

UFR des Sciences Fondamentales et Biomédicales  
Université de Paris

# **Intérêt de l'évaluation et de l'optimisation du statut en coenzyme Q10 pour les patient.e.s souffrant de fibromyalgie**

Ludivine Courcelle

**DUE MAPS 2022**  
**Micronutrition, Alimentation, Prévention, Santé**

## **Résumé**

Les études s'accordent pour dire que le stress oxydant et la réponse inflammatoire font partie de la physiopathologie de la fibromyalgie (FM) et pourraient être à l'origine de la sensibilisation périphérique et centrale, et de la symptomatologie douloureuse. Cependant d'autres mécanismes comme la régulation autonome, la génétique, l'épigénétique, des facteurs endocriniens, psychologiques et le sommeil viennent s'y ajouter.

Les patients atteints de FM sont carencés en coenzyme Q10 (CoQ10), et le lien entre CoQ10, mitochondrie, stress oxydant et inflammation a été le sujet de plusieurs études dans le cadre de cette pathologie.

La supplémentation améliore la symptomatologie et augmente le statut global en anti-oxydants. Le problème est la biodisponibilité de ce composé lipophile. À l'heure actuelle l'encapsulation dans des complexes d'inclusion de  $\beta$ -cyclodextrine semble être la formule aqueuse la plus stable avec la meilleure biodisponibilité, et la dose journalière admissible de CoQ10 a été fixée à 12 mg/kg/jour.

## **Summary**

Studies agree that oxidative stress and inflammatory response are part of the pathophysiology of fibromyalgia (FM) and may underlie peripheral and central sensitization, and pain symptomatology. However, other mechanisms such as autonomic regulation, genetics, epigenetics, endocrine and psychological factors, and sleep are added to it.

Patients with FM are deficient in coenzyme Q10 (CoQ10), and the link between CoQ10, mitochondria, oxidative stress and inflammation has been the subject of several studies in the context of this pathology.

Supplementation improves symptomatology and increases overall antioxidant status. The problem is the bioavailability of this lipophilic compound. Currently encapsulation in  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes appears to be the most stable aqueous formulation with the best bioavailability, and the acceptable daily intake of CoQ10 has been set at 12 mg/kg/day.

## **I. Introduction**

La fibromyalgie (FM) est caractérisée par des douleurs musculo-squelettiques chroniques et généralisées (hyperalgésie et allodynie), souvent accompagnées d'autres symptômes comme la fatigue, des troubles gastro-intestinaux, des altérations du sommeil et de l'humeur. 2 à 8% de la population mondiale serait concernée, avec une large prédominance de femmes, les symptômes apparaissant en général entre 30 et 35 ans. La qualité de vie est compromise, et le coût économique est conséquent.

Plusieurs mécanismes ont été mis en évidence : sensibilisation périphérique et centrale s'entretenant mutuellement, facteurs inflammatoires, immunitaires, endocriniens, génétiques, épigénétiques et psycho-sociaux. Les thérapies médicales conventionnelles sont symptomatiques et pharmacologiques, avec des bénéfices limités. 90% des patients se tournent vers les médecines complémentaires<sup>1, 2, 3</sup>.

À ce jour, il existe encore une controverse considérable sur l'évaluation et le diagnostic de la FM. Malgré les progrès dans la compréhension du processus pathologique, la FM reste sous diagnostiquée. En 2010, l'American College of Rheumatology (ACR) propose des critères de diagnostic préliminaires qui tiennent compte du nombre de régions corporelles douloureuses évaluant la présence et la gravité de la fatigue, des difficultés cognitives, du sommeil non réparateur et de l'étendue de symptômes somatiques<sup>4</sup>.

## **II. Physiopathologie de la fibromyalgie**

Il me semble important de faire un état des lieux des connaissances relatives à cette condition dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore complètement élucidés, ce syndrome ne présentant pas de maladie organique sous-jacente bien définie.

### **1. Sensibilité centrale et périphérique**

Des facteurs impliquant le cerveau et la moelle épinière entraînent une sensibilisation centrale par altération des voies ascendantes et descendantes.

Des modifications apparaissent à l'IRM fonctionnelle dans différentes zones du cerveau : cortex cingulé moyen, insula postérieure, cortex préfrontal dorsolatéral et lobe pariétal.

Les niveaux de glutamate y sont élevés (neuro-excitateur). Les voies descendantes du cerveau antérieur et du mésencéphale modulent (neuro-inhibiteurs) la sensibilité des ganglions de la racine postérieure de la moelle épinière via les opioïdes endogènes et les catécholamines (sérotonine, dopamine, noradrénaline), dont les quantités sont diminuées chez les patients FM. Il y a donc déséquilibre entre les voies excitatrices et les voies inhibitrices<sup>5, 6, 7</sup>.

L'excès de glutamate peut être causé par un microbiote pauvre en bifidobactéries et lactobacilles qui transforment le glutamate en GABA<sup>8</sup>. D'ailleurs dans un essai randomisé en double aveugle versus placebo, un régime pauvre en glutamate a amélioré les symptômes de patients FM<sup>9</sup>.

