

LİPOİK ASİT

LIPOIC ACID

Ramazan Tetikçok¹, Mustafa Özçetin², Nagihan Yıldız Çeltek¹, Gülseren Oktay¹, Ufuk Ünlü¹,
Mehtap Şengül

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Aile Hekimliği Anabilim
Dalı.Tokat/Türkiye
²Süleymaniye Kadın Doğum
ve Çocuk Hastalıkları Eğitim
ve Araştırma Hastanesi
Pediatri Kliniği,
İstanbul/Türkiye

Corresponding Author:

Sevim Şen

Address:

Sakarya Üniversitesi
Hemşirelik Anabilim Dalı

E-mail:

sen_sevim@yahoo.com

Başvuru Tarihi/Received :

26-10-2014

Kabul Tarihi/Accepted:

03-02-2015

ÖZET

Mucize bir antioksidan olarak tanımlanan lipoik asit birçok klinikte kullanılmaktadır. Klinik kullanımına ait veriler çok kısıtlı olmasına rağmen diyabetik nöropati tedavisinde, fizik tedavi ve rehabilitasyon, dermatoloji ve geriatri kliniklerinde kullanılmaktadır. Kozmetik olarak kullanım alanları vardır. Bu alanlarda etkili olduğu yönünde bildirimler olsa da yapılan çalışmalar yeterli değildir. Günümüzde birçok alanda kullanılmaya başlanan lipoik asit evrensel bir antioksidan olarak değerlendirilmektedir.

Anahtar kelime: Alfa lipoik asit, antioksidan, tedavi

ABSTRACT

Lipoic acid, which is defined as a miracle antioxidant, is used by many departments. Eventhough clinical using data are very limited , it is used in treatment of diabetic neuropathy, physical therapy and rehabilitation clinic, dermatology clinic, geriatric clinics. It has usage area for cosmetic purposes. Although there are reports there are the direction of the effectiveness in these areas, the works done are not enough. Today lipoic acid , used in many areas ,is evaluated as universal antioxidant

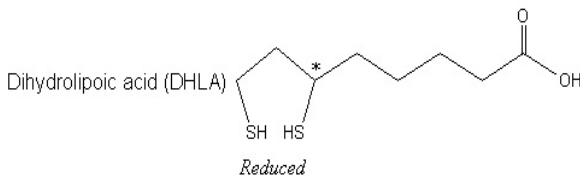
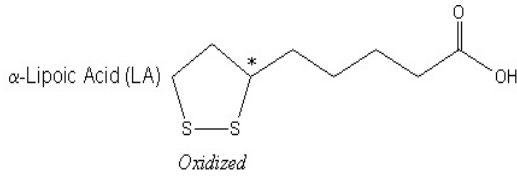
Key Words: Alpha lipoic acid, antioxidant, treatment

GİRİŞ

Lipoik Asit (LA), diğer ismiyle thioctic asit 1980'lerin sonlarında keşfedilen güçlü bir antioksidandır (1). İlk tanımlandığı dönemlerde vitamin olarak nitelendirilmiştir. Ispanak, brokoli, domates gibi bitkisel besinler ile karaciğer, böbrek, kalp gibi hayvansal besinlerde bulunmaktadır (2-4). Günümüzde klinik kullanımı giderek yaygınlaşmakta ve birçok bilimsel araştırmaya konu olmaktadır.

LİPOİK ASİDİN YAPISI, METABOLİZMASI VE KLİNİK ÖNEMİ

LA bitkiler, hayvanlar ve insanlarda düşük miktarlarda sentezlenmektedir (5). Molekül ağırlığı 206,328 g/mol'dür. Endojen olarak bulunan LA mitokondriyal enzim komplekslerinde spesifik proteinlere kovalent bağlı olarak bulunmaktadır (6). İki optik izomeri bulunmaktadır: Alfa lipoik asit (ALA) ve dihidrolipoik asit (DHHLA) (Şekil 1).



Şekil 1. ALA ve DHHLA'nın Moleküler Yapısı

Hem lipoik asit hem de lipoik asitin redükte formu olan dihidrolipoik asitin her molekülünde iki tiol halkası bulunmaktadır (2-4). Bu farklılık lipoik asitin pek çok önemli enzimin kofaktörü olarak görev yapmasını sağlamaktadır. Lipoik asitin biyosentez yolağı tam olarak açıklanamamışsa da, sekiz karbonlu bir yağ asiti (oktanoik asit) ile elementer sülfürün

mitokondride birleşmesiyle sentezlendiği düşünülmektedir (7).

