

Dr. Sándor Edit

A koenzim-Q₁₀ klinikailag igazolt hatásai

Összefoglalás

A koenzim Q₁₀ (ubidecarenon) olyan endogén vitaminszerű vegyület, amelyre a humán szervezet minden sejtjének szüksége van az energiatermeléshez. Jelen van a táplálékainkban és a máj is képes korlátozott mértékben szintetizálni. A koenzim Q₁₀ évekig a mitokondriális bioenergetikában betöltött kulcsszerepe miatt volt ismert. Későbbiekben mutatták ki antioxidánsként játszott fontosságát. Ezen tulajdonsága az oxidatív stressz elleni védekezésben, a patológiás mértékben felgyapordott szabad gyökök hatásaltalanításában nyilvánul meg, mely jelenség számos kórkép patogenezisében fontos oki tényezőként ismert. Számos klinikai vizsgálat igazolta a koenzim Q₁₀ hatékonyságát a kar-

diovaszkuláris és a neurodegeneratív betegségeknél, valamint mitokondriális myopathiaknál járulékos terápiaként történő alkalmazásával. A statin terápiák okozta mellékhatások enyhítésében, valamint a krónikus szívelégtelenség kezelésében betöltött szerepét, a szubsztitúciós lehetőségeket világszerte több kutatóhelyen jelenleg is vizsgálják.

Alacsony dózisban számos étrendkiegészítő készítmény, gyógyszerként a 100 mg-os koenzim Q₁₀ van csak forgalomban Magyarországon.

Kulcsszavak: ATP = Adenozin trifoszfát, Koenzim Q₁₀ = CoQ₁₀

Bevezetés

Éppen 50 évvel ezelőtt fedezték fel ezen molekulát a szarvasmarha szívének mitokondriumaiban és néhány évvel később kezdtek vizsgálni szerepét humán testszövetekben. Számos szinonímája ismert a koenzim Q₁₀-nek, néhány ezek közül a teljesség igénye nélkül: ubi-

decarenone, ubiquinone-10, ubiquinone Q₁₀, mitoquinon, vitamin Q₁₀, idebenone (szintetikus analog)

A molekulának két fő jellemzője van: a kinon mag és az oldallánc. A kinon rész adja a redoxi funkció alapját, teszi lehetővé a hidrogén felvételt, enzimműködés eredményeképpen a sejtekben a folyamatos oxidoredukciós átalakulásokban vesz részt. A hosszú poli-izoprenoid oldallánc a vegyületet nagymértékben hidrofóbba teszi, valamint a lipid-membránokban való elhelyezkedését és tulajdonságait is befolyásolja. A sejtben a CoQ₁₀ legnagyobb részt membránokhoz kötötten fordul elő, de szabad formában hordozó fehérjékhez kötötten a sejtplazmában is megtaláljuk.

Koenzim Q₁₀ szintézisére az emberi szervezet önmaga is képes, Acetil-CoA a kiinduló molekula hasonlóan pl. a koleszterin molekulához és részben táplálékaink is tartalmazzanak több-kevesebb mennyiségben CoQ₁₀-et. Az életkor előrehaladtával a saját koenzim Q₁₀ szintézis jelen-

Dr. Sándor Edit
Pharma Nord Kft.
1139 Budapest, Váci út 95

tősen hanyatlik és részben ezt a jelenséget hozzájuk összefüggésbe a CoQ₁₀ külső pótlása által tapasztalt öregedés gátló effektussal.

Az oxidatív foszforilációban az energia és ezáltal az ATP képzésben játszott fontos szerepét Peter Mitchell ismerte fel, aki ezért a munkájáért Nobel-díjat kapott. A koenzim Q₁₀ évekig a mitokondriális bioenergetikában betöltött kulcsszerepe miatt volt ismert, később fedezték csak fel a legalább annyira jelentős és fontos antioxidáns, szabadgyökök közömbösítő tulajdonságát.

A CoQ₁₀ csak az emlősökben található meg. Embereknél a legnagyobb koncentrációban a szívizom tartalmazza. (70 mg/kg) ezen kívül jelentős mennyiségben fordul elő még a májban, a vesében és a vázizomzatban.

Az izomszövetnek, a szívizomnak, vesének, májnak igen nagy az energia igénye ezért érthető a magas CoQ₁₀ koncentráció ezen szövetféleségekben.