L'inflammation neurogène, résultant de la libération de cytokines, chimiokines et neuropeptides pro-inflammatoires par les petites fibres A $\delta$  et C, contribue à l'allodynie, à la dysesthésie et à la sensibilisation périphérique<sup>10, 11</sup>. Elle implique des interactions du système immunitaire inné avec les systèmes nerveux périphérique et central des patients atteints de FM (figure 1). Chez le rat, le changement des petites fibres est provoqué par l'augmentation des taux de glutamate dans le système nerveux central (SNC) dans un processus descendant<sup>12</sup>.

On constate également chez ces patients FM que le système nerveux autonome a une faible capacité d'adaptation au stress avec là aussi un déséquilibre en faveur du système sympathique (accélérateur) par rapport au système parasympathique (frein)<sup>13</sup>, théorie corrélée par une étude sur la variabilité de la fréquence cardiaque des patients atteints de FM<sup>14</sup>.

### **2. Inflammation**

Les patients FM ont des profils de cytokines particuliers : il est constaté une augmentation des IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-18 pro-inflammatoires, mais également des IL-10 anti-inflammatoires<sup>15,16</sup>. Cette inflammation impacte les petites fibres du système nerveux périphérique et le SNC<sup>11</sup>, elle est responsable des douleurs et de la sensibilisation centrale et périphérique. Ceci découle du dysfonctionnement mitochondrial et du stress oxydant constaté chez les patients FM. Ce stress oxydant est causé par une carence en anti-oxydants (super oxyde dismutase SOD, catalase, CoQ10) et d'un excès d'espèces réactives à l'oxygène (ROS), ce qui active l'inflammasome NLRP3<sup>16, 17, 18, 19, 20, 21</sup>.

L'oxydation de l'ADN mitochondrial par les ROS active également NLRP3<sup>22</sup>.

### **3. Facteurs endocriniens**

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est central à la réponse au stress. Chez les patients FM une dérégulation de la fonction circadienne du cortisol est souvent observée, avec une corrélation entre les niveaux de corticolibérine et la douleur<sup>23</sup>. Ces données demandent cependant à être confirmées, de nombreuses contradictions existant dans plusieurs études.

#### **4. Génétique et épigénétique**

Actuellement environ 100 gènes régulant la douleur ont été identifiés. Les parents au 1er degré ont un risque accru de développer la FM, ce qui renforce l'hypothèse génétique<sup>24</sup>. On retrouve dans la FM des dysfonctionnements concernant les gènes codants pour les transporteurs de la sérotonine (5-HT), les récepteurs de la sérotonine (5-HT<sub>2A</sub>), les catéchol-O-méthyltransférase (COMT), les récepteurs de la dopamine, des opioïdes, des cannabinoïdes, les récepteurs inotropes du glutamate<sup>24, 25, 26, 27</sup>.

Les gènes codant pour les cytochromes P450 impliqués dans la fonction de détoxification hépatique pourraient aussi être impliqués<sup>28</sup>.

Les patients FM présentent par ailleurs souvent un schéma d'ADN hypométhylé et une acétylation des histones (figure 2) favorisant l'expression des gènes impliqués dans la réponse au stress oxydant, la réparation de l'ADN, la réponse du système autonome et les anomalies neuronales sous corticales provoquant les douleurs neuropathiques, la production de cytokines pro-inflammatoires et des transporteurs du glutamate<sup>29, 30, 31</sup>. Le lien est bidirectionnel : l'épigénétique influence le stress oxydant et inversement.

#### **5. Facteurs psychologiques et sommeil**

Il existe un dysfonctionnement de la neurotransmission de la sérotonine et de la noradrénaline<sup>32</sup> ainsi que du système nerveux autonome<sup>13</sup> impliqués dans la gestion du stress. Le stress peut modifier la perception de la douleur, induisant la libération de cytokines pro-inflammatoires.

Par ailleurs, les troubles du sommeil pourraient être une cause de la FM plutôt qu'une conséquence, par dérèglement des voies neurologiques descendantes et amplification centrale<sup>33, 34</sup>. Le manque de sommeil entraîne une augmentation des IL-6 et PGE-2 pro-inflammatoires<sup>35</sup>.

Le thalamus est lui aussi impliqué dans la transmission de la douleur et le sommeil, son activité est modulée par le GABA produit à partir du glutamate et l'acétylcholine.

### **III. Mécanisme d'action du coenzyme Q10**

Un déficit en CoQ10, une déplétion et la dysfonction mitochondriale ainsi qu'un stress oxydant est constaté chez les patients FM<sup>19, 36</sup>.

#### **1. La mitochondrie et le stress oxydant**

La plupart des études récentes s'accordent sur le fait que la dysfonction mitochondriale (diminution du nombre de mitochondries par augmentation de la mitophagie, diminution de l'activité de la chaîne de phosphorylation oxydative) et le stress oxydant participent à la physiopathologie de la FM en étant à l'origine de la neuro-inflammation qui génère la douleur, et de la baisse des niveaux d'ATP pouvant expliquer la fatigue.

Le CoQ10 diminue le stress oxydant en étant lui même un anti-oxydant et en participant à la chaîne de transport des électrons dans la mitochondrie (figure 3). Il participe donc à l'homéostasie des processus d'oxydo-réduction<sup>37</sup>.

