

# Stiftung OrthoKennis

## Alpha-Liponsäure

2012-05-24 13:05:11 admin

### Was ist Alpha-Liponsäure?

Abbildung 1: Struktur von Alpha-Liponsäure und Dihydroliponsäure

Alpha-Liponsäure (1,2-Dithiolan-3-valeriansäure) ist eine schwefelhaltige Fettsäure (siehe Abb. 1), die im menschlichen Körper von Natur aus vorkommt. Die beiden Schwefelatome der Alpha-Liponsäure sind in einer Ringstruktur miteinander verbunden, so dass Alpha-Liponsäure sowohl wasser- als auch fettlöslich ist. Der Körper bildet selbst Alpha-Liponsäure, darüber hinaus enthält die Nahrung (insbesondere Rindfleisch und Innereien wie Leber, Herz und Nieren) kleine Mengen an Alpha-Liponsäure.<sup>(1)</sup> In Tierstudien wurde nachgewiesen, dass Alpha-Liponsäure aus dem Magen-Darm-Kanal hervorragend resorbiert wird und sich schnell im ganzen Körper verteilt.<sup>(1,2)</sup>

### Energieproduktion und Schutzfunktion als Antioxidans

Alpha-Liponsäure hat im Körper zwei Hauptfunktionen. Alpha-Liponsäure ist in den Mitochondrien jeder einzelnen Körperzelle vorhanden und als Coenzym von Enzymkomplexen, darunter der Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex und der  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplex, für die zelluläre Energieproduktion unabdingbar.<sup>(1-3)</sup> Daneben ist Alpha-Liponsäure ein besonders wirkungsvolles und vielseitiges Antioxidans. Wichtige Pluspunkte der Alpha-Liponsäure: sie passiert leicht die Blut-Hirn-Schranke und schützt dadurch auch das Gehirn; sie dringt in intra- und extrazelluläre wasserlösliche und fettlösliche Strukturen ein (Zellmembranen, Zytoplasma, Blutserum, Lipoproteine) und wird leicht zu Dihydroliponsäure umgesetzt, ein noch stärkerer Radikalfänger und ein noch wirksameres Antioxidans. Alpha-Liponsäure und Dihydroliponsäure machen freie Radikale verschiedener Art unschädlich (Superoxid-Radikale, Hydroxyl-Radikale, Hypochlorid-Anionen, Peroxylradikale, Singulett-Sauerstoff) und bilden Chelate mit (Schwer-) Metallen wie z. B. Cadmium, Eisen, Kupfer und Quecksilber.<sup>(4-8)</sup> Außerdem bringen sie bereits oxidierte (wasser- und fettlösliche) Antioxidantien wie zum Beispiel Vitamin C, Vitamin E, Glutathion und Coenzym Q10 in ihre ursprüngliche aktive Form zurück: dies ist der Grund, weshalb man Alpha-Liponsäure auch als Antioxidans der Antioxidantien bezeichnet.<sup>(1-3,9)</sup> Zudem erhöht Alpha-Liponsäure den intrazellulären Gehalt an Vitamin C, Glutathion, Coenzym Q10 und antioxidativ wirksamen Enzymen wie Katalase und Glutathionreduktase.<sup>(1-3)</sup> Alles in allem sorgt

die Nahrungsergänzung mit Alpha- Liponsäure für eine substantielle Erhöhung der so genannten antioxidativen Kapazität im Körper.<sup>(1,3,8,10-12)</sup>

## **R(+)-Alpha-Liponsäure, die überlegene Form**

Abbildung 2: Räumliche Struktur von R-Alpha-Liponsäure und S-Alpha-Liponsäure.

Die meisten (preiswerteren) Nahrungsergänzungsmittel mit Alpha-Liponsäure bestehen zu 50% aus R(+)-Alpha-Liponsäure (der natürlichen, körpereigenen Form) und zu 50% aus S(-)-Alpha-Liponsäure (dem synthetischen Isomer). Den Unterschied zwischen den Enantiomeren R(+)- und S(-)-Alpha-Liponsäure bildet ihre dreidimensionale Struktur (siehe Abb. 2). Gerade so wie die linke und rechte Hand sind es Spiegelbilder. Allerdings hat nur die R-Form der Alpha-Liponsäure gesundheitsfördernde Wirkungen, die S-Form hat wahrscheinlich keine Funktion, ist eher eine Belastung für den Körper, kann den günstigen Wirkungen der R-Alpha-Liponsäure entgegenwirken und fördert die Insulinresistenz.<sup>(1,13)</sup> Dabei führt die Einnahme der natürlichen Form der Alpha-Liponsäure zu einer höheren Konzentration im Plasma als die synthetische Form.<sup>(1)</sup> Ein Nahrungsergänzungsmittel mit der reinen körpereigenen R-Alpha-Liponsäure (wegen der Instabilität und Temperaturempfindlichkeit der Säureform am besten als Natriumsalz) ist daher einem Nahrungsergänzungsmittel mit einer 1:1-Mischung der natürlichen und der synthetischen Alpha-Liponsäure vorzuziehen.<sup>(14)</sup>

