

Emploi thérapeutique des acides gras oméga-3 + vitamine K₂ + D₃ + ubiquinol

- L'EPA et le DHA contribuent à maintenir une **tension artérielle** normale¹, un **taux de triglycérides** normal² et le bon fonctionnement du **cœur**³
- La vitamine K₂ aide à maintenir les os en bonne santé et contribue à une **coagulation sanguine** normale
- La vitamine D₃ aide à maintenir les os en bonne santé, contribue à des **taux normaux de calcium** et au maintien d'un bon fonctionnement des **muscles** et du **système immunitaire**
- L'ubiquinol est un composant naturel de toutes les cellules de l'organisme

Avec un apport quotidien de ⁽¹⁾ 3 g d'EPA + DHA, ⁽²⁾ 2 g d'EPA + DHA et ⁽³⁾ au moins 250 mg d'EPA + DHA

Applications et mode d'emploi

Soutien du cœur et du système vasculaire

Soutien de la vitalité, élaboration durable de l'énergie

Maintien d'os solides et d'une fonction musculaire saine

Soutien du fonctionnement du système immunitaire

De la vitamine D pour les personnes qui reçoivent peu de lumière solaire (en maison de repos, en cas d'utilisation d'un facteur de protection UV élevé, en hiver)

Protection contre le stress oxydatif (anti-âge)

Partenaire dans le sport amateur et de compétition

Indications typiques de l'EPA + DHA

Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde

Arythmie ventriculaire par hypoxie

Insuffisance cardiaque chronique

Prévention de la fibrillation auriculaire après un pontage coronarien

Hypertriglycéridémie

Hypertension artérielle

Indications typiques de la vitamine K₂ avec la vitamine D₃

Prévention de la calcification des plaques d'athérosclérose

Ostéoporose post-ménopausique

Prévention des chutes chez la personne âgée

Affaiblissement du système immunitaire (prévention de la grippe par exemple)

Inconfort dû à une carence prouvée en vitamine D (myalgies, hypertension artérielle, troubles mnésiques, symptômes dépressifs)

Indications typiques de l'ubiquinol

Prévention de l'oxydation du cholestérol LDL

Insuffisance cardiaque congestive

Hypertension artérielle

Diabète de type 2

Troubles de la fertilité masculine

Migraine

Fibromyalgie

Syndrome de fatigue chronique

Affections neurodégénératives (maladies d'Alzheimer et de Parkinson)

En cas de prise simultanée de médicaments

Peut être combiné avec la cardio-aspirine, les β -bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les fibrates, les sartans, les diurétiques et/ou les statines.

Effets secondaires et mesures à prendre

L'Autorité européenne de la Sécurité alimentaire (EFSA, European Food Safety Authority) considère que l'emploi à long terme de **5 g d'EPA + DHA par jour** est sans danger pour un adulte, **sans risque d'hémorragies spontanées ni de complications hémorragiques** (y compris lors de l'emploi simultané d'acide acétylsalicylique à faible dose et d'anticoagulants).¹

Les acides gras oméga-3 n'ont **pas d'impact clinique pertinent sur le taux de cholestérol LDL. Le cholestérol LDL** peut augmenter de 3% lors de la prise quotidienne de 2 à 6 g d'EPA + DHA. Cette légère augmentation n'accroît pas le risque de maladies cardiovasculaires.¹

Les acides gras oméga-3 n'ont pas **d'impact clinique pertinent sur le contrôle de la glycémie** (pas de modification de la HbA1c, éventuellement légère augmentation de la glycémie à jeun de 2 à 6 mg/dl).²⁻⁴

Une supplémentation quotidienne d'à peine 10 μ g de MK-7 peut, chez certaines personnes, perturber significativement un traitement anticoagulant.²¹ Chez des adultes qui ne prenaient pas d'anticoagulants, la MK-7 à des doses allant jusque 360 μ g par jour, n'a pas entraîné de signes de risque accru de thrombose.¹⁹

L'ubiquinol peut renforcer l'effet d'un traitement antidiabétique et antihypertenseur. Une surveillance s'impose donc en cas de prise simultanée.

