

# Učinkovitost alfa-lipoične kiseline u terapiji dijabetičke polineuropatije i pretilosti

---

Šipuš, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:311365>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-08**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Ivana Šipuš**

**Učinkovitost  $\alpha$ -lipoične kiseline u terapiji  
dijabetičke polineuropatije i pretilosti**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Biokemija prehrane Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen je pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Dubravke Vitali Čepo.

*Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Dubravki Vitali Čepo na savjetima i pomoći te na velikoj susretljivosti pri pisanju ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem obitelji na velikoj podršci.*

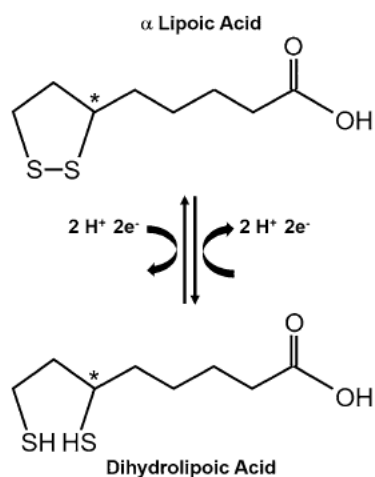
## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. KEMIJSKA STRUKTURA I IZVORI $\alpha$ -LIPOIČNE KISELINE.....	1
1.2. FARMAKOKINETIKA .....	2
1.3. SIGURNOST I TOKSIČNOST.....	4
1.4. FARMAKODINAMIKA.....	6
1.4.1. $\alpha$ -LIPOIČNA KISELINA KAO ANTIOKSIDANS.....	6
1.4.2. KELIRANJE TEŠKIH METALA .....	9
1.4.3. PROTUUPALNO DJELOVANJE.....	10
1.4.4. STANIČNI UNOS GLUKOZE .....	11
1.4.5. UTJECAJ NA INZULINSKU OSJETLJIVOST .....	12
1.4.6. UTJECAJ NA MIKROCIRKULACIJU .....	12
1.4.7. $\alpha$ -LIPOIČNA KISELINA I AMPK .....	14
1.4.8. $\alpha$ -LIPOIČNA KISELINA U RAZLIČITIM INDIKACIJAMA .....	15
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	17
3. MATERIJALI I METODE .....	18
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	19
4.1. $\alpha$ -LIPOIČNA KISELINA U TERAPIJI DIJABETIČKE POLINEUROPATIJE .....	19
4.2. $\alpha$ -LIPOIČNA KISELINA U TERAPIJI PRETILOST.....	25
5. ZAKLJUČAK.....	32
6. LITERATURA .....	33
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	40
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION CARD	

## 1. UVOD

### 1.1. KEMIJSKA STRUKTURA I IZVORI $\alpha$ -LIPOIČNE KISELINE

Alfa-lipoična kiselina (ALA) ili 1,2-ditioalan-3-pentanoična kiselina je spoj koji nastaje u mitohondrijima enzimskom sintezom iz oktanoične kiseline. Sintetizira se i u biljkama i životinjama, a nastaje i u ljudskom organizmu. Kod ljudi sinteza se odvija u jetri kao i u drugim tkivima, gdje kao ko-faktor sudjeluje u enzimskim reakcijama višeenzimskih kompleksa dehidrogenaza, prvenstveno piruvat dehidrogenaze (PDH) i  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenaze (OGDC). (Biewenga i sur., 1997) Kovalentno vezana na dihidrolipoil transacetilaznu komponentu (E<sub>2</sub>) PDH kompleksa, ALA preuzima acetilnu skupinu te je onda prenosi na koenzim A (CoA), pri čemu nastaje acetil koenzim A (acetil CoA). (Evans i sur., 2000)



**Slika 1.** Struktura  $\alpha$ -lipoične kiseline:  $\alpha$ -lipoična kiselina ima visoki redukcijski potencijal; redukcijom nastaje dihidrolipoična kiselina DHLA. Jedinstveni kiralni centar označen je *asteriskom*. (Tibullo i sur., 2017)

ALA je srednjelančana masna kiselina od osam atoma ugljika te sadrži dvije tiolne skupine koje se mogu reducirati ili oksidirati. Reducirani oblik ALA je stoga dihidrolipoična kiselina (DHLA). (Kramer i sur., 2001) Struktura ALA i DHLA prikazana je na **Slici 1**.

U mitohondrijima u NADP-ovisnoj reakciji lipoamid dehidrogenaza reducira ALA u DHLA, dok u stanicama bez mitohondrija tu u ulogu mogu obaviti glutation (GSH) i tioredoksin reduktaza. (Jones i sur., 2002) Obje forme, ALA i DHLA imaju antioksidativnu ulogu u tijelu.

Sa stajališta stereokemije važan dio strukture je jedinstven asimetrični centar, što znači da se ALA pojavljuje u dva enantiomera: R- i S-lipoična kiselina. Od njih jedino R-enantiomer nastaje endogenom sintezom te je prisutan u hrani kovalentno vezan za lizinske ostatke proteina. (Lodge i sur., 1997) S-enantiomer nastaje kemijskom sintezom te inhibira neke od interakcija R-ALA s genima, enzimima i proteinima. (Golbidi i sur., 2011)

U hrani se ALA prvenstveno nalazi u proizvodima životinjskog podrijetla, kao što su crveno meso, jetra te srce. Hrana biljnog podrijetla koja se ističe po višim udjelima ALA u svom sadržaju jest špinat, brokula, prokulice, grašak, rajčica te krumpir. (Goraca i sur., 2011)

U dodacima prehrani ALA je prisutna u slobodnom (nevezanom) obliku te se nalazi ili u svojoj R-formi ili u obliku racemične smjese (omjer R:S = 50:50). (<https://www.consumerlab.com/reviews/alpha-lipoic-acid-supplements/alphalipoic/>)

Jedna od prednosti racemične smjese je sposobnost S-enantiomera da spriječi polimerizaciju R-ALA što posljedično povećava njezinu bioraspoloživost. (Shay i sur., 2009)

## 1.2. FARMAKOKINETIKA

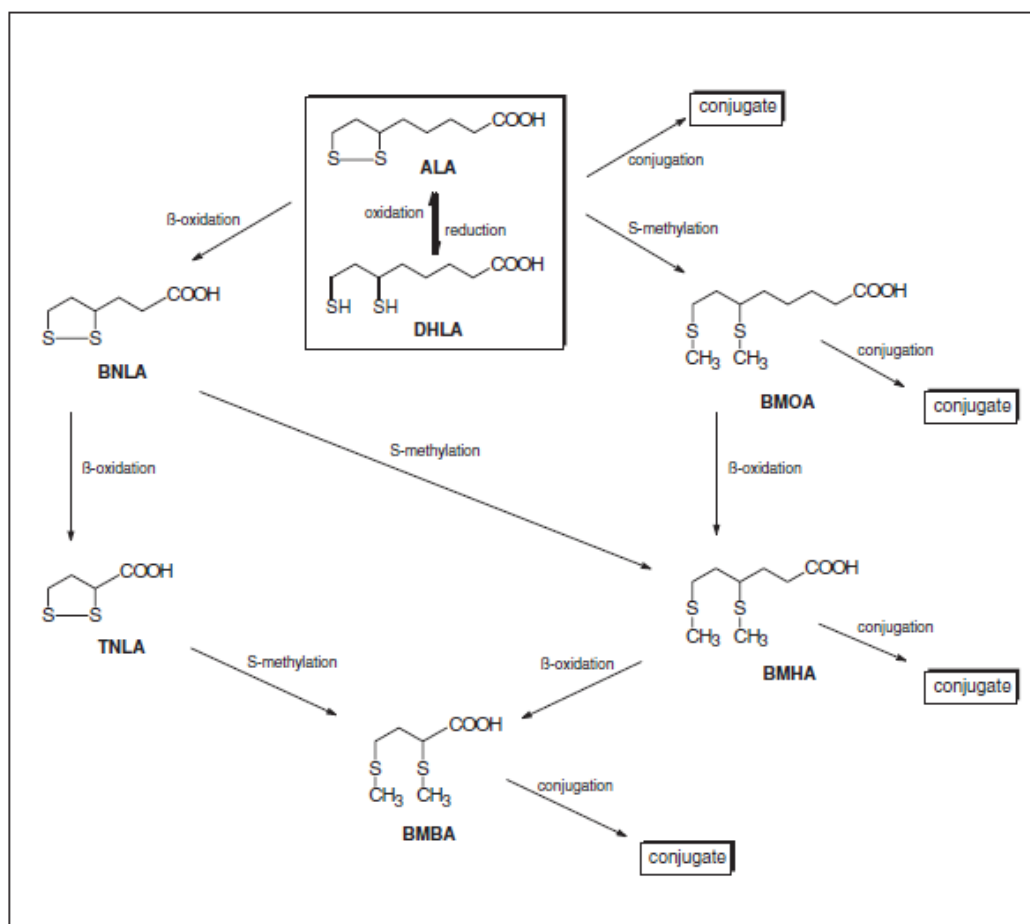
Čista R-ALA nije povoljna kao nutraceutik ili tvar za farmakološku terapiju. Potrebna je primjena više stabilnog i bioraspoloživog oblika. Na primjer, 50% racemična (R-ALA:S-ALA=1:1) smjesa ALA ima veću bioraspoloživost od same R-ALA, dok R-ALA u obliku soli je više raspoloživa od iste doze racemične smjese. Iz toga bi mogao biti mogući zaključak da S-ALA služi kao kompetitivni inhibitor apsorpcije R-ALA. (Carlson i sur., 2007) Ti podaci ukazuju na preferenciju primjene racemične smjese.