De plus le CoQ10 augmente les niveaux d'autres anti-oxydants comme la SOD, la catalase et le glutathion<sup>16</sup>.

Le CoQ10 régule l'expression des gènes et des cytokines liés à l'inflammation<sup>18,22</sup> : il induit la phosphorylation de l'AMPK, kinase qui régule l'homéostasie énergétique et la biosynthèse des mitochondries, offrant là aussi une réponse au stress oxydatif et à l'inflammation<sup>18</sup>. En 2016 Bullón P, Alcocer-Gómez E, Carrión AM, et al. suggèrent que l'inhibition de l'inflammasome NLRP3 par la modulation de l'AMPK pourrait être une nouvelle cible thérapeutique pour lutter contre la douleur chronique et l'inflammation impliquées dans la FM<sup>16</sup>.

## **2. Le glutamate**

L'excito-toxicité du glutamate pourrait être causée par la défaillance énergétique et le stress oxydatif affectant les récepteurs NMDA du glutamate et provoquant une altération des transporteurs du glutamate<sup>38</sup>.

La supplémentation en CoQ10 a des effets neuroprotecteurs contre l'excito-toxicité induite par le glutamate, en induisant la biogénèse mitochondriale des cellules ayant été exposées au glutamate<sup>38, 39</sup>.

## **3. Les neurotransmetteurs**

Un déficit sévère en CoQ10 modifie les voies de synthèse de la sérotonine et des catécholamines<sup>40</sup>. En 2019, Pascal Barone fait l'hypothèse selon laquelle il y aurait un lien entre sérotonine, inflammation, glutamate et résistance aux antidépresseurs; en effet, l'inflammation réduit la synthèse de sérotonine, détournant ainsi le tryptophane, qui est le précurseur de la sérotonine, vers la voie métabolique des kynurénines, voie métabolique qui renforce l'activité du glutamate en activant la production d'acide quinolinique, qualifiée de métabolite excito-toxique<sup>41</sup>.

La supplémentation en CoQ10 améliore les taux de sérotonine et les symptômes (dépression, anxiété) chez les patients FM<sup>42, 43</sup> en rétablissant l'équilibre des catabolites du tryptophane, diminuant la voie des kynurénines au profit de la voie de la sérotonine (chez le rat)<sup>44</sup>.

## **IV. Études**

### **1. Intérêt de la supplémentation**

Le niveau de CoQ10 est inférieur d'environ 50% chez les patients FM par rapport à des individus sains, on retrouve 46,7% d'ADN mitochondrial en moins et ils ont une réduction de 76% de la production d'ATP intracellulaire<sup>21,22</sup>.

Les dommages causés par un déficit en CoQ10 (activation de l'inflammasome NLRP3, diminution de la synthèse d'ATP, oxydation de l'ADN) sont réversibles avec une supplémentation<sup>22</sup>.

Des études avec une durée de supplémentation d'au moins 40 jours avec au moins 300mg de CoQ10 par jour ont montré un bénéfice sur la perception de la douleur chez 80% des patients<sup>45</sup>. En plus de la douleur, le coenzyme Q10 améliore la fatigue, l'anxiété, le score FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), diminue le nombre de points tendres, l'inflammation et diminue la quantité de ROS en augmentant la capacité totale anti-oxydante, la mitogénèse et le taux de sérotonine<sup>18,19, 20, 22, 37, 42, 43, 46</sup> (tableau 1).

La supplémentation contribue également à améliorer le profil lipidique (et notamment le LDL cholestérol) fréquemment perturbé chez les patients FM juvéniles<sup>36</sup>.

## 2. Forme et dosage

Les formulations traditionnelles de CoQ10 ne sont pas satisfaisantes, car elles ne parviennent pas à augmenter la faible biodisponibilité orale de CoQ10 (c'est à dire la quantité assimilée par l'organisme et qui atteint sa cible). L'absorption et l'efficacité du CoQ10 est compromise en raison de sa faible solubilité dans l'eau, de son instabilité à la lumière, de sa thermolabilité, elle dépend également de facteurs physiologiques individuels (qualité de la digestion et capacités d'assimilation)<sup>47, 48</sup>.

Le CoQ10 endogène est synthétisé à partir de la voie du mévalonate qui est aussi la voie de synthèse du cholestérol (une attention particulière doit être portée aux patients sous statines). Le CoQ10 exogène peut être trouvé sous 2 formes : l'ubiquinone, qui est sa forme oxydée, et l'ubiquinol, qui est sa forme réduite. L'apport par l'assiette se fait avec les viandes, les poissons, les noix, les légumes verts<sup>39</sup>.

En 2020, Pravst I, Rodríguez Aguilera JC, Cortes Rodriguez AB, et al. rapportent qu'aucune différence dans le statut redox du CoQ10 absorbé n'a été observée entre les formulations, le CoQ10 apparaissait dans le sang principalement sous forme d'ubiquinol, même si il était consommé sous forme d'ubiquinone, mais la forme hydrosoluble était plus efficace<sup>47</sup>. Il semblerait que ce soit plutôt la matrice utilisée pour dissoudre le CoQ10 et la proportion d'ajout de conservateurs qui influencent la biodisponibilité<sup>48</sup>. Actuellement diverses formes sont étudiées : liposomes, nanoformules, gel, micellisation... La forte lipophilie de cette molécule limite son utilisation dans les préparations à base aqueuse. Pour surmonter cette barrière, la solubilité dans l'eau de CoQ10 a été augmentée en l'encapsulant dans des complexes d'inclusion de  $\beta$ -cyclodextrine. Cette nouvelle formulation s'est avérée stable et bien soluble dans divers milieux aqueux, avec une meilleure biodisponibilité et représente une méthode d'administration de CoQ10 plus efficace actuellement pour les industries alimentaire et pharmaceutique<sup>49</sup>.

