

KOENCIM Q₁₀

Bojan Madjar

1 SPLOŠNO O KOENCIMU Q₁₀

Koencim Q₁₀ (CoQ₁₀) spada med ubikinone, to so lipofilne molekule, ki so naravno prisotne v vsaki živi celici. Kemijsko so ubikinoni 2,3-dimetoksi-5-metil-6-poliizoprenil-1,4-benzokinoni, poimenovani glede na dolžino poliizoprenske verige. Stranska veriga CoQ₁₀, ki je prisoten pri človeku in večini sesalcev, je sestavljena iz 10 izoprenskih enot (slika 1). Prvič so ga izolirali leta 1957 v okviru raziskav

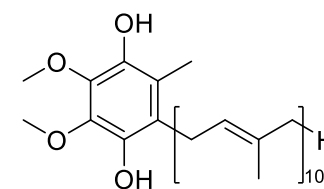
mitohondrijskega transportnega sistema. V telesu se pojavlja v micelnih agregatih, v lipidnih membranah ali vezan na proteine. Večinoma se nahaja v membranah mitohondrijev, medtem ko je v citosolu le okrog 10 % skupnega CoQ₁₀. Koncentracije CoQ₁₀ se med različnimi deli telesa precej razlikujejo, največje so v najbolj aktivnih organih, to je v srcu, ledvicah, pankreasu in jetrih (1).

2 VSEBNOSTI, PREHRANSKI VIRI, DNEVNE POTREBE

CoQ₁₀ ne sodi med vitamine in zanj ni določenega priporočenega dnevnega vnosa. V človeškem telesu je skupaj do 2 g CoQ₁₀. Telo ga dnevno potrebuje približno 0,5 g, ki ga nadomesti predvsem z endogeno sintezo. Biosinteza CoQ₁₀ 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. Le deloma ga nadomestimo s hrano (1).

Eksogeni vnos postaja pomembnejši z upadanjem učinkovitosti endogene sinteze. Raziskave kažejo, da je takšen vnos CoQ₁₀ zaradi nizke naravne vsebnosti v živilih majhen. V razvitem svetu človek, ki uživa uravnoteženo in raznovrstno hrano, dnevno










zaužije povprečno le 3 do 6 mg CoQ₁₀. V splošnem je več CoQ₁₀ v živilih z več maščobami, opazne pa so tudi razlike glede na pridelavo in tehnološko obdelavo. Njegova vsebnost se s predelavo, zlasti z odstranjevanjem maščob, v katerih se CoQ₁₀ raztaplja, namreč opazno zmanjšuje. S CoQ₁₀ najbogatjša živila so rdeče meso in ribe. Bogat vir so tudi oreščki in rastlinska olja. Precej manj CoQ₁₀ najdemo v mleku in mlečnih izdelkih, zlasti v tistih z manj maščobami. Nekaj več ga je v sadju in zelenjavi, a tudi tu v povprečju pod 0,5 mg/100 g. Od rastlinske hrane so najboljši vir CoQ₁₀ peteršilj, cvetača in avokado (1). Več podatkov o vsebnosti CoQ₁₀ v izbranih živilih je navedenih v preglednici 1. Na sliki 2 je prikazanih deset živil, bogatih s CoQ₁₀.



Slika 1: Kemijska struktura CoQ₁₀ (1).

Preglednica 1: Vsebnost CoQ₁₀ v nekaterih živilih (2).

| Vrsta hrane oz. pijače | Vsebnost (mg CoQ ₁₀ v 100 g živila) |
|------------------------|--|
| MESO | |
| govedina | 1,6–4,0 |
| svinjina | 1,3–4,5 |
| perutnina | 0,8–2,5 |
| RIBE | |
| sardine | 0,5–6,4 |
| skuše (temni del) | 4,3–6,7 |
| skuše (svetli del) | 1,1–1,6 |
| OLJA | |
| koruzno (Italija) | 10,6–13,9 |
| olivno (Italija) | 10,9–16 |
| sončnično (Italija) | 1,0–1,5 |
| OREŠČKI | |
| arašidi | 2,7 |
| orehi | 1,9 |
| mandlji | 0,5–1,4 |
| ZELENJAVA | |
| peteršilj | 0,8–2,6 |
| brokoli | 0,6–0,9 |
| cvetača | 0,2–0,7 |
| SADJE | |
| avokado | 1,0 |
| črni ribez | 0,3 |
| jagode | 0,1 |

| | | |
|--|--|--|
|  koruzno olje 10,6–13,9 mg |  skuše (temni del) 4,3–6,7 mg |  arašidi 2,7 mg |
|  oljčno olje 10,9–16 mg |  orehi 1,9 mg |  svinjina 1,3–4,5 mg |
|  skuše (svetli del) 1,1–1,6 mg |  sončnično olje 1,0–1,5 mg |  avokado 1,0 mg |

