



Le CoEnzyme Q₁₀ ou ubiquinone: un antioxydant particulier

Joël Pincemail^{1, 2}, Jean-Olivier Defraigne²

Keywords: coenzyme Q10 – oxidative stress

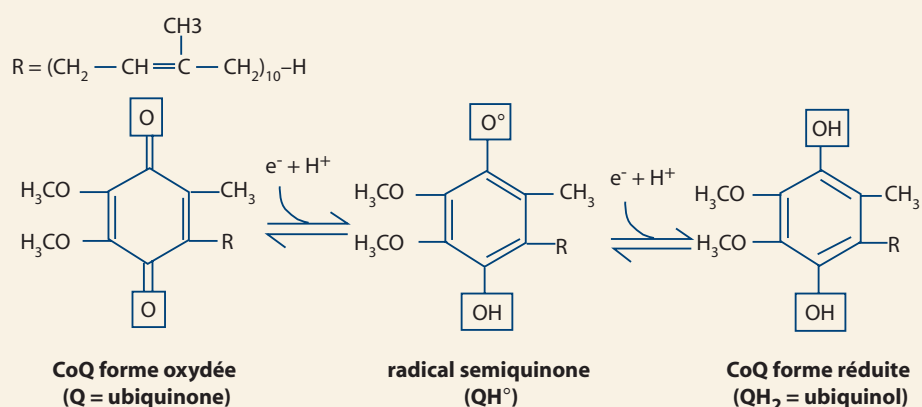
Introduction

Radicaux libres, stress oxydant, espèces réactives de l'oxygène (EOA pour espèces oxygénées activées) sont devenus des termes de plus en plus familiers pour les professionnels de la santé. Le milieu médical prend conscience que le stress oxydant – ce déséquilibre de la balance entre la production d'espèces actives et toxiques de l'oxygène (EOA) et les systèmes de défenses antioxydantes permettant de réguler cette production – est potentiellement impliqué dans le développement de plusieurs pathologies associées au vieillissement (maladies cardiovasculaires et neuro-dégénératives, cancer, diabète, ...). Rappelons toutefois que les EOA sont produites en permanence dans l'organisme et qu'elles contribuent de la sorte à maintenir un stress oxydant "physiologique" qui est, par exemple, responsable du maintien d'une bonne homéostasie (prolifération cellulaire normale, métabolisme normal, état redox normal pour l'expression de gènes, apoptose ou "suicide programmé des cellules" efficace). Le stress oxydant pathologique qui conduit à l'oxydation de substrats biologiques importants (protéines, ADN, lipides, sucre) apparaît lorsque l'organisme est confronté à des situations endogènes ou exogènes (**Tableau 1**) qui contribuent à augmenter de façon importante la production d'EOA dans l'organisme. Une mauvaise alimentation n'apportant pas les antioxydants nécessaires sous forme de fruits et légumes (5 portions/j) sera également une source non négligeable de stress oxydant.

Lors d'articles précédents publiés dans Medi-Sphere, nous avons fait référence aux connaissances scientifiques actuelles concernant le rôle potentiel que peuvent jouer les antioxydants dans la prévention de diverses pathologies. Rappelons ici les effets de la

Le CoQ₁₀ est une molécule importante dans la production d'énergie par la mitochondrie et possède en plus des propriétés antioxydantes particulièrement complexes. Le CoQ₁₀ agit en synergie très étroite avec la vitamine E dans la protection des membranes cellulaires contre le stress oxydant. Ces deux propriétés étroitement liées font que le coenzyme Q est considéré comme un agent thérapeutique intéressant dans diverses pathologies caractérisées par des altérations mitochondriales (mitochondrial diseases) et/ou par la présence d'un stress oxydant (athérosclérose). Revue du sujet.

Figure 1: Structure chimique des formes réduites (ubiquinol-10), radicalaire (radical ubisemiquinone) et oxydée (ubiquinone) du CoQ.



vitamine C, de la vitamine E, des caroténoïdes, du glutathion et du sélénium. Parmi ces antioxydants figure également le coenzyme Q (CoQ) présent en grande quantité dans le poisson et le foie.

Le CoQ: structure et localisation

Découvert en Angleterre par Morton, le coenzyme Q, aussi appelé ubiquinone en raison de son ubiquité dans les cellules, est une molécule antioxydante qui se singularise par un comportement particulier. Il s'agit d'un dérivé benzoquinonique avec une longue chaîne latérale isoprénique (**Figure 1**). Dans la majorité des tissus des mammifères, cette chaîne possède dix unités isoprénoïdes (d'où le nom de CoQ₁₀) mais, dans d'autres organismes, elle n'est formée que de six (CoQ₆) ou

huit (CoQ₈) unités. Cette chaîne latérale confère à la molécule un caractère lipophile important qui lui permet de s'insérer dans toutes les membranes subcellulaires et les lipoprotéines sériques.

