Farmakoterapijski aspekti primene alfa-liponske kiseline kao antioksidansa

Damjanović Ivana¹,
Stojanović Dušica²,
Kocić Gordana³,
Najman Stevo⁴,
Stojanović Sanja⁴,
Pesić Srđan⁵

¹Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Nišu, Bulevar dr Zorana Đinđića
81, 18000 Niš, Srbija

²Institut za javno zdravlje Niš, Bulevar dr
Zorana Đinđića 81, 18000 Niš, Srbija

³Institut za biohemiju, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Nišu, Bulevar dr Zorana Đinđića
81, 18000 Niš, Srbija

⁴Institut za biologiju i humanu genetiku, Medi-
cinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Bulevar dr
Zorana Đinđića 81, 18000 Niš, Srbija

⁵Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Nišu, Bulevar dr Zorana Đinđića
81, 18000 Niš, Srbija

Rad primljen: 15.03.2014.

Korespondentni autor:

Asist. dr Ivana Damjanović,
Katedra za farmaciju, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Nišu, Bulevar dr Zorana Đinđića 81,
18000 Niš, Serbia
telefon: +381600798309
fax: +381 184238770
e-mail: ivanad.ph@gmail.com

Kratak sadržaj: Alfa-liponska kiselina (eng. alpha-lipoic acid, ALA) je prirodni, ditiolni antioksidans koji nastaje iz oktanske kiseline. Otkrivena je 1951. godine kao molekul koji učestvuje u transferu acil grupe u Krebsovom ciklusu. ALA i njen redukovani oblik, dihidroliponska kiselina, danas predstavljaju važne činioce u borbi sa bolestima prouzrokovanim povećanim oksidativnim stresom.

U humanom organizmu ALA se sintetiše de novo iz masnih kiselina i cisteina, ali u vrlo malim količinama, pa je neophodno da se unosi iz spoljašnjih izvora, putem hrane ili adjuvantne terapije. Završnu reakciju u sintezi ALA čini umetanje dva atoma sumpora, posredovana lipoil-sintazom, kao donatorom sumpora. Endogeno sintetisana ALA je kovalentno vezana za odgovarajuće proteine, ostvarujući, na taj način, važnu ulogu kofaktora velikog broja mitohondrijalnih enzima. ALA u svojoj strukturi sadrži dve tiolne grupe, koje mogu učestvovati u reakcijama oksidacije i/ili redukcije. Karakteriše se jedinstvenim antioksidativnim sposobnostima jer i endogeno sintetisana i egzogeni oblik aktivno učestvuju u hvatanju slobodnih radikala u oksidovanoj i/ili redukovanoj formi. ALA je rastvorljiva i u vodi i u mastima, pa zato može obavljati antioksidativnu ulogu na nivou citozola, plazma membrane, serumskih i lipoproteina, učestvujući u važnim procesima modulacije signalne transdukcije uključujući insulinsku signalizaciju, PKB/Akt-zavisnu signalizaciju i redoks-osetljive transkripcione faktore. Potencijalna biohemijska i terapijska uloga ALA unete oralnim putem uslovljena je stepenom bioraspoloživosti, akumulacije u tkivima i metaboličkim procesima kojima podleže. Farmakoterapijski aspekti ALA baziraju se na učešću ovog antioksidansa u različitim antiinflamatornim signalnim putevima, pa je zato alfa-liponska kiselina, kao terapijski agens, prepoznata kao moćan antioksidans zauzimajući posebno mesto u terapiji kardiovaskularnih, kognitivnih, neuromuskularnih defekata i hemoprevenciji karcinoma.

Cljučne reči: alfa-liponska kiselina, antioksidans, farmakoterapijski aspekti, primena.

UVOD

Antioksidansi su grupa različitih prirodnih jedinjenja koji u humanom organizmu imaju važnu ulogu zaštite od štetnog delovanja slobodnih radikala, koji su jedni od glavnih uzroka ateroskleroze, dijabetesa, malignih oboljenja, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti [1].

