

Har supplementering med CoQ10 effekt på inflammationsmarkörer och lipidprofil hos personer med hemodialysbehandling?

- *En systematisk översiktsartikel*

Rebecca Drott, Maria Karlsson och Sarah Lidman

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Ingrid Larsson
Examinator: Mette Axelsen
2019-04-03

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel: Har supplementering med CoQ10 effekt på inflammationsmarkörer och lipidprofil hos personer med hemodialysbehandling?
Författare: Rebecca Drott, Maria Karlsson och Sarah Lidman
Handledare: Ingrid Larsson
Examinator: Mette Axelsen
Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum: 2019-04-03

Bakgrund: Under 2000-talet ökade antalet patienter med dialys i Sverige med 43 procent. Kroniskt njursjuka och patienter genomgående hemodialys har setts ha en försämrad inflammationsstatus samt högre förekomst av hyperlipidemi och därmed ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom. En ökande trend av självmedicinering med supplement av CoQ10 har uppmärksammats i kliniken bland patienter med hemodialysbehandling.

Syfte: Kartlägga befintlig evidens för supplementering med CoQ10 hos personer med CKD stadium 4-5 och/eller hemodialysbehandling gällande effekt på inflammationsmarkörer och lipidprofil.

Sökväg: En systematisk litteratursökning genomfördes i databaserna PubMed och Scopus. Sökorden var bland annat "Ubiquinone", "chronic kidney failure", "hemodialyses" och "failure, renal" med tillhörande synonymter.

Urvalskriterier: Inklusionskriterierna var RCT, patienter ≥ 18 år, CKD stadium 4-5 och/eller hemodialysbehandling, intervention med supplement av CoQ10 jämfört med placebo. Inkluderade effektmått var CRP och homocystein som inflammationsmarkörer samt triglycerider, total kolesterol, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol som markörer på lipidprofil. Studier med intag av supplement av antioxidanter utöver studieupplägget exkluderades.

Datinsamling och analys: Efter sökning i databaser exkluderades studier på titel och abstract baserat på inklusions- och exklusionskriterier. Fem artiklar lästes i fulltext, tre av dessa uppfyllde inklusionskriterierna och kvalitetsgranskades enligt SBU:s granskningsmall för randomiserade kontrollerade studier. Den sammanvägda evidensstyrkan för varje effektmått bedömdes och graderades enligt GRADE.

Resultat: En studie graderades till *låg*, en till *medelhög* och en till *hög* studiekvalitet. Det sågs en signifikant effekt av CoQ10-supplementering jämfört med placebo på CRP men ingen effekt på homocystein i artikeln med *låg* studiekvalitet. Ingen av artiklarna med lipidprofil som effektmått visade någon signifikant effekt.

Slutsats: Den sammanvägda bedömningen visar att det inte går att bedöma om CoQ10-supplementering har effekt på CRP, homocystein, TG eller HDL-kolesterol hos personer med hemodialysbehandling på grund av otillräckligt (+) vetenskapligt underlag. Det finns begränsat (++) vetenskapligt underlag på om CoQ10-supplementering möjligtvis har effekt på total kolesterol eller LDL-kolesterol. Därav finns det inte tillräckligt med evidens för att rekommendera CoQ10-supplementering i kliniken för dessa personer.

Nyckelord: CoQ10, oral supplementering, hemodialys, inflammationsstatus, lipidprofil

Abstract

Title: Does supplementation with CoQ10 have an effect on inflammation markers and lipid profile on people with hemodialysis treatment?
Author: Rebecca Drott, Maria Karlsson and Sarah Lidman
Supervisor: Ingrid Larsson
Examiner: Mette Axelsen
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: 2019-04-03

Background: During the 21st century the number of patients with dialysis in Sweden has increased by 43 percent. Patients with chronic kidney disease or hemodialysis treatment have a higher inflammation status and higher occurrence of hyperlipidemia than the average population and thus increased risk of cardiovascular disease. A growing trend of self-medication with CoQ10-supplementation among patients with hemodialysis treatment has been observed in the clinic.

Objective: To survey available evidence on effect of supplementation of CoQ10 among people with CKD stage 4-5 and/or hemodialysis treatment on inflammation markers and lipid profile.

Search strategy: A systematic literature search was performed in the databases PubMed and Scopus. The search words were among others “ubiquinone”, “chronic kidney failure”, “hemodialysis” and “failure, renal” with appurtenant synonyms.

Selection criteria: The inclusion criteria were RCT, patients ≥ 18 years, CKD stage 4-5 and/or hemodialysis treatment, intervention and supplementation of CoQ10 compared with placebo. Included outcomes of interest were CRP and homocysteine as inflammation markers as well as triglycerides, total cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol as lipid profile markers. Studies which allowed additional intake of other antioxidant supplements beyond the study setup were excluded.

Data collection and analysis: Following the search in the databases studies were excluded by title and abstract based on inclusion- and exclusion criteria. Five articles were read in full text, three of which met the inclusion criteria and were reviewed for quality according to SBU's review template for randomized controlled studies. The overall evidence power for each outcome of interest was assessed and reviewed in accordance with GRADE.

Main results: One study was graded as *low*, one as *medium high* and one as *high* study quality. There was a significant effect of CoQ10 supplementation on CRP but no effect on homocysteine in the article with *low* study quality. The articles with lipid profile as outcome of interest did not show any significant effect.

Conclusions: The overall assessment shows that it is not possible to assess whether CoQ10 supplementation has an effect on CRP, homocysteine, triglycerides or HDL-cholesterol on people with hemodialysis treatment based on insufficient (+) scientific evidence. There is limited (++) scientific evidence on whether CoQ10 supplementation possibly has an effect on total cholesterol or LDL-cholesterol. There is not sufficient evidence to recommend CoQ10 supplementation for these people in the clinic.

Keywords: CoQ10, oral supplementation, hemodialysis, inflammation status, lipid profile

Ordlista

CoQ10: koenzym Q10

CRP: C-reaktivt protein

ESRD: End stage renal disease

GFR: Glomerulär filtrationshastighet

HDL-kolesterol: High density lipoprotein

hs-CRP: Högsensitivt C-reaktivt protein

ITT: Intention to treat

Kt/V: Dialyseffektivitet/-kvalitet

LDL-kolesterol: Low density lipoprotein

RCT: randomiserad kontrollerad studie

TC: Totalkolesterol

TG: Triglycerider

URR: Urea reduction ratio

Ordförklaringslista

Intention to treat: En analys som innebär att alla randomiserade deltagare följs upp oberoende om de fått interventionsbehandling eller inte.

Linear mixed model: Statistisk metod för justering av baslinjevariabler.

Period effect: Resultatet av andra behandlingar och normal progrediering av sjukdomen under studieperioden utöver studieinterventionen.

Treatment effect: Effekten av interventionsbehandlingen.

Washout: En period innan eller under en klinisk studie då deltagarna inte får någon aktiv behandling.

Innehållsförteckning

1.1 Njurarnas funktion	6
1.1.1 Glomerulär filtrationshastighet (GFR) och kronisk njursjukdom (CKD).....	6
1.1.2 CKD - orsaker, symtom och komplikationer.....	7
1.2 Aktiv uremivård.....	7
1.2.1 Hemodialys.....	7
1.3 CoQ10.....	8
1.4 Effektmått.....	8
1.4.1 C-reaktivt protein (CRP).....	8
1.4.2 Homocystein.....	9
1.4.3 Lipidprofil.....	9
1.5 Problemformulering	9
1.6 Syfte.....	9
1.7 Frågeställningar	9
2. Metod	10
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	10
2.2 Datainsamlingsmetod	10
2.3 Databearbetning.....	12
2.4 Granskning av relevans och kvalitet.....	12
2.5 Gradering av evidens	12
3. Resultat	13
3.1 Kvalitetsgranskning av primär frågeställning	15
3.1.1 Zahed et al. 2015	15
3.2 Kvalitetsgranskning av sekundär frågeställning	16
3.2.1 Fallah et al. 2018	16
3.2.2 Shojaei et al. 2011.....	17
3.4 Evidensgradering enligt GRADE.....	18
3.4.1 Sammanställning av evidensgradering för effekt av CoQ10-supplementering på inflammationsmarkörer (CRP och homocystein) - primär frågeställning.....	18
3.4.2 Sammanställning av evidensgradering för effekt av CoQ10- supplementering på lipidprofil (TG, TC, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol) - sekundär frågeställning	18
4. Diskussion	20
4.1 Metoddiskussion.....	21
4.2 Resultatdiskussion.....	22
4.2.1 Primär frågeställning: CRP och homocystein.....	22
4.2.2 Sekundär frågeställning på lipidprofil	23
4.2.3 Dialyseffektivitet.....	24
4.2.4 Doseringsmängd och kostnader för CoQ10.....	24
4.3 Miljö och etik.....	25
5. Slutsats	25
6. Referenslista	26

1. Introduktion

Varje år påbörjar cirka 1100 nya patienter aktiv uremivård i Sverige och år 2017 behandlades 9918 patienter med aktiv uremivård, varav 3209 av dessa hade kronisk hemodialys (1). Under 2000-talet ökade antalet patienter med dialys i Sverige med 43 procent och antalet transplantationer med 73 procent. I studien Global Burden of Disease (GBD) av World Health Organization (WHO) från 2015 estimerades 5-10 miljoner människor avlida årligen till följd av njursjukdom (2). Dödsfall relaterade till njursvikt estimerades till 1,2 miljoner personer år 2015 i hela världen, vilket är en ökning på 32 procent på tio år. Antalet personer som fick dialysbehandling 2010 uppgick till 2,62 miljoner globalt och antalet personer med behov av dialys förväntades då fördubblas till år 2030. Siffror från år 2011 visar att höginkomstländer i genomsnitt lägger två till tre procent av sin totala budget för hälso- och sjukvård på vård av patienter med "end stage renal disease" (ESRD), trots att dessa utgör mindre än 0,03 procent av befolkningen. Kostnaden för behandling av de lättare formerna av njursjukdom beräknades vara ännu högre.

1.1 Njurarnas funktion

Njurarna är organ som består av cirka en miljon små urinbildande enheter kallade nefron (3). Njurarna påverkar vätskebalansen och reglerar syra-basbalansen i kroppen. De reglerar även nivåerna av ett flertal olika elektrolyter såsom kalium, fosfat, natrium och kalcium. Njurarna besitter endokrin funktion och producerar bland annat hormonerna kalcitriol och erythropoietin samt enzymer, exempelvis renin. Dessutom utsöndrar njuren avfallsämnen såsom urinsyra, kreatinin och urea. Även andra ämnen som exempelvis mediciner och miljögifter avges genom bildning av urin. Njuren är därmed ett multifunktionellt organ vars funktion är väsentlig för homeostas och god hälsa (4). Vid otillräcklig njurfunktion utan behandling avlider en människa till följd av ansamling av vätska, slaggprodukter och rubbad elektrolytbalans inom några dagar upp till en vecka (5).

