

مقاله اصلی

تأثیر داروی Antiaging COQ10 plus در درمان نوروپاتی دیابتی

مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: ۹۲/۷/۱۶ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۲/۱۳

خلاصه

مقدمه

یکی از عوارض مزمن مهم دیابت گرفتاری سیستم عصبی است که به صورت دردهای سوزشی اندام تحتانی، پارسستی و بی حسی قسمت دیستال اندامها بروز می کند. نوروپاتی دیابتیک گاهی اوقات ممکن است به داروهای ضد درد و آنتی دپرسانت تری سیکلیک، یا بعضی از داروهای ضد تشنج پاسخ دهد. یکی از درمانهای جدید استفاده از Antiaging CoQ10 Plus است.

روش کار

این مطالعه به صورت pilot و آینده نگر بر بیماران دیابت نوع ۲ که به مرکز تحقیقات یا درمانگاه غدد بیمارستان قائم در سال ۱۳۹۱-۱۳۹۲ مراجعه و از علائم نوروپاتی شکایت داشتند، انجام شد. از بیماران ابتدا فرم رضایت آگاهانه گرفته شد. سپس توسط همکار نورولوژیست معاینه عصبی شدند و سرعت هدایت عصبی در آنها بررسی شد. داروی Antiaging coQ10 plus روزانه تجویز شد. در ابتدا ۳۲ بیمار در این مطالعه شرکت نموده ولی ۱۵ بیمار مطالعه را به پایان رساندند. پس از ۳ ماه اندازه گیری سرعت هدایت عصبی دو باره بررسی و نتایج قبل و بعد از درمان باهم مقایسه شد. نتایج با آزمون تی بررسی شد.

نتایج

پانزده بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. در ۴ مورد علائم NCV به صورت نوروپاتی حسی حرکتی قرینه آکسونال خفیف بود. و در ۸ نفر درگیری عصبی متوسط و ۳ بیمار نوروپاتی شدید داشتند. نتایج NCV قبل و بعد از درمان با هم مقایسه شد که مویده کاهش معنی دار موارد نوروپاتی شدید بعد از درمان می باشد ($p=0/006$). HbA1C و قندخون ناشتا بعد از درمان به میزان معنی داری بترتیب ($p<0/001$) و ($p=0/024$) کاهش پیدا کردند. اثر این دارو بر سایر متغیرهای آزمایشگاهی (میزان لیپیدهای سرم و کراتینین) معنی دار نبود.

نتیجه گیری

داروی AntiagingcoQ10 PLUS در کاهش علائم نوروپاتی می تواند موثر باشد و به طور قابل ملاحظه ای سبب تسکین دردهای بیماران می شود.

کلمات کلیدی: پارسستی، نوروپاتی دیابتیک

پی نوشت: از شرکت دارویی آدونیس کیش به دلیل تامین رایگان دارو و از همکاری پرسنل محترم بخش اعصاب بیمارستان قائم تشکروقدردانی می شود.

۱ رباب ابوترابی*
۲ مرتضی سعیدی

۱- دانشیار گروه غدد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲- دانشیار گروه اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

*مشهد- بیمارستان قائم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۰۰۰۱-۹۸
email: aboutorabirb@mums.ac.ir

مقدمه

بیماری دیابت شیرین شامل اختلالات متابولیسم کربوهیدرات و لیپید است که نشانه بارز آن هیپرگلیسمی است افزایش قند خون با گذشت زمان منجر به عوارض حاد و مزمن می شود. از عوارض مزمن مهم دیابت گرفتاری سیستم عصبی است که می تواند اعصاب حسی حرکتی و اعصاب اتونوم را مبتلا کند. نوروپاتی پریفرال یک عارضه ناتوان کننده در دیابت تیپ ۱ و ۲ است که تا ۵۰٪ بیماران دیابتیک به آن مبتلا می شوند. در تیپ ۱ آتروفی آکسونال پیشرونده و از بین رفتن آکسون اخیلی جدی تر است. در تیپ ۱ و ۲ دیابت اکثر بیماران در ابتدا نوروپاتی دردناک^۱ دارند که بعداً تخفیف می یابد و با کاهش احساس درد^۲ جایگزین می شود. سیر مشابهی در موشهای دیابتیک نیز مشاهده می شود (موش دیابتیک از انواع مدل‌های حیوانی است که برای مطالعات نوروپاتی پریفریک تیپ ۲ دیابت به کار می رود (۱)).

