**MECANISMOS DE AÇÃO E EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO**

**DA COENZIMA Q10 NA SÍNDROME METABÓLICA**

**Casagrande D1, Waib PH2, Jordao AA1**

1. **Departamento de Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo**
2. **Faculdade de Medicina de Marília**

**RESUMO**

A Coenzima Q10 (CoQ10) é um componente essencial presente na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, exercendo diferentes funções, entre elas atuando como um composto antioxidante. Níveis baixos estão relacionados aos processos inflamatórios e estresse oxidativo, componentes estes implicados na arterosclerose, obesidade, doença hepática gordurosa não alcóolica (DHGNA) e também na síndrome metabólica (SM). A SM é uma doença caracterizada por fatores de risco cardiovasculares ligados a obesidade, dislipidemia e hiperglicemia. A DHGNA é reconhecida como a manifestação hepática da SM e em conjunto, apresentam alta incidência na população mundial. Pesquisas recentes destacam os efeitos positivos da suplementação de CoQ10 no tratamento da obesidade, estresse oxidativo, SM e DHGNA. Este artigo buscou analisar as evidências que mostram o efeitos da suplementação de CoQ10 na SM e DHGNA e fornecer uma visão geral dos mecanismos de ação da CoQ10 em ambas as patologias.

**Palavras Chave:** Síndrome Metabólica; Coenzima Q10, Doença Hepática Gordurosa Não Alcóolica; Estresse Oxidativo; Inflamação

**INTRODUÇÃO**

 A Coenzima Q10 (CoQ10) é quimicamente uma benzoquina (2,3-dimetoxi-5 Metil-6-decaprenil-benzoquinona)1 semelhante quimicamente a uma vitamina lipossolúvel, sendo um pó cristalino em sua forma pura.2 Essa molécula pode ser encontrada em muitos organismos aeróbicos desde bactérias a mamíferos e nos seres humanos está presente em quase todas as células do corpo. No organismo humano, ela possui um papel importante dentro da cadeia respiratória, atuando como um transportador de elétrons para a produção de adenosina trifosfato (ATP) sendo encontrada na mitocôndria.

Em sua forma reduzida, a CoQ10 atua como antioxidante protegendo as membranas biológicas contra a oxidação, inibindo a peroxidação lipídica 3, estabilizando indiretamente os canais de cálcio para que não ocorra uma sobrecarga de cálcio4 e participa da reciclagem do α-tocoferol. No entanto, alguns fatores podem diminuir suas concentrações plasmáticas, como o envelhecimento, fatores genéticos, uso de certos fármacos e algumas patologias. A Síndrome Metabólica (SM) é uma doença composta por um conjunto de sinais e sintomas como a dislipidemia, hipertensão arterial, hiperglicemia acompanhada da resistência à insulina e obesidade abdominal 5, fatores que desempenham um papel crucial na disfunção mitocondrial. As respostas inflamatórias presente na SM, como o aumento do fator de necrose tumoral-α (TNF-a), Interleucina-6 (IL-6) e proteína quimiotática de monócitos - 1 (MCP-1) são evidentes na disfunção dos adipócitos e na resistência à insulina presente na obesidade e nas desordens metabólicas. A inflamação dos adipócitos pode ser um fator causal na diminuição da biogênese mitocondrial e homeostase energética. 6

Por possuir uma ampla gama de propriedade celulares, implicando no tratamento de numerosas patologias incluindo a SM, através de sua ação antioxidante, a suplementação com CoQ10 pode ser uma aliada a fim de estabilizar e restaurar as defesas naturais do organismo. Assim, diante do exposto, o presente artigo procurou elucidar o que é a Coenzima Q10, sua origem e características, forma de absorção, benefícios e sua relação com a Síndrome Metabólica e patologias relacionadas.