1.1.1 Glomerulär filtrationshastighet (GFR) och kronisk njursjukdom (CKD)

Njurarnas funktion kan kvantifieras genom värdering av GFR (5). En vuxen och frisk individ under 40 år har ett GFR på 100-130 ml/min/1,73 m². GFR kan skattas via plasmanivåer av kreatinin eller cystatin C samt mätas via injektion av markör i blodbanan vars eliminationshastighet beräknas genom urininsamling. Från 40-50 års ålder sänks GFR med 10 ml/min/1,73 m² per tioårsperiod. Därmed är förekomsten av njursvikt åldersrelaterad (5). Minskning av njurarnas funktion kan antingen ske abrupt vid akut njursvikt eller successivt vid CKD (6). Prevalens av CKD hos normalbefolkningen rapporterades i Svenskt Njurregisters årsrapport för 2018 ligga mellan 10 till 13 procent (1). Vid CKD minskar antalet fungerande nefron och därmed den urinproducerande förmågan, vilket leder till rubbningar av elektrolyter, vätska och syra-basbalansen (7). Dessutom kan det leda till ansamling av slaggämnen, påverka omsättning av mineraler, minskad erythropoes och försämrad blodtryckskontroll (6). Genom att gradera njurfunktionen efter GFR kan man dela in CKD i olika stadier (*Tabell 1*). Graderingssystemet är internationellt och togs fram i USA (6).

Tabell 1. Graderingsystem av kronisk njursjukdom

Stadium	Beskrivning	eGFR (ml/min/1,73m ²)
Stadium 1	Njursjukdom med normal njurfunktion	>90
Stadium 2	Njursjukdom med lätt nedsättning av njurfunktion	60 - 89
Stadium 3	Måttligt nedsatt njurfunktion	30 - 59
Stadium 4	Avancerad njursvikt	15 - 29
Stadium 5	Terminal njursvikt	<15

Efter internetmedicin (6).

eGFR - estimerad glomerulär filtrationshastighet

1.1.2 CKD - orsaker, symtom och komplikationer

Det finns flera orsaker bakom CKD (5). De vanligaste är ökad ålder, diabetes, ateroskleros och kronisk njurinflammation. Som tidigare nämnt är CKD en långsamt progredierande sjukdom och de uremiska symtomen utvecklas successivt när GFR sjunker under 45 ml/min/1,73m². Vid uremi ansamlas slaggprodukter och metaboliter som i sin tur ger symtom som exempelvis trötthet, anorexi, "restless legs", illamående, kramper och klåda (8). Med sjunkande GFR ökar risken för följdkomplikationer såsom hjärt- och kärlsjukdom (5). Hjärt- och kärlsjukdom är den vanligaste dödsorsaken globalt bland personer med CKD och den ökade förekomsten av ateroskleros tros vara en bidragande faktor (9). Ateroskleros kan utvecklas till följd av dyslipidemi tillsammans med ökad inflammation och oxidativ stress, vilket är vanligt hos njursjuka personer. Förhöjd oxidativ stress kan leda till cellskador och endotel dysfunktion i artärerna (10). Endotelet i artärerna blir mer genomsläppligt och mer LDL-kolesterol tar sig in i kärlväggen och oxiderar, vilket påbörjar förkalkningen av kärlväggen (9). Personer med CKD har visat sig ha ökad oxidativ stress i kroppen (10) då produktionen av reaktiva syreradikaler är större än dess nedbrytning (9). Detta beror på att det antioxidativa försvaret är reducerat samtidigt som den oxidativa aktiviteten är förhöjd till följd av bland annat kronisk inflammation, dialys och uremi (10). I studien av *Lippa et al.* (11) sågs koenzym Q10 (CoQ10) vara reducerat hos patienter med hemodialys och/eller uremi jämfört med normalbefolkningen. Även andra komponenter i det antioxidativa försvaret såsom vitamin C, vitamin E och selen är vanligen reducerade vid njursvikt (10).

1.2 Aktiv uremivård

Vid CKD stadium 5 med GFR under 15 ml/min/1,73 m² är patienten inne i terminal njursvikt som utan behandling ger urinförgiftning (5). Obehandlad CKD stadium 5 kan leda till livshotande kardiella och neurologiska besvär (6). Patienten blir beroende av aktiv uremivård för att bibehålla livsuppehållande funktioner i kroppen (8). Aktiv uremivård i Sverige idag består av njurtransplantation eller dialys i form av antingen hemodialys eller peritonealdialys.

1.2.1 Hemodialys

Vid hemodialys fungerar dialysatorn som en konstgjord njure (12). Från patientens kärlaccess pumpas blodet kontinuerligt in i dialysatorn där det renas från slaggprodukter och toxiska ämnen genom filtration via tunna ihåliga membran. Även elektrolyt- och vätskebalansen regleras under denna process. Dialysatorn kan inte ersätta de metabola och endokrina

funktionerna hos njuren (13). Beroende på stadium av CKD och uremiska symtom ges olika frekvens och duration av dialysbehandling (12). Hemodialys är en tidskrävande men livsnödvändig process som ger stor påfrestning på patienten.

Dialyseffektivitet kan mätas antingen via urea reduction ratio (URR) eller via Kt/V (*se ordlista*) (14). I formeln Kt/V är K = ureaclearance hos dialysatorn, t = tid och V = volymen som dialyseras, vilket ofta är patientens totala vattenmängd i kroppen. Vid tre dialysbehandlingar per vecka bör Kt/V inte understiga 1,2 per tillfälle. Kt/V skall aldrig ensamt användas som grund för bedömning av dialyskvalitet. Hänsyn bör också tas till andra parametrar som exempelvis blodtryckskontroll, frihet från kliniska symtom, biokemiska parametrar, hemodynamisk stabilitet med flera.

År 2017 behandlades 3209 patienter med hemodialys (1). Mortaliteten i denna patientgrupp var 18,8 procent. De primära orsakerna till död är idag kardiell sjuklighet, uremi, infektion och vaskulär sjuklighet för personer behandlade med hemodialys (15).

1.3 CoQ10

CoQ10, även kallat ubikinon eller koenzym Q10, upptäcktes år 1957 och används idag som alternativ medicin inom bland annat hjärt- och kärllhälsa och cancer (16). Det är en fettlöslig endogen antioxidant som i kroppen kan syntetiseras i cellernas mitokondrier eller tillföras kroppen, huvudsakligen via animaliska livsmedel eller supplement (17, 18). I kroppen finns CoQ10 mestadels i hjärta, njurar och lever; organ med hög aktivitet och energiåtgång (19). Den är en viktig komponent för produktion av ATP i elektrontransportkedjan i cellernas mitokondrier (16) och skyddar även mitokondriella proteiner, cellmembran och LDL-kolesterol mot oxidativ skada (18), vilket är en riskfaktor för utveckling av ateroskleros (10).

Enligt *Hathcock et al.* (20) blir CoQ10 som alternativ medicin vanligare i samband med att mer forskning på området görs och därför har de i den metaanalysen undersökt huruvida det är ett säkert supplement på hjärtsjuka patienter. Illamående och gastrointestinala problem har rapporterats som bieffekt i studien av *Hathcock et al.* men inget dos-respons samband har setts och dessa kan därför inte tillskrivas CoQ10 som supplement. I studien av *Hathcock et al.* (20) sågs en dos på 1200 mg per dag vara säker att inta och denna dos bekräftades även som säker för patienter med hemodialys i studien av *Rivara et al.* (21). I studierna *Hanioka et al.* (22) och *Folkers et al.* (23) har supplement med CoQ10 setts ha stärkande effekt på immunförsvaret hos friska försökspersoner. Studier på djur och celler har visat att supplement med CoQ10 har en antiinflammatorisk effekt medan randomiserade kontrollerade studier (RCT) gjorda på människor har visat varierande resultat (18).

1.4 Effektmått

1.4.1 C-reaktivt protein (CRP)

Inflammation är kroppens respons på cellskada till följd av infektion, exponering av allergener, kemikaliska faktorer eller annan exponering (24). Vid inflammation ökar plasmanivåerna av akutfasproteiner och CRP. Dessa proteiner kan användas som biokemiska markörer för att påvisa inflammation. I en metaanalys av *Mazidi M. et al.* (25) gjord på kopplingen mellan CRP och CoQ10-supplement drogs slutsatsen att CoQ10-supplementation på 200 mg eller högre troligtvis kan sänka CRP och därmed risken av inflammationsrelaterade sjukdomar såsom hjärt- och kärlsjukdom. Hos patienter med

dialysbehandling har förhöjda nivåer av antiinflammatoriska markörer som bland annat CRP observerats och detta har kopplats till ökad kardiovaskulär mortalitet (15).

1.4.2 Homocystein

Metabolismen av metionin är beroende av vitaminerna folat, B6 och B12 för omvandling av aminosyran homocystein till metionin (26). Vid brist på dessa vitaminer ökar halten av homocystein i plasman då det inte kan ombildas till metionin (27). Serum-homocystein kan mätas i blodet och användas som markör på brist av folat, B12 och B6 hos friska personer men inte hos personer med nedsatt njurfunktion. Homocystein används även som markör för inflammation (25, 28) och är oftare förhöjt hos personer med dialysbehandling jämfört med normalbefolkningen (15). Orsakerna till ett förhöjt homocysteinvärde hos personer med njursvikt är dock inte klarlagda (29). Höga värden av homocystein är kopplat till ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom (15). Det har gjorts försök att sänka homocystein och därmed risken för hjärt- och kärlsjukdom genom supplementering med B6, B12 och folsyra på personer med dialysbehandling. Trots minskade homocysteinvärden har risken för hjärt- och kärlsjukdom kvarstått.

1.4.3 Lipidprofil

Sekundär hyperlipidemi är vanligt förekommande hos patienter med CKD och innebär förhöjd halt serum-kolesterol och triglycerider (TG) i plasman (30). Hög halt kolesterol i serum är den mest dokumenterade riskfaktorn för utveckling av ateroskleros och hjärt-och kärlsjukdom (31). Halten TG i blodet är en oberoende riskfaktor för utveckling av hjärt-och kärlsjukdom. Hos patienter med dialysbehandling har höga nivåer av LDL-kolesterol och låga nivåer av HDL-kolesterol setts, vilket är kopplat till en ökad risk för ateroskleros (32). För att kunna bedöma lipidstatus analyseras blodprover och dessa bör tas efter fasta (31).