گرفتاری اعصاب محیطی، به صورت دردهای سوزشی اندام تحتانی، پارستزی، بی حسی قسمت دیستال اندامها بخصوص در پاها بروز می کند. علائم نوروپاتی در شب تشدید می شود و منجر به بیخوابی و سلب آسایش بیمار می شود. با گذشت زمان نوروپاتی پیشرفت کرده و نهایتاً منجر به بی حسی پاها می شود. در این حالت فرد دیابتیک از صدمات وارده به پای بی خبر مانده و زخم و عفونت ایجاد شده در پا سبب عدم کنترل دیابت می شود. در اکثر موارد عفونت منجر به بستری شدن طولانی فرد در بیمارستان و از کار افتادگی وی می شود.

درمان نوروپاتی دیابتیک شامل تسکین درد بیمار و اقداماتی جهت جلوگیری از پیشرفت و تشدید نوروپاتی می باشد.

اقدامات اولیه شامل کنترل قند خون و حذف ریسک فاکتورهاست. تنظیم دقیق قند خون پیشرفت نوروپاتی را کندتر می کند، ولی الزامات شکایات مربوط به نوروپاتی کاهش نمی یابد (۱). افزایش فشارخون و افزایش تری گلیسرید ریسک فاکتور تشدید نوروپاتی هستند و باید درمان شوند. مصرف الکل و سیگار باید قطع شود. در صورت وجود کمبود ویتامین B12 و فولات

جایگزین کردن آنها سبب تسکین درد خواهد شد.

به دلیل اختلال حسی، پاهای این بیماران در معرض آسیب ناشی از تروما می باشد و باید روشهای پیشگیری را به بیماران آموزش داد. باید هر روز به پاهایشان نگاه کنند و در صورت وجود تاول یا زخم با پزشک معالج مشورت کنند.

به منظور کاهش سمپتوم های بیمار از داروهای ضد درد و داروهای آنتی دپرسانت تری سیکلیک مثل آمی تریپتیلین و ایمپرامین، نورتریپتیلین یا دولوکستین یا بعضی از داروهای ضد تشنج مثل گاماپنتین و کاربامازپین استفاده می شود ولی در همه موارد موثر نیست. تسکین درد بیمار و کاهش عوارض ناشی از نوروپاتی یکی از مشکلات پزشک درمانگر است. یکی از درمانهای جدید استفاده از داروی Antiaging CoQ10 Plus است. کوآنزیم CoQ10 یک ماده طبیعی است که در میتوکندری سلولها وجود دارد و تصور می شود که سلول را در برابر آسیب ورشد غیر طبیعی محافظت میکند و کاندید مهمی برای پیشگیری از نوروپاتی دیابتیک در تیپ ۱ و ۲ میباشد.

کوآنزیم Q10 به طور طبیعی در ماهی و غلات کامل و گوشت احشا (organ meats) وجود دارد و آنتی اکسیدان قوی است که برای درمان بسیاری از بیماری ها به کار می رود و عوارض کمی دارد. در چند مطالعه این دارو در درمان هیپرتانسیون و هیپرکلسترولمی و سرطان پستان موثر بوده است (۲،۱).

آنزیم CoQ10 یک آنتی اکسیدان شناخته شده است و خواص انرژی زایی و آنتی انفلاماتواری دارد و نوروپاتی را در برابر Apoptosis محافظت می کند و باید در درمان نوروپاتی دیابتیک در نظر گرفته شود (۷،۳).

دو مطالعه در سال ۲۰۱۳ گزارش کردند که استفاده طولانی مدت از CoQ10 اثر محافظتی بر اعصاب دارد و مانع کاهش پیشرونده فونکسیون عصبی در جریان نوروپاتی دیابتیک در موشها ی دیابتیک نوع ۱ و ۲ می شود (۲،۱).

