

Koenzym Q10 (CoQ10)

biologiczna rola i znaczenie suplementacji

Coenzymy Q10 (CoQ10) – the biological role and the importance of supplementation

dr hab. n. med. Kamilla Blecharz-Klin

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii CePT, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik: prof. dr hab. Dagmara Mirowska-Guzel

PDF www.lekwpolsce.pl

Słowa kluczowe: koenzym Q10, CoQ10, ubichinon.

Streszczenie: Koenzym Q10 (CoQ10) należy do endogennych kofaktorów uczestniczących w produkcji związków wysokoenergetycznych w mitochondriach. Działa również antyoksydacyjnie i stabilizująco na błony biologiczne. Utrzymanie dostatecznie wysokiego poziomu tego związku w komórkach jest warunkiem sprawnego przebiegu procesów bioenergetycznych i funkcjonowania naturalnych mechanizmów obrony antyoksydacyjnej. Odpowiednia suplementacja może wyrównać deficyty CoQ10 w ustroju, przynosząc korzyści zdrowotne w niektórych grupach pacjentów.

Keywords: coenzymy Q10, CoQ10, ubichinone.

Abstract: Coenzymy Q10 (CoQ10) belongs to the endogenous cofactors involved in the production of high energy compounds in the mitochondria. It has also antioxidant and stabilizing properties on biological membranes. Maintaining a sufficiently high cellular level of this compound is a precondition for an efficient bioenergy processes and the functioning of natural antioxidant defense mechanisms. Appropriate supplementation can compensate CoQ10 deficits bringing health benefits in some groups of patients.

Wprowadzenie

Rosnące zainteresowanie możliwością zastosowania koenzymu Q10 (CoQ10) w praktyce klinicznej wynika z dużego potencjału tego związku w zakresie działania antyoksydacyjnego. Endogenny CoQ10 (syn. 2,3-dimetoksy-5-metylo-6-poliprenylo-1,4-benzochinon, ubichinon, ubidekarenon) pełni w komórkach wiele istotnych funkcji: jest koenzymem dla enzymów mitochondrialnych i ważnym elementem łańcucha oddechowego, warunkującym sprawny przebieg przemian energetycznych.

Zawartość CoQ10 w organizmie uzależniona jest od wielu czynników. Maksymal-

ne stężenie w tkankach człowieka występuje ok. 20. r.ż, a następnie wraz z postępującym procesem starzenia zmniejsza się sukcesywnie z roku na rok.

Także niewystarczająca podaż substratów egzogennych potrzebnych do wewnątrzustrojowej produkcji CoQ10, jak również niektóre schorzenia czy przyjmowanie leków (związków sulfhydrylowych, leków przeciwnowotworowych, statyn) prowadzą do osłabienia biosyntezy tego związku [1,2].

Puła koenzymu Q10 może być uzupełniana poprzez suplementację. Zmniejszenie niedoborów CoQ10 we krwi i mięśniu ser-

cowym przekłada się na wzmożenie aktywności enzymów mikrosomalnych i produkcję związków wysokoenergetycznych, co usprawnia procesy bioenergetyczne zachodzące w komórkach [3,4].

Obserwacje kliniczne wskazują, że stosowanie CoQ10 może przynosić pozytywne efekty w przypadku chorób nowotworowych, neurodegeneracyjnych oraz cukrzycy typu 2. Jednak największej korzyści z suplementacji odnoszą pacjenci z szeroko rozumianymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.

Biologiczna rola CoQ10

Koenzym Q10 jest związkiem organicznym zaliczanym do grupy biologicznie aktywnych chinonów. W ustroju człowieka funkcjonuje w formie utlenowanej jako *ubichinon (CoQ10)* lub w postaci zredukowanej jako *ubichinol (CoQ10H2)*. Zredukowana postać może ulegać regeneracji z formy utlenionej dzięki działalności enzymów z grupy reduktaz [5,6].

W komórce ubichinon koncentruje się głównie w mitochondriach, gdzie stanowi kluczowy element łańcucha oddechowego i przemian energetycznych, odpowiadając za syntezę i utylizację wysokoenergetycznych związków fosforowych. Pełni tam rolę niebiałkowego przenośnika pomiędzy mitochondrialnymi kompleksami enzymatycznymi, umożliwiając sprawny transport protonów i elektronów pomiędzy kompleksem łańcucha oddechowego oraz przez błony mitochondrialne. Właściwości CoQ10 związane są również ze zdolnością aktywowania enzymów z grupy dehydrogenaz, cytochromów, mitochondrialnych białek rozprzegających oraz sygnałowych kinaz białkowych [7].