La mitochondrie est essentielle dans la cellule afin d'assurer une production d'énergie sous forme de molécules d'ATP. Ce processus, connu sous le nom de phosphorylation oxydative, implique que les paires d'électrons libres provenant des intermédiaires du cycle tricarboxylique s'écoulent le long de protéines (flavoprotéines, cytochromes, enzymes localisés dans la membrane interne de la mitochondrie) et

1. Probioc SA, CHU du Sart Tilman, Liège, ULg
2. Service de Chirurgie Cardiovasculaire, CHU du Sart Tilman, Liège, ULg



passent par des niveaux d'énergie de plus en plus bas jusqu'à ce qu'ils réduisent l'oxygène moléculaire, accepteur final des électrons. Crane et Greene ont montré que le CoQ₁₀ était également un co-facteur essentiel dans la chaîne de transport des électrons de la mitochondrie en agissant comme accepteur des électrons provenant des complexes I et II de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il est d'ailleurs intéressant de noter que plus les organismes ont évolué vers l'Homo sapiens, plus la longueur de la chaîne isoprénique s'est allongée (2 unités isopréniques chez la bactérie contre 8 chez le rat et 10 chez l'homme), ce qui montre bien l'importance de ce composé dans la production énergétique.

Vu son caractère liposoluble, le CoQ₁₀ assure la jonction dans la phase lipidique de la mitochondrie entre les flavoprotéines et le système cytochromique (Figure 2). Le rôle du CoQ₁₀ dans la mitochondrie a été confirmé par des expériences montrant qu'un antibiotique, la piericidine, qui ressemble par sa structure au CoQ₁₀, est un puissant inhibiteur du transport des électrons entre la NADH déshydrogénase et le cytochrome b.

Le CoQ: un antioxydant particulièrement complexe

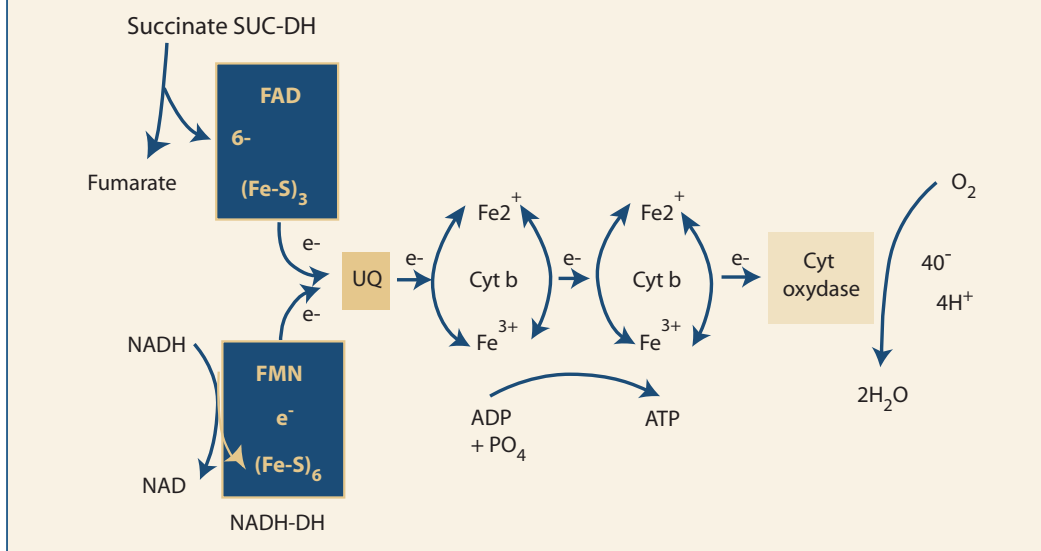
Outre cette fonction énergétique importante, le CoQ₁₀ est aussi considéré comme étant l'agent antioxydant membranaire le plus efficace après l' α -tocophérol.

Avant d'aller plus en avant, il convient de préciser une terminologie qui peut parfois prêter à confusion. La figure 1 montre que, sous le terme CoQ₁₀, sont regroupés trois états d'oxydation de la molécule: une forme réduite (CoQH₂ ou UQH₂) appelée ubiquinol-10, une forme oxydée (CoQ₁₀ ou UQ) appelée ubiquinone-10, et une forme intermédiaire le radical ubisemiquinone (Q[•]). Parmi ces formes, c'est la seule forme réduite CoQ₁₀H₂ qui est dotée de propriétés antioxydantes. La confusion peut provenir du fait que, lorsque du coenzyme Q₁₀ est donné par voie exogène, il l'est toujours sous sa forme oxydée qui ne possède pas cette propriété antioxydante. C'est grâce à des systèmes enzymatiques comme la DT diaphorase ou la liopamide déshydrogénase, que la forme oxydée administrée est entièrement convertie sous la forme réduite active dans la mitochondrie et

Tableau 1: Aperçu de diverses situations conduisant à une augmentation du stress oxydant dans l'organisme.