Le dosage en CoQ10 plasmatique doit idéalement se situer entre 0,85 à 2,80 $\mu$ mol/L. La dose journalière admissible de CoQ10 a été fixée à 12 mg/kg/jour<sup>49, 50</sup>. Même si un surdosage n'est pas dangereux, des effets secondaires sont possibles, tels que nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, inconfort digestif, mal de tête, rash allergique<sup>50</sup>. Une attention particulière doit être portée à l'effet antiagrégant plaquettaire du CoQ10.

## V. Discussion

Les études s'accordent pour dire que le stress oxydant et la réponse inflammatoire font partie de la physiopathologie de la fibromyalgie.

L'implication du déficit en CoQ10 dans le processus pathologique d'activation de l'inflammasome et de libération de cytokines pro-inflammatoires en lien avec la douleur a été révélée. Ces phénomènes sont réversibles lors d'une supplémentation en CoQ10, mais les études ne mentionnent pas toujours sous quelle forme il est administré ; les posologies sont en général de 300mg/j, et peu d'autres dosages ont fait l'objet d'études dans le cadre de la FM, il en est de même pour la durée du traitement qui peut varier de 40 jours à 9 mois. Il semble pertinent de prendre en charge les éventuelles dysfonctions du système digestif du patient pour une meilleure assimilation du CoQ10.

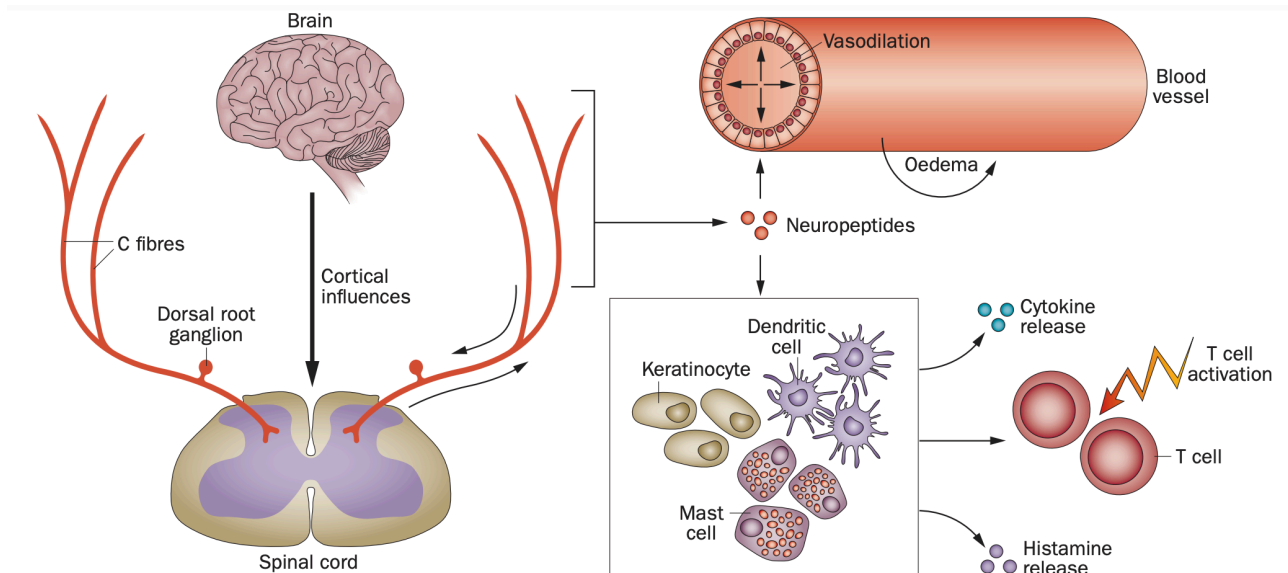
L'action du CoQ10 sur l'excito-toxicité du glutamate et sur les niveaux de sérotonine mériteraient des études supplémentaires menées dans le cadre de la FM.

Chacun des volets traités demande des études approfondies, les résultats étant parfois contradictoires, ou les études étant réalisées sur peu de patients.

