

Wpływ koenzymu Q10 na insulinooporność

Influence of coenzyme Q10 on insulin resistance

dr hab. n. med. Michał Wiciński¹, dr n. med. Maciej Socha³, Jakub Gębalski¹, dr n. med. Bartosz Malinowski¹, Mikołaj Czerwiński¹, lek. Grzegorz Liczner¹, lek. Maciej Panek¹, dr hab. n. med. Katarzyna Pawlak-Osińska, prof. UMK²

¹ Katedra Farmakologii i Terapii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, kierownik: dr hab. n. med. Michał Wiciński

² Zakład Patofizjologii Narządu Słuchu i Układu Równowagi, Wydział Lekarski, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, kierownik: dr hab. n. med. Katarzyna Pawlak-Osińska, prof. UMK

³ Katedra Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej, Wydział Lekarski, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, kierownik: prof. dr. hab. n. med. Marek Grabiec

PDF www.lekwpolisce.pl

Streszczenie: Celem niniejszej pracy jest przedstawienie, na podstawie dostępnej literatury, wpływu koenzymu Q10 (CoQ10) na rozwój insulinooporności, a także zwrócenie uwagi na możliwość wykorzystania tego związku w profilaktyce przeciwcukrzycowej. Koenzym Q10, znany również jako ubichinon, występuje w łańcuchu oddechowym i główną jego rolę w funkcjonowaniu organizmu człowieka jest wytwarzanie adenozynotrifosoranu (ATP). Posiada właściwości hydrofobowe, jego zredukowana postać hamuje peroksydację lipidów. Antyoksydacyjne właściwości koenzymu Q10 sprawiły, że wielu badaczy dostrzegło możliwość wykorzystania tego związku jako substancji przeciwdziałającej procesom, w których patogenezie rolę odgrywają wolne rodniki tlenowe. Zwiększona ich produkcja występuje w cukrzycy typu 1 i 2, co jest związane z wysokim stężeniem glukozy i kwasów tłuszczowych w komórkach. Wolne rodniki tlenowe aktywują różne szlaki sygnałowe, co prowadzi do osłabienia odpowiedzi komórek na działanie insuliny. Oprócz zmniejszenia ilości wolnych rodników tlenowych, w literaturze możemy odnaleźć również badania dotyczące wpływu suplementacji koenzymu Q10 na inne aspekty cukrzycy, takie jak poziom glukozy we krwi, hiperinsulinemia czy poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Przyniesione w pracy wyniki badań pokazują działanie koenzymu Q10 na wiele czynników związanych z cukrzycą. Ich niekorzystne działanie prowadzi do powstawania zaburzeń metabolicznych i insulinooporności. Nie jest jednak możliwe jednoznaczne określenie wpływu koenzymu Q10 na insulinooporność. Badania, których wyniki przytoczono w artykule, mają różne ograniczenia, w związku z czym temat suplementacji koenzymu Q10 w cukrzycy i wpływu koenzymu Q10 na insulinooporność wymaga z pewnością dalszych badań. **Słowa kluczowe:** koenzym Q10, insulinooporność, cukrzyca, stres oksydacyjny.

Abstract: The purpose of this article is showing an influence of coenzyme Q10 (CoQ10) on development of insulin resistance and put attention to possibility of utilization this substance in oncological prevention. Coenzyme Q10, also known as ubiquinone, occurs in electron transport chain and its main duty in functioning of human's body is producing adenosine triphosphate (ATP). It has hydrophobic properties, its reduced form inhibits peroxidation of lipids. Antioxidative properties of coenzyme Q10 turned attention of many scientists on possibility of use this substance as inhibitor of processes, in which reactive oxygen species (ROS) play role. Higher concentration of ROS occurs in diabetes mellitus type 1 and 2 - it bound with high concentration of glucose and fatty acids in cells. ROS activates a lot of signal transduction, what leads to worse response of cells on insulin. Literature contains descriptions of many others actions of coenzyme Q10 on diabetes mellitus, beside decreasing level of ROS. Results of many researches shows influence of CoQ10 on blood glucose level, hyperinsulinemia and glycated hemoglobin level (HbA1c).

Results of researches used in this article show working of CoQ10 on many factors connected with diabetes mellitus. Unfavorable work of this factors leads to insulin resistance. It is not possible to define clearly influence of CoQ10 on insulin resistance. Researches, which results were used in this article, have many limits, so the topic of supplementation CoQ10 in diabetes mellitus and influence on insulin resistance needs further exploration.

Keywords: coenzyme Q10, insulin resistance, diabetes mellitus, oxidative stress.

» Wprowadzenie

Koenzym Q10

Koenzym Q10, znany również pod nazwą ubichinon, należy do grupy chinonów występujących w komórkach eukariotycznych [1]. Najistotniejszą rolą koenzymu Q10 jest jego udział w syntezie adenozynotriforanu (ATP), cząsteczki stanowiącej nośnik energii w układach biologicznych [2].

Ubichinon wchodzi w skład łańcucha oddechowego, znajdującego się w wewnętrznej błonie mitochondrialnej, gdzie odpowiada za przenoszenie elektronów z kompleksu I i II na kompleks III. Koenzym Q10 uczestniczy również w tworzeniu siły protonomotorycznej, wykorzystanej przez kompleks V do syntezy ATP [3].

