzanie w niedokrwionym sercu. W tym miejscu warto również przypomnieć, że CoQ10, utrudniając utlenianie LDL, zwalnia proces miażdżycowy [3].

Interesujące dane zebrano w czasie wielośrodkowych badań prowadzonych przez lekarzy włoskich nad skutecznością terapeutyczną CoQ10 u chorych z dusznicą stabilną. Porównano dwie duże grupy: osób leczonych w sposób typowy i otrzymujących dodatkowo ubichinon. Stwierdzono, że dołączenie CoQ10 poprawiło komfort życia pacjentów, zmniejszając częstość epizodów bólowych. Mniejsza też była potrzeba zwiększenia dawek leków wieńcowych. Zaobserwowano, że profilaktyczne stosowanie CoQ10 u chorych przed zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego, chroni przed skutkami działania wolnych rodników, zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów małego rzutu oraz zaburzeń rytmu serca.

## Miażdżycyca

Postuluje się, że chorzy z miażdżycą i chorobą niedokrwinną serca mają niskie stężenie CoQ10 w krwi. Według Hanaki wysoki stosunek stężeń LDL/CoQ10 w osoczu może być istotnym czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo rozwoju tych chorób.

Ubichinon hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i obniża jego stężenie we krwi [Krishnaiah i wsp.], jednak najważniejszy jest jego wpływ na utlenianie LDL. Niektórzy autorzy uważają, że zredukowana forma ubichinonu chroni LDL przed peroksydacją skuteczniej niż witamina E czy beta-karoten. CoQ10 bierze bowiem udział w pierwszej linii obrony komórek przed reaktywnymi formami tlenu, nie dopuszczając do reakcji wolnych rodników ze składnikami błon komórkowych i lipidami osocza [3]. Może być jednym z ważnych czynników w profilaktyce miażdżycy. Należy podkreślić, że wymienione powyżej antyoksydanty hydrofobowe mogą ze sobą wchodzić w interakcje. Ubihydrochinon redukuje rodnik tokoferolowy do tokoferolu, a alfa-tokoferol regeneruje beta-karoten.

Digiesi i wsp. podawali CoQ10 w dawce 100 mg dziennie przez 10 tygodni chorym z nadciśnieniem tętniczym i stwierdzili we krwi istotne statystyczne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, a zwiększenie frakcji HDL. Według tych autorów, egzogenny ubichinon może mieć szczególnie korzystny wpływ u osób z hipercholesterolemią, zmniejszając ryzyko choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego.

Niezwykle wysokie stężenie CoQ10 stwierdza się w krwi Eskimosów, co jest niewątpliwie odbiciem ich diety. Należy podkreślić fakt, że Eskimosów charakteryzuje niska zachorowalność na miażdżycę i chorobę niedokrwinną serca.

## Nadciśnienie tętnicze

W przebiegu nadciśnienia tętniczego wzrasta obwodowy opór naczyń. W indukowaniu tego objawu odgrywają rolę czynniki humoralne, układ nerwowy i mechanizmy autoregulacyjne. Dynamika skurczu i rozkurczu naczyń jest determinowana

przez prawidłowo przebiegające procesy bioenergetyczne. Deficyt CoQ10 może więc nasilać mechanizmy, które prowadzą do wzrostu oporu obwodowego, a tym samym do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi.

Do podobnych wniosków doszli Digiesi V. i wsp.[3], którzy u chorych na nadciśnienie tętnicze stosowali CoQ10 w dawce 100 mg dziennie przez 10 tygodni. Początkowo stężenie ubichinonu we krwi wynosiło  $0.64 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ , a po leczeniu wzrosło do  $1.61 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ . Stwierdzono, że obniżanie się ciśnienia skurczowego i rozkurczowego korelowało ze wzrostem stężenia CoQ10 we krwi. Reakcja ta była spowodowana istotnym zmniejszeniem oporu obwodowego. Zanotowano równocześnie zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i zwiększenie frakcji HDL we krwi. Nie obserwowano natomiast zmian zawartości potasu, endoteliny i reniny we krwi oraz w wydalaniu aldosteronu z moczem.

