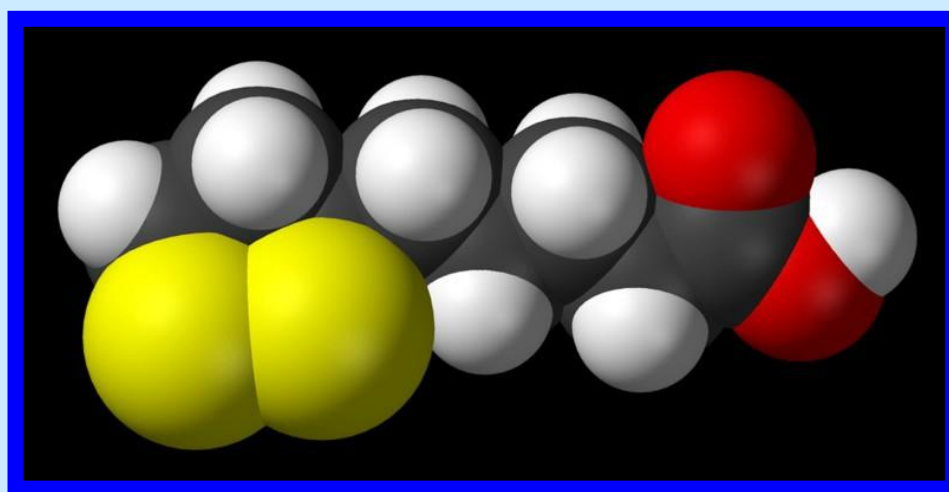




RLA

(ÁCIDO R-LIPÓICO)

R-(+)-ALFA-LIPOIC-ACID



ANTIOXIDANTE

COADJUVANTE TRATAMENTO DIABETES COADJUVANTE

TRATAMENTO DOENÇAS CARDÍACAS COADJUVANTE NO

TRATAMENTO DOENÇAS NEURODEGENRATIVAS



RLA

(ÁCIDO R-LIPÓICO)

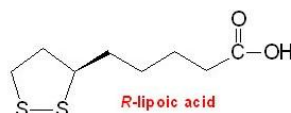
R-(+)-ALFA-LIPOIC-ACID

NOME QUÍMICO: (R)-5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoic acid

FÓRMULA MOLECULAR: C₈H₁₄O₂S₂

PESO MOLECULAR: 206.33 g mol⁻¹

FÓRMULA ESTRUTURAL:



DOSAGEM USUAL: 50 a 30 mg ao dia.

1) INTRODUÇÃO

1.1 ÁCIDO LIPÓICO

O ácido lipóico (LA), também conhecido como α -lipóico ou ácido alfa-lipóico (ALA) é um composto derivado de organosulfurados octanóico. LA contém dois átomos de enxofre (em C6 e C8) ligados por uma ligação dissulfureto e sendo assim, considerado a ser oxidado (embora seja um átomo de enxofre podem existir em estados de oxidação mais elevados). O átomo de carbono quiral é o C6 e a molécula existe como dois enantiômeros **(R)-(+)-lipóico (RLA)** e **(S)-(-)-lipóico (SLA)** e como uma mistura racêmica (R / S)-lipóico (R / S-LA). [1]

1.2 ÁCIDO R-ALFA LIPÓICO - (R)-(+)-lipóico (RLA)

É a forma natural e biologicamente ativa do Ácido Lipóico (LA) que atua como cofator das enzimas mitocondriais. Considerado um dos antioxidantes mais potentes e estáveis devido à sua forma sódica, forma esta que evita a probabilidade de ocorrerem distúrbios gástricos em pessoas sensíveis a este tipo de medicação. [2]



RLA

(ÁCIDO R-LIPÓICO)

