

The Antioxidant Effect in Diabetes Treatment: Alpha Lipoic Acid

Umut DALMIŞ^{1,a}, Emine Merve EKİCİ^{2,b}

¹Department of Nutrition and Dietetics, Institute of Health Sciences, Ankara Medipol University, Ankara, TURKEY

²Department of Nutrition and Dietetics, Gülhane Faculty of Health Sciences, University of Health Sciences, Ankara, TURKEY

ORCID: ^a0009-0007-5128-7215; ^b0000-0001-5409-6309

ABSTRACT

Alpha lipoic acid is a substance which resides in foods and can also be synthesized in the body as well. Alpha lipoic acid is the only antioxidant that is both water and fat soluble and allows the reuse of other antioxidants such as glutathione, vitamins C and E. Both its original form and its reduced form; dihydrolipoic acid, show antioxidant properties. It can reduce the effects of toxins in the body by forming chelates with heavy metals. It is also involved in insulin signal pathways. It is an antioxidant with many important properties. Today, many studies are being carried out in different fields with regards to the prevention of diabetes, one of the most common chronic diseases that is constantly on the rise, and with regards to the complications of this disease. In this review, it is aimed to evaluate the relationship between alpha lipoic acid and diabetes.

Key words: Alpha Lipoic Acid, Antioxidant, Diabetes.

Diyabet Tedavisinde Antioksidan Etki: Alfa Lipoik Asit

ÖZ

Alfa lipoik asit besinlerde bulunmasının yanı sıra vücutta da sentezlenebilen bir maddedir. Alfa lipoik asit hem suda hem de yağda çözünebilir tek antioksidan olup glutatyon, C ve E vitamini gibi diğer antioksidanların yeniden kullanılmasını sağlamaktadır. Hem kendisi hem de indirgenmiş formu olan dihidrolipoik asit antioksidan özellik göstermektedir. Ağır metaller ile şelat oluşturarak vücuttaki toksin etkilerini azaltabilmektedir. Ayrıca insülin sinyal yollarında yer almaktadır. Sahip olduğu tüm bu özellikler alfa lipoik asidin diyabet üzerinde etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Günümüzde görülme sıklığı giderek artan kronik hastalıklardan birisi olan diyabetin ve neden olduğu komplikasyonların önlenmesine dair farklı alanlarda birçok çalışma yapılmaktadır. Bu derlemede alfa lipoik asit ve diyabet arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Alfa Lipoik Asit, Antioksidan, Diyabet.

GİRİŞ

Kronik ve yaşam boyu devam eden bir hastalık olan diyabet (DM), dünya genelinde başlıca ölüm nedenlerinden birini oluşturmanın yanında, tedavi maliyetinin de oldukça yüksek olması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte DM prevalansı giderek artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre dünya genelinde 20-79 yaş arası yetişkin bireylerin 537 milyonu DM'ye sahiptir. Bu sayının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (IDF 2021).

Önemli bir halk sağlığı problemi olan ve pek çok komplikasyon gelişimine de neden olarak hastalık yükünü artıran DM'nin tedavisi büyük önem taşımaktadır. Tedavinin ana hedefini ise metabolik kontrolün sağlanması oluşturmaktadır (Baysal ve ark. 2014). DM tedavisinde metabolik kontrolün sağlanmasındaki en önemli adımlardan birisi tıbbi beslenme tedavisidir. Beslenme tedavisinin ana hedefleri; yaşam kalitesini geliştirmek, fizyolojik sağlığı korumak, yeterli besin ögesi alımını sağlamak, DM'nin akut ve kronik komplikasyonlarının yanında bunlarla ilişkili komorbid durumları önlemek, tedavi etmek ve iyileştirmektir (Sievenpiper ve ark. 2018).