1.5 Problemformulering

Det finns studier som antyder att det skulle kunna finnas en koppling mellan CoQ10 och oxidativ skada samt hjärt-och kärlsjukdom. Personer med CKD har setts ha en ökad förekomst av oxidativ stress och inflammation i kroppen samtidigt som de har reducerade nivåer av bland annat CoQ10. Även ökad risk för hjärt-och kärlsjukdom såsom ateroskleros har observerats hos personer med CKD och högre förekomst av hyperlipidemi. Användningen av CoQ10-supplement som alternativmedicin har ökat och en ökande trend av självmedicinering med CoQ10-supplement har uppmärksammats i kliniken bland patienter med hemodialysbehandling. Det är därför av intresse att undersöka huruvida dessa supplement har någon effekt på denna patientgrupp, gällande inflammationsmarkörer och lipidprofil.

1.6 Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att kartlägga befintlig evidens för supplementering med CoQ10 hos personer med CKD stadium 4-5 och/eller hemodialysbehandling gällande inflammationsmarkörer och lipidprofil.

1.7 Frågeställningar

Primär frågeställning: Finns det effekt av CoQ10-supplement på inflammationsmarkörerna CRP och homocystein hos personer med CKD stadium 4-5 och/eller hemodialysbehandling?

Sekundär frågeställning: Finns det effekt av CoQ10-supplement på lipidprofil (TG, total kolesterol (TC), LDL-kolesterol, HDL-kolesterol) hos personer med CKD stadium 4-5 och/eller hemodialysbehandling?

2. Metod

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Underlaget för denna systematiska översiktsartikel framkom genom sökning i databaserna PubMed och Scopus enligt *tabell 2*. Inklusionskriterierna var RCT, patienter ≥ 18 år, CKD stadium 4-5 och/eller hemodialysbehandling, intervention med supplement av CoQ10 jämfört med placebo samt studier på det engelska eller svenska språket. Inkluderade effektmått var CRP och homocystein som inflammationsmarkörer samt TG, TC, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol som markörer på lipidprofil. Exklusionskriterierna var djurstudier, barn 0-17 år, icke njursjuka, CKD stadium 1-3, observationsstudier samt intag av supplement med antioxidanter utöver studieupplägget.

2.2 Datainsamlingsmetod

Inför litteratursökningen togs det hjälp av erfarna bibliotekarier på Biomedicinska biblioteket på Göteborgs Universitet. Databaserna Pubmed och Scopus söktes igenom 2019-01-30. Databasen Svensk MeSH användes för att utarbeta relevanta MeSH-termer, som sedan användes i sökningarna i både PubMed och Scopus (*Tabell 2*). Även synonymer användes i sökningarna. I PubMed användes MeSH-termer och title/abstract-synonymer i block 1 (11 991 träffar) och block 2 (248 097 träffar). De två blocken söktes först vardera för sig och sen slogs de ihop, vilket gav 53 träffar totalt. I Scopus användes samma sökord som i PubMed (*Tabell 2*) i block 1 (29 747 träffar) och i block 2 (304 622 träffar). De två blocken söktes först vardera för sig och sen slogs de ihop, vilket gav 148 träffar. Av artiklarna på PubMed fanns 38 stycken också i Scopus, vilket innebar att sökningen sammantaget gav 125 artiklar totalt. Författarna sorterade självständigt ut dubletter genom läsning av titel.

I denna systematiska översiktsartikel gjordes inga avgränsningar vid datasökning. Studierna granskades efter sökning för relevans jämfört med inklusions- och exklusionskriterier.

2019-03-04 gjordes en ny sökning med samma termer som den första för att undersöka om ytterligare litteratur på området publicerats under arbetets gång. Sökningen gav två nya träffar varav en överensstämde med inklusionskriterierna i denna översiktsartikel. 2019-03-12 gjordes ytterligare en kontrollsökning inkluderande synonymen *chronic kidney disease*. Sökningen gav fem nya träffar varav ingen överensstämde med inklusionskriterierna. Dessa sju artiklar inkluderades inte i resultatet.

Tabell 2. Litteratursökning

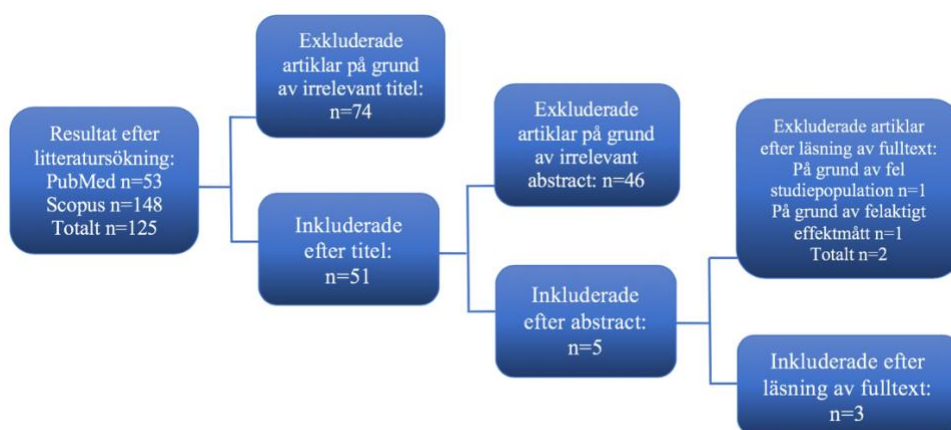
Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning, MeSH-termer*	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	2019-01-30	(Ubiquinone* OR q10 OR "coenzyme 10" OR "coenzyme q10" OR coq10) AND (hemodialysis OR "acute kidney insufficiency" OR "renal dialysis" * OR "hemodialysis, home" * OR "chronic kidney failure" OR hemodialyses OR dialysis* OR "dialyses, extracorporeal" OR "acute renal insufficiency" OR "renal insufficiency" * OR "acute renal insufficiencies" OR "renal dialyses" OR "failure, renal")	-	53 (38 **)	5 (5**)	(21, 28, 33-35)
2	Scopus	2019-01-30	(Ubiquinone* OR q10 OR "coenzyme 10" OR "coenzyme q10" OR coq10) AND (hemodialysis OR "acute kidney insufficiency" OR "renal dialysis" * OR "hemodialysis, home" * OR "chronic kidney failure" OR hemodialyses OR dialysis* OR "dialyses, extracorporeal" OR "acute renal insufficiency" OR "renal insufficiency" * OR "acute renal insufficiencies" OR "renal dialyses" OR "failure, renal")	-	148 (38**)	5 (5**)	(21, 28, 33-35)
Totalt antal studier					125	5	(21, 28, 33-35)

*MeSH-termer

** Dubletter

2.3 Databearbetning

Databearbetning genomfördes enligt *figur 1*. Samtliga artiklars titlar lästes igenom av de tre författarna var för sig och vardera part valde självständigt bort de artiklar som inte överensstämde med inklusionskriterierna. Därefter jämfördes författarnas listor på bortvalda artiklar och ett slutgiltigt antal på 74 sållades bort. Därefter lästes de 51 kvarvarande artiklarnas abstract igenom av författarna var för sig och ett antal valdes bort på grund av att de inte överensstämde med inklusionskriterierna. Författarnas listor på bortsållade artiklar jämfördes och ett slutgiltigt antal på 46 sållades bort. Totalt fanns fem artiklar kvar som skulle läsas i fulltext efter bortsållning på titel och abstract (21, 28, 33-35).



Figur 1. Flödesschema för urvalsprocessen av artiklar. n - antal

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

Varje författare läste enskilt de fem utvalda artiklarna i fulltext och valde bort de som inte var relevanta. Enligt samtliga författare ansågs tre artiklar vara tillämpliga i överensstämmelse med inklusions- och exklusionskriterierna och därav exkluderades två artiklar. Studien av *Mori et al.* (33) exkluderades på grund av att den var gjord på en population med CKD 3-5 och studien av *Rivara MB et al.* (21) exkluderades på grund av att den var gjord på andra effektmått än eftersökta i denna översiktsartikel. De tre artiklarna som inkluderades var samtliga gjorda på personer med hemodialysbehandling och således kan slutsatser i denna systematiska översiktsartikel endast dras kring effekten av CoQ10-supplement på personer med hemodialysbehandling. Samtliga studier var också gjorda på oral supplementering. De tre utvalda artiklarna kvalitetsgranskades enligt "mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" framtagen av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) (36). Artiklarna kunde enligt mallen tillskrivas *hög*-, *medelhög* eller *låg* studiekvalitet. Kvalitetsgranskningen gjordes först enskilt av de tre författarna och därefter tillsammans.

2.5 Gradering av evidens

För att bedöma den sammantagna styrkan av evidensen från de tre utvalda artiklarna (28, 34, 35) användes "Underlag för sammanvägd bedömning" enligt "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" (GRADE) som bygger på SBU:s "Vår metod" (*Bilaga 1*). I mallen bedömdes risk för bias, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias. Evidensstyrkan angavs som stark (++++),

måttligt stark (+++), begränsad (++) eller otillräcklig (+). En artikel innehöll effektmått på inflammationsmarkörer och graderades enskilt (28). De två andra artiklarna innefattade effektmått på lipidprofil och graderades tillsammans (34, 35). Graderingen gjordes först enskilt av de tre författarna på varje effektmått och därefter sammanställdes en slutgiltig version av författarna tillsammans.

3. Resultat

Litteratursökningen resulterade i tre studier där en hade inflammationsmarkörer som effektmått (28) och två hade lipidprofil som effektmått (34, 35). Samtliga tre artiklar var gjorda på en population med hemodialysbehandling. Inga artiklar gjorda på en population med endast CKD stadium 4-5 hittades. Alla tre studier hade likartad studiepopulation och baslinjevariabler med undantag för antal, könsfördelning och övriga sjukdomar/medicinering. Studien gällande den primära frågeställningen med inflammationsmarkörer som effektmått visade en signifikant sänkning av CRP på "treatment-effect" vid CoQ10-supplementering jämfört med placebo (28). Det sågs ingen signifikant skillnad på homocystein hos studiepopulationen före och efter interventionen. De två studierna gällande den sekundära frågeställningen med lipidprofil visade ingen signifikant skillnad på TG, TC, LDL-kolesterol eller HDL-kolesterol vid CoQ10-supplementering jämfört med placebo hos studiepopulationen före och efter interventionen (34, 35). I *tabell 3* redovisas de inkluderade vetenskapliga studierna.