Endogeni antioksidansi su presudni za održavanje homeostaze. Međutim, pri izlaganju alkoholu, lekovima, traumama, prehladama, infekcijama, rigoroznim dijetama, toksinima, radijaciji ili napornoj fizičkoj aktivnosti, endogena antioksidaciona odbrana nije dovoljna za suprostanavljanje oksidativnom stresu, a zaštita od njega zavisi od efikasnosti antioksidanasa koji se unose hranom [2].

Alfa-liponska kiselina (eng. alpha-lipoic acid, ALA) je prirodni, ditiolni antioksidans koji nastaje iz oktanske kiseline. Otkrivena je 1951. godine kao molekul koji učestvuje u transferu acil grupe u Krebsovom ciklusu [3]. ALA i njen redukovani oblik, dihidroliponska kiselina (DHALA), danas predstavljaju važne činioce u borbi sa bolestima prouzrokovanim povećanim oksidativnim stresom [4].

Unos, apsorpcija i metabolizam alfa-liponske kiseline

U humanom organizmu ALA se sintetiše de novo iz masnih kiselina i cisteina, ali u vrlo malim količinama, pa je neophodno da se unosi iz spoljašnjih izvora [5]. Završna reakcija u sintezi ALA čini umetanje dva atoma sumpora, posredovana lipoil-sintazom kao donatorom sumpora [6]. Endogeno sintetisana ALA je kovalentno vezana za odgovarajuće proteine, ostvarujući, na taj način, važnu ulogu kofaktora velikog broja mitohondrijalnih enzima [7].

U prirodnim uslovima ALA se nalazi u obliku R (+) izomera, vezana za odgovarajuće proteine ostvarujući ulogu esencijalnog kofaktora za nekoliko važnih mitohondrijalnih enzimskih kompleksa [8]. Pored procesa sinteze u organizmu ALA se može u organizam uneti putem hrane ili adjuvantne terapije. ALA u svojoj strukturi sadrži dve tiolne grupe, koje mogu učestvovati u reakcijama oksidacije i/ili redukcije. Dihidroliponska kiselina je redukovana forma alfa-liponske kiseline. Prisustvo hiralnog C atoma, omogućava postojanje dva optička izomera ove kiseline, R-ALA i S-ALA. Zanimljivo je da se endogeno sintetiše jedino R-ALA [9].

Izvori ALA su namernice životinjskog porekla (crveno meso, jetra, bubrezi), dok je u manjem procentu zastupljena u zelenom voću i povrću [10]. Egzogeni ALA iz hrane se može aktivirati uz učesće lipoat-aktivirajućih enzima [11]. Još uvek nema dovoljno dokaza koje govore o uticaju ALA iz hrane na povećanje slobodne koncentracije ovog antioksidansa u plazmi ili ćelijama [12]. Sa druge strane, oralna primena visokih doza ALA dovodi do značajnog ali kratkotrajnog povećanja njene koncentracije u plazmi ili ćelijama. Sprovedena farmakokinetička istraživanja na zdravim dobrovoljcima pokazuju da se 30-40% oralnu unetu dozu resorbuje. Takođe, dokazano je da se ALA bolje resorbuje na prazan stomak, jer uzimanje sa hranom može dovesti do smanjenja plazma koncentracije ove kiseline za 20%. Konzumiranje hrane u isto vreme može da uspori prolazak alfa-liponske kiseline u sistemsku cirkulaciju, zato se savetuje primena 30 minuta pre prvog dnevnog obroka ili doručka [13]. S obzirom na to da ALA nije esencijalni nutritient, trenutno, nema zvaničnih vrednosti za preporučeni dijetarni ili referentni dijetarni unos ovog moćnog antioksidansa.

Primećene su razlike u bioraspoloživosti R i S enantiomera alfa-liponske kiseline. Nakon oralne primene R-ALA zabeležene su do 50% više plazma koncentracije u odnosu na primenu S-enantiomera, verovatno zbog bolje resorpcije R-ALA. Nakon oralne primene oba enantiomera se brzo metabolišu i izlučuju, a maksimalne plazma koncentracije postižu se jedan sat nakon primene [15]. R-ALA je ključni kofaktor za nekoliko važnih mitohondrijalnih enzimskih kompleksa, koji učestvuju u katabolizmu alfa-keto kiseline i amino kiseline [16].

