

Ácido Alfa Lipoico

Resumen de acciones y documentación

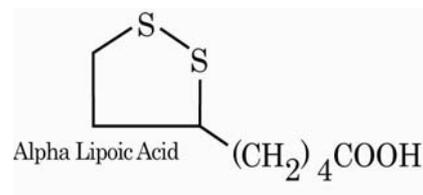
Departamento Técnico de
Lamberts Española S.L.

LAMBERTS®

El Rango Profesional

Ácido Alfa Lipoico

El ácido alfa lipoico (ALA), también conocido como ácido tióctico o ácido lipoico, es una sustancia de uso relativamente frecuente en el campo de los suplementos que cada vez se está utilizando más entre los profesionales de la salud debido a sus múltiples propiedades.



Estructuralmente se trata de un ácido graso que contiene dos átomos de azufre. No es una vitamina ya que se puede sintetizar en el organismo a partir de ácido octanoico y se encuentra en todas las células, dónde participa en procesos bioquímicos de producción de energía (ayuda a las vitaminas B en la conversión de carbohidratos, proteínas y grasas en energía). Debido a que la capacidad del organismo de sintetizar esta sustancia es muy limitada y a partir de la dieta (espinacas, carne, hígado, levadura de cerveza) es difícil obtenerlo en cantidades terapéuticas, se suele recomendar su ingesta en forma de suplementos.

El Antioxidante Universal

El ácido alfa lipoico es un potente **antioxidante**, con una propiedad muy interesante, ya que actúa tanto en ambientes acuosos como lipídicos, a diferencia de la mayoría de antioxidantes que se restringen solamente a uno de los 2 ámbitos. Debido a esa propiedad se le considera el **antioxidante universal**.

Su acción antioxidante se da a tres niveles: mediante **efecto antioxidante directo** (al secuestrar directamente radicales libres), **efecto antioxidante indirecto** (es capaz de reciclar otros antioxidantes que se han destruido al neutralizar radicales libres, como la vitamina E, la glutatión, la co-enzima Q10 y la vitamina C) y mediante el **incremento de la síntesis celular de glutatión** al incrementar la expresión de la enzima limitante de su síntesis (Gamma-glutamilcisteína ligasa) y al aumentar la captación celular de cisteína (un aminoácido necesario para su síntesis).

Debido a qué el estrés oxidativo se postula como al principal factor relacionado con el declive de las funciones fisiológicas, el uso de ácido alfa lipoico se relaciona con una mayor protección frente a radicales libres (sobre todo en personas mayores) y se está convirtiendo en un suplemento habitual dentro de programas anti-envejecimiento.

Neuropatía Diabética y Diabetes

La **neuropatía diabética** es una de las complicaciones más comunes que provoca la diabetes a largo plazo y que afecta a un 50% de los diabéticos. Es un problema relacionado con el daño neuronal por radicales libres causado por los altos niveles de glucosa en sangre de los diabéticos. En estos casos, el estrés oxidativo provoca una disminución del flujo sanguíneo que conduce a una hipoxia dentro del nervio, con la consiguiente disfunción del mismo, con resultado final de **dolor, hormigueo y falta de sensibilidad en las extremidades**, particularmente en las extremidades inferiores. Además es la principal causa de amputación de extremidades inferiores en diabéticos.

Se ha utilizado ALA en gran cantidad de estudios que han demostrado su efecto protector en **neuropatía diabética**. Su efecto positivo se debería a la combinación de diversos factores:

1. Neutralización de radicales libres, disminuyendo el estrés oxidativo.
2. Mejora de respuesta a insulina. Al disminuir el estrés oxidativo, mejoraría la respuesta a insulina, disminuyendo el exceso de glucosa en sangre. Se ha observado que también incrementa la translocación de transportadores de glucosa GLUT 4 en las membranas celulares. Estos receptores son insulino-

dependientes, es decir que en respuesta a la insulina, se aumenta su presencia en la membrana celular e incrementan la captación de glucosa por parte de adipocitos y células musculares.