Tabell 3. Redovisning av inkluderade vetenskapliga studier

Författare, år, referens	Zahed et al. 2015 (28)	Fallah et al. 2018 (34)	Shojaei et al. 2011 (35)
Studiedesign	RCT, singelblindad med cross-over-design	RCT, dubbelblindad	RCT, dubbelblindad
Studiepopulation	<p>n= 34 (21 män, 13 kvinnor) n_A= 17 (11 män, 6 kvinnor) n_B= 17 (10 män, 7 kvinnor)</p> <p>Ålder: ≥ 18 år</p> <p><u>Medelålder:</u> Total= 66,3±11,3 Grupp A= 66,4±11,5 Grupp B= 66,2±11,4</p> <p>ESRD med dialys under minst 8 månader</p> <p><u>Kt/V medelvärde baslinje:</u> Total= 1,2±0,4 A= 1,22±0,48 B= 1,19±0,25</p>	<p>n = 60 (40 män, 20 kvinnor) n_I= 30 (22 män, 8 kvinnor) n_K=30 (18 män, 12 kvinnor)</p> <p>Ålder: 18-80 år</p> <p><u>Medelålder:</u> I=59,4±12,2 K= 64,8±115</p> <p>Patienter diagnostiserade med diabetes mellitus med hemodialysbehandling 2-3 gånger per vecka 3-4 timmar per behandling.</p> <p><u>Kt/V medelvärde baslinje:</u> I= 1,3±0,2 K= 1,3±0,2</p>	<p>n = 52 (25 män, 27 kvinnor) n_{I+K}= 26 n_I = 13 (7 män, 6 kvinnor) n_K= 13 (6 män 7 kvinnor)</p> <p>Ålder: -</p> <p><u>Medelålder:</u> I= 53,5 ± 11,5 K= 51,6± 19,2</p> <p>Patienter med hemodialysbehandling med moderat höga lipoprotein (a) nivåer på statinbehandling 20 mg/d.</p> <p><u>Kt/V medelvärde baslinje:</u> I= 1,17± 0,17 K=1,18± 0,21</p> <p><u>Diabetes mellitus:</u></p>

	<p><u>Diabetes mellitus:</u> n= 14 (41%) n_A= 9 n_B= 5</p> <p><u>Statinmedicinering:</u> n = 10 (29,4%) n_A= 3 n_B= 7</p>	<p><u>Diabetes mellitus:</u> I= 30 (100%) K= 30 (100%)</p> <p><u>Statinmedicinering:</u> Rapporterades inte.</p>	<p>Rapporteras inte</p> <p><u>Statinmedicinering:</u> Samtliga deltagare (100%) behandlades med statiner.</p>
Intervention	<p>Period 1, månad 0-3. A= CoQ10-intervention. Supplement i form av tablett 100 mg CoQ10 en gång om dagen. B= placebotablett en gång om dagen.</p> <p>Period 2, månad 3-6. A= placebotablett en gång om dagen. B= CoQ10 -intervention. Supplement i form av tablett 100 mg.</p>	<p>I= CoQ10-supplement i form av tablett 60 mg två gånger per dag.</p> <p>K= Placebo-supplement 2 gånger per dag.</p>	<p>I= Grupp B, CoQ10-supplement i form av tablett 100 mg en gång per dag.</p> <p>K= Grupp D, placebo antingen laktostablett eller injektion av 100 ml salin efter dialystillfälle.</p>
Studieperiod	6 månader. Grupperna bytte behandlingsform efter 3 månader med en två veckors washout-period emellan. Iran.	12 veckor, Iran.	3 månader, Iran.
Resultat effektmått:	<p><u>Effektmått hs-CRP (mg/dL):</u> Period 1 månad 0-3= A= medelvärde± SD Pre= 24,6 ± 11,7 Post= 8,3 ± 7,2</p> <p>B= medelvärde± SD Pre= 34 ± 15,6 Post= 23,6 ± 3,2</p> <p>Period 2 månad 3-6= B= medelvärde± SD Pre= 23,6 ± 3,2 Post= 28,1 ± 21,1</p> <p>A= medelvärde± SD Pre= 8,3 ± 7,2 Post= 16,9 ± 15</p> <p>Treatment effect p <0,001</p> <p><u>Effektmått homocystein (µmol/l)</u> Period 1, månad 0-3= A= medelvärde± SD Pre= 21,1 ± 5,4 Post= 32 ± 11,8</p> <p>B= medelvärde ± SD</p>	<p><u>Effektmått TG (mg/dL):</u> I= medelvärde ± SD Pre=135 ± 79 Post= 131 ± 64</p> <p>K= medelvärde ± SD Pre=121 ± 66 Post= 139 ± 78</p> <p>Ingen signifikant skillnad mellan I och K. p=0,078</p> <p><u>Effektmått TC (mg/dL):</u> I= medelvärde ± Pre=134 ± 32 Post=138 ± 36</p> <p>K= medelvärde ± Pre=143 ± 42 Post=148 ± 44</p> <p>Ingen signifikant skillnad mellan I och K p=0,870</p> <p><u>Effektmått LDL-kolesterol (mg/dL):</u> I= medelvärde ±</p>	<p><u>Effektmått TG (mg/dL):</u> I= medelvärde ± SD Pre=131,0 ± 53,2 Post= 128,7 ± 55,4</p> <p>K= medelvärde ± SD Pre=150,9 ± 76,9 Post= 137,5 ± 17,8</p> <p>Ingen signifikant skillnad mellan I och K. p=0,71*</p> <p><u>Effektmått TC (mg/dL):</u> I= medelvärde ± Pre=150,9 ± 25,6 Post= 149,9 ± 37,2</p> <p>K= medelvärde ± Pre=156,5 ± 31,9 Post=160,6 ± 35,4</p> <p>Ingen signifikant skillnad mellan I och K p=0,83*</p> <p><u>Effektmått LDL-kolesterol (mg/dL):</u> I= medelvärde ±</p>

	<p>Pre= 25,4 ± 12,2 Post= 33,6 ± 8,37</p> <p>Period 2, månad 3-6 B= medelvärde ± SD Pre= 33,6 ± 8,37 Post= 21,2 ± 5,8</p> <p>A= medelvärde ± SD Pre= 32 ± 11,8 Post= 15,7 ± 5,2</p> <p>Treatment effect p=0,630</p>	<p>Pre= 76 ± 27 Post= 82 ± 34</p> <p>K= medelvärde ± Pre=86 ± 35 Post=87 ± 39</p> <p>Ingen signifikant skillnad mellan I och K p=0,581</p> <p><u>Effektmått HDL-kolesterol (mg/dL):</u> I= medelvärde ± Pre=30 ± 6 Post= 31 ± 6</p> <p>K= medelvärde ± Pre=33 ± 6 Post=33 ± 7</p> <p>Ingen signifikant skillnad mellan I och K p=0,581</p>	<p>Pre= 89,5 ± 28,7 Post= 83,9 ± 29,0</p> <p>K= medelvärde ± Pre= 84,0 ± 13,9 Post= 85,5 ± 19,1</p> <p>Ingen signifikant skillnad mellan I och K p=0,42*</p> <p><u>Effektmått HDL-kolesterol (mg/dL):</u> I= medelvärde ± Pre= 40,9 ± 3,2 Post= 38,4 ± 5,5</p> <p>K= medelvärde ± Pre=42,8 ± 5,7 Post=42,2 ± 8,1</p> <p>Ingen signifikant skillnad mellan I och K p=0,36*</p>
Bortfall	Inga tydliga siffror. 8 av 34 genomförde inte studieprotokollet, ger bortfall på 23,5%. Oklart hur bortfall fördelade sig mellan grupperna samt om det ingick i statistikhantering av resultatet.	100% fullföljde studien med god följsamhet därav inget bortfall.	12 av 64 fullföljde inte studien, ger bortfall på 18,75%. Oklart hur bortfallet fördelade sig mellan de olika interventionsgrupperna och kontrollgruppen.
Studiekvalitet	Låg	Hög	Medelhög

n= antal deltagare, *I*= interventionsgrupp, *K*= kontrollgrupp, *A*= grupp A (CoQ10 - placebo)

B= grupp B (Placebo - CoQ10), *hs-CRP*= högsensitivt C-reaktivt protein,

Treatment effect= effekten av interventionsbehandling, * *p*-värde beräknat på samtliga behandlingsgrupper i studien

3.1 Beskrivning av inkluderade studier

3.1.1 Zahed et al. 2015

Effects of coenzyme Q10 supplementation on C-reactive protein and homocysteine as the inflammatory markers in hemodialysis patients; a randomized clinical trial (28).

Syfte: Effekt av CoQ10-supplementering på högsensitivt CRP (hs-CRP) och homocystein som inflammationsmarkörer hos hemodialyspatienter.

Studiedesign: Singelblindad RCT. Studien var en sex månader lång cross-over-studie med en två veckor lång washout mellan två tre månaders-perioder. Deltagarna var män och kvinnor ≥ 18 år med ESRD och pågående hemodialysbehandling.

Intervention: 34 män och kvinnor rekryterades och randomiserades till två grupper, antingen grupp A eller grupp B. Interventionsgruppen intog en tablett med CoQ10 på 100 mg dagligen och kontrollgruppen intog en placebotablett. Under period ett (månad noll till tre) fick grupp A supplement med CoQ10 medan grupp B fick placebo. Efter två veckors washout-period

påbörjades period två (månad tre till sex) där grupperna alternerade behandling. Serum-nivåer av hs-CRP och homocystein utvärderades.

Resultat: 26 av 34 fullföljde studien vilket gav ett bortfall på åtta deltagare. Det fanns ingen statistisk skillnad mellan grupperna i baslinjevariabler. Studien visade på en signifikant “treatment effect” ($p < 0,001$) av hs-CRP efter CoQ10 supplementering jämfört med placebo (tabell 3). Efter justering av baslinjevariabler samt statinbehandling via “linear mixed model” var resultatet en signifikant ($p < 0,001$) sänkning av homocystein på “period effect” men ingen signifikant effekt ($p = 0,630$) på “treatment effect”. “Period effect” var resultatet av andra behandlingar och normal progrediering av sjukdomen under studieperioden utöver studieinterventionen.

Studiekvalitet: Hög risk för bias, vilket gav låg studiekvalitet

Kvalitetsbedömning: Studien var singelbildand och metod för kontroll av följsamhet rapporterades inte. Därav bedömdes det finnas en risk för behandlingsbias. Grupperna var likartat sammansatta och behandlades likvärdigt. Studien redovisade ett högt bortfall på åtta av 34 vilket motsvarade ett bortfall på 23,5 procent. Den statistiska hanteringen av bortfallet var otillräcklig och tvetydig. Det var oklart om resultatet var statistiskt beräknat på 34 eller 26 deltagare. Denna studie redovisade inget studieprotokoll och hade fler utfallsmått i resultatdel än vad metoddelen redovisade. I metoddelen angavs inte tidpunkter för provtagning. Ingen powerberäkning redovisades.

3.1.2 Fallah et al. 2018

Clinical trial of the effects of coenzyme Q10 supplementation on glycemic control and markers of lipid profiles in diabetic hemodialysis patients (34).