R-(+)-ALFA-LIPOIC-ACID

2) INDICAÇÕES E USOS CLÍNICOS

2.1 ÁCIDO R-ALFA LIPÓICO E FUNÇÃO MITOCONDRIAL

Pelo fato da mitocôndria ser o depósito de energia de nossas células, ela também passa a ser a maior fonte de radicais livres em nosso corpo. As mitocôndrias é tanto a origem como o destino da maior parte dos danos dos radicais livres no corpo. À medida que envelhecemos, nossas mitocôndrias tornam-se menos eficiente, gerando menos energia, enquanto ocorre cada vez mais a geração de um número maior de radicais livres. Em experimentos com animais e estudos *in vitro*, Ácido R-Lipóico fez as mitocôndrias tornarem-se mais eficiente para que eles produzissem mais energia e criassem menos radicais livres. Associada à idade, os danos na estrutura mitocondrial foram significativamente reduzidos. Estes benefícios causaram um impacto real sobre o organismo. Animais que foram submetidos a um ataque cardíaco simulado, recuperaram a função cardíaca mais rapidamente quando infundida com Ácido R-Lipóico . Animais que receberam Ácido R-Lipóico apresentaram melhor visão e foram mais ativos. [3]

2.2 ÁCIDO R-ALFA LIPÓICO E METABOLISMO DA GLICOSE

A resistência à insulina acontece em algum grau em quase todos os seres humanos à medida que envelhecemos. A resistência à insulina pode causar ameaças à nossa saúde, tais como aumento dos níveis sanguíneos de açúcar, aumentando assim os níveis de insulina e os níveis de ácidos graxos livres. O Ácido R-Lipóico tem sido utilizado na manutenção saudável do metabolismo do açúcar sanguíneo. [4]



RLA

(ÁCIDO R-LIPÓICO)

R-(+)-ALFA-LIPOIC-ACID

2.3 ÁCIDO R-ALFA LIPÓICO E FUNÇÃO ANTIOXIDANTE

Este ácido é uma molécula completamente natural que existe dentro de cada célula de nosso corpo. Sabemos que todos os antioxidantes, até certo ponto, nos protegem dos radicais livres. O que torna o Ácido R-Alfa-Lipóico tão especial é o fato dele ser além de um potente antioxidante, ser capaz de aumentar os níveis de glutathione intracelular. Ácido R-Alfa-Lipóico é facilmente absorvido quando administrado por via oral, e uma vez dentro das células é rapidamente convertido na sua forma mais potente, o ácido dihidrolipóico, um neutralizador ainda mais potente de radicais livres. Outro motivo é o fato dele ser solúvel tanto em água como em óleo, sendo capaz de penetrar dentro e fora da célula. Em oposição às vitaminas C e E, ele pode combater radicais livres em qualquer parte da célula e até mesmo penetrar nos espaços entre as células. Outra característica do Ácido R-Alfa-Lipóico é sua capacidade de afetar o metabolismo. Uma vez que o Ácido R-Alfa-Lipóico é encontrado naturalmente na mitocôndria - a parte da célula que é responsável pela produção de energia - ele pode literalmente aumentar a velocidade de funcionamento da célula. Um nível maior de energia permite à célula ingerir mais nutrientes, remover resíduos e substituir componentes danificados. Se o metabolismo da célula é lento, como acontece ao envelhecermos, a célula não tem energia para realizar funções essenciais, como as mencionadas acima. Quando uma pessoa envelhece, sua célula fica com o metabolismo mais lento, caracterizado por uma produção decrescente de energia, o que leva a uma incapacidade da auto-reparação dos danos celulares. O Ácido R-Alfa-Lipóico é o único antioxidante conhecido que possui a capacidade de curar a célula através de sua produção de energia.[5]



RLA

(ÁCIDO R-LIPÓICO)

R-(+)-ALFA-LIPOIC-ACID

2.4 ÁCIDO R-ALFA LIPÓICO E SAÚDE NEUROLÓGICA

Algumas desordens neurodegenerativas, frequentes no processo de envelhecimento, são caracterizadas pela elevação na concentração extracelular de metais de transição, como Ferro, por exemplo. No cérebro, quando em concentrações normais, os íons metálicos são fundamentais para a ocorrência da transmissão de sinais entre neurônios. Entretanto, quando se encontram em excesso, promovem a formação de radicais livres que levam ao stress oxidativo, constantemente associado às patologias neurodegenerativas.

