

# Coenzima Q<sub>10</sub>, un alleato naturale nella sclerosi multipla

**Maira Gironi**

Unità di Neuroimmunologia Clinica, INSPE, OSR, Milano  
Consulente clinico Synlab

La Sclerosi Multipla (SM) è la più comune causa di invalidità non traumatica nel giovane adulto.

Nel mondo sono 2.5 milioni le persone affette, di cui quasi 400.000 nella sola Europa<sup>(1)</sup>.

Da punto di vista eziopatogenetico, la SM è una patologia immunomediata del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Le caratteristiche istopatologiche che la distinguono sono: la perdita di oligodendrociti, la demielinizzazione, il danno assonale.

Sono diverse le prove scientifiche che l'infiammazione sia alla base di buona parte della degenerazione neuronale che si osserva in questa malattia ma, allo stesso tempo, si è evidenziato come nelle fasi progressive di SM, il rapporto causale tra infiammazione e neurodegenerazione divenga meno chiaro. Questo può spiegare per esempio come mai i farmaci immunomodulanti/soppressori, in grado di cambiare il decorso di malattia nelle fasi iniziali, perdano poi molta della loro efficacia. Pertanto la neurodegenerazione diventa, in questa fase, un processo indipendente da quello in-

fiammatorio ed anzi vi è la possibilità che quest'ultimo sia solo un fenomeno conseguente dal punto di vista patogenetico a quello neurodegenerativo<sup>(2)</sup>.

Negli ultimi anni, inoltre, studi di risonanza magnetica nucleare ed istopatologia hanno evidenziato come il fenomeno neurodegenerativo non sia presente solo nelle fasi progressive di malattia, ma possa esserci già negli stadi più iniziali<sup>(3,4)</sup>.

Il fenomeno di degenerazione cellulare presente in questa malattia ha sicuramente un'origine multifattoriale, coinvolgendo la perdita della protezione mielinica, la citotossicità immunomediata, il ridotto supporto trofico da parte di cellule e fattori di crescita, così come il danno mitocondriale<sup>(3)</sup>. Secondo la teoria dei "radicali liberi-mitocondriali" (MFR, *Mitochondrial Free Radical*), il danno ossidativo apportato ai mitocondri dall'accumulo di prodotti tossici del metabolismo cellulare, insieme all'effetto di agenti ossidanti esogeni, sarebbe responsabile della ridotta funzionalità di queste strutture cellulari<sup>(5)</sup>.

Dati biochimici, di genetica molecolare e di istopatologia hanno portato alla luce le conseguenze di questa sofferenza mitocondriale in diverse parti del SNC<sup>(5-7)</sup>. A livello della corteccia motoria di pazienti affetti da SM si è dimostrata una ridotta attività del complesso I e III.

Anche nel modello sperimentale di malattia (Encefalomielite Allergica Sperimentale – EAE, *Experimental Allergic Encephalomyelitis*) si sono notati questi difetti funzionali e anche in questo caso, come nell'uomo, in fasi molto precoci di malattia<sup>(7)</sup>.

Il danno a carico delle proteine mitocondriali del complesso I e IV, indotto dai radicali liberi dell'ossigeno e dell'azoto, avviene ancora prima dell'infiltrazione di linfociti e monociti, portando ad un deficit molto precoce della sintesi di ATP<sup>(6)</sup>.

La ridotta efficienza del sistema mitocondriale e la conseguente insufficienza energetica, cruciali nella patogenesi della SM, sono al contempo responsabili dei sintomi clinici molto comuni e molto precoci.

La multifocalità di questa malattia

spiega la grande variabilità dei sintomi. Essi comprendono disturbi della sensibilità, del *visus*, alterazioni della coordinazione, deficit motori e alterazioni sfinteriche. La fatica rappresenta però sempre il sintomo più comune, con un riscontro nel 70-90% dei casi. Per più della metà dei pazienti la fatica rappresenta, anzi, il peggiore dei sintomi e la principale ragione di invalidità lavorativa e sociale <sup>(8)</sup>.

La fatica nella SM è una vera e propria sindrome caratterizzata da apatia, esauribilità, mancanza di energia, ridotta resistenza all'esercizio fisico. Una condizione mai provata prima dell'esordio della malattia. Spesso la fatica coinvolge anche la sfera cognitiva, causando deficit nell'attenzione prolungata, un'astenia mentale che compromette spesso l'efficienza cognitiva dell'individuo <sup>(9)</sup>.