Syfte: Effekt av CoQ10-supplementering på glykemisk kontroll och markörer av lipidprofil hos personer med hemodialysbehandling och diabetes mellitus.

Studiedesign: Dubbelblindad och RCT. Studieperiod på tolv veckor. Samtliga deltagare hade diabetes mellitus, behandlades med hemodialys och var mellan 18 och 80 år.

Intervention: Deltagarna blev indelade i två olika grupper. 60 män och kvinnor rekryterades och randomiserades till att antingen inta supplement av CoQ10 eller placebo. Interventionen bestod av ett intag av två tabletter innehållande 60 mg CoQ10 dagligen eller en placebotablett. Båda grupperna fick meddelanden varje dag för att påminnas om att inta tabletterna. Det primära effektmåttet var insulinmetabolism medan det sekundära effektmåttet var lipidprofil. Blodprover togs fastande före dialyssession.

Resultat: Samtliga deltagare fullföljde studien, således skedde inget bortfallet. Det fanns ingen statistisk skillnad i baslinjevariablerna. Effekten för LDL-kolesterol ökade mindre i kontrollgruppen (+2 mg/dL) jämfört med interventionsgruppen (+5 mg/dL). Studien visade ingen signifikant skillnad på TG ($p = 0,078$), TC ($p = 0,870$), LDL-kolesterol ($p = 0,581$) eller HDL-kolesterol ($p = 0,581$) hos gruppen med CoQ10-supplement jämfört med placebo före och efter intervention (tabell 3).

Studiekvalitet: Låg risk för bias, vilket gav hög studiekvalitet

Kvalitetsbedömning: Vid granskning av studien ansågs randomiseringsmetoden lämplig. Följsamhet kontrollerades och rapporterades på ett adekvat sätt. Samtliga deltagare fullföljde studien. Grupperna var likartat sammansatta och behandlades likvärdigt. Granskning av

studieprotokoll visade på fler utfallsmått än redovisade i artikel, dock redovisades alla utfallsmått som angavs i metoddelen i artikelns resultatdel. Mätmetoder och tidpunkter angavs i förväg. Tydlig statistisk hantering med powerberäkning på 80 procent och $p < 0,05$.

3.1.3 Shojaei et al. 2011

Effects of carnitine and Coenzyme Q10 on Lipid Profile and Serum Levels of Lipoprotein(a) in Maintenance Hemodialysis Patients on Statin Therapy (35).

Syfte: Effekt av karnitin och CoQ10 på lipidprofil och serumnivåer av lipoprotein (a) hos patienter med hemodialysbehandling och statinmedicinering.

Studiedesign: Dubbelblindad och RCT. Studieperiod på tre månader. Deltagarna hade kontinuerlig hemodialysbehandling, måttligt höga lipoprotein (a)-serumvärden och behandlades med statiner.

Intervention: 64 deltagare rekryterades till studien. Deltagarna randomiserades till fyra olika grupper, A-D. Grupp A fick 1000 mg karnitin intravenöst tre gånger per vecka efter dialyssession, grupp B fick 100 mg CoQ10-supplement per dag oralt, grupp C fick en kombination av både karnitin och CoQ10 och grupp D fick salin intravenöst eller laktoskapslar oralt. Interventionen i grupp A och C var inte intressant för denna översiktsartikel. Efter tolv timmars fasta togs blodprov på lipidprofil vid interventionens baslinje och slut.

Resultat: 52 deltagare fullföljde vilket gav ett bortfall på 12 deltagare. Endast de 52 deltagarna som fullföljde studien var med i analysen. Det fanns ingen statistisk skillnad i baslinjevariablerna mellan grupperna. Effekten för TG i kontrollgruppen (-13,4 mg/dL) var högre än i interventionsgruppen (-2,3 mg/dL). Studien visade ingen signifikant sänkning av TG, TC, LDL-kolesterol eller HDL-kolesterol, med signifikansgräns $p < 0,05$ (tabell 3). P-värdet var beräknat på samtliga behandlingsgrupper i studien.

Studiekvalitet: *Medelhög* risk för bias, vilket gav *medelhög* studiekvalitet.

Kvalitetsbedömning: Risk för selektionsbias ansågs föreligga på grund av att studien inte angav randomiseringsmetod. Kontroll av följsamhet rapporterades inte. Grupperna var likvärdigt sammansatta gällande baslinjevariabler. Behandlingsbias bedömdes eventuellt kunna föreligga på grund av otillräcklig och oklar information kring behandling av kontrollgruppen. Risk ansågs föreligga för att grupperna inte behandlats likvärdigt och blindhet bröts. Studien redovisade ett relativt stort bortfall på 18,75 procent. All statistik i studien gjordes på de 52 deltagare som fullföljde studien inklusive analysering av baslinjevariabler. Bortfalllets baslinjevariabler angavs inte. Studien redovisade inget studieprotokoll. Alla utfallsmått redovisade i metoddel återfanns i resultatdel. Mätmetoder och tidpunkter angavs i förväg. P-värdet var beräknat för alla grupper tillsammans och således går det inte att utläsa p-värde för grupperna enskilt. Ingen powerberäkning redovisades.

3.2 Evidensgradering enligt GRADE

3.2.1 Sammanställning av evidensgradering för effekt av CoQ10-supplementering på inflammationsmarkörer (CRP och homocystein)

Bedömning gjord på Zahed et al. 2015 (28).

Risk för bias: På grund av risk för bias sänktes evidensen med två steg från (+ + + +) till (+ +) för samtliga effektmått. Det ansågs inte föreligga någon risk för selektionsbias. Metod för kontroll av följsamhet förekom inte och därav ansågs det finnas risk för behandlingsbias. Bedömningsbias ansågs föreligga då studien var singelblindad för samtliga effektmått. På grund av stort bortfall och bristfällig bortfallshantering ansågs det föreligga *hög* risk för bortfallsbias för samtliga effektmått. Det angavs fler utfallsmått i resultatdelen än i metoddelen. Tidpunkterna för analys var inte angivna i förväg och studieprotokoll saknades. Den sammanvägda bedömningen blev därför *medelhög* risk för rapporteringsbias. Det bedömdes inte föreligga någon risk för intressekonfliktsbias. Sammantaget ansågs studien av tillräckligt låg kvalitet för en nedgradering med två steg.

Överensstämmelse: Då endast en av de inkluderade studierna behandlade inflammationsmarkörerna CRP och homocystein var bias för överensstämmelse inte relevant.

Överförbarhet: På grund av "*viss osäkerhet*" på överförbarhet behölls begränsad (++) evidensstyrka för samtliga effektmått. Studien genomfördes i Iran vilket medförde en "*viss osäkerhet*" i överförbarhet till svensk sjukvård. Interventionen utfördes på människor och dosen på 100 mg klassades som säker. Osäkerheten bedömdes inte vara tillräcklig för nedgradering.

Precision: På grund av "*oprecisa data*" sänktes evidensstyrkan med ett steg från (++) till (+) på samtliga effektmått. Biverkningar relaterade till interventionen redovisades inte. Konfidensintervall för den sammanvägda effekten av CoQ10-supplementering (treatment effect) var oklara. Därav bedömdes det vara befogat med en nedgradering.

Publikation: Det ansågs inte föreligga några problem med publikationsbias på något av effektmåtten. Det ansågs inte föreligga någon påverkan av finansiärer. Därmed behölls otillräcklig (+) evidensstyrka.

Sammanvägning av smärre brister: För samtliga effektmått bedömdes att ingen nedgradering var befogad.

Evidensstyrka: Sammanvägningen resulterade i otillräcklig (+) evidensstyrka för samtliga effektmått.

3.2.2 Sammanställning av evidensgradering för effekt av CoQ10- supplementering på lipidprofil (TG, TC, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol)

Bedömning gjord på Shojaei et al. 2011 och Fallah et al. 2018 (34, 35).

Risk för bias: På grund av risk för bias sänktes evidensen med ett steg från (+ + + +) till (+ +) för samtliga effektmått. Selektionsbias ansågs föreligga då randomiseringsmetod i studien av Shojaei et al. (35) inte angavs. Metod för kontroll av följsamhet angavs i studien av Fallah

et al. (34), men inte i studien av *Shojaei et al.* Rapportering av hur grupperna behandlades i studien av *Shojaei et al.* var bristfällig och därav ansågs risk för behandlingsbias föreligga. Risk för bedömningsbias i de två studierna bedömdes vara relativt låg för samtliga effektmått. Risk för bortfallsbias ansågs föreligga då bortfallet i studien av *Shojaei et al.* var högt, det saknades poweranalys och hanteringen av bortfallet var bristfällig. Risk för rapporteringsbias bedömdes vara relativt låg då båda studiernas utfallsmått angavs i både metoddel och resultatdel. Studieprotokoll fanns endast för studien av *Fallah et al.* och där angavs fler utfallsmått än som redovisats i resultatet men det ansågs inte tillräckligt för nedgradering i kvalitetsgranskningen. Ingen risk för intressekonflikt bedömdes föreligga i studierna. Sammantaget ansågs risk för bias finnas vid sammanvägning av de två studierna därav nedgraderingen.

Överensstämmelse: För samtliga effektmått sänktes evidensen med ett steg från (+++) till (++) på grund av "*bekymmersam heterogenitet*". Den relativa effekten på TG, TC, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp trendade åt olika håll mellan de två studierna. För effektmåttet TG fanns ingen skillnad i relativ effekt i studien av *Shojaei et al.* (35) men en tendens till sänkning sågs i studien av *Fallah et al.* (34). Samtliga deltagare i studien av *Fallah et al.* hade diabetes mellitus medan prevalens av diabetes mellitus i studien av *Shojaei et al.* inte angavs. Samtliga deltagare medicinerades med statiner i studien av *Shojaei et al.* medan det inte angavs i studien av *Fallah et al.* Fördelningen mellan män och kvinnor var ojämn i studien av *Fallah et al.* I studien av *Shojaei et al.* fick interventionsgruppen supplement av CoQ10 på 100 mg en gång per dag jämfört med studien av *Fallah et al.* där tillskott på 60 mg gavs två gånger per dag. Därav ansågs det föreligga "*bekymmersam heterogenitet*" gällande den relativa effekten, behandling samt grupsammansättning mellan studierna.

Överförbarhet: "*Viss osäkerhet*" på överförbarhet för samtliga effektmått förelåg men var inte tillräcklig för nedgradering. Därav behölls begränsad (++) evidensstyrka för samtliga effektmått. Båda studierna genomfördes i Iran vilket medförde en viss osäkerhet i överförbarhet till svensk sjukvård. Interventionen utfördes på människor och dosen klassades som säker.