A betegségek kialakulásának sejtszintű történései

Celluláris szinten a betegségek pathomechanizmusának (kialakulásának és progrediálásának) az első és leglényegesebb jellemzője a sejt-károsodás, mely a legkorábbi patológiai elváltozás és a csökkent válaszkészség következményeként alakul ki. A károsodás jellege, időtartama, a károsodott sejtek mennyisége jelentős mértékben meghatározza a következményeket, a betegségek lefolyását illetve kimenetelét.

Sejtkárosodást, illetve pusztulást előidéző tényezők:

- hypoxia
- exogén, vagy endogén eredetű kémiai anyagok, kémiai ártalmak
- az immunrendszer változásai, immunológiai reakciók, gyulladáások, örökletes génhibák
- fizikai ártalmak (UV-, ionizáló sugárzás, hő, elektromos shock)
- élő kórokozók toxinjai (vírusok, gombák, baktériumok)
- táplálkozási zavarok
- genetikai defektusok
- öregedési folyamatok
- a biológiai program spontán befejeződése, apoptózis

Az ép sejtet ért károsodás következtében három jelenség lehetséges: sejtpusztulás, alkalmazkodás,

vagy csökkent működőképesség. A csökkent életképesség és működés háttérben okként a mitokondriális funkciózavarok húzódnak meg.

A mitokondriumok saját DNS-el rendelkeznek, amit mtDNS-ként jelölünk. Az mtDNS cirkuláris molekula, amely az elektron transzportban részt vevő fehérjéket, RNS-s alegységeket kódolja. Nagy a valószínűsége, hogy ha a kromoszómális DNS-ben mutáció megy végbe, akkor az érinti a mitokondrium működését is és ez attól függően, hogy melyik szövetben található és milyen annak a szövetnek az energia-igénye, a súlyostól az észrevétlenül bármilyen elváltozást eredményezhet. Az mtDNS könnyen károsodhat a szöveti biokémiai folyamatok során keletkező szabad gyökök miatt. Az ilyen hibákat okozhatja genetikai betegség, daganat, de akár nagy hőmérsékleti ingadozás is. A szabad gyökök annyira megváltoztatják az mtDNS molekulát, hogy azokat a polimeráz (enzim) már nem képes maradéktalanul felismerni, ami delécióhoz, átrendezésekhez és egyéb mutációkhoz fog vezetni. Ugyancsak bizonyították, hogy egyes mitokondriális enzimek, un. proof-read (azaz hibajavító) funkcióval is rendelkeznek, amellyel képesek a felmerülő hibákat – mintegy azonnal – kijavítani.

Ma már számos betegséget és az öregedést is a szabad gyökök által okozott deléciókkal, mutációkkal hozzájuk összefüggésbe. A kor előrehaladtával a gyökök több mutáns fehérjét eredményeznek, melyek még több szabad gyököt hoznak létre ez az ördögi kör az évek során a szervezetben, szövetekben hibák tömegét halmozza fel, amely negatív hatását leginkább az oxigén függő szervekre, szövetekre, un. agy, szív, izmok és a vese fejt ki. Ennek köszönhetően jönnek létre a degeneratív betegségek, pl. Parkinson kór, Alzheimer kór de ugyanezen hatásmechanizmus váltja ki a szív koszorúereinek betegségeit is.

A betegségek gyógyításának lényege a betegségeket kiváltó okok megszüntetése. Bizonyos betegségekben a kiváltó okok gyógyszeres kezeléssel kivédhetők, megszüntethetők. Az anyagcsere-folyamatban jelentkező zavarok csökkent értékű korrekciójával, vagy annak hiányával magyarázhatók a betegségek szövődményei és különösen a krónikus,

anyagcsere zavarokkal is járó kórképekben a betegségek automatizálása, azon sajátossága, hogy kóros folyamatok lassú, vagy gyors ütemben, de feltartóztatlanul haladhatnak előre (progresszió) akkor is, ha az oki tényező a szervezetben már nincs jelen.

A sejtkárosodások első és a további történéseket alapvetően meghatározó következményei az intermediér anyagcsere-folyamatok zavarai a citromsav-ciklus, légzési lánc és az ATP szintézis károsodása. E kiemelt funkció magyarázata, hogy az életműködések kémiai energiát, azaz ATP-t igényelnek. Az ATP hiány az életfunkciók megszűnését, csökkent szintézise az életfunkciók károsodását okozza.