Estudios con diabéticos de tipo II a los que se les administró 600mg de ALA oral durante 4 semanas, mejoraron la sensibilidad a insulina en un 25%.

3. Incremento del flujo de sangre hacia las terminaciones nerviosas. Con ello se mejora la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos, por lo que sería adecuado para tratar cualquier tipo de daño nervioso, tanto de origen diabético como no diabético.

Otra complicación neuropática de la diabetes es la **neuropatía autonómica cardiovascular**, que se da en un 25% de los diabéticos. Se caracteriza por una variabilidad del ritmo cardiaco reducida y se asocia con mayor riesgo de mortalidad. El ácido alfa lipoico ha demostrado mejorar esta sintomatología tras 4 meses de tratamiento con 800mg diarios de ALA oral.

Enfermedad Vascular y Diabetes

La función endotelial muchas veces está alterada en diabéticos e incrementa el riesgo de enfermedad vascular. Se ha observado que 300mg de ALA oral mejoran la vasodilatación endotelio-dependiente (relacionada con un aumento de Óxido Nítrico) en pacientes diabéticos en un 44% en tan sólo 4 semanas. Los diabéticos también presentan un mayor riesgo de enfermedades microvasculares, lo que puede contribuir a la neuropatía diabética. En este aspecto, el uso de ALA durante 6 semanas mejoró la perfusión capilar de los dedos de pacientes diabéticos con neuropatía periférica.

Se ha observado que su capacidad antiinflamatoria, muy localizada a nivel endotelial, y su efecto reductor de los niveles de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad, presentan un potente efecto antiaterogénico y estaría indicado su uso en la prevención de enfermedades vasculares ateroscleróticas.

Desórdenes Cognitivos y Neurodegenerativos

Diferentes estudios han mostrado su **efecto neuroprotector y neuroregenerativo**. Estabiliza la función cognitiva, mejora la memoria, aumenta el flujo sanguíneo cerebral y activa mecanismos de señalización intracelulares capaces de incrementar la supervivencia de las neuronas, siendo de utilidad para mejorar casos de **Alzheimer, Parkinson y otros desórdenes neurológicos asociados a daño oxidativo, a un insuficiente aporte sanguíneo y una muerte excesiva de neuronas**.

En casos de **esclerosis múltiple**, la utilización de altas dosis de ALA (1.200mg/día) podría disminuir la progresión de esclerosis múltiple según apuntan estudios experimentales. ALA podría inhibir la migración de células T inflamatorias hacia el cerebro y la médula espinal al inhibir la actividad de la enzima MMP-9.

Iones metálicos activos como el hierro y el cobre libre pueden inducir daño oxidativo al catalizar reacciones que generan radicales libres altamente reactivos. Se ha relacionado el daño oxidativo inducido por metales con enfermedades neurodegenerativas y con otras enfermedades crónicas. En modelos animales se ha visto que el ácido alfa lipoico podría tener un papel importante al reducir el daño oxidativo que causan estos metales y al inhibir la acumulación excesiva de hierro y cobre (mediante un efecto quelante).

Otras Aplicaciones

Otra propiedad a tener en cuenta es la de mejorar la capacidad detoxificadora del hígado. ALA protege al hígado frente a los radicales libres generados durante la fase 1 de detoxificación hepática e incrementa la síntesis de glutatióna, una sustancia que tiene un papel destacado en la eliminación de toxinas y carcinógenos durante la fase 2 de detoxificación hepática.

Por tanto, se recomienda con frecuencia en casos de hepatitis, cirrosis y otras afecciones hepáticas, así como en casos de intoxicación por metales pesados o sustancias tóxicas. De hecho, uno de sus primeros usos fue para contrarrestar la intoxicación producida por setas venenosas como *Amanita phalloides*.

Su potente actividad antioxidante también resulta útil en la prevención de cataratas, en el incremento de la respuesta inmune (útil en SIDA) y en la mejoría de desórdenes que se ven agravados por estrés oxidativo como síndrome de fatiga crónica o psoriasis.