Antioksidativne karakteristike alfa-liponske kiseline

Alfa-liponska kiselina se karakteriše jedinstvenim antioksidativnim sposobnostima jer i endogeno sintetisana i egzogeni oblik aktivno učestvuju u hvatanju slobodnih radikala u oksidovanoj i/ili redukovanoj formi. ALA je rastvorljiva i u vodi i u mastima pa zato može obavljati antioksidativnu ulogu na nivou citozola, plazma membrane, serumskih i lipoproteina [17]. Poznato je da ALA štiti mitohondrije od oksidativnog stresa i da povećavaju životni vek, funkcionalne genomske karakteristike kao i strukturni integritet mitohondrija [18]. ALA i njen redukovani oblik, DHALA, mogu direktno neutralisati reaktivne kiseonične i/ili azotne radikale u *in vitro* uslovima. Međutim, još uvek nije u potpunosti razjašnjen antioksidativni mehanizam ALA u *in vivo* uslovima [19].

Dihidroliponska kiselina je moćno redukciono sredstvo sa kapacitetom da regeneriše i smanji oksidovane oblike nekoliko važnih antioksidanta, uključujući vitamin C, glutation i koenzim Q10 [20]. Slobodno gvožđe i bakar su važni redoks-aktivni metalni joni koji mogu dovesti do oksidativnog oštećenja. Istraživanja pokazuju da ALA i DHALA inhibiraju oksidativna oštećenja izazvana jonima gvožđa ili bakra u *in vitro* uslovima i na animalnim modelima [21, 22].

Glutation je važan intraćelijski antioksidans koji ima potentnu ulogu u detoksikaciji i eliminaciji toksina. Istraživanja upućuju da ALA dovodi do

povećanja niva glutationa u ćelijskim kulturama inkubiranih sa ALA, kao i kod životinja koje su bile hranjene ovim antioksidansom [23]. Smatra se da je mehanizam povećanja sinteze glutationa zapravo posledica uticaja ALA na ekspresiju gama-glutamilsintetaze, enzima neophodnog za sintezu glutationa [24].

ALA učestvuje u važnim procesima modulacije signalne transdukcije uključujući insulinsku signalizaciju, PKB/Akt-zavisnu signalizaciju i redoks-osetljive transkripcione faktore. Istraživanje pokazuje da ALA aktivira insulinsku signalnu kaskadu u kulturnim ćelijama [25], da dovodi do povećane translokacije GLUT4 na nivou ćelijskih membrane, što rezultira povećanjem nivoa glukoze u adipoznom i mišićnim ćelijama [26]. Pored učesća u insulinskoj signalizaciji ALA može aktivirati protein kinazu B (PKB/Akt) u *in vitro* i *in vivo* uslovima [27], da inhibira apoptozu hepatocita [28] i povećava preživljavanje neurona inkubiranih ovom kiselinom [29].

Oksidativni stres je u pozitivnoj korelaciji sa aktivacijom transkripcionog faktora NF- κ B i posledičnom ekspresijom velikog broja gena uključenih u procese inflamacije i endotelne migracije ćelija [30]. Zabeleženi su pozitivni efekti ALA na inhibiciju NF- κ B kod velikog broja ćelijskih tipova [31], dok inicijalni uticaji inhibicije NF- κ B pomoću ALA mogu imati prednosti u procesima koji su praćeni disregulacijom aktivnosti redoks-osetljivih transkripcionih faktora. Antiinflamatorne karakteristike ALA baziraju se na antioksidativnim karakteristikama ovog potencijalnog hemopreventivnog agensa [32]. Literaturni podaci pokazuju da ALA deluje kao anti-apoptotički agens u različitim ćelijskim kulturama, prevenirajući oksidantima indukovanu ćelijsku smrt [33], dok indukuje apoptozu u ćelijama karcinoma kolona i cerviksa [34].

Farmakoterapijski aspekti primene alfa-liponske kiseline

Farmakoterapijski aspekti ALA baziraju se na učesću ovog antioksidansa u različitim antiinflamatornim signalnim putevima, zato ALA pronalazi svoja indikaciona područja u terapiji kardiovaskularnih, kognitivnih i neuromuskularnih defekata. Potencijalna biohemijska i terapijska uloga ALA unete oralnim putem uslovljena je stepenom bioraspoloživosti, akumulacije u tkivima i metaboličkim procesima kojima podleže [35, 36]. Preporučene terapijske doze alfa-liponske kiseline su od 300 -1800 mg dnevno [37].