**CARACTERÍSTICAS DA COENZIMA Q10**

**Forma Química**

A CoQ10 é sintetizada a partir do ciclo do mevalonato, obtido a partir da acetil-CoA que prossegue para a produção do colesterol, dolicol e CoQ10 como produto final 7. CoQ10 também pode ser conhecida como ubiquinona em sua forma oxidada e ubiquinol na forma reduzida. Nos humanos a ubiquinona (2,3-dimetoxi-5 Metil-6-decaprenil-benzoquinona)1 apresenta uma cadeia com 10 unidades de isoprenos 8 e deriva da conjunção do anel da benzoquinona com uma cadeia hidrofóbica de isoprenóides, todos eles com uma ligação dupla e configuração trans. 9

 

Figura 1. Estrutura química CoQ10 (retirado de Prakash S et al, 2010).10

**Função no Organismo**

. A CoQ10 na cadeia respiratória é responsável por transportar o elétron do complexo proteico I (complexo de NADH desidrogenase) para o complexo II (complexo do succinato desidrogenase), e do complexo II para o complexo III (complexo bc1).11 Ao receber os elétrons tanto do complexo I quanto do complexo II, fica em sua forma reduzida, como ubiquinol e após transferir os elétrons para o complexo III volta a sua forma oxidada como ubiquinona.7 Os órgãos que demandam maiores concentrações enérgicas apresentam taxas superiores de CoQ10 como o cérebro, coração, rins e fígado.12



Figura 2. A cadeia de transporte de elétrons mitocondriais. NADH = dinucleótido de nicotinamida adenina, Q = CoQ10, C = citocromo C, Fe-S = aglomerados de ferro-enxofre, C1 = citocromo C1, b = citocromo b, a1-Cu = cobre associado com citocromo a1, ADP = difosfato de adenosina, ATP = adenosina trifosfato. As setas indicam o fluxo de elétrons através da via (retirado de Molyneux SL et al, 2008).7

**Função Antioxidante**

 Por ser vital na síntese de ATP, a CoQ10 possui um papel crucial na bioenergética mitocondrial, atuando em todas as células do organismo, tornando-se essencial para a saúde. Devido a sua capacidade redox, torna-se útil na neutralização das espécies reativas de oxigênio, os radicais livres.13 A CoQ10 é o único antioxidante lipossolúvel sintetizado de forma endógena com capacidade de participar em reações de oxidação-redução, atuando na prevenção de danos ao DNA, proteínas e peroxidação lipídica, e estabilizando indiretamente os canais de cálcio para que não tenham uma sobrecarga de cálcio.4 Na peroxidação lipídica atua ou sequestrando os radicais livres ou reduzindo o radical α-tocofexil a α-tocoferol.14 Tem um papel muito similar a vitamina E, entretanto no caso desta vitamina dependemos exclusivamente da dieta e das reservas hepáticas, não ocorrendo síntese endógena, como para CoQ10.

**Fontes de CoQ10**

Em indivíduos saudáveis, os níveis normais de CoQ10 são mantidos por meio de duas vias: a exógena através da ingestão de alimentos e pela síntese endógena através do ciclo do mevalonato. Na produção endógena, o ciclo do mevalonato apresenta como substrato inicial a acetil-CoA e como produto final o colesterol, a CoQ10 e o dolicol, produto este crucial na glicosilação proteica. Nesta via, a enzima preniltransferase será responsável pela síntese da cadeia de isoprenóide lateral da CoQ10, ocorrendo posteriormente uma outra condensação desta cadeia formada com 4-hidroxibenzoato.11 Na via exógena, a CoQ10 é ingerida em sua forma oxidada, sendo posteriormente transformada, a nível dos eritrócitos em sua forma reduzida. Naturalmente é encontrada em pequenas quantidades em diversos alimentos, mas os que contém quantidades significativas são as verduras escuras como o espinafre e legumes como o brócolis, grãos como a soja e amendoim, as oleaginosas como a nozes e amêndoas, e principalmente as carnes vermelha como coração e fígado, assim como em alguns peixes tipo a cavala e a sardinha 15 Porém, a dose de CoQ10 que se consegue obter dos alimentos é de 2-5mg/dia, e apenas cerca de 10% do que é ingerido é absorvido pelo trato gastrointestinal devido a sua baixa solubilidade em água e alto peso molecular, sendo insuficiente para suprir as demandas do organismo quando este se encontra em desequilíbrio redox. 1,16