Ubichinon pod względem struktury bardzo przypomina witaminy z grupy E (tokoferole), które w układach biologicznych pełnią funkcję antyoksydacyjną [4]. W komórce koenzym Q10 występuje w trzech formach:

- utlenionej – ubichinon,
- częściowo zredukowanej – ubisemichinol,
- zredukowanej – ubichinol [5], która jest jedynym przeciwutleniaczem hydrofobowym syntezowanym w komórce.

Właściwości antyoksydacyjne ubichinolu wynikają ze zdolności do zmiatania wolnych rodników [6]. Ze względu na właściwości hydrofobowe, zredukowana postać koenzymu Q10 odgrywa rolę w hamowaniu peroksydacji lipidów [7]. Warto wspomnieć również o współdziałaniu ubichinolu z α -tokoferolem. Zredukowana postać koenzymu Q10 chroni witaminę E przed utlenieniem [8].

Cel pracy

Przeciwutleniacze to grupa drobnocząsteczkowych związków chroniących organizm przed wolnymi rodnikami. Te mikroskładniki, powszechnie przyjmowane z jedzeniem, wzbudziły ostatnio duże zainteresowanie w związku z potencjalnym zastosowaniem w terapii skojarzonej

z innymi lekami. Można tu wymienić m.in. próby łączenia antybiotyków z przeciwutleniaczami u pacjentów z sepsą lub minimalizowanie działań niepożądanych po leczeniu chemioterapeutykami w onkologii.

Celem niniejszej pracy jest analiza roli koenzymu Q10 (CoQ10) w patogenezie insulinooporności na podstawie dostępnej literatury.

» Insulinooporność – udział reaktywnych form tlenu

W przebiegu cukrzycy typu 1 i 2 mamy do czynienia z zaburzeniem stężenia glukozy i kwasów tłuszczowych w organizmie. Wysokie stężenie tych związków jest przyczyną zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu przez komórkę [9]. Podczas hodowli komórek naczyń szczura w wysokim stężeniu glukozy (400 mg/dl przez 72 h) zanotowano zdecydowanie wyższe stężenie reaktywnych form tlenu (RFT) niż w przypadku hodowli komórek w niższym stężeniu (100 mg/dl przez 72 h) [10]. Mechanizm tego zjawiska związany jest z aktywacją oksydazy NADH przez szlak zależny od kinazy białkowej C (PKC).

Reaktywne formy tlenu mogą aktywować różnego rodzaju szlaki sygnałowe w komórce, prowadząc do nieprawidłowej odpowiedzi komórki. W konsekwencji może dojść do tzw. down-regulacji i zmniejszenia odpowiedzi komórek na insulinę. Mechanizm ten wynika głównie z nadprodukcji anionorodnika ponadtlenkowego, który dysmutaza ponadtlenkowa (SOD1 i SOD2) przekształca do nadtlenku wodoru. Przenika on dobrze przez błonę mitochondrialną do cytoplazmy, gdzie stymuluje aktywację kinaz serynowo-treoninowych, tj.:

- IKK (Inhibitory *Kappa B Kinase*),
- PKC θ (*Protein Kinase C θ*),
- JNK (*c-Jun N-terminal Kinases*),
- MPKs (*Mitogen Activated Protein Kinases*).

Kinazy te uczestniczą w fosforylacji IRS-1/2 (*Insulin Receptor Substrate*). Prowadzi to do za-

hamowania aktywacji PI3K (*Phosphoinositide 3-Kinase*), a w konsekwencji do zahamowania transportu glukozy, syntezy glikogenu oraz glukoneogenezy. Powstawanie odbywa się za pomocą NOX (*Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase*), zlokalizowanych na błonie komórkowej, endosomach i retikulum endoplazmatycznym. Wytworzony anionorodnik ponadtlenkowy przekształcony jest do nadtlenu wodoru przy udziale katalazy, GPX1 (*Glutathione peroxidase 1*) i PRX1 (*Peroxiredoxin 1*) [10,11].

Indukowana przez insulinę produkcja RFT może mieć również korzystny wpływ na insulinooporność. W badaniu przeprowadzonym na myszach pozbawionych peroksydazy glutationowej 1 (Gpx1), jednego z kluczowych enzymów antyoksydacyjnych, zauważono większą oporność na insulinooporność indukowaną przez dietę wysokotłuszczową. Większa wrażliwość na insulinę związana była z indukowaniem kinazy 3 fosfatydyloinozytolu i wychwytem glukozy w mięśniach. Wzmocniona sygnalizacja insulinowa korelowała ze wzmocnionym utlenianiem PTEN, białka z rodziny PTP, który blokuje sygnały generowane przez kinazę 3 fosfatydyloinozytolu [12,13].

» Dowody działania CoQ10 na insulinooporność

Reaktywne formy tlenu (RFT) stanowią produkty metabolizmu tlenowego. W naszym organizmie odpowiadają m.in. za zwalczanie drobnoustrojów, przekazywanie sygnałów między komórkami czy regulację ekspresji genów. RFT wywierają również szkodliwe działanie. Odpowiedzialne są za starzenie organizmu oraz biorą udział w patogenezie wielu chorób, takich jak choroby układu krążenia, nowotwory, jednostki chorobowe związane ze stanem zapalnym, choroby neurodegeneracyjne oraz cukrzyca [14].

U osób chorujących na cukrzycę można zauważyć znaczny wzrost RFT. Wysokie stężenie glukozy w osoczu prowadzi do nieenzymatycznej glikacji białek, których produkty, ulegając utlenieniu, generują RFT [14].