O Ácido R-Alfa-Lipóico é conhecido pela sua capacidade de proteção das células cerebrais e nervosas frente aos efeitos nocivos dos radicais livres e toxinas. [6]

3) ESTUDOS CIENTÍFICOS

3.1 Associação do Ácido R-Alfa-Lipóico com Acetil-L-Carnitina exerce efeitos preventivos eficazes em modelo celular de Doença de Parkinson

A Disfunção Mitocondrial e danos oxidativos estão altamente envolvidos na patogênese da Doença de Parkinson (DP). Alguns nutrientes antioxidantes mitocondriais que podem melhorar a função mitocondrial e/ou atenuar o dano oxidativo têm sido implicados no tratamento da DP. No entanto, poucos estudos avaliaram os efeitos preventivos de uma combinação de antioxidantes mitocondriais contra (DP). O presente estudo examinou os efeitos preventivos de dois antioxidantes mitocondriais, Ácido R-Alfa-Lipóico (RLA) e acetil-L-carnitina (ALC), em um modelo celular de Doença de Parkinson induzido por Rotenona (pesticida). Foi demonstrado que o pré-tratamento de 4 semanas com RLA e/ou ALC eficazmente protegeram SK-N-MC (linha celular derivada de um neuroepitelioma supra-orbital humano metastático de tumor cerebral) contra a disfunção mitocondrial, danos oxidativos e acumulação de alfa-sinucleína e ubiquitina induzidos pela Rotenona.



RLA

(ÁCIDO R-LIPÓICO)

R-(+)-ALFA-LIPOIC-ACID

Foi descoberto também que, quando combinados, RLA e ALC podem ser utilizados em concentrações muito mais baixas do que quando utilizados individualmente.

O pré-tratamento com combinado RLA e ALC aumentou a biogênese mitocondrial e causou a diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio através do aumento da regulação do peroxissomo proliferador ativado receptor gama-coativador 1alfa como um possível mecanismo subjacente. Este estudo fornece evidências de que esta combinação importante de antioxidantes mitocondriais em doses adequadas pode ser uma estratégia de prevenção eficaz e seguro para a Doença de Parkinson (DP). [7]

3.2 Suplementação com Ácido R-Alfa-Lipóico em camundongos idosos têm mostrado melhorias da função mitocondrial, diminuição do dano oxidativo e aumento da taxa metabólica.

A dieta suplementada com Ácido R-Alfa-Lipóico, coenzima mitocondrial, foi oferecida para camundongos idosos para se determinar a sua eficácia em reverter o declínio do metabolismo que acontece naturalmente com o avançar da idade. Camundongos jovens (3-5 meses) e idosos (24 a 26 meses), foram alimentados com uma dieta AIN-93M, com ou sem Ácido R-Alfa-Lipóico (0,5% w / w), durante 2 semanas, após este período eles foram mortos, e as células parenquimatosas de seus fígados foram isoladas. Os hepatócitos de camundongos idosos não tratados *versus* o grupo controle (camundongos jovens) tiveram o consumo de oxigênio e potencial da membrana mitocondrial significativamente menor ($P < 0.03$). A suplementação com Ácido R-Alfa-Lipóico reverteu o declínio relacionado com a idade no consumo de O_2 e aumentou ($P < 0,03$) o potencial de membrana mitocondrial. A atividade ambulatoria, uma medida da atividade metabólica geral, foi quase três vezes mais baixa em camundongos idosos não tratados *versus* grupo controle, mas este declínio foi invertido ($P < 0,005$) nos



RLA

(ÁCIDO R-LIPÓICO)

R-(+)-ALFA-LIPOIC-ACID

camundongos idosos alimentados com Ácido R-Alfa-Lipóico. O aumento de oxidantes com a idade, tal como medido através da fluorescência produzida na oxidação de 2', 7'-dichlorofluorescin, foi significativamente diminuída nos camundongos idosos suplementados com Ácido R-Alfa-Lipóico ($P < 0,01$). Malondialdeído (MDA), um indicador da peroxidação lipídica foram quintuplicado com a idade, em células de camundongos não suplementadas. Camundongos que foram alimentados com a dieta de Ácido R-Alfa-Lipóico reduziu marcadamente os níveis de MDA ($P < 0,01$). Ambos glutatona e níveis de ácido ascórbico diminuíram nos hepatócitos com a idade, mas a sua perda foi completamente revertida com a suplementação de Ácido R-Alfa-Lipóico. Sendo assim, temos que a suplementação com Ácido R-Alfa-Lipóico melhora os índices de atividade metabólica, bem como reduz o stress oxidativo e danos evidentes que acontecem com o envelhecimento. [5]

3.3 Suplementação com Ácido R-Alfa-Lipóico reverte danos causados pelo stress oxidativo em tecido cardíaco de camundongo idoso.

