

Leder supplementering med CoQ10 till minskad oxidativ stress hos patienter med hemodialys?

En systematisk översiktsartikel

Anette Larsson och Angelica Arvidsson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Ingrid Larsson

Examinator: Anna Winkvist

2019-05-29

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel: Leder supplementering med CoQ10 till minskad oxidativ stress hos patienter med hemodialys? En systematisk översiktsartikel

Författare: Angelica Arvidsson, Anette Larsson

Handledare: Ingrid Larsson

Examinator: Anna Winkvist

Program: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp

Datum: 2019-05-29

Bakgrund: Oxidativ stress är vanligt förekommande hos patienter med terminal njursvikt och är förenligt med ökad kardiovaskulär risk. Det är därför angeläget att identifiera terapier som reducerar oxidativ stress, och därigenom har potential att förbättra kardiovaskulära utfallsmått hos patienter med hemodialys. Supplementering med CoQ10, ubikinon, har potential att vara en sådan terapi då studier tyder på att CoQ10 kan möjliggöra att den oxidativa stressen sänks.

Syfte: Syftet med litteraturgenomgången var att undersöka om det finns evidens för att oralt tillskott av CoQ10 till patienter med hemodialys ger en minskad oxidativ stress.

Sökväg: Det gjordes en systematisk litteratursökning i databaserna PubMed och Scopus. Sökorden var: "ubiquinone", "Q10" och "hemodialysis".

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var RCT (randomiserade kontrollerade studier), engelska artiklar, vuxna över 18 år, både män och kvinnor som genomgår behandling med hemodialys. Exklusionskriterier var samtidig supplementering med andra preparat som kan påverka F₂-isoprostaner och plasma isofuraner, t.ex. tillskott av antioxidanter. Samtidig kostförändring mellan baslinje och avslutande mätning. Saknad av baslinjemätning för effektmått.

Datinsamling och analys: Sökning gjordes i PubMed 2019-04-02 och i Scopus 2019-04-07. Studier som inte uppfyllde inklusionskriterierna sorterades bort efter abstraktgenomläsning och resterande granskades i fulltext. Dessa kvalitetsgranskades av författarna, oberoende av varandra. SBUs mall "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" användes, sedan graderades evidensstyrkan genom det internationella systemet GRADE.

Resultat: Två studier med hög kvalitet samt en studie med medelhög kvalitet identifierades. Totalt ingick 159 deltagare. Interventionstiden var mellan 12 till 16 veckor. Det finns låg (++) evidens för att supplementering med CoQ10 leder till en sänkning av hs-CRP hos patienter som får kontinuerlig hemodialys. Det finns låg (++) evidens för att supplementering med CoQ10 leder till en sänkning av F₂-isoprostaner hos patienter som får kontinuerlig hemodialys.

Slutsats: Det finns lågt (++) vetenskapligt underlag för att i kliniken rekommendera patienter att inta CoQ10 som kosttillskott för att motverka oxidativ stress. Studier med längre interventionstid samt med en större underliggande population behövs.

Nyckelord: Oxidativ stress, CoQ10, terminal njursvikt, hemodialys

Abstract

Title: Does supplementation with coenzyme Q10 reduce oxidative stress for patients undergoing hemodialysis? - A systematic review
Author: Angelica Arvidsson, Anette Larsson
Supervisor: Ingrid Larsson
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: May 29, 2019

Background: Oxidative stress is common in patients with terminal kidney disease and is compatible with increased risk for cardiovascular events. Therefore it is necessary to identify therapies that reduces oxidative stress and thereby has the potential to improve cardiovascular outcome in patients undergoing hemodialysis. Supplementation with CoQ10, ubiquinone, has the potential to become such a therapy, since there are studies that implies that CoQ10 might be able to reduce oxidative stress.

Objective: The purpose of the literature review was to investigate whether there is evidence that oral supplementation with CoQ10 reduces oxidative stress in patients undergoing hemodialysis.

Search strategy: A systematic literature search was carried out in the PubMed and Scopus. Keywords were: "ubiquinone", "Q10" and "hemodialysis".

Selection criteria: Inclusion criteria were RCT (randomized controlled trials), articles in English language, adults 18 years of age or older, both men and women undergoing hemodialysis. Exclusion criteria were simultaneous supplementation with other supplements that can affect outcome for oxidative stress, simultaneous dietary interventions between baseline and final outcome and lack of baseline data.

Data collection and analysis: Searches were conducted in PubMed 2019-04-02 and in Scopus 2019-04-07. Identification of studies were done in two steps; studies that did not match inclusion criteria were excluded based on title or abstract, remaining studies were downloaded in full text, and quality was assessed. The authors of this systematic review have independently audited these studies. The template edited by SBU "Template for quality control of randomized studies" was used and the strength of the evidence was graded by the international system GRADE.

Main results: Two studies with high quality and one study with moderate quality was identified. A total of 159 participants were included. The duration of the intervention was between 12 and 16 weeks. There was low (++) scientific evidence that CoQ10 supplementation lowered hs-CRP among patients in MHD. There was low (++) scientific evidence that CoQ10 supplementation lowered F₂-isoprostane levels among patients in MHD.

Conclusions: There is low (++) scientific evidence to recommend MHD patients supplementation with oral CoQ10 in order to counteract oxidative stress. Further studies with a longer treatment period and also a larger underlying population would be required.

Keywords: Oxidative stress, CoQ10, end stage renal disease (ESRD), hemodialysis

Förkortningar och ordförklaringar

Redovisat i bokstavsordning

AUV	Aktiv uremivård (olika former av dialys och transplantation)
CKD	Cronic kidney disease/kronisk njursjukdom
CoQ10	Koenzym Q10/ubikinon
CRP	C-reaktivt protein
CVD	Cardiovascular disease/Kardiovaskulär sjukdom
Endogen	Kroppsegen
ESRD	End Stage Renal Disease/terminal njursvikt
Exogen	Tillförs kroppen utifrån
GFR	Glomerular filtration rate/ Glomulär filtrationshastighet
HD	Hemodialys
Hs CRP	High sensitive c-reactive protein/hög sensitivt c reaktivt protein
MHD	Maintenance hemodialysis/kontinuerlig dialysbehandling
MeSH	Medical Subject Headings
PD	Peritonealdialys
Poweranalys	Görs för att få fram om försöksupplägget har tillräckligt med försökspersoner för att kunna påvisa en signifikant skillnad. Analysen ger svar på styrkan i testet vid en viss stickprovs storlek vid en angiven signifikansnivå och standardavvikelse.
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
RCT	Randomized controlled trial/Randomiserad kontrollerad studie
ROS	Reactive oxygen species/fria syreradikaler

Innehållsförteckning

1	Introduktion.....	7
1.1	Njurarnas funktion	7
1.2	Kronisk njursjukdom.....	7
1.3	Etiologi.....	8
1.4	Njursvikt	8
1.5	Behandling vid njursvikt	9
1.6	Hemodialys.....	9
1.7	Oxidativ stress	9
1.7.1	Oxidativ stress vid njursjukdom	10
1.7.2	Mått på oxidativ stress	10
1.8	Koenzym Q10	11
1.9	Syfte.....	11
1.10	Frågeställning	12
2	Metod.....	12
2.1	Utfallsmått.....	12
2.2	Inklusionskriterier och exklusionskriterier	12
2.3	Datainsamlingsmetod.....	12
2.4	Databearbetning.....	13
2.5	Granskning av relevans och kvalitet.....	14
3	Resultat.....	15
3.1	Enskilda studiers kvalitet	15
3.2	Resultat i studierna.....	17
3.3	Evidensgradering med GRADE.....	18
3.3.1	Bedömning av evidensstyrka för hs-CRP	18
3.3.2	Bedömning av evidensstyrka för F ₂ -isoprostaner	19
4	Diskussion.....	20
4.1	Inledning.....	20
4.2	Metoddiskussion	21
4.2.1	Val av utfallsmått.....	21
4.2.2	Inklusionskriterier.....	21
4.2.3	Litteratursökning	22
4.3	Resultatdiskussion	22
4.3.1	High-sensitive CRP.....	23

4.3.2	F ₂ -isoprostaner	24
4.4	Globalt, jämställt och jämlikt, hållbarhet/ miljöperspektiv	25
5	Slutsats	26
6	Referenser	27

1 Introduktion

1.1 Njurarnas funktion

Njurarna är livsviktiga för kroppen. De fungerar som kroppens ”reningsverk” vilket innebär att det ser till att avfallsprodukter och gifter städas bort och lämnar kroppen med urinen. Njurarna reglerar vatten- och saltbalansen i kroppen och filtrerar upp till 180 liter kroppsvätska per dygn, även när njurkapaciteten är nedsatt (1, 2), och balanserar vätskenivån i kroppen genom att producera lämplig mängd urin. Vid högt blodtryck gör sig njurarna av med vatten och salt via urinen för att minska trycket och vice versa – vid lågt tryck så håller njurarna kvar vatten och salt (urinmängd minskar) och blodtrycket kan stiga. Så länge njurarnas funktion är tillräcklig och tillräcklig med vätska intas dagligen fungerar denna reglering och urinen får då högre koncentration av lösta ämnen än i plasma. Avfallsämnen måste utsöndras dagligen oavsett om dryck intas eller ej och kroppen måste därför producera urin (minst 500 ml per dag för en person på 70kg). Kroppens vätskevolym sjunker därför snabbt till farligt låga nivåer om inte tillgången till vätska säkerställs (1, 2).

I varje njure finns en miljon små blodkärlsnystan, glomeruli som i sin tur innehåller nefron, och det är i dem som själva reningsprocessen sker. Blodet strömmar genom dessa nystans fina artärer under högt tryck. Detta gör att kroppsvätska pressas genom de porösa kärlväggarna, som alltså fungerar som att slags filter. Mer än en liter blod i minuten strömmar genom njurarna. Urin produceras vid reningsprocessen. Eftersom urinen innehåller avfall i form av gifter, läkemedelsrester och slaggämnen som bildas ur maten vi äter stiger halterna av slaggämnen i kroppen om njurfunktion rubbas och reningsprocessen inte fungerar vilket leder till urinförgiftning, så kallad uremi (1, 2).