W badaniu Kunitomo i wsp. [15] określono **wpływ suplementacji koenzymu Q10 na stres oksydacyjny, nitracyjny i stan zapalny**. W eksperymencie wykorzystano szczury (SHR-cp), u których wywołano zespół metaboliczny. Szczury zostały podzielone na cztery grupy karmione dietą wysokotłuszczową, składającą się z 14% tłuszczu, 46% węglowodanów i 24% białek, oraz odpowiednio: 0,07, 0,2, 0,7% CoQ10. Rezultatem badań była zależna od dawki redukcja markerów stresu oksydacyjnego i nitracyjnego. Efekt widoczny był po upływie 10 tygodni od rozpoczęcia eksperymentu. Pomimo szybkiego wzrostu poziomu CoQ10 we krwi, stężenie w tkankach wzrastało wolniej ze względu na słabą penetrację CoQ10 przez błonę komórkową. Nie zaobserwowano wpływu suplementacji CoQ10 na masę ciała i dyslipidemię. W świetle uzyskanych wyników naukowcy sugerują możliwości zastosowania suplementacji CoQ10 w prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego w zespole metabolicznym.

Jednym z takich związków jest anionorodnik ponadtlenkowy, działający jako czynnik zwężający naczynia krwionośne poprzez reakcje z tlenkiem azotu. Konsekwencją reakcji jest zwiększenie oporu obwodowego i wzrost ciśnienia krwi. W wyniku reakcji powstaje nadtlenuazotyn, wykazujący bardzo dużą reaktywność wobec związków makrocząsteczkowych, tj. białka, DNA oraz lipidów błony komórkowej [16]. RFT prowadzą również do uszkodzeń śródbłonna naczyń, co prowadzi do dalszego wzrostu ciśnienia krwi. Mechanizm ten związany jest z utlenieniem lipoprotein o małej gęstości (LDL), które odgrywają istotną rolę w patogenezie miażdżycy [17]. CoQ10 może hamować zmiany oksydacyjne LDL [18].

Zanotowano również **korzystny wpływ ubichinonu na hiperinsulinemię**. Hiperinsulinemia wyrównawcza u osób z opornością na insulinę może zwiększać wchłanianie soli w kanalikule proksymalnym, powodując hipernatremię. Wzrost stężenia sodu zwiększa wypełnienie ło-

zyska naczyniowego wodą, prowadząc do wzrostu ciśnienia krwi. Mechanizm prawdopodobnie związany jest z aktywacją receptora IRS2 przez insulinę [19].

W przyszłości należy przeprowadzić badania w celu dokładniejszego określenia mechanizmów wyjaśniających efekt hipotensyjny i hipoglikemiczny koenzymu Q10.

W eksperymencie przeprowadzonym przez Sohet i wsp. [20] określono wpływ suplementacji koenzymu Q10 na metabolizm wątroby u myszy karmionych dietą indukującą otyłość, w celu określenia potencjalnej roli CoQ10 w ochronie przeciw peroksydacji lipidów. W badaniu wykorzystano trzy grupy. Pierwsza grupa (CT) stanowiła grupę kontrolną. Grupa druga (HFF) karmiona była dietą wysokotłuszczową oraz roztworem fruktozy o stężeniu 21%. Grupie trzeciej (HFFQ) podano dodatkowo 1% roztwór koenzymu Q10. Badanie trwało 8 tygodni. Grupa HFF wykazała wzrost stężenia glukozy i insuliny na czczo, przyrost masy ciała oraz indukcję genów odpowiedzialnych za stres oksydacyjny (oksydaza NADPH), stan zapalny (CRP, STAMP2) i metabolizm (CPT1a) w wątrobie. W przypadku grupy HFFQ stwierdzono zmniejszenie ekspresji genów odpowiedzialnych za stan zapalny i metabolizm, bez wpływu na masę ciała oraz peroksydację lipidów. Warto odnotować, że w badaniu po raz pierwszy uzyskano dowody *in vivo*, iż nagromadzony CoQ10 w wątrobie pozwala na obniżenie ekspresji oksydazy NADPH i stanu zapalnego, niezależnie od wpływu na peroksydację lipidów. Jednak uzyskany efekt nie był wystarczająco skuteczny w hamowaniu rozwoju tkanki tłuszczowej i innych zmian metabolicznych charakterystycznych dla otyłości. Badacze sugerują większe korzyści suplementacji CoQ10 u chorych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby ze względu na duży udział stanu zapalnego oraz akumulacji tłuszczu w wątrobie.

Mikroelementy stanowią jeden z podstawowych elementów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Wchodzą w skład

enzymów lub hormonów regulujących procesy życiowe. Należą do nich m.in.: cynk (Zn), jod (J), żelazo (Fe) oraz miedź (Cu). Szczególnie ważnym mikroelementem jest żelazo. W ludzkim organizmie żelazo występuje w hemoglobinie oraz mioglobinie, jak również buduje centra aktywne katalazy i cytochromów. Pierwiastek ten jest niezbędny do życia, jednak zwiększony poziom żelaza odkładanego w postaci kompleksów z albuminami lub drobnocząsteczkowymi związkami (hemochromatoza, talasemie) może prowadzić do:

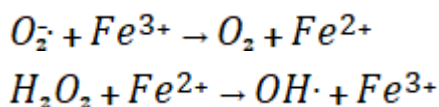
- reumatoidalnego zapalenia stawów,
- uszkodzenia wątroby,
- nowotworów,
- cukrzycy [21,22,23].

