

## Therapeutisch gebruik Omega-3 + Vitamine K<sub>2</sub> + D<sub>3</sub> + Ubiquinol

- EPA en DHA helpen normale **bloeddruk**<sup>1</sup>, normale **triglyceridenspiegel**<sup>2</sup> en goede werking van het **hart**<sup>3</sup> behouden
- Vitamine K<sub>2</sub> helpt de **botten** gezond houden, en draagt bij tot een normale **bloedstolling**
- Vitamine D<sub>3</sub> helpt de **botten** gezond houden, en draagt bij tot normale **calciumgehalten** in het bloed en het behoud van een goede werking van de **spieren** en het **immuunsysteem**
- Ubiquinol is een fysiologisch bestanddeel van alle lichaamscellen

Bij een dagelijkse inname van <sup>(1)</sup> 3 g EPA+DHA, <sup>(2)</sup> 2 g EPA+DHA, <sup>(3)</sup> minstens 250 mg EPA+DHA

### Toepassingen en gebruiksaanwijzing

Ondersteuning van hart en bloedvatenstelsel

Ondersteuning vitaliteit, duurzame energieopbouw

Behoud van sterke botten en gezonde spierfunctie

Ondersteuning werking van het immuunsysteem

Vitamine D voor personen die weinig zonlicht ervaren (rusthuis, gebruik van hoge UV-beschermingsfactor, tijdens de winter)

Bescherming tegen oxidatieve stress (anti-aging)

Partner bij recreatie- en competitiesport

### Typische indicaties voor EPA+DHA:

Secundaire preventie hartinfarct

Ventriculaire aritmie veroorzaakt door zuurstoftekort

Chronisch hartfalen

Preventie atriumfibrillatie na een bypass-operatie

Hypertriglyceridemie

Hypertensie

### Typische indicaties voor vitamine K<sub>2</sub> met vitamine D<sub>3</sub>:

Preventie verkalking van atherosclerotische plaques

Postmenopauzale osteoporose

Valpreventie bij ouderen

Verzwakking van het immuunsysteem (bijv. grieppreventie)

Ongemakken veroorzaakt door een bewezen vitamine D-deficiëntie (spierpijn, hoge bloeddruk, geheugenproblemen, depressieve symptomen)

### Typische indicaties voor ubiquinol:

Preventie oxidatie van LDL-cholesterol

Congestief hartfalen

Hypertensie

Diabetes type 2

Vruchtbaarheidsproblemen bij de man

Migraine

Fibromyalgie

Chronisch vermoeidheidssyndroom

Neurodegeneratieve aandoeningen (alzheimer, parkinson)

### Combinatie met geneesmiddelen

Mag gecombineerd worden met een cardio-aspirine,  $\beta$ -blokkers, ACE-inhibitoren, fibraten, sartanen, diuretica en/of statines.

### Bijwerkingen en maatregelen

De Europese autoriteit voor de voedselveiligheid ("European Food Safety Authority", EFSA) beschouwt langdurig gebruik van **5 g EPA+DHA/dag** als veilig voor volwassenen, **zonder risico op spontane bloedingen of bloedingscomplicaties** (ook niet bij gelijktijdig gebruik van laaggedoseerd acetylsalicylzuur of anticoagulantia).<sup>1</sup>

Omega-3 vetzuren hebben **geen klinisch relevante impact op** de LDL-**cholesterolspiegel**. Bij een dagdosis van 2-6 g EPA+DHA kan de LDL-cholesterol met 3% stijgen. Deze milde toename veroorzaakt geen verhoging van het risico op hart- en vaatziekten.<sup>1</sup>

Omega-3 vetzuren hebben **geen klinische relevante impact op** de controle over de **bloedsuikerspiegel** (geen wijziging in HbA1c, mogelijks een milde verhoging in nuchtere glucose van 2-6 mg/dl).<sup>2-4</sup>

Bij sommige personen kan een dagelijkse supplementie met amper 10  $\mu$ g MK-7 een protocol met anticoagulantia significant verstoren.<sup>21</sup> Bij volwassenen die geen anticoagulantia gebruikten, gaf MK-7 in doses tot 360  $\mu$ g per dag geen aanwijzingen op een verhoogd risico voor een trombose.<sup>19</sup>

Ubiquinol kan de werking van antidiabetesmedicatie en bloeddrukverlagende geneesmiddelen versterken. Monitoring is daarom aanbevolen bij gelijktijdig gebruik.