Precision: På grund av "*vissa problem med precision*" behölls begränsad (++) evidensstyrka för TC och LDL-kolesterol. "*Oprecisa data*" gällande TG och HDL-kolesterol förelåg och resulterade i en minskning från begränsad (++) evidensstyrka till otillräcklig (+) evidensstyrka. Biverkningar/dödsfall till följd av intervention förelåg inte. Konfidensintervallen för HDL-kolesterol vid baslinjen skiljde sig åt mellan studierna och därav ansågs precisionen vara tillräckligt låg för nedgradering. Konfidensintervallen för TG vid baslinjen och efter intervention i vardera studie var vida och därav ansåg det föreligga risk för ogynnsam effekt. Detta ansågs tillräckligt för nedgradering. För TG och LDL-kolesterol skiljde sig konfidensintervallen inte åt mellan studierna vid baslinjen. Konfidensintervallen vid baslinjen och efter intervention i vardera studie ansåg inte vara tillräckligt vida för nedgradering.

Publikation: Det förekom inga problem med publikationsbias på något av effektmåtten. Därmed behölls begränsad (++) evidensstyrka för TC och LDL-kolesterol samt otillräcklig (+) evidensstyrka för TG och HDL-kolesterol. Båda studierna genomfördes i Iran men detta ansågs inte ge tillräcklig risk för publikationsbias för nedgradering. Studierna var gjorda av olika forskargrupper. Påverkan av finansiärer ansåg vara låg i båda studierna.

Sammanvägning av smärre brister: För samtliga effektmått bedömdes att ingen nedgradering var befogad.

Evidensstyrka: Sammanvägningen resulterade i begränsad (++) evidensstyrka för effektmåtten TC och LDL-kolesterol och otillräcklig (+) evidensstyrka för effektmåtten TG och HDL-kolesterol.

3.2.3 Sammantagen evidensstyrka

Tabell 4. Evidensstyrka av inkluderade studier gjorda på personer med hemodialysbehandling per effektmått.

Effektmått	Inflammationsmarkörer		Lipidprofil			
	CRP	Homocystein	TG	TC	LDL	HDL
Antal studier	1	1	2	2	2	2
Risk för bias	Mycket allvarliga begränsningar (-2)	Mycket allvarliga begränsningar (-2)	Allvarliga begränsningar (-1)	Allvarliga begränsningar (-1)	Allvarliga begränsningar (-1)	Allvarliga begränsningar (-1)
Överensstämmelse	Ej relevant	Ej relevant	Bekymmersam heterogenitet (-1)	Bekymmersam heterogenitet (-1)	Bekymmersam heterogenitet (-1)	Bekymmersam heterogenitet (-1)
Överförbarhet	Viss osäkerhet (?)	Viss osäkerhet (?)	Viss osäkerhet (?)	Viss osäkerhet (?)	Viss osäkerhet (?)	Viss osäkerhet (?)
Precision	Oprecisa data (-1)	Oprecisa data (-1)	Oprecisa data (-1)	Vissa problem med precision (?)	Vissa problem med precision (?)	Oprecisa data (-1)
Publikationsbias	Inga problem (0)	Inga problem (0)	Inga problem (0)	Inga problem (0)	Inga problem (0)	Inga problem (0)
Summan av smärre brister	Nej (0)	Nej (0)	Nej (0)	Nej (0)	Nej (0)	Nej (0)
Evidensstyrka	Otillräcklig (+)	Otillräcklig (+)	Otillräcklig (+)	Begränsad (++)	Begränsad (++)	Otillräcklig (+)

CRP=C-reaktivt protein, TG= triglycerider, TC= totalkolesterol, LDL= LDL-kolesterol, HDL= HDL-kolesterol

Det finns otillräckligt (+) vetenskapligt underlag för att ett dagligt intag av CoQ10-supplement (100 mg) har signifikant effekt på CRP eller homocystein hos personer med hemodialysbehandling.

Det finns begränsat (++) vetenskapligt underlag för att ett dagligt intag av CoQ10-supplement (100-120 mg) har signifikant effekt på TC eller LDL-kolesterol hos personer med hemodialysbehandling.

Det finns otillräckligt (+) vetenskapligt underlag för att ett dagligt intag av CoQ10-supplement (100-120 mg) har signifikant effekt på TG eller HDL-kolesterol hos personer med hemodialysbehandling.

4. Diskussion

De tre randomiserade kontrollerade studierna som granskats utgör såvitt vi vet det enda underlaget som fanns publicerat på Scopus och PubMed fram till 2019-01-30 gällande den rådande frågeställningen. I denna systematiska översiktsartikel ingår endast studier på personer med hemodialysbehandling då inget underlag på personer med CKD stadium 4-5 hittades. Således kan endast slutsatser angående CoQ10-supplementering och effekter på personer med hemodialysbehandling dras.

Studien av *Zahed et al.* (28) har inflammationsmarkörer som effektmått och påvisar en signifikant sänkning av CRP jämfört med placebo men ingen effekt på homocystein. De två andra studierna av *Fallah et al.* (34) och *Shojaei et al.* (35) har lipidprofil som effektmått och visar inte på någon signifikant skillnad på TG, TC, LDL-kolesterol eller HDL-kolesterol efter interventionen jämfört med placebo. Det råder dock viss osäkerhet kring dessa resultat då den sammanvägda bedömningen av artiklarna visar att det finns otillräcklig (+) evidensstyrka för effektmåtten CRP och homocystein, begränsad (++) evidensstyrka för effektmåtten TC och LDL-kolesterol och otillräcklig (+) evidensstyrka för effektmåtten TG och HDL-kolesterol.

I framtiden behövs tydliga och kvalitativa studier som behandlar de kunskapsluckor som kvarstår i frågan om huruvida CoQ10-supplementering har effekt på inflammationsstatus och lipidprofil hos personer med hemodialysbehandling men även på personer med CKD stadium 4-5.

4.1 Metoddiskussion

Denna systematiska översiktsartikel är gjord av tre studenter som oberoende av varandra har kvalitetsgranskat och graderat studiernas kvalitet innan vi tillsammans gjort en slutgiltig bedömning. Det går dock inte att komma ifrån att bedömningen av artiklarna är subjektiv och att andra läsare möjligen skulle kunna dra andra slutsatser. Författarna är oerfarna inom kvalitetsgranskning men har i egenskap av att vara tre stycken kunnat diskutera med varandra för att minska risken för felbedömningar. Dessutom har arbetet skett i samråd med en erfaren handledare. Litteratursökningen som gjordes innefattar artiklar på svenska och engelska och därför finns det en risk att artiklar på andra språk missats. Sökningen är gjord med både MeSH-termer från Svensk MeSH och synonymer som författarna själva arbetat fram för att inte missa nyligen publicerade artiklar som ännu inte fått MeSH-termer. Det föreligger dock risk för att vissa synonymer som hade gett ytterligare sökträffar missats, till exempel *chronic kidney disease*. En kontrollsökning gjordes 2019-03-12 med tillägg av denna synonym men resulterade inte i någon ny relevant sökträff. Litteratursökningen som ligger till grund för denna översiktsartikel gjordes 2019-01-30 och upprepades vid ett tillfälle samma dag, för att kontrollera att sökorden som redovisas i *tabell 2* är korrekta. Således har studier inom samma område som publicerats efter detta datum inte kommit med i denna översiktsartikels resultat. Initialt var tanken att endast innefatta studier på patienter med hemodialysbehandling men på grund av det redan snäva området utökades inklusionskriterierna till att även innefatta personer med CKD stadium 4-5 för att möjliggöra ett större underlag för översiktsartikeln. Dessutom finns det redan två publicerade systematiska översiktsartiklar, *Mazidi et al.* (25) och *Bakhshayeshkaram et al.* (37), som undersöker effekter av CoQ10-supplementering på CRP respektive CRP och lipidprofil på patienter med CKD, vilket är ytterligare incitament för att begränsa inklusionskriterierna till CKD stadium 4-5 och/eller hemodialysbehandling i denna översiktsartikel. Artikel av *Bakhshayeshkaram et al.* är för författarna inte tillgänglig i fulltext och därför lästes endast abstract.

På grund av att inklusions- och exklusionskriterierna innefattar ett brett spann av tillåtna variabler har denna översiktsartikel gjorts på studier som skiljer sig åt med avseende på antal deltagare, sjukdomsbild, Kt/V och övrig medicinsk behandling. Detta är en svaghet som kan ha påverkat den sammanvägda evidensstyrkan.

4.2 Resultatdiskussion

4.2.1 Primär frågeställning: CRP och homocystein

Studiepopulation: Studien har vid baslinjen 34 deltagare och ett stort bortfall på åtta personer (23,5 procent) redovisas (28). Studiepopulationen är dessutom liten, vilket ökar risken för att resultatet kan bli falskt positivt eller falskt negativt. Det är oklart huruvida bortfallet ingår i den statistiska hanteringen av resultatet och detta minskar studiens kredibilitet. De två grupperna är likvärdigt sammansatta gällande baslinjevariabler, vilket är en fördel. Att det endast framkommer en studie vid litteratursökning är en nackdel då det därmed inte går att göra en jämförelse mellan olika studier.

Studiedesign: Studien är gjord i Iran år 2015 (28) och samtliga deltagare i studien behandlas i klinik med hemodialys. Risk för skillnad mellan sjukvård och behandling i Iran jämfört med Sverige föreligger och överförbarheten skall tas med varsamhet. Studien pågår under tre månader, vilket rimligen är tillräckligt lång tid för att kunna uppmäta förändring på CRP och homocystein. Det är också intressant att begrunda om det kan vara fördelaktigt att genomföra en kortare studie för att få bättre följsamhet och minskat bortfall. Homocystein och CRP är vanliga inflammationsmarkörer i kliniken och hs-CRP används i forskning då det är en känsligare mätmetod. Patienter med hemodialys har setts ha höga nivåer av homocystein men anledningen till detta är oklar. Därmed kvarstår frågan om varför patienter med hemodialys har ökad risk för höga homocysteinnivåer.

Resultat: Följsamhet eller poweranalys redovisas inte, vilket sänker kvaliteten och medför osäkerhet kring resultatet (28). Anmärkningsvärt är att "period effect" visar en signifikant ($p < 0,001$) sänkning av homocystein i kontrollgruppen men inte i interventionsgruppen. Detta förklaras i studien med att deltagarna behandlas med folat som är homocysteinsänkande. Dock behandlas även deltagarna i interventionsgruppen med folat och således bör detta inte påverka resultatet. Det är en styrka att studien redovisat "period effect" då hemodialyspatienter ofta är multistjuka med ett progredierande försämrat sjukdomsförlopp.