1.2 Kronisk njursjukdom

Kronisk njursjukdom eller CKD, cronical kidney disease, är en generell benämning för ett antal olika sjukdomar som ger markörer för njurskada eller minskad glomerulär filtrationshastighet, GFR (3, 4). GFR beräknas genom mätning av storleken på vätskevolymen njurarna reglerar per minut hos samtliga nefroner i njuren. Hos en ung frisk vuxen person ligger GFR på 100-130 ml/minut. Utifrån GFR och graden av albuminuri delas kronisk njursjukdom in i fem stadier, se tabell 1 för mer information (3).

Tabell 1: Stadier av Kronisk njursjukdom

Njursjukdom (grad av njurfunktionsnedsättning)		GFR ml/minut per 1,73m ³ kroppsytta	Albuminurigrad, U-albumin/kreatininkvot		
			1 (normal)	2 (mikro-albuminuri)	3 (albuminuri)
1	Normal njurfunktion	>90	<3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	>30 mg/mmol
2	Mild-assymptomatisk	60-89			
3a	Mild-måttlig	45-59			
3b	Måttlig-uttalad	30-44			
4	Uttald njursvikt-symtomgivande	15-29			
5	Terminal njursvikt	<15			

Efter kapitel Njursjukdomar, Läkemedelhandboken.(3)

Omkring 10-13% av Sveriges befolkning beräknas ha kronisk njursjukdom (5). Kronisk njursjukdom kommer ofta smygandes, inledningsvis saknas oftast sjukdomsspecifika symtom, och den drabbade är länge ovetandes. Detta gäller särskilt bland äldre, som ofta har andra sjukdomar som ger tydligare symtom (6).

Kardiovaskulära händelser är vanligaste dödsorsaken hos patienter med kronisk njursjukdom (4, 5). Redan vid måttligt nedsatt njurfunktion ökar mortaliteten och vid avancerad njursvikt är mortaliteten mer än 20 ggr högre än för normalpopulationen (5).

1.3 Etiologi

Kronisk njursjukdom har många orsaker men diabetes är den vanligaste bakomliggande orsaken till påbörjad aktiv uremivård i Sverige. Enligt uppgifter från svenska njurregistret hade omkring 40 % av de ca 1000 patienter som påbörjade aktiv uremivård under 2017 diabetes som dominerande eller bidragande bakomliggande orsak till behov av vård. I första hand handlar det då om typ 2-diabetes (5).

Vid nedsatt njurfunktion orsakad av ex. cancer eller njursten drabbas ofta bara ena njuren och tillståndet kan ofta åtgärdas genom kirurgi. Medicinska njursjukdomar drabbar dock all njurvävnad i kroppen, inte bara ena njuren. För medicinska njursjukdomar är den typiska bilden få eller inga symtom under lång tid, ett kroniskt tillstånd med långsam försämring där det kan ta 10-20 år innan njurfunktionen minskat till en nivå som kräver aktiv uremivård som dialys eller transplantation. Medicinska njursjukdomar kan vara både primära som enbart drabbar njurarna, vanligt är glomerulonefrit, och sekundära som beror på att njurarna påverkas av en sjukdom som orsakar skador på njurarna som exempelvis diabetes och högt blodtryck (6).

Även hög ålder är i sig en riskfaktor och tillståndet är vanligare ju högre upp i åldrarna man kommer, omkring 30 % av Sveriges 75-åringar beräknas ha kronisk njursvikt. En stor del av all njursjukdom beror på sjukdomar som är kopplade till åldrandets sjukdomar och multisjuklighet vilket gör att prevalensen med stigande ålder blir naturlig (5).

1.4 Njursvikt

När njurarna inte längre klarar av att utföra sina funktioner, det vill säga filtrera ämnen och reglera vätskenivåer, talar man om njursvikt (7). Njuren har dock en mycket stor reservkapacitet och kan fullgöra sin homeostatiska funktion fram till ungefär 5-10 % av nefronen i njurarna fungerar fullt ut eftersom de fungerade nefronen ökar sin filtrationshastighet (2).

Uremiska symtom börjar oftast utvecklas vid GFR under 45 ml/L (3). Symtomen som uppstår är generell i form av trötthet och orkeslöshet, aptitlöshet, ibland illamående och kräkningar. Det förekommer även klåda, diarré/ändrade avföringsvanor, stigande blodtryck på grund av övervätskning, svullnad och andningsproblem (8).

Kronisk njursvikt innebär att GFR understiger 60 ml/min, det vill säga CKD-stadie 3, måttligt nedsatt njursjukdom. CKD-stadie 4 betecknas som avancerad njursvikt, då är GFR 30 ml/min (5). Terminal njursvikt, end stage renal disease (ESRD) infaller när GFR understiger 15 ml/min (3). Då har patienten inte längre livsuppehållande njurfunktion och det krävs aktiv uremivård vilket innebär transplantation eller dialys (3).

1.5 Behandling vid njursvikt

Vid terminal njursvikt är behandlingsalternativen antingen njurtransplantation eller dialys. Transplantation är förstahandsvalet för patienter utan komplicerade sjukdomar som malignitet eller måttlig till svår hjärt-kärlsjukdom. Hos äldre är riskerna med transplantation höga. För personer över 75 år är den vanligaste behandlingen hemodialys, men även antalet njurtransplantationer bland äldre med terminal njursvikt ökar.

Vid dialys övertar en maskin njurarnas normala homeostatiska funktion. Dialys bygger på principen att patientens blod leds genom ett dialysmembran med en dialysvätska på andra sidan membranet. Dialysvätskans sammansättning innebär en koncentrationsskillnad mellan blod och dialysvätska som medför att lösta ämnen som kaliumjoner, vätejoner, avfallsämnen från ämnesomsättningen och andra ämnen som finns i patientens blod i onormalt höga koncentrationer strömmar passivt genom membranet och elimineras från kroppen (2).

Det finns två typer av dialys – peritonealdialys, PD, och hemodialys, HD. Det vanligaste är HD där blod renas utanför kroppen igenom ett membran gjord av cellofan. (2, 9).

1.6 Hemodialys

Hemodialys, HD, kräver tillgång till blodbanan, genom en fistel på armen eller via en central venkateter. Dialysbehandlingen tar normalt fyra till sex timmar och oftast tre gånger i veckan på dialysavdelning på sjukhus. Hemofiltration innebär att rening av blodet sker genom filtrering av plasmavatten genom ett högpermeabelt membran. Samtidigt infunderas motsvarande mängd ersättningsvätska till patienten (3).

Enligt uppgifter från svenskt njurregisters årsrapport från 2018 så behandlades 3209 patienter med kronisk hemodialys år 2017. Av dessa behandlades 134 personer i hemmet, resten fick sin behandling på sjukhus (5).

Behandling med hemodialys associeras med insulinresistens, vilket i sin tur associeras med ökade nivåer av oxidativ stress och inflammation (10).

1.7 Oxidativ stress

I kroppens celler pågår en konstant energiomsättning som en förutsättning för att cellerna ska kunna upprätthålla sina strukturer (2). Oxidativ stress kan definieras som vävnadsskada orsakad av en obalans mellan en överproduktion av oxidanter och otillräckligt med antioxidativa mekanismer (2, 11).

Om ett ämne kan ta emot elektroner så kan den definieras som en oxidant medan en komponent som ger ifrån sig elektroner kallas reduktant. Oxidant och reduktant är biokemiska termer som i celler och vävnader ersätts med begreppen prooxidant och antioxidant (12). När en reduktant tar emot elektroner så triggar den oxidationen av en annan komponent och en oxidant som lämnar ifrån sig elektroner triggar reduktionen av en substans. Dessa processer som triggas av varandra kallas för redox reaktioner (12).

Elektrontransportkedjan som sker i det inre membranet i mitokondrien består av en rad molekyler som kan förekomma oxiderade eller reducerade. För varje steg i elektrontransportkedjan ökar molekylernas tendens att reduceras och elektronerna överförs därför från ett steg till ett annat i kedjan. De flesta elektrontransportörerna i varje kedja är samlade i tre stora komplex och mellan dessa komplex fraktas elektronerna av ubiquinon, en oxiderad form av Q10, och cytokrom C (2).

Vid oxidation av ett ämne, det vill säga när en oxidant lämnar ifrån sig elektroner, produceras fria syreradikaler (ROS). ROS är förknippat med skadliga effekter men är även nödvändigt för celltillväxt (12). Balans är nödvändig för det biologiska systemet i kroppen och det behövs därför en balans mellan antioxidanter och ROS i kroppen. Det är obalansen mellan framställning av ROS och antioxidativa mekanismer som medför oxidativ stress (11, 12).

1.7.1 Oxidativ stress vid njursjukdom

Njursjukdom är förknippat med ökad grad av inflammationsmarkörer och ökad oxidativ stress (13). Flertalet faktorer som är synonymt med kronisk njursjukdom anses medföra ökad oxidativ stress som inflammation, malnutrition, förekomst av uremiska gifter. Kronisk inflammation är en välkänd trigger till produktion av ROS och varje dialystillfälle ökar produktionen av cirkulerande ROS(12). Oxidativ stress förekommer redan vid tidiga stadier av kronisk njursjukdom men ökar parallellt med att njursjukdomen fortskrider till terminal njursvikt där behandling med dialys, och framförallt hemodialys, ytterligare ökar oxidativ stress (4, 9, 12, 13).

Flera ofta samtidiga sjukdomar hos patienter med terminal njursvikt kan kopplas till för stor produktion av prooxidanter (oxidanter) (12). Njursjukdom innebär därmed dels en sämre prognos vid insjuknande i annan sjukdom, till exempel hjärtinfarkt, men utgör i sig själv en riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom och därmed ökad mortalitet (9, 12, 13).

1.7.2 Mått på oxidativ stress

Eftersom oxidanter är väldigt reaktiva med en halveringstid på få sekunder är det svårt att mäta. Modifierade Lipider, proteiner, kolhydrater och nukleinsyror däremot har livslängd på timmar och veckor vilket gör det till lämpliga markörer på oxidativ stress (11).