Interesujące są obserwacje Langsjoena i wsp. [4], którzy u 109 pacjentów oceniali skuteczność CoQ10 dołączonego do uprzednio stosowanych leków hipotensyjnych. Ubichinon podawano w dawce średnio 225 mg/dzień przez okres około 13 miesięcy. Nadciśnienie oceniano wg klasy czynnościowej NYHA oraz określano wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 4.

U zdecydowanej większości chorych uzyskano istotne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, przy czym u niektórych można było zmniejszyć

liczbę zżywanych leków hipotensyjnych.

Autorzy pracy doszli do następujących wniosków:

- przez podawanie CoQ10 chorym na nadciśnienie samoistne można uzyskać znaczną poprawę kliniczną oraz znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) mimo przerwania u większości chorych stosowania wszystkich innych leków przeciwnadciśnieniowych;
- egzogenny CoQ10 poprawiając funkcję lewej komory w zakresie rozkurczu, zmniejsza stopień kompensacyjnej aktywacji neurohumoralnej;
- mimo podawania bardzo dużych dawek (średnio 225 mg dziennie) i uzyskania wysokiego stężenia CoQ10 we krwi nie zaobserwowano żadnych poważniejszych objawów niepożądanych ani interakcji z innymi lekami.

Należy podkreślić, że w niektórych modelach nadciśnienia efekt hipotensyjny CoQ10 utrzymywał się jeszcze przez pewien czas po przerwaniu podawania leku.

## KOENZYM Q10 A CHOROBY MIĘŚNI

W etiopatogenezie niektórych chorób mięśni istotną rolę odgrywa defekt metaboliczny, często uwarunkowany genetycznie. Wyniki badań histopatologicznych i biochemicznych wskazują na szereg zaburzeń strukturalnych i czynnościowych komórek mięśniowych, przy czym dotyczą one szczególnie mitochondriów – charakteryzują się one nie-

**Tabela 4. Wpływ CoQ10 na wybrane parametry u chorych z nadciśnieniem samoistnym [4].**

Badany parametr	Wartości średnie z 26 chorych	
	Wartość wyjściowa	Po 10 tyg. leczenia
Ciśnienie krwi S/D	164/98	146/86
Stężenie koenzymu w osoczu	0,64 $\mu\text{g/ml}$	1,61 $\mu\text{g/ml}$
Stężenie cholesterolu	222,9 mg/dl	213,3 mg/dl
Cholesterol HDL	41,1 mg/dl	43,1 mg/dl

prawidłową wielkością, kształtem, chaotycznym układem grzebieni, nagromadzeniem lipidów i glukoenu oraz krystalicznymi wtrętami. Nie funkcjonuje również prawidłowo mitochondrialny łańcuch oddechowy, co manifestuje się zaburzeniem wytwarzania i zużycia energii. W efekcie rozwijają się klinicznie objawy miopatii metabolicznych, których leczenie często jest niezbyt skuteczne. Dlatego pewne nadzieje stwarza możliwość korekcji zaburzeń metabolicznych, leżących u podłoża tych chorób, przez egzogeny CoQ10.

Zaobserwowano na przykład, że podawanie ubichinonu myszom z genetycznie uwarunkowaną dystrofią mięśniową poprawia ich wydolność fizyczną i przedłuża życie. Podobne wyniki uzyskano u ludzi chorych na polimiopatie i nużliwość mięśni. Stwierdzono wyraźną poprawę wydolności fizycznej i normalizację zaburzeń biochemicznych, tzn. przede wszystkim zmniejszenie poziomu kinazy fosfokreatynowej w osoczu [4].

W randomizowanej, podwójnie ślepej próbie Folders i wsp. przez okres 3 miesięcy podawali 12 pacjentom z dystrofią mięśniową 100 mg CoQ10. Zaobserwowano zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory, jak również poprawę ogólnego samopoczucia u 4 na 8 pacjentów. W zakresie subiektywnych objawów uzyskano zwiększoną tolerancję wysiłku, złagodzenie dolegliwości bólowych w obrębie nóg, lepszą kontrolę funkcji kończyn dolnych oraz mniejszą męczliwość [5].