**Absorção**

Em indivíduos saudáveis, cerca de 95% da CoQ10 circulante no plasma encontra-se na forma reduzida de ubiquinol.2 Por ser hidrofóbica e ter grande peso molecular, a absorção da CoQ10 advinda da dieta acaba sendo lenta e limitada semelhante aos lípides. Após a ingestão oral em 1-2 horas os níveis plasmáticos de CoQ10 começam a aumentar. A concentração máxima ocorre de 6 a 8 horas e a meia vida pode chegar a 34 horas.17 Sua absorção ocorre principalmente no intestino delgado, sendo então transportada para o fígado, formando o complexo de lipoproteínas.18 Para se transportar a CoQ10 é acoplada nos quilomícrons, sendo captada pelo fígado,17e em seguida incorporada ao LDL que transporta 58% da CoQ10 e 26% pelo HDL. Posteriormente, a CoQ10 é distribuída para diversos tecidos como no baço, supra-renais, pulmões, rins e no miocárdio.8 As principais vias de eliminação da CoQ10 são as vias biliares e fecal, e uma pequena fração do que é absorvido acaba sendo eliminado pela urina.19

**Suplementação**

No mercado atualmente existem diversas marcas de produtos comerciais com CoQ10, seja em pó, cápsulas ou óleo, na forma reduzida ou oxidada e em diferentes doses, significando diferentes formas de biodisponibilidade.7 Fórmulas solubilizadas de CoQ10 tem maior biodisponibilidade e apresentam taxas de absorção mais rápidas quando comparadas as com bases em pó, comprimidos, cápsulas e suspensões de óleo à base de pó.20 Quando comparadas as formas solubilizadas do ubiquinol e ubiquinona, o ubiquinol mostrou-se ser melhor absorvido.2

 Diversos ensaios clínicos conduzidos nas mais diversas doenças administraram uma variedade de dosagens de CoQ10 e relatam que os efeitos adversos foram mais comuns em doses acima de 1200mg/dia21, considerando seguras as doses de 22 a 400 mg/dia. 22

**Contraindicações e Efeitos adversos**

A suplementação com CoQ10 é bastante segura, diversos ensaios clínicos descritos na literatura com doses elevadas não apresentaram significantes efeitos adversos que pudessem comprometer a terapia.23 Durante a gravidez, aleitamento materno ou em crianças pequenas, sua administração deve ser feita com cautela pois, seus efeitos durante esses períodos não estão bem esclarecidos. Os efeitos gastrointestinais como desconforto abdominal, diarreia, vômito, náusea, assim como cefaleia e erupção cutânea alérgica são descritos em menos de 1% dos pacientes em ensaios clínicos.24 Devido ao potencial efeito antiplaquetário e hipotensor,18 pacientes que fazem uso de destes medicamentos se aconselha o monitoramento. Diversos estudos relatam a diminuição nos valores de CoQ10 após o uso combinado com inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), devido ao fato de que tanto a CoQ10 como o colesterol são sintetizados pela via do mevalonato (Figura 2). A redução de CoQ10 nas concentrações séricas pode chegar até 54%.25,26 A magnitude da diminuição da CoQ10 em associação com as estatinas mostrou-se relacionada com a dose e reversível com a cessação. Existe uma hipótese que esta diminuição seria a causa dos efeitos adversos associados as estatinas, e a suplementação de CoQ10 durante o tratamento com estatinas pode ser um possível tratamento mediador desde que bem monitorado. 27,28



Figura 3. Ciclo do Mevalonato. Inibição da HMG-CoA redutase por estatinas incluindo a CoQ10 (retirado de Molyneux SL et al, 2008).7

**Mensuração no Plasma e Métodos de Análise**

 No ser humano o pico de concentração da CoQ10 acontece por volta dos 20 anos.29 No plasma, a quantidade encontrada em adultos pode variar de 0,5-1,7µg/ml,30,31,32 sendo que aproximadamente 75% está na forma reduzida de ubiquinol e as maiores concentrações estão nos músculos.33 No entanto, diversos fatores podem interferir nos níveis de CoQ10, tanto para seu aumento quanto diminuição. A presença de radicais livres e de outras espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, relacionadas a certas doenças como diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, doença de Alzheimer e deficiência de vitamina A em alguns órgãos, fazem com os níveis de CoQ10 se elevem a fim de aumentar as defesas antioxidantes contra a produção dos radicais livres decorrentes destas doenças. No envelhecimento, os níveis de CoQ10 podem diminuir de 30 a 60% nos órgãos. Indivíduos com cardiopatias, tireoidopatias, certas deficiências genéticas como mutações primarias e secundárias que afetam a biossíntese da CoQ10 e até atletas de alta performance também parecem sofrer influência nos níveis de CoQ10.34 Segundo Bentinger et al11, a quantidade, estrutura e tamanho mitocondrial ainda pode ser mais um fator para aumento ou diminuição dos níveis de CoQ10 no organismo.