F₂-isoprostaner

Frijhoff et al. anger att F₂-isoprostaner ofta anses den mest tillförlitliga markören för att följa oxidativ stress i cellerna på grund av dess stabilitet och känslighet för förändringar av oxidativ stress (14) och det anses därför finnas stark evidens för att använda F₂-isoprostaner som en biomarkör (11). Mätningen anges dock även kräva mycket resurser i form av arbetskraft och dyra specialinstrument. (14)

Höga koncentrationer av F₂-isoprostaner ses vid kardiovaskulär sjukdom (13, 14) som är den vanligaste orsaken till död hos patienter med aktiv uremivård som hemodialys (5). F₂-isoprostaner är även förhöjda bland MHD (långsiktig hemodialys) patienter, och därför en möjligt lämplig biomarkör för att utvärdera åtgärder som syftar till att minska bördan av oxidativ stress (15).

Enligt studie av Rivara et al. (2017) så baserades i den studien gränsen för en klinisk relevant minskning av F₂-koncentration i plasma på tidigare publicerad observationsdata. Anledning var avsaknad av interventionsdata sedan tidigare. Minskning av F₂-koncentrationen med 50 % postulerades i Rivara et al. vara av klinisk relevans (15).

High-sensitive CRP

CRP (c-reactive protein/c-reaktivt protein) är ett protein i blodet som ingår i immunförsvaret. Vid infektion ökar koncentrationen av proteinet i blodet snabbt och inom första dygnet vid infektion ses oftast ett förhöjt CRP. CRP-värdet kan också användas i utredningen kring om det finns sjukdom som medför en kronisk inflammation i kroppen (16).

CRP mäts i blodets plasma. En frisk person har oftast ett CRP som är lägre än 3 mg/L, det finns inget för lågt värde. CRP kan öka kraftigt beroende på graden av inflammation eller infektion och vilket organ som är drabbat (16). Hs-CRP (High sensitive c-reactive protein/hög sensitivt c-reaktivt protein) är CRP som har analyserats med metoder som är känsligare för att upptäcka skillnader och är särskilt lämpliga för att mäta låga nivåer av proteinet. Hs-CRP används främst i forskningssammanhang (16).

Det är intressant att mäta hs-CRP, high sensitivity c-reactiv protein som ett mått på oxidativ stress därför att cirkulerande nivåer av CoQ10 är lägre bland HD-patienter (10). Supplementering av Q10 har föreslagits kunna förbättra inflammation och oxidativ stress bland ESRD patienter (17).

1.8 Koenzym Q10

Antioxidanter kan antingen vara endogena, och tillverkas i den egna kroppen, eller exogena, tillföras via mat och tillskott. De endogena antioxidanterna är antingen enzymatiska eller icke-enzymatiska, fettlösliga eller vattenlösliga (12). Koenzym Q10/CoQ10/Q10/ubikinon (från och med detta stycke används CoQ10 i texten) är en endogen vitaminliknade fettlöslig substans som har antioxidativa egenskaper genom sin roll som elektrontransportbärare i elektrontransportkedjan (12). CoQ10 kan inte klassas som vitamin eftersom den tillverkas i kroppens alla vävnader (18).

CoQ10 tillverkas normalt i tillräcklig mängd endogent (12), är nödvändigt för omvandling av näring till energi, produktion av ATP, i kroppen i cellens mitokondrier (2, 10, 18). CoQ10 kan även tillföras exogent, och det finns tillgängligt på svensk marknad som hälsokostpreparat, vanligt inom alternativmedicin (10, 18). I maten finns CoQ10 framförallt i feta livsmedel som matoljor och fisk men även i grönsaker som spenat och broccoli. Upptaget och utnyttjandet av Q10 från kosten är väldigt lågt. Detsamma gäller troligen för hälsokostpreparat (18).

Det finns högst koncentration av CoQ10 i vävnader med hög energiomsättning. Njurarna är ett av de organ i kroppen som har högst energiomsättning och därmed också hög nivå av endogent CoQ10 (12). På grund av sin roll som elektrontransportbärare fungerar CoQ10 som en ROS renhållare och skyddar lipider mot fria radikaler i organen (10, 12).

Förhöjda nivåer av oxidativ stress förekommer ofta hos patienter med terminal njursvikt och är förenligt med ökade kardiovaskulära risker. Supplementering med CoQ10 har visat sig ha potentiellt kliniska fördelar i behandlingen av hjärtsvikt genom att reducerat Q10 skyddar LDL-kolesterolet mot härskning som därmed tolererar oxidativ stress och angrepp från fria radikaler betydligt bättre samt förbättrar möjligen endotelfunktionen hos patienter med typ 2-diabetes (10, 19).

Plasmakoncentrationen av CoQ10 är låga bland patienter som genomgår kronisk hemodialys samtidigt som det förekommer ökad risk för kardiovaskulär sjukdom vilket indikerar att supplementering med CoQ10 skulle kunna utgöra en möjlig behandling för dessa patienter (10).

1.9 Syfte

Syftet med denna systematiska litteraturgenomgång var att undersöka om det finns evidens för att oralt tillskott av CoQ10 till patienter med hemodialys ger en minskad oxidativ stress.

Hypotesen är att CoQ10 skulle kunna utgöra en terapi för denna patientgrupp genom minskad oxidativ stress och därigenom bidra till lägre risk för förtida död i hjärt- och kärlsjukdom bland patienter med njursvikt och hemodialys.

1.10 Frågeställning

Vilken är effekten av CoQ10-supplementering på oxidativ stress hos patienter med njursvikt som behandlas med hemodialys?

2 Metod

2.1 Utfallsmått

I denna systematiska översiktsartikel väljer vi att studera hs-CRP och F₂-isoprostaner, som primära utfallsmått.

2.2 Inklusionskriterier och exklusionskriterier

Inklusionskriterier var att studierna skulle vara randomiserade kontrollerade studier, vara skrivna på engelska samt vara humanstudier gjorda på vuxna (minst 18 år) män och kvinnor som genomgår behandling med hemodialys och får tillskott av CoQ10. Interventionslängd motsvarande minst tolv veckor var även det ett inklusionskriterium.

Exklusionskriterier var samtidig supplementering med andra preparat som har potential att påverka oxidativ stress (till exempel tillskott av antioxidanter), samtidig kostförändring mellan baslinje och avslutande mätning och avsaknad av baslinjemätning för effektmåtten.

2.3 Datainsamlingsmetod

För att samla in underlag i form av vetenskapliga artiklar gjordes sökningar i databaserna Scopus och Pubmed. Sökordet "ubiquinone" identifierades som en Mesh-term tillsammans med fritextsökorden "Q10" och "hemodialysis". Antalet träffar var relativt få i sammanhanget 82 (50+32) och blev betydligt färre vid samtidig avgränsning med sökordet "controlled trials" i Pubmed (fyra stycken). Eftersom det var stor skillnad i antalet träffar, med och utan tillägget av sökordet "controlled trials" fattades beslut om att handgranska samtliga träffar vid sökning "(ubiquinone OR Q10) AND hemodialysis" för att se om det fanns ett större underlag än fyra randomiserade kontrollerade studier (RCT).

Granskning av abstrakten genomfördes utifrån typ av artikel och i de fall det var en interventionsstudie även granskning av metod. I de fall det var behov för att säkerställa om studiens design var RCT eller ej granskades även fulltextartikeln avseende metoddelen i artikeln. Granskning av artiklarna genomfördes för hand parallellt av författarna till denna översiktsartikel. Antalet RCT ökade genom denna granskning från fyra till åtta.

För en översiktlig bild av samtliga sökningar, begränsningar och träffar se tabell 2.

Tabell 2: Tabell över databassökningar

Sökning	Databas	Datum	Sökning, fri sökning	Avgränsning	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	2109-04-02	(Ubiquinone OR Q10) AND	Systematic Reviews	0		

			hemodialys s				
2	PubMed	2109-04-02	(Ubiquinone OR Q10) AND hemodialys s	Controlled Clinical trials	9		
3	PubMed	2109-04-02	(Ubiquinone OR Q10) AND hemodialys s	-	32	8 (efter granskning för hand)	Fallah et al. (2019)(10) Fallah et al. (2018)(19) Rivara,et al. (2017)(15) Zahed et al. (2016)(17) Gokbel et al. (2016)(20) Fukuda et al. (2015)(21) Turk et al. (2013)(22) Shojaie et al. (2011)(23)
5	Scopus	2109-04-02	(Ubiquinone OR Q10) AND hemodialys s	Review	1	0	Ej systematic review
6	Scopus	2109-04-02	(Ubiquinone OR Q10) AND hemodialys s	-	50	(8)* (efter granskning för hand)	Fallah et al. (2019)(10) Fallah et al. (2018)(19) Rivara et al. (2017)(15) Zahed et al. (2016)(17) Gokbel et al. (2016)(20) Fukuda et al. (2015)(21) Turk et al. (2013)(22) Shojaie et al. (2011)(23)