Diyabet ve oluşturduğu komplikasyonlara yönelik önleyici ve tedavi edici çözüm arayışları uzun yıllardır devam etmektedir. Vücutta kronik inflamasyona neden olan DM'nin tedavisinde antioksidan vitamin ve bazı bileşiklerin önemi vurgulanmaktadır (Najafi ve ark. 2022). İlk olarak 1950'li yıllarda Rosenberg tarafından antioksidan olarak destekleyici kullanımı öne sürülen alfa lipoik asidin (ALA) ise son zamanlarda DM üzerindeki etkileri üzerinde durulmaktadır (Gomes ve ark. 2014). Alfa lipoik asit hem suda hem de yağda çözünebilir tek antioksidan olup glutatyon, C ve E vitamini gibi diğer antioksidanların yeniden kullanılmasını sağlamaktadır. Hem kendisi hem de indirgenmiş formu olan dihidrolipoik asit (DHLA) antioksidan özellik göstermektedir. Ağır metaller ile şelat oluşturarak vücuttaki toksin etkilerini azaltabilmektedir. Ayrıca alfa lipoik asit, insülin sinyal yollarında yer almaktadır. Sahip olduğu tüm bu özellikler alfa lipoik asidin DM üzerinde etki gösterebileceğini düşündürmektedir (Gosselin ve ark.

2013). Bu derlemede alfa lipoik asit ve DM arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

1. Diyabet Tanım ve Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre DM, pankreastan salınan insülin hormonunun salınımı, etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (DSÖ. 2023). Tip 2 DM, periferik dokularda ve pankreas β -hücrelerinde insülin işlevselliğinde farklı derecelerde değişime neden olan genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucu oluşan karmaşık ve metabolik bir endokrin hastalıktır ve daha çok erişkin bireylerde görülmektedir (Uslu ve ark. 2022). Tip 1 DM ise, giderek artış gösteren, insülin eksikliğine ve sonuçta hiperglisemiye yol açan, pankreas β -hücresinden salınan insülinin otoimmün yıkımı ile karakterize, glukoz homeostaz bozukluğudur. Tedavi edilmediği takdirde insülin eksikliği, kötüleşen hiperglisemi, ketoasidoz ve açlık ile ilerleyen metabolik düzensizliğe neden olmaktadır (Gregory ve ark. 2013). Son 30 yılda, DM prevalansı, tüm dünyada önemli ölçüde artmış ve hızla artmaya devam etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2019 yılı ölümlerinin 1,5 milyonu DM'ye bağlı gelişmiştir. 2014 yılında ise dünya genelinde yetişkin 422 milyon DM'li olduğu, fazla kiloluluk ve obezitenin ise DM gelişimine etki ettiği rapor edilmiştir (DSÖ 2019). IDF'in oluşturmuş olduğu Diyabet Atlası'na göre Türkiye Avrupa'da DM prevalansının en yüksek olduğu üçüncü ülkedir. Ayrıca IDF 2021 raporuna göre Türkiye'de her 100 kişiden 14,5'i DM ile yaşamaktadır. 2030 yılında bu oranın %16,2'ye, 2045 yılında ise %17'ye ulaşması beklenmektedir (IDF 2021).

Diyabette tedavinin en önemli bileşeni tıbbi beslenme tedavisidir. Amerikan Diyabet Derneğinin (ADA) kılavuzuna göre DM'de tıbbi beslenme tedavisinde karbonhidrat, protein, yağ gibi makro besin öğelerinin yeterli ve dengeli olmasının yanında antioksidan özellikte olan A, C, E vitamini alımları da önemlidir. İnflamasyon kaynaklı komplikasyonları azaltan bu antioksidan vitaminler ile birlikte kurkumin, beta karoten, tarçın, aloe vera gibi antioksidan kapasitesi yüksek fonksiyonel besinler ve bileşiklerin kullanılması DM tedavisinde dikkat çekici olmuştur (Elsayed ve ark. 2023).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise alfa lipoik asidin DM üzerindeki etkilerine odaklanılmıştır (Najafi ve ark. 2022).

2. Alfa lipoik asit

Tiyotik asit (TA) ve 1,2 ditiolan-3-pentanoik asit veya 6,8 tiotik asit olarak da bilinen alfa lipoik asit (C₈H₁₄O₂S₂), oksidatif metabolizmanın farklı enzimlerinin işlevi için gerekli olan doğal olarak oluşan bir maddedir (Freeland ve ark. 1951). 1930'larda keşfedilmesinin ardından ilk olarak 1959'da Almanya'da mantar zehirlenmesinin nöropatik etkilerini izole etmek için tedavi amacıyla kullanılmıştır. Bir yağ asidi türevidir için suda az miktarda çözünür. Hem suda hem yağda çözünebilen tek antioksidan olma özelliğine sahiptir (Gomes ve ark. 2014).