 Para se dosar os níveis de CoQ10, a técnica quase sempre utilizada é a Cromatografia Líquida de Alta Performance *(HPLC*), após a extração do plasma ou tecido. A CoQ10 é altamente hidrofóbica e por isso sua análise é feita em duas fases, a primeira é separada em uma fase inversa altamente hidrofóbica com uma coluna C18 com alta carga de carbono e depois uma fase móvel baseada em álcoois inferiores como hexano ou heptano incluído. 7

**Efeitos da CoQ10 na Inflamação e no Metabolismo de Gordura**

 A inflamação é a resposta ao dano causado por fatores endógenos ou exógenos em tecidos ou órgãos e auxilia na restauração da homeostase prejudicada.35 Durante este processo, diversas citocinas inflamatórias são geradas como o fator de necrose tumoral- α (TNF-α) e as interleucinas (IL-1 e IL-6). Na inflamação local, a infiltração dos macrófagos e ativação dos fibroblastos são duas respostas que cronicamente irão desencadear a inflamação do tecido adiposo.36,37

 As mitocôndrias desempenham um papel fundamental na diferenciação e maturação dos adipócitos,38 além de gerar ATP suficientes para suportar os processos lipogênicos que consomem energia durante a diferenciação dos pré-adipócitos.39 A disfunção mitocondrial e consequente diminuição nos níveis de CoQ10 podem ser encontradas em indivíduos obesos que apresentam aumento no deposito de gordura no organismo.40 Entre os contribuintes para a disfunção mitocondrial está o fornecimento excessivo de nutrientes que posteriormente irá contribuir para a formação das espécies reativas de oxigênio e produção de espécies lipídicas tóxicas, estresse do reticulo endoplasmático, processos de envelhecimento e/ou pró-inflamatórios e fissão mitocondrial, de forma que juntos ou individualmente contribuem para o desenvolvimento da resistência à insulina e obesidade em todo o organismo.41 A deposição de gordura no organismo está relacionada com os altos níveis de hiperglicemia, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial, características comuns da Síndrome Metabólica. Entre os efeitos da CoQ10 está a sua capacidade de evitar a adipogênese induzida por rosiglitazona em ratos obesos 42, de inibir a diferenciação dos adipócitos 43, e o tratamento feito com CoQ10 aumentou a oxidação da gordura e gasto energético no tecido adiposo inguinal branco.42

**Relação da CoQ1O com a Síndrome Metabólica e Doença Hepática Gordurosa não Alcóolica**

A Síndrome Metabólica é caracterizada por um conjunto complexo de fatores de risco que incluem a obesidade abdominal, hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão arterial, e quando presente, aumenta o risco de eventos cardiovasculares e diabetes mellitus do tipo 2 em aproximadamente de 2 a 6 vezes.5,44 A crescente epidemia de SM e suas complicações foram acompanhadas por um aumento nas alterações no fígado, incluindo a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Como resultado da resistência à insulina, a DHGNA é considerada um transtorno metabólico manifestado no fígado.45 A DHGNA é a principal causa de anormalidade da função hepática 46 e é representada pela acumulação excessiva de ácidos graxos nos hepatócitos favorecendo a lipogênese e inibindo a lipólise, aumentando demasiadamente o aporte de ácidos graxos, seguida do aumento do estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial e endotoxemia crônica.47 Com o tempo, este fígado esteatótico torna-se susceptível a lesão hepatocelular, inflamação e fibrose.

 A hiperglicemia diabética e transtornos metabólicos são uns dos principais responsáveis pela inatividade do sistema antioxidante e diminuição da função mitocondrial. Em pacientes diabéticos as concentrações de CoQ podem estar reduzidas.48,49 A suplementação com 100 mg/dia de CoQ10 durante 8 semanas melhorou os níveis de séricos de insulina, HOMA-IR, HOMA-B em pacientes obesos com SM, diabetes mellitus 2 e doença coronariana e aumentou as concentrações plasmáticas da capacidade antioxidante total.50 No entanto em um outro estudo, 200 mg de Co-Q10 diariamente durante 6 meses não melhoraram o controle glicêmico ou níveis lipídicos em pacientes diabéticos tipo 2.51 Pesquisas adicionais são necessários para avaliar a ação da CoQ10 no controle glicêmico.