Lazourgui i wsp. [24] zbadali **wpływ suplementacji CoQ10 na poziom żelaza w organizmie**. Określi także wpływ przyjmowanego ubichinonu na kontrolę glikemii oraz ochronę antyoksydacyjną u insulinoopornych *Psammomys obesus* (Piaskówka tłusta/*Fat sand rat*). Insulinooporność indukowano pokarmem. Dieta w grupie badanej zawierała dodatkowo CoQ10 w ilości 10 mg/kg masy ciała przez 9 miesięcy. Wyniki badań pokazały, że suplementacja CoQ10 zmniejszyła stężenie glukozy, insuliny, dialdehydu malonowego (MDA), żelaza i QUICKI (*Quantitative insulin sensitivity check index*) oraz zwiększyła TAS (Total Antioxidant Status). QUICKI i HOMA-IR (ahomeostatic model assessment) są wskaźnikami wykorzystywanymi w celu określenia stopnia insulinooporności [25]. Nie stwierdzono wpływu CoQ10 na poziom i wartości antropometryczne. Badacze zwrócili szczególną uwagę na zmniejszony poziom żelaza.

U pacjentów nadmiernie obciążonych żelazem zauważono zwiększoną częstość występowania cukrzycy typu 2 [26]. Mechanizm powstawania cukrzycy z udziałem żelaza nie jest całkowicie wyjaśniony. W modelach zwierzęcych szczególną rolę upatruje się w insulinooporności, niedoborze insuliny oraz uszkodzeniach wą-

troby. W mysim modelu cukrzycy typu 2 mamy do czynienia ze zwiększonym stężeniem żelaza i stresem oksydacyjnym, prowadzącym do uszkodzeń komórek beta trzustki i zmniejszenia wydzielania insuliny. Wzrost częstości zachorowań na cukrzycę typu 2 widać u pacjentów z podwyższonym poziomem żelaza w organizmie. U pacjentów tych występuję zwiększony poziomy malonodialdehydu (MDA) i 4-hydroksynonenów, związków będących markerami peroksydacji lipidów [27]. Podobna sytuacja ma miejsce u pacjentów chorujących na cukrzycę. Szczególnie wyraźnie widać wzrost O_2^- . Wzrost poziomu RFT związany jest m.in. z wysokim stężeniem glukozy. Anionorodnik ponadtlenkowy może być generowany również w wyniku spontanicznego przejścia

oksyhemoglobiny (hemoglobina z żelazem na II+ stopniu utlenienia związana z O_2) do metemoglobiny (hemoglobina z żelazem na +III stopniu utlenienia). Anionorodnik pod wpływem dysmutazy przekształcany jest do H_2O_2 , który reagując z hemem, uwalnia żelazo. Następnie metal ten reagując z nadtlakiem wodoru, prowadzi do powstania rodnika hydroksylowego, który odpowiedzialny jest za główne uszkodzenia oksydacyjne w komórce. Żelazo z +III stopnia utlenienia redukowane jest z udziałem anionorodnika ponadtlenkowego na +II stopień utlenienia. W ten sposób następuje regeneracja katalizatora i możliwość dalszego generowania rodnika hydroksylowego. Cykl ten nazywany jest cyklem Fentona [23].



Ryc. 1. Cykl Fentona

Przedstawione prace pokazują duży udział RFT w etiologii różnego rodzaju chorób. Z tego

powodu powstało wiele prac badających potencjalne wykorzystanie antyoksydantów w leczeniu.

W eksperymencie przeprowadzonym przez Mansour i wsp. [28] zbadano korzyści płynące z działania CoQ10 i rosiglitazonu w indukowanym fruktozą zespole metabolicznym u szczurów. Rosiglitazon należy do doustnych leków przeciwcukrzycowych, pochodnych glitazonu. Mechanizm działania związany jest z działaniem agonistycznym wobec receptorów PPAR- γ , wpływając tym samym na obrót glukozy, lipidów i insuliny [29]. Każda z grup była karmiona dietą bogatą we fruktozę przez 16 tygodni. Jedna z grup służyła jako grupa kontrolna. Kolejne grupy leczone były odpowiednio CoQ10 (10 mg/kg masy ciała), rosiglitazonem (4 mg/kg masy ciała) oraz kombinacją wyżej przedstawionych związków.

Wywołanie MS spowodowało m.in. wzrost stężenia insuliny, glukozy oraz insulinooporność. Wysokie stężenie glukozy oraz glikowane białka obniżyły aktywność dysmutazy ponadtlenkowej i innych enzymów antyoksydacyjnych. Objawia się to zwiększoną peroksydacją lipidów. Leczenie szczurów za pomocą rosiglitazonu zmniejszyło insulinooporność i hiperglikemię. Dodatkowo nastąpiło zmniejszenie poziomu leptyn. Pomimo tego zanotowano dalszy przyrost masy ciała. Leczenie szczurów opornych na insulinę za pomocą CoQ zmniejszyło hiperglikemię, hiperinsulinemię, insulinooporność i poziom leptyn. Dodatkowo doszło do znacznego zmniejszenia masy ciała. Zastosowanie kombinacji badanych substancji skutkowało dalszym zmniejszeniem hiperglikemii, hiperinsulinemii, insulinooporności i poziomu leptyn w osoczu. Nastąpiła również znaczna redukcja masy ciała. Nie zanotowano wpływu CoQ10 lub rosiglitazonu na dyslipidemie. Kombinacja badanych związków znacząco zmniejszyła podwyższony poziom całkowite-