Tra i fattori causali della fatica nella SM vi è il rilascio di mediatori dell'infiammazione, come citochine e chemochine, il danno dei neuroni della sostanza reticolare responsabile di un'alterazione dei ritmi sonno-veglia e, di conseguenza, di un'esagerata sonnolenza diurna <sup>(10,11)</sup>. Il processo stesso di demielinizzazione, che porta come fenomeno compensatorio l'incremento dei canali del sodio diffusi lungo tutto l'assone, causa un importante aumento del fabbisogno energetico. Si viene così a creare un bilancio negativo tra l'energia prodotta (inferiore per il danno mitocondriale spesso già presente) e l'energia richiesta (maggiore per il riassetto neurofisiologico dell'assone).

Il deficit energetico, concausa del fenomeno di neurodegenerazione diventa così anche uno dei principali fattori responsabili della fatica nella SM.

Diversi farmaci sono stati studiati per controllare questo problema, purtroppo però con risultati subottima-

li. Inoltre, alcuni dei farmaci efficaci sulla fatica non sono scevri da importanti effetti collaterali (es. amantadina) <sup>(12)</sup>. Altri sono penalizzati da costi molto elevati (es. modafinil) <sup>(13)</sup>, altri ancora da un numero troppo basso di *responders*, tale da non poterli far considerare di prima scelta nel trattamento della fatica nella SM <sup>(13)</sup>.

Considerata quindi l'importanza epidemiologica della fatica nella SM e l'insufficiente controllo farmacologico, è auspicabile incoraggiare qualsiasi tentativo terapeutico scientificamente valido, volto a risolvere l'insufficienza energetica che è alla base di questo sintomo.

Alcuni *report* clinici sostengono un beneficio sintomatico derivato dall'uso di sostanze nutraceutiche coinvolte nel metabolismo mitocondriale. Tra queste vi sono oligominerali, vitamine del gruppo B, le vitamine E e K, acido lipoico e coenzima Q<sub>10</sub> <sup>(5)</sup>.

Il coenzima Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>), più comunemente noto come ubiquinone, appartiene alla classe dei chinoni.

È una sostanza altamente lipofila <sup>(15,16)</sup> che deriva da un anello di benzochinone con una catena laterale isoprenica molto lunga. Ubiquitario nei sistemi biologici, è simile come struttura alla vitamina K ed alla vitamina E. È universalmente presente nelle cellule degli eucarioti dove è prodotto *de novo*. La sua biosintesi avviata a livello del citosol a partire dalle molecole di benzochinone, si conclude nella membrana mitocondriale interna con il coinvolgimento di ben 12 diverse proteine di origine nucleare. Questa via biosintetica è strettamente regolata a livello trascrizionale e traduzionale <sup>(17)</sup>.

Il CoQ<sub>10</sub> è un componente importante della catena respiratoria localizzata nella membrana mitocondriale interna <sup>(15)</sup>. È a questo livello che il CoQ<sub>10</sub>

svolge la sua principale funzione di trasportatore di elettroni dal complesso I e II al complesso III (Figg. 1, 2), contribuendo in questo modo a costituire il gradiente protonico alla base della produzione di energia. Il CoQ<sub>10</sub> è inoltre un componente strutturale dei complessi I e III e di questo ultimo ne assicura la stabilizzazione <sup>(15)</sup>.

Per questa ragione, il coenzima Q<sub>10</sub> è stato considerato per molti anni solo per il suo ruolo nella produzione di ATP e quindi di energia. Successivamente si dimostrò la sua funzione come potente antiossidante, e quindi il suo valore protettivo contro la perossidazione dei lipidi di membrana, l'ossidazione delle proteine e DNA mitocondriale <sup>(16-19)</sup>. Inoltre, il coenzima Q<sub>10</sub> è in grado di rigenerare altri antiossidanti come il tocoferolo e l'ascorbato <sup>(16)</sup> (Fig. 2).

Più recentemente si è dimostrata la capacità del CoQ<sub>10</sub> di prevenire l'apoptosi cellulare mediata dai ceramidi, ponendolo come importante regolatore nei processi di invecchiamento cellulare <sup>(17)</sup>.

Poiché la disfunzione del metabolismo energetico è comune a diverse patologie, il coenzima Q<sub>10</sub> è stato studiato nel morbo di Parkinson, nella malattia di Huntington, nella SLA, con risultati promettenti, anche se non sempre univoci <sup>(20-22)</sup>.