Terápiás lehetőségek – sejtszinten

Jelenleg a mitokondriális szinten jelentkező betegségeknek konkrét gyógyítási lehetősége nem adott, un. mitokondriumra ható gyógyszerek nem léteznek. Néhány a negatív folyamatok meggátlására, lassítására szolgáló anyagról azonban van ismeretünk, ilyenek pl. a vitaminok ezek közül is elsősorban a thiamin (B1 vitamin) riboflavin (B2 vitamin) C-, E-vitamin, liponsav és leginkább a koenzim Q₁₀.

Klinikai alkalmazási lehetőségek

A koenzim Q₁₀ klinikai alkalmazásával régóta vannak próbálkozások. Először Japánban alkalmazták az 1960-as években nagyobb dózisban pangásos szívélgtelenségben. Ott 1997-ben bekerült a kardiológiai tankönyvek ajánlásába.

Szívélgtelenség

A szívélgtelenség farmakológiai és a reszinkronizációs terápiajában elért újabb eredmények ellenére ezen kórkép előrehaladt stádiumában a mortalitás továbbra is magas, a diagnózist követő 2–5 évben a betegek közel 50%-a elhalálozik.

A miokardiális diszfunkciónak több oka van, de az energia termelés zavarai és a myociták energiahiánya kiemelten fontos szerepet játszanak. Igazolást nyert szívizom biopsziával, hogy a szívélgtelenségben szenvedő betegnél a miokar-

diumban lecsökken az esszenciális redox komponens és a természetes antioxidáns koenzim Q₁₀ szint. Feltehetően, hogy a respirációs láncban kulcsszerepet játszó „lopási jelenség” lehet a magyarázat, amikor is a koenzim Q₁₀ mint antioxidáns anyag felhasználása megnövekszik a nem kielégítő funkcióval működő szívben a megnövekedett oxidatív stressz és annak kompenzációs törekvése kerül előtérbe az energiatermelés helyett. A szervezet és vér koenzim Q₁₀ szintje korrelál a szívélgtelenség tüneteinek súlyosságával és a balkamra diszfunkció fokával.

Több vizsgálat adataiból arra lehetett következtetni, hogy a koenzim Q₁₀-nek kedvező hatása lehet a szívélgtelenségben szenvedő betegek állapotára, javulást lehet elérni több paramétert illetően.

Az első dupla vak tanulmányt Japánban végezték, majd 1985-től 2000-ig 16 randomizált tanulmány készült, összesen 1192. beteg bevonásával. A 16 tanulmányból 13 mind a klinikai, mind pedig a hemodinamikai paraméterekben javulást tudott kimutatni. Növekedett a a terheléshatár amennyiben a konvencionális gyógyszeres kezelést koenzim Q₁₀ szupplementációval egészítették ki. Langsjoen és mtsai 143. NYHA III-IV stádiumba sorolt beteget követtek egy hatéves, nyitott tanulmányban ahol is 100 mg/nap koenzim Q₁₀-et adtak a betegeknek. A koenzim Q₁₀ szintek emelkedését tudták elérni az átlag 0.85 mg/L szintről 2.0 mg/L szintre. 85%-a betegeknek egy-, vagy két NYHA osztállyal feljebb került a kezelés alatt a stádiumbesorolást illetően. 84%-a a kezelt betegnek szignifikáns javulást mutatott a bal kamra ejekciós- frakciót illetően. Az egy és két éves túlélés 89% és 82% amely nagyon kedvező az ismert halálozási mutatókkal szemben.

A legnagyobb eredménynek tartották, hogy koenzim Q₁₀ intolerancia illetve súlyos mellékhatás nem volt megfigyelhető még a hosszú ideig tartó kezelése során sem.

Egyéb tanulmányokban a Koenzim Q₁₀ adagját napi 100 mg-ról napi 200 mg-ra emelték és a jelenleg futó tanulmányokban is a terápiás dózis 200 mg/nap illetve ennél magasabb.