Ze względu na działanie przeciwutleniające CoQ10 ogranicza oksydacyjne modyfikacje tłuszczów, białek oraz materiału genetycznego. Reguluje fizykochemiczne właściwości błon biologicznych – stabilizuje je i chroni przed peroksydacją, zapewniając utrzymanie ich prawidłowej struktury i funkcji. Koenzym Q10 zapobiega również dysfunkcjom nabłonka oraz zwiększa stężenie tlenu azotu, co powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych. Wywiera wpływ na ekspresję genów dla wielu białek regulacyjnych (np. BCL-2, Bax, GSK-3 β) oraz reguluje ilość β 2-integrzyn na powierzchni monocytów [8].

Przyczyny i konsekwencje niedoboru CoQ10

Wewnątrzustrojowa produkcja ubichinonu wymaga substratów pochodzenia egzogenego. Niedobory CoQ10 mogą więc wynikać ze zbyt małego dowozu związków niezbędnych do endogennej biosyntezy – fenyloalaniny, tyrozyny oraz kwasów tłuszczowych, których dostarcza w dużym stopniu pożywienie. Na biosyntezę CoQ10 ma również wpływ stężenie witamin z grupy B oraz obecność jonów wapnia, magnezu i fluoru [9,10].

Niezależnie od tego wraz z wiekiem fizjologiczne zasoby CoQ10 ulegają uszczupleniu, gdyż endogenna produkcja zmniejsza się i z czasem nie pokrywa w pełni zapotrzebowania na tę substancję. Początkowo obraz kliniczny niedoboru CoQ10 jest mało charakterystyczny i manifestuje się przewlekłym zmęczeniem. Następnie zaburzeniu ulega praca kluczowych narządów, takich jak serce czy nerki.

Jak wykazują badania, ocena stężenia CoQ10 w organizmie może stanowić istot-

ny czynnik prognostyczny w przebiegu wielu schorzeń, zwłaszcza dotyczących układu krążenia, a także chorób metabolicznych, neurodegeneracyjnych czy nowotworowych. Niedobory CoQ10 stwierdza się u osób z niewydolnością serca, chorobami układu nerwowego, mięśni i wątroby. Spadek poziomu CoQ10 bywa również konsekwencją stosowania farmakoterapii oraz radioterapii.

Niewystarczająca biosynteza CoQ10 może mieć także podłoże genetyczne. Jak dotąd opisano kilka mutacji w obrębie sekwencji: PDSSI, PDSS2, COQ2, COQ9, CABC1/ADCK3 oraz COQ6, które kodują enzymy uczestniczące w biosyntezie ubichinonu [11,12]. Zespół Leigha wywołany mutacjami w obrębie tych genów przejawia się głównie zaburzeniami neurologicznymi. W obrazie klinicznym dominują również objawy ze strony mięśni szkieletowych, serca, wątroby oraz nerek. Pogłębiający się deficyt CoQ10 i zahamowanie aktywności enzymów mitochondrialnych powodują wzrost poziomu mleczanów oraz pirogronianów i rozwój kwasicy metabolicznej.

Zapewnienie właściwego poziomu CoQ10 w tkankach jest bardzo ważne, gdyż niedobory wpływają na aktywność enzymów mitochondrialnych (np. oksydazy monoami-

nowej i syntetazy cytrynianowej), zaburzają funkcjonowanie łańcucha oddechowego, prowadząc do niedostatecznej produkcji adenozynotrójfosforanu (ATP) oraz postępującej dysfunkcji narządów i tkanek. Dlatego też w określonych sytuacjach klinicznych uzupełnienie deficytu CoQ10 poprzez stosowanie suplementacji może być uzasadnione.