Dosis diarias recomendadas

Para trastornos específicos se recomiendan dosis de 600mg/día de forma intravenosa o de 500-1.800mg diarios de forma oral, aunque parece ser que 600mg/día sería la dosis máxima efectiva y la que proporcionaría una óptima relación riesgo-beneficio. Como apoyo antioxidante general se pueden utilizar dosis de 250mg. Se recomienda tomarlo separado de las comidas, ya que su absorción es mayor con el estómago vacío.

Prácticamente todos los estudios publicados han utilizado ALA racémico (R-ALA y S-ALA al 50% cada uno). Actualmente no está claro si la suplementación con R-ALA (la forma que sintetiza el organismo) es más efectiva que ALA racémico en humanos.

Seguridad

Es una sustancia bastante segura, de la que no se conocen efectos secundarios graves. Se han notificado casos de leves molestias gastrointestinales y, raramente, de erupciones cutáneas. Debido a que puede aumentar el efecto de la insulina, los diabéticos deben consultar a su médico antes de tomarlo, ya que podrían necesitar ajustar la dosis del fármaco. También se han documentado casos de mal olor en la orina en dosis elevadas (1.200mg/día).

Su seguridad en embarazadas y en período de lactancia aún no ha sido evaluada.

Bibliografía

- .The Practitioner's Guide to Supplements, The Reader's Digest Association Limited, London, 2004.
- .Jin HY, Joung SJ, Park JH, Baek HS, Park TS. The effect of alpha-lipoic acid on symptoms and skin blood flow in diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 2007 Sep;24(9):1034-8.
- .Gleiter CH, Schug BS, Hermann R, Elze M, Blume HH, Gundert-Remy U. Influence of food intake on the bioavailability of thioctic acid enantiomers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50(6):513-514
- . Tankova T, Cherninkova S, Koev D. Treatment for diabetic mononeuropathy with alpha-lipoic acid. *Int J Clin Pract*. 2005 Jun;59(6):645-50.
- .Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM, et al. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(10):3381-3386.
- .Suh JH, Wang H, Liu RM, Liu J, Hagen TM. (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related loss in GSH redox status in post-mitotic tissues: evidence for increased cysteine requirement for GSH synthesis. *Arch Biochem Biophys*. 2004;423(1):126-135.
- .Yaworsky K, Somwar R, Ramlal T, Tritschler HJ, Klip A. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by alpha-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia*. 2000;43(3):294-303.
- .Zhang L, Xing GQ, Barker JL, et al. Alpha-lipoic acid protects rat cortical neurons against cell death induced by amyloid and hydrogen peroxide through the Akt signalling pathway. *Neurosci Lett*. 2001;312(3):125-128.
- . Jacob S, Rett K, Henriksen EJ, Haring HU. Thioctic acid--effects on insulin sensitivity and glucose-metabolism. *Biofactors*. 1999;10(2-3):169-174.
- .Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 2002;105(13):1567-1572
- .Haak E, Usadel KH, Kusterer K, et al. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108(3):168-174
- .Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21(2):114-121.
- .Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie*. *Diabetes Care*. 1997;20(3):369-373.
- .Yadav V, Marracci G, Lovera J, et al. Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler*. 2005;11(2):159-165
- .Hager K, Marahrens A, Kenkies M, Riederer P, Munch G. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer type dementia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2001;32(3):275-282.

Isaac Cobos González
Departamento Técnico de Lamberts Española

NEUROPATÍA DIABÉTICA

El tratamiento oral con ácido alfa-lipoico mejora la polineuropatía diabética sintomática: el ensayo SYDNEY 2

Diabetes Care. 2006 Nov;29(11):2365-70.

Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R.

FRCPE, Deutsche Diabetes-Klinik, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Institut an der Heinrich-Heine-Universität, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf, Germany.

OBJETIVO: El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos del ácido alfa-lipoico (ALA) sobre los síntomas sensoriales positivos y los déficits neuropáticos en pacientes diabéticos con polineuropatía simétrica distal (DSP).