## **Anwendungsgebiete der Alpha-Liponsäure**

Die präventiven und therapeutischen Wirkungen der Alpha-Liponsäure sind vor allem auf ihre antioxidative Aktivität zurückzuführen. Alpha-Liponsäure wirkt entzündungshemmend, antimutagen, antikarzinogen und neuroprotektiv, erhöht die Insulinempfindlichkeit und verzögert die (Zell-) Alterung.<sup>(1,3)</sup>

### **1. Schutz der Leber**

Die Leber baut toxische Stoffe ab und überführt sie in eine ausscheidbare Form. Alpha-Liponsäure unterstützt die Leberfunktion und stimuliert die Phase-II-Reaktionen der Detoxifizierung.<sup>(3)</sup> Die Verabreichung von Alpha-Liponsäure kann die Überlebenschance bei einer Vergiftung mit dem äußerst giftigen Pilz *Amanita phalloides* (Grüner Knollenblätterpilz) erhöhen.<sup>(15)</sup>

Alpha-Liponsäure schützt die Leber vor oxidativen Schädigungen beispielsweise durch Lipopolysaccharide (aus gramnegativen Bakterien stammend), Arsen, Giftstoffe aus der Umwelt (Arsen, Schwermetalle wie z. B. Cadmium) und Arzneimittel (Methotrexat, Isoniazid,

Rifampicin, Paracetamol).<sup>(2,3,16)</sup> Alpha-Liponsäure wirkt der mit Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom assoziierten Leberverfettung entgegen, indem es die Expression von SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein-1c) inhibiert.<sup>(73)</sup> In einer 24 Wochen dauernden klinischen Studie an adipösen Erwachsenen mit nicht-alkoholischer Leberverfettung (Non-Alcoholic Fatty liver disease – NAFLD) war die Nahrungsergänzung mit Alpha-Liponsäure (200 mg/Tag) im Vergleich zu Vitamin E (700 ie/Tag) bei der Normalisierung des Leberenzym ALAT, der Erhöhung des HDL-Cholesterolspiegels, der Verminderung der Insulinresistenz und der Senkung von Leptin, Triglyceriden, TNF- $\alpha$  (Tumornekrosefaktor- $\alpha$ ) und des diastolischen Blutdrucks effektiver. Die Forscher kommen zu dem Schluss, dass Alpha-Liponsäure bei NAFLD eingesetzt werden kann.<sup>(74)</sup> Darüber hinaus wirkt Alpha-Liponsäure der Leberfibrose und Leberzirrhose entgegen, indem sie die Expression von TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta) hemmt, einem Wachstumsfaktor, der durch die Stimulation der Synthese extrazellulärer Matrixproteine wie z. B. Kollagen und die Hemmung des Abbaus von Matrixproteinen bei der Progression der Leberfibrose eine zentrale Rolle spielt.<sup>(3,9)</sup>

Die Expression von TGF- $\beta$  ist bei verschiedenen Lebererkrankungen erhöht, so bei cholestatischen Lebererkrankungen (gekennzeichnet durch den verminderten Abfluss der Gallenflüssigkeit aus der Leber in den Darm), Hepatitis und Leberzirrhose.<sup>(17)</sup> Dies impliziert, dass sich Alpha-Liponsäure zur Prävention und Behandlung chronischer Lebererkrankungen eignet.<sup>(9,17)</sup>

## **2. Prävention und Behandlung des metabolischen Syndroms, von Diabetes und Diabeteskomplikationen**

Alpha-Liponsäure ist beim metabolischen Syndrom und bei Diabetes Typ 1 und Typ 2 präventiv und therapeutisch wertvoll.<sup>(18-20)</sup> Wichtige Wirkungen der Alpha-Liponsäure:

- Senkung des Blutzuckerspiegels, Erhöhung der Insulinempfindlichkeit und Verbesserung der glykämischen Kontrolle.<sup>(2,18)</sup>
- Schutz der Gewebe und Organe (darunter der Bauchspeicheldrüse) vor einer Schädigung durch freie Radikale und AGE's (advanced glycation end products), die infolge starker Schwankungen des Blutzuckerspiegels (Dysglykämie) und eines zu hohen Blutzuckerspiegels (Hyperglykämie) gebildet werden.<sup>(2,3)</sup>
- Verbesserung von Fettstoffwechsel und Fettverbrennung (u. a. durch die Stimulierung der 5'-AMP-aktivierten Proteinkinase oder AMPK). In einer placebokontrollierten Studie haben adipöse Erwachsene durch die Kombination einer hypokalorischen Diät mit Alpha-Liponsäure (1800 mg/Tag über 20 Wochen) signifikant abgenommen: 22% von ihnen (gegenüber 10% in der Placebogruppe) verloren mehr als 5% ihres Körpergewichts.<sup>(21)</sup>