Hrana utječe na apsorpciju i biodostupnost ALA pri oralnoj primjeni. Pri primjeni racemične ALA nakon ingestije hrane smanjene su  $AUC_{0-t}$  i  $C_{max}$  vrijednosti oba enantiomera. S-ALA biodostupnost je niža od biodostupnosti R-ALA. (Gleiter i sur., 1996) Kako bi se stoga postigla maksimalna moguća bioraspoloživost, ovi podaci upućuju na oralnu primjenu ALA najmanje dva sata nakon jela ili 30 minuta prije.

Podatak o utjecaju hrane na bioraspoloživost je posebice važan kod pacijenata s dijabetičkom gastroparezom. Kod njih on predstavlja dodatan faktor smanjenja bioraspoloživosti ALA s obzirom da sama gastropareza već uzrokuje njeno smanjenje. (Gleiter i sur., 1996)

Bioraspoloživost je iz navedenih razloga varijabilna. Kod oralne primjene ona iznosi oko 30%. ALA se ekstenzivno metabolizira pri prvom prolazu u jetri. Primarni metabolički putevi u čovjeku su  $\beta$ -oksidacija karboksilne kiseline postraničnog lanca te S-metilacija ditiolan prstena. U studiji Teichert i sur. (2003) analizirali su metabolite ALA kod ljudi. Predloženi metabolički putevi te detektirani metaboliti ALA prikazani su na **Slici 2**.

Iako metaboliti imaju dulje poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) od same ALA pokazuje se da ne dolazi do njihova nakupljanja u tijelu. (Teichert i sur., 2003) Metaboliti koji doprinose antioksidativnoj aktivnosti *in vivo* su DHLA i tetranorlipoična kiselina, produkt  $\beta$ -oksidacije. (Biewenga i sur., 1997)



**Slika 2.** Predloženi metabolički putevi ALA. ALA se metabolizira  $\beta$ -oksidacijom i S-metilacijom. (Teichert i sur., 2003)

Apsorpcija ALA je vrlo brza, međutim to također vrijedi i za eliminaciju. U studiji Teichert i sur. (2003) pokazali su da je vrijeme postizanja maksimuma koncentracije u serumu ( $t_{max}$ )

iznosilo 10 do 45 minuta nakon oralne primjene racemične doze od 600 mg, te poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) u iznosu od 1 sata.

Urinarna sekrecija ne predstavlja glavnu put eliminacije ALA i njezinih metabolita, s obzirom da je samo 12% administrirane oralne doze od 600 mg bilo detektirano. (Teichert i sur., 2003) Detaljnije studije ALA metabolizma u pogledu sekrecije žuči trebale bi se provesti.

S obzirom na opisanu farmakokinetiku, akumulacija ALA u tijelu je neznatna. (Shay i sur., 2009)

### 1.3. SIGURNOST I TOKSIČNOST

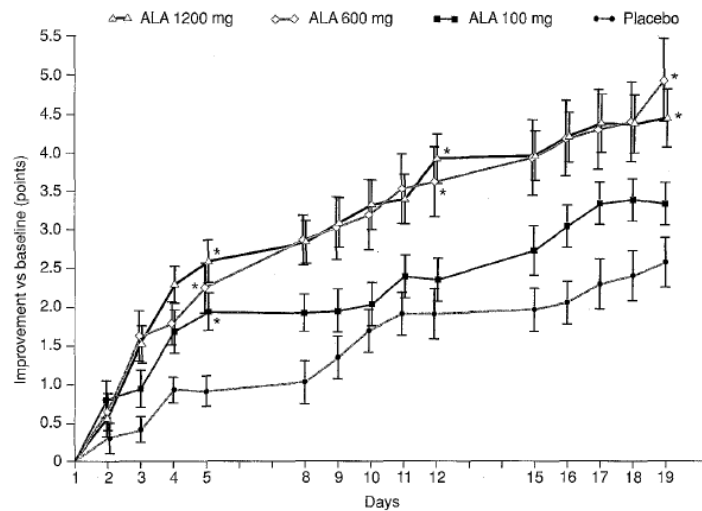
Sigurnost primjene ALA kod ljudi bila je rjeđe istraživana nego na životinjskim modelima. Provedena su klinička istraživanja koja su bilježila nuspojave što su se eventualno javljale kod participanata.

Studije su uglavnom trajale od 3 do 48 tjedana, a doze koje su se koristile bile su najčešće u rasponu od 300 do 1800 mg/dan, iako je bilo i studija gdje se davalo do 2400 mg/dan.

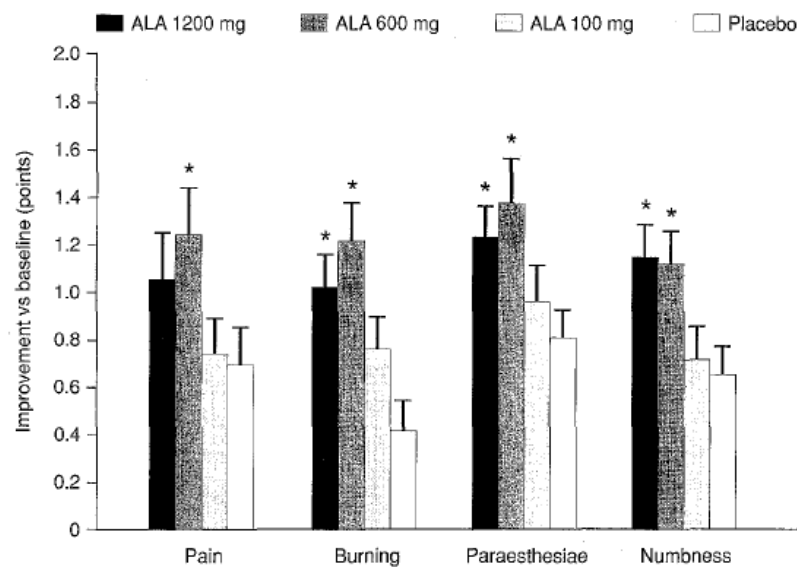
Doza od 2400 mg/dan bila je korištena kod nekih od participanata u ALADIN (I, II i III), SYDNEY (I i II) i OPRIL kliničkim studijama. Nisu bile prijavljene nuspojave u odnosu na placebo. (Shay i sur., 2009)

U placebo kontroliranoj studiji Ziegler i sur. (1995) odlučili su se za intravenoznu primjenu ALA u dozama 100, 600 i 1200 mg/dan. Učinkovitost primjene ALA mjerili su s upitnikom TSS (eng. Total symptom score) koji govori o težini senzornih nuspojava dijabetičke neuropatije. Pri intravenoznoj primjeni doze od 600 mg/dan u trajanju od tri tjedna nije bilo dokaza o ozbiljnim nuspojavama. Najučestalije javljane nuspojave bile su glavobolja i gastrointestinalne smetnje, s time da se frekvencija njihova pojavljivanja (18,2%) nije razlikovala od placebo skupine (20,7%). Također se pokazalo da povišenje doze na 1200 mg/dan i.v. je bilo više u korelaciji s većom učestalošću nuspojava (32,6%) nego s boljom efikasnošću ALA, a da doza od 100 mg nije pokazala nikakvu superiornost u odnosu na placebo. Rezultati odnosa poboljšanja i doze prikazani su na **Slici 3 i 4**.





**Slika 3.** Prikaz odnosa poboljšanja simptoma dijabetičke nefropatije i primijenjene doze ALA. Poboljšanje u TSS bodovanju je bilo podjednako i najviših vrijednosti za doze 600 mg i 1200 mg. (Ziegler i sur., 1995)



**Slika 4.** Prikaz odnosa poboljšanja po pitanju nuspojava: bol, žarenje, parestezije i utrnulost. Najpovoljnije je ocjenjena doza od 600 mg, nakon koje slijedi 1200 mg. (Ziegler i sur., 1995)

U studiji Koh i sur. (2011) najučestalije nuspojave bile su svrbež i urtikarija. Jedan participant koji je uzimao dozu od 1800 mg/dan i tri participanta što su uzimala dozu od 1200 mg/dan prijavili su svrbeža te nisu dovršili studiju. Nije bilo ozbiljnih prijavljenih nuspojava.

Po pitanju vremenski dulje primjene ALA, pokazano je da primjena doze od 1800 mg/dan šest mjeseci (Ziegler i sur., 1999) te 1200 mg/dan dvije godine nije dovelo do ozbiljnih nuspojava (Reljanović i sur., 1999).