در ایجاد عوارض مزمن دیابت ایجاد رادیکال های آزاد نقش مهمی دارند و تجویز آنتی اکسیدانها مثل آلفالیپوئیک اسید^۴ و آلفا توکوفرول^۵ سبب کاهش سمپتوم های نوروپاتی در بیماران

^۴ Alpha-lipoic acid

^۵ Alpha-tocopherol

^۱ Axonal loss

^۲ allodynia

^۳ hypoalgesia

مصرفی داده نشد. پس از اتمام دوره فوق پرسشنامه مجدداً تکمیل و بیماران شدت علائم باقیمانده را به صورت درصد بیان میکردند. سپس معاینات عصبی توسط همان نورولوژیست قبلی تکرار و اندازه گیری سرعت هدایت عصبی دو باره در آنها بررسی و نتایج قبل و بعد از تجویز دارو باهم مقایسه شد.

از تعداد فوق فقط ۱۵ نفر برای انجام نوبت دوم NCV مراجعه کردند و فقط اطلاعات مربوط به آنها بررسی شد و بقیه افراد به دلیل تسکین نسبی درد راضی به تکرار NCV نشدند و از مطالعه خارج شدند. نتایج با آزمون تی بررسی شد.

نتایج

در این مطالعه ۱۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۱۴ نفر زن و ۱ نفر مرد بودند محدود سنی آنها ۴۵ تا ۷۱ سال و میانگین سنی ۵۶/۲۲۸/۷ سال بود. ۱۲ نفر از احساس سوزن شدن کف و ساق پا شکایت داشتند، ۸ نفر از احساس سردی در کف و ساق پا شاکی بودند. ۴ بیمار از احساس داغی شدید در کف پا شکایت داشتند. این موارد بیش از همه در ناحیه انگشتان پا بود که در بعضی موارد تا ساق پا ادامه داشت. در ۴ مورد علائم NCV به صورت نوروپاتی حسی حرکتی قرینه آکسونال خفیف بود. در ۸ نفر شواهد درگیری عصبی متوسط و ۳ بیمار شواهد نوروپاتی شدید را داشتند. ۳ ماه پس از درمان با داروی COQ10 اغلب بیماران از نحوه درمان راضی و بهبود کلینیکی به صورت کاهش درد و کاهش سوزش پاها را به میزان ۴۰-۵۰٪ ذکر میکردند. نتایج NCV قبل و بعد از درمان در جدول شماره یک نشان داده شده است که موید کاهش موارد نوروپاتی شدید بعد از درمان می باشد که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بوده است (p=۰/۰۰۶) (جدول ۱).

جدول ۱- بررسی تغییرات NCV قبل و بعد از درمان

NCV	قبل از درمان تعداد (درصد)	بعد از درمان تعداد (درصد)	P
درگیری خفیف	۴ (۲۶/۷)	۳ (۲۰)	۰/۰۰۶
درگیری متوسط	۸ (۵۳/۳)	۱۱ (۷۳/۳)	
درگیری شدید	۳ (۲۰)	۱ (۶/۷)	

دیابتیک می شود، این دو ماده موثر در ترکیب داروی CoQ10 Antiaging Plus وجود دارند.

بدین منظور بعد از شناخت داروی Antiaging CoQ10 Plus و کسب موافقت شرکت سازنده در تامین رایگان دارو تصمیم گرفته شد تا تاثیر داروی فوق را در درمان نوروپاتی دیابتیک نیز بررسی شود. لازم به تذکر است که این دارو مراحل تجربی ابتدایی را گذرانده و در بازار عرضه شده است.

روش کار

این مطالعه به صورت پایلوت و آینده نگر در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که در سال ۱۳۹۱-۱۳۹۲ به مرکز تحقیقات یا درمانگاه غدد بیمارستان قائم مراجعه می کردند و از علائم نوروپاتی شکایت داشتند انجام شد. بیمارانی که تمایل به شرکت در مطالعه داشتند به طور راندوم انتخاب شدند.