Il coenzima Q<sub>10</sub> è ben tollerato e sicuro: sperimentato in volontari sani fino a 900mg/die ed in pazienti affetti da malattia di Friedreich, non ha dato effetti collaterali significativi <sup>(23,24)</sup>.

Sono numerosi anche gli studi preclinici su alcuni modelli animali di malattia, come per esempio la EAE che riproduce la forma progressiva di SM. Soleimani *et al.* hanno dimostrato che questo composto, somministrato dopo l'esordio della malattia, era in grado di ridurre la severità (misurata con

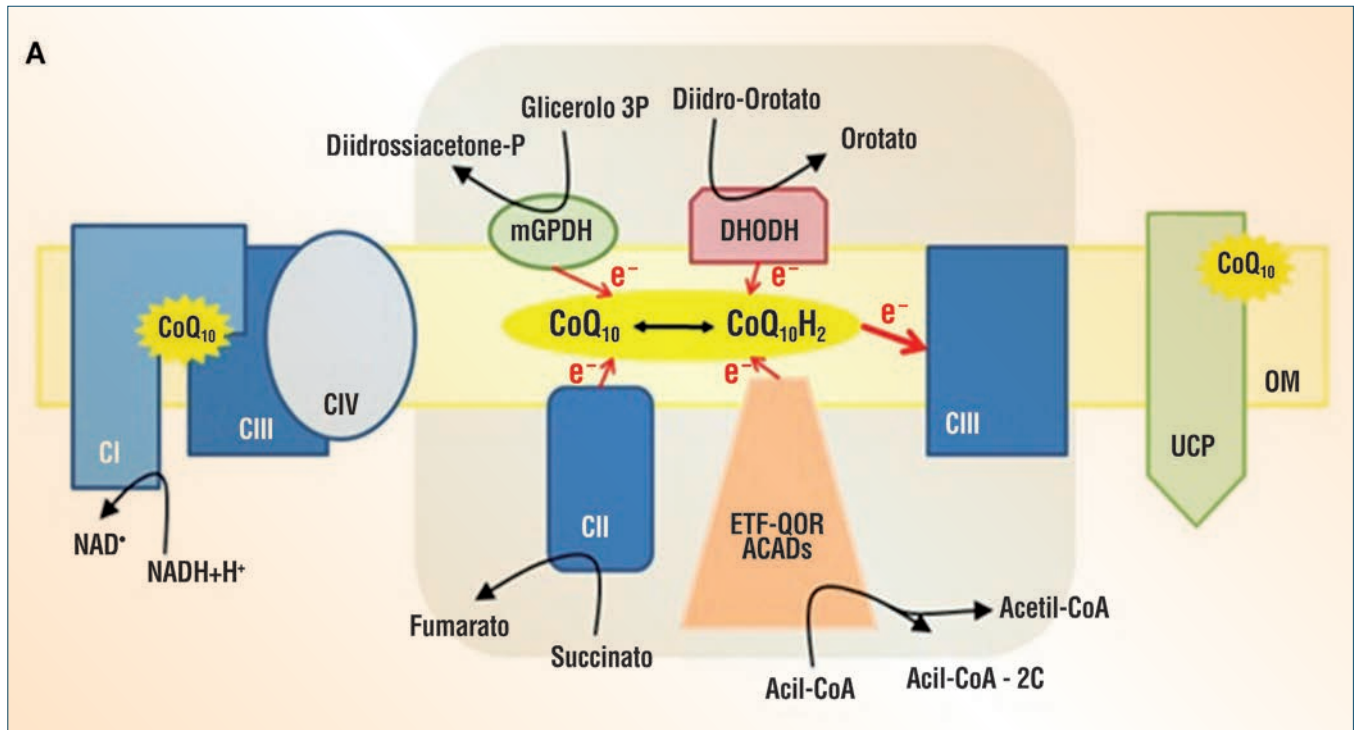


Figura 1. Il coenzima  $Q_{10}$  svolge un ruolo di shuttle trasportando gli  $e^-$  dal complesso I e II al complesso III (modificata da Ref. 17).