Slika 2: Deset živil, bogatih s CoQ₁₀, ter vsebnost CoQ₁₀ v 100 g živila.

3 ABSORPCIJA, PORAZDELITEV, METABOLIZEM IN IZLOČANJE CoQ₁₀

CoQ₁₀ je rumena kristalinična snov z relativno veliko molekulsko maso, omejeno je topen v maščobah in netopen v vodi. Posledično se zelo slabo absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Absorpcija temelji na emulzifikaciji s pomočjo žolčnih kislin v tankem črevesju. Ni znano, da bi kateri del črevesa pri tem imel specifično vlogo. Učinkovitost absorpcije je odvisna od več dejavnikov, tudi od načina aplikacije in odmerka. Absorpcijo lahko povečamo s hkratnim uživanjem hrane in z delitvijo enega večjega odmerka na več manjših odmerkov tekom dneva (1).

Absorpcija je zelo odvisna tudi od oblike, v kateri CoQ₁₀ zaužijemo. Absorpcija je najmanjša v primeru zaužitja CoQ₁₀ v kristalinični obliki, boljša v primeru oljnih suspenzij ubikinona ali ubikinola in najboljša, če CoQ₁₀ zaužijemo v vodotopni obliki. Biološka uporabnost oljnih suspenzij je pri najučinkovitejši formulaciji na ravni 162 % biološke uporabnosti osnovnega kristaliničnega CoQ₁₀. Biološka uporabnost vodotopne oblike CoQ₁₀ v kompleksu s ciklodekstrinom je v povprečju na ravni 220 % biološke uporabnosti oljnih kapsul (1). Nekaj primerov učinkovitosti absorpcije CoQ₁₀ v različnih oblikah podajamo v preglednici 2.

Preglednica 2: Delež odmerka CoQ₁₀ v plazmi po zaužitju v času maksimalne koncentracije (t_{max}) (1).

| Zaužita oblika CoQ ₁₀ | Delež odmerka v plazmi v času t _{max} (%) |
|---|--|
| obrok, pripravljen iz svinjskega srca (hrana) | 3,9 |
| kristalinični CoQ ₁₀ | 0,2–1,6 |
| oljne suspenzije ubikinona | 1,6–3,6 |
| oljne suspenzije ubikinola | 1,8–2,6 |
| CoQ ₁₀ v vodotopni obliki (kompleks z β-ciklodekstrinom) | 4,5–4,8 |

Med absorpcijo se CoQ₁₀ v enterocitih reducira in se v krvi pojavlja predvsem v reducirani obliki (1). Absorpcija iz črevesja doseže prvi vrh v približno 6 urah, drugi vrh pa po 24 urah, verjetno zaradi enterohepatične cirkulacije. Razpolovni čas v plazmi je približno 34 ur (3). Po absorpciji se eksogeni CoQ₁₀ transportira v jetra, kjer se ga okoli 30 % veže na lipoproteine majhne in zelo majhne gostote (LDL in VLDL). Z njimi potuje v tkiva – koncentrira se predvsem v srcu, ledvicah in jetrih. Razpolovni čas v tkivih je med 50 in 125 urami.

Podatki o metabolizmu CoQ₁₀ pri ljudeh in živalih so precej skopi. Študije nakazujejo, da se presnavlja ne le v jetrih, pač pa tudi v drugih tkivih. V jetrih se presnavlja predvsem z glukuronidacijo, presnovki se izločijo preko žolča v fecesu. V drugih tkivih naj bi potekala presnova preko fosforilacije, presnovke, ki so se izločili skozi ledvice, so zaznali v urinu. Okrog 60 % peroralnega odmerka CoQ₁₀ se nespremenjenega preko žolča izloči v fecesu, le majhen del (8,3 %) se ga v 48 urah izloči z urinom (4).