Resultatet med avseende på CRP stämmer delvis överens med resultat i andra studier och metaanalyser (28). Efter litteratursökningen 2019-01-30 gjorde vi en ny sökning 2019-03-04 som visar att det publicerats en ny studie på CRP. Denna studie av *Fallah et al. 2019* (38) visar en signifikant ($p=0,04$) sänkning av CRP efter supplementering av CoQ10. Metaanalysen av *Mazidi M. et al.* (25) visar en trend till sänkning av CRP efter supplementering av CoQ10. Däremot visar studien av *Mori et al.* (33), som studerade kvinnor med CKD stadium 3-4, och studien av *Bakhshayeshkaram et al.* (37), som enligt abstract studerade personer med CKD, ingen signifikant sänkning av CRP. Sammantaget är resultaten i de olika studierna heterogena.

Evidensgradering: Endast en studie ingår i evidensgraderingen för effektmåten CRP och homocystein (28). Det är en brist då mallen för evidensgradering är utformad för jämförande mellan studier och risken för felbedömning ökar. Oklara konfidensintervall ger bristande precision medan låg studiekvalitet ger hög risk för bias, vilket resulterar i lägsta möjliga gradering. Därav graderas studien till otillräcklig (+) evidensstyrka trots signifikant sänkning av CRP. Teoretiskt kan tillägg av fler studier av högre kvalitet påverka resultatet gällande evidensgradering.

Slutsats, rådgivning och framtida forskning: Studien är av *låg* kvalitet och har otillräcklig (+) evidensstyrka. Det finns därför inte tillräckligt med underlag för att rekommendera CoQ10 i kliniken med avseende på CRP och homocystein (28). Det förefaller finnas få studier som undersöker effekten av CoQ10 på dessa effektmått och därför är det önskvärt att fler görs i framtiden för ett större underlag. Då det kommit ut ytterligare en studie med CRP som effektmått och som stämmer överens med inklusions- och exklusionskriterierna för denna översiktsartikel finns det ett behov av att en ny översiktsartikel på detta ämne görs. Generellt bör inte endast en studie med *hög* studiekvalitet vara tillräckligt för att ge *hög* evidensstyrka i frågan. Fler studier med *hög* studiekvalitet på detta område är önskvärt i framtiden.

4.2.2 Sekundär frågeställning på lipidprofil

Studiepopulation: Totalt behandlade de två ingående studierna 86 deltagare (34, 35). Samtliga deltagare fullföljde studieprotokollet i studien av *Fallah et al.* (34) Studien av *Shojaei et al.* (35) redovisar ett relativt stort bortfall på 18,75 procent. Bristande statistisk hantering av bortfallet och dess baslinjevariabler sänker kvaliteten och trovärdigheten av studien. I studien av *Shojaei et al.* ingår fyra likvärdigt sammansatta grupper. Därav anses det inte problematiskt att endast kolla på resultat hos två av grupperna i översiktsartikeln. Studiepopulationen skiljer sig åt mellan studierna med avseende på prevalens av diabetes mellitus och statinbehandling. Detta går inte att bortse ifrån då läkemedelsgruppen statiner har en kolesterol- och triglyceridreducerande effekt hos personer med hyperlipidemi (30). Dessa skillnader kan ha påverkat hur deltagarna svarar på interventionerna.

Studiedesign: Studierna är båda utförda i Iran, vilket stärker möjligheten att jämföra studierna emellan (34, 35). Överförbarhet till svenska förhållanden skall tas med varsamhet då det föreligger risk för skillnader i sjukvård och behandling mellan länderna. Däremot ökar överförbarheten då TG, TC, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol används som effektmått i kliniken i Sverige.

Effektmåtten för lipidprofil har en halveringstid på cirka tre månader. Studierna har en studieperiod på 12 veckor respektive tre månader, vilket kan vara på gränsen till för kort för att en signifikant förändring ska kunna ses. I studien av *Shojaei et al.* (35) är behandlingen av kontrollgruppen tvetydig och det anses finnas risk för att grupperna inte behandlats likvärdigt. Blindhet kan ha brutits och det är en svaghet med studien.

Resultat: Studien av *Fallah et al.* (34) redovisar följsamhet och poweranalys men det gör inte studien av *Shojaei et al.* (35). Utan redovisning av följsamhet och poweranalys blir det problematiskt att avgöra om bortfallets storlek och utformning kan ha avgörande effekt på resultatet. Då baslinjevariablerna för bortfallet i studien av *Shojaei et al.* inte är kända eller analyserade är det möjligt att resultatet inte speglar den verkliga effekten. En ”intention to treat” (ITT) -analys är att föredra. Den statistiska hanteringen av baslinjevariabler och resultat i studien av *Shojaei et al.* är gjord på endast de deltagare som fullföljde studien, vilket ökar risken för att studiepopulationen inte representerar den verkliga målpopulationen. Ingen av studierna (34, 35) visar en signifikant förändring i lipidprofil efter intervention, däremot finns en tendens till minskning gällande TG i studien av *Fallah et al.* (34). I studien av *Shojaei et al.* (35) ses en större effekt på TG i kontrollgruppen än interventionsgruppen. En förklaring skulle kunna vara att kontrollgruppen startade med högre nivåer av TG än interventionsgruppen. Metaanalysen av *Bakhshayeshkaram et al.* (37) visar att supplement av CoQ10 ger en signifikant sänkning av TC och LDL-kolesterol. Som tidigare nämnt skiljer sig

studiepopulationen i denna metaanalys förmodligen från den undersökta studiepopulationen i vår översiktsartikel. En studie av *Mori et al.* (33) på en studiepopulation med CKD stadium 3-4 visar att supplementering av CoQ10 inte har någon signifikant effekt på TG, TC eller LDL-kolesterol. Studien visar däremot en signifikant sänkning av HDL-kolesterol. Sammantaget är resultaten i de olika studierna heterogena.

I studien av *Shojaei et al.* (35) är endast två av fyra grupper intressanta för denna översiktsartikel. En svaghet är att det p-värde som nämns är sammanställt för de fyra grupperna tillsammans och p-värdet för varje enskild grupp är okänt. Det finns därmed inte redovisat ett p-värde för skillnaden mellan endast CoQ10-supplementering och placebogruppen. Överlappande konfidensintervall vid baslinjen och efter intervention tillsammans med det sammanvägda p-värdet visar dock att effekten inte är signifikant i någon av grupperna. En redovisning av de exakta p-värdena för varje enskild intervention är önskvärt.

Evidensgradering: Genom att gradera studierna (34, 35) enligt GRADE var för sig skulle resultatet bli annorlunda då evidensen för lipidprofil sänks till följd av att studien av *Shojaei et al.* (35) har *medelhög* studiekvalitet. Det är önskvärt att samtliga studier som graderas i GRADE har *hög* studiekvalitet och således går det att diskutera om det hade varit fördelaktigt att exkludera studien av *Shojaei et al.* och bara använda studien av *Fallah et al.* (34). Eftersom underlaget för den här översiktsartikeln är tunt togs emellertid även studien av *Shojaei et al.* med i graderingen, trots *medelhög* studiekvalitet. Ingen av studierna visade på ett signifikant resultat.

Slutsats, rådgivning och framtida forskning: De två studierna är av *medelhög* (35) respektive *hög* (34) studiekvalitet. Det finns otillräcklig (+) evidensstyrka för effektmåtten TG och HDL-kolesterol samt bristande (++) evidensstyrka för effektmåtten TC och LDL-kolesterol. Studierna visar ingen signifikant effekt av CoQ10-supplementering på något av effektmåtten. Sammantaget finns det inte tillräckligt med underlag för att rekommendera CoQ10 i kliniken med avseende på lipidprofil. Det förefaller finnas få studier som undersöker effekten av CoQ10 på dessa effektmått och det är önskvärt att fler görs i framtiden för ett större underlag. I dagens forskningsläge är mekanismen bakom effekten av CoQ10 på oxidativ stress och dess koppling till ateroskleros kartlagt, men inte mekanismen bakom hur CoQ10 verkar på lipidmetabolism och lipidprofil. Framtida forskning på denna kunskapslucka är av stort värde, speciellt för patientgruppen behandlade med hemodialys, då dessa har ökad prevalens av hjärt-och kärlsjukdom och dyslipidemi.

4.2.3 Dialyseeffektivitet

Studierna i denna översiktsartikel redovisar dialyseffektivitet genom effektmåttet Kt/V (28, 34, 35). Kt/V ska inte ensamt användas som grund för dialyseffektivitet (6). Därav blir bedömning av tillstånd och dialyseffektivitet samt jämförande mellan grupper svårt. Det är önskvärt med ytterligare effektmått gällande dialyskvaliteten genom exempelvis URR, symtombild med flera.

4.2.4 Doseringsmängd och kostnader för CoQ10

Det finns studier på dosmängd- och toleranssamband gjorda på doser upp till 1800 mg CoQ10 (21, 39). Gastrointestinala problem och illamående är biverkningar som har rapporterats. I studierna drogs slutsatsen att CoQ10-supplementering är säkert och utan allvarliga bieffekter. De doser som givits i de undersökta studierna i denna översiktsartikel

ligger anmärkningsvärt under de studerade nivåerna på toleransnivå enligt ovan (28, 34, 35). Det går att spekulera i huruvida dosen är hög nog för att en signifikant effekt ska kunna förväntas. Supplement av CoQ10 på den svenska marknaden idag är på doser runt 30-200 mg per tablett och priserna varierar. Doser som ges i studierna i denna översiktsartikel faller inom ovanstående intervall, vilket gör resultatet överförbart till den svenska marknaden (28, 34, 35). Resultatet i översiktsartikeln visar på bristande eller otillräcklig evidens för supplement med CoQ10 för hemodialysbehandlade patienter och därmed blir inköp av supplementet en onödig utgift.

4.3 Miljö och etik

CoQ10-supplement produceras med hjälp av kemikaliska och semi-kemikaliska metoder samt mikrobiell fermentering (40). De syntetiska metoderna är idag både dyra och icke miljövänliga beroende på de kemikaliska utsläppen vid produktion. Mikrobiell fermentation kräver inga kemikalier och är på så sätt mer miljövänligt, men samtidigt har det höga produktionskostnader och ger låg avkastning. På senare tid har produktion av CoQ10 ur genmodifierade plantor begrundats. Detta har setts vara mer kostnadseffektivt och miljövänligt och är på så sätt ett bättre alternativ än både kemisk och mikrobiell produktion. Denna produktion minskar även förekomsten av skadliga patogener och endotoxiner i supplementet. Genom att forska mer om CoQ10-syntes i genmodifierade plantor kan produktionen effektiviseras och kostnaderna för supplementen reduceras. Därmed kan personer i låginkomstländer få ökad tillgång till CoQ10-supplement (40).