W przyszłości należy przeprowadzić badania w celu dokładniejszego określenia mechanizmów wyjaśniających efekt hipotensyjny i hipoglikemiczny koenzymu Q10.

go cholesterolu, trójglicerydów oraz cholesterolu związanego z lipoproteinami o małej gęstości (LDL-C), jednocześnie nastąpił wzrost cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C). Podawanie rosiglitazonu prowadziło do normalizacji zmian histopatologicznych w wątrobie. Korzystny efekt przeciwwzapalny prawdopodobnie związany jest ze zmniejszeniem poziomu prozapalnych cytokin, tj. IL-1b, IL-6 oraz TNF- α .

Równoczesne zastosowanie badanych związków nieznacznie polepszyło stan zmian histopatologicznych w wątrobie. W grupie kontrolnej zauważono zwiększony poziom kwasu moczowego. Leczenie CoQ10, rosiglitazonem lub ich kombinacji znacząco obniżyło poziom kwasu moczowego w surowicy.

Podsumowując, badacze udowodnili **korzystne działanie kombinacji rosiglitazonu i CoQ10 w indukowanym fruktozą modelu oporności na insulinę**. Rosiglitazon i CoQ w połączeniu poprawia profil lipidowy, hiperglikemię, hiperinsulinemię oraz normalizuje poziom leptyn. Dodatkowo zmniejsza stres oksydacyjny i poziom cytokin. W badaniu Singh i wsp. [30] określono wpływ rozpuszczonego w wodzie koenzymu Q10 na ciśnienie krwi oraz insulinooporność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową. Do badania wykorzystano 59 pacjentów. Grupa A otrzymywała 60 mg CoQ10 dwa razy dziennie. Grupa B otrzymywała kompleks witamin B. Eksperyment trwał przez 8 tygodni. Podczas analizy grupy A badacze stwierdzili m.in. spadek: ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, poziomu glukozy i insuliny, triglicerydów, nadtlenków lipidów oraz MDA. Wzrosło natomiast stężenie witamin A, C, E i beta-karotenu. W przypadku grupy B wzrosło jedynie stężenie beta-karotenu oraz kwasu askorbinowego. Dokładne mechanizmy wyjaśniające wyżej wymienione zmiany nie są w pełni znane. Zaburzenie obrotu insuliny może być zwią-

zane z nieprawidłowym działaniem mechanizmów obronnych przed stresem oksydacyjnym w komórkach beta trzustki. Widać tu pierwsze

ograniczenie badania, gdyż badacze nie określili poziomu i aktywności najważniejszych enzymów uczestniczących w obronie przed reaktywnymi formami tlenu. Dodatkowo eksperyment prowadzony był zbyt krótko, aby móc do-

strzec rzeczywisty wpływ suplementacji na insulinooporność.

W przypadku nadciśnienia tętniczego stres oksydacyjny zaburza m.in. funkcje nabłonka i mięśni gładkich, co wpływa na opór naczyniowy. Badania pokazują **korzyści płynące z suplementacji CoQ10 w przypadku stosowania klasycznych leków w nadciśnieniu tętniczym**. Może to stanowić alternatywną metodę pozwalającą zmniejszyć dawki farmaceutyków, prowadząc do ograniczenia działań niepożądanych, a to z kolei może poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (*compliance*) przez pacjenta.

Podobne wyniki uzyskał Hodgson i wsp. [31], **określając wpływ suplementacji CoQ10 na wartość ciśnienia i poziom glukozy u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2, leczonych fenofibratem**. Fenofibrat należy do grupy pochodnych kwasu fibrynowego, którego mechanizm działania związany jest z hamowaniem aktywności lipazy i syntetazy cholesterolu [28]. W badaniu wzięło udział 74 pacjentów z rozpoznąną cukrzycą typu 2 i dyslipidemią. Pierwsza grupa otrzymywała 200 mg CoQ10 i 200 mg fenofibratu. Druga grupa otrzymała 200 mg CoQ10 i fenofibrat – placebo. Trzecia grupa otrzymała CoQ10 placebo oraz 200 mg fenofibratu. Grupa czwarta otrzymała zarówno CoQ10, jak i fenofibrat – placebo. Badanie trwało przez 4 miesiące. Rezultatem badań było uzyskanie korzystnego działania CoQ10 na ciśnienie krwi. Istnieje wiele dowodów potwierdzają-

Mechanizm powstawania cukrzycy z udziałem żelaza nie jest całkowicie wyjaśniony.

cych wyniki, jednak wcześniejsze badania prowadzone były z udziałem niewielkiej próby badawczej. W badaniu stwierdzono zmniejszenie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), ale nie stwierdzono poprawy stężenia glukozy i insuliny na czczo. Obserwacja może być związana z dużą różnicą w stosowanych lekach, dawkach i początkowym stężeniem hemoglobiny glikowanej u pacjentów. Pomimo że grupa badawcza składała się z 74 osób i jest to jest największe tego typu badanie, określające wpływ CoQ10 na kontrolę glikemii, efekt może być zbyt mały i wymaga większej próby badanej.