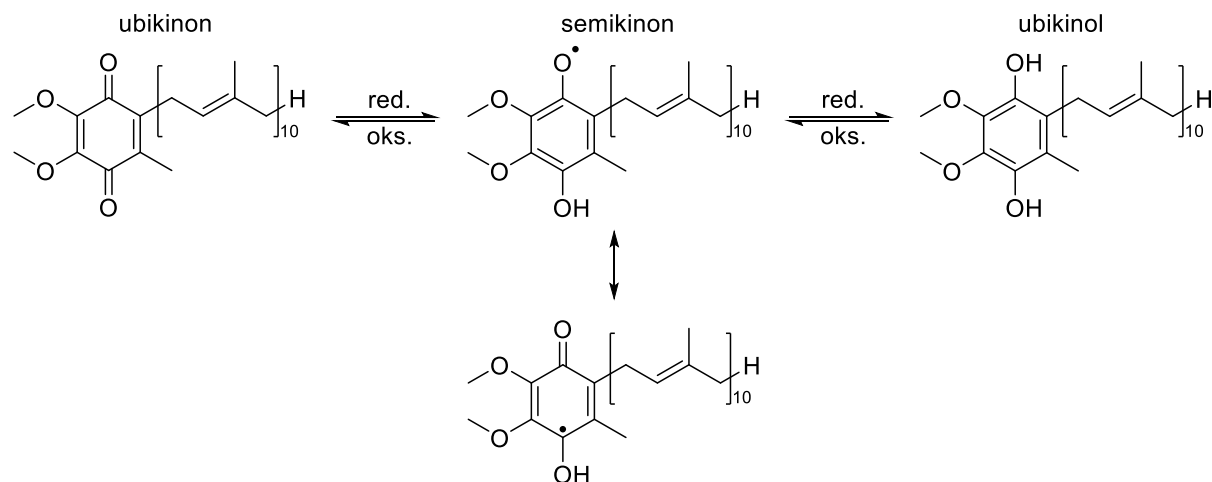
4 FIZIOLOŠKA VLOGA CoQ₁₀

Vse biološke funkcije CoQ₁₀ temeljijo na njegovem redoks ravnotežju, saj relativno enostavno prehaja med ubikinonsko (polno oksidirano), semikinonsko in ubikinolno (polno reducirano) obliko (slika 3) (1). CoQ₁₀ ima zelo pomembno vlogo pri nastanku znotrajcelične energije. Vključen je v prenos elektronov in protonov in sodeluje pri sintezi ATP na notranji mitohondrijski membrani. Zelo pomembno lastnost CoQ₁₀ predstavljajo njegove antioksidativne lastnosti, kot endogeni maščobotopni antioksidant pomaga pri stabilizaciji celične membrane, ohranja celično integriteto in funkcijo ter pomaga pri regeneraciji vitamina E (5).



DOBRO JE VEDETI

- ▶ Ubikinoni, med katere spada tudi CoQ₁₀, so ime dobili zaradi velike razširjenosti v naravi (ubikvitete).

Slika 3: Redoks stanja CoQ₁₀ (1).

5 KLINIČNA RABA CoQ₁₀

V Republiki Sloveniji je registrirano zdravilo s CoQ₁₀ za naslednje indikacije:

- krepi delovanje oslabelega srca (po bolezni ali starostno),
- zavira nastanek aterosklerotičnih lezij,
- krepi telesno zmogljivost, predvsem v času večjih telesnih obremenitev ter pri nekaterih stanjih splošne mišične utrudljivosti in oslabelosti (3).

V preteklosti so preskušali uporabo CoQ₁₀ na različnih kliničnih področjih, kjer so dobili različne rezultate. Največ raziskav je bilo opravljenih na področju bolezni srca, ki jih je sprožilo opažanje majhnih vrednosti CoQ₁₀ ob biopsiji tkiva srčne mišice pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Raziskave pri bolnikih z zmerno hudim do hudim srčnim popuščanjem so dokazale pozitiven vpliv dodajanja CoQ₁₀ na zmanjšano pojavnost umrljivosti in hospitalizacij. Uporabljali so ga pri srčnem popuščanju, angini pectoris, hipertenziji, po miokardnem infarktu, na področju kirurgije srca idr. Uporabljeni odmerki so znašali 100 mg do 300 mg CoQ₁₀ na dan (6). Rezultati prospektivne, randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane, multicentrične raziskave (Q-SYMBIO) nakazujejo, da je dodajanje CoQ₁₀ (3 x 100 mg na dan, 106 tednov) bolnikom na standardni

terapiji s srednje hudim do hudim srčnim popuščanjem varno in povezano z zmanjšanjem simptomov ter pomembnejših srčno-žilnih dogodkov (7). Kljub temu ga evropske in ameriške smernice zdravljenja srčnega popuščanja v svoja priporočila niso vključila.