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN Y MÉTODOS: En este estudio multicentro, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo participaron 181 pacientes diabéticos en Rusia e Israel que recibieron una vez al día dosis orales de 600mg (n = 45) (ALA600), 1,200mg (n = 47) (ALA1200), y 1,800mg (ALA1800) de ALA (n = 46) o placebo (n = 43) durante 5 semanas después de 1 período inicial de 1 semana con placebo. La principal medida resultante fue el cambio respecto a al inicio del Total Symptom Score (TSS), incluyendo dolor punzante, quemazón, parestesia y entumecimiento del pie. Las medidas secundarias incluyeron síntomas individuales de TSS, la puntuación de Neuropathy Symptoms and Change (NSC), Neuropathy Impairment Score (NIS), y la evaluación de eficacia global por el paciente.

RESULTADOS: La media de TSS no varió significativamente al inicio entre los grupos de tratamiento y, de media, disminuyó unos 4,9 puntos (51%) en ALA600, 4,5 puntos (48%) en ALA1200, y 4,7 puntos (52%) en ALA1800 comparado con 2,9 puntos (32%) en el grupo placebo (todos $P < 0,05$ respecto a placebo). Las tasas de respuesta correspondientes ($\geq 50\%$ de reducción en TSS) fueron 62, 50, 56 y 26% respectivamente. También se observaron mejorías significativas a favor de los tres grupos ALA respecto al dolor punzante y quemazón, la puntuación NSC, y la evaluación de eficacia global por parte del paciente. El NIS se redujo numéricamente. Los estudios de seguridad mostraron un incremento dosis-dependiente en náuseas, vómitos y vértigo.

CONCLUSIONES: El tratamiento oral con ALA durante 5 semanas mejoró los síntomas de neuropatía diabética y los déficits en pacientes con DSP. Una dosis oral de 600mg una vez al día parece proporcionar la óptima relación riesgo-beneficio.

Tratamiento de mononeuropatía diabética con ácido alfa-lipoico

Int J Clin Pract. 2005 Jun;59(6):645-50.

Tankova T, Cherninkova S, Koev D.

Clinic of Diabetology, Clinical Centre of Endocrinology, Clinic of Neurology, Medical University, Sofia, Bulgaria.

En el estudio participaron veintitrés pacientes diabéticos – 16 hombres y 7 mujeres (edad media: 50,7 +/- 17,4 años; duración media de la diabetes: 13,6 +/- 6,9 años) – con mononeuropatía diabética de los nervios craneales. Cuatro de ellos presentaban mononeuropatía múltiple y oftalmoplegia total, afectando a los nervios oculomotor, troclear y abducente; 12 con paresis del nervio oculomotor, uno del nervio troclear y 6 del nervio abducente. Fueron tratados con ácido alfa-lipoico (600mg) intravenoso durante 10 días, después tomaron una tableta de 600mg diaria durante 60 días. Al décimo día, hemos observado mejorías significativas en los signos clínicos de la mononeuropatía diabética (visión doble, movilidad y posición del globo ocular, ptosis del párpado superior y midriasis). El período medio del tratamiento oral fue de 69,1 +/- 23,8 días, posteriormente a la aplicación intravenosa de ácido alfa-lipoico durante 10 días, y se consiguió una recuperación total de la mononeuropatía diabética siguiendo esta propuesta terapéutica. 17 pacientes (74%) presentaron neuropatía periférica. Al décimo día, observamos una disminución en los marcadores de todos los síntomas de una media de 2,7 +/- 1,4 puntos y, al final del tratamiento mejoró a 5,9 +/- 1,9 puntos ($p = 0,04$). Al décimo día, encontramos una disminución del 33% en dolor de pies y, cerca del final del segundo mes, ésta disminuyó sobre el 65,5% ($p < 0,0001$). El umbral de percepción de vibración se redujo en estos pacientes al inicio una media de 2,42 +/- 1,8 en el dedo gordo del pie, 2,89 +/- 1,8 en el primer metatarso y 3,65 +/- 1,7 en el maléolo medio. Al finalizar el segundo mes, se consiguió una media de 4,7 +/- 1,8 ($p < 0,002$) en el dedo gordo del pie, 4,92 +/- 2,1 ($p = 0,004$) en el primer metatarso y 5,3 +/- 1,4 ($p < 0,01$) en el maléolo medio. Dos de los pacientes presentaban neuropatía autonómica cardiovascular y se presentaron mejorías tras el tratamiento en los tests de Ewings (maniobra de Valsalva, test de respiración profunda y test de lying-to-standing). Los resultados de nuestro estudio demuestran que el ácido alfa-lipoico se presenta como una droga efectiva en el tratamiento tanto de neuropatía diabética periférica y autonómica, como también en mononeuropatía diabética de los nervios craneales, conduciendo a una recuperación total de los pacientes.