W 1998 roku Judy i in. oceniali wpływ suplementacji CoQ10 na samopoczucie osób z zespołem przewlekłego zmęczenia, podczas którego zaburzona zostaje produkcja energii w mitochondriach – w efekcie znacznie zmniejsza się zdolność do wykonywania wysiłku i maksymalny czas jego wykonywania. Przede wszystkim zauważono, że u chorych z tego powodu znamienne było obniżone stężenie CoQ10 we krwi i w mięśniach. Podawanie tym osobom ubichinonu w dawkach 100 i 300 mg dziennie wyraźnie podwyższało jego poziom we krwi i tkankach oraz zwiększało ich zdolność do pokonywania wysiłku fizycznego; efekt ten był wyraźnie większy po wyższej dawce. Jednakże po przerwaniu leczenia (po 60 i 90 dniach) stan chorych powracał do stanu przed leczeniem.

## KOENZYM Q10 A PARODONTOZA

Terapia chorób przyzębia ze względu na złożoną etiologię stwarza poważne trudności. Podstawowym czynnikiem odpowiedzialnym za zapalenie przyzębia jest płytka bakteryjna. Infiltracja bakterii do tkanek okołozębowych może ponadto upośledzać miejscową aktywność systemu immunologicznego [3].

Wiadomo, że wszelkie procesy naprawcze, w tym również tkanek okołozębowych, wymagają skutecznej produkcji energii, w dużej mierze zależnej od odpowiedniej ilości ubichinonu. Prace nad wpływem CoQ10 na choroby przyzębia rozpoczęto około 20 lat temu w licznych ośrodkach Stanów Zjednoczonych [między innymi Wilkinson i wsp.], Japonii [Shizukuishi i wsp.], a ostatnio w krajach skandynawskich [Nylander i Nordlund, Moe]. Zebrane dotychczas dane sugerują, że egzogeny CoQ10, poza udziałem w procesie wytwarzania wysokoenergetycznych związków fosforowych, działa korzystnie na lokalną obronę immunologiczną zmienionych zapalnie dziąseł. Postuluje się ponadto wpływ na florę bakteryjną w jamie ustnej poprzez zmianę jej składu i aktywności enzymatycznej [4].

W licznych badaniach stwierdzono obniżone poziomy ubichinonu w bioptatach pobranych z dziąseł u 60-96% pacjentów z chorobami przyzębia, a w 86% przypadków niskie stężenia tej substancji w leukocytach [5]. Odkrycie to wyraźnie wskazuje, że paradontopatie często są powiązane z niedoborem CoQ10.

Zauważono, że szczególnie korzystny wpływ na niektóre objawy przyzębicy wywiera równoczesne podawanie CoQ10 ogólnie, jak i miejscowo (do kieszonek okołozębowych). W wyniku takiej terapii zmniejszało się krwawienie i obrzęk dziąseł, ruchomość zębów, głębokość i liczba kieszonek okołozębowych oraz objętość wydzieliny ropnej. Poprawa kliniczna korelowała ze wzrostem aktywności enzymów zależnych od CoQ10 w próbach pobranych z dziąseł i ze zwiększonym stężeniem ubichinonu we krwi [3].

Wpływ CoQ10 na zmiany przyzębia można wzmocnić poprzez przyjmowanie go łącznie z wita-

miną B6. Mc Ree i wsp., stosując ten sposób terapii, wykazali wyraźną poprawę w ocenie wskaźnika dziąsłowego i zmniejszenie liczby bakterii. Stwierdzili ponadto określoną korelację między poprawą stanu chorobowego a aktywnością układu immunologicznego w ocenie wytwarzania IgG i współczynnika T4/T8 [9].

## KOENZYM Q10 A PROCESY ODPORNOŚCIOWE

Proliferacja i różnicowanie komórek oraz produkcja przeciwciał są procesami bioenergetycznymi. Niedobór CoQ10 w organizmie człowieka może więc zaburzać zdolność organizmu do utrzymania tych procesów na odpowiednim poziomie. Założenie to potwierdzają obserwacje, wskazujące na wzrost stężenia immunoglobulin G w surowicy chorych przyjmujących CoQ10 z powodu chorób układu krążenia, cukrzycy lub nowotworu. W kolejnych badaniach nie tylko zauważono zwiększenie stężenia immunoglobulin G, ale również liczby limfocytów T4 i wzrost stosunku limfocytów T4 do T8 [3].