Farmakokinetyka egzogenego koenzymu Q10

Koenzym Q10 to związek organiczny o dużej lipofilności. Lepiej przyswaja się w obecności pokarmu, gdyż intensywność procesu wchłaniania uwarunkowana jest obecnością tłuszczów. U człowieka maksymalne stężenie CoQ10 w osoczu obserwuje się pomiędzy 6. a 23. godziną po podaniu drogą dostępną [13]. Związek ten po wchłonięciu ulega szerokiej dystrybucji, osiągając stężenia w przedziale od 8 do 114 µg/g w zależności od typu tkanki. Wysoki poziom CoQ10 stwierdza się głównie w mięśniu sercowym oraz nerkach (ok. 100 µg/mg), a także w wątrobie, śledzionie oraz płucach. W osoczu zdrowego człowieka poziom CoQ10 powinien oscylować wokół wartości 1 µg/ml, w sercu – 70 mg/kg, w obrębie mięśni oddechowych – 30 mg/kg, w mięśniach szkiele-

Przyczyny niedoboru CoQ10

genetycznie uwarunkowane defekty metaboliczne

postępujący proces starzenia się

upośledzenie biosyntezy w wyniku niedoboru substratów

stany zwiększonego zapotrzebowania (schorzenia, wysiłek fizyczny)

farmakoterapia i radioterapia

Rycina 1. Przyczyny wewnątrzustrojowego niedoboru CoQ10

towych – 40 mg/kg, w wątrobie – 60 mg/kg, w tkance tłuszczowej – ok. 10 mg/kg.

W organizmie ludzkim całkowita pula CoQ10 waha się w przedziale od 0,5 do 1,5 g, jednak procesy starzenia powodują jej stopniowe zmniejszanie się. Spośród organelli komórkowych najwyższą zawartość CoQ10 stwierdza się w mitochondriach (40-50%) oraz w jądrze komórkowym (25-30%). Czas biologicznego półtrwania ubiquinonu jest długi i wynosi ok. 51 godzin. W postaci niezmienionej lub częściowo zmetabolizowanej związek wydalaany jest wraz z żółcią, kałem i w niewielkim stopniu z moczem [14].

Dawkowanie

Dobór dawkowania zależy od typu schorzenia i stanu klinicznego pacjenta. W chorobach układu sercowo-naczyniowego właściwości terapeutyczne CoQ10 ujawniają się już przy dawce 100 mg/dobę [15]. Najlepsze korzyści z terapii odnoszą jednak pacjenci stosujący wyższe dawki: 300-320 mg. Powołując się na dane przedstawione przez Tran i wsp. (2010) można przypuszczać, że podawanie CoQ10 w dawce niższej niż 100 mg/dobę nie przynosi wymiernych korzyści zdrowotnych u osób z nadciśnieniem tętniczym. Naukowcy wykazali, że efekt hipotensyjny można uzyskać poprzez suplementowanie CoQ10 w dawce powyżej 120 mg przez okres 3 miesiące [15-17].

Z kolei przeciwmiażdżycowe działanie koenzymu Q10 ujawnia się dopiero w momencie, gdy pacjent przyjmuje co najmniej 300 mg CoQ10 przez 6 miesięcy [18-20]. Poprawę w zakresie tolerancji wysiłku obserwuje się również przy docelowych dawkach wynoszących co najmniej 200-320 mg na dobę [21].

Należy zaznaczyć, że mając na uwadze bezpieczeństwo chorych, suplementacja CoQ10 u osób ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego powinna odbywać się zawsze w połączeniu ze standardową farmakoterapią.

Korzystne może być również podawanie CoQ10 wraz z innymi związkami o działaniu antyoksydacyjnym, np. witaminą E, C oraz selenem [22,23].

Podsumowując, wielkość suplementacji należy dobrać indywidualnie do potrzeb pacjenta, gdyż nie można jednoznacznie określić, jaka dawka CoQ10 jest w pełni skuteczna i bezpieczna. Brak zgodności w tym temacie stwarza potrzebę prowadzenia dalszych badań przedklinicznych i klinicznych.

Potencjalne zagrożenia związane z suplementacją koenzymu Q10

Działania niepożądane koenzymu Q10

Dotychczas nie ustalono maksymalnej bezpiecznej dawki (*Acceptable Daily Intake*) koenzymu Q10. Stosowanie CoQ10 w dawce 300-900 mg/dobę jest dobrze tolerowane i nie powoduje poważnych działań niepożądanych [24,25]. Przewlekła suplementacja wysokich dawek koenzymu Q10 wiąże się z występowaniem działań niepożądanych głównie ze strony przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego.

