METABOLIZMUS • 2023. • XXI. ÉVFOLYAM • 4. SZÁM • 175–182.

METABOLIZMUS
A MAGYAR ATHEROSCLEROSIS TÁRSASÁG HIVATALOS FOLYÓIRATA

A cikk online változata megtalálható a www.metabolizmusonline.hu weboldalon

Paragh György dr.[1], Szentimrei Réka dr.[1], Juhász Imre dr.[2], Lőrincz Hajnalka dr.[1], Harangi Mariann dr.[1]

[1]Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Belgyógyászati Intézet, Debrecen
[2]Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Sürgősségi Klinika, Debrecen

A CoQ_{10} szerepe a kardiológiai betegségek megelőzésében és progressziójának csökkenésében

Az ubiquinon, a CoQ_{10} fontos szerepet játszik a mitokondrium energetikai folyamataiban. A szerzők jelen munkájukban bemutatják azt, hogy az ateroszklerózisban milyen szerepet játszanak az oxidatív folyamatok. Felhívják a figyelmet arra, hogy a mitokondriális CoQ_{10} ezen folyamatokra gyakorolt hatása révén jelentős szerepet játszhat az ateroszklerózis prevenciójában részben azzal, hogy a képződő szabad gyökök endotheldiszfunkcióra kifejtett hatását gátolja. Másrészt az ateroszklerózisban szerepet játszó lipidekre gyakorolt hatás révén. A szerzők írnak a statinkezelés során észlelt CoQ_{10}-csökkenés jelentőségéről, amelynek kivédése a statinok ateroszklerózist gátló hatását fokozhatja, és csökkentheti a nem kívánt mellékhatásokat. Ismertetik azokat a tanulmányokat, amelyek a CoQ_{10}-adás hatását vizsgálták a lipidszintekre. Bemutatják a szelenoproteinek és a CoQ_{10} közötti kapcsolatot és ezek jelentőségét a szabad gyökök képződésében. Végül Yoana és munkatársai ábrája alapján a CoQ_{10} lehetséges hatásait mutatják be a kardiovaszkuláris betegségekre, a szív- és érvédelemre a szívsebészeti beavatkozások szövődményeinek megelőzésében. Hangsúlyozzák azt, hogy ezen hatások megerősítése céljából nagy, prospektív, multicentrikus, randomizált, kettős vak kontrollált vizsgálatok elvégzése lenne szükséges, hogy a szakemberekben sikerüljön feloldani a jelenlegi bizonyítékok alapján még meglévő kétségeket.

Kulcsszavak: CoQ_{10}, statin, LDL-C, szelenoprotein, COVID-19

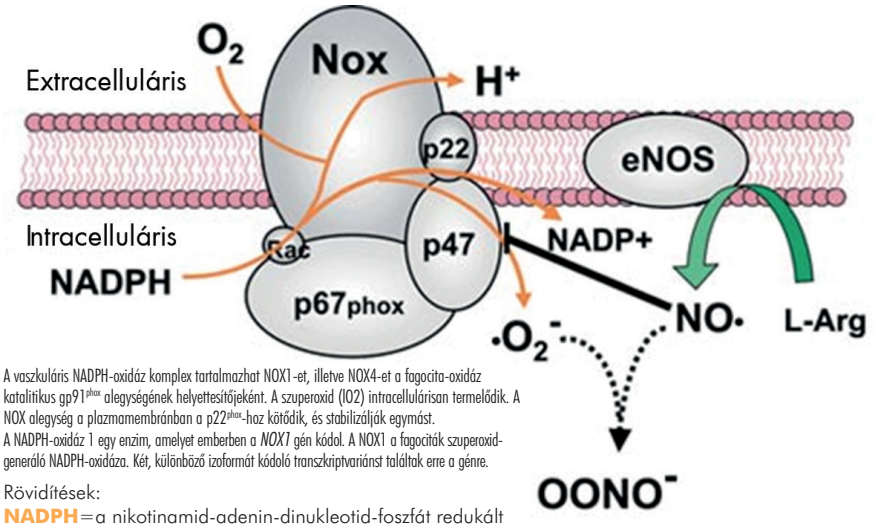
The role of CoQ_{10} in prevention and reducing the progression of cardiological diseases. Ubiquinone, CoQ_{10}, plays an important role in the energetic processes of the mitochondria. In this work, the authors present the role of oxidative processes in the atherosclerosis process. Attention is drawn to the fact that mitochondrial CoQ_{10}, through its effect on these processes, can play a significant role in the prevention of atherosclerosis, partly by inhibiting the effect of free radicals on endothelial dysfunction. On the other hand, through the effect on lipids involved in atherosclerosis. The authors draw attention to the importance of the decrease in CoQ_{10} observed during statin treatment, the prevention of which can enhance the anti-atherosclerosis effect of statins and reduce unwanted side effects. The studies that examined the effect of CoQ_{10} administration on lipid levels are described. The relationship between selenoproteins and CoQ_{10} and their importance in the formation of free radicals are presented. Finally, based on the figure of Yoana et al., they present the possible effects of CoQ_{10} on cardiovascular diseases, heart and blood vessel protection in the prevention of complications of heart surgery interventions. They emphasize that, in order to confirm these effects, large, prospective, multicenter, randomized, double-blind controlled trials would be necessary to resolve the doubts that still exist among specialists based on the current evidence.