Međutim, kao i sa svime, treba biti oprezan s dužom primjenom viših doza ALA. U novije vrijeme pojavile su se i zabrinutosti oko mogućnosti ALA i DHLA kao prooksidanta, ulogu koju bi ALA mogla imati ovisno o vrsti oksidativnog stresa i fiziološkim uvjetima u kojima se nalazi. S obzirom na te moguće funkcije ALA i DHLA od izrazite je važnosti odabir odgovarajuće doze ALA u terapiji bolesti vezanih uz oksidativan stres. (Cakatay, 2005)

## **1.4. FARMAKODINAMIKA**

Uloge ALA u tijelu su brojne i raznovrsne: ALA je prvenstveno važan antioksidans koji ne samo da poboljšava efikasnost intrinzičnih antioksidantnih sustava, već i obnavlja njihovu funkciju; sudjeluje u reakcijama kao ko-faktor enzima; uključena je u metabolizam lipida i glukoze; te također kelira teške metale odgovorne za oksidativni stres iz krvi.

### **1.4.1. $\alpha$ -LIPOIČNA KISELINA KAO ANTIOKSIDANS**

Uloga antioksidansa u tijelu je neutralizacija slobodnih radikala. Pri tome antioksidansi s direktnim učinkom prelaze u svoj oksidirani oblik te gube sposobnost obavljanje svoje zadaće sve dok ne budu ponovno regenerirani, odnosno reducirani. Antioksidansi u tijelu mogu spriječiti razvijanje patoloških događaja, mogu ih odgoditi te mogu sudjelovati u obnovi stanja homeostaze. ALA i DHLA su direktni antioksidansi sa sposobnošću neutralizacije hidroksil radikala, hipoklorne kiseline i singletnog kisika. (Packer i sur., 1995) U studiji Trujillo i Radi (2002) su također pokazali da ALA i DHLA reagiraju s peroksinitritom. Međutim reakcija ALA s peroksinitritom je prespora da bi bila od važnosti u *in vivo* uvjetima, koji su najviše i od interesa.

Kemijska reaktivnost ALA omogućena je zahvaljujući ditiolnom prstenu. DHLA, koja se smatra aktivnijim oblikom ALA, ima sposobnost reduciranja oksidiranih formi endogenih antioksidansa, kao što su vitamin C i E, te glutation (GSH), bez da u procesu i sama postane radikal. (Biewenga i sur., 1997) ALA i DHLA, koji imaju i hidrofилna i hidrofobna svojstva,

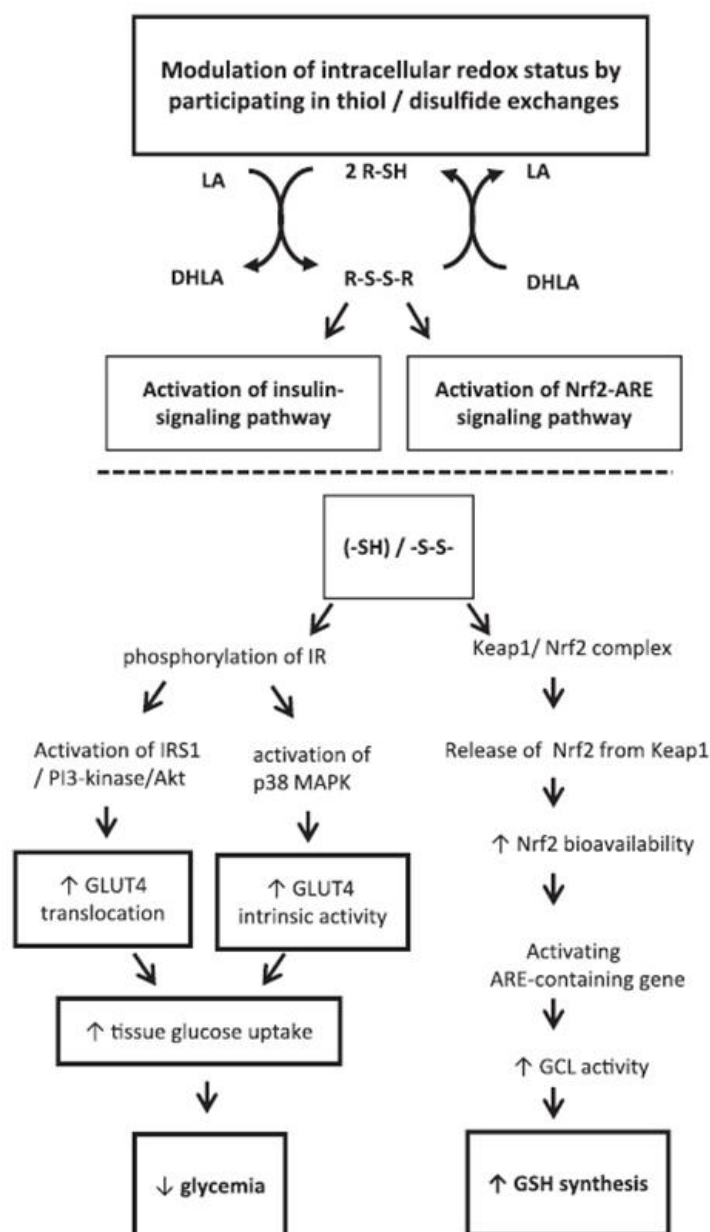
moгу vršiti antioksidativnu ulogu i u citosolu i na staničnoj membrani, za razliku od vitamina C (koji je izrazito hidrofilan i djeluje u citosolu) i vitamina E (koji je lipofilan i štiti stanične membrane od oksidativnih oštećenja). (Rochette i sur., 2015).

Indirektne antioksidativne učinke DHLA ostvaruje reduciranjem ubikvinon (CoQ10) u ubikvinol, koji je važna sastavnica transportnog lanca elektrona u mitohondrijima. (Bast i Haenen, 2003).

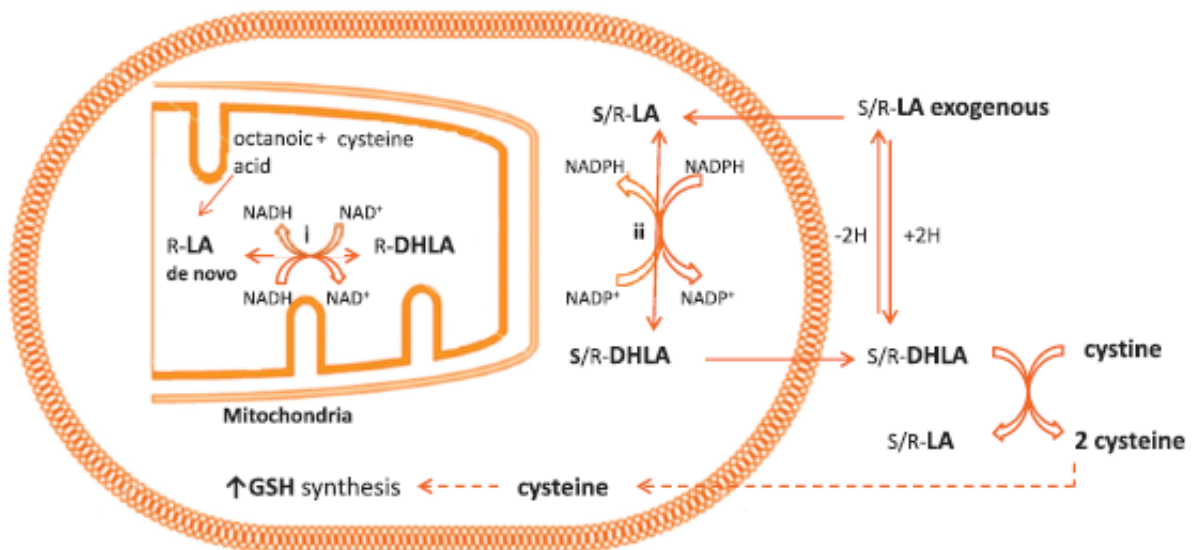
Također, ALA utječe na status glutationa (GSH), jednog od najvažnijih staničnih antioksidansa, i to djelovanjem na Nrf-2 posredovanu gensku ekspresiju. Nrf-2 (eng. nuclear factor erythroid 2-related factor 2) je ključan transkripcijski faktor koji upravlja ekspresijom gena za antioksidanse, a koje reguliraju ARE (eng. antioxidant response element). Razine Nrf-2 u jezgri određuju ekspresiju gena za GSH sintezu. (Rochette i sur., 2015) Kada se Nrf-2 nalazi u citoplazmi, u inaktivnom je stanju, a to stanje održava protein Keap1 (eng. Kelch-like ECH-associated protein 1) vezujući se za transkripcijski faktor. ALA potiče oslobađanje Nrf-2 od inhibitora te translokaciju Nrf-2 u jezgru te posljedičnu Nrf-2 posredovanu ekspresiju glutaciona čime može drastično utjecati na obujam sinteze GSH. (Petersen Shay i sur., 2008) Utjecaj ALA na Nrf-2 prikazan je na **Slici 5**.

ALA također povećava aktivnost glutamate cistein ligaze (GCL), prvog enzima u reakcijama sinteze GSH. (Rochette i sur., 2015)

Razine sintetiziranog GSH su između ostalog kontrolirane dostupnošću supstrata za njegovu sintezu. ALA smanjuje omjer cistina i cisteina u stanici, odnosno pojačava unos cisteina u stanicu te time omogućava pojačanu sintezu GSH. (Busse i sur., 1992) Utjecaj ALA na sintezu GSH te omjer cistina i cisteina prikazan je na **Slici 6**.