Lipoik asit insanlarda yeniden (de novo) sentezlenebilir. Normal bir diyetle yeterli miktarı alınabilmektedir. Alınan lipoik asit başta karaciğer olmak üzere çeşitli dokuların hücrelerinde NADH veya NADPH yanı sıra dihidrolipoil dehidrogenaz ve GSH-redüktaz aktivitesi ile dihidrolipoik asite indirgenir (8). Lipoik asitin hem indirgenmiş formu hem de okside formu antioksidan etki göstermektedir. Ancak indirgenmiş form (DHHLA) en iyi antioksidan olarak kabul edilirken, okside formu (LA) orta düzeyde bir antioksidan olarak kabul edilmektedir (2). LA, hidroksil radikali ve hipokloröz asidi temizlerken süperoksit ve peroksil radikaline etkisi fazla değildir. DHHLA ise GSH'dan daha güçlü bir redüktandır, hipokloröz asit, peroksil ve hidroksil radikallerini temizleyerek lipid peroksidasyonunu önleyebilmektedir (9). Hem LA, hem de DHHLA mangan, bakır, çinko, kurşun gibi geçişli metallere stabil kompleksler yaparak biyolojik sistemlerdeki ağır metalleri yok etmektedirler (2). DHHLA diğer bazı antioksidanların rejenerasyonunda, detoksifikasyonda rol oynayan ve önemli bir antioksidan olan glutatyon sentezinin artırılmasında, insülin sinyallerinin artırılmasında, diğer hücrel sinyal moleküllerinin ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (10, 11). Bu anlamda DHHLA, C ve E vitamini, koenzim Q gibi iyi bilinen antioksidanların radikal veya okside formlarını indirgeyerek yenileyebilmektedir (12).

Klinikte DHHLA güçlü antioksidan etkinliği nedeniyle pankreastaki langerhans adacık hücrelerini reaktif oksijen hasarına karşı korumaktadır. Tip 2 diyabet hastalarına 10 gün süre ile günde 50 mg ALA intravenöz olarak verildiğinde açlık kan şekeri veya insülin seviyelerinde bir değişim olmaksızın glikoz kullanımında ortalama %30 artış saptanmıştır (13). ALA nöropati gelişiminde etkin rol

oynadığı düşünülen lipid peroksidasyonunu sinir dokuda azaltmaktadır (14). Diyabetik nöropati semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (15). Deneysel çalışmalarda LA takviyesinin sıçanlarda katarakt gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir (16). Günlük 150 mg ALA ile glomkoma ve görme fonksiyonlarında gelişme olduğu, iskemi ve perfüzyonda etkin olduğu, radyasyon hasarlarından koruduğu, santral sinir sisteminde oksidatif hasarı azaltarak çeşitli nörolojik bozukluklardan koruduğu, HIV virüsünün replikasyonunu engellediği, tütün kullanımına bağlı gelişebilecek sorunlardan korunmayı sağladığı gösterilmiştir (7, 17-20). Ateroskleroz, multipl skleroz, bilişsel kayıplar ve yaşlanmaya bağlı demansta etkinliği gösterilmiştir (19). Normal kohlear fonksiyon için gerekli olduğu gösterilmiştir (21).

ALA'nın vücutta iki şekilde fonksiyon yaptığı düşünülmektedir. Bunlardan ilki, metabolik süreçlerde koenzim olarak görev alması; ikincisi ise beslenme desteği olarak kullanıldığında ulaşılan dozlarda antioksidan özellikler göstermesidir (2).