Keywords: CoQ_{10}, statin, LDL-C, selenoprotein, COVID-19

BEVEZETÉS

A kardiovaszkuláris betegségek világszerte a vezető halálokok. Ezen a téren a közép- és kelet-európai országok morbiditási és mortalitási statisztikái rosszabbak a nyugati országokéinál (1). Ezen betegségek kialakulásában nagy jelentőséggel bír az érelmeszesedés, amely a keringésben lévő vér és véralakelemek, valamint az endothel kölcsönhatása következtében létrejövő kóros elváltozás, amely az intimában a lipidfelhalmozódást, a simaizomsejt felszaporodását és ateroszklerotikus plakk kialakulását hozza létre. Ebben a folyamatban a fő kardiovaszkuláris rizikótényezők játszanak szerepet, így a dohányzás, a hipertónia, a diabetes mellitus és a hyperlipidaemia. Ezek megváltoztatják az endothel működését, az endothel felszínén vaszkuláris sejtadhéziós molekula-1 (VCAM-1), illetve az intercelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1) fokozottan expresszálódik, a monocytareceptorokkal kapcsolatba lépve elősegítik azok intimába történő bejutását. Az endothelpermeabilitás megváltozása elősegíti az LDL subendothelialis térbe történő jutását, és az LDL módosulása azt eredményezi, hogy a módosult LDL elsősorban a makrofágok scavenger-receptorain keresztül metabolizálódik, amelyek azt felvéve fokozottan felhalmozzák a koleszterint, és úgynevezett habos sejtek alakulnak ki (2). Az LDL módosulásában jelentős szerepe van a lipidperoxidációnak, az ubiquinol adása gátolta a lipidperoxidációt *in vitro*, és ezáltal csökkennek az oxidatív termékek, amelyek aktiválják a humán polimorfonukleáris monocytákat (3). Az endothel felszínén található a NADPH-oxidáz, amely szoros interakcióban van a NO-dal. A NO az L-argininből a nitrogén-monoxid-szintetáz hatására képződik. A NADPH-oxidáz által képződött szuperoxidionok a nitrogén-monoxid-szintetáz által képzett NO-dal peroxinitritté alakulnak, amely egy oxidáló ágens, és sejtkárosító hatást fejt ki *(1. ábra)*. Ugyanakkor hozzájárul az egyéb oxidatív termékekkel a nitrogén-monoxid-szintetáz kofaktorának, a tetrahidrobiopterinnek az oxidációjához, ezáltal annak csökken a NO-termelése. Ez pedig az endothelfunkció károsodásához vezet. Az angiotenzin-2, a hyperglykaemia és az oxidált LDL fokozza a NADPH-oxidáz működését, és ezáltal elősegítheti az endothel károsodását (4, 5). A keringésben található xantin-oxidáz a purinbázisok lebontása során a hipoxantinból xantint képez, majd a xantin a későbbiek során húgysavvá alakul. A xantin-oxidáz működése során szintén szuperoxid-anion képződik, amely a NADPH-oxidázhoz hasonlóan károsíthatja az endothelfunkciót *(2. ábra)*. A szuperoxid-anionok a szuperoxid-dizmutáz hatására hidroxidionná és hidrogén-peroxiddá alakulnak, amelyek oxidatíve károsítják a DNS-t, a fehérjéket és a lipideket, és ezáltal is hozzájárulhatnak az ateroszklerózis folyamatához.

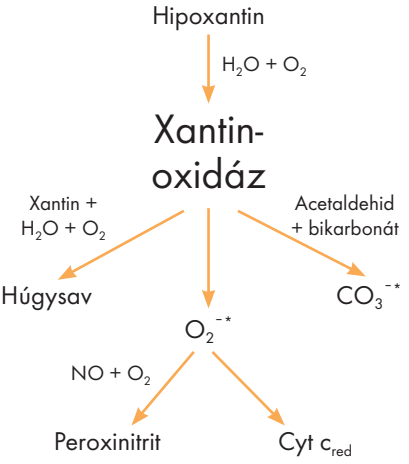
1. ÁBRA: AZ ENDOTHEL FELSZÍNÉN TALÁLHATÓ A NADPH-OXIDÁZ HATÁSA A NO ÉS A PEROXINITRIT-TERMELÉSRE (4)



A vaszkuláris NADPH-oxidáz komplex tartalmazhat NOX1-et, illetve NOX4-et a fagocita-oxidáz katalitikus $gp91^{phox}$ alegységének helyettesítőjeként. A szuperoxid (IO2) intracellulárisan termelődik. A NOX alegység a plazmamembránban a $p22^{phox}$-hoz kötődik, és stabilizálják egymást.
A NADPH-oxidáz 1 egy enzim, amelyet emberben a *NOX1* gén kódol. A NOX1 a fagociták szuperoxid-generáló NADPH-oxidáza. Két, különböző izoformát kódoló transzkriptvariánst találtak erre a génre.

Rövidítések:
NADPH=a nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát redukált formája; **NO**=nitrogén-monoxid; **L-Arg**=L-arginin; **eNOS**=nitrogén-monoxid-szintetáz

2. ÁBRA: A XANTIN-OXIDÁZ SZEREPE A SZABADGYÖKKÉPZŐDÉSBEN



A COQ_{10} ENDOTHELIALIS DISZFUNKCIÓRA ÉS VÉRNYOMÁSRA GYAKOROLT HATÁSA

Ezen reaktív oxigéngyökök további metabolizmusát és hatástalanítását a kataláz és a glutation-peroxidáz enzim végzi (6). Experimentális kísérletek is igazolják az előbb vázoltakat. Endothelsejt-kultúrát inkubáltak ox-LDL-lel, angiotenzin-2-vel, glükózzal, béta-peptiddel, ezek jelentős mértékben növelték a reaktív oxigéngyökök termelődését. Abban az esetben, ha CoQ_{10}-et is adtak a rendszerhez, a reaktív oxigéngyökök termelése és az endothelsejtek pusztulása szignifikánsan csökkent (7–10). Más *in vitro* kísérletben humán umbilikális sejteket inkubáltak ox-LDL-lel, majd a kísérlet másik részében oxidált LDL-lel és CoQ_{10}-zel, és azt találták, hogy a CoQ_{10} kivédte az ox-LDL indukálta endothelialis diszfunkciót, az AMPK-aktiváción keresztül az Akt/eNOS/NO tengely meggátolta a PKC-mediált NADPH-oxidációt, az ox-LDL-indukált nitrogén-monoxid-szintetáz csökkent képződését, ezenkívül hozzájárult az endothelin-1-szekréció csökkenéséhez (11–13). ApoE-hiányos egereknél fokozódik az ateroszklerózis. A CoQ_{10} alkalmazása meggátolta az aortában a lipid-peroxidok felhalmozódását (14). Míg másik kísérletben az apoA1-hiányos egerekben a CoQ_{10} gátolta az ox-LDL indukálta foamsejtképződést, és elősegítette az ABCG1-