2.1. Sentezi

Alfa lipoik asit, sebzeler (ıspanak, brokoli, domates) gibi diyet bileşenlerinde ve başta iç organlar olmak üzere et ürünlerinde doğal olarak bulunmaktadır. Alfa lipoik asit ayrıca bitki ve hayvanların mitokondrilerinde oktanoik asit ve sisteinden (bir kükürt donörü olması için) enzimatik reaksiyonlar yoluyla mitokondride ve karaciğerde sentezlenebilmektedir. Kükürt içeren bir madde olan alfa lipoik asit, bir tiol bileşiği olarak kabul edilmektedir. Memeli hücreleri, lipoik asit sentezini (LASY) etkisiyle alfa lipoik asidi sentezleyebilir. Padmalyam ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan bir çalışmada bu enzimdeki genetik bozukluk olan bireylerde DM, mitokondriyal bozukluklar ve zayıf bağışıklık sistemi gibi semptomlar görülmüştür. Alfa lipoik asit iki enantiyomerik (optik izomer) formda bulunur. Bunlar, R ve S izoformlarıdır (Hermann ve ark. 1996).

2.2. Emilimi ve Taşınımı

Alfa lipoik asidin emilimi ve yararlanımının değerlendirilmesinde R-ALA ve S-ALA'nın bir karışımı olarak bulunduğu diyet takviyeleri ele alınmıştır. Genel olarak, her iki izoformun biyoyararlanımının %40'tan fazla olmadığı bilinmektedir ve biyoyararlanımı besin alımı ile azalmaktadır. Bu nedenle alfa lipoik asidin yemeklerden 30 dakika önce alınması tavsiye edilmektedir. S-ALA'ya kıyasla R-ALA'nın çeşitli metabolik yollarda daha yüksek biyopotansiyele sahip olduğu bilinmektedir (Nguyen ve ark. 2023).

Alfa lipoik asit oral alımdan sonra gastrointestinal sistem tarafından emilir ve kan-beyin bariyerini serbestçe geçme potansiyeline sahiptir. Orijinal kaynaklardan (diyet veya besin takviyeleri) bağımsız olarak alfa lipoik asit, indirgenmiş hali olan DHLA formuna dönüşür ve karaciğerde bisnorlipoat ve tetranorlipoat gibi farklı metabolitlerde metabolize edilir ve renal olarak atılır (Hassan ve ark. 2011). Alfa lipoik asit, sodyum, B5 ve B7 vitamini ile birlikte sodyum bağımlı vitamin taşıyıcı (SMVT) ile taşınır. SMVT birçok vitamini taşıdığı için bu vitaminlerin birbiri ile rekabet halinde olmasına neden olur. Bu durumda alfa lipoik asidin fazla alımı B5 ve B7 vitaminlerinin taşınımında sorunlara yol açabilmektedir (Najafi ve ark. 2022).

2.3. Vücutta Kullanılması ve Görevleri

Alfa lipoik asit pek çok önemli görevde yer alan piruvat dehidrojenaz (PDH), dallı zincirli alfa-keto-asit dehidrojenaz (KDH) ve alfa-ketoglutarat dehidrojenaz (KGDH) gibi enzimler için kofaktör olarak kullanılmaktadır. PDH, piruvatın sitrik asit döngüsünün bir bileşeni olan asetil koenzim A'ya (asetil-CoA) geri dönüşümsüz oksidatif dekarboksilasyonunu üç adımda katalize eden üç enzimden birisi olup mitokondriyal solunumun önemli bir parçasıdır. Yukarıda belirtilen diğer enzimler ayrıca a-ketoglutarat, valin, lösin, izolösin gibi diğer a-keto-asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunu katalize etmektedir. R-ALA aynı zamanda glisini piruvata indirgeyen glisin parçalama sisteminin bir kofaktörüdür. Bu bağlamda aminoasit metabolizmasında da görev almaktadır (Hassan ve ark. 2011).