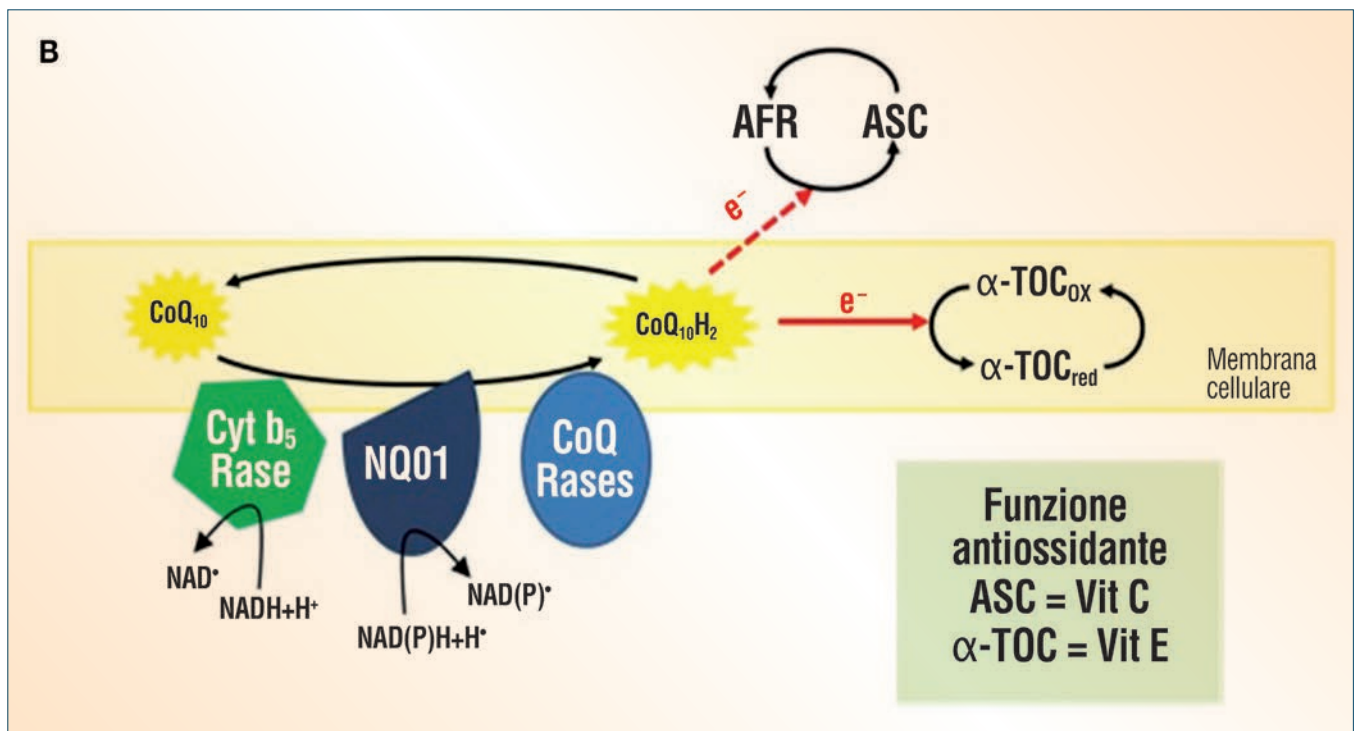


Figura 2. Il coenzima  $Q_{10}$  assicura, quale potente antiossidante, la biodisponibilità della forma ridotta di ac. ascorbico e tocoferolo (modificata da Ref. 17).

una scala da 0 a 4). Inoltre, gli animali trattati con  $CoQ_{10}$  presentavano una riduzione delle citochine pro-infiammatorie (es.  $TNF-\alpha$ ) a favore di un profilo anti-infiammatorio (aumento

di  $TNF-\alpha$ )<sup>(25)</sup>.

Un successivo lavoro ha evidenziato, sempre in questo modello animale, un ritardo nello sviluppo della malattia; ha confermato una disabilità attenuata

nei topi che presentavano l'EAE e ha svelato anche un ruolo neuro-protettivo, dimostrando una sopravvivenza delle cellule neuronali negli animali trattati<sup>(26)</sup>.

Considerato il ruolo indiscusso del danno da stress ossidativo nella SM, abbiamo condotto uno studio per valutare i livelli di alcuni marcatori di danno ossidativo nei pazienti affetti da sclerosi multipla <sup>(27)</sup>.

