

Derleme

Alfa Lipoik Asidin Sağlık Üzerine Etkileri

Alfa Lipoik Asidin Sağlık Üzerine Etkileri

Armağan Aytuğ Yürük¹, Aylin Ayaz¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Özet

Alfa lipoik asit, çeşitli yiyeceklerde bulunan ve vücutta da sentezlenebilen bir maddedir. Hem alfa lipoik asit hem de indirgenmiş formu olan dihidrolipoik asit antioksidan özellik göstermektedir. Bu antioksidan etkisini serbest radikal yakalama, metallere şelat oluşturma, diğer antioksidanların yeniden kullanılabilirliğini artırma ve oksidatif hasarı onarma mekanizmaları yardımıyla gerçekleştirir. Ağır metallere şelat oluşturarak toksik etkilerini azaltabilmektedir. İnsülinin sinyal yollarını etkileyerek kan glikozu dengesinin sağlanmasına yardımcı olur. Oksidatif stres ve glikoz dengesi üzerindeki etkileri nedeniyle diyabetik komplikasyonların ve nörodejeneratif hastalıkların oluşumunu ve ilerlemesini önleyebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alfa lipoik asit; dihidrolipoik asit; antioksidan; diabetes mellitus

Sorumlu Yazar: Armağan Aytuğ Yürük, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara 0312 305 1094 armaganyuruk@hacettepe.edu.tr

Review

The Health Effects of Alpha Lipoic Acid

The Health Effects of Alpha Lipoic Acid

Armağan Aytuğ Yürük¹, Aylin Ayaz¹

¹Hacettepe University, faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics

Abstract

Alpha-lipoic acid is a natural substance found in a variety of foods and also synthesized in the human body. Both alpha lipoic acid and its reduced form dihydrolipoic acid are antioxidants. The antioxidant mechanisms are scavenging free radicals, chelating with metals, regenerating other antioxidants and repairing oxidative damage. It reduces heavy metal toxication by chelating. Lipoic acid supports blood glucose balance by effecting insülin signal pathways. Because of its effects on oxidative stres and glucose balance lipoic acid may prevent diabetic complications and neuro degenerative diseases and their progression.

Keywords: *Alpha lipoic acid; dihidrolipoic acid; antioxidant; diabetes mellitus*

Corresponding Author: Armağan Aytuğ Yürük, Hacettepe University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Ankara 0312 305 1094 armaganyuruk@hacettepe.edu.tr

Giriş

İlk kez 1930'lu yıllarda tanımlanan lipoik asit 1950'li yıllarda karaciğerden saflaştırıldıktan sonra moleküler yapısı 1,2 ditiyolen-3 pentanoik asit olarak adlandırılmıştır (Morris, Reed, & Cronan, 1995; Reed, De, Gunsalus, & Hornberger, 1951; Snell, Strong, & Peterson, 1937). Lipoik asit ditiyolen halka yapısında 2 sülfür atomu içeren 8 karbonlu bir bileşiktir (Cadenas, 2001). Lipoik asit doğal olarak karaciğerde sentezlenebilen bir moleküldür. Bitkisel ve hayvansal dokularda mitokondride bir takım enzimatik reaksiyonlarla oktanoik asit ve sisteinden sentezlenebilmektedir (Szelag, Mikulski, & Molski, 2012). Ispanak, brokoli ve domates gibi bitkisel dokuların yanı sıra akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp gibi hayvansal dokular da lipoik asidin en önemli kaynaklarındandır. Oral olarak alınan lipoik asit incebağırsaklardan hızla emilerek karaciğere gelir. Hücre içinde dihidrolipoik aside indirgenir. Her iki formu da S- metilasyona ve β - oksidasyona uğrayabilir. Alınan lipoik asidin yaklaşık %80'i idrarla atılır. Lipoik asidin redoks tepkimeleriyle birbirine dönüşebilen okside ve redükte formları bulunmaktadır. Redükte formu dihidrolipoik asit (DHIA) olarak adlandırılır. Her iki formu da organizmada aktivite gösterir ancak dihidrolipoik asit formu biyolojik olarak daha aktiftir. Lipoik asidin doğal olan R formu, farklı mitokondriyal proteinlerin lizin kalıntılarının ϵ -amino gruplarına kovalent bağ ile bağlanır. Bu proteinlerin çoğu pirüvat dehidrogenaz, dallı zincirli alfa ketoasit dehidrogenaz ve alfa ketoglutarat dehidrogenaz gibi mitokondriyal enzimlerin yapısında bulunmaktadır. Dolayısıyla lipoik asit bu enzim komplekslerinin kofaktörü olarak ATP üretiminde Krebs döngüsüne karbon akışını sağlayan metabolik olayların bir parçasıdır (Patel & Roche, 1990).