I. Mode de vie
Tabagisme
Alcool
Prise de médicaments
Pilule contraceptive
Mauvaise alimentation
Exercice intense ou mal géré
Ozonothérapie
Exposition prolongée au soleil
II. Éléments extérieurs
Pollution
Amiante
Exposition aux radiations
Ozone (p.ex. pièces avec photocopieuses)
Chimiothérapie
III. Activation in vivo de mécanismes biochimiques
Phénomènes inflammatoires
Activation de la xanthine oxydase (p.ex. ischémie, reperfusion)
Altération de la fonction endothéliale
Oxydation de l'hémoglobine
Libération de fer
Biosynthèse des prostaglandines
Interventions chirurgicales (p.ex. pontage coronarien sous circulation extracorporelle, transplantation d'organes, ...)

Figure 2: Positionnement du CoQ ou ubiquinone (UQ) dans le transport des électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale.

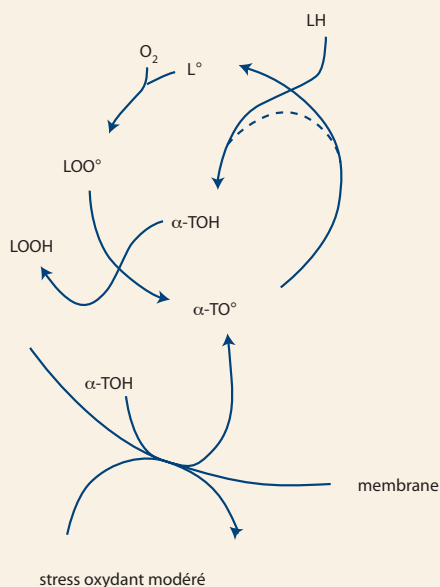


les membranes plasmiques. Il est intéressant de noter que le rapport physiologique des concentrations en CoQ₁₀H₂/CoQ₁₀ est de 95/5 dans le plasma, ce qui démontre que la forme réduite est bien la forme active.

De par son caractère lipophile, le CoQ est présent dans les membranes biologiques au même titre que l' α -tocophérol ou vitamine E, un puissant inhibiteur de la peroxydation lipidique. Dans le sang total, la valeur du rapport CoQ/ α -tocophérol est de l'ordre



Figure 3: Mécanismes selon lesquels l' α -tocophérol (α -TOH) ou vitamine E peut induire une augmentation de la peroxydation lipidique dans des LDL isolées et soumises à un stress oxydant modéré. (α -TO $^\circ$: radical tocophéryl pouvant réagir avec un acide gras (LH) pour conduire à la formation de peroxydes lipidiques (LOOH) via la formation de radicaux lipidiques L $^\circ$ et LOO $^\circ$.)



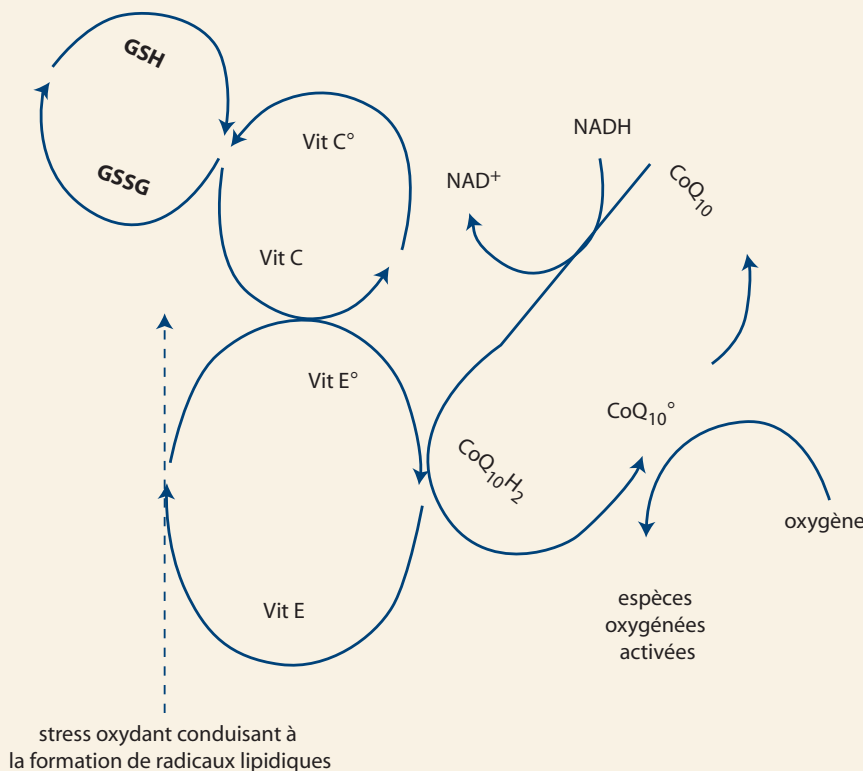
de 0,2. Dans tous les organes, ce rapport est par contre toujours largement supérieur à 3, indiquant que le CoQ joue un rôle important dans la protection des membranes cellulaires contre le stress oxydant. Son action est toutefois assez complexe. Sous sa forme réduite, le CoQ₁₀H₂ est tout à fait capable de réagir directement avec des radicaux lipidiques, mais il semble que son efficacité soit sensiblement plus faible que celle de l' α -tocophérol en raison d'une constante de réactivité plus faible.