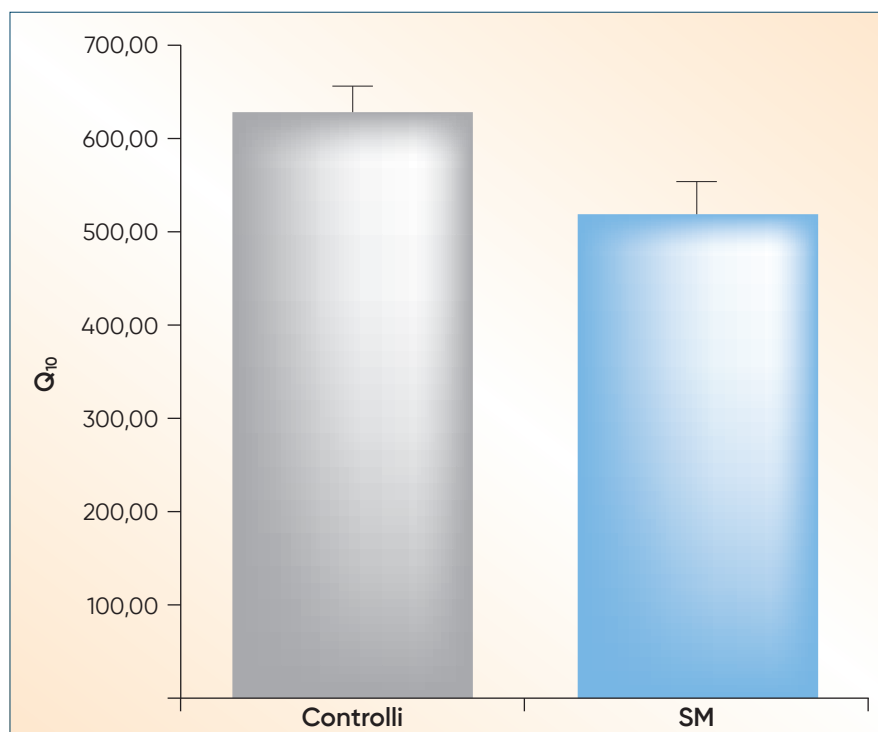
Sono stati studiati 87 soggetti affetti da diverse forme di SM, comprendenti sia quelle a ricadute e remissioni (SM-RR) sia le forme progressive, secondarie (SM-SP) e primarie (SM-PP), sia alcuni soggetti con un andamento benigno (BB). Con questo termine veniva indicato fino ad alcuni anni fa un decorso di malattia con una disabilità non superiore a 3 alla scala EDSS in 15 anni di malattia. Tutta la popolazione in studio è stata prelevata per valutare l'equilibrio dello stress ossidativo cellulare e del coenzima Q<sub>10</sub>, quest'ultimo dosato con una reazione isocratica HPLC (*High Performance Liquid Chromatography* - cromatografia liquida ad alta prestazione presso il laboratorio CAM\_SYNLAB).

Gli stessi marcatori sono stati studiati in individui sani di pari età e con uguale distribuzione tra i due sessi.

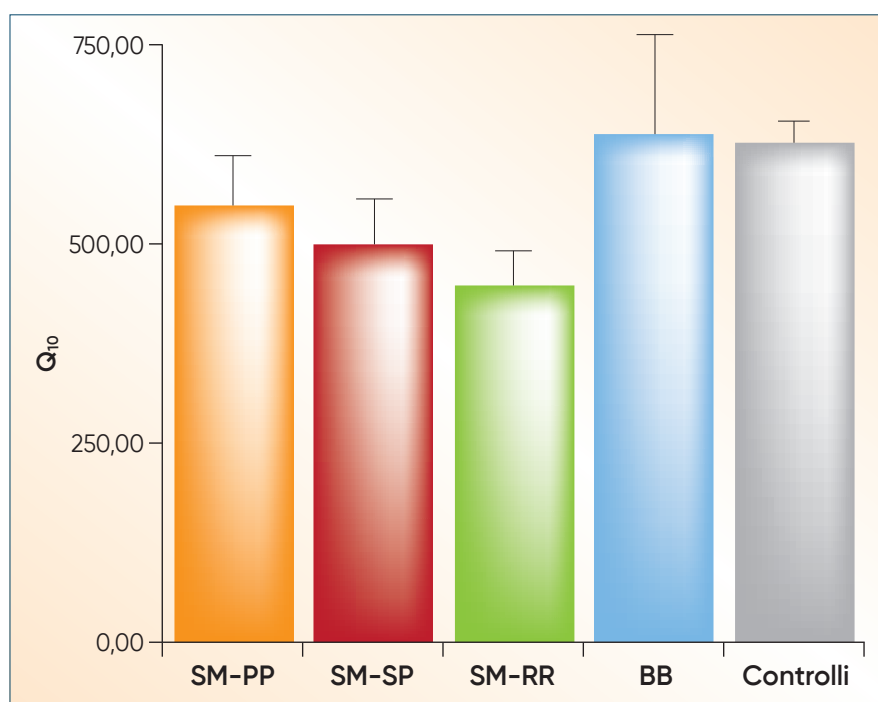
I livelli di coenzima Q<sub>10</sub> riscontrati sono stati di 517±35.7µg/L nei pazienti SM e 626±27.7µg/L nei controlli (P<0.02) (Fig. 3). È interessante il dato, emerso dalle analisi *post-hoc*, che evidenzia come nelle forme benigne di malattia (BB) i valori fossero non solo superiori a quelli delle altre forme più gravi di malattia, ma addirittura (anche se in modo statisticamente non significativo) superiori a quelli dei volontari sani (Fig. 4). Questo riscontro lascerebbe supporre un'associazione tra forme a prognosi migliore ed alti livelli di coenzima Q<sub>10</sub>.