## Figures et tableau

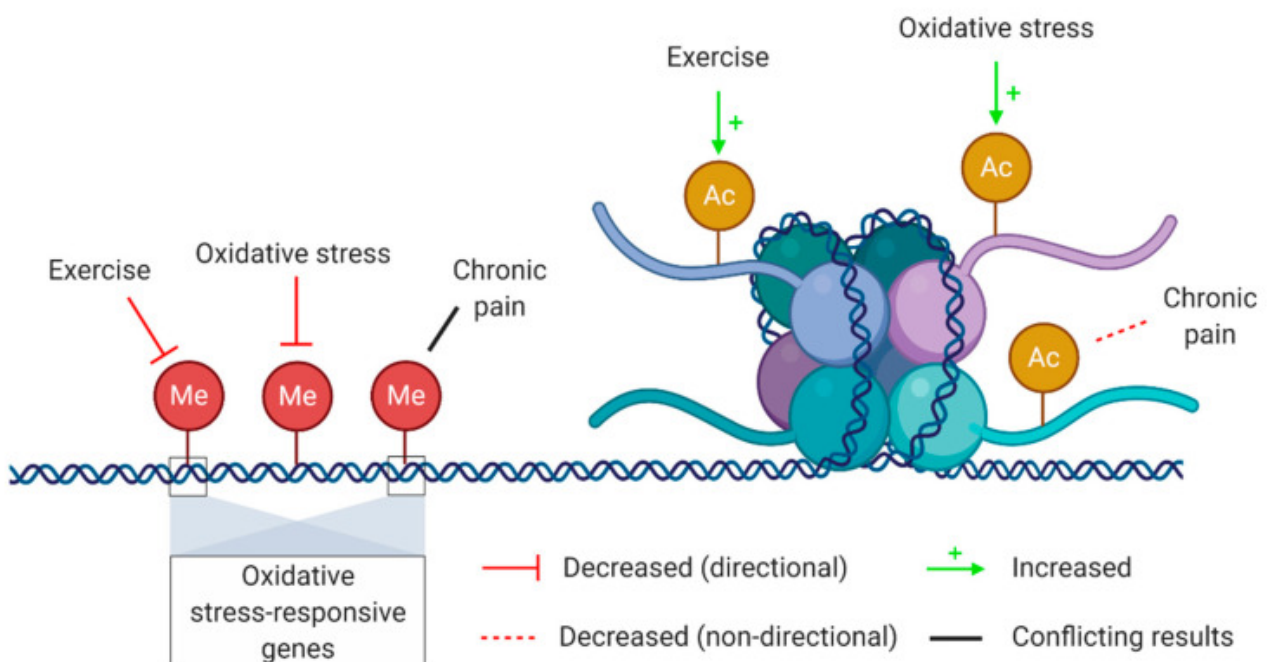
### Figure 1 : Les effets périphériques et centraux de la libération des neuropeptides par les petites fibres. © Littlejohn G<sup>13</sup>

La transmission des petites fibres remonte au ganglion de la racine postérieure de la moelle épinière, qui reçoit aussi une modulation descendant du système nerveux central. Les neuropeptides sécrétés par les petites fibres dans les tissus périphériques induisent une réaction inflammatoire avec activation du système immunitaire inné.



### Figure 2 : Les mécanismes épigénétiques © Hendrix J, Nijs J, Ickmans K, Godderis L, Ghosh M, Polli A. <sup>31</sup>

Le stress oxydatif diminue la méthylation des segments d'ADN codant pour les gènes responsables du stress oxydant et augmente l'acétylation des histones, alors que la douleur chronique est liée à la diminution de l'acétylation des histones et l'altération des schémas de méthylation de l'ADN.



### Figure 3 : Rôle du coenzyme Q10 dans la chaîne de phosphorylation oxydative mitochondriale

Le coenzyme Q10 (Q sur le schéma) transporte les électrons du moulin 1 au moulin 2 de la chaîne respiratoire mitochondriale.

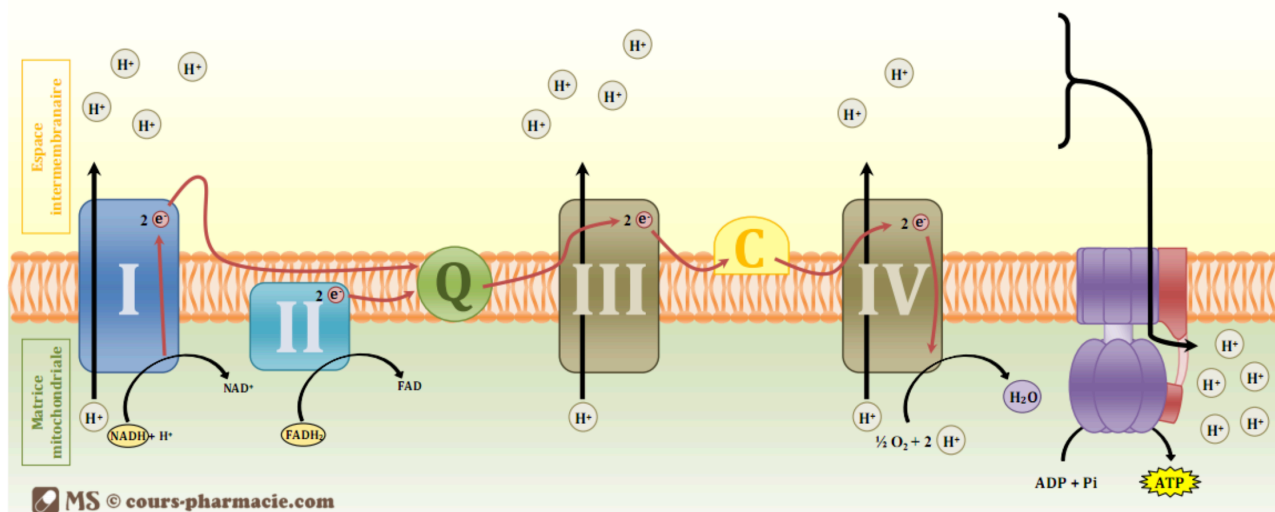


Tableau 1 : Effets du CoQ10 sur les patients FM, données de la littérature.