expresszió fokozásával a koleszterinkiáramlást a makrofágokból (15). *Yan és munkatársai* 2×100 mg/nap dózisban alkalmazva a CoQ_{10}-et azt találták, hogy a HDL makrofágokból történő koleszterineltávolító képessége nőtt egészséges egyénekben (16). Az oxidáns és antioxidáns rendszer egyensúlya jelentős szerepet játszik az érfal károsodásában, az ateroszklerózis progressziójában. Az érfalkárosodás kezdeti megítélésére *Robert Furchgott* által 1980-ban leírt endotheldiszfunkció jól használható a mindennapi klinikai gyakorlatban. Kimutatta azt, hogy bizonyos kémiai anyagok hatására az erek dilatációját kiváltó faktor képződik. Ez az érdilatációt kiváltó faktor csak intakt endothelműködés esetén hozza létre az erek dilatációját. Ez pedig a nitrogén-monoxid (NO) (17). Patkányaorta vizsgálata során azt találták, hogy az acetilkolin indukálta endothelfüggő vazodilatáció a CoQ_{10} hatására javult. A NO-termelés prekurzorának adása, az L-arginin + CoQ_{10} együttes alkalmazása még fokozottabb javulást hozott létre (18). A kor előrehaladtával a noradrenalin hatására kifejtett vazodilatáció károsodik. Idős patkányok vizsgálata során azt találták, hogy a CoQ_{10} adása javítja a vazodilatációt, és azt feltételezték, hogy ennek hátterében az endothelsejt PGI2-termelésének fokozódása állhat (18). Randomizált, kettős vak, placebokontrollos keresztezett tanulmányban csökkent ejekciós frakcióval rendelkező szívelégtelen betegeknél 400 mg/nap ubiquinol alkalmazása 3 hónapig az endothelialis funkció szignifikáns javulását eredményezte (19). 12 randomizált, kontrollált tanulmány metaanalízisét elvégezve 650 egyén adatának elemzése során *Dludla és munkatársai* azt találták, hogy a CoQ_{10} adása csökkentette

1. TÁBLÁZAT: A CoQ_{10} ENDOTHELIALIS DISZFUNKCIÓRA ÉS VÉRNYOMÁSRA GYAKOROLT HATÁSAINAK VIZSGÁLATÁRA IRÁNYULÓ FONTOSABB TANULMÁNYOK

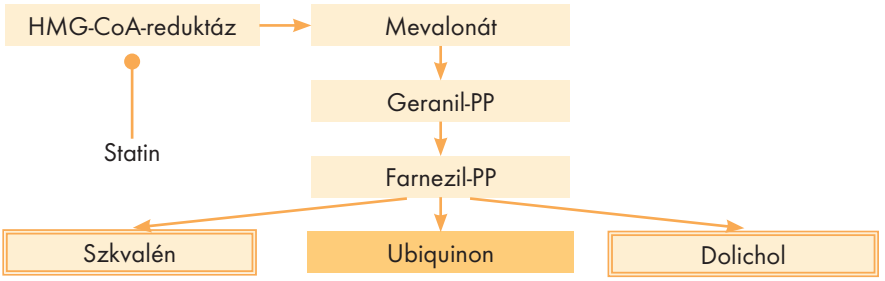
Szerző	Vizsgálat típusa	Esetszám	Beválasztási szempontok/ diagnózis	A CoQ_{10} napi orális adagja	Vizsgálat ideje	Eredmény
Alehagen (2019)	Kettős vak, randomizált, placebokontrollált, prospektív tanulmány	443	Egészséges idős populáció	200 mg és szelén (200 μg)	4 év	Jelentős változás a pentózfoszfát, a mevalonát, a béta-oxidáció és a xantinoxidáz anyagcsereutakban. Változás a karbamidciklusban. Az agy neurotranszmittereinek prekurzorai megnövekedtek.
Al-Kuraishy (2019)	Prospektív, randomizált és nyílt tanulmány	84	2-es típusú diabetes mellitus	300 mg és metformin (1 g)	8 hét	Az endotheldiszfunkció javult, a gyulladás változott. A metabolikus profil javult.
Mazza (2018)	Multicentrikus, randomizált, nyílt, posztmarketing klinikai tanulmány	104	Metabolikus szindróma	30 mg és monacolin K (10 mg)	2 hónap	A szisztolés vérnyomás, a diasztolés vérnyomás, az összkoleszterin-, az LDL-C-, a triglicerid- és a szérumglükózszint csökkent.
Kuhlman (2019)	Randomizált, kontrollált vizsgálat	35	40 mg simvastatinnal történő kezelés	400 mg	8 hét	Nem javult a perifériás inzulinérzékenység.
Yen (2018)	Kettős vak, randomizált, placebokontrollált, prospektív tanulmány	50	2-es típusú diabetes mellitus	100 mg	12 hét	Az antioxidáns enzimek aktivitása nőtt, csökkent a HbA_{1c}-, és javult a HDL-C-szint.
Kawashima (2020)	Egy központú, randomizált, kettős vak, placebokontrollált, crossover pilot tanulmány	14	Szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval	400 mg	3 hónap	Javult a perifériás endothelfunkció.
Dludla (2020)	Randomizált, kontrollált vizsgálatok szisztematikus review-ja és metaanalízise	650	Diabétesz vagy metabolikus szindróma	20–400 mg	2-6 hónap	Csökkent az összkoleszterin- és az LDL-C-szint.
Sabbatinelli (2020)	Randomizált, kettős vak, egy központú vizsgálat	51	LDL-C 130–200 mg/dl, nincs statin vagy más lipidcsökkentő, mérsékelt endotheldiszfunkció, és nincs klinikailag jelen lévő szív- és érrendszeri betegség	100 vagy 200 mg	8 hét	Javult a dyslipidaemiával kapcsolatos endothelialis diszfunkció.

az összkoleszterinszintet, az LDL-C-szintet, és javult az endothelfunkció. Ez a csökkenés még kifejezettebb volt a diabéteszes betegekben a placebóhoz képest (20). A hipertónia az egyik fő kardiovaszkuláris rizikófaktor. Multicentrikus, randomizált, nyílt tanulmányban 104 beteget vizsgáltak. 52 beteg vörösélesztős rizst és CoQ_{10}-et kapott 2 hónapig, míg 52 beteg kontroll volt. Azt találták, hogy a szisztolés és a diasztolés vérnyomás is jelentősen csökkent a kontrollcsoportéhoz képest. A vörösélesztős rizs magas monakolintartalma csökkenti a koleszterinszintet, hiszen gátolja a HMG-CoA-reduktázt. Azt tapasztalták, hogy az összkoleszterin 17,2%-kal, az LDL-C 21,8%-kal, a triglicerid 16%-kal, a glükóz pedig 3,4%-kal csökkent (21). *Burke és munkatársai* 12 hétig adva a CoQ_{10}-et azt tapasztalták, hogy a szisztolés vérnyomás elérte a normál értéket (22). *Ho és munkatársai* CoQ_{10} adása mellett a szisztolés vérnyomás 11 Hgmm-rel, a diasztolés vérnyomás 7 Hgmm-rel való csökkenését észlelték (23) *(1. táblázat)*.