Hemodialys är en livsnödvändig process som innebär stor påfrestning på individen och dess anhöriga (14). Enligt studien Global Burden of Disease (GBD) av World Health Organization (WHO) från 2015 uppgick antalet personer med dialysbehandling 2010 till 2,62 miljoner globalt och antalet med behov av dialys förväntades fördubblas till år 2030 (2). Samtidigt beräknades 2,3-7,1 miljoner individer med ESRD dö utan möjlighet till kronisk dialysbehandling. Enligt *FN:s konventioner om mänskliga rättigheter* (41) har varje människa rätt till en levnadsstandard som är tillräcklig för sin egna såväl som familjens hälsa och välbefinnande, inklusive hälsovård i händelse av sjukdom. Detta gör att forskning och utveckling av metoder för att förbättra tillståndet hos personer med njursjukdom blir en viktig del för att nå ovanstående rättighet globalt.

5. Slutsats

Den sammanvägda bedömningen visar att det inte går att bedöma om CoQ10-supplementering har effekt på CRP, homocystein, TG eller HDL-kolesterol hos personer med hemodialysbehandling på grund av otillräckligt (+) vetenskapligt underlag. Det finns begränsat (++) vetenskapligt underlag på om CoQ10-supplementering möjligtvis har effekt på TC eller LDL-kolesterol. Därav finns det inte tillräckligt med evidens för att rekommendera CoQ10-supplementering i kliniken för dessa personer.

6. Referenslista

1. SNR. Svenskt njurregister - årsrapport 2018. 2018.
2. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals: World Health Organization; 2018 [2019-02-19]. Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/96/6/17-206441/en/>.
3. Haug E, Bjålie JG, Sand O, Sjaastad ØV. Människokroppen. 2 ed. Stockholm: Liber; 2007. 452-3 p.
4. Nelms MN. Nutrition Therapy and Pathophysiology. 3 ed. USA: CENGAGE Learning Custom Publishing; 2014. 523-4 p.
5. Elinder C-G. Skattning av njurfunktion: Läkemiddelsverket; 2016 [updated 2016-05-132019-02-08]. Available from: <https://lakemedelsboken.se/kapitel/nefrologi-urologi/skattning-av-njurfunktion.html>.
6. Saeed A. Njursvikt, hos vuxna - primär handläggning 2015 [updated 2015-11-202019-02-08]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=527>.
7. Haug E, Bjålie JG, Sand O, Sjaastad ØV. Människokroppen. 2 ed. Stockholm: Liber; 2007. 478 p.
8. Bárány P, Asplund C. Njursjukdomar: Läkemiddelsverket; 2017 [updated 2017-04-042019-02-08]. Available from: https://lakemedelsboken.se/kapitel/nefrologi-urologi/njursjukdomar.html?search=CRP&iso=false&imo=false&nplId=null&id=table_6_heder.
9. Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubina P, Lahera V, Luno J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney international Supplement*. 2008(111):S4-9.
10. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(7):1272-80.
11. Lippa S, Colacicco L, Calla C, Sagliaschi G, Angelitti AG. Coenzyme Q10 levels, plasma lipids and peroxidation extent in renal failure and in hemodialytic patients. *Molecular aspects of medicine*. 1994;15 Suppl:s213-9.
12. Holm U. Dialys, hemodialys - Översikt 2017 [2019-02-17]. Available from: <https://www.vardhandboken.se/katetrar-sonder-och-dran/dialys/dialys-hemodialys/oversikt/>.
13. Nelms MN. Nutrition Therapy and Pathophysiology. 3 ed. USA: CENGAGE Learning Custom Publishing; 2014. 528 p.
14. Ahlmén J. Hemodialys - Etik och principer 2018 [updated 2018-12-092019-02-10]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=5905>.
15. Ahlmén J. Hemodialys - medicinska problem: internetmedicin; 2017 [updated 2017-11-102019-02-10]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=5906>.
16. Sarter B. Coenzyme q10 and cardiovascular disease: a review. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2002;16(4):E2.
17. Abrahamsson L, Andersson A, Nilsson G. Näringslära för högskolan - från grundläggande till avancerad nutrition. 6 ed. Stockholm: Liber; 2013. 269 p.
18. Fan L, Feng Y, Chen GC, Qin LQ, Fu CL, Chen LH. Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological research*. 2017;119:128-36.
19. Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2004;1660(1):171-99.
20. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006;45(3):282-8.
21. Rivara MB, Yeung CK, Robinson-Cohen C, Phillips BR, Ruzinski J, Rock D, et al. Effect of Coenzyme Q10 on Biomarkers of Oxidative Stress and Cardiac Function in Hemodialysis Patients: The CoQ10 Biomarker Trial. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(3):389-99.
22. Hanioka T, Tanaka M, Ojima M, Shizukuishi S, Folkers K. Effect of topical application of Coenzyme Q10 on adult periodontitis. *Molecular aspects of medicine*. 1994;15:s241-s8.

23. Folkers K, Morita M, McRee J, Jr. The activities of coenzyme Q10 and vitamin B6 for immune responses. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;193(1):88-92.
24. Nelms MN. *Nutrition Therapy and Pathophysiology*. 3 ed. USA: CENGAGE Learning Custom Publishing; 2014. 170, 669 p.
25. Mazidi M, Kengne AP, Banach M. Effects of coenzyme Q10 supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological research*. 2018;128:130-6.
26. Abrahamsson L, Andersson A, Nilsson G. *Näringslära för högskolan - från grundläggande till avancerad nutrition*. 6 ed. Stockholm: Liber; 2013. 113 p.
27. Birgegård G, Björkegren K, Ljung R. *Anemier: läkemedelsverket*; 2017 [updated 2017-07-042019-02-14]. Available from: https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?search=homocystein&id=d1_48#d1_48
28. Zahed NS, Ghassami M, Nikbakht H. Effects of coenzyme Q10 supplementation on C-reactive protein and homocysteine as the inflammatory markers in hemodialysis patients; a randomized clinical trial. *J Nephropathol*. 2016;5(1):38-43.
29. van Guldener C, Robinson K. Homocysteine and renal disease. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(3):313-24.
30. Wiklund O. Hyperlipidemi, kombinerad 2018 [updated 2018-03-262019-02-10]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=634>.
31. Wiklund O. Hyperkolesterolemi 2018 [updated 2018-07-282019-02-10]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=434>.
32. Wiklund O. Blodfettsubbningar: läkemedelsverket; 2016 [updated 2016-06-302019-02-10]. Available from: <https://lakemedelsboken.se/kapitel/hjarta-karl/blodfettsubbningar.html?search=VLDL&id=Diagnostik#Diagnostik>.
33. Mori TA, Burke V, Puddey I, Irish A, Cowpland CA, Beilin L, et al. The effects of [omega]3 fatty acids and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Journal of hypertension*. 2009;27(9):1863-72.
34. Fallah M, Askari G, Soleimani A, Feizi A, Asemi Z. Clinical trial of the effects of coenzyme Q10 supplementation on glycemic control and markers of lipid profiles in diabetic hemodialysis patients. *International urology and nephrology*. 2018;50(11):2073-9.
35. Shojaei M, Djalali M, Khatami M, Siassi F, Eshraghian M. Effects of carnitine and coenzyme Q10 on lipid profile and serum levels of lipoprotein(a) in maintenance hemodialysis patients on statin therapy. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(2):114-8.
36. SBU. *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier*. sbu.se; 2014.
37. Bakhshayeshkaram M, Lankarani KB, Mirhosseini N, Tabrizi R, Akbari M, Dabbaghmanesh MH, et al. The Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Metabolic Profiles of Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Current pharmaceutical design*. 2018;24(31):3710-23.
38. Fallah M, Askari G, Soleimani A, Feizi A, Asemi Z. Clinical Trial of the Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Hemodialysis Patients. *International journal of preventive medicine*. 2019;10:12.
39. Yeung CK, Billings FTt, Claessens AJ, Roshanravan B, Linke L, Sundell MB, et al. Coenzyme Q10 dose-escalation study in hemodialysis patients: safety, tolerability, and effect on oxidative stress. *BMC nephrology*. 2015;16:183.
40. Parmar S, Jaiwal A, Dhankher OP, Jaiwal P. Coenzyme Q10 production in plants: Current status and future prospects. 2013;35.
41. Regeringskansliet. FN:s konventioner om mänskliga rättigheter Regeringskansliet; 2011.

Bilaga 1

Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE

RCT utgår från +++++, observationsstudier utgår från ++. Sänk därefter graderingen utifrån risk för bias, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, och risk för publikationsbias. För observationsstudier (men ej för RCT som redan börjar med +++++) kan höjning ske pga effektstorlek, dos-respons och confounders enligt nedan.

Läs SBU's Handbok, Kap 10, för vägledning.

Sjukdom/tillstånd:	
Intervention/åtgärd och kontrollbehandling:	
Effektmått:	
Ingående studier: RCT (+++++) Observationsstudier (++) Antal studier: Antal pt:	+ 4
A. Risk för bias (Selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias, intressekonfliktbias), se kvalitetsgranskningsmall RCT.	0
Inga begränsningar	?
Vissa begränsningar (<i>men inte nog för nedgradering^[1]</i>)	-1
Allvarliga begränsningar (<i>minska ett steg</i>)	-2
Mycket allvarliga begränsningar (<i>minska två steg</i>)	
Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering:	

<p>B. Överensstämmelse mellan studierna (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?)</p> <p>Inga problem</p> <p>Viss heterogenitet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p>Bekymmersam heterogenitet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p>0</p> <p>?</p> <p>-1</p>
<p>C. Överförbarhet (effektmåttets relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid). Om det är riktat mot klinisk nutritionsbehandling, ska extra höga krav ställas på beskrivning av metod och ”dos”, och att ingen tilläggsbehandling givits (t.ex. gratis mat). Det är viktigt att stämma av mot vilken slutsats man vill dra (ideala förhållanden, eller realistiska/kliniska förhållanden?).</p> <p>Ingen osäkerhet</p> <p>Viss osäkerhet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p>Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p>0</p> <p>?</p> <p>-1</p> <p>-2</p>

<p>D. Precision (Få händelser/dödsfall, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt)</p> <p>Inga problem</p> <p>Vissa problem med precision (<i>men inte nog för nedgradering</i>)</p> <p>Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p>0</p> <p>?</p> <p>-1</p>
<p>E. Publikationsbias (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak)</p> <p>Inga problem</p> <p>Vissa problem (men inte nog för nedgradering)</p> <p>Klar risk för publikationsbias (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera grundvalen för nedgradering</p>	<p>0</p> <p>?</p> <p>-1</p>
<p>Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg? (beräkna antal ? i ovanstående frågor)</p> <p>Ja</p> <p>Nej</p>	<p>-1</p> <p>0</p>

Evidensstyrka för detta effektmått	
Hög (++++)	
Måttlig (+++)	
Låg (++)	
Mycket låg (+) (= saknas vetenskapligt underlag)	

[1] Se punkten på slutet ”Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg?”