## *Blutzuckerregulation*

Alpha-Liponsäure ist an der zellulären Energieproduktion beteiligt und fördert die Verbrennung von Zuckern zu Energie. Sowohl bei Tieren als auch beim Menschen ist eine positive Wirkung von Alpha-Liponsäure auf den Blutzuckerspiegel nachgewiesen.<sup>(3)</sup> Alpha-Liponsäure erhöht die Insulinempfindlichkeit und fördert die (insulinmedierte) Glukoseaufnahme im Muskel- und Fettgewebe.<sup>(13,22-25)</sup> Auch bei der Synthese von Insulin spielt Alpha-Liponsäure eine Rolle und hat sogar selbst eine insulin-ähnliche Wirkung.<sup>(2,3)</sup> In einer placebokontrollierten Studie verbesserte Alpha-Liponsäure (600, 1200 oder 1800 mg/Tag) die Insulinempfindlichkeit bei Erwachsenen mit Diabetes Typ 2 signifikant.<sup>(58)</sup> R-Alpha-Liponsäure senkt den Insulinspiegel (durch Erhöhung der Insulinempfindlichkeit), S-Alpha-Liponsäure dagegen hat eine entgegengesetzte Wirkung und fördert die Insulinresistenz.<sup>(2)</sup>

## *Diabetische Polyneuropathie*

Etwa die Hälfte aller Diabetiker entwickelt mit der Zeit durch oxidative Schädigung des peripheren Nervensystems eine periphere Neuropathie.<sup>(26)</sup> Dies ist der Teil des Nervensystems, der die Reize zwischen dem zentralen Nervensystem (Gehirn und Rückenmark) und den Muskeln, Drüsen und Sinnesorganen des Körpers weiterleitet. Die hieraus entstehenden Beschwerden offenbaren sich meist als Gefühlsminderung in den Gliedmaßen, Schmerzen, motorische Probleme und Ausfallerscheinungen. Aber auch die Nervenleitung zu den lebenswichtigen Organen wie Herz, Leber und Nieren kann gestört sein.

Die Verabreichung von Alpha-Liponsäure bei diabetischer Neuropathie ist in Deutschland ein schulmedizinisch anerkanntes Therapieverfahren. Die Wirkung wurde in verschiedenen Studien untersucht. Drei große klinische Studien waren im Projekt ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) angesiedelt. Die Ergebnisse dieser placebokontrollierten Doppelblind-Studien waren, dass Alpha-Liponsäure zur Besserung verschiedener neuropathischer Beschwerden führen kann.<sup>(27-29)</sup> DEKAN (DEutsche Kardiale Autonome Neuropathie) war eine andere placebokontrollierte Doppelblind-Studie mit Alpha-Liponsäure. Hieran nahmen Patienten teil, bei denen die autonomen Nervenfasern, die das Herz regulieren, geschädigt waren. Nach Abschluss der experimentellen Phase zeigte sich, dass verschiedene Herzschlagparameter signifikant verbessert waren.<sup>(28)</sup> An der placebokontrollierten Doppelblindstudie SYDNEY 2 TRIAL nahmen 181 Diabetiker in Russland und Israel teil, die fünf Wochen lang täglich 600, 1200 oder 1800 mg Alpha-Liponsäure einnahmen. Alle Gruppen zeigten bei den verschiedenen Scores zur Neuropathie signifikante Verbesserungen.<sup>(1)</sup> In Deutschland wird Alpha-Liponsäure bereits seit über fünfzig Jahre bei diabetischer Neuropathie und Retinopathie verschrieben. Eine placebokontrollierte Studie mit 39 Probanden hat nachgewiesen, dass Alpha-Liponsäure (800 mg/Tag) bei kardialer autonomer Neuropathie Verbesserungen herbeiführen kann.<sup>(2)</sup>

## *Grauer Star und diabetische Retinopathie*

Diabetes erhöht das Risiko, an grauem Star und diabetischer Retinopathie zu erkranken. Alpha-Liponsäure wirkt der Entwicklung des grauen Stars durch ihre starke antioxidative Aktivität und dadurch entgegen, dass sie die Konzentration von Glutathion, Vitamin E und Vitamin E in der Augenlinse erhöht und das Enzym Aldosereduktase hemmt.<sup>(2,30,31)</sup> Studien an Ratten lassen erkennen, dass Alpha-Liponsäure die Entwicklung der diabetischen Retinopathie verzögern kann.<sup>(32)</sup> Im Vergleich zur S-Alpha-Liponsäure führt die Nahrungsergänzung mit R-Alpha-Liponsäure zu einer zwei- bis siebenfach höheren Alpha-Liponsäurekonzentration in der Augenlinse.<sup>(2)</sup>