O stress oxidativo tem sido implicado como um fator causal no processo de envelhecimento do coração e de outros tecidos. Para se determinar a extensão do stress oxidativo ocorrido com a idade no miocárdio, a produção de oxidante, a capacidade antioxidante, e o número de lesões oxidativas ao DNA, foi realizado estudo onde medidas foram retiradas de corações de camundongos jovens (2 meses) e idosos (28 meses) do sexo masculino e de tipagem Fischer 344.

Os miócitos cardíacos isolados de camundongos idosos mostraram um aumento três vezes superior da taxa de produção oxidante quando comparados com camundongos jovens. (medido pela taxa de oxidação de 2,7-diacetato de dichlorofluorescin). A determinação da capacidade antioxidante do miocárdio revelou um declínio significativo duplo nos níveis de ácido ascórbico ($P = 0,03$), mas não no nível de alfa-tocoferol.



RLA

(ÁCIDO R-LIPÓICO)

R-(+)-ALFA-LIPOIC-ACID

Houve um aumento significativo relacionado com a idade ($P = 0,05$) nos níveis de lesões oxidativas do DNA. Para investigar se a suplementação dietética com (R)-alfa-lipóico foi eficaz na redução do stress oxidativo, os camundongos jovens e idosos foram alimentados com uma dieta AIN-93M, com ou sem (R)-alfa-lipóico 0,2% (w / w), durante 2 semanas antes de suas mortes. Os miócitos cardíacos dos camundongos idosos suplementados com (R)-alfa-lipóico exibiram uma taxa significativamente mais baixa da produção de oxidante que já não era significativamente diferente do que nas células dos camundongos jovens não suplementados. A suplementação com (R)-alfa-lipóico também restaurou os níveis de ácido ascórbico e reduziu os danos oxidativos do DNA do miocárdio. Estes dados indicam que o coração do camundongo idoso está sob tensão mitocondrial oxidativa induzida aumentada, o que é significativamente atenuado por suplementação com (R)-alfa-lipóico. [8]



RLA

(ÁCIDO R-LIPÓICO)

R-(+)-ALFA-LIPOIC-ACID

3) REFERÊNCIAS:

1. Petersen Shay, K, Moreau, RF, Smith, EJ, Hagen, TM (June 2008). "Is alpha-lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo? Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity". IUBMB life **60** (6): 362-7.
2. Raddatz, G, Bisswanger, H (October 1997). "Receptor site and stereospecificity of dihydrolipoamide dehydrogenase for R- and S-lipoamide: a molecular modeling study". Journal of Biotechnology **58** (2): 89-100.
3. <http://www.aor.ca/html/products.php?id=117>
4. Streeper RS, Henriksen EJ, Jacob S, Hokama JY, Fogt DL, Tritschler HJ. "Differential effects of lipoic acid stereoisomers on glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle." Am J Physiol. 1997 Jul; 273(1 Pt 1): E185-91.
5. Hagen TM, Ingersoll RT, Lykkesfeldt J, Liu J, Wehr CM, Vinarsky V, Bartholomew JC, Ames AB. "(R)-alpha-lipoic acid-supplemented old rats have improved mitochondrial function, decreased oxidative damage, and increased metabolic rate." FASEB J. 1999 Feb; 13(2): 411-8.
6. Suh J, Rocha A, Shigeno E, Frei B, Hagen TM. "(R)-alpha-lipoic acid supplementation of old rats decreases age-dependent accumulation of iron and ascorbate depletion in brain." AGE. 1999 Jul; 22(3): 121(Abs 19).
7. Zhang H, Jia H, Liu J, Ao N, Yan B, Shen W, Wang X, Li X, Luo C, Liu J; Combined R-alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine exerts efficient preventative effects in a cellular model of Parkinson's disease; Institute for Nutritional Science, Shanghai Institutes of Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China; J Cell Mol Med. 2010 Jan; 14(1-2):215-25.
8. Suh JH, Shigeno ET, Morrow JD, Cox B, Rocha AE, Frei B, Hagen TM.; Oxidative stress in the aging rat heart is reversed by dietary supplementation with (R)-(alpha)-lipoic acid; Linus Pauling Institute, Department of Biochemistry, Oregon State University, Corvallis, Oregon 97331, USA; FASEB J. 2001 Mar; 15(3):700-6.