Efecto del ácido alfa-lipoico sobre síntomas y flujo sanguíneo de la piel en neuropatía diabética.

Diabet Med. 2007 Sep;24(9):1034-8

Jin HY, Joung SJ, Park JH, Baek HS, Park TS.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University, Medical School, Jeon-ju, South Korea.

Objetivos: Varios mecanismos patogénicos están relacionados con la neuropatía diabética y se han probado diferentes tratamientos sin éxito. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del ácido alfa-lipoico sobre el flujo sanguíneo de la piel en pacientes con neuropatía diabética.

Métodos: Medimos el flujo sanguíneo de la piel en 13 sujetos control y en 19 pacientes con neuropatía diabética utilizando la técnica de flujo sanguíneo láser-Doppler. El flujo sanguíneo de la piel y la magnitud de los cambios de flujo sanguíneo de la piel se compararon antes y después de que los pacientes diabéticos recibieran 600mg/día de ácido alfa-lipoico intravenoso durante 14 días.

Resultados: Aunque no se observaron diferencias significativas en valores absolutos de flujo sanguíneo de la piel ni en la magnitud de los cambios, se redujeron los síntomas tras el tratamiento con ácido alfa-lipoico.

Conclusiones: Este estudio sugiere que el ácido alfa-lipoico, un potente antioxidante, mejora los síntomas de neuropatía diabética. Se necesitan estudios mayores para determinar si las mejoras en el flujo sanguíneo de la piel también se dan en pacientes con neuropatía diabética.

Ácido tióctico para pacientes con polineuropatía diabética sintomática: una revisión crítica

Treat Endocrinol. 2004;3(3):173-89.

Ziegler D

German Diabetes Clinic, German Diabetes Research Institute, Leibniz Institute at the Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany

La neuropatía diabética representa un problema mayor de salud, y es responsable de morbilidad sustancial, incremento de mortalidad, y una menor calidad de vida. Conseguir una situación cercana a la normoglicemia se acepta normalmente hoy en día como el principal abordaje en la prevención de la neuropatía diabética, pero no es alcanzable en un número considerable de pacientes. Cada vez hay más evidencias que sugieren que el estrés oxidativo resultante del incremento de la formación de radicales libres y/o defectos en la defensa