Zaletą badania jest próba określenia wpływu stresu oksydacyjnego na wzrost ciśnienia oraz glikemii. Do pomiarów wykorzystano F2-izoprostan, który in vivo powstaje w nieenzymatycznej peroksydacji kwasu arachidowego z udziałem RFT. Stanowi on miarodajny wskaźnik peroksydacji lipidów. Nie stwierdzono wpływu suplementacji CoQ na stężenie F2-izoprostanu w osoczu. Wynik ten nie wspiera proponowanego mechanizmu, należy jednak pamiętać, że F2-izoprostan jest tylko jednym z wielu markerów stresu oksydacyjnego. Procesy mogą zachodzić na poziomie komórkowym, bez objawów ogólnoustrojowych. Dlatego nie można wykluczyć wpływu stresu oksydacyjnego na ciśnienie oraz hiperglikemii. Głównym celem badania była ocena wpływu fenofibratu i CoQ10 na naczynia krwionośne oraz stężenie lipidów. Ciśnienie krwi i glikemia były drugorzędowymi punktami końcowymi. Efekt działania CoQ10 był wyraźniejszy u pacjentów z wyższym ciśnieniem oraz nasiloną hiperglikemii. Ze względu na brak działania fenofibratu na ciśnienie krwi, glikemii i peroksydację lipidów można było ocenić efekt suplementacji CoQ10. Wyniki badań potwierdzają, że suplementacja CoQ10 obniża ciśnienie krwi i poprawia długotrwałą kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2. Jednak wyniki nie potwierdzają sugerowanego udziału wolnych rodników w etiologii wzrostu ciśnienia i kontroli glikemii. Wymagane są dalsze badania w celu

określenia korzyści płynących z suplementacji CoQ10 w zakresie kontroli glikemii w cukrzycy.

Powyższe prace dotyczyły wpływu suplementacji koenzymu Q10 na procesy wolnorodnikowe. W badaniu Lee i wsp. [32] określono działanie CoQ10 na ekspresję genów. Zbadano również wpływ kwasu alfa-liponowego (LA) oraz redukcji kalorii na długość życia i wzór ekspresji genów. LA jest kwasem karboksylowym pełniącym funkcję przeciwutleniacza: chelatując metale grupy d, reagując z RFT oraz regenerując witaminy E i C [33]. CoQ10 zwiększył ekspresję genów kodujących syntezę elementów łańcucha oddechowego. Zmniejszył ekspresję kilku genów kodujących: elementów układu dopełniacza, białek uczestniczących w obrocie i syntezie białek oraz białek uczestniczących w reakcji na stres oksydacyjny. Podawanie LA obniżyło ekspresję genów uczestniczących w metabolizmie białek oraz kodujących składniki kompleksu zgodności tkankowej. Suplementacja CoQ10 i LA wpływa na stres oksydacyjny, jednak interwencja dietetyczna jest bardziej skuteczna. Na podstawie obserwacji nie stwierdzono istotnego wpływu badanych substancji na długość życia, w przeciwieństwie do interwencji kalorycznej. Ograniczenie kaloryczne wykazuje działanie proapoptotyczne oraz antyproliferacyjne, wpływając na nowotworzenie i tym samym na długość życia. Brak powyższych obserwacji przy badanych związkach pozwala wnioskować, że na długość życia wpływ mają inne czynniki niż tylko właściwości antyoksydacyjne.

Przeprowadzono również kilka badań, które ze względu na ograniczenia nie pozwoliły uzyskać wyników istotnych statystycznie.

Farhangi i wsp. [34]. sprawdzili wpływ suplementacji CoQ10 na insulinooporność u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy. Pierwsza z nich otrzymała 100 mg CoQ10, druga grupa przyjmowała placebo. Eksperyment trwał przez miesiąc. Porównując wyniki badania krwi uzyskane przed i po suplementacji, stwierdzono

istotnie statystycznie różnice w poziomie aminotransferazy asparaginowej (AST), całkowitej zdolności antyoksydacyjnej (TAC) i obwodzie w talii. Zmian tych nie stwierdzono w grupie placebo. W badaniu zanotowano również zmniejszenie stężenia i poprawę wrażliwości na insulinę oraz redukcję stężenia aldehydu dimalonowego (MDA) powstającego pod wpływem peroksydacji lipidów. Uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie. Związane jest to prawdopodobnie z małą liczbą uczestników badania. Drugim ograniczeniem badania był brak określenia aktywności enzymów antyoksydacyjnych, tj. peroksydazy glutationowej oraz dysmutazy ponadtlenkowej, w celu lepszego poznania udziału RFT w uzyskanych wynikach. Z drugiej strony w badaniu brali udział ludzie, podczas gdy większość badań wpływu substancji na metabolizm wątroby prowadzona była z wykorzystaniem zwierząt.

Yen i wsp. [35] w swoim badaniu sprawdzili **wpływ poziomu witaminy E i koenzymu Q10 na procesy wolnorodnikowe u pacjentów z zespołem metabolicznym (MS)**. Eksperyment został przeprowadzony z udziałem 72 osób ze stwierdzonym zespołem metabolicznym, zgodnie z kryteriami diagnostycznymi, oraz na grupie 105 pacjentów bez zespołu metabolicznego. Pacjenci ze stwierdzonym MS mieli wyższe stężenie CoQ10 oraz witaminy E niż pacjenci w grupie kontrolnej. Jednak uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie. Poziom enzymów antyoksydacyjnych był zdecydowanie niższy u pacjentów z MS. Wyższy poziom enzymów antyoksydacyjnych związany był z mniejszym ryzykiem zespołu metabolicznego. Niestety, ograniczeniem badania jest jego charakter przekrojowy i związany z tym brak możliwości określenia związku przyczynowego. Dodatkowo brak wystarczającej informacji o zawartości CoQ10 w różnych produktach spożywczych uniemożliwił dokładne oszacowanie przyjmowanego ubichinonu z pokarmem. Należy również pamiętać, iż zespół metaboliczny jest chorobą rozwijającą się przez wiele lat, ankiety 24h nie oddają realnego wpływu diety na chorobę.