ALA'nın antioksidan potansiyeline bakıldığında; serbest radikalleri temizleme spesifitesi, diğer antioksidanlarla etkileşimi, metallerle şelat yapma yeteneği, absorpsiyonu, biyolojik yararlılığı ve hücre konsantrasyonu, gen ekspresyonuna etkileri, molekülün membran veya akuöz fazda lokalize olması, oksidatif hasarı onarma yeteneği gibi kriterlerin hepsine uygunluğu görülmektedir (2, 20, 22). Örneğin Vitamin E iyi bir antioksidan olarak düşünülse de bu kriterlerden sadece birini sağlamakta, membran ya da lipid fazda etkisini gösterip özellikle lipid peroksil radikallerini nötralize ederken, akuöz fazdaki radikallere karşı çok az ya da hiç etki göstermemektedir (20). Günümüzde LA–DHLA redox çifti“**evrensel antioksidan**” olarak tanımlanmaktadır. Hızla absorbe edilerek birçok dokuya dağılılabılır. Kan-beyin bariyerini geçebilir. Redükte ve okside formlarının antioksidan etkiye sahip olması, hem sıvı, hem de lipid fazda çözünmesi, glutatyon

düzeylerini artırması, diğer antioksidanlarla etkileşimi, serbest metal iyonlarıyla şelat yapması, serbest radikalleri nötralize etmesi gibi özellikleri nedeniyle evrensel antioksidan olarak bilinir. (20, 21, 23-26).

ALA antioksidan özelliği ile 20-100 mg/kg olarak günlük kullanıma girmiştir (27). Genel sağlık, yaşlanma etkilerini yavaşlatmak ve optimal antioksidan etkiler için günlük 100-200 mg doz önerilmektedir. Diyabet, hepatit, ağır metal zehirlenmeleri gibi klinik durumlarda günlük 300-1200 mg kullanılmaktadır (28).

Klinik araştırmalar lipoik asidin kullanılması ile karsinogenik etkilerin olmadığını göstermiştir. Yüksek dozlarda bile ciddi yan etkiler gözlenmemiştir. Minör yan etkiler deri reaksiyonlarını ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal etkileri içerir. Bununla beraber bu etkiler yalnız intravenöz infüzyonla her gün 1200 mg veya daha yüksek dozda alanların küçük bir yüzdesinde gözlenmiştir. Gebelik boyunca lipoik asit kullanımıyla ilgili zararlı yan etki bilgileri elde edilememiştir. Bilimsel araştırmalar ve klinik kullanımlarda 30 yılı aşkın bir zaman boyunca lipoik asit kullanılmasıyla ilgili ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Letal Doz (LD) 50 köpeklerde yaklaşık olarak 400-500 mg/kg oral dozdan sonradır (29). Ratlarda LD 50 yaklaşık 400-500 mg/kg'dır (30). İnsanlarda letal doz çalışmalarına literatürde rastlanmamıştır. Oral alımı ile pediatrik intoksikasyonu bildirilen Özçetin M. ve arkadaşlarının çalışmasında intoksikasyon dozu tesbit edilememiştir (31).

SONUÇ

Günümüzde diyabet tedavisinde ve nöroloji, psikiyatri, fizik tedavi ve rehabilitasyon, dermatoloji ve acil kliniklerinde yoğun olarak kullanılan ALA'nın toksisitesine ve doz aşımına ait literatürde çok az sayıda çalışma vardır. Biyokimyasal etkilerine ait çalışmalar devam etmektedir, eser elementlere etkisi henüz bilinmemektedir ve şelat yapıcı

özelliği ile demir eksikliğine bağlı anemilerdeki rolü açık değildir. Erişkinlerde yararlı olduğu gösterilmiştir ancak pediatrik kullanımına ve gebelik üzerindeki etkilerine dair bilgilere literatürde rastlanmamaktadır. Bu çalışmalardan olumlu sonuçların alınması halinde “*mucize bir antioksidan*” (32) ve *evrensel antioksidan*” olarak tanımlamaların iyi bir değerlendirme olduğu, yakın gelecekte pek çok klinikte kullanılabileceği öngörülebilir.