## *Diabetische Nephropathie*

Diabetes mellitus ist die wichtigste Ursache für chronisches Nierenversagen. In einem Tiermodell für Diabetes mellitus schützte Alpha-Liponsäure (30 mg/ Tag) signifikant vor der Schädigung der Nierenkörperchen (Glomeruli) durch den Krankheitsprozess: Alpha-Liponsäure war wirksamer als Vitamin C und Vitamin E.<sup>(33)</sup> Eine kürzliche Tierstudie bestätigt, dass Alpha-Liponsäure (40 mg/kg/Tag) das Entstehen und die Progression der diabetischen Nephropathie hemmt, indem sie den oxidativen Stress vermindert und die glykämische Kontrolle verbessert.<sup>(34)</sup>

## **3. Schutz des Nervensystems**

Alpha-Liponsäure passiert leicht die BlutHirn-Schranke und schützt das Nervensystem, das sehr viele mehrfach ungesättigte Fettsäuren enthält, vor oxidativem Stress. Vor allem im Gehirn, das einen hohen Energiebedarf hat, werden viele freie Radikale gebildet. Es gibt Hinweise darauf, dass Alpha-Liponsäure das Nervensystem vor einer Ischämie-Reperfusionsschädigung (Schlaganfall) schützt und einen günstigen Einfluss bei neurodegenerativen Erkrankungen hat, darunter bei der Alzheimer- und Parkinson-Krankheit und bei multipler Sklerose.<sup>(1,35-41)</sup> Alpha-Liponsäure hemmt die altersbedingte kognitive Verschlechterung bei Versuchstieren und verbessert das Langzeitgedächtnis bei älteren Tieren.<sup>(1,2,42)</sup> Mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress und eine verringerte Glutathionkonzentration im Gehirn spielen in der Pathophysiologie der Schizophrenie eine Rolle. Es ist gut denkbar, dass Alpha-Liponsäure (neben Niacinamid) den Krankheitsverlauf beeinflusst.<sup>(43)</sup> Vor über fünfzig Jahren, noch vor Einführung der Antipsychotika, wurde in zwei kleinen Studien beobachtet, dass eine geringe Dosis Alpha-Liponsäure bei einem Teil der Probanden mit Schizophrenie psychiatrische Symptome linderte.<sup>(43)</sup>

## **4. Schutz von Nieren und Blase**

Im Tierversuch wurde kürzlich beobachtet, dass Alpha-Liponsäure (12 mg/kg/ Tag, intraperitoneal verabreicht) die Nieren vor oxidativer Schädigung durch das Zytostatikum Cisplatin schützt.<sup>(44)</sup>

Alpha-Liponsäure hemmt den oxidativen Stress und die Apoptose und erhöhte die Expression antioxidativ wirkender Enzyme (Katalase, Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase). Andere Tierstudien zeigen auf, dass Alpha-Liponsäure die Nieren vor Schädigungen durch Paracetamol, Cyclosporin-A, Harnleiterverschluss oder Ischämie/Reperfusion schützt.<sup>(44-47)</sup> In einer placebokontrollierten klinischen Studie resultierte die Nahrungsergänzung mit Alpha-Liponsäure (600 mg/ Tag) bei Nierendialysepatienten in einer signifikanten Senkung des hsCRP-Spiegels (high-sensitivity C-reactive protein), wobei dieses Protein bei Personen mit chronischem Nierenversagen einen Risikofaktor für Herz- und Gefäßkrankheiten darstellt.<sup>(48)</sup> Auch sollte Alpha-Liponsäure die Blase vor den negativen Folgen einer interstitiellen Zystitis oder eines langzeitigen Harnverhalts (bladder outlet syndrome) schützen können.<sup>(49,50)</sup> Alpha-Liponsäure trägt möglicherweise dazu bei, der Bildung von (Calciumoxalat-) Nierensteinen entgegenzuwirken.<sup>(51)</sup>

## **5. Schutz von Herz und Blutgefäßen**

Eine Funktionsstörung des Gefäßendothels (durch Abnahme der Stickstoffmonoxid- Bildung in der Gefäßwand) ist mit einer weniger guten Gefäßerweiterung (Vasodilatation), einer Erhöhung des Blutdrucks, Zunahme der Arteriosklerose und einem höheren Thromboserisiko assoziiert. In einer placebokontrollierten Pilotstudie (ISLAND-Studie) wurde nachgewiesen, dass Alpha-Liponsäure (300 mg/Tag über 4 Wochen) bei Personen mit metabolischem Syndrom die endothelbedingte Vasodilatation verbessert. Hierbei sank der Serumspiegel des Zytokins IL-6 (Interleukin-6) signifikant um fünfzehn Prozent ab.<sup>(52)</sup> IL-6 verstärkt Entzündungen und Arteriosklerose und reguliert die Expression anderer pro-inflammatorischer Zytokine wie IL-1 und TNF- $\alpha$ .