Alfa lipoik asit ve indirgenmiş formu olan DHLA, birçok reaktif oksijen türü (ROS) için süpürme kapasitesine sahip güçlü doğal antioksidan maddeler olarak kabul edilmektedir. ALA/DHLA, vitamin E ve C gibi diğer antioksidan ajanlara göre sitozolde olduğu kadar membranda da antioksidan etkilerini ortaya koyan amfifilik özelliklere sahip olması nedeni ile bazı önemli avantajlara sahiptir (Jeffrey ve ark. 2021). Alfa lipoik asit, ayrıca C vitamini, E vitamini ve indirgenmiş/oksitlenmiş glutatyon (GSH/GSSG) oranı gibi diğer antioksidan maddelerin de yeniden kullanılmasını sağlar. Glutatyon, glutamat, sistein ve glisin içeren bir sülfür tripeptiddir. Alfa lipoik asit, antioksidan gen ekspresyonunun düzenlenmesi için

nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktörün (Nrf2) çekirdeğe translokasyonunun bir aktivatörü/indükleyicisidir (Rochette ve ark. 2015).

Alfalipoik asit, iki değerlikli metal iyonlarını şelatlayabilmektedir. LA formu çoğunlukla Mn²⁺, Cu²⁺, Pb²⁺ ve Zn²⁺ metallerini şelatlama özelliğine sahipken, DHLA formu bunlara ek olarak Hg²⁺ ve Fe³⁺ metallerini de şelatlayabilmektedir. Hem demir hem de bakır, ROS türlerinin üretimi için öncüler olarak kabul edildiğinden bu nedenle şelatlanmaları önemlidir (Gosselin ve ark. 2013).

Alfa lipoik asidin bir diğer önemli özelliği insülin sinyal yolları üzerindeki moleküler etkilerinin olmasıdır. Alfa lipoik asidin insülin sinyal yolunun bileşenlerini etkileyerek glukoz alımını uyardığı bilinmektedir (Rochette ve ark. 2015). Yapılan bir çalışmada alfa lipoik asidin glukoz taşıyıcılarının translokasyonu ve aktivitelerine etki ederek glukoz alımını uyardığı görülmüştür (Konrad ve ark. 2001). Diyabette görülen, hücrelerin glukoz alımına karşı oluşturduğu insülin direncine etki eden temel nedenin glukoz taşınımındaki sorunlardan kaynaklandığına dair sonuçlar vardır. Bu metabolik sorunun ise glukoz taşıyıcı protein tip 4'ün (GLUT-4) ekspresyonu ve translokasyonunda yer alan insülin sinyal yolunda meydana gelen değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda alfa lipoik asidin glukoz taşıyıcı protein tip 1 (GLUT-1) ve GLUT-4'ün yeniden dağılımını indükleyerek adipositlerde ve iskelet kasında glukoz alımının uyarılmasına yol açtığı ve tirozin ile serin/treonin kinazları uyardığı gösterilmiştir (Rochette ve ark. 2015). Ayrıca bu olaylar, insülin reseptörü (IR), insülin reseptörü substrat 1 (IRS1), fosfatidilinositid 3-kinaz (PI3K) ve protein kinaz B (AKT) gibi insülin sinyal yolağı proteinlerinin artmış aktivitesine neden olarak vücutta glukozun kullanımına etki etmektedir (Padmalyam ve ark. 2009; Golbidi ve ark. 2011).

3. Alfa Lipoik Asit ve Diyabet

Glukoz metabolizmasındaki etkilerinin yanında alfa lipoik asit, kolesterol biyosentezini, yağ asidi β -oksidasyonunu ve damar sertliğini azaltıcı özellikler göstermektedir. Ayrıca lipogenezi, kolesterol biyosentezini, düşük yoğunluklu lipoprotein ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein seviyelerini ve ateroskleroza azaltıcı etkilere sahiptir (Najafi ve ark. 2022). Alfa lipoik asidin sahip olduğu tüm bu özellikler ise DM ve DM

ile ilişkili komplikasyonlar üzerindeki olası koruyucu etkilerini düşündürmektedir.