È troppo prematuro poter capire se questa associazione è solo un epifenomeno o ha un valore causale.

I maggiori livelli di questo coenzima potrebbero essere l'espressione di un



**Figura 3.** Livelli plasmatici di coenzima Q<sub>10</sub> misurato in HPLC in soggetti sani (controlli) e affetti da Sclerosi Multipla (SM).



**Figura 4.** Livelli plasmatici di coenzima Q<sub>10</sub> misurato in HPLC in differenti soggetti affetti da SM (PP - primaria progressiva; SP - secondaria progressiva; RR - relapsing-remitting; BB - SM benigna) e in volontari sani.

miglior stato di salute del mitocondrio perché meno danneggiato dal danno ossidativo (meno grave).

Al contrario, potrebbero indicare come la maggiore disponibilità di co-

enzima Q<sub>10</sub> sia un fattore protettivo contro il danno da stress ossidativo e quindi permettere un miglior bilancio energetico. La maggiore energia potrebbe spiegare la minore faticabilità

di questi pazienti, la minore disabilità, ma anche essere un elemento neuroprotettivo contro la degenerazione cellulare.

Un gruppo italiano dell'Università Federico II di Napoli ha presentato nel corso del III congresso dell'*European Academy of Neurology* (EAN, 2017) un lavoro condotto su 61 pazienti affetti da SM in terapia con IFN $\beta$ -1a 44 mcg<sup>(28)</sup>. Lo studio, disegnato seguendo un modello *cross-over*, prevedeva la supplementazione con 200mg/die di coenzima Q<sub>10</sub> per 3 mesi.

Metà della popolazione ha ricevuto questo integratore nei primi 3 mesi di studio, l'altra negli ultimi 3 mesi. In entrambi i gruppi si è registrato un miglioramento delle *performance* cognitive, misurate con il *Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire* (MSNQ) e della fatica valutata con la *Modified Impact Fatigue Scale* (MIFS), durante il periodo di supplementazione.

In contemporanea veniva misurato il livello plasmatico di stress ossidativo indicato dai livelli di 8-idrossidesossiguanosina (indicatore di danno sul DNA), e da quelli di acido urico (rappresentativo del potere antiossidante del plasma). Il primo di tali marcatori risultava ridotto durante il trattamento con CoQ<sub>10</sub>, il secondo aumentato. Questo studio italiano conferma i risultati di alcuni studi precedentemente condotti da un gruppo iraniano e pubblicati nel 2013 e 2016<sup>(29,30)</sup>.

Nel primo di tali studi si osservava in 45 pazienti affetti da SM un aumento della capacità antiossidante del plasma ed una riduzione della malondialdeide (espressione di danno ossidativo) dopo sole 12 settimane di trattamento con 500mg/die di CoQ<sub>10</sub><sup>(29)</sup>.

Nel secondo studio in doppio cieco, pubblicato nel 2016, i pazienti affet-

ti da SM venivano trattati per 3 mesi con 500 mg/die di supplementazione orale di CoQ<sub>10</sub> e presentavano un miglioramento del tono dell'umore e dei livelli di fatica, misurati rispettivamente con la *Fatigue Severity Scale* (FSS) ed il *Beck Depression Inventory* (BDI)<sup>(30)</sup>.