antioxidante está implicado en la patogénesis de la neuropatía diabética. Marcadores de estrés oxidativo como el anión superóxido y la producción de peroxinitrito están incrementados en pacientes diabéticos en relación con la severidad de la polineuropatía. En neuropatía diabética experimental, la actividad de radicales libres de oxígeno en el nervio ciático se ve incrementada, y el tratamiento con ácido tióctico, un potente antioxidante lipofílico, previene o mejora anomalías neurovasculares y metabólicas inducidas por la diabetes en varios sistemas orgánicos. Estudios fármaco-dinámicos han mostrado que el ácido tióctico influye de forma positiva en las anomalías vasculares de la polineuropatía diabética, como microcirculación alterada, índices incrementados de estrés oxidativo, y niveles incrementados de marcadores de disfunción vascular, como trombomodulina, albuminuria y el factor nuclear kappaB. Hasta ahora se han completado siete ensayos clínicos aleatorizados controlados con ácido tióctico en pacientes con neuropatía diabética (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy [ALADIN I-III], Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie [DEKAN], Oral Pilot [ORPIL], Symptomatic Diabetic Neuropathy [SYDNEY], Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy [NATHAN] II), en los que se ha utilizado diferentes: diseños de estudio, duraciones de tratamiento, dosis, tamaños muestrales y poblaciones de pacientes. Recientemente, se realizó un análisis exhaustivo de ensayos con diseños comparables que se ajustaban a criterios de elegibilidad específicos de un meta-análisis para obtener una estimación más precisa de la eficacia y seguridad del ácido tióctico (600mg intravenosos durante 3 semanas) en pacientes diabéticos con polineuropatía sintomática. Este meta-análisis incluyó la mayor muestra de pacientes diabéticos (n=1258) que han sido tratados con una droga o clase de drogas simple para reducir los síntomas neuropáticos, y confirmó los efectos favorables del ácido tióctico según los mayores niveles de evidencia (Clase Ia: evidencia a partir de meta-análisis de ensayos controlados, aleatorizados). Las siguientes conclusiones se pueden deducir a partir de estos ensayos: (i) un tratamiento corto de 3 semanas de 600mg/día de ácido tióctico intravenoso reduce los principales síntomas de polineuropatía diabética a unos niveles clínicamente significativos; (ii) este efecto sobre los síntomas neuropáticos se acompaña de una mejoría en los déficits neuropáticos, sugiriendo el potencial de la droga de influir de manera positiva sobre la neuropatía subyacente; (iii) el tratamiento oral de 4-7 meses tiende a reducir los déficits neuropáticos y mejorar la neuropatía cardíaca autonómica; y (iv) estudios clínicos y de vigilancia han mostrado un perfil de seguridad de la droga altamente favorable. Basándose en estos hallazgos, un crucial ensayo multicentro a largo plazo sobre el tratamiento oral con ácido tióctico (NATHAN I) se está llevando a cabo en Norteamérica y Europa para investigar los efectos sobre la progresión de la polineuropatía diabética, utilizando una medida primaria fiable y clínicamente significativa que combina la evaluación clínica y neurofisiológica.

ENFERMEDAD VASCULAR

[Suplementos dietéticos de ácido alfa-lipoico inhiben el desarrollo de lesión aterosclerótica en ratones deficientes en apolipoproteína E y en receptores de apolipoproteína E/lipoproteína de baja densidad](#)

Circulation. 2007 Dec 24

Zhang WJ, Bird KE, McMillen TS, Leboeuf RC, Hagen TM, Frei B.

Linus Pauling Institute and Department of Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine, Oregon State University, Corvallis, and Division of Metabolism, Endocrinology, and Nutrition, Department of Medicine, University of Washington, Seattle.

ANTECEDENTES: La inflamación vascular y la deposición lipídica son características importantes de la formación de la lesión aterosclerótica. Hemos demostrado previamente que el compuesto ditioil, ácido alfa-lipoico (LA), ejerce efectos antiinflamatorios al inhibir in vitro el factor de necrosis tumoral alfa y la activación endotelial y monocítica inducida por lipopolisacáridos e in vivo las respuestas inflamatorias agudas inducidas por lipopolisacáridos. Aquí, investigamos si LA inhibe la aterosclerosis en ratones deficientes en apolipoproteína E (apoE(-/-)) y en ratones deficientes en receptor apoE/lipoproteína de baja densidad, 2 modelos animales bien establecidos de aterosclerosis humana. **MÉTODOS Y RESULTADOS:** Ratones hembras apoE(-/-) de cuatro semanas, (n=20 por grupo) o ratones deficientes en receptor apoE/lipoproteína de baja densidad (n=21 por grupo) fueron alimentados durante 10 semanas con una dieta de comida típicamente Occidental que contenía un 15% de grasa y 0,125% de colesterol sin o con 0,2% (wt/wt) R-ALA, respectivamente. La suplementación con LA redujo significativamente la formación de lesión aterosclerótica en el seno aórtico en los dos modelos de ratones en aproximadamente un 20% y en el arco aórtico y en la aorta torácica de ratones apoE(-/-) y ratones deficientes en receptor apoE/lipoproteína de baja densidad en un 55% y en un 40% respectivamente. Este potente efecto antiaterogénico de LA se asoció con al menos un 40% menos de ganancia de peso corporal y niveles séricos inferiores de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad, pero no de colesterol. Además, la suplementación con LA redujo la expresión de moléculas de adhesión aórticas y de citocinas proinflamatorias y la acumulación de macrófagos en la aorta. Estos efectos antiinflamatorios del LA fueron más pronunciados en el arco aórtico y en la aorta torácica que en el seno aórtico, reflejando las correspondientes reducciones en la aterosclerosis. **CONCLUSIONES:** Nuestro estudio muestra que la suplementación dietética de LA inhibe la