**Slika 5.** Prikaz utjecaja ALA na Nrf-2-ARE signalizirajuće puteve te na inzulinski receptor (IR). Aktivacija Nrf-2-ARE signalnih puteva kroz povećanje biorasploživosti Nrf2 dovodi do pojačane sinteze GSH. Fosforilacijom IR dolazi do aktivacije PI3-kinaza/Akt signalnih puteva i translokacije GLUT4 te također do aktivacije p38 MAPK signalnih puteva i promjena u intrinzičnoj aktivnosti GLUT4. Rezultat toga je transport glukoze u stanice. (Rochette i sur., 2015)



**Slika 6.** ALA mijenja omjer cistina i cisteina u korist cisteina, i time omogućuje njegove dostupnost za reakcije sinteze GSH. U mitohondrijima sintetizira se R-ALA *de novo*, te dolazi do redukcije R-ALA u R-DHLA u prisutnosti dihidrolipoamid dehidrogenaze. (Rochette i sur., 2015)

#### 1.4.2. KELIRANJE TEŠKIH METALA

Pokazalo se da oboje ALA i DHLA, keliraju redoks aktivne metale *in vitro* i *in vivo*, međutim svaka forma ima određene metale koje preferira vezati. *In vitro* ALA preferira vezati  $Pb^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  i  $Cu^{2+}$ , ali ne može vezati  $Fe^{3+}$ , dok DHLA stvara komplekse s  $Pb^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$  te  $Fe^{3+}$ . (Ou i sur., 1995)

U studiji Suh-a i sur. (2005) pokazano je da primjena R-ALA kod starih štakora u trajanju od dva tjedna vraća dobno-ovisno koncentracije željeza u cerebralnom korteksu na razine slične onima u mladih štakora, i ne uzrokuje depleciju metala kod mladih štakora. Ti rezultati su od važni s obzirom da se akumuliranje divalentnih metala (kao željeza) povezuje s povećanim oksidativnim stresom viđenim u neurodegenerativnih poremećajima.

ALA također ima dozno-ovisan inhibitoryni utjecaj na  $Cu^{2+}$ -kataliziranu oksidaciju askorbinske kiseline te na  $Cu^{2+}$ -kataliziranu liposomalnu peroksidaciju putem stvaranja kompleksa s  $Cu^{2+}$  i

time limitiranja sudjelovanja  $\text{Cu}^{2+}$  u reakcijama. Sposobnost ALA da kelira metale ide u prilog njezinom utjecaju na komplikacije dijabetesa, za koje je karakteristično toksično preopterećenje prijelaznim metalima. (Ou i sur., 1995)

### 1.4.3. PROTUUPALNO DJELOVANJE

NF- $\kappa$ B je transkripcijski faktor što potiče transkripciju različitih proupalnih i upalnih molekula. Produljena hiperglikemija i rezistencija na inzulin igraju ključnu ulogu vaskularnim komplikacijama dijabetesa. Hiperglikemija potiče stvaranje AGE (eng. advanced glycation end products) i hiperprodukciju reaktivnih kisikovih vrsta (ROS). ROS i AGE posljedično potiču proupalni odgovor putem aktivacije NF- $\kappa$ B. (Suryavanshi i Yogesh, 2017)

NF- $\kappa$ B može biti induciran “klasičnim” (kanonskim) i “neklasičnim” signalnim putevima. Kod klasičnog signalnog puta, dimeri NF- $\kappa$ B nalaze se u citoplazmi inaktivirani u kompleksu s inhibitorima I $\kappa$ B. Pri vezanju liganda na površinski stanični receptor dolazi do regrutiranja kompleksa I $\kappa$ B kinaza (IKK) koje fosforiliraju I $\kappa$ B i time dovodi do degradacije I $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B tada može ući u jezgru i poticati ekspresiju određenih gena. (Gilmore, 2006)

Pokazalo se da ALA inhibira aktivaciju NF- $\kappa$ B. Kojim mehanizmima ALA to točno vrši je složeno pitanje. Inhibicijom PI3-kinaza/Akt signalnih puteva dolazi do pojačane aktivacije NF- $\kappa$ B i razvijanja naknadne upale. U studiji Zhang i sur. (2007) pokazali su da ALA inhibira LPS-induciranu aktivaciju monocita putem aktivacije PI3-kinaza/Akt signalnih puteva.

U studiji Ying i sur. (2011) pokazano je da ALA inhibira razgradnju I $\kappa$ B te posljedičnu NF- $\kappa$ B-om posredovanu ekspresiju gena tako da inhibira IKK2, što upućuje na inhibiciju neovisnu o antioksidativnoj funkciji ALA. U uvjetima gdje je Akt komponenta PI3-kinaza/Akt signalnih puteva bila 85% blokirana ALA posredovana inhibicija NF- $\kappa$ B nije zahtijevala aktivaciju PI3-kinaza/Akt signalnih puteva. Međutim, treba naglasiti da Akt nije bila potpuno inhibirana te da stoga postoji mogućnost da je aktivacija Akt i u vrlo niskim koncentracijama dovoljna da inhibira NF- $\kappa$ B signalizaciju.

#### 1.4.4. STANIČNI UNOS GLUKOZE

Farmakokinetika ALA pokazuje da se vrši brzi klirens ALA iz plazme, tj. da se maksimalne koncentracije u plazmu postižu unutar sat vremena nakon administracije. Povoljni fiziološki učinci ALA obično su vidljivi s vremenskim odmakom u odnosu na vrijeme maksimalne koncentracije u plazmi ( $t_{max}$ ).

R-ALA potiče brzu translokaciju GLUT1 i GLUT4 transportera na staničnu membranu što je usporedivo s učincima inzulina na redistribuciju GLUT1 i GLUT4. Najvjerojatnije je upravo to mehanizam kojim ALA omogućuje brzo unošenje glukoze u stanice. (Yaworsky i sur., 2000)

Fosfoinozitol 3-kinaze (PI3K) su važne komponente inzulinske signalizirajućih puteva. (Huang i sur., 2018) S obzirom da se inhibicijom PI3K sprječava R-ALA-uzrokovana stimulacija unosa glukoze, može se zaključiti da R-ALA unovačuje komponente inzulinske signalne kaskade pri tom prijenosu. (Yaworsky i sur., 2000; Estrada i sur., 1996) U prilog tome ide i činjenica da R-ALA aktivira Akt1, efektor nizvodno od PI3K u signalnoj kaskadi glukoznog transporta u mišićnim stanicama te potiče autofosforilaciju inzulinskog receptora (IR) te fosforilaciju inzulinske receptora supstrata 1 (IRS-1), odnosno tirozin kinaze uzvodno od PI3K. (Yaworsky i sur., 2000; Moini i sur., 2002)

Uvidjelo se međutim da nije isključivo povećanje količine membranskih glukoznih transportera odgovorno za cjelokupni transport glukoze posredovan inzulinom već je pretpostavljeno da inzulinske stimulirani transport glukoze možda uključuje i promjene u intrinzičnoj aktivnosti GLUT transportera. U studiji Konrad-a i sur. (2001) istraženo je upravo može li ALA modulirati intrinzičnu aktivnost GLUT na staničnoj membrani. Rezultati su pokazali da ALA stimulira p38 MAPK fosforilaciju i aktivnost kinaza, čiju aktivnost također potiče i inzulinske u 3T3-L1 adipocitima. Stupanj fosforilacije od strane ALA bio je usporediv sa stupnjem fosforilacije od strane inzulina. Putem utjecaja na p38 MAPK, inzulinske i ALA povećavaju intrinzičnu aktivnost GLUT transportera, odnosno postižu maksimalnu stimulaciju transporta glukoze.

Pokazalo se također da R-ALA vremenski ovisno drugačije djeluje na redoks stanje stanice, preciznije na koncentracije GSH, a samim time i na unos glukoze. Tako do 6 sati nakon tretiranja 3T3-L1 adipocita s R-ALA dolazi do promjene redoks statusa stanice u korist oksidiranog stanja te pojačanog unosa glukoze, a u kasnijim vremenskim trenucima R-ALA

povećava GSH koncentracije te time pomiče ravnotežu prema više reduciranom stanju, i posljedično smanjuje transport glukoze. To vremensko kašnjenje povišenja GSH upućuje na Nrf-posredovan put utjecaja umjesto uloge ALA kao direktnog antioksidansa (Moini i sur., 2002). U korist tome ide i činjenica da ALA ima brzi klirens iz plazme, tj. da se maksimalne koncentracije u plazmi postižu već nakon sat vremena nakon administracije, dok se znatno povišenje u koncentracije GSH počinje vidjeti tek nakon 12 sati. (Moini i sur., 2002)

Samo R-ALA je od interesa po pitanju transporta glukoze jer se pokazalo da su S-ALA kao i racemična smjesa slabiji u ispoljavanju istog efekta. (Estrada i sur., 1996)

#### **1.4.5. UTJECAJ NA INZULINSKU OSJETLJIVOST**

U studiji Kamenova (2006) proučavao se utjecaj ALA na inzulinsku senzitivnost pacijenata s dijabetesom tipa 2. Kao kontrolna grupa služili su sudionici s normalom tolerancijom na glukozu. Subjekti su oralno administrirali 600 mg dva puta na dan 4 tjedna. Inzulinska senzitivnost (Is) bila je mjerena *hyperinsulinaemic euglycaemic clamp* tehnologijom. Rezultati su pokazali da se Is pacijenata s dijabetesom značajno povećala te da nije bilo statistički značajne razlike Is dijabetičkih pacijenata i Is kontrolnih subjekata. Kod polovice pacijenata također je količina metabolizirane glukoze nakon tretmana s ALA došla do raspona koji se smatraju normalnima za zdrave ljude. Međutim u budućnosti potrebne su placebo-kontrolirane studije kako bi ALA mogla preporučivati kao dodatna terapija za dijabetes tipa 2.