در این بررسی ۳۲ نفر داوطلبانه شرکت کردند. از بیماران ابتدا فرم رضایت آگاهانه گرفته شد و سپس بیماران پرسشنامه ای شامل مشخصات فردی و شکایت مربوط به کیفیت نوروپاتی (درد، سوزش، بی حسی و احساس سردی یا داغ شدن پاها) را تکمیل و شدت علائم بالینی را به صورت ذکر اعداد از یک تا صد بیان میکردند. سپس توسط همکاران نورولوژیست معاینه عصبی شده و سرعت هدایت عصبی توسط دستگاه Nihon Kohden در آنها بررسی شد. شدت درگیری عصبی بیماران براساس یافته های بررسی سرعت هدایت عصبی^۱ توسط نورولوژیست تقسیم بندی شد و پس از انجام NCV تحت درمان با داروی Antiaging coQ10 plus روزانه ۲ کپسول به مدت ۳ ماه قرار گرفتند (هر کپسول حاوی ۳۰ mg coQ10 و vitamin E ۱۰۰ mg alpha-lipoic acid ۵۰ mg می باشد) داروی فوق به درخواست مجری توسط شرکت سازنده به طور رایگان در اختیار بیماران قرار گرفت. بیماران همراهِ برای دریافت دارو و گزارش نتایج درمان مراجعه می کردند. لازم به تذکر است که درمان دیابت بیماران به روش قبل از مطالعه ادامه یافت و تغییری در میزان نوع داروی پایین آورنده قند خون

^۱ NCV

جدول ۲- بررسی تغییرات متغیرهای آزمایشگاهی قبل و بعد از

متغیر	قبل از درمان	بعد از درمان	P-value
قند خون ناشتا	۲۴۴±۸۸	۱۹۹±۴۴	۰.۰۲۴
کلسترول	۱۹۴±۳۹	۱۹۵±۳۳	۰.۹۴
LDL	۱۱۱±۳۴	۱۱۱±۲۷	۰.۹۵
HDL	۴۶±۸	۴۷±۷	۰.۴۱۵
تری گلیسرید	۱۷۴±۵۸	۱۷۸±۶۱	۰.۶۴
HbA1C	۱۰±۱/۸	۹.۵±۱.۷	<۰.۰۰۱
کراتینین	۰/۸۳±۰/۱۴	۰/۷۹±۰/۱۴	۰.۱۷

جهت بررسی اثرات درمان این دارو بر سایر پارامترهای آزمایشگاهی از آزمون تی استفاده شد که نتایج مویید این مسئله بود که سطح HbA1C و قندخون ناشتا بعد از درمان با این دارو به میزان معنی داری کاهش پیدا کردند. اثر این دارو بر سایر متغیرهای آزمایشگاهی (میزان لیپیدهای سرم و کراتینین) معنی دار نبود (جدول ۲).

بحث

مطالعات تجربی مویید اثرات مفید CoQ10 در بهبود نوروپاتی دیابتیک می باشد. مطالعه ای بر موشهای دیابتیک که علائم نوروپاتی به صورت کاهش سرعت هدایت عصبی و اختلال حسی به صورت کاهش احساس درد داشتند، انجام شد. این موشها آسیب نورونی^۱ در ناحیه ریشه گانگلیونهای دورسال نیز داشتند که با تجویز CoQ10 این تغییرات ۶ ماه بعد از درمان با این دارو کاملاً از بین رفت (۱).

مطالعات بر موشها نشان داد که اثر CoQ10 در پیشگیری از پلی نوروپاتی دیابتیک مفید است و مانع اختلال هدایتی عصب می شود و همینطور مانع آسیب نورونی نیز می شود. این مطالعات نشان می دهد که CoQ10 می تواند در درمان پلی نوروپاتی افراد دیابتیک تیپ ۲ موثر باشد (۱). بعضی از مطالعات تجربی نشان می دهد که درمان با CoQ10 به مدت پنج هفته سبب توقف در کاهش conduction velocity می شود (۱۵).