Precej raziskav je bilo objavljenih glede dodajanja CoQ₁₀ pri bolnikih z mišičnimi bolečinami, zdravljenimi z zaviralci reduktaze HMG CoA (t. i. statini) (8). Ti namreč kompetitivno zavirajo tvorbo mevalonata, ki je prekursor tako pri biosintezi holesterola kot CoQ₁₀, kar si razlagamo kot vzrok za nižje serumske koncentracije CoQ₁₀ pri bolnikih, zdravljenih s temi zdravili (1). Mnoge raziskave so pokazale zmanjšanje vsebnosti CoQ₁₀ v plazmi pri osebah, ki so jih zdravili z zaviralci HMG-CoA reduktaze, ni pa še



DOBRO JE VEDETI

- ▶ Z običajnim načinom prehranjevanja ni mogoče zadostiti povečanim potrebam po CoQ₁₀, še zlasti ne z nizkomaščobno hrano.



DOBRO JE VEDETI

- ▶ V terapevtske namene uporabljamo zdravila v odmerkih 100 mg ali več CoQ₁₀ medtem, ko ga ob morebitnem pomanjkljivem vnosu lahko dodajamo v obliki prehranskega dopolnila, v odmerkih do 50 mg.
- ▶ Boljšo absorpcijo CoQ₁₀ zagotovimo s hkratnim uživanjem hrane in z delitvijo enega večjega na več manjših odmerkov tekom dneva.

jasno, ali terapija z zaviralci HMG-CoA reduktaze zmanjša vsebnost CoQ₁₀ tudi v tkivih. Na tem področju so potrebne še nadaljnje raziskave (7). Teoretično bi z dodajanjem CoQ₁₀ zmanjšali oziroma odpravili mišične težave, če predpostavljamo, da je znižanje vrednosti CoQ₁₀ v tkivih vzrok pojava mišičnih težav pri zdravljenju s statini. Metaanaliza randomiziranih kontroliranih raziskav vpliva CoQ₁₀ na s statini povzročene mišične simptome iz leta 2015 tega ni uspela potrditi (9). A številne raziskave (ena izmed njih narejena v Sloveniji) so pokazale ugodne učinke na zmanjšanje mišičnih težav pri bolnikih, zdravljenih s statini (10). Podobno nakazuje na pozitiven vpliv nova metaanaliza kliničnih raziskav (11). V raziskavah so običajno uporabili dnevne odmerke CoQ₁₀ od 100 mg do 400 mg. Ne glede na nekatere pozitivne izide izvedenih študij pa ostaja mnenje evropskega združenja za ateroskleroza glede rutinskega dodajanja CoQ₁₀ za odpravljanje s statini povzročenih mišičnih težav odklonilno (12).

Nekaj raziskav je potrdilo izboljšanje motoričnih sposobnosti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Uporabljeni odmerki, ki so izkazovali učinek, so znašali vsaj 1200 mg pa vse do 2400 mg CoQ₁₀ na dan (6). A rezultat randomizirane dvojnoplepe raziskave o dodatku CoQ₁₀ na zgodnji potek Parkinsonove bolezni ni spodbuden, saj niso zaznali statistično pomembne razlike med 1200 mg oziroma 2400 mg odmerki CoQ₁₀ in placebom (13).

Spodbudne rezultate so prikazale nekatere raziskave glede zmanjševanja pogostosti migrenskih glavobolov. Pri odraslih so bili uporabljeni 100 mg do 150 mg dnevni odmerki, pri mlajših (starost: od 2 do 22 let) pa 1–3 mg na kg telesne mase na dan (6).