1. Biyolojik Etkileri

Lipoik asit klinikte ilk kez amanita mantarı zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılmıştır. Daha sonra aynı ekip tarafından nöropatik şikayetlerin tedavisinde de kullanılabileceği yayınlanmıştır (Gomes & Negrato, 2014). Ayrıca lipoik asidin diğer antioksidanların okside formlarını azaltarak daha güçlü bir antioksidan ağ sağlayan bir antioksidan olduğunu, metal bağlayıcı ajan olarak görev aldığını, nükleer faktör kapp B (NF κ B) ve insülinin sinyal yollarında düzenlemeler yaptığını, endotel disfonksiyonu ve egzersiz sonrasındaki oksidatif stresi azalttığını, aterosklerotik plak oluşumunu önlediğini gösteren yayınlar mevcuttur (Wolinsky, 2004; Moini, Packer, & Saris, 2002; Packer, Witt, & Tritschler, 1995).

a. Antioksidan etkileri

Tiyoller biyolojik olarak aktivite gösteren bir antioksidan grubudur. Lipoik asit de yapısındaki ditiyolen halka yapısının fonksiyon göstermesiyle antioksidan özellik kazanmaktadır. Bu antioksidan etkisini serbest radikal yakalama, metallere şelat oluşturma, diğer antioksidanların yeniden kullanılabilirliğini artırma ve oksidatif hasarı onarma mekanizmaları yardımıyla gerçekleştirir (Biewenga, Haenen, & Bast, 1997; Wolinsky, 2004).

Serbest radikal yakalama: Hem lipoik asidin hem de DHLA'nın hidrojen peroksit, hidroksil radikali, hipoklorik asit ve peroksinitrit gibi reaktif oksijen ve nitrojen türlerini temizlediği bildirilmiştir (Moini et al., 2002; Packer, Kraemer, & Rimbach, 2001; Scott et al., 1994) (Tablo 1). Aynı zamanda askorbat, E vitamini ve ubikinol gibi antioksidanların yeniden oluşumunu sağlayarak hücrenin antioksidan kapasitesini desteklemektedir (Packer et al., 1995). Lipoik asidin kan-beyin bariyerini geçme potansiyeli vardır (Shay, Moreau & Smith, 2009). Bu özelliği nedeniyle lipoik asit potansiyel bir beyin antioksidanı ve terapötik ajan olarak görev alabilir.

Tablo 1: Alfa lipoik asidin ve DHLA'nın reaktif oksijen ve nitrojen türlerini yakalama özellikleri (Packer et al., 1995)

Antioksidan Özellik	Alfa Lipoik Asit	DHLA
Hidrojen peroksit	+++	+++
Tekli oksijen	+++	----
Hidroksil radikali	+++	+++
Nitrik oksit radikali	+++	+++
Süperoksit radikali	----	+++
Hipokloröz asit	+++	+++
Peroksinitrit	+++	+++
Peroksil radikali	----	+++

Detoksifikasyon: Lipoik asit bazı pro-oksidan minerallerle şelat oluşturarak ve organizmada etkisiz hale getirerek detoksifikasyonu sağlayabilmektedir. Lipoik asit daha çok Mn^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} ve Zn^{2+} ile şelat oluştururken, DHLA Hg^{2+} ve Fe^{3+} ile şelat oluşturmaktadır (Frizzell & Baynes, 2013). Demir, bakır, civa ve kadmiyum gibi metallerin, hidroperoksitlerin parçalanmasını katalize ederek organizmada reaktif oksijen türleri oluşumunda görev aldığı bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, şelatasyonun antioksidan etki gösterebileceği bildirilmiştir (Muller & Menzel, 1990). Rat hepatositlerinde kadmiyum maruziyeti sonucunda

oluşan lipit peroksidasyonu markerlarının fizyolojik dozlardaki lipoik asit desteği ile azaltılabileceği yayınlanmıştır. Ayrıca, alfa lipoik asit desteğinin ratların beyin, kalp ve testislerinde kadmiyum miktarını değiştirmeden kadmiyuma bağlı oluşan lipit peroksidasyonunu önlediği bildirilmiştir (Wolinsky, 2004). Alfa lipoik asidin antioksidan enzimlerin aktivitesini arttırarak ağır metal zehirlenmelerinde mortaliteyi azaltılabileceği belirlenmiştir (Bludovska, Kotyzova & Koutensky, 1999; Wolinsky, 2004). Lipoik asit bu metallerle şelat oluşturarak reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engelleyebilmektedir. Diğer taraftan şelat oluşumu bu metallerin yetersizliğinin oluşmasına neden olmamaktadır (Gomes & Negrato, 2014). Şelasyon tedavisi özellikle bazı ağır metal zehirlenmelerinin klinik tedavisinde aktif olarak kullanılmasının yanında diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde de kullanılabilir. Ancak bu konuda yeterli yayın bulunmamakta ve tartışmalar halen devam etmektedir (Frizzell & Baynes, 2013).