بیماری عروقی یکی از مهمترین عوارض دیابت است این عارضه ناشی از اختلال عملکرد آندوتلیال است که به علت

دیس لیپیدی و استرس اکسیداتیو به وجود می آید. فنوفیرات و CoQ ممکن است از طریق تنظیم دیس لیپیدی و کاهش استرس اکسیداتیو سبب بهبود فونکسیون آندوتلیال شوند. به همین دلیل اثر فنوفیرات و Coenzyme Q بر فونکسیون آندوتلیال هر کدام به تنهایی و توأم در میکروسیر کولاسیون ناحیه ساعد در بیماران دیابتیک تیپ ۲ بررسی شد. ۸۰ بیمار دیابتی به طور راندوم فنوفیرات یا CoQ یا فنوفیرات و CoQ توأم یا پلاسیبو به مدت ۱۲ هفته دریافت کردند. گروهی که فقط CoQ دریافت کردند فشارخون سیستولیک و HbA1c به طور قابل توجهی کاهش یافت (p=۰/۰۵). در گروهی که فنوفیرات و CoQ توأم تجویز شد فونکسیون آندوتلیال به صورت وازودیلاتاسیون بهبود یافت (۸).

مطالعه ای در سال ۱۹۹۹ در دو گروه بیمار مبتلا به هیپرتانسیون اسانسیل و بیماری عروق کرونر که تحت درمان با داروهای آنتی هیپرتانسیو بودند انجام شد. در گروه یک کوآنزیم Q10 روزانه ۱۲۰ mg و در گروه دوم ویتامین ب کمپلکس اضافه شد بعد از ۸ هفته در گروهی که کوآنزیم Q10 دریافت می کردند میزان فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و قند خون ناشتا و میزان انسولین پلاسما و تری گلیسرید و پراکسیداز لیپیدی^۲ نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. این یافته ها نشان می دهند که درمان با کوآنزیم Q10 در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون احتمالاً از طریق کاهش استرسهای اکسیداتیو و کاهش مقاومت به انسولین می تواند منجر به کاهش فشار خون شود. (۹)

در مطالعه حاضر نیز سطح HbA1c و قندخون ناشتا بعد از درمان با این دارو به میزان معنی داری برترتیب (p<۰/۰۰۱) و (p=۰/۰۲۴) کاهش پیدا کردند. اثر این دارو بر سایر متغیرهای آزمایشگاهی (میزان لیپیدهای سرم و کراتینین) معنی دار نبود (جدول ۲). این نتایج مشابه مطالعات قبلی بود (۸، ۹).

در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۶ گزارش شده ۳۹ بیمار دیابتیک تحت درمان با CoQ7 به مدت ۲-۱۸ هفته قرار گرفتند. در ۳۱ نفر قند خون ناشتا به میزان ۳۰٪ و در ۵۹٪ بیماران اجسام ستونی به میزان ۳۰٪ کاهش یافت و در یک بیمار که علی

^۲ lipid peroxides^۱ neuronal loss

خون می شود. بنابراین درمان ممکن است از طریق بهبود اکسیژناسیون اعصاب محیطی مفید باشد (۱۴). این مطالعه از نظر تاثیر کلینیکی مشابه مطالعات قبلی بود و تجویز داروی Antiaging coQ10 plus در کاهش درد، سوزش و بی حسی پای بیماران موثر بود (به میزان ۴۰-۵۰٪) و در بررسی مجدد NCV در مواردی که نوروپاتی شدید بوده از شدت آن کاسته شد (جدول ۱).

نتیجه گیری

داروی Antiaging coQ10 plus در کاهش علائم نوروپاتی می تواند موثر باشد و به طور قابل ملاحظه ای سبب تسکین دردهای بیماران می شود. عدم بهبود کامل یافته های NCV دور از انتظار نیست چون عوارض مزمن عصبی دیابت در طی سالها به وجود می آید و در اکثر موارد غیر قابل برگشت است.

تشکر و قدر دانی

از شرکت دارویی آدونیس کیش به دلیل تامین رایگان دارو و از همکاری پرسنل محترم بخش اعصاب بیمارستان قائم تشکر و قدر دانی می شود.

رغم دریافت ۶۰ واحد انسولین کنترل نشده بود بعد از دریافت CoQ7 به طور قابل توجه قند ناشتا و اجسام ستونی کاهش یافت (۱۰). در مطالعه هاگسون^۳ داروی CoQ10 سبب کاهش فشارخون سیستولیک به میزان $6/1 \pm 2/6$ mmHg ($p=0/021$) (و فشارخون دیاستولیک $2/9 \pm 1/4$ mmHg ($p=0/048$)) و کاهش HbA1c $0/37 \pm 0/17$ ($p=0/023$) شده است (۱۱). در مطالعه حاضر تغییرات فشارخون بررسی نشد.