| Etude   | Effectif                | Posologie                           | Résultats  |
|---|-------------------------|-------------------------------------|--|
| <p>Cordero MD, Alcocer-Gómez E, de Miguel M, et al.<br/>Can coenzyme q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia?<sup>18</sup><br/>Essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo<br/>2013</p>   | 20 patients FM          | 3 x 100mg par jour pendant 40 jours | <p>Amélioration du FIQ et de la fatigue.<br/>Diminution de la douleur, du nombre de points tendres, de l'inflammation.<br/>Augmentation des enzymes anti-oxydantes, de la mitogénèse, de l'expression du gène AMPK</p> |
| <p>Miyamae T, Seki M, Naga T, et al.<br/>Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation.<sup>20</sup><br/>Essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo<br/>2013</p> | 10 patients FM juvénile | 100mg par jour pendant 12 semaines  | <p>Augmentation du niveau de CoQ10, diminution du taux de cholestérol.<br/>Pas d'effet sur le stress oxydant.</p>  |



|   |                |                                     |  |
|---|----------------|-------------------------------------|--|
| <p>Cordero MD, Alcocer-Gómez E, Culic O, et al.</p> <p>NLRP3 inflammasome is activated in fibromyalgia: the effect of coenzyme Q10.<sup>22</sup></p> <p>Essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo.</p> <p>2014</p>  | 20 patients FM | 3 x 100mg par jour pendant 40 jours | Diminution de l'activation de NLRP3, des IL-1 $\beta$ , IL-18, de l'oxydation de l'ADN   |
| <p>Sawaddiruk P, Apaijai N, Paiboonworachat S, et al.</p> <p>Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients <i>via</i> reducing brain activity and mitochondrial dysfunction.<sup>37</sup></p> <p>Essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo</p> <p>2019</p> | 11 patients FM | 3 x 100mg par jour pendant 40 jours | Diminution de la douleur, l'anxiété, l'activité cérébrale, le stress oxydant, l'inflammation, le dysfonctionnement mitochondrial   |
| <p>Alcocer-Gómez E, Culic O, Navarro-Pando JM, Sánchez-Alcázar JA, Bullón P.</p> <p>Effect of Coenzyme Q10 on Psychopathological Symptoms in Fibromyalgia Patients.<sup>42</sup></p> <p>Essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo</p> <p>2017</p>   | 10 patients FM | 3 x 100mg par jour pendant 40 jours | Augmentation de la mitogenèse, des gènes anti-oxydants.<br>Diminution de l'inflammation, de la sensibilité interpersonnelle, de l'anxiété, dépression, hostilité, psychoticisme, somatisation.<br>Amélioration du score FIQ, du sommeil, des points tendres. |
| <p>Alcocer-Gómez E, Sánchez-Alcázar JA, Cordero MD.</p> <p>Coenzyme q10 regulates serotonin levels and depressive symptoms in fibromyalgia patients: results of a small clinical trial.<sup>43</sup></p> <p>Essai clinique</p> <p>2014</p>  | 10 patients FM | 3 x 100mg par jour pendant 40 jours | Augmentation des niveaux de sérotonine pour atteindre celui des patients sains, augmentation des statuts de CoQ10 et N-acétyl-cystéine.<br>Amélioration de la dépression.  |
| <p>Cordero MD, Cano-García FJ, Alcocer-Gómez E, De Miguel M, Sánchez-Alcázar JA.</p> <p>Oxidative stress correlates with headache symptoms in fibromyalgia: coenzyme Q<sub>10</sub> effect on clinical improvement.<sup>46</sup></p> <p>2012</p>  | 20 patients FM | 3 x 100mg par jour pendant 3 mois   | Restauration des paramètres biochimiques qui sont normalisés par rapport au groupe témoin (taux de ROS, catalase, CoQ10, ATP).<br>Amélioration globale des signes cliniques et des maux de tête (score FIQ, EVA, HIT-6 pour les maux de tête)                |