Diğer antioksidanlarla etkileşimleri: Yapılan bir çalışmada alfa lipoik asidin C ve E vitaminlerinin yetersizliğinde oluşan semptomları önlediği bildirilmiştir (Wolinsky, 2004). Askorbat, glutatyon, koenzim Q ve E vitamini gibi antioksidanlar bir serbest radikali yakaladıklarında okside olurlar. DHLA bu okside antioksidanları indirgeyerek yeniden antioksidan özellik kazandırabilmektedir. Örneğin; E vitamini peroksil radikali yakaladığında tokoferol radikali oluşur (Wolinsky, 2004). Askorbat, ubikinol veya indirgenmiş glutatyon bu radikali indirgeyerek antioksidan ağı oluştururlar. DHLA bu antioksidanları indirgedikten sonra lipoamid redüktaz, glutatyon redüktaz gibi çeşitli enzimlerle yeniden oluşturulabilir. Lipoik asit amfifilik özellik gösterdiği için hem lipofilik hem de hidrofilik ortamlarda antioksidanları indirgeyebilmektedir (Wolinsky, 2004).

Lipoik asidin antioksidan etkilerinin yanında prooksidan özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, lipoik asidin yaşlı ratların beyinde protein karbonil ve nitrozil seviyelerini arttırdığı, toplam tiyol, non protein tiyol ve lipit hidroperoksit seviyelerini azaltarak oksidatif strese neden olduğu belirlenmiştir. (Kayali, Cakatay & Akcay 2006).

b. Diabetes mellitus (DM)

Alfa lipoik asit, iskelet kası ve adipositlerde insülin sinyali iletiminde görev alan tirozin ve serin/tironin kinazları aktive ederek dokulara glikoz alımını arttırıcı etki göstermektedir (Haugaard & Haugaard, 1970; Yaworsky et al., 2000). Ayrıca lipoik asidin R- ve S- formlarının glikoz transportuna etkisi ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Lipoik asidin akut

takviyesinde R- formu insülin ilişkili glikoz transportunu %64'e kadar arttırırken S- formunun etkisi saptanmamıştır (Streeper et al., 1997). R- formunun kronik suplementasyonu ile plazma insülin ve serbest yağ asidi düzeylerinin azaldığı, insülinin neden olduğu glikojen sentezi ve glikoz oksidasyonunun arttığı bildirilmiştir. GLUT 4 taşıyıcı protein düzeyleri, S- formunun kronik suplementasyonu ile azalırken R- formundan etkilenmemiştir (Streeper et al., 1997). Sonuç olarak alfa lipoik asidin R- enantiomeri glikoz seviyesinin düzenlenmesinde etkili iken, S- enantiomerinin etkinliği bulunmamaktadır. Tip 1 ve tip 2 DM'da alfa lipoik asit desteğinin kan glikozunun düzenlenmesinde etkili olabileceğini gösterilmiştir (Khamaisi et al., 1997). Bu konuda yapılan insan çalışmalarında da alfa lipoik asidin olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Normal ağırlıklı ve obez diyabetik hastalarda 4 hafta boyunca 1200 mg/gün alfa lipoik asit desteğinin plazma pirüvat ve laktat düzeylerini azalttığı, insülin hassasiyetini arttırdığı bildirilmiştir (Konrad et al., 1999). Diğer taraftan tip 2 DM'li hastalara 4 haftalık alfa lipoik asit desteği ile insülinin glikoz seviyelerine etkisi kontrol grubunda % 25 iken müdahale grubunda % 62 olarak saptanmıştır. Alfa lipoik asidin kan glikozu ve insülin hassasiyeti üzerindeki olumlu etkisinin 600 mg/gün'lük dozda maksimum iken daha yüksek dozlarda (1200-1800 mg/gün) fazladan olumlu etki görülmediği bildirilmiştir (Jacob et al., 1999). DM'li hastalarda hiperglisemi sonucunda polyol yolu aktive edilerek, glikozillenmiş son ürün ve reaktif oksijen türlerinin artmasına bağlı olarak oksidatif stres de artmaktadır. Bu durum diyabetik komplikasyonların oluşumunda önemli bir mekanizmadır. Lipoik asidin kan şekerinin düzenlenmesinde rolü olmasının yanında antioksidan özelliğinin de etkisiyle diyabetik komplikasyon oluşumunu önleyebileceği düşünülmektedir (Borcea et al., 1999; Nourooz-Zadeh et al., 1997; Oberley, 1988). Lipoik asidin retinopati üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada; R- lipoik asit lensin opaklaşmasını engelleyerek katarakt oluşumunu tamamen önlerken, rasemik lipoik asitin lens hasarını yarıya indirdiği ve S-lipoik asidin ise lensin daha da opak olmasına neden olduğu bildirilmiştir (Kilic et al., 1998). Diyabetik nöropatide lipoik asit takviyesinin ratlarda motor sinir kondüksiyonunu iyileştirdiği ve periferik sinirleri iskemiye karşı koruduğu rapor edilmiştir. (Cameron et al., 1998; Mitsui et al., 1999). "Alfa Lipoik Asit Diyabetik Nöropati Çalışması"nda 3 hafta boyunca 600 mg/gün lipoik asit desteğinin nörolojik bozulma skorunu anlamlı şekilde iyileştirdiği belirlenmiştir (Ziegler et al., 1999).