#### **1.4.6. UTJECAJ NA MIKROCIRKULACIJU**

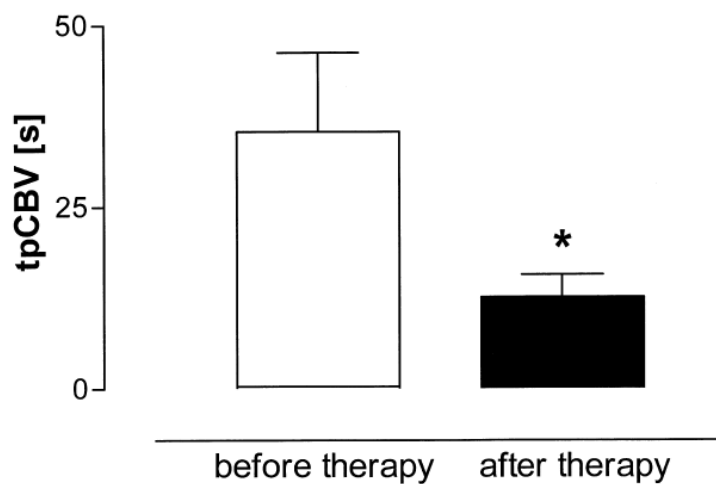
Komplikacije dijabetesa uključuju patofiziološke promjene makrocirkulacije i mikrocirkulacije, čiji uzroci leže u hiperglikemiji. Eksperimentalni modeli dijabetesa pokazuju smanjeni protok krvi i parcijalni tlak kisika u endoneuriumu, vezivnom tkivu oko mijelinske ovojnice svakog mijeliniziranog živčanog vlakna. Proces hipoksije u endoneuriumu je povezan s porastom oksidativnog stresa i oštećenja provodljivosti živčanih vlakana, što bi se moglo spriječiti antioksidansima. Utjecaj ALA na mikrocirkulaciju je posebice vidljiv kod dijabetičke neuropatije. (Packer i sur., 1997)

Neuropatija zajedno s retinopatijom i nefropatijom čini trijadu mikrovaskularnih promjena koja je specifična za dijabetes. Mikrovaskularne promjene najčešće se odražavaju u tkivima gdje je

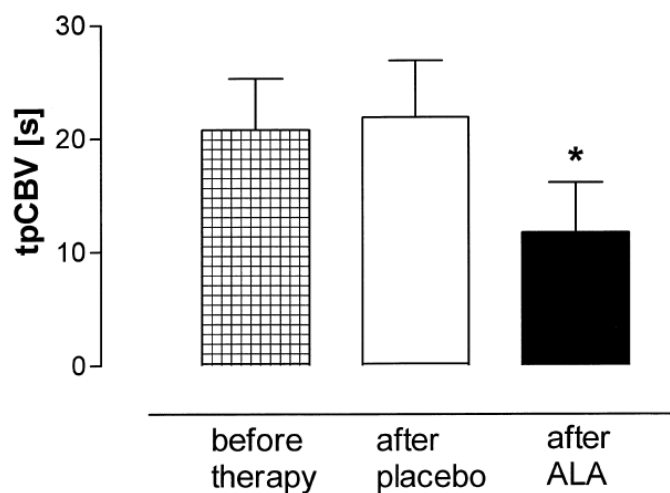


transport glukoze neovisan o inzulinskoj aktivnosti (kao što su bubreg, retina i vaskularni endotel). Ta tkiva su pod utjecajem koncentracija glukoze koje su u bliskoj korelaciji s razinama glukoze u krvi. (Vilthian i Hurel, 2010)

U pilot studiji Haak i sur. (2000) proučavali su utjecaj ALA na mikrocirkulaciju, točnije tpCBV (*eng. time to peak capillary blood cell velocity*), kod pacijenata s dijabetesom i perifernom neuropatijom. Jedna skupina pacijenata primala je ALA oralno u dozi od 1200 mg na dan kroz 6 tjedana. Drugu skupinu pacijenata proučavali su prije i poslije administracije ALA intravenozno u dozi od 600 mg ili placebo kako bi uvidjeli ima li ALA akutni učinak na mikrocirkulaciju.



**Slika 7.** Prikaz tpCBV vrijednosti kod pacijenata s dijabetičkom neuropatijom prije i nakon terapije s ALA tijekom šest tjedana. (Haak i sur., 2000)



**Slika 8.** Prikaz i usporedba vrijednosti tpCBV prije terapije s ALA, nakon akutne intravenozne terapije s ALA te nakon akutne infuzije placebo. (Haak i sur., 2000)

Šestotjedna terapija s ALA rezultirala je u značajnom smanjenju tpCBV tijekom postreaktivne hiperemije. Infuzija ALA je također smanjila tpCBV kod pacijenata s dijabetičkom neuropatijom u usporedbi s vrijednostima prije primjene ALA i s vrijednostima nakon primjene infuzije placebo. To ukazuje na akutni utjecaj ALA na mikrocirkulaciju, Rezultati za peroralnu terapiju prikazani su na **Slici 7.**, a rezultati za intravenoznu terapiju na **Slici 8.**

Ograničenje studije je što je proučavana mikrocirkulacija bila ograničena na kožne kapilare; no postoji velika vjerojatnost da ALA ima slične efekte na vasa nervorum. (Haak i sur., 2000)

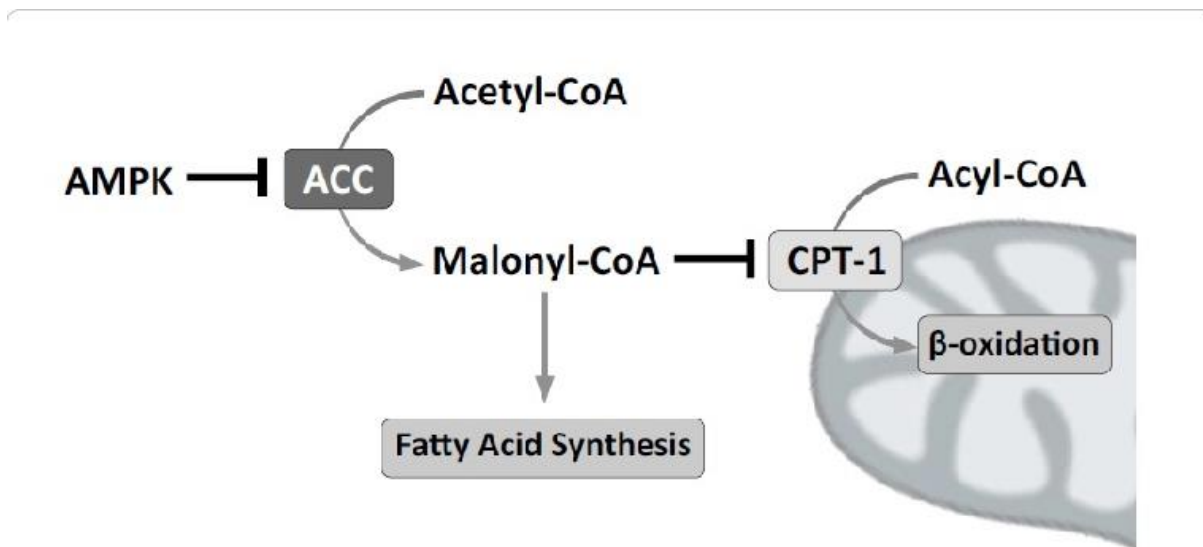
#### **1.4.7. $\alpha$ -LIPOIČNA KISELINA I AMPK**

Serin/treonin protein kinaza AMPK je glavni stanični regulator metabolizma lipida i glukoze. AMPK se aktivira pri iscrpljenju staničnih energetske zaliha. Ekspresija AMPK je karakteristična za mnoga tkiva, uključujući skeletne mišiće i hipotalamus. Svoj utjecaj na oksidaciju lipida AMPK ispoljava putem fosforilacije i deaktivacije acetil-koenzim A karboksilaze (ACC). (Kim i sur., 2004)

Enzim acetil-koenzim A karboksilazu (ACC) pretvara acetil koenzim A (acetil-CoA) u malonil koenzim A (malonil-CoA). Povećanje koncentracija malonil-CoA dolazi do inhibicije karnitin palmitoil transferase 1 (CPT-1). Enzim CPT-1 odgovoran je za prijenos za dugolančanih acetilkarnitina (LCAC), odnosno masnih kiselina, u mitohondrije i njihovu posljedičnu oksidaciju. Stoga, inhibicijom ACC dolazi do povećanja oksidacije masnih kiselina. (Kim i sur., 2004) Signalni put AMPK-ACC prikazan je na **Slici 9.**

U studiji Kim i sur. (2004) istraživao je potencijalni utjecaj ALA na aktivnost hipotalamičke AMPK kod štakora. Smanjenjem aktivnosti hipotalamičke AMPK, ALA je uzrokovala smanjeni unos hrane kod pokusnih životinja

S obzirom da ALA povećava unos glukoze u stanice, jedan od pretpostavljenih mehanizama inhibicije AMPK je sposobnost ALA da potakne transport glukoze i/ili metabolizam glukoze što posljedično smanjuje aktivnost AMPK.