Information scientifique

EPA/DHA comme protection cardiovasculaire

L'influence positive de l'EPA et du DHA sur la santé cardiovasculaire varie d'une modulation de la fonction endothéliale (via l'homéostasie de la prostaglandine, la relaxation de la paroi vasculaire, la diminution des particules LDL athérogènes, une meilleure stabilité des plaques) jusqu'à un effet antiarythmique (déplacement du potentiel voltaïque de la cellule du myocarde, moins de fibrillation ventriculaire par hypoxie, variabilité accrue du rythme cardiaque, moins de fibrillation ventriculaire par hypoxie, variabilité accrue du rythme cardiaque, meilleur pouvoir d'adaptation du myocarde).⁵⁻⁷

Selon le conseil de la **Société Européenne de Cardiologie**, les patients prennent de préférence environ **1 g d'EPA + DHA par jour après un infarctus** ou en cas d'**insuffisance cardiaque chronique**.⁸

Les patients cardiaques (n = 11.323) qui entraient en ligne de compte pour l'étude italienne GISSI Prevenzione, avaient subi un infarctus du myocarde au maximum trois mois plus tôt. Ils ont consommé quotidiennement pendant trois ans et demi environ 1 g d'EPA + DHA (rapport EPA/DHA = 1,2/1) en plus de leur traitement habituel (anticoagulant, antihypertenseur, hypocholestérolémiant). Grâce à la supplémentation en acides gras oméga-3, leur risque de mort subite était réduit de 45%.⁹⁻¹² Dans l'étude GISSI-HF, contrôlée par placebo, les patients avec une insuffisance cardiaque chronique (quelle que soit la fraction d'éjection du ventricule gauche) (n = 3494) ont pris chaque jour environ 1 g d'EPA + DHA (rapport EPA/DHA = 1,2/1). Les chercheurs ont conclu que la supplémentation d'acides gras oméga-3 avait sauvé 18 vies par 1000 patients et permis d'éviter 17 hospitalisations pour des troubles cardiovasculaires.¹³

Dans une étude contrôlée par placebo, des patients qui devaient subir un **pontage coronarien** (n = 79) ont reçu environ 2 g d'EPA + DHA par jour (rapport EPA/DHA = 1,2/1) à partir de 5 jours avant l'intervention jusqu'à leur sortie de l'hôpital. La supplémentation d'acides gras oméga-3 a permis de raccourcir leur séjour à l'hôpital (p = 0,017) et leur risque de fibrillation auriculaire post-opératoire a baissé de 54,4% (p = 0,013).¹⁴

Chez des patients hyperlipidémiques (n = 16.511) avec un **taux de triglycérides** moyen de 216 mg/dl, la supplémentation de 3,25 g d'EPA + DHA par jour a permis d'abaisser le taux de triglycérides de 40 mg/dl.¹⁵ Une triglycéridémie sévèrement accrue (> 500 mg/dl) peut être réduite de 45% avec un supplément de 3 à 4 g d'EPA + DHA par jour.¹⁶

Chez des patients hypertendus, la supplémentation de 3,3 g d'EPA + DHA par jour (n = 1356) a permis de diminuer la **tension artérielle** systolique et diastolique de respectivement 2,9 et 1,6 mmHg.¹⁷ L'effet d'une supplémentation d'EPA + DHA était le plus prononcé chez les patients hypertendus non traités : baisse des pressions systolique et diastolique de respectivement 4,51 mmHg et 3,05 mmHg.¹⁸

Une vitamine K n'est pas l'autre

La vitamine K (K_1 et K_2) est un cofacteur qui contribue à la production hépatique des **facteurs de coagulation sanguine**. C'est la fonction principale de la vitamine K_1 (une molécule courte, présente dans les légumes verts). **Les vitamines K_2** (à la molécule plus longue) sont plus efficaces pour les fonctions extra-hépatiques. Elles sont entraînées avec les particules de cholestérol LDL et entrent ainsi en contact avec la **paroi vasculaire** et la **matrice osseuse** (voir plus loin). La ménaquinone-7 (MK-7) est la vitamine K_2 présente à haute concentration dans le nattō, un petit-déjeuner typique japonais, à base de fèves de soja bouillies et fermentées. Une portion standard de 40 g de nattō apporte environ 350 µg de MK-7.²² Pourquoi la MK-7 est-elle si avantageuse ? Elle reste longtemps dans la circulation sanguine (demi-vie de 3 jours, par rapport à une heure pour la vitamine K_1). La MK-7 permet d'atteindre un taux plasmatique élevé (entre 7 et 8 fois supérieur par rapport à la vitamine K_1). Enfin, la MK-7 exerce une action thérapeutique dans les tissus extra-hépatiques dès une faible dose (doses de l'ordre de µg contre mg par jour pour la ménaquinone 4 ou MK-4, la vitamine K_2 présente dans la viande, les œufs et le foie).²³⁻²⁶