c. Bilişsel fonksiyon ve hafıza

Erken yaşlanmanın etkilerinin incelendiği fare modelinde yaşlanmayla ilişkili olarak hafıza ve öğrenme yeteneklerinin azaldığı, β -amiloid seviyesi ve oksidatif hasarın arttığı rapor

edilmiştir. Bu farelere kronik olarak lipoik asit desteği verilmesinin bilişsel fonksiyonları geliştirdiği bildirilmiştir (Farr et al., 2003). Lipoik asit desteğinin glutatyon peroksidaz aktivitesini değiştirmeden total süperoksit dismutaz, total antioksidan kapasitesini arttırarak ve malonaldehit seviyesini azaltarak periferik oksidatif hasarı azalttığı, ayrıca hipokampal bölgede nörodejenerasyonu azaltarak bilişsel fonksiyonu iyileştirdiği rapor edilmiştir (Cui et al., 2006). Benzer şekilde hipokampus ilişkili hafıza zayıflığında lipoik asit takviyesinin Alzheimer hastalığı geliştirilmiş fare modelinde kontrol grubuna göre öğrenme ve hatırlama fonksiyonlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (Quinn et al., 2007). Bir çalışmada farelerde X ışınları maruziyetinin motor aktivite ve hatırlama bozukluklarına neden olduğu ancak maruziyetten önce lipoik asit verilen grupta bilişsel fonksiyon bozukluğunun daha az oranda gerçekleştiği belirlenmiştir (Manda et al., 2007). Maruziyet öncesi lipoik asit takviyesinin beyincikteki protein ve lipitleri X ışınlarının oluşturduğu oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterdiği de bildirilmiştir (Manda et al., 2007). Farelerde yapılan bir çalışmada, intraserebroventriküler yolla enjekte edilen streptozosin, kontrol grubunda bilişsel fonksiyon, beyinde glikoz ve enerji metabolizması bozukluğuna ve oksidatif strese neden olurken, lipoik asit takviyesi alan grupta bu etkilerde özellikle de bilişsel fonksiyonlarda anlamlı şekilde iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (Sharma & Gupta, 2003). Alzheimer hastalığıyla ilişkili demansı olan 9 hastaya bir yıl boyunca verilen 600 mg/gün lipoik asit takviyesinin bilişsel fonksiyonları koruduğu rapor edilmiştir (Hager et al., 2001).

d. Diğer klinik etkileri

Multipl skleroz ve akut alerjik ensefalomyelit fare modelinde lipoik asidin monositlerin göç kapasitesini değiştirerek ve kan beyin bariyerini stabil hale getirerek ensefalomyelit oluşumuna karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (Schreibelt et al., 2006). Lipoat, silmarin ve selenyumun karışımıyla desteklenen hepatit C'li hastalarda iyileşme belirlenmiştir (Berkson, 1999). İleri düzey kanserlerde periferik kan mononükleer hücrelerinin fonksiyon bozukluklarında iyileşme sağladığı, baş ve boyun skuamoz hücrelerinde büyümeyi yavaşlattığı, reaktif oksijen türleri seviyesini azalttığı bildirilmiştir (Barbiroli et al., 1995; Berkson, 1999). Burning mouth sendromunda iyileşme sağladığı, viral enfeksiyonlardan sonraki koku duyusu kaybında orta dereceli fayda sağlayabileceği, antioksidan etkilerinden dolayı HIV enfeksiyonu ve ROS kaynaklı oksidatif stresi azalttığı rapor edilmiştir. Lipoatın kalp damar hastalıklarında yararlı etkileri olabileceği düşünülse de uygun doz, uygulama yolu, hastalığın durumuna göre uygun bir öneri geliştirilebilmesi için

daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Coates et al., 2010; Krishna et al., 2002; Mantovani et al., 2003; Mantovani et al., 2000).

2. Diğer Besin Öğeleri ile Etkileşimleri

Tromboembolik inme oluşturulan fare modelinde lipit peroksidasyon kaynaklı nörolojik fonksiyon ve glial reaktivite oluşumuna karşı lipoik asit ve E vitamininin sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir (Gonzalez-Perez et al., 2002). Yaşlı farelerdeki mitokondriyal bozulma ve bilişsel fonksiyon kaybının önlenmesinde lipoik asit ve asetil L- karnitininin birlikte verilmesinin ayrı ayrı verilmesine göre daha etkili olduğu belirtilmektedir (Hagen et al., 2002; Liu, Head, et al., 2002; Liu, Killilea, & Ames, 2002). Bu durum lipoik asit ve L-karnitininin antioksidan özelliklerini farklı mekanizmalarla göstermesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Hücre zarının antioksidan kapasitesinin geliştirilmesinde lipoik asit ve koenzim Q'nun birlikte verilmesi daha etkili olmaktadır (Kozlov, Gille, Staniek, & Nohl, 1999). DHLA bir çift elektron transferiyle koenzim Q'yu ubikinole indirgeyerek bu sinerjistik etkiyi göstermektedir. Daha önce bahsedildiği gibi lipoik asidin diğer antioksidanları indirgeyerek yeniden kullanılabilirliğini sağlama özelliğinden dolayı diğer antioksidanlarla birlikte verilmesi daha güçlü bir antioksidan ağ oluşturarak oksidatif stresi azaltabilmektedir. Bu nedenle lipoik asit karnitin, E vitamini ve askorbik asit gibi antioksidanlarla birlikte verilerek etkisi artırılabilir.

3. Toksik Etkileri ve Dozu

Diyet takviyesi olarak kullanılan ticari formlarında 50-600 mg arasında alfa lipoik asit bulunmaktadır. Lipoik asidin etkilerini incelemek için genel olarak 100-800 mg arasındaki dozlar kullanılmıştır (Fragakis, 2007). Diyabetik hastalarda 1800 mg/gün dozun 7 ay boyunca kullanılması herhangi bir yan etkiye neden olmamıştır (Ziegler et al., 1999). İnsanlarda yapılan bir çalışmada günlük 600-2400 mg dozun güvenilir olduğu bildirilmiştir. (Reljanovic et al., 1999).

Lipoik asidin LD50 dozunun sıçanlarda intravenöz olarak 400-500 mg/kg, köpeklerde oral olarak 400-500 mg/kg olduğu belirlenmiştir. Köpeklerde karaciğer enzim düzeylerine göre en düşük yan etki dozunun 121mg/kg/gün olduğu saptanmıştır (Packer et al., 2001). Ancak 10 aylık bir çocukta lipoik asit tablet kullanımının intoksikasyona neden olduğu bildirilmiştir (Özçetin et al., 2012). Çok yüksek dozlarda alımının alerjik deri reaksiyonları ve hipoglisemiye neden olabileceği rapor edilmiştir (Packer et al., 2001). İlaç etkileşimi olabileceği için insülin ya da oral antidiyabetik alanlarda ve hipo/hipertiroid tedavisi olan

hastalarda kullanımına dikkat edilmelidir (Fragakis, 2007). Herhangi bir karsinojenik ve teratrojenik etkisi olmamasına rağmen yeterli kanıt olmadığı için gebelik ve laktasyon dönemlerinde kullanımı önerilmemektedir.