U Tabeli 1. prikazani su najzastupljeniji registrovani proizvodi na bazi alfa-liponske kiseline u Srbiji i zemljama Evrope. Prema anatomsko terapijskoj klasifikaciji alfa-liponska kiselina je svrstana u grupu proizvoda koji deluju na bolesti digestivnog trakta i metabolizma (ATC, A16AX01), sa osnovnom primenom u terapiji dijabetesne polineuropatije [38].

Tabela 1. Registrovani proizvodi na bazi alfa-liponske kiseline u Srbiji i zemljama Evrope

Većina komercijano dostupnih proizvoda sa alfa-liponskom kiselinom sadrži racemsku mešavinu R i S enantiomera. Iako se oba enantiomera nakon oralne primene brzo metabolišu i izlučuju, prednost u terapijskom pogledu, na

osnovu farmakokinetičkih karakteristika se daje R obliku [32].

Pozitivan uticaj preparata sa ALA zabeležen je u tretmanu bolesti koje su praćene neravnotežom redoks statusa. Alfa-lipoijska kiselina, kao moćni antioksidans, pronašla je svoje mesto u terapiji komplikacija povezanih sa dijabetesom [39], terapiji glaukoma [40], ateroskleroze [41] i migrene [42]. Zbog svoji fizičko-hemijskih karakteristika, ALA vrlo lako prolazi krvno-moždanu barijeru, ispoljavajući na taj način, pozitivne antioksidativne efekte na nivou nervnih ćelija. Jedna od uloga ovog antioksidansa ogleda se u sposobnosti da regeneriše depoe glutathiona, koji su u obično smanjeni, kao posledica oksidativnog stresa, u toku šloga [43] i drugih cerebrovaskularnih događaja [44]. Rezultati novosprovedenih istraživanja potvrđuju pozitivnu ulogu ALA u terapiji i prevenciji Alchajmerove bolesti [45] i multiple skleroze [45] i šizofrenije [47].

Alfa-lipoijska kiselina, kao dijetetski suplement ili terapijski agens, učestvuje u modulaciji redoks potencijala. Osamdesetih godina prošlog veka ALA je od strane naučne zajednice prepoznata kao moćan antioksidans [48]. Danas se ALA smatra jednim od najefikasnijih do sada poznatih endogenih antioksidanasa, pa poslednjih godina zauzima posebno mesto u terapiji i hemoprevenciji karcinoma. Većina hemopreventivnih agenasa ostvaruju intenzivnu antiinflamatornu i antioksidativnu aktivnost ostvarujući na taj način važnu ulogu u epigenetskom razvoju karcinoma [49].

Pored opravdanih prednosti koje optimalna upotreba alfa-lipoijske kiseline pruža, neophodno je sagledati nastanak potencijalnih interakcija i neželjenih efekata. Iako se smatra se da je upotreba alfa-lipoijske kiseline bezbedna, ukoliko se primenjuje u preporučenim dozama, zabeleženi su retki neželjeni efekti u vidu osipa na koži i gastrointestinalnih smetnji [50]. Stalno usavršavanje lekara, farmaceuta i nutricionista omogućava lakši pristup pacijentima uz davanje

tačnih i neophodnih saveta o primeni alfa-lipoijske kiseline, bezbednosnim profilom i stepenu efikasnosti u cilju postizanja efikasne i bezbedne primene.

ZAKLJUČAK

Iako organizam poseduje veliki broj moćnih antioksidativnih molekula neophodno je uzeti u obzir da u situacijama pojačanog prisustva slobodnih radikala, mehanizmi antioksidativne zaštite ne mogu da ih uklone u potpunosti, pa se pristupa dodatnim načinima za povećanje efikasnosti antioksidativne odbrane, u smislu pojačanog unosa antioksidanasa putem hrane ili dostupne adjuvantne terapije. Alfa-lipoijska kiselina, kao terapijski agens, prepoznata je kao moćan antioksidans zauzimajući posebno mesto u terapiji hroničnih bolesti i hemoprevenciji karcinoma.