L' α -tocophérol se transforme en un radical tocophéryl après sa réaction avec les radicaux lipidiques. Ce radical n'est pas dénué de toxicité comme l'ont montré plusieurs travaux (1). Dans un modèle in vitro de LDL appauvries en CoQ puis soumises à un stress oxydant modéré, ces auteurs ont montré qu'il se produisait de façon paradoxale une augmentation de la peroxydation en dépit de la présence d'une quantité importante d' α -tocophérol dans ces LDL. Comme l'indique la **figure 3**, l'apparition du radical tocophéryl est responsable de cette situation (processus TMP: *tocopherol mediated*

peroxidation). Par contre, si l'expérimentation est répétée avec des LDL naturellement riches en CoQ, une inhibition très nette de la peroxydation lipidique est observée. Comme le montre la **figure 4**, cette inhibition s'explique par l'effet de synergie très important existant entre l' α -tocophérol et le CoQ₁₀ sous sa forme réduite, cette dernière permettant de régénérer la vitamine E sous sa forme active à partir du radical tocophéryl. Cet effet est par ailleurs amplifié par l'action de la vitamine C (et du glutathion) qui contribue également à régénérer la vitamine E (**Figure 4**). Ceci explique pourquoi il est très rare d'observer des déficits plasmatiques et tissulaires en vitamine E alors que c'est souvent le cas pour la vitamine C et le CoQ.

En inhibant l'activité pro-oxydante du radical tocophéryl, le CoQ₁₀H₂ passe par une forme radicalaire intermédiaire, le *radical ubisemiquinone*, avant d'évoluer vers la forme oxydée CoQ₁₀ (**Figure 4**). Dans des modèles in vitro, Nohl et al (2) ont montré que ce radical pouvait avoir un caractère pro-oxydant en produisant des EOA par réaction avec l'oxygène. En réalité, il apparaît que le CoQ₁₀H₂ est très sensible à l'auto-oxydation, ce qui peut expliquer une capacité antioxydante plus faible que l' α -tocophérol. Néanmoins, l' α -tocophérol est parfaitement capable d'inhiber cette auto-oxydation en réagissant avec le radical ubisemiquinone. Par ailleurs, des systèmes enzymatiques comme la thioredoxine réductase, la glutathion réductase et la lipoamide déshydrogénase contribuent à régénérer également le radical ubisemiquinone sous sa forme active. Toutes ces données indiquent très clairement que l' α -tocophérol et le CoQ agissent comme deux véritables alliés dont les effets contribuent à élaborer une défense antioxydante particulièrement complexe mais efficace contre la peroxydation des membranes cellulaires.

Figure 4: Effet de synergie entre la vitamine C, le glutathion réduit (GSH) et le CoQ₁₀H₂ pour empêcher que le radical tocophéryl (Vit E $^\circ$ ou α -TO $^\circ$) ne conduise à une amplification du processus de peroxydation lipidique. Le radical ubisemiquinone (CoQ₁₀ $^\circ$), potentiellement dangereux par sa capacité à produire des espèces oxygénées activées, est rapidement inactivé par réaction avec la vitamine E, le radical tocophéryl ou via l'action de systèmes enzymatiques (thioredoxine réductase, glutathion réductase et lipoamide déshydrogénase).



Le rapport CoQ₁₀H₂/CoQ₁₀ comme marqueur de la présence d'un stress oxydant

Dans la circulation sanguine, le coenzyme Q se trouve essentiellement sous sa forme réduite CoQ₁₀H₂. Au niveau des lipoprotéines, il s'oxyde très rapidement en CoQ₁₀ lorsque celles-ci sont soumises à un stress oxydant. Plusieurs études ont montré l'intérêt de mesurer dans le plasma ou les lipoprotéines le rapport CoQ₁₀H₂/CoQ₁₀ comme marqueur de la



présence d'un stress oxydant dans diverses pathologies (**Tableau 2**). Toutefois en raison de la très grande facilité du $\text{CoQ}_{10}\text{H}_2$ à s'auto-oxyder durant la phase analytique, ce type d'analyse est très difficile à réaliser en routine. Des techniques d'investigations ont bien été proposées pour mesurer conjointement les CoQ réduit et oxydé mais elles sont très coûteuses et nécessitent par ailleurs des conditions très strictes de prélèvement, de conservation, d'extraction et d'analyse par HPLC de l'échantillon plasmatique. La plupart des méthodes proposées ne mesurent donc en réalité que le CoQ_{10} total qui représente la somme des CoQ réduit et oxydé.