Dowodem korzystnego działania CoQ10 na układ immunologiczny jest również ocena wpływu tej substancji na przebieg zakażeń oraz niektórych chorób nowotworowych. Podanie ubichinonu myszom z granulocytopenią, zakażonym pałeczką ropy błękitnej, zwiększa w istotny sposób przeżywalność zwierząt. Myszy zakażone, **nie chronione** koenzymem, zdychały wszystkie po 2 dniach, podczas gdy po podaniu CoQ10 ponad 50% myszy przeżywało [4]. Scialigione i wsp. wykazali, że u osób otrzymujących CoQ10 w dawce 180 mg dziennie przez 3 miesiące miano przeciwciał po zaszczepieniu przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B było istotnie wyższe niż w grupie otrzymującej placebo. Spostrzeżenie to zostało potwierdzone przez Barbieriego i wsp. CoQ10 nie wpływa natomiast na stężenie mediatorów zapalenia, takich jak: tromboksan B2, leukotrien B4, prostaglandyna E2, interleukina 6 i czynnik martwicy nowotworów.

Sz szczególnie interesujące są badania dotyczące wpływu ubichinonu na przebieg niektórych nowo-

tworów. Weber i in. stwierdzili wręcz dramatyczne obniżenie poziomu CoQ10 we krwi dzieci z nowotworami układu krwiotwórczego (nawet o 50%), przy czym włączenie konwencjonalnej chemioterapii powodowało dalszy spadek tego poziomu. Autorzy postulują, że niskie wartości ubichinonu mogą być wynikiem zwiększonego stresu oksydacyjnego i przyspieszonego metabolizmu w tkance nowotworowej. Zagadnienie to stało się tematem badań klinicznych Mari i in. Zauważyli oni, że u chorych z rakiem okrężnicy, płuc i gruczołu sutkowego dochodzi do znacznego obniżenia poziomu CoQ10 we krwi, czemu można przeciwdziałać podając tę substancję w dawce 300 mg dziennie. Uzyskano również w ten sposób wzrost całkowitej wydolności antyoksydacyjnej, oznaczonej we krwi chorych [4]. Inni autorzy zauważyli, że CoQ10 może hamować produkcję niektórych cytokin towarzyszących nowotworom [3].

W badaniach Lockwooda i wsp., w których CoQ10 podawano łącznie z innymi przeciwutleniaczami 32 kobietom z rakiem piersi, u 6 kobiet uzyskano remisje (potwierdzone m.in. badaniami rentgenowskimi). U pozostałych 26 pacjentek także zauważono poprawę stanu klinicznego, umożliwiającą znaczne zmniejszenie dawek leków przeciwbólowych (morfiny).

Problemom tym poświęca swe wystąpienie Hodgess na *The First Conference of the International Coenzyme Q10 Association*, stawiając dramatyczne pytanie: „Czy CoQ10 ma znaczenie w leczeniu nowotworów?”. Jego zdaniem istnieje pełne uzasadnienie do stosowania CoQ10 u chorych z nowotworami – nie tylko w celu uzupełnienia niedoborów, ale również po to, by uzyskać określone efekty terapeutyczne. Hodgess sugeruje konieczność znacznego zwiększenia podawanych dawek CoQ10 łącznie z innymi utleniaczami (takimi jak witamina E, selen) oraz nienasyconymi kwasami tłuszczowymi [4].