* dubletter inom parentes

2.4 Databearbetning

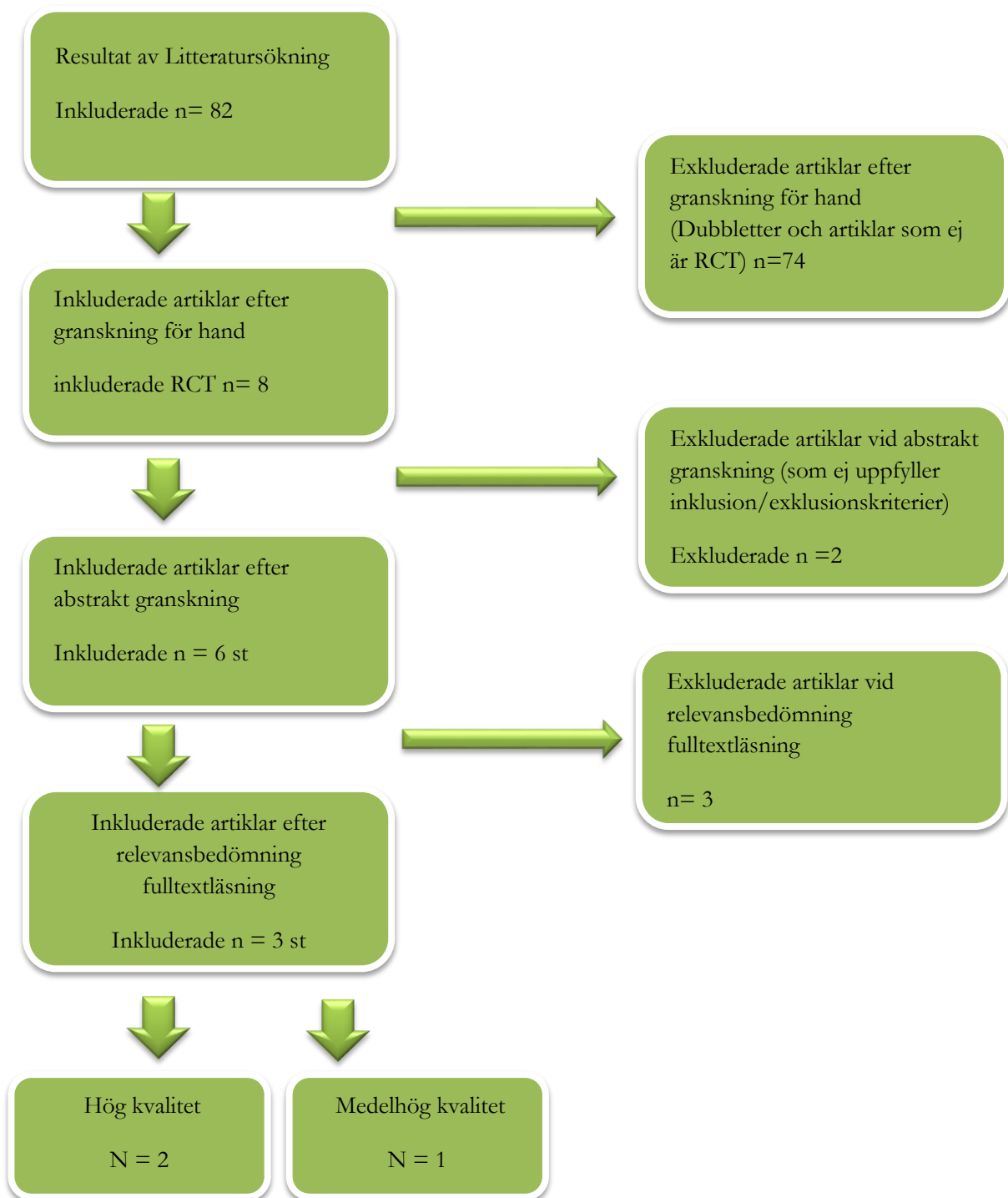
Läsning av sammanfattningar genomfördes parallellt av uppsatsens båda författare utifrån satta inklusions- och exklusionskriterier. I detta skede sorterades en studie bort på grund av att den inte uppfyllde inklusionskriterier för interventionens kortaste längd (tolv veckor), en studie på grund av att interventionen innefattade supplementering med en mix av antioxidanter samtidigt och inte enbart CoQ10.

Tabell 3 visar de randomiserade kontrollerade studier som exkluderades. Även i figur 1 ges en översiktlig bild av databearbetningen.

Tabell 3: Tabell över exkluderade artiklar

Artikel	Anledning till exklusion/irrelevans
Turk et al. (2013)(22)	Felaktig studielängd
Fukuda et al. (2015)(21)	Ej relevant intervention
Fallah et al. (2018)(19)	Ej relevant utfallsmått
Gokbel et al. (2016)(20)	Ej relevant intervention och utfallsmått
Shojaie et al. (2011)(23)	Ej relevant utfallsmått

Figur 1: Flödesschema över databearbetning



2.5 Granskning av relevans och kvalitet

De sex utvalda studierna som kvarstod efter genomläsning av sammanfattningar lästes i fulltext av båda författarna enskilt för att bedöma relevansen att gå vidare med kvalitetsgranskning.

Vid relevansbedömning tittade författarna på relevanta aspekter enligt SBU:s relevansbedömningsmall (24), det vill säga relevans av vald studiepopulation, intervention,

jämförelseintervention, effektmått och studielängd. Kvalitetsgranskning genomfördes utifrån SBU:s granskningsmall.

Tre studier kvarstod efter kvalitetsgranskning av artiklarna. Studieresultaten för effektmåtten vägdes samman från de tre studierna för att bedöma styrkan av evidensen för varje effektmått. Som underlag användes Sahlgrenska akademins mall ”Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE (24).

GRADE är ett system som utvecklas kontinuerligt via GRADE Working Group där även SBU ingår. GRADE:s evidensgradering bygger på en fyrgradig skala, där (++++) står för starkt vetenskapligt underlag, (+++) står för måttligt vetenskapligt underlag, (++) står för lågt eller begränsat vetenskapligt underlag och slutligen (+) står för mycket lågt eller otillräckligt vetenskapligt underlag (25).

3 Resultat

Kvarstående tre studier kvalitetsgranskades av båda författarna till denna artikel i enlighet med SBU:s metod för genomförande av systematiska litteraturgranskning (24).

3.1 Enskilda studiers kvalitet

Först granskades de tre artiklarna enskilt av författarna utifrån de olika parametrarna och därefter sammanvägdes resultat genom att författarna diskuterade de enskilda granskningarna. I de fall som författarna initialt gjort olika bedömningar resulterade det efter diskussion i koncensus och ett gemensamt förhållningssätt.

I tabell 4 presenteras resultatet av kvalitetsgranskningen av de tre studierna i underlaget. I tabell 5 presenteras en mer ingående beskrivning av respektive studier.

Tabell 4: Kvalitetsgranskning av studie kvalitet, enskilda studier

Försteförfattare, referens, år, land	Fallah et al. (2019), Iran (10)	Zahed et al. (2015), Iran (17)	Rivara et al. (2017) USA (15)
Selektionsbias, risk	låg	låg	låg
Behandlingsbias, risk	låg	medelhög	låg
Bedömningsbias, risk	låg	låg	låg
Bortfallsbias, risk	låg	hög	låg
Rapporteringsbias, risk	medelhög	medelhög	medelhög
Intressekonfliktbias, risk	låg	låg	låg
Studiekvalitet, sammanvägd risk*	Låg risk för bias	Medelhögrisk för bias	Låg risk för bias

Kvalitetsgranskning av enskilda studier utifrån SBU:s mall ”Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier”(24)

Studie av Fallah et al. (2019), Iran

Studien var en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie. Interventionen innebar tillskott av 60 mg CoQ10 två gånger per dag, totalt 120 mg dagligen under tolv veckor. Syftet var att mäta effekten av tillskott med CoQ10 bland patienter med diabetes och hemodialys.

Studien hade 60 deltagare och var tvåarmad, 30 deltagare fick CoQ10 och en kontrollgrupp om 30 deltagare fick placebo motsvarande tid. Samtliga deltagare fullföljde studien.

Resultatet visade på en signifikant sänkning av hs-CRP efter tolv veckors intervention med CoQ10 jämfört med placebo. Studiekvaliteten bedömdes vara hög, med låg risk för bias.

Studie av Zahed et al.(2015), Iran

Studien var enkelblind randomiserad kontrollerad studie med cross-over design. Interventionen innebar tillskott av 100 mg CoQ10 dagligen under 12 veckor med syfte att undersöka effekt av supplementering av CoQ10 på oxidativ stress bland patienter med ESRD och hemodialys. Studien hade 34 deltagare som blev randomiserade till studiegrupp A eller B efter inledande prover. Under de tre första månaderna fick grupp A 100 mg CoQ10 dagligen och grupp B fick placebo. Efter tre månader följde två veckors wash-out-period. Därefter fick grupp B CoQ10 under tre månader och grupp A fick placebo. Av 34 deltagare fullföljde 26 studieprotokollet. Resultatet var följande, under månad noll till tre skedde en minskning i hs-CRP för både grupp A och grupp B. Från månad tre till sex skedde en ökning i hs-CRP för båda grupperna. Skillnaden mellan baslinje tills efter intervention var signifikant mellan intervention och placebo för grupperna tillsammans. Studiekvaliteten bedöms som medelhög. Avdraget i kvalitet är baserat på en samlad bedömning där lågt antal studiedeltagare och högt procentuellt bortfall bidrog, samt att studien inte var dubbelblind utan enkelblind.

Studie av Rivara et al. (2017), USA

Studien var en dubbelblind randomiserade kontrollerad studie, trearmad. Interventionen var tillskott av CoQ10. Denna 16-veckors studie undersökte effekten av tillskott av CoQ10 på oxidativ stress på patienter med kronisk njursvikt och som behandlats med hemodialys under minst 90 dagar innan studien. Mått på oxidativ stress var i första hand definierat som plasma koncentrationen av F₂-isoprostaner. Deltagarna randomiserades till antingen en daglig dos om 600 mg CoQ10, 1200 mg CoQ10 eller placebo. Av de 65 deltagare som ingick i intention-to-treat gruppen fullföljde 58 alla kontroller efter baslinjemätning. Studien mätte även säkerhet och tolerans till givna doser. Resultatet visade på att dagligt tillskott med 1200 mg CoQ10 gav en signifikant minskning av plasma F₂-isoprostankoncentrationen efter 16 veckor jämfört med placebo. Det blev ingen signifikant skillnad vid tillskott med 600 mg CoQ10. Studiekvaliteten bedömdes som hög, med låg risk för bias.

Tabell 5: Beskrivning av enskilda studier i tabellform

Försteförfattare, referens, år, land	Fallah et al. (2019) Iran (10)	Zahed et al. (2015) Iran (17)	Rivara et al. (2017) USA (15)
Studiedesign	Randomiserad kontrollerad studie, dubbelblind	Randomiserad kontrollerad studie, singelblind, med cross-over design	Randomiserad kontrollerad studie, dubbelblind
Studiepopulation	n = 60 Ålder= 18-80 år Diabetes Hemodialys	n= 34 Ålder= > 18 år ESRD Dialys sedan > 8 månader Hs-CRP >10 mg/L	n = 65 Ålder = 18-85 år hemodialys 3 ggr/veckan sedan >90 dagar.
Intervention	I: Supplementering med oralt Q10 60 mg x2 per dag (=120mg/dag) under 12 veckor K: placebo under tolv veckor, samma period	I: Supplementering med 100 mg oralt Q10 per dag under 12 veckor. Grupp A och Grupp B får samma intervention med 2 veckors uppehåll (wash-out)	I: Supplementering med oralt Q10 16 veckor. Två interventionsgrupper den ena gruppen får 600 mg och den andra

		K: grupp B får placebo när Grupp A får Q10. Grupp A får placebo när grupp B får Q10.	gruppen 1200 mg dagligen. K: placebo under 16 veckor, samma period.
Bortfall (%)	0 (Alla fullföljde)	23 (26 fullföljde)	11 (58 fullföljde)
Studiekvalitet, sammanvägd risk*	Hög studiekvalitet	Medelhög studiekvalitet	Hög studiekvalitet

n= Antal deltagare, I= Interventionsgrupp, K= Kontrollgrupp hs-CRP = high sensitive protein
* sammanvägt resultat från granskning av studie kvalitet enligt SBU:s mall ”Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier”. (24) Se tabell 4 för mer information.