 O aumento da intolerância à glicose e o estresse oxidativo desempenham um papel crucial no desenvolvimento da disfunção endotelial e hipertensão arterial em pacientes com SM. Uma meta-analise realizada para avaliar os efeitos da suplementação com CoQ10 no tratamento da hipertensão encontrou resultados benéficos em sua suplementação. Dentre os achados, a pressão arterial final foi menor em comparação aos níveis iniciais antes da suplementação com CoQ10. A suplementação com CoQ10 mostrou ser eficaz na redução da pressão arterial em diabéticos portadores de SM.52 Porém, em um estudo realizado com portadores de SM que apresentavam controle inadequado da pressão arterial, a suplementação com 100mg/dia durante 12 semanas de CoQ10 não foi associada a quaisquer alterações clinicamente relevantes na pressão arterial.53 Outro estudo mostrou que a suplementação com 50 mg/dia de CoQ10 administradas duas vezes ao dia por 10 semanas, reduziu a hipertensão arterial.54 Uma das teorias propostas para explicar os efeitos da CoQ10 na redução da pressão arterial seria devido a diminuição da resistência vascular periférica através da preservação da biodisponibilidade do óxido nítrico.16

 A DHGNA está associada com obesidade central, resistência à insulina e dislipidemia, características comuns da SM, sendo descrita como sua manifestação hepática.45 Dados descrevem que 60 % dos indivíduos com SM apresentam DHGNA, indicando uma forte correlação entre os dois distúrbios.55 O estresse oxidativo e a inflamação são responsáveis pelos danos hepáticos. No fígado como resultado dos distúrbios relacionados a absorção, síntese, degradação e secreção de ácidos graxos ocorre a esteatose macrovesicular, decorrente principalmente da esterificação dos ácidos graxos em triglicérides e diminuição do transporte de triglicérides para fora do fígado. Em conjunto, por consequência das alterações hepáticas, ocorre o estresse oxidativo que desencadeia a peroxidação lipídica e consequente liberação de citocinas inflamatórias.56 Entre as consequências da DHGNA está a esteato-hepatite, com potencial evolução para fibrose e cirrose, esta última com complicações dramáticas como o hepatocarcinoma.57

 Alguns estudos recentes mostraram que a suplementação com CoQ10 pode ser uma aliada no tratamento da DHGNA. Farhangi et al,58 após 4 semanas de suplementação com 100mg/dia de CoQ10 encontrou alterações nos valores da vaspina sérica, chemerina e pentraxina, redução das enzimas hepáticas e circunferência abdominal em pacientes com DHGNA. Em outro estudo, a administração de CoQ10 melhorou a inflamação sistêmica e as variáveis bioquímicas presentes na DHGNA.59 A suplementação com CoQ10 também foi eficaz na proteção do fígado em diversos modelos que levam a disfunção hepática e no envelhecimento, através de sua ação antioxidante.60,61

**Tabela 1. Estudos com CoQ10 na Síndrome Metabólica ou Doença Hepática Gordurosa Não Alcóolica.**

**CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS**

Diante da discussão exposta podemos concluir que a deficiência da CoQ10 interfere negativamente em parâmetros inflamatórios e oxidativos, sendo que a suplementação com CoQ10 pode ser uma aliada no tratamento de patologias como obesidade, SM e DHGNA. Por fim, necessitamos de um maior número de pesquisas abordando aspectos básicos sobre os papéis da CoezimaQ no organismo assim como novas pesquisas clínicas que avaliem o tempo ideal de suplementação, dose e finalmente seus efeitos na inflamação e no estresse oxidativo.

**Referências**

01- Kumar A, Kaur H, Devi P, Mohan V. Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome. Pharmacology & Therapeutics. 2009; 124: 259-9.

02- Bhagavan H, Chopra R. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. Mitochondrion. 2007; 7: 78-10.

03- Mellors A, Tappel A L. The inhibition of mitochondrial peroxidation by ubiquinone and ubiquinol. J Biol Chem.1966;241:4353-6.

04- Sugiyama S, Kitazawa M, Ozawa T, Suzuki K, Izawa Y. Anti-oxidative effect of coenzyme Q10. Experentia.1980;36:1002-3.

05- Kassi, E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC medicine.2011;9:48.

06- Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. Diabetes 1994; 43:1271-7.

07- Molyneux SL, Young JM, Florkoski CM, Lever M, George PM. Coenzyme Q10: Is there a clinical role and a case for measurement? Clin Biochem. 2008; 29: 71-11.