## Wetenschappelijke informatie

### EPA/DHA als cardiovasculaire bescherming

De positieve invloed van EPA en DHA op de cardiovasculaire gezondheid varieert van een modulatie van de endotheelfunctie (via prostaglandine homeostase, relaxatie bloedvatwand, minder atherogene LDL-partikels, betere stabiliteit van plaques) tot een anti-aritmisch effect (verschuiving in de voltagepotentiaal van de hartspiercel, minder ventrikelfibrillatie door zuurstoftekort, verhoogde hartritmevariabiliteit, beter adaptatievermogen van de hartspier).<sup>5-7</sup>

Naar advies van de **Europese Cardiologische Vereniging** gebruiken patiënten **na een hartinfarct** en bij **chronisch hartfalen** best **~1 g EPA+DHA per dag**.<sup>8</sup>

De hartpatiënten (n = 11323) die in aanmerking kwamen voor de Italiaanse GISSI Prevenzione studie hadden tot maximum 3 maanden voordien een hartinfarct opgelopen. Gedurende 3.5 jaar gebruikten zij elke dag ~1 g EPA+DHA (EPA/DHA ratio = 1.2/1) bovenop hun gangbare medicatie (bloedverdunner, bloeddrukverlager, cholesterolverlager). Dankzij de omega-3-suppletie was hun risico op een plots overlijden met 45% gedaald.<sup>9-12</sup> In de placebogecontroleerde GISSI-HF studie gebruikten patiënten met chronisch hartfalen (ongeacht de ejectiefractie van het linkerventrikel) (n = 3494) dagelijks ~1 g EPA+DHA/dag (EPA/DHA ratio = 1.2/1). De onderzoekers kwamen tot de eindconclusie dat dankzij de omega-3 suppletie per 1000 patiënten 18 levens waren gered en 17 hospitalisaties omwille van cardiovasculaire problemen waren vermeden.<sup>13</sup>

Patiënten die een **bypass-operatie** (n=79) moesten ondergaan, gebruikten in een placebogecontroleerde studieopzet vanaf 5 dagen voor de operatie tot bij ontslag uit het ziekenhuis dagelijks ~2 g EPA+DHA/dag (EPA/DHA ratio = 1.2/1). Dankzij de omega-3-suppletie was hun ziekenhuisverblijf korter (p = 0,017) en hun risico op postoperatief atriumfibrilleren met 54,4% gedaald (p = 0,013).<sup>14</sup>

Bij patiënten met hyperlipidemie (n = 16511) en een gemiddelde **triglyceridenspiegel** van 216 mg/dl liet een gemiddelde suppletie met 3.25 g EPA+DHA per dag de triglyceridenspiegel met 40 mg/dl dalen.<sup>15</sup> Een ernstig verhoogde triglyceridenspiegel (> 500 mg/dl) kan met 3-4 g EPA+DHA/dag tot 45% verlaagd worden.<sup>16</sup>

Bij patiënten met hypertensie kon suppletie vanaf 3.3 g EPA+DHA per dag (n = 1356) de systolische en diastolische **bloeddruk** met respectievelijk 2.9 en 1.6 mm Hg laten dalen.<sup>17</sup> Bij onbehandelde hypertensiepatiënten was het effect van een EPA+DHA-suppletie het hoogst: daling van 4.51 mm Hg en 3.05 mm Hg in respectievelijk systolische en diastolische bloeddruk.<sup>18</sup>