3.2 Resultat i studierna

I tabell 6a och 6b redovisas resultatet för valda effektmått för oxidativ stress, mätt efter tolv respektive 16 veckors interventionstid.

Tabell 6a: Resultat för hs-CRP (mg/L)

	Effekt i interventionsgrupp, I (ange Δ)	Effekt i kontrollgrupp, K (ange Δ)	Interventionseffekt (ΔI minus ΔK)	P-värde för differens
Fallah et al. 2019, Iran (10)	$\Delta -1,302 \pm 0,583$	$\Delta +0,345 \pm 0,583$	-1,647	P 0,042
Zahed et al., 2015, Iran (17) Q10 månad 0-3 grupp A månad 3-6 grupp B Placebo Månad 0-3 grupp B Månad 3-6 grupp A	Mån 0- mån 3 $\Delta -16,3$ Mån 3- mån 6 $\Delta +4,5$	Mån 0- mån 3 $\Delta -10,4$ Mån 3- mån 6 $\Delta +8,6$	Mån 0-mån 3 -5,9 Mån 3-mån 6 -4,1	$P < 0.001^*$ (95% CI, -20,1 till -10,5)
Rivara et al., 2017, USA (15)	-	-	-	-

* Avser behandlingseffekt baslinjemätning till efter intervention. För Grupp A innebär det från månad noll till månad tre, då grupp A fick CoQ10. För Grupp B innebär det att behandlingseffekten utvärderas mellan månad noll och månad sex, då grupp B fick CoQ10 mellan månad tre och sex.

Tabell 6b: Resultat för F₂- isoprostaner (pg/mL)

	Effekt i interventionsgrupp, I (ange Δ)	Effekt i kontrollgrupp, K (ange Δ)	Interventionseffekt (ΔI minus ΔK)	P-värde för differens	Övrigt
Fallah et al. 2019, Iran	-	-	-	-	-

Zahed et al., 2015, Iran	-	-	-	-	-
Rivara et al., 2017, USA	Grupp 600 mg -6,4 Grupp 1200 mg -14,9	Placebo grupp -4,2	Grupp 600 mg – placebogrupp -2,2 Grupp 1200 mg - placebogrupp -10,7	Grupp 600 P = 0,1* Grupp 1200 mg P < 0,001	95% CI, från - 5,5 till -11,0 95% CI, från - 7.1 till -14.3

* I artikeln anges P = 0,1 för interventionsgrupp 600mg baserat på en skillnad i effekt mellan interventionsgrupp och placebogrupp på -8,3. Författarna till denna artikel har kontrollräknat interventionseffekten som istället ska vara -2,2.

3.3 Evidensgradering med GRADE

De tre studier som kvarstod efter kvalitetsgranskning av artiklarna har bedömts enligt GRADE (24). Bedömningen enligt GRADE redovisas i tabell 7a för hs-CRP och i tabell 7b för F₂-isoprostaner.

3.3.1 Bedömning av evidensstyrka för hs-CRP

Bedömning för utfallsmåttet hs-CRP är gjord på studie av Fallah, M et al. (2019) och Zahed, et al. (2015) (10, 17). Bedömningen är baserad på granskningen genom användning av SBU:s mall för kvalitetsgranskning av randomiserade kontrollerade studier (24).

Författarna har bedömt att bortfallet i en av studierna var stort, vilket ledde till bedömningen medelhög risk för bias. Avseende överensstämmelse mellan studierna så varierar effektstorleken mellan studierna, liksom att inklusionskriterierna varierade till viss del. Den stora skillnaden var att Zahed et al (2015) hade som inklusionskriterie att CRP skulle vara >10 mg/L. Studiedeltagarna hade i deras studie högre hs-CRP vid baslinjemätning jämfört med i studien av Fallah et al. (2019). Resultatet för Fallah et al. (2019) var en signifikant minskning i hs-CRP. Zahed et al. (2015) redovisade även de en signifikant minskning men resultatet mellan de två olika grupperna spretade. Period 0-3 månader fick grupp A CoQ10 och grupp B placebo, en sänkning i hs-CRP sågs i båda grupperna. Period 3-6 månader fick grupp A placebo och grupp B fick CoQ10, en ökning i hs-CRP sågs i båda grupperna. Författarna anser därför att resultatet inte helt överensstämde även om båda studierna visade på en minskning som var signifikant. Det fanns viss osäkerhet om överensstämmelse men ej tillräckligt för nedgradering enskilt.

Då interventionerna avseende doser av CoQ10 i studierna är relevanta mått för svenska förhållanden och CoQ10 finns att köpa som kosttillskott på den svenska marknaden i de doser som prövats bedöms överförbarheten som rimlig och relevant.

Gällande precision så vill författarna lyfta att konfidensintervall finns angivet för Fallah et al, men ej för Zahed et al. (2015) Antalet deltagare i studien av Zahed et al. (2015) är få, och har även ett högt bortfall under studiegången i form av dödsfall, akuta infektioner och kardiovaskulära händelser. Det finns ingen poweranalys angiven i någon av studierna varför det är oklart om underlaget var tillräckligt. Det fanns vissa problem med precision men inte tillräckligt för nedgradering enskilt. Studien av Fallah et al. (2019) hade publicerat en artikel med andra utfallsmått men för samma patientgrupp året innan. Sammanfattningsvis bedömdes evidensstyrkan som låg (++) . Evidensstyrkan sänktes till två (++) på grund av summan av brister.

Resultatet av evidensgraderingen för utfallsmåttet hs-CRP är sammanfattat i tabell 7 a.

Tabell 7a: Evidensstyrka för effektmått hs-CRP

	hs-CRP
Antal studier	2
Antal studiedeltagare	94
Risk för Bias	vissa begränsningar
Överensstämmelse	viss osäkerhet
Överförbarhet	viss heterogenitet
Precision	Vissa problem med precision
Publikationsbias	Vissa problem
Evidensstyrka	Låg ++

3.3.2 Bedömning av evidensstyrka för F₂-isoprostaner

Bedömningen för utfallsmått F₂-isoprostaner gjordes på en studie av Rivara et al. (2017) (15). Bedömningen är baserad på granskningen genom användning av SBU:s mall för kvalitetsgranskning av randomiserade kontrollerade studier (24). Studiens risk för bias bedömdes av författarna till att ha ”vissa begränsningar” på grund av ett måttligt bortfall av deltagare i studien. Överensstämmelsen går ej att utvärdera, då detta var enda studien med detta utfallsmått, studien nedgraderas ett steg (+). Höga doser CoQ10 användes i båda interventionsgrupperna (600 mg resp 1200 mg). Författarnas kommentar till detta är att det medför osäkerhet om doserna är relevanta för en klinisk vardag och därför dras betyget för överförbarhet ned. Gällande precision så finns vissa problem men ej tillräckligt för nedgradering enskilt.

Punkten publikationsbias har bedömts ha ”viss osäkerhet” baserat på att det endast är en studie och därmed enbart en forskargrupp och sammantaget få deltagare i studien. Poweranalys är gjord men antalet deltagare efter bortfall är lägre än vad som beräknades vara tillräckligt för att bedöma skillnaden som kliniskt signifikant. Vid en kontrollräkning kom författarna till denna översiktsartikel fram till ett annat resultat för gruppen som fick 600 mg än det resultat Rivara et al. (2017) redovisat, som innebar en lägre skillnad i hs-CRP än Skillnaden var dock inte signifikant enligt studien oavsett.

Efter sammanvägning av de olika parametrarna enligt GRADE anser författarna till denna systematiska översiktsartikel att evidensstyrkan för F₂-isoprostaner är låg. Evidensstyrkan sänks till låg evidensstyrka (++) på grund av summan av smärre brister och i synnerhet på grund av att det bara finns en artikel, lågt antal studiedeltagare, otillräckligt antal deltagare enligt poweranalys, kort interventionstid samt att kontrollräkningen gav andra siffror för gruppen som fick 600 mg per dag.

Resultatet av evidensgraderingen för utfallsmåttet F₂-isoprostaner är sammanfattat i tabell 7b.

Tabell 7b: Evidensstyrka för effektmått F₂-isoprostaner.

	F ₂ - isoprostaner
Antal studier	1*
Antal studiedeltagare	65
Risk för Bias	vissa begränsningar

Överensstämmelse	-1
Överförbarhet	Viss osäkerhet
Precision	Vissa problem med precision
Publikationsbias	Vissa problem
Evidensstyrka	Låg ++

* Evidensgradering är gjord med stöd av GRADE på en enskild studie per utfallsmått eftersom att fler studier inte finns för detta utfallsmått.

4 Diskussion

4.1 Inledning

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att studera om tillskott av CoQ10 leder till minskad oxidativ stress hos patienter med kronisk njursvikt med hemodialys.

Efter litteratursökning och kvalitetsbedömning kvarstod tre studier som samtliga studerar effekt av intervention med oralt CoQ10 på utfallsmått för oxidativ stress hos patienter med kontinuerlig hemodialys. Det finns ett sedan tidigare konstaterat vedertaget samband mellan nedsatt njurfunktion och oxidativ stress men även mellan dialysbehandling och oxidativ stress (10). Det finns vidare ett samband mellan oxidativ stress och ökad risk för hjärt- och kärlhändelser som är den vanligaste dödsorsaken för personer med nedsatt njurfunktion som står under någon form av uremivård (5). Det är således relevant att finna potentiella faktorer som kan minska oxidativ stress hos den aktuella patientgruppen.