formación de lesión aterosclerótica en 2 modelos de aterosclerosis humana en ratones, una inhibición que parece ser debida a los efectos "antiobesidad", antihipertriglicéridémico y antiinflamatorio de LA. LA podría ser un útil adyuvante en la prevención y tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas.

ANTI-ENVEJECIMIENTO

[Envejecimiento mitocondrial y el papel beneficioso del ácido alfa-lipoico](#)

Neurochem Res. 2007 Sep;32(9):1552-8..

Palaniappan AR, Dai A.

Department of Biochemistry, Yokohama City University, Maioka-cho 641-12, Yokohama 244-0813, Japan.

El daño oxidativo se ha postula como un factor causativo principal en la disminución de las funciones fisiológicas que se producen durante el proceso de envejecimiento. Se sabe que las mitocondrias son una fuente abundante para la producción de radicales libres y, consecuentemente, los componentes mitocondriales son susceptibles a la peroxidación lipídica (LPO) que disminuye la actividad respiratoria. En esta investigación, hemos evaluado LPO mitocondrial, 8-oxo-dG, glutatona oxidada, glutatona reducida, ATP, ácido lipoico, enzimas del ciclo TCA y actividades del complejo de cadena de transporte electrónico (ETC) en el cerebro de ratas jóvenes comparándolo con el de ratas viejas. En las ratas de mayor edad, los contenidos de LPO, glutatona oxidada y 8-oxo-dG fueron altos, mientras que se encontraron niveles bajos de glutatona reducida, ATP, ácido lipoico, enzimas del ciclo TCA y actividades del complejo ETC. La administración de ácido lipoico a las ratas viejas redujo los niveles de LPO mitocondrial, 8-oxo-dG y glutatona oxidada e incrementó los de glutatona reducida, ATP, ácido lipoico y actividades del complejo ETC. En ratas jóvenes la administración de ácido lipoico mostró sólo una mínima disminución en los niveles de LPO, 8-oxo-dG y glutatona oxidada y un ligero incremento en los niveles de glutatona reducida, ATP, ácido lipoico, enzimas del ciclo TCA y actividades del complejo ETC. Estos hallazgos sugieren que el ditioil, ácido lipoico, protege frente al daño oxidativo relacionado con la edad en mitocondrias de ratas de edad avanzada.

Desórdenes Cognitivos y Neurodegenerativos

[El ácido alfa-lipoico como una nueva opción de tratamiento para pacientes de Alzheimer- un análisis de 48 meses de seguimiento](#)

J Neural Transm Suppl. 2007;(72):189-93.

Hager K, Kenklies M, McAfoose J, Engel J, Münch G

Department of Medical Rehabilitation and Geriatrics, Henriettenstiftung, Hannover, Germany.

El estrés oxidativo y la depleción de energía neuronal son signos bioquímicos característicos de la enfermedad de Alzheimer (AD). Por tanto, es concebible que drogas pro-energéticas y antioxidantes como el ácido alfa-lipoico podrían retrasar el inicio o ralentizar la progresión de la enfermedad. En un estudio previo, se proporcionó 600mg de ácido alfa-lipoico de forma diaria a nueve pacientes con AD (que estaban recibiendo un tratamiento estándar con inhibidores de colina-esterasa) en un estudio abierto durante un período de observación de 12 meses. El tratamiento condujo a una estabilización de las funciones cognitivas en el grupo de estudio, demostrada por puntuaciones constantes en dos tests neuropsicológicos (el examen de estado mini mental, MMSE, y la subescala de evaluación cognitiva de la enfermedad de Alzheimer, ADAScog). En este informe, hemos extendido el análisis a 43 pacientes durante un período de observación de 48 meses. En pacientes con demencia leve (ADAScog<15), la enfermedad progresó de forma extremadamente lenta (ADAScog: +1,2 puntos/año, MMSE: -0,6 puntos/año), y en pacientes con demencia moderada a un ritmo aproximadamente del doble. Sin embargo, la progresión parece ser dramáticamente inferior que la detectada en pacientes sin tratar o en pacientes con inhibidores de colina-esterasa durante el segundo año de los estudios a largo plazo. A pesar del hecho de que ese estudio no era a doble ciego, ni controlado con placebo ni aleatorizado, nuestros datos sugieren que el tratamiento con ácido alfa-lipoico podría ser una opción exitosa de terapia "neuroprotectora" en AD. Sin embargo, un estudio de fase II se necesita de forma urgente.