08- Mas E, Morri T. Coenzyme Q10 and statin myalgia: Whats is the evidence? Current Atherosclerosis Reports. 2010; 12(6):407-6.

09- Litarru G, Tiano L. Clinical Aspects of Coenzyme Q10: an uptade. Nutrition. 2010; 26(3):250-4.

10- Prakash S, Sunitha J, Hans M. Role of coenzyme Q10 as a antioxidant and bioenergizer in periodontal diseases. Indian journal of pharmacology. 2010; 42(6):334-3.

11- Bentinger M, Tekle M, Dallner G. Coenzyme Q – Biosynthesis and functions. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2010; 396:74-5.

12- Shindo Y, Witt E, Han D, Epstein W, Packer L. Enzymic and nonenzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. Invest. Dermatol. 1994; 102:122-2.

13- Maraver JG, Cordero MD, Ávila MO, Vega AF, Mata M, Pavón A,et al. Coenzyme Q10 therapy. Mol Syndromol. 2014; 5:187-10.

14- Kagan V, Serbinova E, Packer L. Antioxidant effects of ubiquinones in microssomes and mitochondria are mediated by tocopherol recycling. Biochem Biophys Res Commun. 1990;169(3):851-57.

15- Kitano M, Hosoe K, Fukutomi N, Hidaka T, Ohta R, Yamakage K, Hara T. Evaluation of the mutagenic potential of ubidecarenone using three short-term assays. Food Chem. Toxicol. 2006; 44:364-6.

16- Pepe S, Marasco S, Haas S, Sheeran F, Krum H, Rosenfeldt F. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. Mitochondrion. 2007; 7:154-13.

17- Miles M. The uptake and distribution of Coenzyme Q10. Mithocondrion. 2007; 7: 72-5.

18- Greenberg S, Frishman WH. Co-enzyme Q10: a new drug for cardiovascular disease. J Clin Pharmacol. 1990; 30:596-12.

19- Bhagavan H, Chopra R. Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. Free Radical Research. 2006; 40(5):445–8.

20- Schulz C, Obermuller JUC, Hasselwander O, Bernhardt J, Biesalski HK. Comparison of the relative bioavailability of different coenzyme Q10 formulations with a novel solubilizate (Solu Q10). Int J Sci and Nutr.2006; 57(7/8):546-9.

21- Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (ubiquinone). Regul Toxicol Pharmacol. 2006;45:282–288.

22- Mayo Clinic. Drugs and supplements: Coenzyme Q10. Disponível em: <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/coenzyme-q10/interactions/hrb-20059019>

23- Hidaka T, Fujii K, Funahashi I, Fukutomi N, Hosoe K. Safety assessment of coenzyme Q 10 (CoQ 10 ). Biofactors.2008; 32:199–9.

24- Fuke C, Krikorian SA, Couris RR. Coenzyme Q10: a review of essential functions and clinical trials. US Pharmacist. 2000; 28-13.

25- Strey CH, Young JM, Molyneux SL, George PM, Florkowski CM, Scott RS, et al. Endotheliumameliorating effects of statin therapy and coenzyme Q10 reductions in chronic heart failure. Atherosclerosis 2005;179:201-6.

26- Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S, et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a doubleblind, placebo-controlled study. J Clin Pharmacol 1993;33:226-9.

27- Folkers K, Langsjoen P, Willis R, Richardson P, Xia LJ, Ye CQ, et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:8931-4.

28- Silver MA, Langsjoen PH, Szabo S, Patil H, Zelinger A. Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of coenzyme Q10 to reverse that dysfunction. Am J Cardiol 2004;94:1306-10.

29- Santos, GC, Antunes LMG, Santos AC, Bianchi MLP. Coenzyme Q10 and its effects in the treatment of neurodegenerative diseases. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.2009; 45(4): 607-11.\

30- Molyneux SL, Florkowski CM, Lever M, George PM. Biological variation of coenzyme Q10. Clin Chem. 2005;51:455-7.

31- Kaikkonen J, Nyyssönen K, Salonen JT. Measurement and stability of plasma reduced, oxidized and total coenzyme Q10 in humans. Scand J Clin Lab Invest. 1999;59:457-66.

32- Kaikkonen J, Tuomainen TP, Nyyssönen K, Salonen JT. coenzyme Q10: absorption, antioxidative properties, determinants, and plasma levels. Free Radic Res. 2002;36:389-97.