Sonuç

Alfa lipoik asit ve indirgenmiş formu olan dihidrolipoik asit gösterdiği antioksidan özellik nedeniyle vücutta oksidatif stresin azaltılmasında yardımcıdır. Bu antioksidan etkisini serbest radikal yakalama, metallerle şelat oluşturma, diğer antioksidanların yeniden kullanılabilirliğini artırma ve oksidatif hasarı onarma mekanizmaları yardımıyla gerçekleştirir. Ayrıca ağır metallerle şelat oluşturarak toksik etkilerini azaltabilmektedir. İnsülinin sinyal yollarını etkileyerek kan glikozu dengesinin sağlanmasına yardımcı olur. Oksidatif stres ve glikoz dengesi üzerindeki etkileri nedeniyle diyabetik komplikasyonların ve nörodejeneratif hastalıkların oluşumunu ve/veya ilerlemesini önleyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda diğer antioksidanların rejenerasyonunu sağlama özelliğinden dolayı karnitin, CoQ, C ve E vitaminleri ile sinerjistik etki göstermektedir. Tüm bu olumlu özelliklerinin yanında prooksidan etki gösterebileceğine yönelik yayımlar da bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların çoğu hayvanlar üzerindedir ve insanlarla yapılan çalışmalar oldukça azdır. Bu nedenle güvenilirliğini destekleyen, iyi planlanmış uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ülkemizde ve diğer ülkelerde besin desteği olarak reçetesiz satılmakta olan alfa lipoik asidin kan glikozu üzerindeki olası etkileri, antioksidan/prooksidan özellikleri de düşünüldüğünde; uzmanlar tarafından bireylerin beslenme ve sağlık durumları değerlendirilmeden kullanılmaması gerektiği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

- Allison Sarubin Fragakis, C. T. (2007). *Popular dietary supplements* (3. ed.). United States of America: Diana Faulhaber.
- Barbiroli, B., Medori, R., Tritschler, H. J., Klopstock, T., Seibel, P., Reichmann, H., Zaniol, P. (1995). Lipoic (thioctic) acid increases brain energy availability and skeletal muscle performance as shown by in vivo ³¹P-MRS in a patient with mitochondrial cytopathy. *J Neurol*, 242(7), 472-477.
- Berkson, B. M. (1999). A conservative triple antioxidant approach to the treatment of hepatitis C. Combination of alpha lipoic acid (thioctic acid), silymarin, and selenium: three case histories. *Med Klin (Munich)*, 94 Suppl 3, 84-89.
- Biewenga, G. P., Haenen, G. R., & Bast, A. (1997). The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol*, 29(3), 315-331.
- Bludovska, M., Kotyzova, D., Koutensky, J., & Eybl, V. (1999). The influence of alpha-lipoic acid on the toxicity of cadmium. *Gen Physiol Biophys*, 18 Spec No, 28-32.
- Borcea, V., Nourooz-Zadeh, J., Wolff, S. P., Klevesath, M., Hofmann, M., Urich, H., Nawroth, P. P. (1999). alpha-Lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria. *Free Radic Biol Med*, 26(11-12), 1495-1500.
- Cadenas, E. (2001). *Handbook of antioxidants* (2. ed. Vol. 23). New York: Marcel Dekker Incorporated.
- Cameron, N. E., Cotter, M. A., Horrobin, D. H., & Tritschler, H. J. (1998). Effects of alpha-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acids. *Diabetologia*, 41(4), 390-399.
- Cui, X., Zuo, P., Zhang, Q., Li, X., Hu, Y., Long, J., Liu, J. (2006). Chronic systemic D-galactose exposure induces memory loss, neurodegeneration, and oxidative damage in mice: protective effects of R-alpha-lipoic acid. *J Neurosci Res*, 83(8), 1584-1590. doi: 10.1002/jnr.20845
- Farr, S. A., Poon, H. F., Dogrukol-Ak, D., Drake, J., Banks, W. A., Eyerman, E., Morley, J. E. (2003). The antioxidants alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice. *J Neurochem*, 84(5), 1173-1183.
- Frizzell, N., & Baynes, J. W. (2013). Chelation therapy: overlooked in the treatment and prevention of diabetes complications? *Future Med Chem*, 5(10), 1075-1078. doi: 10.4155/fmc.13.73
- Gomes, M. B., & Negrato, C. A. (2014). Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetol Metab Syndr*, 6(1), 80. doi: 10.1186/1758-5996-6-80
- Gonzalez-Perez, O., Gonzalez-Castaneda, R. E., Huerta, M., Luquin, S., Gomez-Pinedo, U., Sanchez-Almaraz, E., Garcia-Estrada, J. (2002). Beneficial effects of alpha-lipoic acid plus vitamin E on neurological deficit, reactive gliosis and neuronal remodeling in the penumbra of the ischemic rat brain. *Neurosci Lett*, 321(1-2), 100-104.
- Hagen, T. M., Liu, J., Lykkesfeldt, J., Wehr, C. M., Ingersoll, R. T., Vinarsky, V., Ames, B. N. (2002). Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(4), 1870-1875. doi: 10.1073/pnas.261708898
- Hager, K., Marahrens, A., Kenklies, M., Riederer, P., & Munch, G. (2001). Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer [corrected] type dementia. *Arch Gerontol Geriatr*, 32(3), 275-282.