## KOENZYM Q10 A CUKRZYCA

Interesującym polem badań nad przydatnością CoQ10 w leczeniu okazuje się cukrzyca, zwłaszcza typu 2. Już od wielu lat wiadomo, że u chorych

na cukrzycę stwierdza się wyraźny deficyt ubichinonu we krwi. Niektórzy autorzy dopatrują się roli niedoboru tego związku w etiopatogenezie cukrzycy. Bodziec nasilający aktywność mitochondrialnego łańcucha oddechowego jest kluczową składową mechanizmu transdukcji sygnału, poprzez który podwyższone stężenie glukozy w krwi zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki. Wydaje się, że szczególnie istotną rolę w tym aspekcie odgrywa prawidłowa czynność mitochondrialnej dehydrogenazy glicerolo-3-fosforanowej. Zakłada się, że u chorych na cukrzycę, ekspresja tego enzymu jest zmniejszona. Niskie stężenie CoQ10 w organizmie chorych na cukrzycę może jeszcze bardziej upośledzać jego czynność, a tym samym pogłębiać stopień zaburzeń metabolicznych.

Badacze japońscy w kilku przypadkach wykazali poprawę czynności komórek beta trzustki i kontroli metabolicznej u chorych na cukrzycę typu 2, otrzymujących suplementację CoQ10. Nie można wykluczyć, że reakcja ta była wynikiem poprawy aktywności enzymów mitochondrialnych w komórkach beta. Liou C. i wsp. zaobserwowali poprawę czynności komórek beta trzustki po zastosowaniu CoQ10 u chorego z mitochondrialną encefalopatią, kwasicą mleczanową, zespołem epizodów podobnych do udaru mózgu i cukrzycą [3].

## KOENZYM Q10 A OTYŁOŚĆ

Okazało się, że u większości ludzi otyłych występuje niedobór CoQ10. Porównano pacjentów z otyłością leczoną samą dietą z pacjentami, którzy stosowali dietę i przyjmowali dodatkowo 100 mg ubichinonu dziennie. Spadek masy ciała w drugiej grupie był trzykrotnie większy. Dotyczyło to przede wszystkim ludzi otyłych, u których stwierdzono niedobór CoQ10 [4].

W niektórych przypadkach skłonność do otyłości jest powiązana z zaburzoną produkcją energii. Ta nieprawidłowość może być częściowo genetycznie uwarunkowana. Osoby z otyłością rodzinną w wywiadzie mają o 50% obniżoną termogenezę poposiłkową, co sugeruje obecność wrodzonego defektu w wydatkowaniu energii [5].

## KOENZYM Q10 A PROCESY ODTRUWANIA

Odrtruwanie szkodliwych substancji środowiska i leków zachodzi w dużym stopniu poprzez proces utlenienia, a dokładnie – w przebiegu fosforylacji oksydatywnej, do czego niezbędny jest CoQ10. Najbardziej spektakularne wyniki odnośnie zmniejszenia toksyczności leków przez ubichinon uzyskano z adriamycyną (czytaj: „Interakcje CoQ10 z lekami”).

Interesujące są również badania A. Długosz, oceniające narażenie pracowników wytwórni farb i lakierów na czynniki szkodliwe w miejscu pracy. Okazało się, że podawanie CoQ10 zmniejsza określone efekty toksyczne rozpuszczalników organicznych na przebywających wśród nich pracowników. U osób otrzymujących CoQ10 w dawce 30 lub 60 mg dziennie przez okres czterech tygodni stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie produkcji peroksydacji lipidów [11].

Zaobserwowano, że profilaktyczne podawanie CoQ10 zmniejsza u myszy ryzyko rozwoju nowotworu indukowanego dibenzopirenem oraz wydłuża przeżycie tych zwierząt. Korzystny wpływ CoQ10 na wyżej wymienione parametry wzrastał wraz z wielkością zastosowanej dawki.

## KOENZYM Q10 A CHOROBY NEURODEGENERACYJNE

Jak już wielokrotnie wspomiano, CoQ10 jest istotnym składnikiem łańcucha transportu elektronów oraz ważnym antyoksydantem odgrywającym główną rolę zarówno w mitochondriach, jak i błonach komórkowych. Zaburzenia tych procesów mają istotne znaczenie w różnych procesach neurodegeneracyjnych. Są dowody na udział tych zaburzeń w chorobie Alzheimera, chorobie Huntingtona (płásawicy), chorobie Parkinsona i stwardnieniu rozsianym. Od wielu lat prowadzone były próby wspomagania leczenia tych chorób przy pomocy CoQ10. Zebrane dotychczas dane zachęcają do stosowania ubichinonu w terapii złożonej, jako uzupełnienie sprawdzonych schematów terapeutycznych.

nych, ale wymagają jeszcze obiektywnego udokumentowania [4].