A STATINOK HATÁSA A COQ_{10} SZINTRE

1971-ben *Akira Endo* felfedezte a compactint, amely az intracelluláris-koleszterin-szintézis kulcsenzimének a gátlója, és ezáltal csökken az intracelluláris koleszterin, amely aktiválja az SREBP-t (sterol regulatory element-binding proteins), amelyeknek eredményeként fokozódik a sejtek felszínén az LDL-receptorok száma, és ezek a receptorok nagyobb mennyiségben vesznek fel az extracelluláris térből koleszterint, és így jelentős koleszterincsökkentő hatást fejtenek ki. Ezen felfedezés eredményeként indult el a statinok fejlesztése. A statinokkal végzett vizsgálatok közül a lipidcsökkentő kezelés szempontjából meghatározó tanulmány volt a 4S-tanulmány (The Scandinavian Simvastatin Survival Study), amelyben 4444 definitív koronáriabetegségben szenvedő egyént vontak be. A betegek fele simvastatin-kezelésben, a másik fele placebokezelésben részesült. A tanulmány azt igazolta, hogy a simvastatinnal kezelt csoportban a halálos koronáriaesemények rizikója

3. ÁBRA: A STATIN HATÁSA A CoQ_{10}-KÉPZŐDÉSRE



Rövidítések:
HMG-CoA-reduktáz=β-hidroxi-β-metil-glutaril-koenzim-A-reduktáz; **Geranil-PP**=geranil-pirofoszfát; **Farnezil-PP**=farnezil pirofoszfát

42%-kal, az összhalálozás rizikója pedig 30%-kal csökkent. Ezután egyre kiterjedtebben alkalmazták a koleszterincsökkentő szereket a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésére. Statinokkal végzett későbbi primer és szekunder prevenciós tanulmányok is azt igazolták, hogy a statinokkal történő lipidcsökkentés jelentős mértékben csökkenti a kardiovaszkuláris eseményeket, és gátolja az ateroszklerózis progresszióját. Minél alacsonyabb LDL-C-értéket értek el, annál kedvezőbb volt ez a hatás (24). Ennek eredményeként az ESC/EAS módosította a korábbi lipidcélértékeket, és a különböző rizikókategóriákban még alacsonyabb LDL-célértéket javasoltak (25). Ennek elérésére maximális dózisú statinterápia ajánlott. A statinok az intracelluláris koleszterin szintézisének kulcsenzimét gátolva meggátolják a mevalonátképződést, amely az ubiquinon, a CoQ_{10} prekurzora *(3. ábra)*. Az ubiquinon a mitokondriális belső membránon helyezkedik el, és jelentős szerepet játszik a protontranszportban (26–28). *Crane és munkatársai* 1957-ben fedezték fel. Zsíroldékony kinon, a sejtmembrán hidrofób részén helyezkedik el (29). Az emberi szervezet 2 g ubiquinont tartalmaz, amelynek fele diétából, a másik fele pedig endogén szintézisből származik (30). A legmagasabb szintet 20 éves korra érjük el. Ezután a kor előrehaladtával csökken az ubiquinonszint, normál értéke 0,8–1,2 mg/l. 58%-a LDL-hez, 26%-a HDL-hez, 16%-a a VLDL-hez kötődve szállítódik a szérumba (12, 31, 32). A statinok előbbi metabolizmusát ismerve felvetődik az a kérdés, hogy a statinok befolyásolják-e a CoQ_{10} szérumszintjét. Hat különböző állattípuson végzett 16 tanulmányból 10-nél inverz kapcsolatot találtak a statin és a szérum-CoQ_{10} csökkenése között (33). Más vizsgálatok arra mutattak rá, hogy nemcsak a szérum-CoQ_{10} szintje csökken, hanem a máj és a szívizom ubiquinonszintje is (34–37). Ezenkívül a thrombocyták és a lymphocyták CoQ_{10}-szintje is, amely függött az alkalmazott statinok típusától (38–40). A statinnal kezelt hypercholesterinaemiás betegeknél 16%-kal magasabb volt az éhomi laktát/piruvát arány, ami a mitokondriális diszfunkció jele lehet. *Ghirlanda és munkatársai* egy kettős vak, placebokontrollált tanulmányban azt találták, hogy a statin 40%-kal csökkentette a CoQ_{10}-szintet (41). Más vizsgálatok is hasonló eredményről számoltak be. Kilenc kontrollált tanulmány közül 8 azt mutatta, hogy szignifikánsan csökkent a szérumban a CoQ_{10}-koncentráció a statinterápia után, különösen akkor, ha a statint nagy dózisban és időseknél alkalmazták (42). A lovastatin-kezelés csökkentette a szívbetegekben a CoQ_{10}-szintet (43). Más tanulmányban a simvastatin, az atorvastatin és a pravastatin hatását vizsgálták a CoQ_{10}-szintre és az antioxidáns rendszerre. Azt találták, hogy a három gyógyszer dózisfüggő összkoleszterin- és CoQ_{10}-csökkenést eredményezett anélkül, hogy befolyásolta volna a lipofil vagy hidrofil antioxidánsok szintjét (44). A CoQ_{10}-hiány a statinterápia során meggátolta az ATP-képződést, és a myopathia, valamint az izomtünetek kifejlődéséhez vezetett (45, 46). *Banach és munkatársai* metaanalízisük során 240, statinnal kezelt beteget hasonlítottak össze 210 kontrollbeteggel. Azt találták, hogy a CoQ_{10} plazmakoncentrációja szignifikánsan

csökkent a statinterápia során (44). *Qu és munkatársai* megerősítették azt, hogy a statin csökkenti a CoQ_{10}-szintet, és azt találták, hogy ez nem mutatott összefüggést a statinterápia időtartamával (47). Mások ezzel ellentétben hypercholesterinaemiás, statinnal kezelt betegeknél a vázizomzat CoQ_{10}-tartamának csökkenését nem észlelték (48). 12 fiatal, normolipaemiás, önkéntes 4 hetes pravastatin- vagy atorvastatin-kezelésben részesülő betegeknél nem észleltek szignifikáns CoQ_{10}-csökkenést (49). Az a kérdés, hogy ha a statinok csökkentik a CoQ_{10}-szintet a mitokondriális elektrontranszport károsodása csökkenti az ATP-termelést, az ATP-termelés csökkentése pedig fokozhatja a statinok nem kívánt gyakori mellékhatását, a myopathiát. Felvetődik az a kérdés, hogy a CoQ_{10}-pótlás ki tudja-e védeni ezt a nem kívánt mellékhatást. *Kumar és munkatársai* 103, iszkémiás eredetű, dilatatív cardiomyopathiában szenvedő beteget magában foglaló tanulmányban a betegek egyik csoportjának atorvastatint és CoQ_{10}-et adtak, a másik csoportja atorvastatin-monoterápiában részesült. A kombinált kezelés során kevesebb mellékhatást észleltek (50). *Qu és munkatársai* 12 randomizált, kontrollált tanulmány metaanalízise során 575 beteg adatát elemezték. A betegek egy része CoQ_{10}-kezelést kapott, a másik része placebót. A CoQ_{10}-kezelésben részesült csoportban csökkentek a statinnal összefüggő izomtünetek (izomfájdalom, izomgyengeség, izomgörcs), és a plazma kreatininszintje nem változott (51). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a CoQ_{10}-pótlás esetleg mérsékelheti a statinok okozta nem kívánt mellékhatást, de fel kell hívni a figyelmet arra, hogy számos tanulmány ezt nem erősítette meg.