Narejenih je bilo tudi nekaj raziskav pri drugih boleznih, recimo Huntingtonovi bolezni, Alzheimerjevi bolezni, Friedreichovi ataksiji, diabetesu, tinitusu auriumu, neplodnosti moških, makularni degeneraciji idr (6). Čeprav so rezultati nekaterih raziskav precej obetavni, pa zaključkov glede klinične učinkovitosti CoQ₁₀ ne moremo izpostaviti.

Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) je v presoji utemeljenosti zdravstvenih trditev za živila ugotovila, da ni zadostnih dokazov, ki bi podpirali povezavo med prehranskim vnosom CoQ₁₀ in prispevanju k normalni energijski presnovi, vzdrževanju normalnega krvnega tlaka, ščitenju DNA, beljakovin in maščob pred oksidativnimi poškodbami, doprinosu k normalnim kognitivnim funkcijam, vzdrževanju normalnih ravni holesterola v krvi in povečanju zmoglosti za vzdržljivostne telesne aktivnosti pri zdravi populaciji (14).

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) je pri CoQ₁₀ za dopolnjevanje prehrane pri zdravih odraslih, ki ne uživajo mesa in drobovine, kot občasni vnos s prehranskimi dopolnili opredelila odmerke do 50 mg CoQ₁₀ kot varen in povsem zadošča za pokritje morebitnega prehranskega primanjkljaja (15).

Struktura CoQ₁₀ je podobna menakinonu, sinteznemu vitaminu K, kar bi teoretično lahko vodilo do prokoagulantnega učinka (16). Rezultati 4 tedne trajajoče, s placebom nadzorovane raziskave na 21 pacientih, zdravljenih z varfarinom, kažejo, da dodatek CoQ₁₀ v 100 mg odmerkih ni vplival na vrednosti

6 INTERAKCIJE CoQ₁₀ Z UČINKOVINAMI

Struktura CoQ₁₀ je podobna menakinonu, sinteznemu vitaminu K, kar bi teoretično lahko vodilo do prokoagulantnega učinka (16). Rezultati 4 tedne

trajajoče, s placebom nadzorovane raziskave na 21 pacientih, zdravljenih z varfarinom, kažejo, da dodatek CoQ₁₀ v 100 mg odmerkih ni vplival na vrednosti

protrombinskega časa ali na potrebo po spremembi odmerka varfarina. Opisanih pa je tudi nekaj primerov medsebojnega učinkovanja z varfarinom, kjer je prišlo do skrajšanja protrombinskega časa oz. zvečanja potrebnega odmerka varfarina. Po prenehanju uživanja CoQ₁₀ se je protrombinski čas normaliziral (17). Proizvajalec zdravila CoQ₁₀ zato hkratno uživanje varfarina in CoQ₁₀ odsvetuje (3).

7 POSLEDICE ZA ZDRAVJE OB POMANJKANJU CoQ₁₀ ALI PREKOMERNI UPORABI

Normalna koncentracija CoQ₁₀ v človeškem serumu znaša okoli 1 µg/mL. Da bi zvečali morebitno zmanjšano koncentracijo, je potrebno vnesti najmanj 100 mg CoQ₁₀ na dan. Pri tem se serumska koncentracija zveča na okoli 2 µg/mL ali več (6).

Pomanjkanje CoQ₁₀ v telesu je lahko posledica motnje v biosintezi, pomanjkljivega vnosa s hrano ali pa prevelike porabe v organizmu. Učinkovitost sinteze s staranjem telesa upada, še posebej velik padec koncentracije CoQ₁₀ pa so opazili v najaktivnejših organih. Tako se npr. koncentracija v srcu začne manjšati že po 20. letu in se do 80. leta zniža za skoraj 60 %. Podobno znižanje so zasledili v vranici, nekaj manjše pa v ledvicah in jetrih (35 % oziroma 17 %) (1). Endogena sinteza CoQ₁₀ je lahko zmanjšana pri ljudeh, ki se zdravijo z zaviralci HMG-CoA reduktaze ali nekaterimi drugimi učinkovinami, reci-

Jemanje CoQ₁₀ pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko zmanjša odpornost tkiv na inzulin in hiperinzulinemijo, zato svetujemo pozorno spremljanje krvnih koncentracij glukoze ter prilagoditev odmerkov inzulina in peroralnih hipoglikemikov (3).

mo antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (16). Pomanjkanje so opazili tudi pri ljudeh z neuravnoteženo prehrano in pri kadilcih (18).