Oceniano bezpieczeństwo stosowania CoQ10 (dawki powyżej 1200 mg/dobę przez 20 tygodni) u osób ze zdiagnozowaną chorobą Huntingtona [26]. Pierwsze działania niepożądane po zastosowaniu suplementu wystąpiły u chorych w 4. tygodniu terapii. 20% chorych przyjmujących CoQ10 w dawce 2400 mg/dobę zgło-

siło zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (wzdęcia, biegunki, zaparcia) oraz wystąpienie stanów lękowych. Zwiększenie dawki CoQ10 do 3600 mg/dobę w 12. tygodniu badania zaostrzyło objawy choroby, powodując zarazem wzrost częstości występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i układu nerwowego (osłabienie, zaburzenia smaku i widzenia). Nadmierna podaż CoQ10 może zaburzyć funkcjonowanie wątroby, co klinicznie objawia się wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) i asparaginowej (ASPAT).

Większość badaczy jest zgodna, że najbezpieczniej jest stosować CoQ10 w dawce nieprzekraczającej 1200 mg/dobę.

Interakcje CoQ10

Mechanizmy interakcji koenzymu Q10 z lekami i żywnością nie są do końca poznane. Wiadomo, że największe ryzyko wystąpienia interakcji dotyczy chorych onkologicznych, u których obserwuje się osłabienie efektów chemioterapii, oraz pacjentów kardiologicznych. Interakcje pomiędzy CoQ10 a lekami cytostatycznymi mogą doprowadzić do zniesienia ich działania przeciwnowotworowego. Najistotniejsze wydają

się interakcje koenzymu Q10 z antybiotykami antracyklinowymi (np. dokсорubicyną, daunorubicyną, epirubicyną), które mają budowę chemiczną zbliżoną do koenzymu Q10 i konkurują z nim o te same receptory w kardiomiocytach. Istotne są również interakcje CoQ10 ze statynami, lekami przeciwzakrzepowymi, beta-blokerami czy lekami stosowanymi w leczeniu astmy.

Statyny oraz inne leki hipolipemiczne, takie jak gemfibrozil, z jednej strony obniżają stężenie lipidów w osoczu krwi, ale z drugiej strony upośledzają produkcję ubiquinolu. Stosując farmakoterapię opartą na statynach, warto uzupełniać niedobór CoQ10 poprzez suplementację w dawce 100 mg na dobę [2,27,28].

Wpływ koenzymu Q10 na transportery jelitowe prowadzi do zmian w absorpcji, dystrybucji oraz wydalaniu nifedypiny, przedłużając obecność leku we krwi, co skutkuje wzmożonym efektem hipotensyjnym. Istnieją również przesłanki świadczące o potencjalnych zagrożeniach wynikających z suplementacji CoQ10 u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi. Chan i wsp. (1998) wykazali, że istnieje antagonizm polegający na przeciwzakrzepowym działaniu warfaryny oraz prozakrzepowym

Działania niepożądane CoQ10

ze strony przewodu pokarmowego (wzdęcia, biegunki, zaparcia, nudności, zmniejszenie apetytu)

ze strony ośrodkowego układu nerwowego (niepokój, stany lękowe, osłabienie, zaburzenia smaku i widzenia)

zaczerwienienie skóry

infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok

Rycina 2. Działania niepożądane CoQ10

działaniu koenzymu Q10 [29]. Interakcje w tym zakresie prowadzą do zmiany czasu protrombinowego oraz aktywności czynników krzepnięcia krwi.

Ryzykowna może być również suplementacja CoQ10 u pacjentów z astmą oraz przewlekłą chorobą zatorowo-płucną. Skuteczność leków stosowanych w terapii przewlekłych schorzeń dróg oddechowych w połączeniu z CoQ10 może być zmniejszona. Ubichinol powoduje, że opóźnia się czas, po którym teofilina osiąga maksymalne stężenie we krwi. Opóźnienie początku działania tego leku rozszerzającego oskrzela wiąże się z niebezpieczeństwem nasilenia duszności u pacjentów z astmą.

Pozytywny rodzaj interakcji występuje pomiędzy CoQ10 a inhibitorami konwertazy angiotensyny (enalapryl) oraz antagonistami kanałów wapniowych (nitrendypina). Ubichinol wykazuje synergizm działania z tymi lekami i wydłuża ich działanie hipotensyjne. Dzięki temu okres połowicznego półtrwania leków obniżających ciśnienie tętnicze wydłuża się.

Zaobserwowano synergizm działania CoQ10 m.in. z selenem, kwasami omega-3 i L-karnityną oraz spotęgowanie efektu terapeutycznego u pacjentów z hipercholesterolemią i chorobą niedokrwienną serca.