**Slika 9.** AMPK inhibira ACC. Uloga ACC je pretvorba acetil-CoA u malonil-CoA, koji je inhibitor CPT-1. Inhibicijom CPT-1 inhibira se  $\beta$ -oksidacija. (Lipovka i Konhilas, 2015)

Uvidjelo se također da u hipotalamusu ALA smanjenjem fosforilacije aktivira ACC, što je dosljedno s inhibicijom AMPK. Aktivacijom ACC posljedično se povećava koncentracija malonil-CoA u hipotalamusu, odnosno CPT-1 je inhibiran. Obici i sur. (2003) zaključili su da inhibicija CPT-1 dovodi do smanjenja unosa hrane. Stoga hipotalamička AMPK može regulirati unos hrane tako da mijenja koncentracije malonil-CoA.

ALA također ima direktan utjecaj na skeletne mišiće. U skeletnim mišićima ALA povećava unos glukoze i oksidaciju masnih kiselina putem aktivacije AMPK, a ne inhibicije kao u hipotalamusu.

Vidljivo je stoga da ALA pokazuje suprotne efekte na aktivnost AMPK ovisno o tkivima u kojima se nalazi. (Vajdi i Farhangi, 2020)

#### 1.4.8. $\alpha$ -LIPOIČNA KISELINA U RAZLIČITIM INDIKACIJAMA

Zbog svojih raznolikih učinaka ALA ima terapijski potencijal u mnogim bolestima. S obzirom da mnoga kronična oboljenja imaju oksidativni stres kao podlogu, u tom kontekstu je posebice od interesa njezin antioksidativni potencijal ALA.

Postoji značajna količina dokaza o utjecaju oksidativnog stresa u patogenezi Alzheimerove bolesti. S obzirom na funkcijska svojstva ALA, jasno je zašto bi ALA mogla pokazati potencijal u smanjenju progresije bolesti. Također, kronična upala je jedno od glavnih obilježja Alzheimerove bolesti te je obilježena povišenim razinama slobodnih radikala i proupalnih citokina. S obzirom da ALA kelira metale te povisuje razine reduciranog oblika glutaciona mogla bi biti dobra protuteža patološkim procesima. (Salehi i sur., 2019)

Pokazao se i interes za ALA u terapiji raka. Od značaja je posebice potencijal ALA da stupi u interakciju s metabolizmom tumorskih stanica i da negativno utječe na njihov rast. U studiji Feuerecker i sur. (2012) pokazali su da ALA djeluje negativno na proliferaciju neuroblastoma staničnih linija Kelly, SK-N-SH, Neuro-2a i staničnih linija raka dojke SkBr3.

Pretilost je svjetska epidemija koja svakodnevno raste, a zadovoljavajuća terapija ni dalje ne postoji. Povezuje se sa značajnim morbiditetom i smrtnošću zbog kardiovaskularnih komplikacija i dijabetesa. ALA putem svog utjecaja na AMPK i kontrolu apetita pokazuje svoj potencijal u terapiji. Osim toga vrijedan je spomena njezin utjecaj i na inzulinsku rezistenciju te dijabetes i posljedične komplikacije. (Kucukgoncu i sur., 2017)

ALA se ipak najviše povezuje s dijabetičkom polineuropatijom, u čijoj indikaciji su potencijalni terapijski učinci prvo i bili istraživani. (Biewenga, 1997) S obzirom na specifični spektar svojstava zvuči kao idealna terapija za dijabetes i njegove komplikacije. Više različitih faktora su glavni pokretači dijabetičke polineuropatije u dijabetesu tipa 2, uključujući oksidativni stres, vaskularne i metaboličke promjene; dok kod dijabetesa tipa 1 hiperglikemija je glavni faktor koji vodi do niza patoloških promjena. (Amara i sur., 2019) S obzirom da ALA pokazuje utjecaj na inzulinsku osjetljivost, na transport glukoze, na mikrocirkulaciju te ima svojstva antioksidansa, mogla bi biti obećavajuća terapija za dijabetičku polineuropatiju.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Počeci primjene  $\alpha$ -lipoične kiseline imaju svoje korijene u 1966. godini kada je u Njemačkoj zbog zapažanja deficita  $\alpha$ -lipoične kiseline kod pacijenata s dijabetičkom polineuropatijom započela njena primjena kod tih pacijenata. Paralelno započinje istraživanje mehanizama učinaka ALA *in vitro* i *in vivo*. S porastom saznanja o pozitivnim fiziološkim učincima ALA širi se područje moguće primjene ALA na veći broj indikacija. Kako prevalencija kroničnih nezaznih oboljenja s kompleksnom patofiziologijom (dijabetes, kardiovaskularne bolesti, pretilost, karcinom) sve više raste, interes za razvoj novih adjuvantnih netoksičnih terapija je u stalnom porastu.

Cilj ovog diplomskog rada je dati pregled do sad poznate informacije o biološkim učincima  $\alpha$ -lipoične kiseline te opravdanosti njezine primjene u terapiji dijabetičke polineuropatije i pretilosti. Indikacije su odabrane zbog relativno dobrih razina dokaza o učinkovitosti ALA u tim indikacijama te zbog velike prevalencije i javnozdravstvenog značaja obje bolesti. Rezultati ovog rada, usmjereni primarno na režime doziranja, učinkovitost i sigurnost ALA u navedenim indikacijama olakšat će optimizaciju terapije  $\alpha$ -lipoičnom kiselinom s krajnjim ciljem poboljšanja kvalitete života pacijenata.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za pisanje ovog teorijskog diplomskog rada korištena je znanstvena literatura fokusirana na  $\alpha$ -lipoičnu kiselinu, njezine fizikalno-kemijske i biokemijske osobine te terapijske indikacije. Pronalaženje literature učinjeno je pretraživanjem baza podataka PubMed i ScienceDirect putem ključnih riječi "alpha lipoic acid" ili " $\alpha$  lipoic acid" u kombinacijama s "diabetes" ili "neuropathy" ili "microcirculation" ili "insulin sensitivity" ili "obesity" ili "weight" ili "weight reduction".

Izabrani su radovi samo na engleskom jeziku. Usmjeravanje prema relevantnijim člancima omogućili su pregledni radovi. Također, u istraživanju učinkovitosti  $\alpha$ -lipoične kiseline kao nutraceutika u terapiji dijabetičke polineuropatije i pretilosti fokus je postavljen, kad god je to bilo moguće, na odabir odgovarajućih meta analiza (po mogućnosti što novijeg datuma) jer one omogućavaju bolji uvid u statistički značaj rezultata.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

$\alpha$ -lipoična kiselina istraživana je u mnogim indikacijama te postoje mnoge kliničke studije koje izvještavaju o njenom utjecaju. U ovom diplomskom radu fokus će biti na terapijsku primjenu ALA u dijabetičkoj polineuropatiji te pretilosti zbog velikog interesa za te teme, odnosno veliku prevalenciju i javnozdravstveni značaj tih oboljenja. Bit će obrađene i prikazane meta analize tih indikacija zbog njihove statističke težine i mogućnosti razmatranja velike količine obuhvaćenih podataka.

### 4.1. $\alpha$ -LIPOIČNA KISELINA U TERAPIJI DIJABETIČKE POLINEUROPATIJE

Han i sur. (2012) u svojoj meta analizi uključivali su samo randomizirane kontrolne studije.

U 15 uključenih studija sudionicima bila je administrirana ALA i.v. 300-600 mg/dan.

Karakteristike uključenih studija prikazane su na **Slici 10**.