Studiedeltagarna i de inkluderade studierna randomiserades, både män och kvinnor inkluderades. Studiedeltagarna var överlag få med tanke på korta interventionstider i studierna, trots randomisering är det naturligt att korrigering för baslinjedata behövde göras.

Resultatet visar att det blev en signifikant minskning i hs-CRP i interventionsgruppen jämfört med placebogrupp i studien av Fallah et al. (2019). Studien av Zahed et al (2015) var en cross-over studie, resultatet i den studien visade på en signifikant minskning i hs-CRP för gruppen som helhet. För den gruppen som började med placebo i studien av Zahed et al. (2015) sågs ett motsatt mönster, hs-CRP sjönk under placebo-perioden medan hs-CRP ökade under perioden med CoQ10. För F₂- isoprostaner sågs en signifikant minskning jämfört med placebo för den högre dosen om 1200 mg men inte för 600 mg. Författarna kommer i den följande diskussionen gå närmre in på resultatet i studierna för utfallsmåtten och CoQ10:s potentiella effekt.

Denna systematiska översiktsartikel studerar inte utfallsmått gällande tolerans och säkerhet vilket dock studerades i den ingående studien av Rivara et al. (2015). Gällande säkerhet anser författarna att interventionstiden i den ingående studien är för kort för att bedöma säkerhet av tillskott med CoQ10 eftersom det på så kort tid inte går att säga något om senare eller långsiktiga effekter. Det är av vikt att ha kunskap om intag medför intolerans i form av exempelvis gastrointestinala besvär eftersom det kan påverka mående men även följsamhet om det blir aktuellt att rekommendera preparat med CoQ10. Även i de fall där patienter köper preparat på eget bevåg och intar utan rekommendation är det viktig kunskap för dialog med patienter. Författarna anser därför att det är relevant att nämna att de höga doser, 600 mg och 1200 mg, som studerades av Rivara et al. (2017) inte framkallade signifikant ökning av biverkningar som kräkningar och ont i magen jämfört med gruppen som fick placebo, även om det förekom, vilket tyder på att CoQ10 tolereras även i högre doser på kort sikt. En doseskaleringsstudie av Yeung et al. (2015) studerade även den höga doser, upp till 1800 mg

per dag. Av 20 personer drog sig 3 personer ur studien på grund av gastrointestinala besvär, en vid 300 mg, och två vid 1800 mg. Ytterligare tre personer upplevde gastrointestinala besvär vid 1800 mg men fullföljde. Även denna studie var kort. I jämförelse med Rivara et al (2017) verkar det som att toleransen blir sämre vid högre doser över 1200 mg.

Framförallt för de högre doserna anser författarna till denna systematiska översiktsartikel att det är av vikt att studera säkerheten av intag, eftersom balans av nivåer eftersträvas i kroppen och CoQ10 kan både ge ifrån sig och ta emot elektroner, reducerade och oxiderad form (10), är det viktigt att studera vilken roll CoQ10 får i kroppen vid högre doser och potentiellt högre nivåer av CoQ10 i kroppen.

4.2 Metoddiskussion

4.2.1 Val av utfallsmått

Gällande val av utfallsmått kom författarna till denna systematiska översiktsartikel att snäva av sitt val under arbetets gång vilket är en brist i utförande av författarna, där istället utfallsmåtten borde varit tydligt satta innan litteraturgranskningen påbörjades. Anledningen till den sena avgränsningen var dels osäkerhet inom ämnesområdet av författarna gällande vilka mått som är mest lämpliga utifrån att de är bra mått och/eller har en klinisk relevans, dels på grund av att avgränsning under arbetets gång ansågs var nödvändigt för en läsbar dokumentation då antalet utvalda mått inledningsvis var väldigt många. Avgränsning har skett i samråd med handledare. De mått på oxidativ stress som valts slutgiltigt är alltså ej valda utifrån att de visar på ett resultat som stödjer en hypotes om effekt eller utebliven effekt på området.

Utfallsmått CRP används för att mäta inflammation inom hälso- och sjukvården, och även om hs-CRP som är ett känsligare mått och används främst i forskningssyfte, används CRP dagligen i klinisk vardag vilket motiverar valet av det som utfallsmått. F₂-isoprostaner anses vara ett tydligt mått på oxidativ stress (26) och valdes inledningsvis ut som ett primärt utfallsmått utifrån den aspekten. Andra mått finns på oxidativ stress, i andra studier men även i de utvalda artiklarna, men författarna till denna systematiska översiktsartikel har valt att avgränsa till nämnda två utfallsmått av anledningarna ovan och motiverar det med resonemanget att en tendens till en positiv effekt för ett mått på oxidativ stress bör korrelera med en tendens till positiv effekt för ett annat mått på oxidativ stress.

4.2.2 Inklusionskriterier

Författarna till denna systematiska översiktsartikel har valt att använda sig av tolv veckor som gräns för inklusion. Interventionstiden är kort i samtliga ingående studier, tolv till 16 veckor. För hs-CRP skulle kortare tid eventuellt kunna vara tillräckligt eftersom inflammation eller infektion kan mätas i CRP inom något dygn. Utifrån valet av F₂-isoprostaner som utfallsmått så anser författarna till denna artikel att interventionstiden tolv veckor är en rimlig lägsta gräns för inklusion utifrån att F₂-isoprostaner mäts i lipider. För hs-CRP är det möjligt att mätningar vid enstaka tillfällen inte ger en tillräcklig bild av effekt oavsett längd. En RCT sorterades bort under litteratursökningsfasen på grund av för kort interventionstid (åtta veckor), den studien studerade dock andra utfallsmått än hs-CRP. Det fanns inga fler RCT med kortare studielängd än 12 veckor varför det inte är relevant att diskutera om kortare tid för intervention ändå skulle ha varit tillräckligt för inklusion.

4.2.3 Litteratursökning

Litteratursökningar har genomförts i Scopus och PubMed. Enbart randomiserade kontrollerade studier (RCT) är inkluderade i denna systematiska översiktsartikel vilket gör att väl genomförda studier på större populationer eller längder kan ha uteslutits som inte är RCT.

Vid litteratursökning har få sökord använts. Författarna valde de övergripande sökorden *Q10* or *ubiquinone* för att fånga den intervention som syftas undersökas tillsammans med sökordet *hemodialysis* för att fånga målgruppen för interventionen där effekten avses undersökas. Genom att inte använda sökord som oxidativ stress eller utfallsmått som avsågs undersökas breddades sökningen. Anledningen till denna strategi var att vid inledande sökningar på området insåg författarna att området var smalt och det finns en begränsad mängd publicerade artiklar. Författarna bedömer därför att fler sökord inte hade utökat antalet träffar. De inledande sökningarna, innan den systematiska processen påbörjade, undersökte även om andra sökord för dialys Ex. *dialys*, *renal* skulle användas istället, men användningen avgränsade snarare resultatet och valdes att inte inkluderas när den systematiska processen inleddes. *Hemodialysis* bedömdes vara ett vedertaget begrepp som fångade de studier som var aktuella. Sökordet kunde ha kombinerats med *dialysis*, *renal* genom att lägga till OR vilket författarna valde att inte göra vilket kan anses vara en brist i metoden.

I inledande sökningar användes även en avgränsning i form av sökterm *Randomized controlled trials* Eftersom antalet träffar vid den avgränsningen blev väldigt få valdes att utesluta avgränsningen och istället granska samtliga träffar för hand, eftersom det kan finnas risk att randomiserade kontrollerade studier (RCT) har blivit felindexerade, för att se om de var randomiserade kontrollerade studier. Genom att inte avgränsa sökningen till RCT så hittades fler RCT men det finns en risk vid granskning för hand att artiklar felbedöms. Författarna bedömer utifrån diskussion ovan att resultatet av sökningarna inte hade blivit mer omfattande om de genomförts på annat sätt.

Det som kan diskuteras är om inkludering av fler databaser skulle ha tillfört fler träffar i form av RCT. Ingen avgränsning gällande språk gjordes under sökningarna men inga artiklar behövde uteslutas på grund av språk eftersom det enbart fanns artiklar på engelska kvar efter granskning av sammanfattning.

4.3 Resultatdiskussion

Studierna är samtliga randomiserade kontrollerade studier och använder sig av placebo som kontroll vilket av författarna bedöms vara relevant för jämförelse eftersom det inte spekuleras i att den hypotetiska positiva effekten av CoQ10 ska ersätta någon annan befintlig behandling.

I studierna studeras flera olika utfallsmått. Utfallsmåtten är dock alla mått på oxidativ stress vilket innebär att en tendens för ett utfallsmått åt det ena eller andra hållet bör korrelera med tendensen för ett annat utfallsmått på oxidativ stress. Författarna till denna översiktsartikel anser att resultatet i studierna pekar delvis åt olika håll trots att såväl Fallah et al. (2019) och Zahed et al. (2015) visar på en signifikant minskning. Anledningen till denna åsikt är att det ses en minskning i hs-CRP för både grupp A och grupp B under perioden 0-3 månader trots att den ena gruppen får placebo och den andra CoQ10. Det omvända ses under period 3-6 månader. Rivara et al. (2017) påvisar en signifikant minskning för gruppen som får 1200 mg per dag men ingen signifikans för gruppen som får 600 mg per dag. Minskningen för gruppen som får 600 mg är dessutom mindre än de redovisar utifrån den kontrollräkning som författarna till denna artikel beskriver under resultat (14).

4.3.1 High-sensitive CRP

För hs-CRP finns två studier, en tvåarmad dubbelblind av Fallah et al. (2019) (10) samt en singelblind cross-over studie av Zahed et al. (2015). (17) Båda studiernas interventioner innebar ungefärligt likvärdiga doser, 100 mg respektive 120 mg CoQ10.