در مطالعه ای که در اسلواکی انجام شده است تجویز ترکیبی از CoQ10, ALA و ویتامین E در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی دیابتیک سبب بهبود فونکسیون میوکارد و علائم اکوکاردیوگرافیک و کاهش قابل توجه HbA1c شده است (۱۲). اثرات آنتی اکسیدان آلفا لیپوئیک اسید (ماده موثره CoQ10) در ۳۲۸ بیمار دیابتیک به مدت ۳ هفته مطالعه شد این بیماران تحت درمان با سه دوز متفاوت ۱۰۰ و ۶۰۰ و ۱۲۰۰ mg به صورت تزریق وریدی قرار گرفتند. سمپتوم های بیماران در هر سه گروه در مقایسه با گروه دارونما کاهش یافت ولی بهترین نتیجه در گروه آلفا لیپوئیک اسید با دوز ۶۰۰ mg بود (۱۳). درمان با CoQ10 سبب بهبود فونکسیون آندوتلیال و جریان

References:

1. Shi TJ, Zhang MD, Zeberg H, Nilsson J, Grünler J, Liu SX, *et al.* Coenzyme Q10 prevents peripheral neuropathy and attenuates neuron loss in the db-/db- mouse, a type 2 diabetes model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 Jan 8; 110(2):690-695.
2. Zhang YP, Eber A, Yuan Y, Yang Z, Rodriguez Y, Levitt RC, *et al.* Prophylactic and Antinociceptive Effects of Coenzyme Q10 on Diabetic Neuropathic Pain in a Mouse Model of Type 1 Diabetes. *Anesthesiology* 2013;118(4):945-954.
3. Bentinger M, Brismar K, Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion* 2007 Jun;7 Suppl:S41-50.
4. Littarru GP, Tiano L, Belardinelli R, Watts GF. Coenzyme Q10, endothelial function, and cardiovascular disease. *Biofactors* 2011;37(5):366-373.
5. Quinzii CM, Hirano M. Primary and secondary CoQ10 deficiencies in humans. *Biofactors* 2011;37(5):361-365.
6. Villalba JM, Parrado C, Santos-Gonzalez M, Alcain FJ. Therapeutic use of coenzyme Q10 and coenzyme Q10-related compounds and formulations. *Expert Opin Investig Drugs* 2010 Apr;19(4):535-554.
7. Zhang Y, Turunen M, Appelkvist EL. Restricted uptake of dietary coenzyme Q is in contrast to the unrestricted uptake of alpha-tocopherol into rat organs and cells. *J Nutr* 1996 Sep;126(9):2089-2097.
8. Playford DA, Watts GF, Croft KD, Burke V. Combined effect of coenzyme Q10 and fenofibrate on forearm microcirculatory function in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2003;168(1):169-179.
9. Singh R, Niaz M, Rastogi S, Shukla P, Thakur A. Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Hum Hypertension* 1999 Mar;13(3):203-208.
10. Gaby AR. The role of coenzyme Q10 in clinical medicine: part II. Cardiovascular disease, hypertension, diabetes mellitus and infertility. *Altern Med Rev* 1996;1(3):168-175.
11. Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, Burke V, Croft KD. Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2002 Nov;56(11):1137-1142
12. Gvozdjáková A, Palacka P, Kucharská J, Okkelová A, Murín J. Effect of coenzyme Q10, a-lipoic acid and vitamin E in patients with diabetic cardiomyopathy. Fifth Conference of the International Coenzyme Q10 Association, November 9-12, 2007, Kobe, Japan, Abstract book, JP-051, 2007:174-176.
13. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K, *et al.* Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995 Dec;38(12):1425-1433.
14. Watts GF, Playford DA, Croft KD, Ward NC, Mori TA, Burke V. Coenzyme Q(10) improves endothelial dysfunction of the brachial artery in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002 Mar;45(3):420-426.
15. Ayaz M, Tuncer S, Okudan N, Gokbel H. Coenzyme Q(10) and alpha-lipoic acid supplementation in diabetic rats: conduction velocity distributions. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008 Jun;30(5):367-374.