## Références

1. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3891. Published 2021 Apr 9. doi:10.3390/ijms22083891
2. Vierck CJ Jr. Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain.* 2006;124(3):242-263. doi:10.1016/j.pain.2006.06.001
3. Malatji BG, Mason S, Mienie LJ, et al. The GC-MS metabolomics signature in patients with fibromyalgia syndrome directs to dysbiosis as an aspect contributing factor of FMS pathophysiology. *Metabolomics.* 2019;15(4):54. Published 2019 Mar 27. doi:10.1007/s11306-019-1513-6
4. Alcocer-Gómez E, Cano-García FJ, Cordero MD. Effect of coenzyme Q10 evaluated by 1990 and 2010 ACR Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and SCL-90-R: four case reports and literature review. *Nutrition.* 2013;29(11-12):1422-1425. doi:10.1016/j.nut.2013.05.005
5. Jensen KB, Loitole R, Kosek E, et al. Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Mol Pain.* 2012;8:32. Published 2012 Apr 26. doi:10.1186/1744-8069-8-32
6. Pyke TL, Osmotherly PG, Baines S. Measuring Glutamate Levels in the Brains of Fibromyalgia Patients and a Potential Role for Glutamate in the Pathophysiology of Fibromyalgia Symptoms: A Systematic Review. *Clin J Pain.* 2017;33(10):944-954. doi:10.1097/AJP.0000000000000474
7. Valdés M, Collado A, Bargalló N, et al. Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1829-1836. doi:10.1002/art.27430
8. Clos-García M, Andrés-Marin N, Fernández-Eulate G, et al. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EBioMedicine.* 2019;46:499-511. doi:10.1016/j.ebiom.2019.07.031
9. Holton KF, Taren DL, Thomson CA, Bennett RM, Jones KD. The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(6 Suppl 74):10-17.
10. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):933-940. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.08.003
11. Sánchez-Domínguez B, Bullón P, Román-Malo L, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and, inflammation common events in skin of patients with Fibromyalgia. *Mitochondrion.* 2015;21:69-75. doi:10.1016/j.mito.2015.01.010
12. Harte SE, Clauw DJ, Hayes JM, Feldman EL, St Charles IC, Watson CJ. Reduced intraepidermal nerve fiber density after a sustained increase in insular glutamate: a proof-of-concept study examining the pathogenesis of small fiber pathology in fibromyalgia. *Pain Rep.* 2017;2(3):e590. Published 2017 Apr 15. doi:10.1097/PR9.0000000000000590
13. Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(11):639-648. doi:10.1038/nrrheum.2015.100
14. Lerma C, Martínez-Martínez LA, Ruiz N, Vargas A, Infante O, Martínez-Lavin M. Fibromyalgia beyond reductionism. Heart rhythm fractal analysis to assess autonomic nervous system resilience. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(2):151-157. doi:10.3109/03009742.2015.1055299
15. O'Mahony LF, Srivastava A, Mehta P, Ciurtin C. Is fibromyalgia associated with a unique cytokine profile? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(6):2602-2614. doi:10.1093/rheumatology/keab146
16. Bullón P, Alcocer-Gómez E, Carrión AM, et al. AMPK Phosphorylation Modulates Pain by Activation of NLRP3 Inflammasome. *Antioxid Redox Signal.* 2016;24(3):157-170. doi:10.1089/ars.2014.6120
17. Dai CQ, Guo Y, Chu XY. Neuropathic Pain: the Dysfunction of Drp1, Mitochondria, and ROS Homeostasis. *Neurotox Res.* 2020;38(3):553-563. doi:10.1007/s12640-020-00257-2
18. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, de Miguel M, et al. Can coenzyme q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia?. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(12):1356-1361. doi:10.1089/ars.2013.5260

19. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, de Miguel M, et al. Coenzyme Q(10): a novel therapeutic approach for Fibromyalgia? case series with 5 patients. *Mitochondrion*. 2011;11(4):623-625. doi:10.1016/j.mito.2011.03.122
20. Miyamae T, Seki M, Naga T, et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation. *Redox Rep*. 2013;18(1):12-19. doi:10.1179/1351000212Y.0000000036
21. Cordero MD, Díaz-Parrado E, Carrión AM, et al. Is inflammation a mitochondrial dysfunction-dependent event in fibromyalgia?. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(7):800-807. doi:10.1089/ars.2012.4892
22. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, Culic O, et al. NLRP3 inflammasome is activated in fibromyalgia: the effect of coenzyme Q10. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(8):1169-1180. doi:10.1089/ars.2013.5198
23. Úbeda-D'Ocasar E, Jiménez Díaz-Benito V, Gallego-Sendarrubias GM, Valera-Calero JA, Vicario-Merino Á, Hervás-Pérez JP. Pain and Cortisol in Patients with Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(11):922. Published 2020 Nov 9. doi:10.3390/diagnostics10110922
24. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):417-426. doi:10.1007/s00296-010-1678-9
25. Finan PH, Zautra AJ, Davis MC, Lemery-Chalfant K, Covault J, Tennen H. Genetic influences on the dynamics of pain and affect in fibromyalgia [published correction appears in *Health Psychol*. 2010 May;29(3):245]. *Health Psychol*. 2010;29(2):134-142. doi:10.1037/a0018647
26. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003;23(3):104-107. doi:10.1007/s00296-002-0260-5
27. Solak Ö, Erdoğan MÖ, Yıldız H, et al. Assessment of opioid receptor  $\mu$ 1 gene A118G polymorphism and its association with pain intensity in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2014;34(9):1257-1261. doi:10.1007/s00296-014-2995-1
28. Caccamo D, Cesareo E, Mariani S, et al. Xenobiotic sensor- and metabolism-related gene variants in environmental sensitivity-related illnesses: a survey on the Italian population. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:831969. doi:10.1155/2013/831969
29. Seo S, Grzenda A, Lomberg G, Ou XM, Cruciani RA, Urrutia R. Epigenetics: a promising paradigm for better understanding and managing pain. *J Pain*. 2013;14(6):549-557. doi:10.1016/j.jpain.2013.01.772
30. Bjersing JL, Lundborg C, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Profile of cerebrospinal microRNAs in fibromyalgia. *PLoS One*. 2013;8(10):e78762. Published 2013 Oct 25. doi:10.1371/journal.pone.0078762
31. Hendrix J, Nijs J, Ickmans K, Godderis L, Ghosh M, Polli A. The Interplay between Oxidative Stress, Exercise, and Pain in Health and Disease: Potential Role of Autonomic Regulation and Epigenetic Mechanisms. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(11):1166. Published 2020 Nov 23. doi:10.3390/antiox9111166
32. Moret C, Briley M. Antidepressants in the treatment of fibromyalgia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2(4):537-548. doi:10.2147/ndt.2006.2.4.537
33. Mundal I, Gråwe RW, Bjørngaard JH, Linaker OM, Fors EA. Prevalence and long-term predictors of persistent chronic widespread pain in the general population in an 11-year prospective study: the HUNT study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:213. Published 2014 Jun 20. doi:10.1186/1471-2474-15-213
34. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013;14(12):1539-1552. doi:10.1016/j.jpain.2013.08.007
35. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep*. 2007;30(9):1145-1152. doi:10.1093/sleep/30.9.1145
36. Hargreaves IP, Mantle D. Targeted Treatment of Age-Related Fibromyalgia with Supplemental Coenzyme Q10. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1286:77-85. doi:10.1007/978-3-030-55035-6\_5
37. Sawaddiruk P, Apaijai N, Paiboonworachat S, et al. Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients *via* reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Res*. 2019;53(8):901-909. doi:10.1080/10715762.2019.1645955
38. Sandhu JK, Pandey S, Ribocco-Lutkiewicz M, et al. Molecular mechanisms of glutamate neurotoxicity in mixed cultures of NT2-derived neurons and astrocytes: protective effects of coenzyme Q10. *J Neurosci Res*. 2003;72(6):691-703. doi:10.1002/jnr.10579