Studierna skiljer sig åt gällande hs-CRP värden vid baslinje, där deltagarna i studien av Zahed et al. (2015) startade på högre värden än deltagarna i studien av Fallah et al. (2019). Fördelningen mellan studierna avseende detta kan till stor del förklaras av att Zahed et al. (2019) har ett hs-CRP på >10 mg/L som kriterier för inklusion vilket skiljer studien från Fallah et al. (2019). Eftersom CRP är ett mått på graden av inflammation i kroppen är det rimligt att tro att deltagarna i Zahed et al. (2015) har en högre grad av inflammation av olika orsaker. Det framgår inte från studien om det högre baslinjevärdet beror på kroniskt höga hs-CRP värden på över 10 mg/L relaterat till njursvikten och dialysbehandlingen eller om det även kan finnas mer tillfälliga orsaker, till exempel förkylning. Om det beror på mer tillfälliga orsaker är frågan om en förändring i hs-CRP, som en sänkning, möjligen skulle skett ändå även utan CoQ10. Detsamma kan gälla under tiden för placebo.

I den aktuella cross-over studien av Zahed et al. (2015) fick Grupp A först CoQ10 under tre månader följt av två veckors *washout-period* och därefter tre månader med placebo. Grupp B fick först placebo under tre månader följt av två veckors *washout-period* och därefter tre månader med CoQ10. För grupp A ses en sänkning i hs-CRP under interventionsperioden, de tre första månaderna, medan i grupp B ses en ökning i hs-CRP under interventionsperioden, månad tre till sex. För grupp A ses en ökning i hs-CRP under placeboperioden, månad tre till sex medan i grupp B ses en sänkning under placeboperioden, månad noll till tre.

Eftersom det ses en ökning för både Grupp A och B månad noll till tre och en minskning månad tre till sex spekulerar författarna till denna översiktsartikel i att tidsaspekten verkar vara av större vikt än själva interventionen och att en minskning enligt samma mönster kunde möjligen hade skett under den aktuella perioden oavsett tillskott med CoQ10 eller ej. Denna del av resultatet och potentiella orsaker till utvecklingen diskuteras inte av Zahed et al. (2015) men skulle varit intressant att utveckla. Eftersom hs-CRP är ett känsligt mått på graden av inflammation i kroppen kan flera faktorer leda till en minskning eller ökning och det är svårt att uteslutande ange att CoQ10 är orsaken bakom en minskning, framförallt när det handlar om fåtal mätningar under kort tid. Författarna till denna systematiska översiktsartikel anser att Zahed et al. (2015) kunde använt vald metod som en styrka för att diskutera skillnaden i utvecklingen mellan grupperna, en skillnad som kanske inte skulle framkommit lika tydligt om de gjort en studie utan cross-over design.

Eftersom att Zahed et al. (2015) har som inklusionskriterie ett högre hs-CRP, är det möjligt att deltagarna är mer utsatta och har högre risk för dödlighet än deltagarna i studien av Fallah et al. (2019) Det finns ett högt bortfall av deltagare som inte kan bortses ifrån gällande tillförlitligheten i resultatet i studien men dödsfall i denna grupp med svårt sjuka och sköra patienter, kan förväntas. I Fallah et. at (2019) var det inget bortfall. Skillnaden i hs-CRP kan vara en bidragande orsak till det högre bortfallet i studien av Zahed et al (2015). Ingen poweranalys är gjord varken av Fallah et al. (2019) eller Zahed et. al (2015) och det går därför inte att uttala sig om antalet deltagare som fullföljde är tillräckligt för att kunna räkna ut signifikans för skillnad.

Det finns få studier som studerar effekt av CoQ10 på hs-CRP/CRP hos patienter med hemodialys. Det finns dock ett samband mellan hemodialys och kardiovaskulär sjukdom (5) samt oxidativ stress. (11, 12) varför det kan vara intressant att titta på studier som studerat

CoQ10, hs-CRP och kardiovaskulär sjukdom. En singelblind randomiserade kontrollerade studie av Lee et al (2013) (27) med 51 deltagare med kranskärlssjukdom, och som behandlats med statiner i minst en månad, där hälften fick 300 mg CoQ10 och hälften fick placebo kunde inte uppvisa signifikant minskning i hs-CRP. Deltagare med njursjukdom var uteslutna i denna studie och enbart 10 % av deltagarna hade CRP på mer än >3 mg/L vid studiestart vilket författarna till artikeln diskuterar kan bidra till en nolleffekt.

För hs-CRP är det möjligt att tolv veckor egentligen är för kort uppföljningstid för att mäta effekt i mindre grupper som är fallet i båda studierna. För hs-CRP spekulerar författarna till denna artikel om det möjligen skulle vara lämpligt att mäta hs-CRP över tid med upprepande mätningar för att få ett medelvärde på hs-CRP under en period för att kunna eller för att kunna se om en minskning är bestående över tid. Med tanke på risk för ett större bortfall vid ett sådant studieupplägg skulle det vara önskvärt att även ha med ett större antal studiedeltagare. Vid genomgång av litteraturen hittar författarna till denna artikel inga längre studier än tolv veckor som studerat CoQ10 och hs-CRP vid hemodialys. I en randomiserade dubbelblind studie av Zhao et al. (2015) (28) som studerade effekten av 30 mg CoQ10 per dag på patienter med hjärtfel randomiserades 102 patienter till antingen vanlig läkemedelsbehandling eller vanlig läkemedelsbehandling plus CoQ10. Studielängden var tolv månader med mätningar vid sex och tolv månader. Studien hade flera utfallsmått men studerade bland annat hs-CRP. Såväl vid sex och tolv månader så var hs-CRP lägre i båda grupperna och minskningarna var signifikanta. Författarna till studien artikeln angav att mönstret var likvärdigt för båda grupperna för valda utfallsmått inkl. hs-CRP men att för gruppen som inte fick CoQ10 sågs ingen signifikant minskning av malondealdehyd varken vid sex eller tolv månader. Malondealdehyd är ett annat mått på oxidativ stress. Studien genomfördes på en annan population och kontrollgruppen var inte placebo vilket gör att det inte går att jämföra resultatet i denna studie med studierna med samma utfallsmått i denna systematiska översiktsartikel. Studien tas dock med i denna diskussion utifrån brist på långtidsstudier när det gäller oxidativ stress och hemodialys, oavsett utfallsmått. Författarna till denna artikel anser att resultatet stärker bilden av ett behov av långtidsstudier och studier med större antal deltagare för att studera om det finns en effekt av CoQ10 på oxidativ stress hos patienter med hemodialys.

4.3.2 F₂-isoprostaner

Eftersom F₂-isoprostaner inte är ett mått som används i klinisk vardag blir resultatet av utfallsmåttet främst av akademiskt värde.

För F₂-isoprostaner fanns bara en studie vilket medför att evidensstyrkan påverkas negativt. Studien hade ett måttligt högt bortfall, framförallt på grund av orsaker relaterat till sjukdom som död, transplantation. Studien genomfördes på höga doser men visade ingen signifikant minskning för den lägre av de höga doserna (600mg). Den positiva effekten uppvisades bara vid dos om 1200 mg dagligen. För en patient med njursvikt som genomgår kontinuerlig hemodialys med ett troligt behov av flertalet samtidiga mediciner som ska tas dagligen känns inte doserna relevanta för en klinisk vardag.

För F₂-isoprostaner är den minskade effekten av CoQ10 tveksam utifrån att positiv effekt enbart ses vid den högre dosen. En dos-eskalerings studie av Yeung et al. (2015) (29) genomförd på 20 personer (15 personer fullföljde samtliga eskaleringsteg) kunde inte visa på en minskning i F₂-prostannivå. Syftet med studien var att undersöka hypotesen att CoQ10 tolereras väl och förbättrar biomarkörer på oxidativ stress hos patienter som får behandling med hemodialys. Studien visade att F₂-isoprostankoncentration var högre vid start jämför med frisk population men ingen minskning kunde ses i plasma F₂-isoprostankoncentration trots

tillförsel av CoQ10 i doser om 300 mg, 600 mg, 1200 mg och sist 1800 mg. Dock var varje steg enbart två veckor och sammanlagt var det 8 veckor mellan baslinje och slutlig mätning. Det innebär att studien enbart låg på samma doser som i studien av Rivara et al. under 6 respektive 4 veckor.

En annan studie av Hodgson et al. (2002) (30) studerade bland annat effekten av 200 mg CoQ10/dag på F₂-isoprostaner, blodtryck och HbA1c (långtidsvärde för blodsockernivå) hos patienter med okomplicerad diabetes och dyslipedemi. Studien var dubbelblind randomiserad kontrollerade och flerarmad, 19 deltagare fick enbart CoQ10, och pågick i tolv veckor. Studien kunde inte visa på en minskning i koncentration av F₂-isoprostaner jämfört med placebo. Dock kunde ses en minskning i blodtryck och HbA1c. Eftersom njursvikt och hemodialys medför ytterligare ökad oxidativ stress är deltagargruppen inte att jämföra med den ingående i denna systematiska översiktsartikel. Även doserna i denna studie är längre än för övriga som redovisas ovan och som studerat utfallsmåttet F₂-isoprostaner. Dock anser författarna till denna systematiska översiktsartikel att resultatet i studierna visar på ett likvärdigt mönster, ingen tydlig effekt på oxidativ stress mätt som minskning av F₂-isoprostaner.

För Zahed et. al och effekten av CoQ10 på hs-CRP var resultatet spretigt och studielängden snarare än placebo eller CoQ10 verkade ha betydelse. Det hade varit intressant att se om samma mönster skulle kunna ses för F₂-isoprostaner under tolv-veckors intervention och cross-over studie vilket skulle kunna styrka en noll-hypotes om att det inte blir någon skillnad på kort sikt vid tillskott med CoQ10.

4.4 Globalt, jämställt och jämlikt, hållbarhet/ miljöperspektiv

I de ingående studierna har man inte tittat på olika grupper ur ett jämställdhetsperspektiv men studierna är inte homogena utifrån biologiskt kön, både kvinnor och män är inkluderade i samtliga studier. Det kan finnas värde att titta på olika grupper för sig, dock kan inte till denna artikel se att det skulle vara möjligt i de ingående studierna utifrån låga deltagarantal.

Utifrån ett hållbarhetsperspektiv och en tveksamhet i effekt kan supplementering av preparat med CoQ10 till den aktuella patientgruppen medföra en onödig konsumtion. Framförallt om patienter utgår ifrån de höga doserna om 1200 mg som med de preparat som finns tillgängliga i kosttillskott butiker idag skulle medföra 12 tabletter per dag.