## KOENZYM Q10 A PROCESY STARZENIA

Niektórzy określają proces starzenia się jako uniwersalny niedobór bioenergetyczny – wynikający z przewagi procesów utleniania (stres oksydacyjny) i niezdolności do odzyskania re-energizacji komórek, tkanek i całego ustroju.

Eksperymentalnym dowodem skuteczności CoQ10 w opóźnieniu procesu starzenia się są wyniki badań Blizniakova, który w 1980 r. opublikował wyniki długotrwałego stosowania CoQ10 u myszy. Okazało się, że myszy otrzymujące ubichinon żyły znacznie dłużej niż myszy grupy kontrolnej. Średni czas życia myszy kontrolnych wynosił 20 miesięcy, a myszy otrzymujących CoQ10 – 31,2 miesiąca – czyli przedłużenie życia o 56%.

Autorzy pracy stwierdzają, że myszy otrzymujące CoQ10, mimo upływu czasu, były normalnie aktywne, a ich wygląd zewnętrzny był wyraźnie lepszy niż zwierząt kontrolnych. Wyniki badań Blizniakova świadczą więc, że podawanie myszom CoQ10 i uzupełnianie jego niedoborów podczas procesu starzenia, może znacznie przedłużyć życie. Trudno wykluczyć, że może się to odnosić tylko do myszy [4].

## INTERAKCJE KOENZYMU Q10

Interakcje CoQ10 z innymi lekami są nie do końca wyjaśnione. Najwięcej danych dotyczy wzajemnego oddziaływania ubichinonu z antybiotykami antrycylinowymi, zwłaszcza doksorubicyną.

Mechanizm interakcji tych dwóch substancji na poziomie mięśnia sercowego jest złożony i sprowadza się do:

1. przeciwnego wpływu na aktywność enzymów łańcucha oddechowego
2. ochrony lipidów błonowych i innych struktur komórkowych przed wpływem wolnych rodników, wytwarzanych w procesie biotransformacji doksorubicyny
3. prawdopodobieństwa konkurowania,

ze względu na obecność w obu związkach grupy chinonowej, o ten sam receptor w mięśniu sercowym.

Należy podkreślić, że CoQ10, zmniejszając kardi toksycyżność doksorubicyny, nie osłabia jej działania przeciwnowotworowego. Doksorubicyna niszczy komórki przez blokowanie syntezy DNA i RNA oraz uszkodzenie procesów naprawy DNA. I to działanie jest hamowane przez CoQ10. Związek ten chroni komórkę mięśnia sercowego przed destrukcyjnym działaniem wolnych rodników, powstających w procesie biotransformacji antrycylin.

Hamujący, chociaż słabszy wpływ na enzymy łańcucha oddechowego, wywiera mitomycyna C, cyklofosfamid i 5-fluorouracyl [3].

Wyniki badań grupy badaczy japońskich wskazują, że diazoksyd i metyldopa hamują czynność dehydrogenazy bursztynianowej, natomiast propranolol, metoprolol, hydralazyna, klonidyna i hydrochlorotiazyd zmniejszają aktywność NADH-oksydazy. Również niektóre leki psychotropowe, antydepresyjne i doustne środki przeciwcukrzycowe obniżają aktywność enzymów łańcucha oddechowego. Teoretycznie, wszystkie wymienione leki mogą więc blokować działanie CoQ10.

Dołączenie CoQ10 do standardowej terapii nadciśnienia tętniczego lub niewydolności krążenia pozwoliło uzyskać poprawę parametrów hemodynamicznych (obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie pojemności minutowej serca) i stanu ogólnego. Danysz i wsp. [4] wykazali, że CoQ10 wydłuża czas działania hipotensyjnego enalaprylu i nitrendypiny. Spostrzeżenie to potwierdzają wcześniejsze sugestie innych autorów o możliwości zmniejszenia dawek leków hipotensyjnych u osób z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących równocześnie egzogenny CoQ10.