A COQ_{10} HATÁSA DIABETES MELLITUSBAN

Al-Kuraishy és munkatársai 2-es típusú diabéteszes betegeknél a CoQ_{10} és metformin együttes alkalmazásakor a vérnyomás szignifikáns csökkenését és az inzulinszenzitivitás javulását észlelték a kiindulási értékhez képest (52). *Dai és munkatársai* 2-es típusú diabetes mellitusos, ISZB-ben szenvedő, szisztolés balkamra-diszfunkcióval rendelkező betegeket vizsgáltak. Azt találták, hogy a CoQ_{10} adása nem módosította a vérnyomást a normális vérnyomásértékkel rendelkező egyéneknél (53–55). A másik fő ateroszklerózis-rizikótényező a diabetes mellitus. 2-es típusú diabéteszben a CoQ_{10}-szint alacsonyabb, mint egészségesekben (56). Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az ubiquinon/ubiquinol arány az oxidatív stressz markere (57). 2-es típusú diabetes mellitusban a fokozott oxidatív stressz miatt nő az ubiquinon/ubiquinol arány (58). CoQ_{10} alkalmazása csökkenti a mitokondriális diszfunkciót, és így hatással van a vércukorszintekre (59). A CoQ_{10}-szint csökkenése a diabéteszes nephropathia előrejelzője lehet (60). *Al-Kuraishy és munkatársai* 2-es típusú diabéteszes betegeket kezeltek metforminnal, a betegek másik csoportját metforminnal és CoQ_{10}-zel. A metformin + CoQ_{10} csoportban a VCAM-1 és az E szelektin szintje szignifikánsan csökkent a metformin-monoterápiához képest (52). *Suksomboon és munkatársai* 7 klinikai tanulmány 365 betegének adatát elemezve azt találták, hogy a CoQ_{10} adása nem befolyásolta a glükóz-, a koleszterin-, az LDL-szintet és a vérnyomásértéket, de a triglicerid csökkent (61). *Raygan és munkatársai* metabolikus szindrómás betegeket vizsgált randomizált tanulmányban. A betegek 100 mg/nap dózisban CoQ_{10}-et kaptak 18 hétig. Azt találták, hogy a széruminzulin az inzulinrezisztenciát jellemző HOMA IR, valamint a plazma összantioxidáns kapacitása kedvezően változott (62). *Samini és munkatársai* metabolikus szindrómában szenvedő policisztás ovárium szindrómás betegeket vizsgálva azt találták, hogy a CoQ_{10} kedvezően befolyásolta a szérumvércukor-, a koleszterin- és az LDL-értékeket (63). *Shen és munkatársai* azt találták, hogy diabéteszes egerek vesekérgének mitokondriumában az ubiquinonszint alacsonyabb az egészségesekéhez képest (64). *Maheshwari és munkatársai* patkánymodellben metformin és CoQ_{10} együttes alkalmazása során azt tapasztalták, hogy a vesevédő hatás kedvezőbb volt, mint a metformin és a CoQ_{10} külön-külön alkalmazása során (65). Egy másik tanulmányban arra hívták fel a figyelmet, hogy a CoQ_{10} sitagliptinnel történő együttes alkalmazása potenciálta a sitagliptin hatását (66). A korábbi tanulmányok arra utalnak, hogy a CoQ_{10} alkalmazása reaktív oxigéngyökök csökkentésén keresztül és a mitokondriális funkció javításával csökkenti az endothelialis károsodást, javul az endothelfunkció, és kedvező metabolikus hatásokat fejt ki, amelynek eredményeként az ateroszklerózis kialakulása és progressziója csökkenhet (19–21, 52, 67–70).

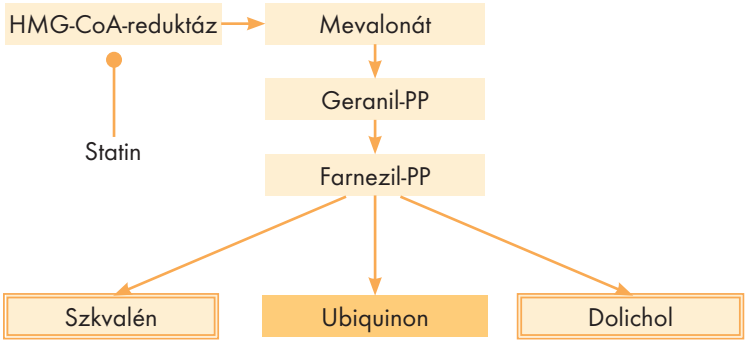
STATIN INDUKÁLTA DIABETES MELLITUS ÉS COQ_{10}

A statinok alkalmazása során ritkábban előforduló mellékhatás a statin kiváltotta új diabetes mellitus megjelenése. 13 tanulmány elemzése alapján 9%-ra nőtt a diabetes mellitus rizikója statinkezelés mellett (71). *Navarese és munkatársai* metaanalízise során 113 394 egyén adatát elemezve azt találták, hogy az új diabetes mellitus kialakulása a statin típusától és dózisától nem függött (72). Négy nagy tanulmány elemzése arra mutatott rá, hogy a nagy dózisú statin kifejezettebb mértékben növelheti a vércukorszintet (73). Három nagy tanulmány szintén arra hívja fel a figyelmet, hogy az intenzív statinterápia fokozott mértékben járul hozzá a diabetes mellitus kialakulásához a közepesen intenzív statinkezeléshez képest (74, 75). A statin okozta diabétesz hátterében az izom és a máj inzulinhatásának módosulása, a glükóz-transzporter-4 expressziójának csökkenése és a myopathia játszhat jelentős szerepet. Felvetődik az a kérdés, hogy a CoQ_{10}-hiány befolyásolja-e a statin okozta új diabétesz megjelenését. A korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a CoQ_{10} csökkenése csökkenti a mitokondriális ATP/ADP arányt, amely következményes káliumcsatornagátlás-csökkenéshez vezet. Ennek következtében csökken a kalciumbeáramlás és az inzulinszekréció *(4. ábra)*. Ezáltal nőhet a statin okozta új típusú diabetes mellitus incidenciája (76). A korábbi tanulmányok azt vizsgálták, hogy a statin okozta mellékhatásokat hogyan befolyásolja a CoQ_{10}.