W badaniach Mehmetoglu i wsp. [36] określono **korelacje pomiędzy poziomem witamin A i E oraz CoQ10 a insulinoopornością u pacjentów otyłych i bez otyłości**. Nie było żadnych istotnych korelacji między koenzymem Q10, poziomami witaminy A i E w osoczu oraz insulinoopornością u osób otyłych i kontrolnych. Powodem uzyskanych wyników może być różnica między stopniem otyłości, wiekiem i nawykami żywieniowymi badanych podmiotów.

Henriksen i wsp. [37] w swojej pracy określili wpływ leczenia CoQ10 na poziom glukozy, zapotrzebowanie na insulinę oraz samopoczucie pacjentów z cukrzycą typu 1. W badaniu wzięło udział 34 pacjentów. Grupa 1 otrzymywała 100 mg CoQ10, a grupa 2 placebo przez trzy miesiące. Przeprowadzone badania nie potwierdziły korzystniejszego wpływu suplementacji CoQ10 na poziom glukozy czy zapotrzebowanie na insulinę. Nie stwierdzono również wpływu leczenia na nastrój pacjenta. Brak efektu działania suplementacji może być związany z niewielką ilością osób uczestniczących w badaniu.

» Wnioski

Celem niniejszej pracy było określenie wpływu suplementacji CoQ10 na insulinooporność.

Z dotychczasowych rozważań wynika, że CoQ10 może działać na ciśnienie krwi, poziom glukozy i insuliny, lipidów oraz na reakcje wolnorodnikowe zachodzące w organizmie. Wyżej wymienione procesy są przyczyną zaburzeń metabolicznych, których konsekwencją jest m.in. insulinooporność.

Nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie wpływu koenzymu Q10 na insulinooporność, gdyż w dotychczasowych opracowaniach zbyt mało uwagi poświęcono zmniejszonej wrażliwości tkanek na insulinę. Wadą wielu prezentowanych prac jest zbyt krótki czas trwania badania. Stężenie CoQ10 rośnie szybko w osoczu w przeciwieństwie do powolnego wzrostu stężenia w komórce. Wynika to głównie ze słabej penetracji błony komórkowej przez koenzym Q10.

Dlatego w badaniu stosowano wysokie stężenia ubichinonu.

Należy również pamiętać, iż badania prowadzone z udziałem zwierząt nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie korzyści płynących dla pacjentów. Dobry przykładem ograniczeń modeli zwierzęcych może być duża oporność szczurów na rozwój miażdżycy.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż we wszystkich przeprowadzonych badaniach wykorzystano niewielką próbę badawczą. Zbyt mała liczba osobników może być niewystarczająca, aby zauważyć subtelne zmiany. Co więcej, badania prowadzone były na próbach badawczych z różnymi jednostkami chorobowymi, należącymi do wspólnej grupy chorób metabolicznych.

Na podstawie danych nie można jednak wykluzyć korzystnego działania suplementacji CoQ10 na insulinooporność. Należy również w kolejnych badaniach dokładniej ocenić rolę RFT w patogenezie nadciśnienia tętniczego, hiperglikemii i hiperinsulinemii ze względu na sprzeczne informacje. © P

Pismienictwo:

- Crane FL. Discovery of ubiquinone (coenzyme Q) and an overview of function. *Mitochondrion*. 2007;7(Supl):S2-S7.
- Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2004;1660:171-199.
- Rauchova H, Drahotova Z, Lenaz G. Function of Coenzyme Q in the Cell: Some Biochemical and Physiological Properties. *Physiol. Res*. 1995;44:209-216.
- Gałka U, Ogonowski J. Koenzym Q – powstawanie, właściwości i zastosowanie w preparatach kosmetycznych. *LAB* 2015;5:14-21.
- Benninger M, Brismar K, Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion*. 2007;7(Supl): S41-S50.
- Janicki B, Buzala M. Rola koenzymu Q10 w organizmie ludzi i zwierząt. *Med. Weter*. 2012;68(4):214-217.
- Quinn PJ, Fabsiaki JP, Kagan VE. Expansion of antioxidant function of vitamin E by coenzyme Q. *BioFactors* 1999;9:149-154.
- Crane FL. Biochemical Functions of Coenzyme Q10. *JACN* 2001;20(6):591-598.
- Bloch-Damti A, Bashan N. Proposed Mechanisms for the Induction of Insulin Resistance by Oxidative Stress. *ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING* 2005;7(11 & 12):1553-1567.
- Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, et al. High Glucose Level and Free Fatty Acid Stimulate Reactive Oxygen Species Production Through Protein Kinase C-Dependent Activation of NAD(P)H Oxidase in Cultured Vascular Cells. *DIABETES* 2000;49:1939-1945.
- Tiganis T. Reactive oxygen species and insulin resistance: the good, the bad and the ugly. 2011;32(2): 82-89.
- Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J. Cell Biol*. 2011;194(1):7-15.
- Loh K, Deng H, Fukushima A, Cai X, Boivin B, Galic S, et al. Reactive Oxygen Species Enhance Insulin Sensitivity, Cell Metabolism. 2009;10:260-272.
- Grajek G [red]. Przeciwułtleniacze w żywności, aspekty zdrowotne, technologiczne, molekularne i analityczne. Wyd. Naukowo-Techniczne. Warszawa 2007.