Judy és mtsai szintén demonstrálni tudták 3 hónapig tartó kisebb tanul-

mányukban a koenzim Q₁₀ jótékony hatását szívélgtelenség kiegészítő kezelésében. A mérhető paramétereket illetően az alábbi javulást tudták kimutatni: stroke-volumen, kardiális index, ejekciós frakció és végdiasztolés volumen index.

Olaszországi kettős vak multicentrikus tanulmányba 641 beteget vontak be, placebo kontrollós vizsgálatban 100 illetve 150 mg/nap koenzim Q₁₀-et illetve placebo-t adtak. A klinikai paraméterekben és a túlélést illetően is a kezelt csoportban jobb eredményeket tudtak elérni szívélgtelenségben szenvedő betegeknél.

Szívélgtelenségben a CoQ₁₀ nagyobb adagjával (általában 2x, 3x 100 mg/die) helyreállítható a szív-izom csökkent koenzim Q₁₀ koncentrációja. A kedvező hatások a terápia felfüggesztése, vagy elhagyása után megszűntek, újraalkalmazásakor ismételt detektálhatók voltak. A klinikai tünetek javulása mellett az életminőség javulása és a hospitalizáció is lényegesen javult.

Jelenleg folyik olyan dupla vak, placebo kontrollált multicentrikus vizsgálat (550 beteg részvételével) melyikben Magyarország is részt vesz. Ezen Q-Symbio vizsgálatban NYHA III-IV stádiumú betegnek napi 300 mg koenzim Q₁₀ gyógyszer adásával egészítik ki a szakmai irányelvekben elfogadott bázis-terápiát. Vizsgálják a rövid távú tünetekre és a biomarker státuszra kifejtett, hosszabb távon pedig a mortalitásra gyakorolt hatást.

Hypertonia

A koenzim Q₁₀ nek a laboratóriumi és állatkísérletekben megfigyelt hypotenzív hatása szolgáltatta az alapot a a hypertonia kezelésében lehetséges szerepének tisztázására. A legnagyobb áttekintést ebben a témában *Franklin Lawrence Rosenfeldt és munkatársainak* 1966-2005 között végzett összes tanulmány meta-analízise szolgáltatta.

Az összesen 362 páciensről beszámoló 12 vizsgálat közül 3 randomizált kontrollált tanulmányt, egy crossover-vizsgálatot és 8 nyílt (open label) vizsgálatot foglalt magába. A randomizált kontrollált vizsgálatokban a kezelt csoport szisztolés vérnyomása 167 ±15,2 Hgmm volt a kezelés előtt és 151±13,7 Hgmm utána. (csökkenés: 17±1,5 Hgmm

<0,001),míg a placebo csoportban nem volt szignifikáns változás. A diasztolés vérnyomás a kezelt csoportban 100±9,1 Hgmm volt a kezelés előtt utána pedig 96±8,7 Hgmm (csökkenés. 8±0,8 Hgmm, p<0,001), míg a placebo csoportban nem volt szignifikáns változás. A keresztezett vizsgálatban (n=18) a szisztolés vérnyomás 11 Hgmm-rel, a diasztolés vérnyomás pedig 8 Hgmm-rel csökkent(p<0,001), míg placebo-val nem érték el szignifikáns változást. A nyílt vizsgálatokban (n=24) az átlagos szisztolés vérnyomás 165±8,0 Hgmm volt a kezelés előtt, utána pedig 147±7,2 Hgmm (csökkenés: 10±0,5 Hgmm, p<0,001). Fentiek alapján kimondható, hogy a koenzim Q₁₀ potenciálisan csökkentheti a szisztolés vérnyomást akár 17 Hgmm-rel, a diasztolést pedig 10 Hgmm-rel, különösebb mellékhatás nélkül. A CoQ₁₀ hatásos vérnyomáscsökkentő ágensnek tűnik, önmagában és a konvencionális vérnyomáscsökkentőkkel kombinált alkalmazásban egyaránt. A meggyőző és nagyobb bizonyító erejű vizsgálatok lefolytatásához azonban lényegesen nagyobb betegszámok lennének szükségesek. Egy ilyen vizsgálat több ezer páciens bevonását igényelné, a statisztikailag adekvát szinthez, azonban ennek vizsgálati költségeit jelenleg egyetlen gyógyszergyártó sem vállalja. A CoQ₁₀ ugyanis számos országban csak mint étrend-kiegészítő szerepel és hiányoznak a gyógyszerként törzskönyvezett készítmények.