- Haugaard, N., & Haugaard, E. S. (1970). Stimulation of glucose utilization by thioctic acid in rat diaphragm incubated in vitro. *Biochim Biophys Acta*, 222(3), 583-586.
- Ira Wolinsky, J. D. (2004). *Nutritional ergogenic aids* (1. ed.). United States of America: CRC Press.
- Jacob, S., Ruus, P., Hermann, R., Tritschler, H. J., Maerker, E., Renn, W., Rett, K. (1999). Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic Biol Med*, 27(3-4), 309-314.
- Kayali, R., Cakatay, U., Akcay, T., & Altug, T. (2006). Effect of alpha-lipoic acid supplementation on markers of protein oxidation in post-mitotic tissues of ageing rat. *Cell Biochem Funct*, 24(1), 79-85. doi: 10.1002/cbf.1190
- Khamaisi, M., Potashnik, R., Tirosh, A., Demshchak, E., Rudich, A., Tritschler, H., Bashan, N. (1997). Lipoic acid reduces glycemia and increases muscle GLUT4 content in streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism*, 46(7), 763-768.
- Kilic, F., Handelman, G. J., Traber, K., Tsang, K., Packer, L., & Trevithick, J. R. (1998). Modelling cortical cataractogenesis XX. In vitro effect of alpha-lipoic acid on glutathione concentrations in lens in model diabetic cataractogenesis. *Biochem Mol Biol Int*, 46(3), 585-595.
- Konrad, T., Vicini, P., Kusterer, K., Hoflich, A., Assadkhani, A., Bohles, H. J., Usadel, K. H. (1999). alpha-Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 22(2), 280-287.
- Kozlov, A. V., Gille, L., Staniek, K., & Nohl, H. (1999). Dihydrolipoic acid maintains ubiquinone in the antioxidant active form by two-electron reduction of ubiquinone and one-electron reduction of ubisemiquinone. *Arch Biochem Biophys*, 363(1), 148-154. doi: 10.1006/abbi.1998.1064
- Krishna, S., Brown, N., Faller, D. V., & Spanjaard, R. A. (2002). Differential effects of short-chain fatty acids on head and neck squamous carcinoma cells. *Laryngoscope*, 112(4), 645-650. doi: 10.1097/00005537-200204000-00010
- Liu, J., Head, E., Gharib, A. M., Yuan, W., Ingersoll, R. T., Hagen, T. M., Ames, B. N. (2002). Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-alpha -lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(4), 2356-2361. doi: 10.1073/pnas.261709299
- Liu, J., Killilea, D. W., & Ames, B. N. (2002). Age-associated mitochondrial oxidative decay: improvement of carnitine acetyltransferase substrate-binding affinity and activity in brain by feeding old rats acetyl-L- carnitine and/or R-alpha -lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(4), 1876-1881. doi: 10.1073/pnas.261709098
- Manda, K., Ueno, M., Moritake, T., & Anzai, K. (2007). Radiation-induced cognitive dysfunction and cerebellar oxidative stress in mice: protective effect of alpha-lipoic acid. *Behav Brain Res*, 177(1), 7-14. doi: 10.1016/j.bbr.2006.11.013
- Mantovani, G., Maccio, A., Madeddu, C., Mura, L., Gramignano, G., Lusso, M. R., Massa, E. (2003). The impact of different antioxidant agents alone or in combination on reactive oxygen species, antioxidant enzymes and cytokines in a series of advanced cancer patients at different sites: correlation with disease progression. *Free Radic Res*, 37(2), 213-223.
- Mantovani, G., Maccio, A., Melis, G., Mura, L., Massa, E., & Mudu, M. C. (2000). Restoration of functional defects in peripheral blood mononuclear cells isolated