Alpha-Liponsäure verbessert die Synthese von Stickstoffmonoxid in der Gefäßwand (in Verbindung mit Acetyl-L-Carnithin) und kann dazu beitragen, bei Personen mit Hypertonie bzw. metabolischem Syndrom den systolischen Blutdruck zu senken.<sup>(53)</sup> In einer placebokontrollierten Humanstudie führte intravenös verabreichte Alpha-Liponsäure bei Erwachsenen mit Diabetes Typ 2 zu einer signifikanten Verbesserung der endothelbedingten Vasodilatation.<sup>(1)</sup> Alpha-Liponsäure wirkt sich günstig auf den Triglyzeridspiegel aus.<sup>(1)</sup> In einer kürzlichen Tierstudie wurde gezeigt, dass Alpha-Liponsäure das Herz über antioxidative, anti-apoptische und antiinflammatorische Mechanismen vor einer Schädigung durch Ischämie/Reperfusion (Angina pectoris, Myokardinfarkt) schützt.<sup>(54)</sup>

## **6. Unterstützung bei Krebs**

Alpha-Liponsäure schützt möglicherweise vor Krebs bzw. Krebsprogression, auch durch die Inhibierung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$ . Das Antioxidans induziert Apoptose in

Krebszelllinien unterschiedlichen Typs (Leberzellenkrebs, Darmkrebs, Plattenepithelkarzinom, Melanom, Eierstockkrebs, Lungenepithelkarzinom, Brustkrebs) und lässt gesunde Zellen unbehelligt.<sup>(3,55,56)</sup> Die Nahrungsergänzung mit Alpha-Liponsäure bei Personen mit fortgeschrittenem Krebs führte zur Senkung von oxidativem Stress und der proinflammatorischen Zytokine und zu einer Erhöhung der Aktivität der Glutathionperoxidase.<sup>(57)</sup>

## 7. Schutz vor Alterung

Mit zunehmendem Lebensalter altern die Mitochondrien, wodurch die zelluläre Energieproduktion sinkt und die Bildung freier Radikale zunimmt. Die oxidative Schädigung der Mitochondrien und die Zunahme freier Radikale spielen beim Alterungsprozess eine wichtige Rolle.<sup>(3)</sup> Alpha-Liponsäure wirkt der mit dem Lebensalter einhergehenden Zellalterung und der Zunahme von oxidativem Stress entgegen.<sup>(1,3)</sup> Die Nahrungsergänzung mit Alpha-Liponsäure, so geht aus tierexperimentellen Studien hervor, wirkt dem Niedergang der Mitochondrien entgegen und hemmt die altersbezogene Abnahme mitochondrialer antioxidativ wirkender Enzyme wie z. B. von Isocitrat-Dehydrogenase,  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase, Succinat-Dehydrogenase, NADPH-Dehydrogenase und Cytochrom-c-Oxidase.<sup>(3)</sup> Mit zunehmendem Alter nimmt die körpereigene Produktion von Alpha-Liponsäure ab, ein Grund mehr, die Einnahme eines Alpha-Liponsäure-Nahrungsergänzungsmittels zu erwägen. Alpha-Liponsäure kann mit der Aminosäure Acetyl-L-Carnithin kombiniert werden. In einem Tiermodell für die Alterung sorgte diese Kombination dafür, dass sich der mitochondriale Stoffwechsel stärker verbesserte und der oxidative Stress stärker abnahm als bei der alleinigen Einnahme der jeweiligen Ergänzungsmittel.<sup>(58)</sup>

## 8. Mögliche Anwendungsgebiete für Alpha-Liponsäure

Verschiedene (präklinische) Studien lassen an weitere mögliche Anwendungsgebiete für Alpha-Liponsäure denken:

- Asthma: In einem Tiermodell für Asthma hemmte Alpha-Liponsäure die Entzündung der Bronchien und die Hyperresponsivität.<sup>(59)</sup>
- Mukoviszidose: In einem Tiermodell für Mukoviszidose (Zystische Fibrose) hemmte Alpha-Liponsäure die Entzündung der Luftwege.
- Zungenbrennen (Burning Mouth Syndrome): Alpha-Liponsäure (600 mg/Tag) hilft bei manchen Menschen mit dieser lästigen Erkrankung, vor allem in Kombination mit einer psychotherapeutischen Behandlung, und bei Menschen, die keine Beruhigungsmittel wie z. B. Benzodiazepine eingenommen haben.<sup>(60,61)</sup>
- Osteoarthritis, Osteoporose, rheumatoide Arthritis: In-vitro-Studien und tierexperimentelle Studien lassen vermuten, dass Alpha-Liponsäure dazu beiträgt, Gelenkentzündungen und dem Knochenabbau entgegenzuwirken.<sup>(1,62,63)</sup>