4. ábra: A statinok hatása az inzulinrezisztenciára (76)

1. A statinok direkt vagy indirekt módon hatnak az inzulinszekrécióra a pancreas béta-sejtjeinek kalciumcsatornáján keresztül.
2. Csökkentik a glükóz-transzporter-4 transzlokációját.
3. **Csökkentik a következők szintjét: – CoQ_{10}**
   - farnezil-pirofoszfát
   - geranil-pirofoszfát
   - dolichol

Csökken az intracelluláris szignál
Gátolja a szükséges foszforilációt
Csökken a zsírsejt differenciációja
Csökken a PPAR-gamma aktivációja
Gátolja a béta-sejt-proliferációt
Inzulinszekréció
Csökken az adiponektinszint



CoQ_{10} ↓ → Csökkent mitokondriális ATP/ADP → A K^+-csatorna csökkent gátlása → Csökkent Ca^{++}-beáramlás Következményes inzulinszekréció

A COQ_{10} HATÁSA A LIPIDEKRE

A kérdés az volt, hogy a CoQ_{10} a lipidanyagcserét módosítja-e, és hogyan változtatja meg a lipidszinteket. *Witting és munkatársai* apoE-hiányos egerekben azt találták, hogy a CoQ_{10} nem befolyásolta a szérum koleszterinkoncentrációját (14). *Kunitomo és munkatársai* 6 hetes CoQ_{10}-kezelést alkalmazva metabolikus szindrómás patkánymodellben nem észleltek lipideltérést (77). *Chew és munkatársai* fenofibrát és CoQ_{10} hatását vizsgálták 2-es típusú diabetes mellitusban bal kamrai diasztolés diszfunkcióval rendelkező egyéneknél. 200 mg/nap CoQ_{10} adása mellett nem észleltek szignifikáns koleszterin-, HDL- és LDL-C-szint-eltérést (78). *Suksomboon és munkatársai* metaanalízise szerint a CoQ_{10}-pótlás nem befolyásolta kedvezően a lipidprofilt és a vérnyomást a diabéteszes betegekben (61). *Sharifi és munkatársai* korábbi vizsgálatok metaanalízisét elvégezve metabolikus szindrómás betegeknél a CoQ_{10}-szedés mellett a trigliceridszint szignifikáns csökkenését észlelték, de az egyéb lipidparaméterek nem változtak (79). *Sahebkar és munkatársai* obes, 2-es típusú diabéteszes, kardiovaszkuláris betegségben szenvedő egyéneknél, akiknek az Lp(a) szintje 30 mg/dl felett volt, szignifikáns Lp(a)-csökkenést észleltek (80). *Modi és munkatársai* streptozotocin indukálta diabéteszes patkányokban azt találták, hogy 40 mg/tskg CoQ_{10} 4 hétig történő alkalmazása szignifikánsan csökkentette a szérumban a triglicerid-, a koleszterin-, az LDL-C- és a VLDL-szintet, és növelte a HDL-C-szintet (81). *Hoda és munkatársai* 52 diabéteszes beteget vizsgáltak, a betegek egyik fele 150 mg CoQ_{10}-et kapott naponta, a másik fele placebót 12 héten keresztül. Az éhomi vércukor és a HbA_{1c} szignifikánsan alacsonyabb volt a CoQ_{10}-csoportban a placebóhoz képest. Nem volt szignifikáns különbség a széruminzulin és a HOMA IR között, az összkoleszterin sem változott, míg a triglicerid és a HDL szignifikánsan csökkent, az LDL szignifikánsan nőtt (82). Hogyan befolyásolja a CoQ_{10} a lipidszinteket? A CoQ_{10} részben az LDL-hez kötődve az alfa-tokoferollal együtt létrehozza az E-vitamin/ubiquinol duót, amely az LDL fontos antioxidáns része. Az LDL oxidatív gátlásával csökkenti annak aterogén hatását (14, 83, 84) *(2. táblázat)*. Ezenkívül növeli a zsírsav-oxidációt az AMPK-mediált protein-kinázon keresztül a PPAR-alfa aktivációjával (85). Ennek következtében fokozódik az apoA1 és a lipoprotein-lipáz expressziója, amely triglicerid- és VLDL-csökkenéshez vezet (86). Ezek a metabolikus változások elősegítik az LDL-méret növekedését, amely kevésbé aterogén (87). Az SREBP1C- és az SREBP-2-érés csökkentésével gátolja a zsírsav- és trigliceridszintézist (88). A lipidperoxidációból származó aldehidek, így a malondialdehid a reverz koleszterintranszportban fontos szerepet játszó LCAT-ot gátolja. A CoQ_{10} csökkenti a malondialdehid képződését, ezáltal fokozza az LCAT aktivitását, és elősegíti a reverz koleszterintranszportot (89). *Rabanal és munkatársai* a CoQ_{10}- és a statinmellékhatást vizsgálva azt találta, hogy a nagyobb tanulmányok közül *Banach és munkatársai* 2015-ben megjelent metaanalízisében a CoQ_{10} nem javította a statin indukálta myopathiát, míg a többi 3 tanulmányban kedvező hatást fejtettek ki a myopathia tüneteire (90).

2. táblázat: A CoQ_{10} antioxidáns hatása

1. CoQ_{10} antioxidáns
2. A CoQ_{10} az LDL-lel szállítódik az E-vitaminnal együtt
3. Képes regenerálni az alfa-tokoferolt, így az E-vitamin/ubiquinol duó jön létre, amely az LDL fontos antioxidáns része
4. Az LDL oxidatív módosulásának gátlása
5. A CoQ_{10}-ben gazdag LDL oxidációra kevéssé érzékeny