- from cancer patients by thiol antioxidants alpha-lipoic acid and N-acetyl cysteine. *Int J Cancer*, 86(6), 842-847.
- Mitsui, Y., Schmelzer, J. D., Zollman, P. J., Mitsui, M., Tritschler, H. J., & Low, P. A. (1999). Alpha-lipoic acid provides neuroprotection from ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve. *J Neurol Sci*, 163(1), 11-16.
- Moini, H., Packer, L., & Saris, N. E. (2002). Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicol Appl Pharmacol*, 182(1), 84-90.
- Morris, T. W., Reed, K. E., & Cronan, J. E., Jr. (1995). Lipoic acid metabolism in *Escherichia coli*: the *lplA* and *lipB* genes define redundant pathways for ligation of lipoyl groups to apoprotein. *J Bacteriol*, 177(1), 1-10.
- Muller, L., & Menzel, H. (1990). Studies on the efficacy of lipoate and dihydrolipoate in the alteration of cadmium²⁺ toxicity in isolated hepatocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1052(3), 386-391.
- Mustafa Özçetin, R. Y., Ramazan Tetikçok, Erhan Karaaslan, Zafer Dürer, Bilge Narin. (2012). On aylık çocukta alfa lipoik asit intoksikasyonu; olgu sunumu. *Anatolian Journal of Clinical Investigation*, 6(1), 66-67.
- Nourooz-Zadeh, J., Rahimi, A., Tajaddini-Sarmadi, J., Tritschler, H., Rosen, P., Halliwell, B., & Betteridge, D. J. (1997). Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia*, 40(6), 647-653. doi: 10.1007/s001250050729
- Oberley, L. W. (1988). Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med*, 5(2), 113-124.
- Packer, L., Witt, E. H., & Tritschler, H. J. (1995). alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*, 19(2), 227-250.
- Packer, L., Kraemer, K., & Rimbach, G. (2001). Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*, 17(10), 888-895.
- Patel, M. S., & Roche, T. E. (1990). Molecular biology and biochemistry of pyruvate dehydrogenase complexes. *FASEB J*, 4(14), 3224-3233.
- Quinn, J. F., Bussiere, J. R., Hammond, R. S., Montine, T. J., Henson, E., Jones, R. E., & Stackman, R. W., Jr. (2007). Chronic dietary alpha-lipoic acid reduces deficits in hippocampal memory of aged Tg2576 mice. *Neurobiol Aging*, 28(2), 213-225. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.12.014
- Reed, L. J., De, B. B., Gunsalus, I. C., & Hornberger, C. S., Jr. (1951). Crystalline alpha-lipoic acid; a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science*, 114(2952), 93-94.
- Reljanovic, M., Reichel, G., Rett, K., Lobisch, M., Schuette, K., Moller, W., Mehnert, H. (1999). Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Free Radic Res*, 31(3), 171-179.
- Schreibelt, G., Musters, R. J., Reijerkerk, A., de Groot, L. R., van der Pol, S. M., Hendriks, E. M., de Vries, H. E. (2006). Lipoic acid affects cellular migration into the central nervous system and stabilizes blood-brain barrier integrity. *J Immunol*, 177(4), 2630-2637.
- Scott, B. C., Aruoma, O. I., Evans, P. J., O'Neill, C., Van der Vliet, A., Cross, C. E., Halliwell, B. (1994). Lipoic and dihydrolipoic acids as antioxidants. A critical evaluation. *Free Radic Res*, 20(2), 119-133.

- Sharma, M., & Gupta, Y. K. (2003). Effect of alpha lipoic acid on intracerebroventricular streptozotocin model of cognitive impairment in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(4), 241-247.
- Shay, K. P., Moreau, R. F., Smith, E. J., Smith, A. R., & Hagen, T. M. (2009). Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*, 1790(10), 1149-1160. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.07.026
- Snell, E. E., Strong, F. M., & Peterson, W. H. (1937). Growth factors for bacteria: Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria. *Biochem J*, 31(10), 1789-1799.
- Streep, R. S., Henriksen, E. J., Jacob, S., Hokama, J. Y., Fogt, D. L., & Tritschler, H. J. (1997). Differential effects of lipoic acid stereoisomers on glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle. *Am J Physiol*, 273(1 Pt 1), E185-191.
- Szelag, M., Mikulski, D., & Molski, M. (2012). Quantum-chemical investigation of the structure and the antioxidant properties of alpha-lipoic acid and its metabolites. *J Mol Model*, 18(7), 2907-2916. doi: 10.1007/s00894-011-1306-y
- Yaworsky, K., Somwar, R., Ramlal, T., Tritschler, H. J., & Klip, A. (2000). Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by alpha-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia*, 43(3), 294-303.
- Ziegler, D., Hanefeld, M., Ruhnau, K. J., Hasche, H., Lobisch, M., Schutte, K., Malessa, R. (1999). Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*, 22(8), 1296-1301.