Le CoQ_{10} comme agent thérapeutique

Présent dans toutes les cellules de l'organisme, le CoQ_{10} joue un rôle central dans la production d'énergie, cet aspect énergétique étant bien sûr primordial, par exemple pour la fonction musculaire. Un apport exogène en CoQ_{10} contribue à augmenter cette production d'énergie par la mitochondrie, comme l'ont montré Lennaz et al (15). Dans des pathologies caractérisées par des altérations de la chaîne respiratoire mitochondriale, plusieurs études ont montré qu'une administration exogène de CoQ_{10} pouvait se révéler bénéfique. Agissant aussi comme antioxydant, il pourra être préconisé dans la prévention de pathologies associées avec un stress oxydant. Voici de manière non exhaustive une liste de pathologies pour lesquelles une administration de CoQ_{10} peut avoir des applications intéressantes.

Syndrome de Prader-Willi

Le syndrome de Prader-Willi chez l'enfant se caractérise dès la naissance par des altérations très marquées de la fonction musculaire. Avec l'âge, un retard des développements physiques et mentaux ainsi que des problèmes majeurs d'élocution apparaissent. Judy et al (14) ont montré que ces enfants présentaient des déficiences en CoQ_{10} total comme l'indiquent les taux plasmatiques qui sont nettement inférieurs à ceux d'enfants en bonne santé ($0,48 \pm 0,25\mu\text{g/ml}$ vs $0,73 \pm 0,20\mu\text{g/ml}$). Dans une étude menée sur 106 enfants, les mêmes auteurs ont montré qu'un apport exogène de 20 à 200mg/jour de CoQ_{10} suivant l'âge permettait

d'augmenter la concentration plasmatique jusqu'à des valeurs de $5,2 \pm 1,4\mu\text{g/ml}$. Dans 90% des cas, des améliorations significatives de la fonction musculaire ont été observées.