ZAHVALNICA/ ACKNOWLEDGMENTS

Istraživanje je podržano od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, u okviru projekta **TR 31060**.

Tabela 1. Registrovani proizvodi na bazi alfa-lipoijske kiseline u Srbiji i zemljama Evrope

Zaštićeni naziv	Proizvođač	Zemlja	Doza
Alpha-Lipogamma	Wörwag Pharma	Nemačka	300mg, 600 mg
Alpha-Lipon AL	Aliud	Nemačka	
Alpha-Lipon STADA	STADA	Nemačka	
Alpha-Liponsäure-CT	CT Arzneimittel	Nemačka	
Alpha-Vibolex	CNP	Nemačka	
Berlithion	Berlin Chemie	Srbija, Bosna, Hrvatska	
Thioctacid	Meda	Srbija, Češka, Slovačka, Turska, Rumunija, Austrija	
Thioctacid HR	Meda	Bugarska, Nemačka	
Thiogamma	Wörwag Pharma	Srbija, Slovačka, Češka, Nemačka, Litvanija, Rumunija, Bugarska	
Tromlipon	Trommsdorff	Nemačka	

LITERATURA

1. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact* 2014;224C:164-175.
2. Vertuani S, Angusti A, Manfredini S. The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Curr Pharm Des.* 2004;10(14):1677-94.
3. Teichert J, Hermann R, Ruus P, Preiss R. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2003;43(11):1257-67.
4. Gomes MB, Negrato CA. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6(1):80.
5. Gorca A, Huk-Kolega H, Piechota P, Kleniewska P, Ciejska E, Skibska B. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep* 2011; 63(4): 849-58.
6. Miller JR, Busby RW, Jordan SW, Cheek J, Henshaw TF, Ashley GW, et al. Escherichia coli LipA is a lipoyl synthase: in vitro biosynthesis of lipoylated pyruvate dehydrogenase complex from octanoyl-acyl carrier protein. *Biochemistry* 2000;39(49):15166-15178.
7. Reed LJ. A trail of research from lipoic acid to alpha-keto acid dehydrogenase complexes. *J Biol Chem.* 2001;276(42):38329-38336.
8. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19(2):227-50.
9. Kramer K, Packer L. R-alpha-lipoic acid. In: Kramer K, Hoppe P, Packer L, eds. *Nutraceuticals in Health and Disease Prevention*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2001:129-164.
10. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* 2001; 17(10):888-95.
11. Fujiwara K, Takeuchi S, Okamura-Ikeda K, Motokawa Y. Purification, characterization, and cDNA cloning of lipoate-activating enzyme from bovine liver. *J Biol Chem.* 2001;276(31):28819-28823.
12. Mignini F, Capacchietti M, Napolioni V, Reggiardo G, Fasani R, Ferrari P. Single dose bioavailability and pharmacokinetic study of a innovative formulation of α-lipoic acid (ALA600) in healthy volunteers. *Minerva Med* 2011;102:1-8.
13. Teichert J, Hermann R, Ruus P, Preiss R. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(11):1257-1267.
14. 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.
15. Breithaupt-Grögler K, Niebch G, Schneider E, Erb K, Hermann R, Blume HH, et al. Dose-proportionality of oral thioctic acid-coincidence of assessments via pooled plasma and individual data.. *Eur J Pharm Sci* 1999;8(1):57-65.
16. Bustamante J, Lodge JK, Marcocci L, Tritschler HJ, Packer L, Rihn BH. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic Biol Med* 1998;24(6):1023-1039.
17. Hermann R, Mungo J, Cnota PJ, Ziegler D. Enantiomer-selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various alpha-lipoic acid dosage forms. *Clin Pharmacol* 2014;6:195-204.
18. Rochette L, Ghibu S, Richard C, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Direct and indirect antioxidant properties of α-lipoic acid and therapeutic potential. *Mol Nutr Food Res* 2013;57(1):114-125.
19. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hagen TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem* 2004;11(9):1135-1146.
20. Kozlov AV, Gille L, Staniek K, Nohl H. Dihydrolipoic acid maintains ubiquinone in the antioxidant active form by two-electron reduction of ubiquinone and one-electron reduction of ubisemiquinone. *Arch Biochem Biophys* 1999;363(1):148-154.
21. Suh JH, Zhu BZ, deSzoek E, Frei B, Hagen TM. Dihydrolipoic acid lowers the redox activity of transition metal ions but does not remove them from the active site of enzymes. *Redox Rep* 2004;9(1):57-61.
22. Suh JH, Moreau R, Heath SH, Hagen TM. Dietary supplementation with (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related accumulation of iron and depletion of antioxidants in the rat cerebral cortex. *Redox Rep* 2005;10(1):52-60.
23. Monette JS, Gómez LA, Moreau RF, Dunn KC, Butler JA, Finlay LA, et al. (R)-alpha-Lipoic acid treatment restores ceramide balance in aging rat cardiac mitochondria. *Pharmacol Res* 2011;63(1):23-29.
24. 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.
25. Diesel B, Kulhanek-Heinze S, Hölte M, Brandt B, Hölte HD, Vollmar AM, et al. Alpha-lipoic acid as a directly binding activator of the insulin receptor: protection from hepatocyte apoptosis. *Biochemistry* 2007;46(8):2146-2155.
26. 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.
27. Zhang WJ, Wei H, Hagen T, Frei B. Alpha-lipoic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(10):4077-4082.
28. Shay KP, Hagen TM. Age-associated impairment of Akt phosphorylation in primary rat hepatocytes is remediated by alpha-lipoic acid through PI3 kinase, PTEN, and PP2A. *Biogerontology* 2009;10(4):443-456.
29. Zhang L, Xing GQ, Barker JL, Chang Y, Maric D, Ma W, 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.
30. Hofmann MA, Schiekofer S, Kanitz M, Klevesath MS, Joswig M, Lee V, et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor kappa B binding activity in peripheral blood mononuclear cells