CoQ₁₀ je naravno prisoten tako v telesu kot v hrani, zato ni presenetljivo, da klinična testiranja tudi z zelo visokimi odmerki (do 3 g na dan) niso pokazala pomembnih neželenih učinkov. Absolutne kontraindikacije uporabe CoQ₁₀ niso znane. Uporaba pri zdravih otrocih, nosečnicah in doječih materah se iz previdnostnih razlogov svetuje le po nasvetu zdravnika, saj pri teh populacijskih skupinah niso ugotavljali varnosti in učinkovitosti CoQ₁₀ (1, 19).

Opisani neželeni učinki so blagi in redki, pojavljajo se v manj kot 1 %. Poročali so o slabosti, glavobolu, vzdražljivosti in omotici (16).

8 ZAKLJUČEK

CoQ₁₀ je prisoten v vseh tkivih v človeškem telesu, v največjih koncentracijah se nahaja v srcu, ledvicah, pankreasu in jetrih. Dnevne potrebe po CoQ₁₀ telo zadosti pretežno z endogeno sintezo. Manjši del potreb nadomestimo z vnosom preko hrane, nahaja se predvsem v živilih z več maščobami, recimo rdečem mesu, ribah, oreščkih in rastlinskem olju.

Za pokritje morebitnega prehranskega primanjkljaja JAZMP priporoča odmerke do 50 mg CoQ₁₀ v obliki prehranskih dopolnil. Bolnikom, pri katerih se pričakuje ali je z različnimi testi klinično ugotovljeno pomanjkanje CoQ₁₀, priporočamo uporabo zdravil, običajno so potrebni višji dnevni odmerki.

9 LITERATURA

1. Žmitek J, Žmitek K. Koencim Q10 kot prehransko dopolnilo in zdravilo. Farm Vestn. 2009; 60: 150–157.
2. Pravst I, Zmitek K, Zmitek J. Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. Crit Rev Food Sci Nutr. 2010 Apr; 50(4): 269–280.
3. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fidi koencim 10 mehke kapsule. Dostopano 21.11.2018. www.cbz.si
4. Chopra, Hemmi N. Bhagavan & Raj K. Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. Free Radical Research, May 2006; 40(5): 445–453.
5. Mason P. Potential uses for coenzyme Q10. Pharm Jour, Vol. 275, p379.
6. Pavlin R. Koencim Q10 – klinična raba. Zdrav Vestn 2008; 77: 159–162.
7. Mortensen S et al. The Effect of Coenzyme Q10 on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. JACC: Heart Failure; Vol 2, No.6, 2014: 641–649.
8. Hanžel J, Šabovič M. Neželeni učinki statinov. Farm Vestn 2015; 66: 313–317.
9. Banach M, Serban C, Sahebkar A et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2015; 90: 24–34.
10. Skarlovnik A et al. Coenzyme Q10 Supplementation Decreases Statin-Related Mild-to-Moderate Muscle Symptoms: A Randomized Clinical Study. Med Sci Monit, 2014; 20: 2183–2188.
11. Hua Qu et al. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2018;7:e009835.
12. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management, European Heart Journal (2015) 36, 1012–1022.
13. The Parkinson Study Group QE3 Investigators. A Randomized Clinical Trial of High-Dosage Coenzyme Q10 in Early Parkinson Disease. JAMA Neurol. 2014; 71(5): 543–552.
14. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to coenzyme Q10. EFSA Journal; 2010; 8(10): 1793.
15. Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh. Dostopano na: http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/dokumenti/SRZH/Opredelitev_izdelkov/smernice-nacionalne.pdf.
16. McQueen CE, Orr KK. Natural Products. In: Handbook of Nonprescription Drugs. APhA, 16th edition, 2009: 973–974. Datum dostopa: 20. 11. 2018.
17. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines Interactions. Pharmaceutical Press; 2009: 142–144.
18. Quinzii CM, DiMauro S, Hirano M. Human coenzyme Q10 deficiency. Neurochem Res. 2007; 32: 723–727.
19. Ocena tveganja za zdravje ljudi v povezavi z uživanjem prehranskih dopolnil, ki vsebujejo več kot 50 mg koencima Q10 v dnevni odmerku. Dostopano na: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/q10-mzirs_2015_03_splet_0.pdf. Datum dostopa: 22. 11. 2018.