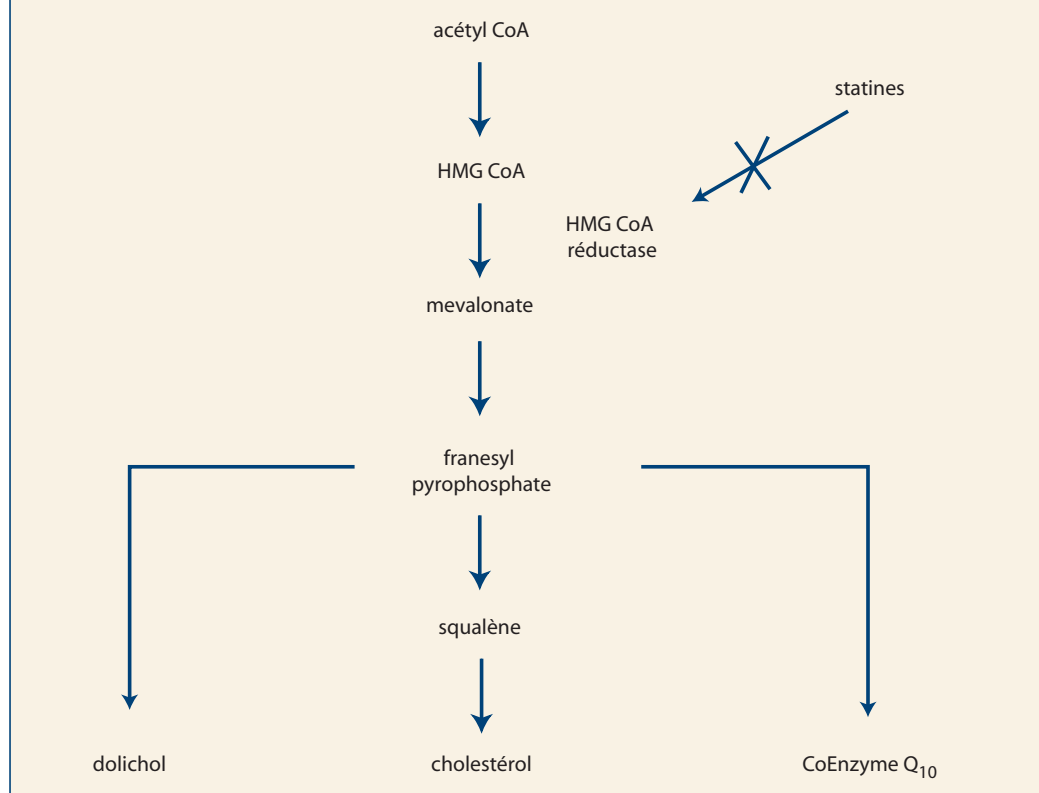
Ataxie de Friedreich

L'ataxie de Friedreich est une maladie dégénérative caractérisée par une absence de coordination des mouvements et une cardiomyopathie hypertrophique. Au niveau de la mitochondrie, une accumulation importante du fer associée à des dommages oxydatifs a été clairement observée dans cette pathologie, suite à une diminution de la frataxine qui est un régulateur du pool ferrique mitochondrial. Rustin et al (16) ont suggéré que le CoQ_{10} pouvait, par ses propriétés antioxydantes, diminuer cette toxicité du fer et améliorer certains paramètres cliniques.

Tableau 2: Situations cliniques associées avec un rapport diminué en $\text{CoQ}_{10}\text{H}_2/\text{CoQ}$ total, indiquant la présence d'un stress oxydant.

maladie de Parkinson	(3)
hémodialyse	(4)
hépatite chronique	(5)
cirrhose hépatique	(5)
carcinome hépatique	(5)
hyperlipidémie	(6)
maladies cardiovasculaires	(7)
prise de statines	(8)
diabète	(9)
β -thalassémie	(10)
syndrome de détresse respiratoire	(11)
enfants prématurés	(12)
déficience en ubiquinone (myopathie, ataxie de Friedreich)	(13)
syndrome de Prader-Willi	(14)

Figure 5: Effet inhibiteur des statines sur la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase qui conduit à la production de mevalonate qui est un substrat commun à la formation du cholestérol et du CoQ_{10} .



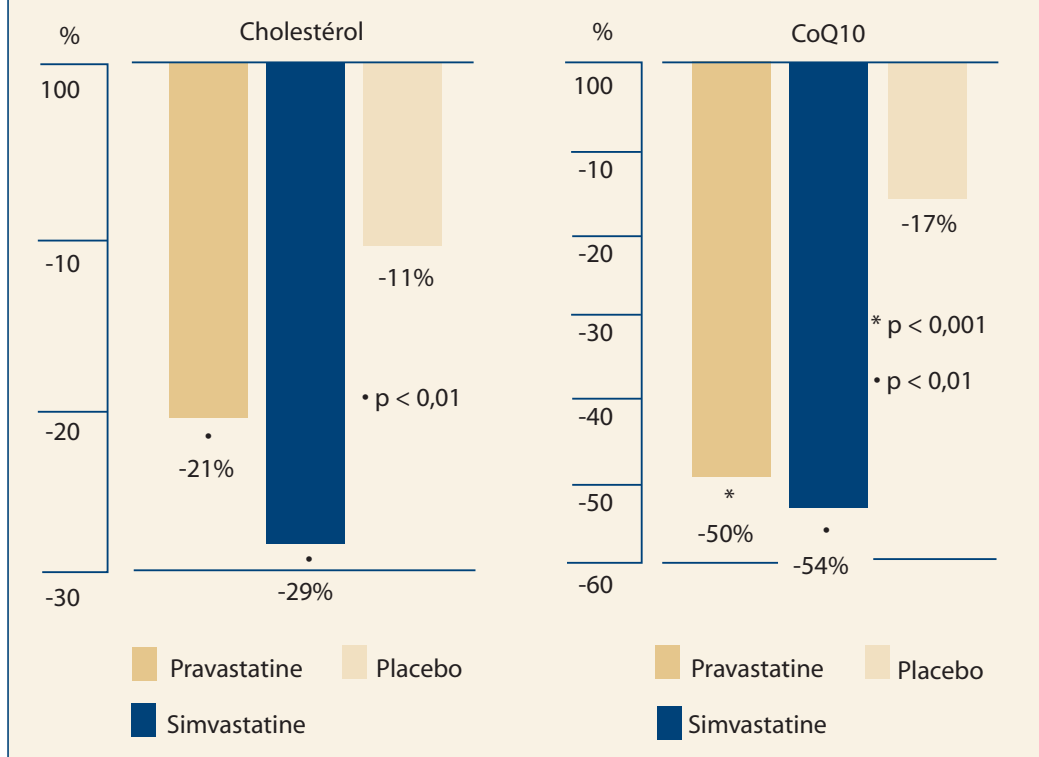
Maladie de Parkinson

Dans la maladie de Parkinson, Haas et al (17) ont mis en évidence une diminution des activités de complexes I et II/III dans les mitochondries plaquettaires ainsi que des taux de CoQ_{10} total plus bas par rapport à des sujets sains. Dans une étude multicentrique,

randomisée, placebo-contrôlée réalisée en double aveugle, il a été montré que l'administration de 300 à 1.200mg/j de CoQ_{10} permettait de retarder la détérioration de la fonction cérébrale chez des patients atteints de cette maladie (18). Aucun effet nocif du CoQ_{10} n'a été noté, même à des doses très élevées.