[El pre-tratamiento con ácido R-lipoico alivia el efecto de la depleción de GSH en células PC12: implicaciones para la terapia de la enfermedad de Parkinson](#)

Neurotoxicology. 2002 Oct;23(4-5):479-86.

Bharat S, Cochran BC, Hsu M, Liu J, Ames BN, Andersen JK.

Buck Institute for Age Research, Novato, CA 94945, USA.

Se cree que el estrés oxidativo juega un papel clave en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (SN) en los afectados por la enfermedad de Parkinson (PD). Una característica bioquímica importante de PD es una significativa depleción prematura de los niveles del compuesto tiólico antioxidante glutatión (GSH) que podría llevar a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS),

a la disfunción mitocondrial, y en último lugar a una subsiguiente muerte celular neuronal. En trabajos anteriores de nuestro laboratorio, demostramos que la depleción de GSH en células dopaminérgicas PC12 afecta a la integridad mitocondrial y, de forma específica, daña la actividad del complejo mitocondrial I. En este documento notificamos que el pre-tratamiento de células PC12 con ácido R-lipoico previene la depleción del contenido de GSH y preserva la actividad del complejo mitocondrial I, que normalmente suele estar dañada como consecuencia de la pérdida de GSH.

Detoxificación Hepática

[El potencial protector del ácido alfa-lipoico frente al daño hepático y renal inducido por acetaminofeno](#)

Toxicology. 2008 Jan 20;243(3):261-70.

Abdel-Zaher AO, Abdel-Hady RH, Mahmoud MM, Farrag MM.

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Assiut University, Assiut, Egypt.

El potencial efecto protector del ácido alfa-lipoico (ALA) en hepatotoxicidad y nefrotoxicidad inducida por acetaminofeno (APAP) se investigó en ratas. El pre-tratamiento oral de las ratas con ALA (100mg/kg) protegió marcadamente frente a hepatotoxicidad y nefrotoxicidad inducida por una dosis tóxica oral aguda de APAP (2,5g/kg) según se observó mediante medidas bioquímicas y examen histopatológico. Ninguno de los animales pre-tratados con ALA murió debido a la dosis tóxica aguda de APAP. Concomitantemente, el incremento profundo de la producción de óxido nítrico (NO) y del estrés oxidativo inducidos por APAP, evidenciado por el incremento del nivel de peroxidación lipídica, la reducción de la actividad glutatión peroxidasa (GSH-Px) y la depleción del nivel intracelular de glutatión reducida (GSH) en riñón e hígado, se suprimieron mediante el pre-tratamiento con ALA. De forma similar, el tratamiento diario de las ratas con una dosis menor de ALA (25mg/kg) concurrentemente con una dosis tóxica menor de APAP (750mg/kg) durante 1 semana protegió frente a hepatotoxicidad y nefrotoxicidad inducida por APAP. Este tratamiento también previno completamente la mortalidad inducida por APAP e inhibió marcadamente la sobreproducción de NO y el estrés oxidativo en tejidos hepáticos y renales inducidos por APAP. Estos resultados proporcionan evidencias de que la inhibición de la sobreproducción de NO y el mantenimiento del estatus antioxidante intracelular podrían jugar un papel central en los efectos protectores de ALA frente al daño hepático y renal inducido por APAP.