33- Overvad K, Diamant B, Holm L, Holmer G, Mortensen SA, Stender S. Coenzyme Q10 in health and disease. Eur J Clin Nutr. 1999; 53:764-6.

34- Bentinger M, Brismar K, Dallner G. The andioxidant role of coenzyme Q. Mitochondrion. 2007: 7; 41-9.

35- Alam AM, Rahman MM. Mitochondrial dysfunction in obesity: potential benefit and mechanism of Coenzyme Q10 supplementation in metabolic syndrome. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2014; 13:60.

36- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue.

J Clin Invest. 2003; 112:1796–12.

37- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J Clin Invest. 2003; 112:1821–9.

38- De Pauw A, et al. Mitochondrial dysfunction in adipocyte differentiation and systemic metabolic alterations. Am J Pathol. 2009; 175:927-12.

39- Lu RH, et al. Mitochondrial development and the influence of its dysfunction during rat adipocyte differentiation. Mol Biol Rep. 2010; 37:2173–9.

40- Mehmetoglu I, Yerlikaya FH, Kurban S. Correlation between vitamin A, E,

coenzyme Q-10 and degree of insulin resistance in obese and non-obese

subjects. J Clin Biochem Nutr. 2011; 49:159–4.

41- Kusminski CM, Scherer PE. Mitochondrial dysfunction in white adipose tissue. Trends Endocrinol Metab. 2012; 23(9): 435–8.

42- Carmona MC, Lefebvre P, Lefebvre B, Galinier A, Benani A, Jeanson Y et al. Coadministration of coenzyme Q prevents rosiglitazone-induced adipogenesis in ob/ob mice. Int J Obes. 2009; 33:204–7.

43- Bour S, Carmona MC, Galinier A, Caspar-Bauguil S, Van Gaal L, Staels B,

Penicaud L, Casteilla L: Coenzyme Q as an antiadipogenic factor. Antioxid

Redox Signal. 2011; 14:403–10.

44- Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome a summary of the evidence. Diabetes care.2005;28:1769–9.

45- Angelico, F. et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.2005; 90:1578–4.

46- Clark JM, Brancati FL, Diehl AME. Nonalcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the US population. Gastroenterology.2001;120:65.

47- Farrel GC, Rooyen DV, Gan L, Chitturi S. NASH is an Infl ammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications. Gut and Liver.2012;6(2): 149-22.

48- Gvozdjakova A, Kucharska J, Mizera S, Braunova Z, Schreinerova Z, Schramekova E, et al. Coenzyme Q10 depletion and mitochondrial energy disturbances in rejection development in patients after heart transplantation. BioFactors. 1999; 9:301–5.

49- McDonnell MG, Archbold GPR.Plasma ubiquinol/cholesterol ratios in patients with hyperlipidaemia, those with diabetes mellitus and in patients requiring dialysis. Clin Chim Acta. 1996; 253:117–9.

50- Raygan F, Rezavandi Z, Tehrani SD, Farrokhian A, Asemi Z. The effects of coenzyme Q10 administration on glucose homeostasis parameters, lipid profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. Eur J Nutr. 2015;55(8):2357-7.

51- Eriksson JG, Forsen TJ, Mortensen SA, Rohde M: The effect of coenzymeQ10 administration on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. BioFactors 1999, 9:315–318.

52- Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, Watts GF. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. J Hum Hypertens. 2007; 21:297–9.

53- Young JM, [Florkowski CM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Florkowski%20CM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22113168), [Molyneux SL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Molyneux%20SL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22113168), [McEwan RG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McEwan%20RG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22113168), [Frampton CM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Frampton%20CM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22113168), [Nicholls MG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nicholls%20MG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22113168), [Scott RS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Scott%20RS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22113168), [George PM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=George%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22113168). A Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of coenzyme Q10 therapy in hypertensive patients with the metabolic syndrome. Am J Hypertens. 2012; 25(2): 261-9.

54- Digiesi V, Cantini F, Oradei A, Bisi G, Guarino GC, Brocchi A, et al. Coenzyme Q10 in essential hypertension. Mol Aspects Med. 1994; 15: 257-6.

55- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes. 2001;50:1844-50.

56- Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis and focal fatty liver. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran’s gastrointestinal and liver disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.

57- Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. Obes. 2004; 5:27-15.