- isolated from patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(8): 1310-6.
31. Feueracker B, Pirsig S, Seidl C, Aichler M, Feuchtinger A, Bruchelt G, et al. Lipoic acid inhibits cell proliferation of tumor cells in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther* 2012; 13(14): 1425-1435.
 32. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta* 2009; 790(10): 1149-60.
 33. Simbula G, Columbano A, Ledda-Columbano GM, Sanna L, Deidda M, Diana A, et al. Increased ROS generation and p53 activation in alpha-lipoic acid-induced apoptosis of hepatoma cells. *Apoptosis* 2007; 12(1): 113-23.
 34. Damjanovic I, Kocic G, Najman S, Stojanovic S, Stojanovic D, Veljkovic A, et al. Chemopreventive potential of alpha lipoic acid in the treatment of culture of colon and cervix cancer cell lines. *Bratisl Lek Listy* 2014; 115(10):611-616.
 35. Scott BC, Aruoma OI, Evans PJ, O'Neill C, Van der Vliet A, Cross CE, et al. Lipoic and dihydrolipoic acids as antioxidants. A critical evaluation. *Free Radic Res* 1994; 20(2): 119-33.
 36. Liu J, Head E, Gharib AM, Yuan W, Ingersoll RT, Hagen TM, et al. 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* 2002; 99(4): 2356-61.
 37. Lekovi u prometu: priručnik o lekovima i njihovoj primeni: ATC klasifikacija. Milan Stanulović, 15. izd., Novi Sad: Ortomedics, 2006.
 38. Suzuki YJ, Aggarwal BB, Packer L. Alpha-lipoic acid is a potent inhibitor of NF-kappa B activation in human T cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 189 (3): 1709-15.
 39. Castro MC, Francini F, Gagliardino JJ, Massa ML. Lipoic acid prevents fructose-induced changes in liver carbohydrate metabolism: role of oxidative stress. *Biochim Biophys Acta* 2014;1840(3):1145-51.
 40. Koriyama Y, Nakayama Y, Matsugo S, Kato S. Protective effect of lipoic acid against oxidative stress is mediated by Keap1/Nrf2-dependent heme oxygenase-1 induction in the RGC-5 cellline. *Brain Res* 2013;1499:145-57.
 41. Xu J, Yang W, Deng Q, Huang Q, Yang J, Huang F. Flaxseed oil and α-lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet. *Lipids Health Dis* 2012;11:148.
 42. Ali AM, Awad TG, Al-Adl NM. Efficacy of combined topiramate/thioctic acid therapy in migraine prophylaxis. *Saudi Pharm J* 2010;18(4):239-43.
 43. Connell BJ, Saleh M, Khan BV, Saleh TM. Lipoic acid protects against reperfusion injury in the early stages of cerebral ischemia. *Brain Res* 2011;1375:128-36.
 44. Panigrahi M, Sadguna Y, Shivakumar BR, Kolluri SV, Roy S, Packer L, et al. alpha-Lipoic acid protects against reperfusion injury following cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 1996;717(1-2):184-8.
 45. Holmquist L, Stuchbury G, Berbaum K, Muscat S, Young S, Hager K, et al. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. *Pharmacol Ther* 2007;113(1):154-64.
 46. Marracci GH, McKeon GP, Marquardt WE, Winter RW, Riscoe MK, Bourdette DN. Alpha lipoic acid inhibits human T-cell migration: implications for multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 2004;78(3):362-70.
 47. Vidović B, Milovanović S, Dorđević B, Kotur-Stevuljević J, Stefanović A, Ivanišević J, et al. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress markers and antioxidative defense in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2014 ;26(3):205-13..
 48. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19(2):227-50.
 49. Elangovan S, Tze-chen H. Regulation of cell cycle transition and induction of apoptosis in HL-60 leukemia cells by lipoic acid: role in cancer prevention and Therapy. *J Hematol Oncol* 2008;1:4.
 50. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011;34(9):2054-2060.