Trial	Number (T/C)	Age (mean) T/C	Intervention	Control	ALA dose (mg/day)	Duration (days)	Quality
Zhao (2008)	75 (39/36)	54.5/55.3	A+M	M	600	21	C
Zou <i>et al.</i> (2008)	60 (30/30)	65.0/66.0	A+P+M	P+M	600	14	C
Huang <i>et al.</i> (2008)	60 (30/30)	62.3/63.4	A+P	P	600	14	C
Zhang <i>et al.</i> (2009)	60 (30/30)	58.8/59.0	A+M	M	600	21	C
Suo & Zhang (2009)	64 (32/32)	62.3/63.1	A+M	M	600	14	C
Li & Xu (2008)	90 (45/45)	43.9/47.6	A+G	G	600	14	C
Wang (2009)	80 (40/40)	55.9/57.6	A+M	M	600	28	C
Wu <i>et al.</i> (2008)	86 (46/40)	60.0/61.0	A+P	P	450	14	C
Fu (2008)	67 (33/34)	50.0/54.0	A+M	M	300	21	C
Li (2008)	78 (39/39)	58.6/57.1	A+M	M	600	21	C
Xia <i>et al.</i> (2008)	74 (38/36)	61.7/62.0	A+V	V	600	21	C
Chen <i>et al.</i> (2008)	38 (19/19)	51.8/53.7	A+P	P	600	14	C
Lu (2009)	50 (27/23)	56.1/56.2	A+L	L	600	21	C
Qiao (2009)	96 (48/48)	54.0/54.0	A+M	M	600	21	C
Zhou (2009)	80 (40/40)	52.3/53.4	A+C	C	600	21	C

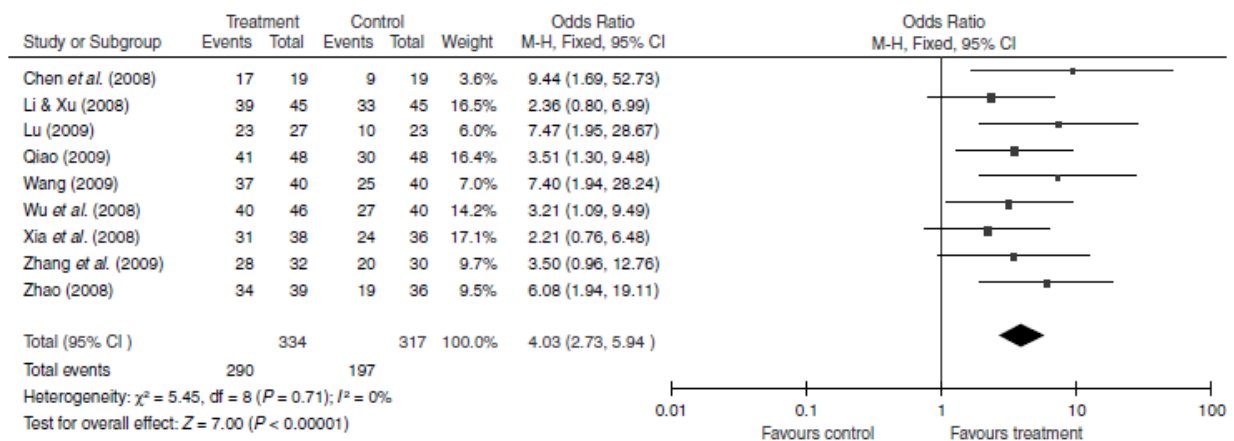
T, treatment group; C, control group; A,  $\alpha$ -lipoic acid; M, methylcobalamin; P, prostaglandin E1; G, ginkgo biloba leaves injection; V, vitamin B1; L, ligustrazine; C, cilostazol.

**Slika 10.** Karakteristike izabranih studija za obradu u meta analizi. (Han i sur., 2012)

Primarne krajnje točke bile su učinkovitost, MNCV (eng. median motor nerve conduction velocity), SNCV (eng. median sensory nerve conduction velocity), peronealna MNCV te peronealna SNCV. Učinkovitost je bila definirana kao poboljšanje simptoma, refleksa tetive te brzine provođenja živaca (nerve conduction velocity - NCV). Sekundarni ishodi bile su nuspojave.

Uključene su bile randomizirane kontrolne studije koje su proučavale utjecaj ALA na pacijente s dijabetičkom perifernom neuropatijom, a nerandomizirane studije i klinička zapažanja bili su isključeni. Tretirane skupine primale su ALA u dozama od 300 mg do 600 mg i.v. na dan.

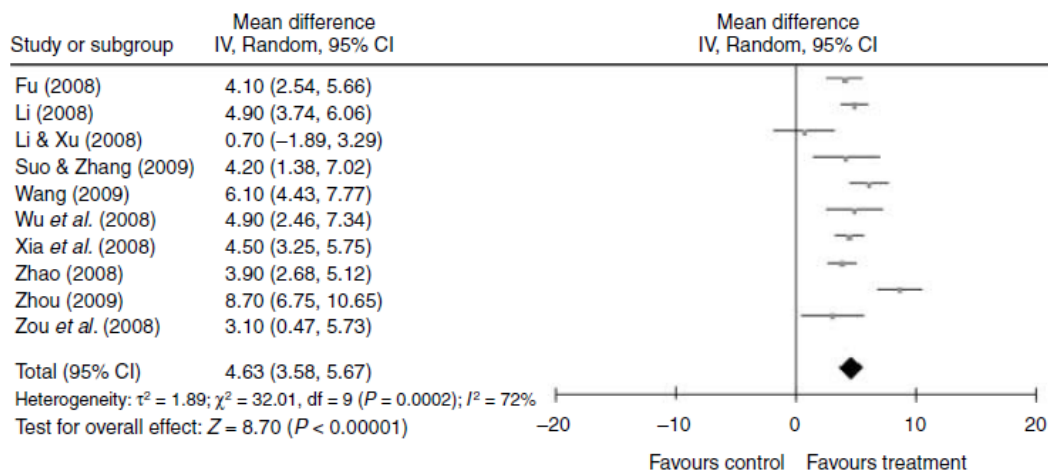
Ukupno devet studija sa zajedno 651 pacijentom je istraživalo učinkovitost ALA. Heterogenost između studija mjerena  $I_2$  ili  $\chi^2$  testom bila je neznačajna ( $I_2=0\%$ ,  $P=0.71$ ). Po pitanju učinkovitosti skupine pacijenata koje su primale ALA pokazale su značajno poboljšanje nekih promatranih parametara u odnosu na kontrolne grupe ( $P<0.00001$ ,  $OR=4.03$ , 95% CI (2.73, 5.94)). Prikaz usporedbe učinkovitosti suplementacije između grupe kojoj je bila administrirana ALA i kontrolne grupe je na slici **Slici 11**.



**Slika 11.** Prikaz usporedbe efikasnosti između grupe kojoj je bila administrirana ALA i kontrolne grupe. (Han i sur., 2012)

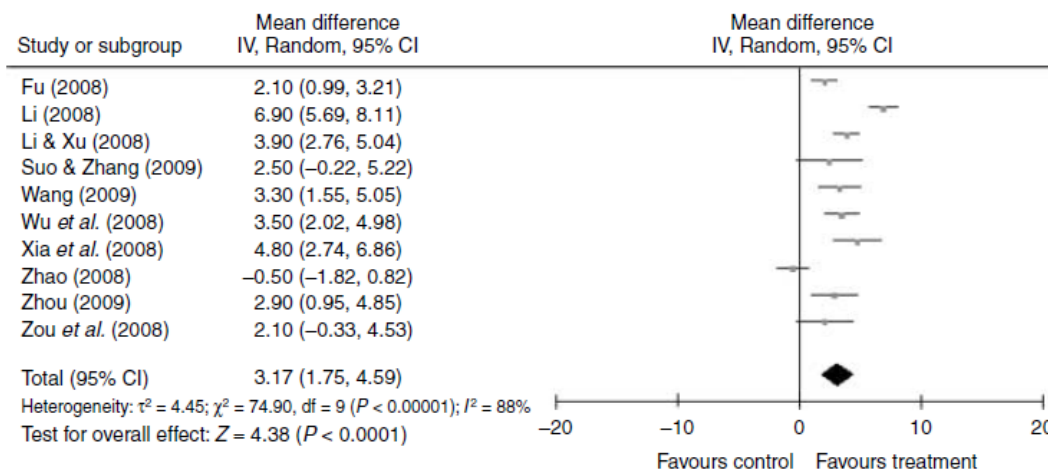
Sveukupno deset studija (ukupno 756 pacijenata) izvijestilo je o medijanu MNCV. Heterogenost među studijama je bila značajna ( $I_2=72\%$ ,  $P=0.0002$ ). Medijan MNCV se znatno povećao u ALA-tretiranim skupinama ( $P<0.00001$ ,  $WMD=4.63$ , 95% CI (3.58, 5.67)) što ukazuje da je suplementacija s ALA poboljšala provodljivost motoričkih živaca pacijenata sa dijabetesom. Prikaz usporedbe poboljšanja medijana MNCV između grupe kojoj je bila administrirana ALA i kontrolne grupe vidljiv je na slici **Slici 12**.