- Kunitomo M, Yamaguchi Y, Kagota, Otsubo K. Beneficial Effect of Coenzyme Q10 on Increased Oxidative and Nitrate Stress and Inflammation and Individual Metabolic Components Developing in a Rat Model of Metabolic Syndrome. *J Pharmacol Sci*. 2008;107:128-137.
- Wójcicka G, Bełtowski J, Jamroz A. Stres oksydacyjny w nadciśnieniu tętniczym. *Postępy Hig Med Dosw*. 2004;58:183-193.
- Parthasarathy S, Raghavamenon A, Garelnabi MO, Santanam N. Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Methods Mol Biol*. 2010;610:403-417.
- Tsai K, Chen L, Chiou S, Chiou G, Chen Y, Chou H, Chen L, Chen H, Chiu T, Tsai H, Ou H, Kao C. Coenzyme Q10 suppresses oxLDL-induced endothelial oxidative injuries by the modulation of LOX-1-mediated ROS generation via the AMPK/PKC/NADPH oxidase signaling pathway. *Mol. Nutr. Food Res*. 2011;55:S227-S240.
- Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney International* 2015;87:497-499.
- Soheh FM, Neyrinck AM, Pachikian DB, de Backer FC, Bindels LB, Niklowitz P, Menke T, Cani PD, Delzenne NM. Coenzyme Q10 supplementation lowers hepatic oxidative stress and inflammation associated with diet-induced obesity in mice. *Biochemical Pharmacology*. 2009;78:1391-1400.
- Matyska-Piekarska E, Łuszczewski A, Łączki J, Wawer I. Rola stresu oksydacyjnego w etiopatogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Postępy Hig Med Dosw*. 2006;60:617-623.
- Huang X., Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal, *MUTAT RES-FUND MOL M*. 533 (2003) 153-171
- Bartosz G. Druga twarz tlenu. Wyd. PWN. Warszawa 2013.
- Lazougui MA, El-Aoufi S, Labsi M, Maoche B. Coenzyme Q10 Supplementation Prevents Iron Overload While Improving Glycaemic Control and Antioxidant Protection in Insulin-Resistant Psammomys obesus. *Biol Trace Elem Res* 2016;173:108-115.
- Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Pikiolidou MI, Stafilas PC, Kanaki A, Kazakos K, Yovos J, Bakris GL. Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type II diabetes. *J Hum Hypertens*. 2007;21:709-716.
- Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *BBA* 2009;1790:671-681.
- Swaminathan S, Fonseca VA, Alam GM, Shah SV. The Role of Iron in Diabetes and Its Complications. *DIABETES CARE* 2007;30(7):1926-1933.
- Mansour SM, Zaki HF, El-Denshary ES. Beneficial effects of coenzyme Q10 and rosiglitazone in fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 2013;51:13-21.
- Basic & Clinical Pharmacology. 14th edition. Katzung B.G.
- Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Shukla PK, Thakur AS. Effect of hydro-soluble coenzyme Q10 on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. *Journal of Human Hypertension*. 1999;13:203-208.
- Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, Burke V, Croft KD. Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2002;56:1137-1142.
- Lee C, Pugh TD, Klopp RG, Edwards J, Allison DB, Weindruch R, Prolla TA. THE Impact of a-lipoic acid, coenzyme q10, and caloric restriction on life span and gene expression patterns in mice. *Free Radical Biology & Medicine*. 2004;36(8):1043-1057.
- Skorupa A, Michałkiewicz S. Kwasy α-liponowy – antyutleniacz antyutleniaczy – właściwości i metody oznaczania, *Wiadomości Chemiczne*. 2017;71:817-841.
- Farhangi MA, Alipour B, Jafarvand E, Khoshbaten M. Oral Coenzyme Q10 Supplementation in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Effects on Serum Vaspin, Chemerin, Pentraxin 3, Insulin Resistance and Oxidative Stress. *Archives of Medical Research*. 2014;45:589-595.
- Yen C, Yang N, Lee B, Lin J, Hsia S, Lin P. The Antioxidant Status and Concentrations of Coenzyme Q10 and Vitamin E in Metabolic Syndrome. *The ScientificWorld Journal*. 2013;3:1-7.
- Mehmetoglu I, Yerlikaya FH, Kurban S. Correlation between vitamin A, E, coenzyme Q10 and degree of insulin resistance in obese and non obese subjects. *J. Clin. Biochem. Nutr*. 2011;49(3):159-163.
- Henriksen JE, Andersen CB, Hother-Nielsen O, Vaag A, Mortensen SA, Beck-Nielsen H. Impact of ubiquinone (coenzyme Q10) treatment on glycaemic control, insulin requirement and well-being in patients with Type 1 diabetes mellitus. *British Diabetic Association. Diabetic Medicine*;1999;16:312-318.

Autor korespondujący:

Mikołaj Czerwiński
mczewinski96@wp.pl

Nadesłano: 18.12.2018; Copyright© Medyk Sp. z o.o.