Boles i wsp. (2011) sugerują, że pacjenci leczeni z powodu nawracających cyklicznych wymiotów mogą odnieść potencjalne korzyści z jednoczesnego stosowania CoQ10, L-karnityny oraz amitryptyliny. Pacjenci otrzymujący CoQ10 (300 mg/dobę), L-karnitynę (2 g) oraz amitryptylinę (0,5 mg) zgłaszali zmniejszenie częstotliwości wymiotów towarzyszących migrenowym bólem głowy [30].

Podsumowanie

Suplementacja koenzymu Q10 może wspomagać procesy bioenergetyczne zachodzące w komórkach oraz pobudzać endogenne mechanizmy ograniczające negatywne skutki stresu oksydacyjnego. Te unikalne właściwości powodują, że poszukuje się nie tylko możliwości zastosowania CoQ10 jako elementu profilaktyki i terapii schorzeń neurodegeneracyjnych, nowotworowych, metabolicznych, lecz przede wszystkim chorób układu krążenia. © P

Piśmiennictwo:

1. Banach M, Serban C, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Statin therapy and plasma coenzyme Q10 concentrations-A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Pharmacol Res.* 2015;99:329-36.
2. Emmanuele V, López LC, Berardo A, Naini A, Tadesse S, Wen B, et al. Heterogeneity of coenzyme Q10 deficiency: patient study and literature review. *Arch Neurol.* 2012;69(8):978-83.
3. Baggio E, Gandini R, Plancher AC, Passeri M, Carmosino G. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. *CoQ10 Drug Surveillance Investigators. Mol Aspects Med.* 1994;15 Suppl:287-94.
4. Mortensen SA. Overview on coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of "Q-symbio"-a multinational trial. *Biofactors* 2003;18(1-4):79-89.
5. James AM, Smith RA, Murphy MP. Antioxidant and prooxidant properties of mitochondrial Coenzyme Q. *Arch Biochem Biophys.* 2004;423(1):47-56.
6. Onur S, Niklowitz P, Fischer A, Jacobs G, Lieb W, Laudes M, et al. Determination of the coenzyme Q10 status in a large Caucasian study population. *Biofactors* 2015;41(4):211-21.
7. Littarru GP, Tian L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Nutrition* 2010; 26(3):250-4.
8. Tian S, Wang D, Li X, Tang J, Han G, Dai Y. Coenzyme Q10 enhances the expression of Bcl-2 and inhibits the expressions of Bax and GSK-3 β in the hippocampus of rats exposed to ischemia/reperfusion injury. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2013;29(7):698-701.
9. Folkers K, Morita M, McRee J Jr. The activities of coenzyme Q10 and vitamin B6 for immune responses. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;193(1):88-92.
10. Willis R, Anthony M, Sun L, Honse Y, Qiao G. Clinical implications of the correlation between coenzyme Q10 and vitamin B6 status. *Biofactors* 1999;9(2-4):359-63.
11. Horvath R. Update on clinical aspects and treatment of selected vitamin-responsive disorders II (riboflavin and CoQ 10). *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(4):679-87.
12. Hernández-Camacho JD, Bernier M, López-Lluch G, Navas P. Coenzyme Q10 Supplementation in Aging and Disease. *Front Physiol.* 2018;9:44.
13. Bhagavan HN, Chopra RK. Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic Res.* 2006;40(5):445-53.
14. Siemienuk E, Skrzydlewska E. Coenzyme Q10: its biosyn-

thesis and biological significance in animal organisms and in humans. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2005;59:150-9.

15. 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.

16. Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. *South Med J*. 2001;94(11):1112-7.

17. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Shukla PK, Thakur AS. Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Hum Hypertens*. 1999;13(3):203-8.

18. Dai YL, Luk TH, Yiu KH, Wang M, Yip PM, Lee SW, et al. Reversal of mitochondrial dysfunction by coenzyme Q10 supplement improves endothelial function in patients with ischaemic left ventricular systolic dysfunction: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis* 2011;216(2):395-401.

19. Gao L, Mao Q, Cao J, Wang Y, Zhou X, Fan L. Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;221(2):311-6.

20. Tiano L, Belardinelli R, Carnevali P, Principi F, Seddaiu G, Litararu GP. Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study. *Eur Heart J*. 2007;28(18):2249-55.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.

Oddano do publikacji: 22.03.2018 Copyright© Medyk Sp. z o.o.

dr hab. n. med. Kamilla Blecharz-Klin
kamilla.blecharz-klin@wum.edu.pl