La vitamine K_2 **prévient la calcification des plaques d'athérosclérose** et joue un rôle dans **la minéralisation de l'os**. Dans la paroi vasculaire, la vitamine K_2 intervient en tant que cofacteur de la protéine Gla matricielle (MGP). Cette MGP se trouve autour des fibres d'élastine dans la paroi vasculaire et est l'inhibiteur principal du processus de calcification. Après carboxylation, la MGP se lie au calcium et empêche ainsi le dépôt de calcium dans la paroi vasculaire.²⁶ Dans les structures osseuses, la vitamine K_2 est le cofacteur lors de la carboxylation de l'ostéocalcine, une protéine synthétisée par les ostéoblastes. Après carboxylation, l'ostéocalcine se lie au calcium et l'incorpore dans la matrice osseuse d'hydroxyapatite.²⁷

Après supplémentation de MK-7, des études sur des sujets adultes (90 µg/j)^{19,20} ainsi que chez des enfants (âgés en moyenne de 8 ans, 45 µg/j)²⁸, ont révélé une quantité plus importante d'ostéocalcine carboxylée, ce qui indique un potentiel amélioré d'incorporer du calcium dans les os. Une étude contrôlée par placebo incluant 244 femmes en post-ménopause a montré qu'une supplémentation de 3 ans à l'aide de MK-7 (180 µg/j) avait un effet positif sur le taux de minéralisation et la densité osseuse des vertèbres lombaires et du col du fémur. Même un tassement des vertèbres thoraciques a été freiné par la MK-7.²⁹

Des études des Universités de Maastricht et d'Utrecht ont permis de détecter une amélioration du statut de MGP carboxylée après administration de MK-7 (180 - 360 µg/j), ce qui révèle un potentiel amélioré de prévenir le dépôt de calcium dans la paroi vasculaire.³⁰ L'étude Prospect-EPIC, incluant plus de 16.000 femmes en post-ménopause, a nettement démontré que la consommation de vitamine K_2 (MK-7, MK-8, MK-9) par voie alimentaire offrait - contrairement à la vitamine K_1 - une protection contre l'apparition d'une maladie coronarienne.³¹

Le cholécalciférol est la vitamine D la plus efficace

La vitamine D est disponible comme vitamine D_2 (ergocalciférol) et comme vitamine D_3 (cholécalciférol). Plusieurs résultats d'études ont déjà montré que l'ergocalciférol possédait une affinité moindre pour le récepteur de la vitamine D, qu'il est moins stable et exerce une action plus courte que le cholécalciférol, ce qui le rend de 33% moins efficace.³²⁻³⁴

La vitamine D₃ facilite l'absorption intestinale du calcium et est dès lors importante pour **le métabolisme calcique** et le maintien d'os solides. Ensuite, la vitamine D₃ est associée à de nombreux systèmes physiologiques hors du squelette : le système immunitaire, le fonctionnement du **myocarde**, la **régulation tensionnelle** (via le système rénine-angiotensine), les cellules β du pancréas (favorisant la **sécrétion de l'insuline**), le système musculaire (**prévention des chutes**).³⁵ Le dosage du taux sérique du calcidiol reflète le statut du sujet en vitamine D. La valeur-cible minimale est de 50 nmoles/l (20 ng/ml), mais un taux de 75 nmoles/l (30 ng/ml) est probablement plus optimal pour profiter de tous les avantages de la vitamine D pour la santé.³⁶⁻⁴⁰ Une dose de l'ordre de 25 à 50 µg/jour (1000 à 2000 UI/jour) est généralement indiquée pour atteindre le taux sérique de 75 nmoles de calcidiol par litre.^{38, 39}

L'ubiquinol, antioxydant prêt à l'emploi du coenzyme Q10

Le coenzyme Q10 (CoQ10) est un cofacteur déterminant de la vitesse de réaction dans la production **énergétique cellulaire**. Dans l'organisme, le CoQ10 se retrouve comme couple redox comportant l'ubiquinol (forme réduite) et l'ubiquinone (forme oxydée). Un excédant physiologique d'ubiquinol est maintenu par des moyens enzymatiques. L'ubiquinol constitue jusque 80% de la réserve organique totale de CoQ10. L'ubiquinol est la forme antioxydante du couple.