Diyabette hiperglisemiye bağlı ROS'ta artış görülmektedir (Oliveira ve ark. 2011). Antioksidanlar, hiperglisemi kaynaklı poliol yolağının uyarılması, ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ve ROS gibi diyabette oluşan inflamasyon süreci ve oksidan stres üzerinde olumlu etkilere sahiptir (Golbidi ve ark. 2011). Diyabet komplikasyonlarından olan diyabetik nöropati, nefropati, kardiyomiyopati üzerine alfa lipoik asit takviyesini inceleyen klinik çalışmalar, özellikle nöropatide ağrının iyileştirilmesinde, nefropatide asimetrik dimetilarginin azalmasında ve retinopatide geliştirilmiş salınım potansiyeli ve kontrast duyarlılığında olumlu sonuçlar göstermektedir. Diyabetik kardiyomiyopatide alfa lipoik asit, Nükleer Faktör Kappa Beta (NF- κ B) aktivasyonunun inhibisyonu, fasligandin azalması ve matriks metalloproteinaz-2'nin azalması yoluyla koruma sağlamaktadır (Agathos ve ark. 2018).

Gosselin ve arkadaşları (2019) prediyabetli bireylere 12 hafta boyunca 600 mg alfa lipoik asit (müdahale) veya 600 mg selülöz (kontrol grubu) takviyesinin, müdahale grubunun serum insülin ve İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi (HOMA-IR) düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Mandani ve arkadaşlarının (2021) yaptığı çalışmada gebeliğin 24-28. haftalarında gestasyonel diyabeti (GDM) olan 60 kadına plesebo ve 300 mg/gün alfa lipoik asit takviyesi verilmiştir. Çalışma sonunda alfa lipoik asit takviyesi alan grupta açlık kan glukozu seviyelerinde düşüş, toplam antioksidan kapasite seviyelerinde ise artış görülmüştür. Bailey ve arkadaşları (2016) uzun süreli metformin kullanımının gastrointestinal sistemde B12 vitamini başta olmak üzere bazı vitamin ve vitamin benzeri maddelerin emilimini azalttığını, bununla beraber antioksidan sistemin zayıflayıp nöropati başta olmak üzere DM komplikasyonlarının arttığını öne sürmüşlerdir. Bu nedenle düzenli metformin kullanan bireylere ilave olarak B12 ve alfa lipoik asidin birlikte kullanılmasının faydalı olacağını ifade etmişlerdir. Karlafti ve arkadaşları (2020) diyabetli 85 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada 12 ay boyunca bireylere nöropatiye etkisi bulunan, alfa lipoik asit, B12 vitamini, süperoksit dismutaz ve karnitin içeren çoklu müdahalede bulunmuşlardır. 12 ayın sonunda hemoglobin A1c (HbA1c) değerlerinde anlamlı bir düşüş

olmadan ağrı skorlarında düşüş ve yaşam kalite skorlarında bir yükseliş gözlemlenmiştir. Altı ay boyunca farklı dozlarda alfa lipoik asit (300 ila 1200 mg/gün aralığında) ile müdahalede bulunulan 38 hastaya yapılan başka bir randomize, plasebo kontrollü çalışmada, alfa lipoik asit takviyesi uygulanan grupta HbA1c ve açlık kan glukozunda düşüş gözlemlenmiştir (Won ve ark. 2020). Fareler üzerine yapılan bir çalışmada ise alfa lipoik asidin hipergliseminin verdiği oksidatif hasarı önlediği, inflamasyonu azalttığı, peroksidasyonu önlediği görülmüştür (Zhang ve ark. 2018). Ziegler ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada, 4 yıl boyunca diyabetli bireylere alfa lipoik asit (600 mg/gün) takviyesi verilmiş, kas zayıflığı, refleks kaybı, dokunma basıncı, titreşim, eklem pozisyonu ve hareketi, işaret parmağı ve ayak başparmağı iğne batması muayenelerinin toplamı bir skorla değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda nöropatik hasar skorlarında anlamlı bir fark görülmesi bile müdahale grubunda hasar skorunun azalma eğiliminde olduğu görülmüştür. Dört ay boyunca alfa lipoik asit (600 mg/gün), alfa lipoik asit (600 mg/gün)+ α -tokoferol (800 mg/gün) takviyesi verilen 102 hastayı içeren başka bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, bazı lipid fraksiyonlarında ve kan glukozunda iyileşme gözlenmiştir. α -tokoferol içeren grupta düşüş daha fazla olsa da iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Oliveria ve ark. 2011).