### De ene vitamine K is de andere niet

Vitamine K (K<sub>1</sub> en K<sub>2</sub>) helpt als cofactor bij de productie van **bloedstollingsfactoren** in de lever. Voor vitamine K<sub>1</sub> (een korte molecule uit groene groenten) is dit de belangrijkste functie. Voor de extrahepatische functies van vitamine K zijn de **vitamine K<sub>2</sub>'s** (de langere moleculen) efficiënter dan vitamine K<sub>1</sub>: ze worden meegevoerd op LDL-cholesterolpartikels en komen zo in contact met de **bloedvatwand** en de **botmatrix** (zie verder). Menaquinone 7 (MK-7) is de vitamine K<sub>2</sub> die in hoge concentratie voorkomt in natto, een typisch Japans ontbijt van gekookte, gefermenteerde sojabonen. Een standaardportie natto van 40 g levert ongeveer 350 µg MK-7.<sup>22</sup> Waarom MK-7 zo voordelig is? MK-7 blijft lang in de bloedbaan (halfwaardetijd van 3 dagen tegenover 1 uur voor vitamine K<sub>1</sub>), met MK-7 wordt een

hoge plasmaspiegel bereikt (7 tot 8 maal hoger in vergelijking met vitamine K<sub>1</sub>) en MK-7 is reeds in een lage dosering therapeutisch werkzaam in de extrahepatische weefsels (doses in de orde van µg per dag tegenover doses in de orde van mg per dag voor menaquinone 4 of MK-4, de vitamine K<sub>2</sub> uit vlees/eieren/lever).<sup>23-26</sup>

Vitamine K<sub>2</sub> **voorkomt verkalking van atherosclerotische plaques** en heeft een rol in de **mineralisatie van de botten**. In de bloedvatwand fungeert vitamine K<sub>2</sub> als cofactor voor de carboxylatie van het Matrix Gla Proteïne (MGP). MGP bevindt zich rond de elastinevezels in de bloedvatwand en is de sterkste remmer van het verkalkingsproces. Na carboxylatie bindt MGP aan calcium en verhindert zo de afzetting van calcium in de bloedvatwand.<sup>26</sup> In de botstructuren is vitamine K<sub>2</sub> de cofactor tijdens de carboxylatie van osteocalcine, een eiwit dat door de botopbouwende cellen wordt gesynthetiseerd. Na carboxylatie bindt osteocalcine aan calcium en incorporeert dit calcium in de botmatrix van hydroxyapatiet.<sup>27</sup>

Na suppletie met MK-7 werd in onderzoek bij zowel volwassenen (90 µg/d)<sup>19,20</sup> als kinderen (gemiddeld 8 jaar, 45 µg/d)<sup>28</sup> meer gecarboxyleerd osteocalcine gemeten, wat wijst op een verbeterd potentieel om calcium in te bouwen in de botten. Een placebogecontroleerde studie bij 244 postmenopauzale vrouwen toonde hoe een 3-jaar-durende suppletie met MK-7 (180 µg/d) een positief effect had op mineralengehalte en botdensiteit van de lumbale ruggenwervels en femurhals. Ook een verlies in lengte van de ruggenwervels ter hoogte van de borstkas werd afgeremd met MK-7.<sup>29</sup>

In onderzoek aan de universiteiten van Maastricht en Utrecht detecteerden de onderzoekers bij volwassenen een verbeterde status van gecarboxyleerd MPG na gebruik van MK-7 (180-360 µg/d), wat wijst op een verbeterd potentieel om een afzetting van kalk in de bloedvatwand te voorkomen.<sup>30</sup> In de Prospect-EPIC studie bij ruim 16000 postmenopauzale vrouwen kwam ook duidelijk naar voor dat de consumptie van vitamine K<sub>2</sub> (MK-7, MK-8, MK-9) via voeding – maar niet van vitamine K<sub>1</sub> – bescherming bood tegen het ontstaan van een coronaire hartkwaal.<sup>31</sup>