- Schutz bei Bestrahlung, Rauchen.<sup>(2)</sup>
- HIV-Infektion: Alpha-Liponsäure hemmt die Virusreplikation, indem sie die Reverse Transkriptase und NF- $\kappa$ B hemmt.<sup>(2)</sup>
- Migräne: Eine Pilotstudie suggeriert, dass Alpha-Liponsäure (600 mg/Tag über mindestens 3 Monate) die Häufigkeit, Dauer und Schwere von Migräneanfällen verringert.<sup>(64)</sup>
- Offenwinkelglaukom: Die Nahrungsergänzung mit 150 mg Alpha-Liponsäure pro Tag führte in Studien zu einer Besserung des Offenwinkelglaukoms.<sup>(2)</sup>
- Arzneimittelgebrauch: Alpha-Liponsäure schützt vor toxischen Nebenwirkungen von Aminoglykosiden, Haloperidol, Doxorubicin, Adriamycin, Cisplatin, Docetaxel und Cyclophosphamid.<sup>(65-67)</sup>
- Gewichtszunahme durch atypische Antipsychotika: Alpha-Liponsäure (1200 mg/Tag) sorgte bei Erwachsenen mit Schizophrenie, die durch die Einnahme atypischer Antipsychotika zugenommen hatten, für eine signifikante Gewichtsabnahme (im Durchschnitt 3,2 Kilogramm nach 12 Wochen, über 10 Kilogramm nach sechs Monaten).<sup>(68)</sup>
- Sichelzellenanämie: Oxidativer Stress spielt bei der Sichelzellenanämie (chronische hämolytische Anämie) eine entscheidende Rolle. Alpha-Liponsäure hat möglicherweise einen positiven Einfluss auf diese Erkrankung, allerdings nicht in einer Dosis von 200 mg/Tag.<sup>(69)</sup>

## Sicherheit

In den Studien zur Alpha-Liponsäure sind keine unerwünschten Nebenwirkungen aufgetreten. In klinischen Studien wurden ohne unerwünschte Nebenwirkungen Dosierungen bis 2400 mg pro Tag angewendet (abgesehen von harmlosen Nebenwirkungen, die auch beim Placebo vorkommen).<sup>(1,3)</sup> Die LD50-Dosis (bei der 50% der Versuchstiere sterben) liegt zwischen 400 und 2000 mg/kg Körpergewicht.<sup>(1,3)</sup> Bei einem Erwachsenen (70 kg) entspräche dies etwa 28 bis 140 Kilogramm Alpha-Liponsäure pro Tag! Die Langzeitsicherheit wurde in einer Untersuchung mit Ratten studiert, denen zwei Jahre lang täglich 20, 60 oder 180 mg/kg Körpergewicht verabreicht wurden. Es wurden keine signifikanten Effekte oder Abweichungen gefunden, außer dass die Ratten bei 180 mg Alpha-Liponsäure pro Tag weniger Futter aufnahmen und dadurch im Gewicht zurückblieben. Als sichere Obergrenze der täglichen Einnahme (NOAEL, no-observed-adverse effect level) für Alpha-Liponsäure gelten 61,9 mg/kg Körpergewicht.<sup>(70)</sup> Ob es unbedenklich ist, Alpha-Liponsäure während der Schwangerschaft zu verwenden, ist noch unzureichend untersucht.<sup>(2)</sup>

## Dosierung

Die empfohlene therapeutische Dosierung (R/S)-Alpha-Liponsäure beträgt 600- 1800 mg pro Tag. Die natürliche R-Form der Alpha-Liponsäure ist wahrscheinlich in geringeren Dosierungen



wirksam.<sup>(2)</sup> Als Erhaltungsdosis für Personen ohne ernsthafte gesundheitliche Beschwerden können ca. 100 mg pro Tag beibehalten werden. Die Resorption von Alpha-Liponsäure ist vermutlich besser, wenn das Nahrungsergänzungsmittel unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen wird (30 Minuten vor dem Essen oder 2 Stunden nach dem Essen).<sup>(3)</sup> Da Alpha-Liponsäure und Vitamin E bei oxidativem Stress synergistisch wirken, sollte erwogen werden, neben Alpha-Liponsäure auch Vitamin E ergänzend einzunehmen.<sup>(71)</sup> Die Kombination von Alpha-Liponsäure und Vitamin E hat eine Blutverdünnende Wirkung, was bei einer erhöhten Gerinnungsneigung günstig ist.