FN har antagit 17 globala målområden för hållbar utveckling, agenda 2030. Målen är en ambitiös agenda som syftar till att fram till 2030 avskaffa extrem fattigdom, minska ojämlikheter och orättvisor i världen, att främja fred och rättvisa samt att lösa klimatkrisen. (31) och med ett brett mål om välmående människor som bor på en välmående planet. Målområde tre avser hälsa och välbefinnande – säkerställa hälsa och främja välbefinnande för alla i alla åldrar (32, 33). Den globala undersökningen GBD 2015 "Global burden of disease" uppskattar att 1,2 miljoner dödsfall, 19 miljoner funktionsjusterade levnadsår (DALY) och 18 miljoner förlorade levnadsår på grund av kardiovaskulära sjukdomar var direkt kopplat till nedsatt GFR (32). Det bör därmed finnas ett globalt intresse att minska njursjukdom och dödlighet på grund av njursjukdom. Författarna till denna artikel anser att det är av vikt att bedriva forskning i olika delar av världen och på olika populationer eftersom personer med njursjukdom inte är en heterogen grupp. Tillskott av CoQ10 är mindre relevant i de delar av världen där tillskott inte finns lika lättillgängligt och där kanske förutsättningarna för, och tillgången till, dialysbehandling inte är densamma som i Sverige eller övriga västvärlden.

Delmål 3.4 i Agenda 2030 handlar om förebyggande insatser och behandling ska minska antalet människor som för i förtid av icke smittsamma sjukdomar men en tredjedel samt

främja psykisk hälsa och välbefinnande.(33) GBD 2015 uppskattade även att någonstans mellan 2,3 till 7,1 miljoner människor dog 2010 på grund av ESRD utan tillgång till långsiktig dialysbehandling. Sammantaget uppskattas att 5-10 miljoner människor dör årligen på grund av njursjukdom. Antalet dödsfall ökar och kostnaden för njursjukdom är en stor ekonomisk börda för såväl dialys som tidigare stadier av njursjukdom, 2010 fick 2,62 miljoner människor världen över dialysbehandling och antalet beräknades dubblas fram till 2030. (32). I ett globalt jämställdhetsperspektiv blir det tydligt att inte alla människor har likvärdiga möjligheter att uppnå god och likvärdig hälsa. Behandling för njursvikt är kostnadskrävande och ur det perspektivet finns det stor vinster med att kunna hitta alternativa eller kompletterande behandlingar som kan minska den oxidativa stressen som njursjukdomen medför.

I ett hållbart perspektiv anser författarna till denna artikel dock att fokus bör ligga på att förhindra uppkomst av kronisk sjukdom som ex. diabetes och hjärt-kärlsjukdom än effekt av antioxidanter som CoQ10. Ohälsosamma levnadsvanor kan förebygga och fördröja utvecklingen av en stor del av all diabetes typ 2 och 80 % av hjärt-kärlsjukdom bland annat. Diabetes är den vanligaste bakomliggande orsaken till njursjukdom men även hjärt-kärlsjukdom bidrar primärt och/eller sekundärt till sjukdomens utveckling. (5). Författarna till denna artikel anser att i ett nationellt perspektiv med en förändrad befolkningsdemografi är det av vikt att förebygga njursjukdomar, bland flera, som har sitt ursprung i sjukdomar med koppling till levnadsvanor för kunna koncentrera kostnader till behandling av sjukdom vi inte kan påverka uppkomst och utvecklingen av.

5 Slutsats

Det finns låg (++) vetenskaplig evidens för att tillskott med CoQ10 leder till en minskning i hs-CRP hos patienter med kronisk njursvikt och hemodialys. Det finns låg (++) vetenskaplig evidens för att tillskott med CoQ10 leder till en minskning i F₂-isoprostaner hos patienter med njursvikt och hemodialys. Sammantaget leder det till slutsatsen att det finns låg (++) vetenskaplig evidens för att tillskott med CoQ10 vid kronisk njursvikt och hemodialys leder till minskade nivåer av markör för oxidativ stress.

Det är angeläget med långsiktiga högkvalitativa studier på större populationer för att undersöka om tillskott med CoQ10 kan leda till en minskad oxidativ stress, mätt genom hs-CRP, F₂-isoprostaner eller andra biomarkörer på oxidativ stress, på längre sikt och i förlängningen därmed bidra till förbättrade utfallsmått på hjärt- och kärhälsa samt minskad dödlighet på grund av hjärt- och kärhändelser hos patienter med njursvikt och hemodialys.

6 Referenser

1. Njurförbundet. Det gör njurarna (internet) n.d. [updated n.d.; cited 2019 April 20]. Available from: <http://njurforbundet.se/om-dina-njurar/det-gor-njurarna/>.
2. Sand O. Njurarna och urinvägarna. In: Sjaastad ØV, Haug E, Toverud KC, Bolinder-Palmér I, Grönwall K, Olsson K, editors. Människans fysiologi 1. uppl. ed: Stockholm : Liber; 2004. p. 478-522.
3. Bárány P, Asplund, C. Njursjukdomar (Internet) n.d [updated 2017-04-04. Available from: https://lakemedelsboken.se/kapitel/nefrologi-urologi/njursjukdomar.html#table_3.
4. Himmelfarb J, Ikizler, TA. Chronic kidney disease, dialysis and transplantation (Internet). 2019. In: Brenner and Rector's The Kidney [Internet]. Philadelphia: Elsevier. 4 rev. uppl.
5. Svenskt njurregister. Svenskt njurregister årsrapport 2018 (Internet): Njurförbundet; 2018 [Available from: <https://www.medscinet.net/snr/rapporterdocs/Svenskt%20Njurregister%202018.pdf>.
6. Njurförbundet. Allmänt om njursjukdomar (Internet) n.d. [updated n.d.; cited 2019 2019-04-20]. Available from: <http://njurforbundet.se/allmant-om-njursjukdomar/>.
7. Vårdguiden. Njursvikt (Internet) n.d. [updated 2017-03-07; cited 2019 April 20]. Available from: <https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/njurar-och-urinvagar/njursvikt/>.
8. Pagles A, Wång, M, Erikson A, Magnusson, A, Melander, S. Njurarnas och dess funktioner (Internet) Stockholm; Linköping.n.d. [updated 2018-11-29; cited 2019 Maj 08]. Available from: <http://njurdagboken.se/njurarnas-funktioner-sjukdomar/>.
9. Ericson E. Vård vid sjukdomar i njurar och urinvägar. In: Ericson T, editor. Medicinska sjukdomar : patofysiologi, omvårdnad, behandling. 4., rev. och utök. uppl. ed: Lund : Studentlitteratur; 2012. p. 591-641.
10. 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(1).
11. 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 : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2003;18(7):1272-80.
12. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Bozikas A, Eleftheriadis T, Dounousi E. Antioxidant Supplementation in Renal Replacement Therapy Patients: Is There Evidence? Oxidative medicine and cellular longevity. 2019;2019:9109473.
13. Gokbel H, Atalay H, Okudan N, Solak Y, Belviranlı M, Turk S. Coenzyme Q10 and its relation with oxidant and antioxidant system markers in patients with end-stage renal disease. Renal failure. 2011;33(7):677-81.
14. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. Antioxidants & redox signaling. 2015;23(14):1144-70.
15. 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. American Journal of Kidney Diseases. 2017;69(3):389-99.

16. Vårdguiden. Blodprov:CRP (internet) n.d. [updated 2016-06-27; cited 2019 Maj 07]. Available from: <https://www.1177.se/behandling--hjalpmedel/undersokningar-och-provtagning/provtagning-och-matningar/blodprov/blodprov-crp/>.
17. 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. Journal of Nephropathology. 2016;5(1):38-43.
18. Ellegård L, Rothenberg E, Nilsson, G. Vitaminer och övriga bioaktiva ämnen. In: Abrahamsson L, editor. Näringslära för högskolan : från grundläggande till avancerad nutrition. 6., utök. och uppdaterade uppl. [illustrationer: AB Typform] ed: Stockholm : Liber; 2013. p. 269-.
19. 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.
20. Gokbel H, Turk S, Okudan N, Atalay H, Belviranli M, Gaipov A, et al. Effects of coenzyme q10 supplementation on exercise performance and markers of oxidative stress in hemodialysis patients: A double-blind placebo-controlled crossover trial. American Journal of Therapeutics. 2016;23(6):e1736-e43.
21. Fukuda S, Koyama H, Kondo K, Fujii H, Hirayama Y, Tabata T, et al. Effects of nutritional supplementation on fatigue, and autonomic and immune dysfunction in patients with end-stage renal disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. PloS one. 2015;10(3):e0119578.
22. Turk S, Baki A, Solak Y, Kayrak M, Atalay H, Gaipov A, et al. Coenzyme Q10 supplementation and diastolic heart functions in hemodialysis patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis. 2013;17(3):374-81.
23. 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. Iranian Journal of Kidney Diseases. 2011;5(2):114-8.
24. Statens beredning för medicinsk och social u. Vår Metod (Internet) Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social, utvärdering; 2017 [cited 2019 april 15]. Available from: <https://www.sbu.se/sv/var-metod/>.
25. Statens beredning för medicinsk och social u. Evidensgradering. 2017. In: Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården : en handbok [Internet]. Stockholm : Statens beredning för medicinsk utvärdering SBU. 3. uppl.; [127-38].
26. Basu S, Helmersson J. [Bioactive isoprostanes. New markers of oxidative stress and inflammation-related diseases]. Lakartidningen. 2009;106(5):274-8.
27. Lee BJ, Tseng YF, Yen CH, Lin PT. Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidation and anti-inflammation in coronary artery disease patients during statins therapy: a randomized, placebo-controlled trial. Nutrition journal. 2013;12(1):142.
28. Zhao Q, Kebbati AH, Zhang Y, Tang Y, Okello E, Huang C. Effect of coenzyme Q10 on the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure. Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research. 2015;63(5):735-9.

29. 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.
30. Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, Burke V, Croft KD. Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. *European journal of clinical nutrition*. 2002;56(11):1137-42.
31. Sverige UndpUi. Om globala målen (internet) n.d. [cited 2019 May 18]. Available from: <https://www.globalamalen.se/om-globala-malen/>.
32. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bulletin of the World Health Organization*. 2018.
33. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor – Stöd för styrning och ledning (internet). 2018.