Diyabete bağlı komplikasyonlardan biri olan retinopati ile ilişkili yapılan çalışmalarda ise alfa lipoik asit takviyesinin oksidatif stres, NF- κ B aktivasyonu ve vasküler endotelial büyüme faktörü belirteçlerini azalttığı görülmüştür (Salahi ve ark. 2019).

Diyabetik nefropatisi olan bireyler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise farklı dozlardaki alfa lipoik asit müdahalesi ile interlökin-6 (IL-6), idrar albümini, idrar izoprostanında azalma ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH) ise artış olduğu gözlemlenmiştir (Gomes ve ark. 2014). Abdulhamid ve arkadaşları (2022) hemodiyalize giren diyabetik hastalar ile yaptığı çalışmada alfa lipoik asit takviyesinin C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve kan üre azotu (BUN) seviyelerinde anlamlı azalma sağladığı ve kullanımının güvenli olduğunu rapor etmişlerdir.

Agathos ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada 40 gün

boyunca alfa lipoik asit (600 mg/gün) takviyesinin, nöropatik semptomları azalttığı, kan trigliserit düzeyini iyileştirdiği ve yaşam kalitesini artırdığı bulunmuştur. Yoshihiko ve arkadaşlarının (2007) Japonya'da yaptığı bir olgu izleme çalışmasında ise 75 gramlık oral glukoz testi uygulanan hastada, 120 dakika sonunda kan glukozu 207 mg/dl olarak saptanmış ve bu hastaya alfa lipoik asit (200 mg/gün) takviyesi uygulandığında başka bir takviye veya tedavi uygulanmadan kan glukoz seviyesi anlamlı ölçüde azalmıştır.

4. Alfa Lipoik Asit Etkin Dozu ve Kullanımı

Yaygın olarak kullanılan besin takviyesi kapsüllerinde ortalama olarak 50-600 mg arasında alfa lipoik asit bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda ise alfa lipoik asidin güvenilir alım düzeyinin 600 mg/gün ile 2400 mg/gün arasında olduğu bulunmuştur (Esposito ve ark. 2021). Yapılan başka bir çalışmada Tip 2 DM hastalarına 10 gün boyunca alfa lipoik asit (50 mg/gün) intravenöz yolla verildiğinde açlık kan glukozu veya insülin düzeylerinde bir değişim olmaksızın vücut glukoz kullanımında ortalama %30 artış olduğu bulunmuştur (Esposito ve ark. 2021). Kwon ve arkadaşlarının (2020) ağrılı nöropati hastalarında 12 haftalık alfa lipoik asit (600mg/gün) ve alfa linolenik asit (320mg/gün) takviyelerinin Vizuel Analog Skala (VAS) ağrı skorunda her iki takviyenin de benzer düşüş sağladığı bildirilmiştir. Cramer ve arkadaşlarının (2023) yaptığı çalışmada ise maksimum dozun 2400 mg/gün olduğu ve daha fazla alımının ekstra bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir. Alfa lipoik asit diğer antioksidanların yeniden kullanılmasını sağladığı için birlikte kullanımının güçlü bir antioksidan ağ oluşturarak etkilerini artırabildiği bilinmektedir. Buna göre alfa lipoik asidin glutatyon, E vitamini, C vitamini ve ubikinol gibi diğer antioksidanlar ile birlikte kullanılması önerilebilmektedir (Kozlov ve ark. 1999).

5. Yan Etkisi ve Zararları

İntervenöz uygulamalarda enjeksiyon bölgesinde yaralanma, kanama ve geç iyileşmeler görülmektedir. Ayrıca diyare, kusma, abdominal rahatsızlık, baş dönmesi görülebilmektedir. Alfa lipoik asidin diyabetik nöropatide kullanılması meta analizlere göre en yüksek kanıt düzeyinde gösterilmiştir (Papanas ve ark. 2014). Çok yüksek dozlarda alımı alerjik

deri reaksiyonları ve hipoglisemiye neden olabilir. İlaç etkileşimi olabileceği için insülin ya da oral antidiyabetik alanlarda ve hipo/hipertiroid tedavisi olanlarda kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca gebelik ve laktasyon dönemlerinde kullanımı yeterli kanıt düzeyine ulaşmadığı için güvenilir olarak kabul edilmemektedir (Allison ve ark. 2007).