Amíg ezen vizsgálat eredményei nem állnak rendelkezésünkre, elfogadhatónak tűnne a CoQ₁₀ hozzáadása a konvencionális vérnyomáscsökkentőket alkalmazó terápiákhoz, különösen olyan páciensek esetében, akiknek a vérnyomása nehezen szabályozható, illetve akiknél a konvencionális terápiák sok mellékhatást produkálnak. A CoQ₁₀ speciális terápiás szerephez juthat azon hipertóniában szenvedő betegeknél, akiknél konzisztensen magas az oxidatív stressz (pl. diabétesz, vese elégtenség)

Statin kezelés és Koenzim Q₁₀

A koleszterinszint csökkentés leghatékonyabb eszközének ma a statin terápiát tekintik világszerte. Ma már számos statin készítmény van forgalomban, és betegek milliói

szedik ezen készítményeket súlyosabb mellékhatás nélkül. Mindezek mellett – jelenleg még nem teljesen tisztázott mechanizmus alapján – a máj enzimek emelkedése – ritkán az izomszövet károsodása és főleg fájdalomra kelt aggodalmat. A myopathia legsúlyosabb formája a szívizomzat pusztulásával jár, amit rhabdomyolysisnek nevezünk. Ezen rettegett jelenség azonban rendkívüli ritkaság, minden 10 millió kezeltből 1,5 eset végződik ilyen fatális kimenetellel.

Néhány kutató szerint azonban az enyhe myopathiás esetek kivédhetők lennének nagyobb dózissal (50–100 mg) koenzim Q₁₀ adásával. Ezen hipotézist az támasztja alá, hogy a máj koleszterin termelése egy hosszú biokémiai láncreakció eredménye, melynek egyik végterméke csak a koleszterin. A koleszterin önmagában nem kizárólag káros, hanem a szervezet számára igen fontos alapanyag, hiszen ebből épül fel a sejtek fala, a sejtmembránja, továbbá a mitokondriumok falszerkezete is koleszterint tartalmaz. A koleszterin szintézis a májban több köztes termékén keresztül megy végbe, és az egyik köztes-termék pl. a koenzim Q₁₀.

Statinokkal azonban, mellyel a HMG CoA koleszterin szintézisét a mevalonát „pathway”-en keresztül blokkoljuk, a védő funkciót betöltő koenzim Q₁₀ szint szintézise is károsodik, lecsökken. A CoQ₁₀ az izmok normális működéséhez, az ATP képzéshez, a szabadgyök-eliminációhoz azonban feltétlen szükséges. Ez lehet a statinok okozta myopathia kivédésére adott nagyobb dózissal koenzim Q₁₀ kezelés jótékony hatásának magyarázata.

A JACC-ben az Amerikai Kardiológiai folyóiratban 2007-ben megjelent cikk azt hangsúlyozza, hogy CoQ₁₀ bevitellel növelni lehet a vér ubi quinon szintjét és ezáltal csökkenteni a statinok kiváltotta izomfájdalmak gyakoriságát.

Habár ellentmondóak a híradások a tudományos világból és nagy számú klinikai vizsgálatról még sehol sem számoltak be, a JACC állásfoglalása szerint a statinok okozta izomkárosodások napi 200 mg koenzim Q₁₀ bevitelével ellensúlyozhatók lennének. Erre akkor lehet szükség, ha a betegeknek a statin kezelésnek nincs egyéb alternatívája, vagyis nem kerülhető

meg egyéb gyógyszerek adásával a koleszterinszint csökkentése. Ez az esteszám azonban maximálisan a statin kezeltek mintegy 5%-át érintő problémát oldaná meg.

A CoQ₁₀ további klinikai felhasználását illetően elsősorban a neurodegeneratív betegségek kezelésében látszik ígéretesnek az igen nagy dózissal CoQ₁₀ kezelés (Alzheimer kór, Parkinson kór, Friedrich ataxia. stb) A napi klinikai alkalmazás feltételei azonban ma még korántsem adóttak, mivel ezen körképekben napi 600–1000 mg CoQ₁₀ adására lenne szükség és ilyen magas dózissal gyógyszer gyakorlati alkalmazási feltételei jelenleg nem megoldottak.