Pharmacotherapeutic aspects of the application of alpha-lipoic acid as an antioxidant

Damnjanović I¹,
Stojanović D²,
Kocić G³,
Najman S⁴,
Stojanović S⁴,
Pesić S⁵

¹Department of Pharmacy, Faculty of Medicine,
University of Niš, Serbia

²Public Health Institute Niš, Serbia

³Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine,
University of Niš, Serbia

⁴Institute of Biology and Human Genetics,
Faculty of Medicine, University of Niš, Serbia

⁵Department of Pharmacology, Faculty of
Medicine, University of Niš, Serbia

Summary: Alpha-lipoic acid (ALA) is a natural, di-thiol antioxidant derived from octanoic acid. It was discovered in 1951 as a molecule that participates in the transfer of acyl groups in the Krebs cycle. ALA and its reduced form, dihydrolipoic acid, today represent important factors in fight with diseases caused by increased oxidative stress.

In the human organism ALA is synthesized *de novo* from fatty acids and cysteine, but in very small quantities, so it is necessary to be entered from external sources through food or adjuvant therapy. The final reaction in the synthesis of ALA is insertion of the two sulfur atoms, mediated by lipoyl synthase as a sulfur donor. Endogenously synthesized ALA is covalently bound to the corresponding proteins, achieving, in this way, an important role as cofactor of a large number of mitochondrial enzymes.

ALA contains in its structure two thiol groups which may participate in the reactions of oxidation and / or reduction. It is characterized by unique antioxidant abilities, since both endogenously and exogenously synthesized ALA is actively involved in the capture of free radicals in oxidized and / or reduced form. ALA is soluble both in water and fat, so it can perform its antioxidant role in the cytosol, plasma membrane and serum lipoproteins, participating in an important processes including modulation of signal transduction such as insulin signaling, PKB/Akt-dependent signaling as well as redox-sensitive transcription factors.

Potential biochemical and therapeutic role of ALA, administered orally, is conditioned by the degree of bioavailability, accumulation in tissues and metabolic processes by which it is subjected to. Pharmacotherapeutic aspects of ALA are based on the participation of this antioxidant in different inflammatory pathways, and therefore alpha-lipoic acid, as a therapeutic agent, is widely recognized as a powerful antioxidant by taking a special place in the treatment of cardiovascular, cognitive, neuromuscular defects and cancer chemoprevention.

Key words: alpha-lipoic acid, antioxidant, pharmacotherapeutic aspects, application.