Figure 6: Effet des statines sur les taux circulants plasmatiques de cholestérol et de CoQ₁₀ (12).



Athérosclérose et affections cardiovasculaires

Dans un article précédent (19), nous avons montré comment les LDL oxydées étaient potentiellement impliquées dans le développement de l'athérosclérose. In vitro, les LDL oxydées suite à un stress oxydant ont des propriétés cytotoxiques mais aussi pro-athérogéniques puissantes (inhibition de l'activité des cellules endothéliales, attraction et rétention de monocytes dans l'intima, développement de cellules spumeuses (*foam cells*), augmentation de la prolifération cellulaire). D'autres études in vitro ont bien montré que, lorsque des LDL étaient soumises à un stress oxydant, le premier antioxydant consommé était le CoQ₁₀. Enfin, Tomasetti et al ont montré que le rapport LDL/CoQ₁₀ était un facteur plus discriminant chez des patients cardiaques que le classique rapport cholestérol total/HDL (20). De ces observations découle tout naturellement l'idée que la prise d'un complément riche en CoQ₁₀ puisse atténuer ou du moins retarder le phénomène d'athérosclérose. Des résultats probants ont été obtenus chez l'animal mais demandent encore à être confirmés chez l'homme.

De façon générale, il apparaît que le stress oxydant joue un rôle important dans le développement de diverses maladies cardiovasculaires. La cardiomyopathie

qui se caractérise par une défaillance ventriculaire gauche en est un exemple. Plusieurs études ont montré que le taux de CoQ₁₀ dans les biopsies du myocarde de patients avec un score 4 selon la classification de la *New York Heart Association* (NYHA) était significativement plus bas que ceux avec un score 1 ou 2. Dans une étude portant sur 22 patients souffrant de défaillance cardiaque (origine ischémique, cardiomyopathie dilatée) avec un score NYHA 2-3, une prise de 100mg/j de CoQ₁₀ durant 12 semaines permet d'améliorer significativement les performances ventriculaires gauches (21). Au cours de ces 17 dernières années, 10 études sur 13 portant sur plus de 1.000 patients souffrant de problèmes coronariens ont montré des effets positifs du CoQ₁₀ sur l'amélioration de paramètres hémodynamiques comme l'index cardiaque, la fraction d'éjection ou l'index de volume diastolique. Actuellement, l'étude "Q-ACT" (*Awaiting Cardiac Transplantation*) portant sur 800 personnes est en cours pour évaluer l'effet du CoQ₁₀ (300mg/j) sur les fonctions cardiaques chez des patients en attente d'une transplantation cardiaque. Pour plus d'informations, le lecteur peut consulter l'excellente revue de Langsjoen (22) sur toutes les études cliniques montrant l'intérêt de l'utilisation du CoQ₁₀ dans la prévention ou le traitement des maladies cardiovasculaires.

Les problèmes cardiovasculaires sont très souvent liés à des altérations de l'endothélium qui jouent un rôle crucial dans la régulation de la pression sanguine notamment, via la production du radical monoxyde d'azote NO°. Ces altérations conduisent à des vasoconstrictions qui entraînent l'apparition d'une hypertension favorisant l'apparition de problèmes cardiovasculaires. Chez des patients atteints d'un diabète de type II, Watts et al (23) ont montré par ultrasonographie que la prise quotidienne de 200mg/j de CoQ₁₀ pendant 12 semaines améliorait de 65% le flux sanguin au niveau de l'artère brachiale.

Le CoQ₁₀ et statines

Le taux circulant de cholestérol reste le facteur prédictif par excellence d'un risque de développer des maladies cardiovasculaires. Outre des changements des habitudes alimentaires, un des moyens les plus efficaces pour diminuer le taux circulant de cholestérol est la prise de statines. Ces molécules inhibent la 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase qui agit sur la production de mevalonate. Cette dernière molécule est un substrat pour la synthèse du cholestérol mais aussi, comme le montre la **figure 5**, du CoQ₁₀. Dès 1992, Ghirlanda et al (8) ont clairement montré que la prise de statines conduisait à une diminution significative ($\pm 40\%$) du taux circulant de CoQ₁₀ (**Figure 6**). Ceci fut confirmé par la suite par plus d'une dizaine d'études cliniques. Voilà donc une situation pour le moins paradoxale pour ce médicament qui, d'une part, réduit un facteur favorisant l'apparition de maladies cardiovasculaires et, d'autre part, contribue à diminuer la synthèse d'une molécule essentielle dans la production énergétique au niveau cardiaque. Plusieurs études ont montré que la prise de statines était associée à une diminution de la fonction ventriculaire gauche (24), une élévation du rapport lactate/pyruvate (25) et une augmentation accrue de l'oxydation des LDL (26). Sur base de ces données, il semble tout à fait opportun de recommander un apport complémentaire en CoQ₁₀ conjointement à la prise de statines. A ce sujet, il faut noter que des brevets recommandant cette association ont été déposés par certains fabricants de statines (US patent n°4,929,437 et n° 4,933,165, 1990) mais restent actuellement sans aucun effet concret.