# 58- Farhangi MA, Alipour B, Jafarvand E, Kloshbaten M. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on serum vaspin, chemerin, pentraxin 3, insulin resistance and oxidative stress. [Arch Med Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25450583) 2014; 45(7):589-6.

# 59- Farsi F, Mohammadshahi M, Alavinejad P, Rezazadeh A, Zarei M, Engali KA. Functions of coenzyme Q10 supplementation on liver enzymes, markers of systemic inflammation, and adipokines in patients affected by nonalcoholic fatty liver disease: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. [J Am Coll Nutr.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156412) 2016 ;35(4):346-53

60- Bello RI, Gomez-Diaz C, Buron MI, Alcain FJ, Navas P, Villalba JM. Enhanced anti-oxidant protection of liver membranes in long-lived rats fed on a

coenzyme Q10-supplemented diet. Exp Gerontol. 2005;40:694–12.

61- Fouad AA, Jresat I. Hepatoprotective effect of coenzyme Q10 in rats with

acetaminophen toxicity. Environ Toxicol Pharmacol. 2012; 33:158–9.

**Tabela 1**. Estudos com CoQ10 na Síndrome Metabólica ou Doença Hepática Gordurosa Não Alcóolica.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Estudo** | **Autor/Ano** | **Métodos** | **Resultados** |
| **A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study of Coenzyme Q10 Therapy in Hypertensive Patients With the Metabolic Syndrome** | *Joanna M. Young et al, 2012 53* | 1. Randomizado, duplo-cego, controlado com placebo
2. 30 indivíduos com SM, Diabetes Mellitus tipo 2 e controle inadequado da PA
3. 100 mg (duas vezes ao dia)
4. 12 semanas
 | A coenzima Q10 foi bem tolerada e não foi associada a quaisquer alterações clinicamente relevantes na pressão arterial. |
| **The effects of coenzyme Q10 administration on glucose homeostasis parameters, lipid profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with metabolic syndrome** | *Fariba Raygan et al, 2015 50* | 1. Randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.
2. 60 pacientes com sobrepeso ou obesidade com Diabetes Mellitus tipo 2 e doença coronariana.
3. 100 mg/dia
4. 8 semanas
 | **↓**Níveis séricos de insulina (HOMA – IR e HOMA – B);**↑** CAT (porém quando ajustada para IMC e idade essa diferença desapareceu);↑ Glutationa Plasmática (tendência)↓ Malondialdeído |
| **Oral Coenzyme Q10 Supplementation in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Effects on Serum Vaspin, Chemerin, Pentraxin 3, Insulin Resistance and Oxidative Stress** | *Mahdieh Abbasalizad Farhangi et al, 2014 58* | 1. Randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.
2. 44 indivíduos com DHGNA
3. 100 mg/dia
4. 4 semanas
 | ↓ Circunferência Abdominal↓ AST↓ CAT↓ Glicemia Jejum (stepwise) foi um preditor significativo de alterações na vaspina sérica, chemerina e pentraxina 3. |
| **Functions of Coenzyme Q10 Supplementation on Liver Enzymes, Markers of Systemic Inflammation, and Adipokines in Patients Affected by Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial** | *Farnaz Farsi et al, 2015 59* | 1. Randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.
2. 41 indivíduos com DHGNA
3. 100 mg/dia
4. 12 semanas
 | ↓ AST↓ GGT↓ Proteína C-Reativa↓ Fator de Necrose Tumoral↓ DHGNA**↑**Adiponectina**↑**Leptina sérica |
| **T****he effect of coenzyme Q10 administration on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus** | *Eriksson JG et al, 1999 51* | 1. Randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.
2. 23 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2
3. 200 mg/dia
4. 24 semanas
 | Não foram observadas alterações significantes nos parâmetros metabólicos.  |
| **\* Coenzyme Q10 in the treatment of****hypertension: a meta-analysis of the clinical trials** | *Rosenfeldt FL et al, 2007 52* | 1. 12 ensaios clínicos
2. 362 indivíduos
3. Hipertensão arterial ou controle inadequado da pressão
 | ↓ Pressão Arterial Sistólica e Diastólica |

HOMA – IR: Homeostatic Model Assessment Insuline Resistence; HOMA – B Homeostatic Model Assessment beta-cell function; CAT: Capacidade Antioxidante Total; IMC: Indíce de Massa Corporal; AST: Aspartato Transaminase; GGT: Gama Glutamil Transpeptidase. \* Metanálise.