A COQ_{10} HATÁSA A SZÍVMŰKÖDÉSRE

Szívizom-elégtelenségben csökken a mitokondrium energiatermelése (50). Mivel a CoQ_{10} az elektrontranszporton keresztül fokozza az ATP-termelést, a CoQ_{10}-csökkenés csökkentheti a szív kontraktilitását (91). *Lee és munkatársai* 51 koszorúérbeteget vizsgáltak. A betegek egyik fele 300 mg/napos CoQ_{10}-kezelésben részesült, a

másik fele kontroll volt. 12 hétig folytatták a vizsgálatot. Azt találták, hogy az E-vitamin, az antioxidáns enzimek, a szuperoxid-dizmutáz, a kataláz és a glutation-peroxidáz szintje szignifikánsan nőtt. A TNF-alfa szintje szignifikánsan csökkent a CoQ_{10}-csoportban. A CoQ_{10} pozitívan korrelált az E-vitamin-aktivitással és az antioxidáns enzimekkel, negatívan az IL-6-tal és a TNF-alfa-szinttel (92). *Kumar és munkatársai* arra hívták fel a figyelmet, hogy a CoQ_{10}-szint a szívbetegség progressziójával mutatott szoros korrelációt. Az iszkémiás szívbetegekben és dilatatív cardiomyopathiában a plazma CoQ_{10}-szintje alacsonyabb volt az egészségesekéhez képest (50). Hogyan fejti ki a CoQ_{10} a kedvező metabolikus hatását az előbb említett betegségekben? A CoQ_{10} részt vesz az elektrontranszportban, a mitokondriumban az oxidatív foszforilációban, véd az oxidatív stressz ellen, megújítja a C-vitamin és a tokoferol aktív formáját (41, 93). Ezen hatások hozzájárulnak az előbb említett kedvező klinikai tapasztalatokhoz. Ezt bizonyítja a 420 beteg bevonásával végzett, Q-SYMBIO elnevezésű randomizált, kettős vak tanulmány, amelyben a kétéves követés során a napi 3×100 mg dózisban alkalmazott CoQ_{10} a primer, hosszú távú major kardiovaszkuláris események szignifikáns csökkenését eredményezte a placebóhoz képest. A kardiovaszkuláris halálozás, az összhalálozás és a kórházi kezelés szükségessége is szignifikánsan csökkent, és a NYHA-stádium is javult a CoQ_{10}-zel kezelt csoportban (94).

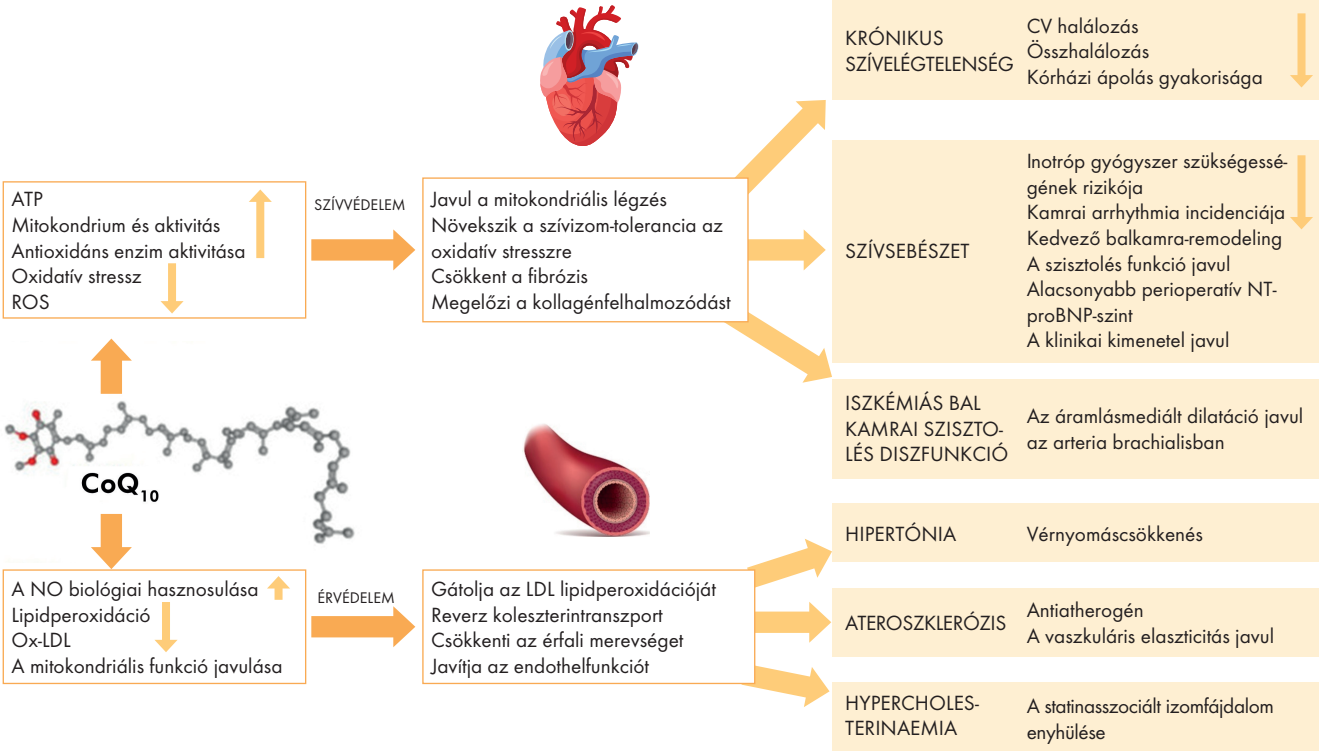
A COQ_{10} ÉS A COVID-19-JÁRVÁNY KAPCSOLATA

Egérmodellben vizsgálták a vírus okozta myocarditis utáni túlélést, és azt tapasztalták, hogy a CoQ_{10}-et kapó egerekben hosszabb volt a túlélés a kontrollhoz képest, és a myocarditis is kevésbé volt súlyos. A CoQ_{10}-kezelés gátolta a vírus által provokált gyulladást (95). *Kishimoto és munkatársai* azt találták, hogy a CoQ_{10}-előkezelés csökkentette a vírusmyocarditis súlyosságát és az oxidatív stresszt egerekben (96). Humán vizsgálatban akut myocarditisben alkalmaztak CoQ_{10}-et és trimetazidint. Azt találták, hogy kedvezően befolyásolták a bal kamra EF-jét és a myocardium biokémiai markereit (97). Ezen eredmények felvetették azt a kérdést, hogy vajon COVID-19-infekcióban történő alkalmazás rövid és hosszú távon hogyan befolyásolja a tüneteket és a betegség súlyosságát. *Hansen és munkatársai* Dániában 500 mg/nap CoQ_{10}-et alkalmaztak, és vizsgálták a poszt-COVID-tüneteket kettős vak, placebokontrollált, keresztezett vizsgálatban, 20 héten keresztül. 121 egyént randomizáltak a tanulmányba. Az egyik csoportba 59, a másikba 60 beteg tartozott. A CoQ_{10} alkalmazása ugyan szignifikánsan nem csökkentette a poszt-COVID-tüneteket a placebóhoz képest, de mindkét csoportban a vizsgálat ideje alatt jelentősen javultak a poszt-COVID-tünetek (98). Egy másik tanulmányban a CoQ_{10} hosszú távú hatását vizsgálták a COVID-19 tüneteire. 120 egyént randomizáltak: 60 CoQ_{10}-et, 60 egyén pedig placebót kapott 6 héten keresztül. A 6., 10., 16. és 26. héten töltöttek ki kérdőívet, és vért vettek immunológiai vizsgálatra. Ezen vizsgálat során sem tapasztaltak szignifikáns javulást a CoQ_{10}-zel kezelt csoportban (98).