Conclusions

Le CoQ₁₀ est une molécule importante dans la production d'énergie par la mitochondrie et possède en plus des propriétés antioxydantes particulièrement complexes. Le CoQ₁₀ agit en synergie très étroite avec la vitamine E dans la protection des membranes cellulaires contre le stress oxydant. Ces deux propriétés étroitement liées font que le coenzyme Q est considéré comme un agent thérapeutique intéressant dans diverses pathologies caractérisées par des altérations mitochondriales (*mitochondrial diseases*) et/ou par la présence d'un stress oxydant (athérosclérose). Parmi d'autres propriétés plus confidentielles, citons le fait que le CoQ₁₀ permet d'augmenter le titre d'anticorps des sujets vaccinés contre l'hépatite B (27).

Le CoQ₁₀ peut-il être préconisé à titre préventif chez des sujets sains? Pour obtenir des effets bénéfiques, il apparaît que la concentration plasmatique norma-

le ($\pm 0,5\mu\text{g/ml}$) doit être augmentée d'au moins 2 à 3 fois (28). En effet, des taux sanguins élevés sont nécessaires pour obtenir une élévation significative de la concentration tissulaire en CoQ₁₀ ou pour corriger des fonctions mitochondriales altérées. Ceci peut difficilement être obtenu par l'alimentation, ce qui nécessite par conséquent l'utilisation exogène de fortes doses pouvant atteindre entre 300-600mg/j (concentration plasmatique: 2 $\mu\text{g/ml}$) et 1.200mg/j (concentration plasmatique: 4 $\mu\text{g/ml}$), doses pour lesquelles aucun effet toxique n' a été décrit. Toutefois, et comme toujours avec les antioxydants, il convient de rester particulièrement prudent avec de telles doses. En effet, nous avons vu que le CoQ₁₀ sous sa forme réduite pouvait générer des EOA toxiques en s'auto-oxydant. Avant de préconiser une telle approche, il convient donc de vérifier si toutes les autres défenses antioxydantes (vitamine E, vitamine C, glutathion, glutathion réductase, thioredoxine réductase) impliquées dans la régénération du CoQ₁₀ réduit à partir de sa forme radicalaire toxique sont

optimales. Ceci pourra se faire sur base d'un bilan sanguin du statut de stress oxydant réalisé dans des conditions de prélèvement, de stabilisation et de conservation des échantillons sanguins particulièrement strictes et soignées.

Références

1. Free Rad BiolMed. Biofactors 1999;9:207-24.
2. Nohl, et al. Biofactors 1999;9:155-61.
3. J Neural Transm 2000;107:41-8.
4. Am J Kidney Dis 1999;34:445-55.
5. Biofactors 1999;9:241-6.
6. Atherosclerosis 1997;129:119-26.
7. Res Commun Mol Pathol Pharmacol 1997;95:11-20.
8. Chirlanda, et al. J Clin Pharmacol 1993;33:226-9.
9. Eur J Clin Nutr 2002;56:1137-42.
10. Free Rad Res 1999;30:453-462.
11. J Lab Clin Med 1998;115:396-404.
12. Biophys Res Comm 1999;257:244-8.
13. Free Rad Res 2002;36:461-6.
14. Judy, et al. 3rd Conference Intern CoQ₁₀ association abstract book. London 2002, p 34.
15. Lennaz, et al. Biomed and Clin Aspects of CoQ₁₀ 1991;6:11-8.
16. Rustin, et al. Biofactors 1999;9:247-51.
17. Haas, et al. Ann Neurol 1995;37:714-22.
18. Arch Neurol 2002;59:1540-1.
19. J Pincemail, JO Defraigne, et al. Medi-Sphere 1998;89:27-30.
20. Biofactors 1999;9:231-40.
21. Biofactors 1999;9:285-9.
22. Biofactors 1999;9:273-84.
23. Watts, et al. Diabetologia 2002;45:420-6.
24. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:8931-934.
25. Br J Clin Pharmacol 1996;42:333-7.
26. FEBS 1997;410:254-8.
27. Biofactors 1999;9:351-7.
28. Biofactors 1999;9:267-72.