## Literaturhinweise

1. Shay KP et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009;1790:1149-1160.
2. Alpha-lipoic acid. Monograph. *Altern Med Rev.* 2006;11(3):232-237.
3. Goraca A et al. Lipoic acid &#x2014; biological activity and therapeutic potential. *Pharmacological Reports* 2011;63:849-858.
4. Matsugo S et al. Elucidation of antioxidant activity of alfa-lipoic acid toward hydroxyl radical. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;208:161- 167.
5. Packer L et al. Alfa&#x2014;lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med.* 1995;19:227-250.
6. Perricone N et al. Alpha lipoic acid protects proteins against hydroxyl free radical-induced alterations: rationale for its geriatric topical applications. *Arch Gerontol Geriatr.* 1999;29(1):45- 56.
7. Petersen Shay K et al. Is alpha lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo? Evidence for its initiation of stress signalling pathways that promote endogenous antioxidant capacity. *IUBMB Life.* 2008;60(6):362-7.
8. Packer L et al: Neuroprotection by the metabolic antioxidant alfa-lipoic acid. *Free Radic Biol Med* 1997;22(1-2):359-378.
9. Foo NP. ?-Lipoic acid inhibits liver fibrosis through the attenuation of ROS-triggered signaling in hepatic stellate cells activated by PDGF and TGF-?. *Toxicology.* 2011;282:39-46.
10. Kolesnichenko LS et al: The blood glutathione system in cerebral vascular diseases and its treatment with alpha-lipic acid. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsavoka,* 2008;108(9):36-40.
11. Kagan VE, Shvedova A, Serbinova E et al: Dihydrolipoic acid&#x2014;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.
12. Podda M, Tritschler HJ, Ulrich H et al: Alfa-lipoic acid supplementation prevents symptoms of vitamin E deficiency. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;204:98-104.
13. Jacob S et al. Oral administration of RACalfa-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic Biol Med.* 1999;27(3-4):309&#x2014;314.
14. Carlson DA et al. The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R- (+)-lipoate to healthy human subjects. *Altern Med Rev.* 2007;12:343-351.
15. Opdam FL et al. Paddestoelen liggen zwaar op de lever. Klinische casus: intoxicatie met Amanita. *Pharmaceutisch Weekblad* 2003;138(21):739- 745.
16. Huerta-Olvera SG et al. Alpha-lipoic acid regulates heme oxygenase gene expression and nuclear Nrf2 activation as a mechanism of protection against arsenic exposure in HepG2 cells. *Environ*

Toxicol Pharmacol. 2010;29(2):144-149.

17. Min AK et al. Alpha-lipoic acid inhibits hepatic PAI-1 expression and fibrosis by inhibiting the TGF- $\beta$  signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393(3):536-541.
18. Poh ZA et al. A current update on the use of alpha lipoic acid in the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2009;9(4):392-8.
19. Navarese EP et al. Effect of alpha lipoic acid on cardiac autonomic dysfunction and platelet reactivity in type 1 diabetes: rationale and design of the AUTOonomic function and platelet REACTivity trial (AUTO-REACT protocol). *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(3):375-9.
20. Midaoui AE et al. Prevention of hypertension, insulin resistance, and oxidative stress by  $\alpha$ -lipoic acid. *Hypertension*. 2002;39:303-307.
21. Koh EH et al. Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects. *Am J Med*. 2011;124:85e1-85e8.
22. Jacob S et al. Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by  $\alpha$ -lipoic acid. *Arzneimittelforschung*. 1995;45:872-874.
23. Kawabata T et al. Alfa-lipoate can protect against glycation of serum albumin, but not low density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;203:99-104.
24. Nagamatsu M et al: Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1995;18:1160-1167.
25. Suzuki YJ et al. Lipoate prevents glucoseinduced protein modifications. *Free Radic Res Commun*. 1992;17:211-217.
26. Singh U et al. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev*. 2008;66(11):646-57.
27. Ziegler D et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38:1425-1433.
28. Ziegler D et al. Alfa-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46(suppl 2):S62-S66.
29. Ziegler D et al. The ALADIN III Study Group. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care*. 1999;22:1296-S66.
30. Kojima M et al. Effect of alpha-lipoic acid against diabetic cataract in rats. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51(1):10-3.
31. Filina AA et al. Lipoic acid as a means of metabolic therapy of open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 1995;111:6-8.
32. Lin J et al. Effect of R-(+)-alpha-lipoic acid on experimental diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2006;49(5):1089-96.
33. Melhem MF et al. Effects of dietary supplementation of alpha-lipoic acid on early glomerular injury in diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:124-133.
34. Yi X et al.  $\alpha$ -Lipoic acid protects diabetic apolipoprotein E-deficient mice from nephropathy. *J Diabetes Complications*. 2011;25(3):193-201.
35. Bharat S et al: Pre-treatment with R-lipoic acid alleviates the effects of GDH depletion in PC12 cells: implications for Parkinson's disease therapy. *Neurotoxicology* 2002;23(4-5):479-86.
36. Lovell MA et al. Protection against amyloid beta peptide and iron/hydrogen peroxide toxicity by alpha lipoic acid. *J. Alzheimer Dis*. 2003;5(3):229-39.
37. Frank B et al. A review of antioxidants and Alzheimer disease. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(4):269-86.
38. Hager K et al. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease: a 48 months follow-up analysis. *J Neural Transm Suppl*. 2007;(72):189-93.