KAYNAKLAR

1. Bitar MS, Wahid S, Pilcher CW, Al-Saleh E, Al-Mulla F. Alpha-lipoic acid mitigates insulin resistance in Goto-Kakizaki rats. *Horm Metab Res.* 2004;36:542-549.
2. Navari-Izzo F, Quartacci MF, Sgheri C, et al. Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol Biochem.* 2002;40:463-470.
3. Neal R, Cooper K, Kellogg G, Gurer H, Ercal N. Effects of some sulfurcontaining antioxidants on leadexposed lenses. *Free Radic Biol Med.* 1999;26:239-243.
4. Biewenga G, de Jong J, Bast A. Lipoic acid favors. thiolsulfinate formation after hypochlorous acid scavenging: a study with lipoic acid derivatives. *Arch Biochem Biophys.* 1994;312:114-20.
5. 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.
6. 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,.
7. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications, *Nutrition.* 2001; 17, 888-895.
8. Roy S, Packer L. Redox regulation of cell functions by alpha-lipoate: biochemical and molecular aspects. *Biofactors.* 1998;8:17-21.
9. Coleman MD, Eason RC, Bailey CJ. The therapeutic use of lipoic acid in diabetes: a current perspective. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2001;10:167-172.
10. May JM, Qu ZC, Mendiratta S. Protection and recycling of alphas-tocopherol in human erythrocytes by intracellular ascorbic acid. *Arch Biochem Biophys.* 1998;349(2):281-28.
11. Lu C, Liu Y. Interactions of lipoic acid radical cations with vitamins C and E analogue and hydroxycinnamic acid derivatives. *Arch Biochem Biophys.* 2002;406:78-84.
12. Jacob S, Henriksen EJ, Tritschler HJ, Augustin HJ, Dietze GJ. Improvement of insulin-stimulated glucose-disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996;104, 284-288.
13. Nickander KK, McPhee BR, Low PA, Tritschler H. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. *Free Radic Biol Med.* 1996; 21, 631-639.
14. Kahler W, Kuklinski B, Ruhlmann C, Plotz C. Diabetes mellitus-a free radical-associated disease. Results of adjuvant antioxidant supplementation, *Z Gesamte Inn Med* 1993;48: 223-232.
15. Kojima M, Sun L, Hata I, et al. Efficacy of α -Lipoic Acid Against Diabetic Cataract in Rat. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51, 10-13.
16. Filina AA, Davydova NG, Endrikhovskii SN, Shamshinova AM. Lipoic acid as a means of metabolic therapy of open-angle glaucoma, *Vestn Oftalmol.* 1995; 111, 6-8.
17. Scheer B, Zimmer G. Dihydrolipoic acid prevents hypoxic/reoxygenation and peroxidative damage in rat mitochondria, *Arch Biochem Biophys.* 1995; 302, 385-390.
18. Baur A, Harrer T, Peukert M, et al. Alpha-lipoic acid is an effective inhibitor of human immuno-deficiency virus (HIV-1) replication, *Klin Wochenschr,* 1991; 69, 722-724.
19. Kowluru RA, Chan PS. Oxidative Stress and Diabetic Retinopathy. *Exp Diabetes Res.* 2007;1-12.
20. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med.* 1995;19:227-250.
21. Busse E, Zimmer G, Schopohl B, Kornhuber B. Influence of alpha-lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo. *Arzneimittelforschung,* 1992;42, 829-831.
22. Pfaffly J.R. Lipoic acid: The antioxidant chameleon. 2001.
23. Moini H, Packer L, Saris NL. Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2002;182: 84-90.
24. Biewenga GP, Haenen GRMM, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmac.* 1997;29: 315-331.
25. Wollin SD, Jones PJH. Alpha-lipoic acid and cardiovascular disease. *J Nutr.* 2003;133:3327-3330.
26. Kagan VE, Shvedova A, Serbinova E, et al. Dihydrolipoic acid -a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxy, ascorbyl and chromanoxyl radicals. *Biochem Pharmacol.* 1992;44: 1637-1649.
27. Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Altern Med Rev.* 2002; 7: 22-24.
28. Bustamante J, Lodge JK, Marcocci L, et al. Alpha lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic. Biol.Med.* 1998; 24(6):1023-1039.
29. Kim MS, Park JY, Namkoong C, et al. Anti-obesity effects of alipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nature Med.* 2004; 13:1-7.
30. Packer L. Antioxidant properties of lipoic acid and its therapeutic effects in prevention of diabetes complications and cataracts. *Ann NY Acad Sci.* 1994; 738: 257-264.
31. Özçetin M, Yılmaz R, Tetikçok R, Karaaslan E, Dürer Z, Narin B. On aylık çocukta Alfa Lipoik Asit İntoksikasyonu. *Anatol J Clin Investig* 2012;6(1):66-67
32. Packer L. Alpha Lipoic acid : a metabolic antioxidant which regulates NF-kappa B signal transduction and protects against oxidative injury. *Drug. Metab. Rev.* 1998; 30(2): 245-275.