SONUÇ

Alfa lipoik asit ve indirgenmiş formu olan DHLA gösterdikleri antioksidan özellikler sayesinde vücutta oksidatif stresin azaltılmasında görev almaktadır. Bu antioksidan etkilerini serbest radikalleri yakalama, ağır metallerle şelat oluşturma, glutatyon, E ve C vitamini gibi diğer antioksidanların yeniden kullanılabilirliğini sağlaması sayesinde gerçekleştirmektedir. Ayrıca alfa lipoik asit, insülin sinyal yolunda yer alan GLUT-1 ve GLUT-4'ün yeniden dağılımını indükleyerek adipositlerde ve iskelet kasında glukoz alımının uyarılmasına yol açmakta ve tirozin ile serin/treonin kinazları uyararak vücutta glukoz kullanımını artırmaktadır. Alfa lipoik asidin oksidatif stres ve glukoz dengesi üzerindeki etkileri nedeniyle diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılması önerilebilir. Bu konuda yapılacak olan geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

YAZARLIK KATKISI

Fikir/Kavram: UD Tasarım/Dizayn: UD; Danışmanlık: EME; Veri Toplama ve/veya Veri İşleme: EME; Analiz ve/veya Yorum: UD; Literatür Tarama: UD, Makalenin Yazımı: UD; Eleştirel İnceleme: EME.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

FİNANSAL DESTEK

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

Agathos E, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Katsaouni P, Nemtzas I, Petrou A. (2018). Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J Int Med Res.*, 46(5):1779-1790.

Allison S. Fragakis C. Popular dietary supplements, Faulhaber D. (ed), 3 bsk., 0880913630, United States of America.

Baysal A, Aksoy M, Besler T, Bozkurt N, Keçecioglu S, Mercanligil S. (2014). *Diyet El Kitabı*, Baysal A. (Ed), 13 bsk., Hatiboğlu, Ankara.

Billgren E, Cicchillo R, Nesbitt M, Booker. (2010). *Lipoic Acid Biosynthesis and Enzymology*, Mander, L., Liu, H.W. *Comprehensive natural products II: chemistry and biology*. 9(1):181-212.

Calabrese EJ, Agathokleous E, Dhawan G, Kapoor R, Calabrese V. (2023). Protective effects of alpha lipoic acid (ALA) are mediated by hormetic mechanisms. *Food and Chemical Toxicology*. 177:113805.

Dan Z, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, Samigullin R, Tritschler H, Munzel U, Maus J, Schütte K, Dyck PJ. (2011). Efficacy and Safety of Antioxidant Treatment With α -Lipoic Acid Over 4 Years in Diabetic Polyneuropathy: The NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*, 34(9):2054-2060.

Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Kotoninas Z, Margaritidis C, Giannoulaki P, Kantartzis K. (2020). Efficacy and Safety of the Combination of Superoxide Dismutase, Alpha Lipoic Acid, Vitamin B12, and Carnitine for 12 Months in Patients with Diabetic Neuropathy. *Nutrients*, 12(11):3254.

Dünya Sağlık Örgütü, (Erişim Tarihi:18 temmuz 2023). https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1.

EISayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA. (2023). 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 46:41-8.

Esposito C, Ugo Garzarella E, Santarcangelo C, Di Minno A, Dacrema M, Sacchi R, Piccinocchi G, Piccinocchi R, Daglia M. (2021). Safety and efficacy of alpha-lipoic acid oral supplementation in the reduction of pain with unknown etiology: A monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 144:112308.

Freeland RO. (1951). The Green Pigment and Physiology of Guard Cells. *Science*, 114(2952):94-95.

Golbidi S, Badran M, Laher I. (2011). Diabetes and Alpha Lipoic Acid. *Front Pharmacol. Frontiers in Pharmacology*, 2:69.

Gomes MB, Negrato CA. (2014). Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Metabolic Syndrome*, 28:6(1):80.