### **Cholecalciferol als meest doeltreffende vitamine D**

Vitamine D is beschikbaar als vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciferol) en vitamine D<sub>3</sub> (cholecalciferol). Verschillende onderzoeksdata toonden reeds aan dat ergocalciferol een lagere affiniteit voor de vitamine D-receptor, slechtere stabiliteit en kortere werkingsduur bezit dan cholecalciferol, resulterend in een 33% lagere doeltreffendheid.<sup>32-34</sup>

**Vitamine D<sub>3</sub>** vergemakkelijkt de opname van calcium uit de darm en is hiermee belangrijk voor de **calciumhuishouding** en het behoud van botsterkte. Verder is vitamine D<sub>3</sub> geassocieerd met tal van fysiologische systemen buiten het skelet: immuunsysteem, functionering **hartspier, bloeddrukregulatie** (via renine-angiotensine-systeem), pancreatische β-cellen (bevordering **insulinesecretie**), spierstelsel (**valpreventie**).<sup>35</sup> Bepaling van de serumcalcidiolspiegel geeft de vitamine D-status van een individu weer. De minimale streefwaarde is 50 nmol/l (20 ng/ml), maar wellicht is 75 nmol/l (30 ng/ml) optimaler om van alle gezondheidsvoordelen van vitamine D te genieten.<sup>36-40</sup> Een dosering in de grootteorde van 25-50 µg/d (1000-2000 IE/d) is doorgaans aangewezen om een serumcalcidiolgehalte van 75 nmol/l te bereiken.<sup>38,39</sup>

## Ubiquinol, de gebruiksklare antioxidant van co-enzym Q10

Co-enzym Q10 (coQ10) is de snelheidsbepalende cofactor in de **cellulaire energieproductie**. In het lichaam komt coQ10 voor als een redoxkoppel bestaande uit ubiquinol (gereduceerde vorm) en ubiquinone (geoxideerde vorm). Een fysiologisch overwicht aan ubiquinol wordt enzymatisch gehandhaafd: tot > 80% van de totale co-enzym Q10-voorraad in het lichaam bestaat uit ubiquinol. Ubiquinol is de antioxidantvorm van het koppel.

Bij oudere personen en in geval van ziektes (COPD, parkinson, hartfalen, leveraandoeningen) neemt het aandeel van ubiquinone t.o.v. ubiquinol in het plasma significant toe. Dit is het gevolg van een toename in oxidatieve stress, een minder goede enzymatische omzetting van ubiquinone naar ubiquinol, of beiden. Om dan het fysiologisch evenwicht tussen ubiquinone en ubiquinol te herstellen, is een rechtstreekse inname van ubiquinol raadzaam.<sup>41-43</sup>

Op cardiovasculair vlak **verhindert** ubiquinol de **oxidatie** van **LDL-cholesterol**<sup>44</sup>, en draagt ubiquinol bij tot een betere **contractiekracht van het hart**<sup>45</sup>, een **daling** van **verhoogde bloeddruk**<sup>46</sup> en een adequate **suikerstofwisseling** (betere insulinesecretie)<sup>47</sup>.

Onder meer door zijn antioxidantcapaciteit heeft ubiquinol eveneens een positieve impact op de **mannelijke vruchtbaarheid** (betere densiteit en beweeglijkheid van sperma)<sup>48</sup>, de levenskwaliteit bij **fibromyalgie** en **CVS**<sup>49-51</sup>, de frequentie van **migraine**<sup>52</sup>, en eventueel het herstel van **tandvleesweefsel** (bij periodontitis)<sup>53</sup>.

## Referenties

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  $\beta$ -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, Sillletta 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. Extraskelatal 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, Dezfoulian 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.