Questi dati preliminari incoraggiano senz'altro ulteriori studi più approfonditi per capire le correlazioni tra biochimica e clinica e per poter identificare un eventuale ruolo del coenzima Q<sub>10</sub> nella gestione di alcuni sintomi di questa malattia. La supplementazione con questo elemento, che potrebbe emergere come raccomandazione da successivi più ampi studi, deve però tenere conto di una problematica importante legata alla biodisponibilità dello stesso.

Il coenzima Q<sub>10</sub>, infatti, attraversa facilmente la barriera emato-encefalica<sup>(18,24)</sup>, essendo una molecola lipofila, ma sfortunatamente l'assorbimento intestinale, e di conseguenza la sua biodisponibilità, è piuttosto basso a causa dell'idrofobicità e dell'alto peso molecolare.

Esiste inoltre un'importante variabilità interindividuale nell'assorbimento ed una profonda influenza sulla biodisponibilità a seconda del tipo di alimento ingerito, della quantità di acidi biliari o della presenza di micelle in grado di veicolare agenti idrofobici come il coenzima Q<sub>10</sub><sup>(18)</sup>.

Un'ulteriore problematica è associata alle diverse formulazioni commerciali di coenzima Q<sub>10</sub>. Tale sostanza, infatti, essendo registrata come integratore dietetico non deve rispondere alle norme legislative che regolano i farmaci di sintesi; questo comporta la possibilità di avere sul mercato molte differenti forme di presentazione con differenti livelli di biodisponibilità<sup>(18,20)</sup>.

Studi di farmacocinetica<sup>(31-33)</sup> hanno evidenziato migliori valori di biodisponibilità utilizzando un'emulsione TPGS. Questa emulsione TPGS sfrutta le proprietà tensioattive del sorbato di potassio per rendere dispersibili in acqua (come micelle) i composti liposolubili. Questa forma sembrerebbe aumentare l'assorbimento intestinale poiché i principi da assimilare non necessitano più della emulsione gastrica e quindi la loro biodisponibilità non è condizionata dalla funzionalità biliare e pancreatica.

La forma fisica micellare è tanto più efficace quanto più le micelle sono di piccole dimensioni. Questo è in relazione non tanto con l'assorbimento diretto, quanto con la stabilità delle micelle a pH gastrico.

La biodisponibilità del coenzima Q<sub>10</sub> crescerebbe quindi in maniera significativa procedendo dalle forme farmaceutiche solide, più semplici (tavolette, compresse) a quelle tecnologicamente più avanzate in capsule o liquide.

Alcuni studi<sup>(33,34)</sup> hanno inoltre evidenziato un deciso incremento dell'assorbimento e della biodisponibilità del coenzima Q<sub>10</sub> quando questo, con processi di nanotecnologia, sia stato reso idrosolubile.

Le più recenti formulazioni di coenzima Q<sub>10</sub>, completamente solubili in acqua, sembrerebbero la risoluzione al problema della scarsa biodisponibilità. Nell'ipotesi di giungere a breve ad una formulazione di CoQ<sub>10</sub> ad altissima biodisponibilità, questo integratore potrebbe rappresentare una valida strategia terapeutica alternativa.

Non solo per alleviare disturbi come la fatica, le difficoltà cognitive, la deflessione dell'umore, ma verosimilmente anche nel controllare l'insufficienza energetica coinvolta nei meccanismi di neurodegenerazione della sclerosi multipla ■