Gosselin L, Chrapowitzky L, Rideout TC. (2019) Metabolic effects of α -lipoic acid supplementation in pre-diabetics: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Food Funct*,

- 10(9):5732-5738.
- Gregory M, Moore DJ, Simmons H. (2013). Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics in Review*, 34(5):203-215.
- Hamid D, Nienaa YA, Mostafa TM. (2022). Alpha-lipoic acid improved anemia, erythropoietin resistance, maintained glycemic control, and reduced cardiovascular risk in diabetic patients on hemodialysis: a multi-center prospective randomized controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 26(7):2313-2329.
- Hassan BH, Cronan JE. (2011). Protein-Protein Interactions in Assembly of Lipoic Acid on the 2-Oxoacid Dehydrogenases of Aerobic Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 286(10):8263-8276.
- Hermann R, Uchida R, Okamoto H, Ikuta N, Terao K, Hirota T. (1996). Enantioselective pharmacokinetics and bioavailability of different racemic alpha lipoic acid formulations in healthy volunteers. *Eur. J. Pharm. Sci.* 4:167-174.
- International Diabetes Federation (IDF). (2021). *IDF Diabetes Atlas*. Boyko E, Dianna J, Piemonte L, Riley PR, Sun H. (Ed), 10 bsk., International Diabetes Federation, Brussels.
- Jeffrey S, Samraj I, Raj Sundara Behin. (2021). The Role of Alpha-lipoic Acid Supplementation in the Prevention of Diabetes Complications: A Comprehensive Review of Clinical Trials, *Current Diabetes Reviews*, 17(9):12.
- Konrad, D., Somwar, R., Sweeney, G., Yaworsky, K., Hayashi, M., Ramlal, T., and Klip, A. (2001). The antihyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes* 50(6): 1464-1471.
- Kozlov A, 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.
- Mandani M, Badehnoosh B, Jalali-Mashayekhi F, Tavakoli-Far B, Khosrowbeygi A. (2021). Alpha-lipoic acid supplementation effects on serum values of some oxidative stress biomarkers in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol*, 37(12):1111-1115.
- McCreight L, Bailey C, Pearson, E.R. (2016) Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*, 59:426-435.
- Najafi N, Mehri S, Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. (2022). Effects of alpha lipoic acid on metabolic syndrome: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 36(6):2300-2323.
- Nguyen H, Gupta V. (2023). Alpha-Lipoic Acid. I. *StatPearls* (ed), 33231971, Treasure Island, Florida.
- Oliveira AM, Rondó PH, Luzia LA, D'Abronzio FH, Illison VK. (2011). The effects of lipoic acid and α -tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 92 (2):253-260.
- Padmalayam I, Hasham S, Saxena U, Pillarisetti S. (2009). Lipoic Acid Synthase (LASy). *Diabetes*, 58(3):600-8.
- Papanas N, Ziegler D. (2014). Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(18):2721-31.
- Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. (2015). Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol*, 93(12):1021-7.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract*, 157:107843.
- Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tümer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, Akram M, Riaz M, Capanoglu E, Sharopov F, Martins N, Cho WC, Sharifi-Rad J. (2019). Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*, 9:9(8):356.
- Sevenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams S. (2018). Nutrition therapy. *Can J Diabetes*, 42:64-79.
- Uslu N, Ünsal E, Tokem Y. (2022). Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2022 Diyabette Tibbi Bakım Standartları. *Turkish Jurnale of Diabetes Nursing*. 2(1):22.
- Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. (2009). Alpha-Lipoic Acid and Diabetic Neuropathy. *Rev Diabet Stud*, 6(4):230-6.
- Won JC, Kwon HS, Moon SS, Chun SW, Kim CH, Park IB. (2020). γ -Linolenic Acid versus α -Lipoic Acid for Treating Painful Diabetic Neuropathy in Adults: A 12-Week, Double-Placebo, Randomized, Noninferiority Trial. *Diabetes Metab J*, 44(4):542-554.
- Yoshihiko I, Takeshi O, Yoko O, Tatsuo I, Yushi H. (2007). α -Lipoic Acid and Insulin Autoimmune Syndrome. *Diabetes Care*, 30 (9):2240-2241.
- Zhang YH, Wang DW, Xu SF, Zhang S, Fan YG, Yang YY, Guo SQ, Wang S, Guo T, Wang ZY, Guo C. (2018). α -Lipoic acid improves abnormal behavior by mitigation of oxidative stress, inflammation, ferroptosis, and tauopathy in P301S Tau transgenic mice. *Redox Biol*, 14:535-548.