39. Maczurek A et al. Lipoic acid as an antiinflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(13-14):1463-70.
40. Packer L et al. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med.* 1997;22(1-2):359-78.
41. Packer L. Alfa-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.
42. Liu J. The effects and mechanisms of mitochondrial nutrient alpha-lipoic acid on improving age-associated mitochondrial and cognitive dysfunction: an overview. *Neurochem Res.* 2008;33(1):194-203.
43. Seybolt EJ. Is it time to reassess alpha lipoic acid and niacinamide therapy in schizophrenia? *Medical Hypotheses* 2010;75:572-575.
44. El-Beshbishy HA et al. Abrogation of cisplatin-induced nephrotoxicity in mice by alpha lipoic acid through ameliorating oxidative stress and enhancing gene expression of antioxidant enzymes. *Eur J Pharmacol.* 2011;668:278-284.
45. Shirotake S et al. Antioxidant,  $\alpha$ -lipoic acid, ameliorates renal injury of unilateral ureteral obstruction (UUO) in rats. *J Urol.* 2008;179(4 Suppl):86.
46. Bae EH et al. Effects of  $\alpha$ -lipoic acid on ischemiareperfusion-induced renal dysfunction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F272-F280.
47. Amudha G et al. Therapeutic efficacy of DL-  $\alpha$ -lipoic acid on cyclosporine A induced renal alterations. *Eur J Pharmacol* 2007;571:209-214.
48. Khabbazi T et al. Effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammation, oxidative stress, and serum lipid profile levels in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2011 Sep 10.
49. Pastuszka A et al. Alpha-lipoic acid may be a clinically useful therapy in interstitial cystitis. *Med Hypotheses.* 2007;69(4):957-8.
50. Yýldýrym A et al. S50 The effect of alpha lipoic acid and silymarine on bladder outlet obstruction. *Eur Urol Suppl.* 2011;10(9):I-X.
51. Sumathi R et al. Impaired lipid metabolism in calcium oxalate stone forming rats and DL  $\alpha$ -lipoic acid supplementation. *Nutr Res.* 1995;15(1):59-70.
52. Sola S et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation.* 2005;111:343-348.
53. McMackin CJ et al. Effect of combined treatment with alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:249-255.
54. Wang X et al. Alpha-lipoic acid protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via multiple target effects. *Food Chem Toxicol.* 2011;49:2750-57.
55. Shi DY et al. Alpha-lipoic acid induces apoptosis in hepatoma cells via the PTEN/Akt pathway. *FEBS Letters* 2008;582:1667-1671.
56. Dozio E et al. The natural antioxidant alpha-lipoic acid induces p27(Kip1)-dependent cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Eur J Pharmacol.* 2010;641(1):29-34.
57. Mantovani G et al. The impact of different antioxidant agents alone or in combination on reactive oxygen species, antioxidant enzymes and cytokines in a series of advanced cancer patients at different sites: correlation with disease progression. *Free Radic. Res.* 2003;37:213-223.
58. Hagen TM et al. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(4):1870-5.
59. Cho YS et al. alpha-Lipoic acid inhibits airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):429-35.

60. Femiano F et al. Burning Mouth Syndrome: open trial of psychotherapy alone, medication with alpha-lipoic acid (thioctic acid), and combination therapy. *Med Oral*. 2004;9(1):8-13.
61. Femiano F et al. Burning mouth syndrome: the efficacy of lipoic acid on subgroups. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(6):676-8.
62. Lee EU et al. Alpha-lipoic acid suppresses the development of collagen-induced arthritis and protects against bone destruction in mice. *Rheumatol Int*. 2007;27:225-233.
63. Kim HJ et al. Antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid inhibits osteoclast differentiation by reducing nuclear factor- $\kappa$ B DNA binding and prevents in vivo bone resorption induced by receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Free Radic Biol Med*. 2006;40(9):1483-93.
64. Magis D et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis. *Headache*. 2007;47(1):52-7.
65. Stargrove MB et al. Herb, nutrient, and drug interactions. *Clinical Implications and therapeutic strategies*. Mosby, Elsevier, 2008.
66. Conlon BJ et al. Attenuation of aminoglycoside-induced cochlear damage with the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Hear Res*. 1999;128(1-2):40-4.
67. Gedlicka C et al. Amelioration of docetaxel/ cisplatin induced polyneuropathy by alpha-lipoic acid. *Ann Oncol*. 2003;14(2):339-40.
68. Kim E et al. A preliminary investigation of alpha-lipoic acid treatment of antipsychotic drug-induced weight gain in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):138-46.
69. Martins VD et al. Alpha-lipoic acid modifies oxidative stress parameters in sickle cell trait subjects and sickle cell patients. *Clin Nutr*. 2009;28:192-197.
70. Cremer DR et al. Safety evaluation of  $\alpha$ -lipoic acid (ALA). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006;46(1):29-41.
71. Gonzalez-Perez O et al. Therapeutic perspectives on the combination of  $\alpha$ -lipoic acid and vitamin E. *Nutr Res*. 2006;26:1-5.
72. Marsh SA et al. Vitamin E and  $\alpha$ -lipoic acid supplementation increase bleeding tendency via an intrinsic coagulation pathway. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12(2):169-173.
73. Park KG et al. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways. *Hepatology*. 2008;48(5):1477-86.
74. Basu PP et al. M1733 A randomised open label clinical trial with oral alpha lipoic acid and vitamin E in non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol*. 2009;136(5 Suppl 1):A-420.