A SZELÉN ÉS A COQ_{10} KAPCSOLATA

Az antioxidáns rendszer egyik fontos része a szelén, amely esszenciális tápanyag. A plazmakoncentrációja nőkben 1,09 μmol/l, férfiakban 1,14 μmol/l. Európában az átlagos szelénbevitel 40 μg/nap. Az Amerikai Egyesült Államokban ennek a két-háromszorosa. A szelenoproteinek megfelelő funkciójához 75–105 μg/nap bevitel javasolt. A szervezetben a szelenoproteinekben található a szelenometionin és a szelenocisztein. A szelenoproteinek közé tartozik a glutation-peroxidáz (GPx), thioreduxin-reduktáz, szelenoprotein P. Ezek antioxidáns hatással rendelkeznek, és fontos szerepet játszanak az immunvédekezésben. A szelénhiány, aktiválva az NF-κB-t, elősegíti a vazokonstrikciót, aktiválja az alvadási kaszkádot a szisztémás gyulladásos válasz szindrómában (SIRS) (99–102). Multiorgan diszfunkciós szindrómában (MODS) a szelénszint 40%-kal csökkent, és a glutation-peroxidáz aktivitása is csökkent az egészségesekéhez képest. Németországban 11 intenzív osztály bevonásával multicentrikus vizsgálatot végeztek. 189 szeptikus sokkos vagy SIRS-beteget vontak be. 92 beteg 1000 μg/nap nátrium-selenitet kapott, 97 beteg pedig placebót. A halálozás abszolút rizikója 14,3%-kal csökkent a szelént szedő csoportban (103–105). A szelenoprotein aktív helye a szelenocisztein. Ez az aktív hely szükséges az ubiquinon ubiquinollá történő redukálásához. A széléntartalmú proteinek képződéséhez szintén szükséges a mevalonát, amely a CoQ_{10} számára is fontos. A szelénhiány csökkenti a sejtek azon képességét, hogy optimális koncentrációban állítsák elő a CoQ_{10}-et, és hogy a CoQ_{10} optimálisan működjön. *Pedersen és munkatársai* azt találták, hogy Grönlandon, ahol alacsony az iszkémiás szívbetegség incidenciája, az idős betegek szérumában is magas volt a CoQ_{10}-tartalom, ami az étkezési szokással magyarázható. Pozitív korrelációt találtak a CoQ_{10}, a kor és a szelénszint között férfiakban. Grönlandon a szelénszintet 79–488 μg/l között észlelték (106–108). A reaktív oxigéngyökök képződésének endogén és exogén forrásai vannak. Számos tényező szerepet játszik a szabad gyökök képződésében. A szervezet antioxidáns rendszere igyekszik kompenzálni és meggátolni a szabad gyökök sejtekre gyakorolt káros hatását. Ha az egyensúly eltolódik a reaktív oxigéngyökök felé, oxidatív stressz alakul ki, módosulnak a lipidek, a fehérjék, DNS-károsodás jön létre, amely a sejtek pusztulásához vezethet. A CoQ_{10} és a szelén ebben a folyamatban fontos szerepet játszik az oxidatív károsodás megelőzésében. Megfelelő szintjük biztosítása mérsékelheti a civilizációval járó károsító tényezők hatására kialakuló folyamatokat, ennek következtében csökkentheti egyes betegségek incidenciáját, progresszióját (109). A kardiovaszkuláris betegségekre gyakorolt hatást illetően *Rabanal és munkatársai* ábrája szemlélteti azt, hogy milyen hatást fejt ki a szívvédelem, érvédelem vonatkozásában, mennyiben játszhat szerepet a krónikus szívelégtelenség, a szívsebészeti beavatkozások szövődményeinek megelőzésében, az iszkémiás szisztolés balkamra-diszfunkció

5. ÁBRA: A CoQ_{10} LEHETSÉGES KARDIOVASZKULÁRIS HATÁSAI (90)



javításában, a hipertónia, az ateroszklerózis és a hypercholesterinaemia csökkentésében (90) *(5. ábra)*. Ahhoz, hogy ezen készítmények még szélesebb körben felhasználhatók legyenek, szükséges lenne nagy, prospektív, multicentrikus, kettős vak, randomizált klinikai végpontokat célzó vizsgálatokra. Ezen vizsgálatok eredményei biztosítanák azt, hogy a korábban említett, kisebb létszámú, kis statisztikai erővel rendelkező vizsgálatok eredményeinek beépítése a mindennapi gyakorlatban milyen haszonnal jár, és mennyire reális.

IRODALOM

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol 2020; 76: 2982–3021.
2. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res 2014; 114: 1852–1866.
3. Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 1646–1650.
4. Dusting GJ, Selemidis S, Jiang F. Mechanisms for suppressing NADPH oxidase in the vascular wall. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005; 100 Suppl 1: 97–103.
5. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. Adv Exp Med Biol 2017; 956: 511–540.
6. Tsuchihashi T. Which is more important, xanthine oxidase activity or uric acid itself, in the risk for cardiovascular disease? Hypertens Res 2021; 44: 1543–1545.
7. Tsuneki H, Tokai E, Suzuki T, Seki T, Okubo K, Wada T, et al. Protective effects of coenzyme Q10 against angiotensin II-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. Eur J Pharmacol 2013; 701: 218–227.
8. Durán-Prado M, Frontiñán J, Santiago-Mora R, Peinado JR, Parrado-Fernández C, Gómez-Almagro MV, et al. Coenzyme Q10 protects human endothelial cells from β-amyloid uptake and oxidative stress-induced injury. PLoS One 2014; 9: e109223.
9. Huo J, Xu Z, Hosoe K, Kubo H, Miyahara H, Dai J, et al. Coenzyme Q10 Prevents Senescence and Dysfunction Caused by Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells. Oxid Med Cell Longev 2018; 2018: 3181759.
10. Tsai HY, Lin CP, Huang PH, Li SY, Chen JS, Lin FY, et al. Coenzyme Q10 Attenuates High Glucose-Induced Endothelial Progenitor Cell Dysfunction through AMP-Activated Protein Kinase Pathways. J Diabetes Res 2016; 2016: 6384759.

IRODALOM

A teljes irodalom elérhető a QR-kód beolvasásával és a metabolizmusonline.hu oldalon.