## Bibliografia

1. Schiess N, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016;36(4):350-6.
2. Lassmann H. Mechanisms of neurodegeneration shared between multiple sclerosis and Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011;118(5):747-52.
3. Kalman B, Laitinen K, Komoly S. The involvement of mitochondria in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2007;188(1-2):1-12.
4. Vyshkina T, Kalman B. Autoantibodies and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Lab Invest*. 2008;88(8):796-807.
5. Kidd PM. Neurodegeneration from mitochondrial insufficiency: nutrients, stem cells, growth factors, and prospects for brain rebuilding using integrative management. *Altern Med Rev*. 2005;10(4):268-93.
6. Blokhin A, Vyshkina T, Komoly S, Kalman B. Variations in mitochondrial DNA copy numbers in MS brains. *J Mol Neurosci*. 2008;35(3):283-7.
7. Qi X, Lewin AS, Sun L, et al. Mitochondrial protein nitration primes neurodegeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Biol Chem*. 2006;281(42):31950-62.
8. Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2001;248(3):174-9.
9. Djaldetti R, Ziv I, Achiron A, Melamed E. Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: a quantitative assessment. *Neurology*. 1996;46(3):632-5.
10. Schwartz RB, Garada BM, Komaroff AL, et al. Detection of intracranial abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome: comparison of MR imaging and SPECT. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(4):935-41.
11. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2002;15(3):559-67.
12. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemo-line, and placebo. *Neurology*. 1995;45(11):1956-61.
13. Zifko UA. Management of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Drugs*. 2004;64(12):1295-304.
14. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al; Fampridine MS-F203 Investigators. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):732-8.
15. Groneberg DA, Kindermann B, Althammer M, et al. Coenzyme Q10 affects expression of genes involved in cell signalling, metabolism and transport in human CaCo-2 cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(6):1208-18.
16. Bonakdar RA, Guarneri E. Coenzyme Q10. *Am Fam Physician*. 2005;72(6):1065-70.
17. Hernández-Camacho JD, Bernier M, López-Lluch G, Navas P. Coenzyme Q10 Supplementation in Aging and Disease. *Front Physiol*. 2018;9:44.
18. Constantinescu R, McDermott MP, Dincenzo R, et al. A randomized study of the bioavailability of different formulations of coenzyme Q(10) (ubiquinone). *J Clin Pharmacol*. 2007;47(12):1580-6.
19. Inui M, Ooe M, Fujii K, et al. Mechanisms of inhibitory effects of CoQ10 on UVB-induced wrinkle formation in vitro and in vivo. *Biofactors*. 2008;32(1-4):237-43.
20. Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Nutrition*. 2010;26(3):250-4.
21. Kaufmann P, Thompson JL, Levy G, et al; QALS Study Group. Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III. *Ann Neurol*. 2009;66(2):235-44.
22. Levy G, Kaufmann P, Buchsbaum R, et al. A two-stage design for a phase II clinical trial of coenzyme Q10 in ALS. *Neurology*. 2006;66(5):660-3.
23. Ikematsu H, Nakamura K, Harashima S, et al. Safety assessment of coenzyme Q10 (Kaneka Q10) in healthy subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006;44(3):212-8.
24. Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):878-86.
25. Soleimani M, Jameie SB, Barati M, et al. Effects of coenzyme Q10 on the ratio of TH1/TH2 in experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis in C57BL/6. *Iran Biomed J*. 2014;18(4):203-11.
26. Mao P, Manczak M, Shirendeb UP, Reddy PH. MitoQ, a mitochondria-targeted antioxidant, delays disease progression and alleviates pathogenesis in an experimental autoimmune encephalomyelitis mouse model of multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2322-31.
27. Gironi M, Borgiani B, Mariani E, et al. Oxidative stress is differentially present in multiple sclerosis courses, early evident, and unrelated to treatment. *J Immunol Res*. 2014;2014:961863.
28. Moccia M, Annibali V, Lanzillo R, et al., 2017. Oxidative stress in multiple sclerosis: effect of dietary supplementation with coenzyme Q10, 3rd Congress of the European-Academy-of-Neurology, Publisher: WILEY, Pages: 319-319, ISSN: 1351-5101.
29. Sanoobar M, Eghtesadi S, Azimi A, et al. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 2013;123(11):776-82.
30. Sanoobar M, Dehghan P, Khalili M, et al. Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: A double blind randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2016;19(3):138-43.
31. Shukla S, Dubey KK. CoQ10 a super-vitamin: review on application and biosynthesis. *3 Biotech*. 2018;8(5):249.
32. Zacchigna M, Cateni F, Procida G, et al. PEGylation of coenzyme Q10 and in vitro release studies. *Pharmazie*. 2017;72(12):714-720.
33. Nishimura A, Yanagawa H, Fujikawa N, et al. Pharmacokinetic Profiles of Coenzyme Q10: Absorption of Three Different Oral Formulations in Rats. *Journal of Health Sciences*; 55(4), 540-548, 2009.
34. Molyneux S, Florkowski C, Lever M, George P. The bioavailability of coenzyme Q10 supplements available in New Zealand differs markedly. *N Z Med J*. 2004;117(1203):U1108.