Chez les personnes âgées ou en cas de maladie (BPCO, parkinson, insuffisance cardiaque, affections hépatiques), la part de l'ubiquinone dans le plasma prend significativement le dessus sur l'ubiquinol. C'est le résultat de l'augmentation du stress oxydatif, d'une conversion enzymatique moins efficace de l'ubiquinone en ubiquinol, ou des deux phénomènes. Un apport direct d'ubiquinol est alors à conseiller pour rétablir l'équilibre physiologique entre l'ubiquinone et l'ubiquinol.⁴¹⁻⁴³

Au niveau cardiovasculaire, l'ubiquinol **empêche l'oxydation du cholestérol LDL**⁴⁴ et il contribue à une meilleure **force de contraction du myocarde**⁴⁵, à une **baisse de l'hypertension**⁴⁶ et à un **métabolisme glucidique** adéquat (amélioration de la sécrétion d'insuline).⁴⁷

La capacité antioxydante de l'ubiquinol exerce notamment un impact positif sur la **fertilité masculine** (meilleure densité et mobilité du sperme)⁴⁸, la qualité de vie en cas de **fibromyalgie** et le **syndrome de fatigue chronique**⁴⁹⁻⁵¹, la fréquence des crises de **migraine**⁵² et éventuellement la cicatrisation des **tissus gingivaux** (en cas de périodontite).⁵³

Références :

1. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion related to the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Journal 2012;10(7):2815.
2. Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1):CD003205.
3. Maki KC, Lawless AL, Kelley KM, Dicklin MR, Schild AL, Rains TM. Prescription omega-3-acid ethyl esters reduce fasting and postprandial triglycerides and modestly reduce pancreatic β-cell response in subjects with primary hypertriglyceridemia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2011; 85(3-4):143-8.
4. Jeppesen C, Schiller K, Schulze MB. Omega-3 and omega-6 fatty acids and type 2 diabetes. Curr Diab Rep 2013; 13(2):279-88.
5. Rupp H. Omacor (prescription omega-3-acid ethyl esters 90): From severe rhythm disorders to hypertriglyceridemia. Adv Ther 2009; 26(7):675-90.

6. Cheng JW, Santoni F. Omega-3 fatty acid: a role in the management of cardiac arrhythmias? *J Altern Complement Med* 2008; 14(8):965-74.
7. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(7):585-94.
8. Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *Eur Heart J* 2012; 33(4):436-43.
9. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354(9177):447-55.
10. Marchioli R, Levantesi G, Macchia A, Maggioni AP, Marfisi RM, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Antiarrhythmic mechanisms of n-3 PUFA and the results of the GISSI-Prevenzione trial. *J Membr Biol* 2005; 206(2):117-28.
11. Bays H. Clinical overview of Omacor: a concentrated formulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98(4A):71i-76i.
12. Bays H. Fish oil composition of Omacor and the GISSI trial. *Am J Cardiol* 2007; 99(10):1483-4.
13. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9645):1223-30.
14. Calò L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, Meo A, Pandozi C, Staibano M, Santini M. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(10):1723-8.
15. Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2009; 136(1):4-16.
16. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(7):585-94.
17. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88(2):523-33.
18. Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD. Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid and Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Hypertens*. 2014 Mar 6.
19. Theuwissen E, Cranenburg EC, Knapen MH, Magdeleyns EJ, Teunissen KJ, Schurgers LJ, Smit E, Vermeer C. Low-dose menaquinone-7 supplementation improved extra-hepatic vitamin K status, but had no effect on thrombin generation in healthy subjects. *Br J Nutr* 2012; 108(9):1652-7.
20. Brugè F, Bacchetti T, Principi F, Littarru GP, Tiano L. Olive oil supplemented with menaquinone-7 significantly affects osteocalcin carboxylation. *Br J Nutr* 2011; 106(7):1058-62.
21. Theuwissen E, Teunissen KJ, Spronk HM, Hamulyák K, Ten Cate H, Shearer MJ, Vermeer C, Schurgers LJ. Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamin K2) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationship in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2013; 11(6):1085-92.
22. Ikeda Y, Iki M, Morita A, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Intake of fermented soybeans, natto, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. *J Nutr*. 2006 May;136(5):1323-8.
23. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyák K, Knapen MH, Vik H, Vermeer C. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood* 2007; 109(8):3279-83.
24. Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007; 18(7):963-72.
25. Ikeda Y, Iki M, Morita A, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Intake of fermented soybeans, natto, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. *J Nutr* 2006; 136(5):1323-8.
26. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost* 2007; 98(1):120-5.
27. Yamaguchi M. Regulatory mechanism of food factors in bone metabolism and prevention of osteoporosis. *Yakugaku Zasshi* 2006; 126(11):1117-37.
28. van Summeren MJ, Braam LA, Lilien MR, Schurgers LJ, Kuis W, Vermeer C. The effect of menaquinone-7 (vitamin K2) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. *Br J Nutr*. 2009; 102(8):1171-8.
29. Knapen MH, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwissen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24(9):2499-507.

30. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Magdeleyns E, Ahmed N, Vermeer C, Beulens JW. The effect of menaquinone-7 supplementation on circulating species of matrix Gla protein. *Atherosclerosis* 2012; 225(2):397-402.
31. Gast GC, de Roos NM, Sluijs I, Bots ML, Beulens JW, Geleijnse JM, Witteman JC, Grobbee DE, Peeters PH, van der Schouw YT. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(7):504-10.
32. Bouillon R. Genetic and environmental determinants of vitamin D status. *Lancet* 2010; 376(9736):148-9.
33. Zarowitz BJ. The value of vitamin D(3) over vitamin D(2) in older persons. *Geriatr Nurs* 2008; 29(2):89-91.
34. Heany RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1535-41.
35. Barnard K, Colón-Emeric C. Extraskelletal effects of vitamin D in older adults: cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8(1):4-33.
36. Neuprez A, Bruyère O, Collette J, Reginster JY. Vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women. *BMC Public Health* 2007;7:64.
37. Failla V, Cavalier E, El Hayderi L, Paurobally D, Chapelle JP, Dezfoulan B, Nikkels AF. Seasonal variations in vitamin D levels in melanoma patients: a single-centre prospective pilot comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(5):651-3.
38. Cianferotti L, Marcocci C. Subclinical vitamin D deficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 26:523-37.
39. Wimalawansa SJ. Vitamin D in the new millennium. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10(1):4-15.
40. Verhoeven V, Vanpuyenbroeck K, Lopez-Hartmann M, Wens J, Remmen R. Walk on the sunny side of life--epidemiology of hypovitaminosis D and mental health in elderly nursing home residents. *J Nutr Health Aging* 2012; 16(4):417-20.
41. Wada H, Goto H, Hagiwara S, Yamamoto Y. Redox status of coenzyme Q10 is associated with chronological age. *Am Geriatr Soc* 2007; 55(7):1141-2.
42. Yamamoto Y, Yamashita S. Plasma ubiquinone to ubiquinol ratio in patients with hepatitis, cirrhosis, and hepatoma, and in patients treated with percutaneous transluminal coronary reperfusion. *Biofactors* 1999; 9(2-4):241-6.
43. Yan J, Fujii K, Yao J, Kishida H, Hosoe K, Sawashita J, Takeda T, Mori M, Higuchi K. Reduced coenzyme Q10 supplementation decelerates senescence in SAMP1 mice. *Exp Gerontol* 2006; 41(2):130-40.
44. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Ávila M, Vega AF, de la Mata M, Pavón AD, de Miguel M, Calero CP, Paz MV, Cotán D, Sánchez-Alcázar JA. Coenzyme Q 10 Therapy. *Mol Syndromol* 2014; 5:187-97.
45. Langsjoen PH, Langsjoen AM. Supplemental ubiquinol in patients with advanced congestive heart failure. *Biofactors* 2008; 32(1-4):119-28.
46. Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H et al. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens* 2007; 21(4):297-306.
47. Mezawa M, Takemoto M, Onishi S, Ishibashi R, Ishikawa T, Yamaga M, Fujimoto M, Okabe E, He P, Kobayashi K, Yokote K. The reduced form of coenzyme Q10 improves glycemic control in patients with type 2 diabetes: an open label pilot study. *Biofactors* 2012; 38(6):416-21.
48. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme q(10) (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2012; 188(2):526-31.
49. Miyamae T, Seki M, Naga T, Uchino S, Asazuma H, Yoshida T, Iizuka Y, Kikuchi M, Imagawa T, Natsumeda Y, Yokota S, Yamamoto Y. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation. *Redox Rep* 2013;18(1):12-9.
50. Alcocer-Gómez E, Sánchez-Alcázar JA, Cordero MD. Coenzyme q10 regulates serotonin levels and depressive symptoms in fibromyalgia patients: results of a small clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34(2):277-8.
51. Alcocer-Gómez E, Sánchez-Alcázar JA, Cordero MD. Coenzyme q10 regulates serotonin levels and depressive symptoms in fibromyalgia patients: results of a small clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34(2):277-8.
52. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Coenzyme Q10 deficiency in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) is related to fatigue, autonomic and neurocognitive symptoms and is another risk factor explaining the early mortality in ME/CFS due to cardiovascular disorder. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(4):470-6. *Neuro Endocrinol Lett* 2009;30(4):470-6.
53. Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC, Young WB, et al: Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia* 2002; 22:137-41.
54. Wilkinson EG, Arnold RM, Folkers K. Bioenergetics in clinical medicine. VI. adjunctive treatment of periodontal disease with coenzyme Q10. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975; 12(1):111-24.