(A Magyarországon törzskönyvezett egyetlen nagy dózissal CoQ₁₀ vényköteles gyógyszerkészítmény a Myoqinon 100 mg CoQ₁₀-et tartalmaz és jelenleg csak krónikus szívelégtelenség kiegészítő kezelésre javallott.) Más kérdés, hogy rendelkezésre állnak jó minőségű és magas hatóanyag tartalmú étrendkiegészítők is, amelyek akár 90 mg/kapszula mennyiségű CoQ₁₀-et is tartalmaznak.

A Magyar Kardiológus Társaság Metabolizmus Munkacsoportja 2007-ben állásfoglalást adott ki, melyben a CoQ₁₀ kezelés terápiás elveit a jelenlegi tudományos eredmények tükrében gyakorlatilag a fentiek szerint határozta meg.

Daganatos betegségek kezelése során alkalmazott kemoterápiás kezelések számos mellékhatást okozhatnak. Az anthracyclineket kiterjedten alkalmazzák jelenleg is leginkább az emlőrák egyes formáinak és bizonyos lymphómák kezelésében. A szívizmot károsító hatás gyakoribb jelenség, és a CoQ₁₀ elméletileg képes lehet ezen súlyos mellékhatás kivédésére, a nem kívánt szövetkárosodások enyhítésére. Kis számú megbízható tanulmány áll csak a rendelkezésre, ezért általánosságban a pozitív hatást nem lehet kimondani jelenleg.

Egy ritka mitokondriális megbetegedés kezelésében azonban (Kearns-Sayre szindróma) a koenzim Q₁₀ jelentősége hamarosan bizonyított lehet. Ezen betegségben a CoQ₁₀ javítja az anyagcserét, a fizikai státust és az életminőséget. A bizonyításhoz azonban ebben az esetben is további vizsgálatok és nagyobb esetszámú tanulmányok szükségesek.

Felhasznált irodalom:

1. Folkers K: *Survey on the vitamin aspects of coenzyme Q*: Int J Vitam Res 1969;39:334-52
2. K. Folkers G.P. Littaru, L.Ho, T.M Runge, S, Havanonda and D. Cooley, *Evidence for a deficiency of coenzyme Q10 in human heart disease*, Int J Vit Nutr Res (1997),380-390
3. S. Greenberg and W.H. Frisman, *Co-enzyme Q10: a new drug for cardiovascular disease*, J Clin Pharmacol (1990) 596-608.
4. W.V.Judy, J.H.Hall and Folkers, *Coenzyme Q10 withdrawal – clinical relapse in congestive heart failure*, in:Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q (Vol.6)
5. Judy WV, Hall JH, Toth PD, Folkers K: *Double blind-double crossover study of coenzyme Q10 in heart failure*. In Folkers K. Yamamura Y: *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q* Elsevier Science, New York, 1986.pp. 315-23
6. Langsoen PH, Vadhanavikit S, Folkers K. *Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q10* Proc Natl Acad Sci USA 1985: 82:4240-44
7. C. Morisco, B. Trimarco and M. Condorelli, *Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure. a long term multicenter randomized study*, Clin Investig 71 (1993) s134-s36
8. Hofman-Bang C, Schenck-Gostafsson K, Forsell G, Aström H. *Hemodynamic effects of long-term treatment with coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure*. J. Am Coll Cardiol 1992;19:253A
9. Soya AM, Mortensen SA, *Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials*. Molec Aspects Med 1997;18 (Suppl):S159-S168
10. Scarlato G, Comi GP. *Metabolic and drug-induced muscle disorders*. Curr Opin Neurol 2000;15:533-538
11. Ellis CJ, Scott R. *Statins and coenzyme Q10*. Lancet 2003; 361: 1134-1135
12. Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension*. South Med J.2001: 94:1112-1117
13. Mortensen SA, Leth A, Agner E, et al. *Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-Co reductase inhibitors*. Mol Aspects Med. 1997;18(suppl).S137-S144
14. Christensen ER, Stegger m, Jensen-Fangel S, et al. *Mitochondrial DNA levels in fat and blood cells from patient with lipodystrophy or peripheral neuropathy and the effect of 90 days of high-dose coenzyme Q10 treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study*. Clinical Infectious Diseases, 2004;39:1371-1379
15. Marcoff L, Thompson PD. *The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review*. J Am Coll Cardiol. 2007: 49:2231-2237