Hamada i wsp. zaobserwowali, że CoQ10 znosi ujemne działanie inotropowe propranololu w badaniach na zdrowych ochotnikach.

W doświadczeniu na izolowanych sercach szczurów wykazano, że jednoczesne podanie L-karnityny i CoQ10 do płynu perfuzyjnego, znacznie silniej

wplywa na pojemność minutową serca i stężenie ATP, niż każdej z tych substancji osobno.

Synergizm działania karnityny i CoQ10 odbywa się na kilku płaszczynach [3]:

- Karnityna zwiększa zużycie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych poprzez umożliwianie ich transportu do wnętrza mitochondriów, gdzie podlegają one beta-oksydacji. Proces ten jest ważnym źródłem energii dla komórki. W przypadku niedoboru karnityny kwasy tłuszczowe ulegają estryfikacji zamiast oksydacji i są gromadzone w cytoplazmie w postaci triglicerydów. CoQ10 pobudza zaś ten proces przez reoksydację zredukowanych koenzymów (NADH i FADH<sub>2</sub>) w łańcuchu oddechowym.
- Karnityna obniża stężenie VLDL i chylomikronów, przyspieszając ich metabolizm. Równocześnie zwiększa stężenie HDL. Egzogenny CoQ10 hamuje biosyntezę cholesterolu przez zwrotne blokowanie syntezy kwasu mewalonianowego – prekursora zarówno CoQ10, jak i cholesterolu.
- Współdziałanie pomiędzy tymi związkami jest szczególnie wyraźne w sytuacji nagłego zwiększenia zapotrzebowania tkanek na energię (wysiłek) lub w pewnych stanach patologicznych. Niedobór karnityny i CoQ10 limituje możliwość zaspokojenia tych potrzeb.
- Zarówno karnityna, jak i CoQ10 osłaniają błony komórkowe przed działaniem czynników szkodliwych. Pierwszy z tych związków chroni błony przed wpływem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (działają jak detergenty). Drugi działa jako silny antyoksydant i osłaniając zredukowane grupy sulfhydrylowe, stabilizuje błony komórkowe.
- Zaobserwowano, że CoQ10 i karnityna podane razem wpływają znacznie silniej, niż każdy z tych leków osobno, na zasoby energetyczne i pulę nukleotydów adeninowych w skrawkach mięśnia sercowego szczurów poddanych hipoksji, reperfuzji lub chemicznemu zahamowaniu łańcucha oddechowego. Zwrócono również uwagę, że łączne podanie CoQ10 z karnityną wykazuje silniejsze działanie protekcyjne na serce poddane działaniu

doksorubicyny, niż zastosowanie każdej z tych substancji z osobna.

Niedawno zwrócono uwagę na interakcję statyn z CoQ10. Statyny są używane do terapii hipercholesterolemii, a ich skuteczność jest oceniana bardzo wysoko. Mechanizm działania polega na hamowaniu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-acetylo-CoA. Okazało się jednak, że zablokowanie tego enzymu zmniejsza jednocześnie biosyntezę CoQ10. W konsekwencji może dojść do zaburzeń czynności wielu narządów, w tym m.in. serca, mięśni i wątroby [3].

Według E. Bliznakova niektóre działania niepożądane podczas terapii statynami, np. mialgia, miopatia, rabdomioliza, neuropatia obwodowa, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, uszkodzenie wątroby, zainicjowanie czy przyspieszenie rozwoju zączy i nowotworów, mogłyby być pośrednim lub bezpośrednim wynikiem niedoboru CoQ10 w następstwie tego leczenia. Sugeruje się, że łączne stosowanie tych leków i egzogenego CoQ10 może zmniejszyć ryzyko wystąpienia tego typu powikłań [12].