39. Zimmerman MA, Hall M, Qi Q, Mehta SL, Chen G, Li PA. Ubisol Coenzyme Q10 promotes mitochondrial biogenesis in HT22 cells challenged by glutamate. *Exp Ther Med.* 2021;22(5):1295. doi:10.3892/etm.2021.10730
40. Luna-Sánchez M, Hidalgo-Gutiérrez A, Hildebrandt TM, et al. CoQ deficiency causes disruption of mitochondrial sulfide oxidation, a new pathomechanism associated with this syndrome. *EMBO Mol Med.* 2017;9(1):78-95. doi:10.15252/emmm.201606345
41. Barone P. The 'Yin' and the 'Yang' of the kynurenine pathway: excitotoxicity and neuroprotection imbalance in stress-induced disorders. *Behav Pharmacol.* 2019;30(2 and 3-Spec Issue):163-186. doi:10.1097/FBP.0000000000000477
42. Alcocer-Gómez E, Culic O, Navarro-Pando JM, Sánchez-Alcázar JA, Bullón P. Effect of Coenzyme Q10 on Psychopathological Symptoms in Fibromyalgia Patients. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(2):188-189. doi:10.1111/cns.12668
43. Alcocer-Gómez E, Sánchez-Alcázar JA, Cordero MD. Coenzyme q10 regulates serotonin levels and depressive symptoms in fibromyalgia patients: results of a small clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(2):277-278. doi:10.1097/JCP.0000000000000097
44. Abuelezz SA, Hendawy N, Magdy Y. Targeting Oxidative Stress, Cytokines and Serotonin Interactions Via Indoleamine 2, 3 Dioxygenase by Coenzyme Q10: Role in Suppressing Depressive Like Behavior in Rats. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2017;12(2):277-291. doi:10.1007/s11481-016-9712-7
45. Fernández-Araque A, Verde Z, Torres-Ortega C, et al. Effects of Antioxidants on Pain Perception in Patients with Fibromyalgia-A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(9):2462. Published 2022 Apr 27. doi:10.3390/jcm11092462
46. Cordero MD, Cano-García FJ, Alcocer-Gómez E, De Miguel M, Sánchez-Alcázar JA. Oxidative stress correlates with headache symptoms in fibromyalgia: coenzyme Q<sub>10</sub> effect on clinical improvement. *PLoS One.* 2012;7(4):e35677. doi:10.1371/journal.pone.0035677
47. Pravst I, Rodríguez Aguilera JC, Cortes Rodriguez AB, et al. Comparative Bioavailability of Different Coenzyme Q10 Formulations in Healthy Elderly Individuals. *Nutrients.* 2020;12(3):784. Published 2020 Mar 16. doi:10.3390/nu12030784
48. López-Lluch G, Del Pozo-Cruz J, Sánchez-Cuesta A, Cortés-Rodríguez AB, Navas P. Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization. *Nutrition.* 2019;57:133-140. doi:10.1016/j.nut.2018.05.020
49. López-Lluch G, Del Pozo-Cruz J, Sánchez-Cuesta A, Cortés-Rodríguez AB, Navas P. Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization. *Nutrition.* 2019;57:133-140. doi:10.1016/j.nut.2018.05.020
50. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Ávila M, et al. Coenzyme q10 therapy. *Mol Syndromol.* 2014;5(3-4):187-197. doi:10.1159/000360101