Loop i wsp. oceniali wpływ alkoholu i lowastatyny podawanych oddzielnie lub razem na stężenie antyoksydantów (alfa-tokoferolu, retinoidów i CoQ10) oraz produktów peroksydacji lipidów w wątrobie i osoczu szczurów. Inna grupa zwierząt otrzymywała CoQ10 równocześnie z badanymi związkami. Stwierdzono, że alkohol obniżał zawartość koenzymu w wątrobie szczurów o średnio 40%. CoQ10 znosił niekorzystny wpływ alkoholu lub lowastatyny na to zjawisko. Nie był jednak skuteczny w przypadku równoczesnego stosowania alkoholu i lowastatyny.

Watts i wsp. zaobserwowali, że pacjenci leczenia simwastatyną mają niższe stężenie CoQ10 i niższy stosunek stężeń CoQ10/cholesterol niż grupa kontrolna. Spostrzeżenia tych autorów potwierdzają hipotezę o potrzebie stosowania CoQ10 u osób stosujących statyny.

W 1994 roku ukazało się doniesienie wskazujące na możliwość zmniejszenia działania przeciwkrzepliwego warfaryny przez CoQ10 [3].

## DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE I TOKSYCZNOŚĆ CoQ10

Dotychczasowe obserwacje i badania kliniczne wskazują, że egzogenny CoQ10 jest praktycznie nietoksyczny i to zarówno w ocenie toksyczności ostrej, jak i przewlekłej. Nie jest to zaskakujące, jeśli uwzględnimy fakt, że związek ten występuje naturalnie w organizmie człowieka.

Overvad i wsp., podsumowując w 1999 roku aktualną wiedzę na temat roli CoQ10 w zdrowiu i w różnych chorobach, stwierdzili, że nie zaobserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych u osób stosujących tę substancję w dawce do 200 mg przez okres 6 do 12 miesięcy lub 100 mg w ciągu 6 lat. U osób zażywających preparaty CoQ10 sporadycznie notowano nudności, utratę apetytu, biegunkę, zaczerwienienie skóry oraz niewielką zwiększoną stężenia dehydrogenazy mleczanowej i transaminaz w surowicy krwi [3].

## PODSUMOWANIE

Przedstawione powyżej wyniki wielu badań przedklinicznych i klinicznych wskazują na bezpieczeństwo i skuteczność terapeutyczną koenzymu Q10 w niektórych stanach chorobowych. Dane te zdają się potwierdzać hipotezę, że zaburzenia wytwarzania i uwalniania energii są podłożem wielu chorób. Korekcja zaburzonych procesów bioenergetycznych przez podanie egzogennej koenzymu Q10 może zmniejszyć dolegliwości chorego, złagodzić przebieg lub nawet całkowicie usunąć chorobę. Należy jednak podkreślić, że efekt terapeutyczny uzyskuje się z reguły po dłuższym okresie stosowania tego związku (tygodnie, miesiące) i przede wszystkim u osób z niedoborem endogennej ubiquinonu.

---

## PIŚMIENNICTWO:

---

1. E. Siemieniuk, E. Skrzydlewska – *Postępy Hig Med. Dośw.* 2005; 59: 150-159
2. K. Folkers – *The American Journal of Clinical Nutrition* 1974; 27: 1026 - 1034
3. J. Drzewoski – *Farmakologia kliniczna koenzymu Q10*; Warszawa 2001
4. A. Danysz – *Koenzym Q10 i jego rola w lecznictwie*
5. A. R. Gaby – *Alt Med Rev* 1996; 1(1): 11-17
6. A. R. Gaby – *Alt Med Rev* 1996; 1(3): 168-175
7. R. Alleva et al. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 9388-9391
8. *Alt Med Rev* 1998; 3(1): 58-61
9. A. Danysz – *Koenzym Q10 w leczeniu przyzębicy.*
10. J. Kucharska i wsp. – *The first Conference of the International Coenzyme Q10 Association*, Boston, 1998, 61 abstr.
11. A. Długosz – *The first Conference of the International Coenzyme Q10 Association*, Boston, 1998, 121 abstr.
12. E. Bliznakov – *The Journal of the American Nutraceutical Association*; Summer 2002, Vol. 5, No. 3: 32-38
13. Xing Li Wang et al. – *Am J Clin Nutr* 2004 ; 80 : 649-55