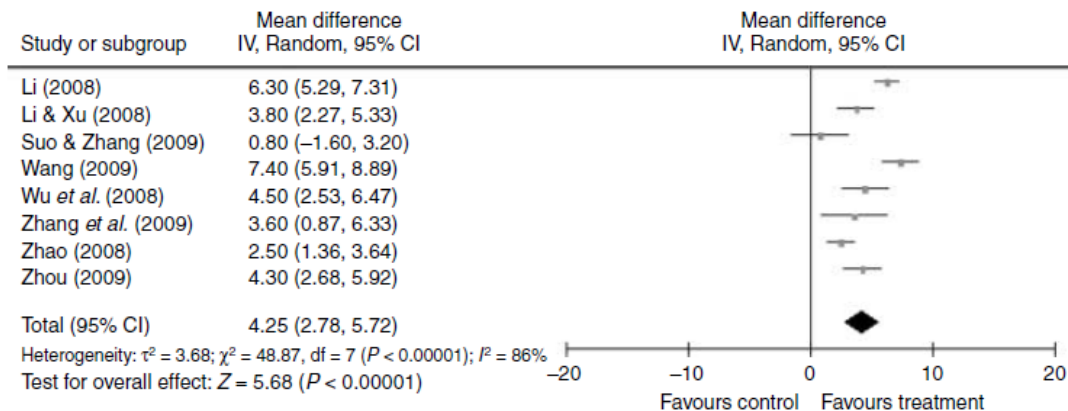
**Slika 12.** Prikaz usporedbe poboljšanja medijana MNCV između grupe kojoj je bila administrirana ALA i kontrolne grupe. (Han i sur., 2012)

Ukupno deset studija (754 pacijenata) je istraživalo medijan SNCV. Heterogenost je bila značajna među studijama ( $I_2=88\%$ ,  $P=0.00001$ ). Zamijećen je značajan učinak ALA na medijan SNCV je bio ( $P<0.0001$ ,  $WMD=3.17$ , 95% CI (1.75, 4.59)). Dobiveni rezultati ukazuju da je suplementacija s ALA poboljšala provodljivost senzornih živaca pacijenata sa dijabetesom. Prikaz usporedbe poboljšanja medijana SNCV između grupe kojoj je bila administrirana ALA i kontrolne grupe vidljiv je na slici **Slici 13**.



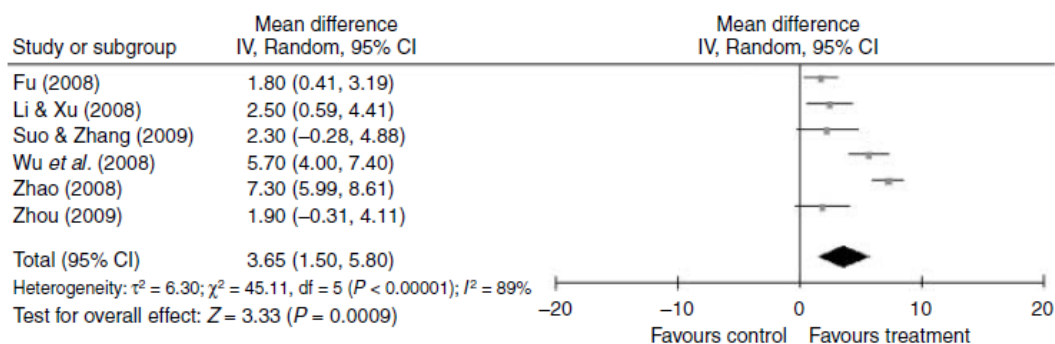
**Slika 13.** Prikaz usporedbe poboljšanja medijana SNCV između grupe kojoj je bila administrirana ALA i kontrolne grupe. (Han i sur., 2012)

Osam studija (613 pacijenata) istraživalo je peronealni MNCV. Heterogenost je bila značajna među studijama ( $I_2=86\%$ ,  $P=0.00001$ ). U usporedbi s placebo, peronealni MNCV pokazao je značajno poboljšanje u ALA-tretiranim skupinama ( $P<0.00001$ ,  $WMD=4.25$ , 95% CI (2.78, 5.72)) odnosno učinkovitost suplementacije u mototoričkoj provodljivosti peronealnog živca (**Slika 14**).



**Slika 14.** Prikaz usporedbe poboljšanja peronealnog MNCV između grupe kojoj je bila administrirana ALA i kontrolne grupe. (Han i sur., 2012)

Ukupno šest studija (462 pacijenata) izvijestilo je o peronealnom SNCV. Heterogenost među studijama je bila značajna ( $I_2=89\%$ ,  $P=0.00001$ ). ALA-tretirana skupina je bila statistički superiorna u usporedbi s kontrolnom skupinom po pitanju peronealnog MNCV ( $P<0.0009$ ,  $WMD=3.65$ , 95% CI (1.50, 5.80)). Prikaz usporedbe poboljšanja medijana SNCV između grupe kojoj je bila administrirana ALA i kontrolne grupe vidljiv je na slici **Slici 15**.



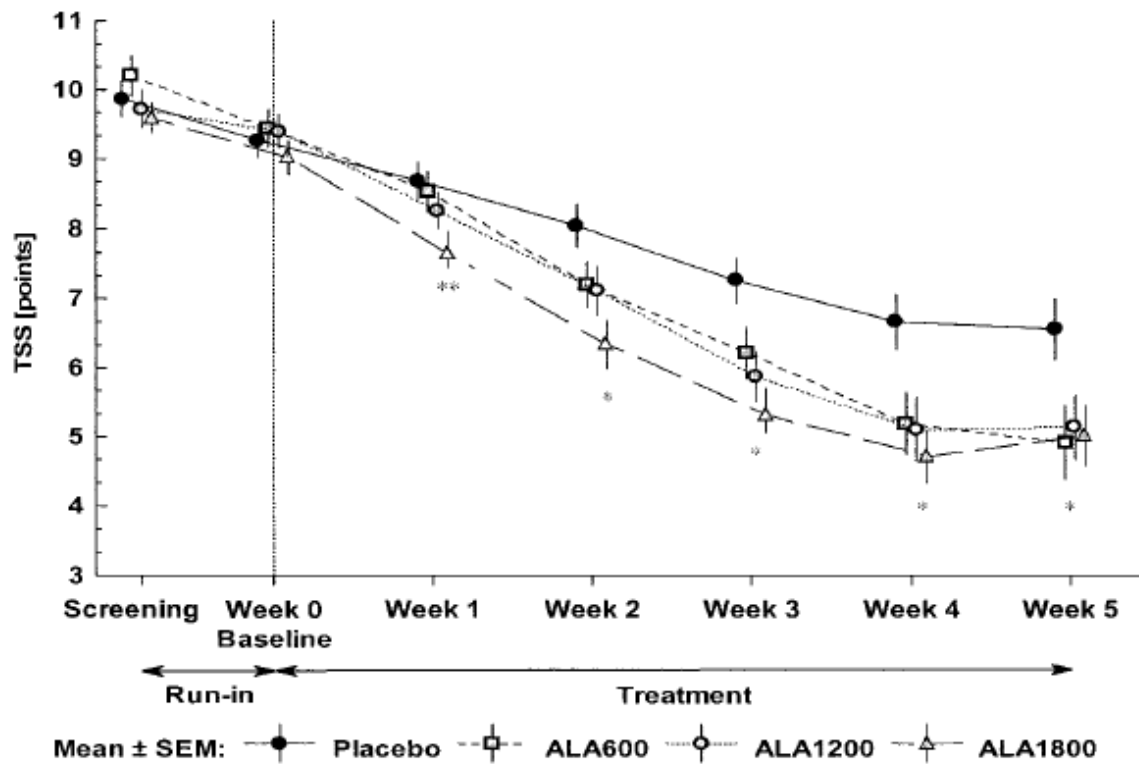
**Slika 15.** Prikaz usporedbe poboljšanja peronealnog SNCV između grupe kojoj je bila administrirana ALA i kontrolne grupe. (Han i sur., 2012)

Najučestalije nuspojave u grupama koje su primale ALA bile su gastrointestinalne smetnje. Nije bilo povlačenja sudionika iz studija na temelju pojava ozbiljnih nuspojava.

Prikazana metaanaliza ima i svoja ograničenja. Većina uključenih studija imala je lošu metodološku praksu. Studije najčešće nisu detaljno opisivale dizajn niti postupak randomizacije pacijenata. Broj ispitanika uglavnom nije bio velik te nije jasno naznačen broj pacijenata koji su odustali u toku studije. Čak i kada je u studiji naznačen broj pacijenata koji su odustali od sudjelovanja, nije naznačeno da li je u okviru statističke obrade dobivenih podataka provedena analiza prema prethodnom planu (*eng. intention-to-treat*) analiza. Zbog svega navedenog postoji mogućnost da dokazi prikupljeni iz studija nisu visoke razine. Za neosporive dokaze koji govore o poboljšanju NCV trebale bi u budućnosti biti osmišljene strogo dizajnirane randomizirane, dvostruko-slijepo, placebo-kontrolirane studije.

Imajući na umu navedene nedostatke, autori zaključuju da je terapija ALA (300-600 mg/dan i.v. 2-4 tjedna) sigurna te da su pokazana poboljšanja u NCV i simptomima neuropatije.

Gore sažeta meta analiza uključivala je 15 randomiziranih kontrolnih studija. Dobar dio kliničkih studija bio je isključen iz ove meta analize jer se nije oslanjao na objektivne parameter poboljšanja, kao što je brzina provođenja živaca (NCV), već su dokaz poboljšanja bili subjektivni parametri, na primjer TSS upitnik (*eng. Total Symptom Score*). TSS ocjenjuje težinu senzornih simptoma dijabetičke polineuropatije. U studiji Ziegler i sur. (1995) te u studiji Ziegler i sur. (2006) pokazalo se da ALA suplementacija uzrokuje značajno poboljšanje u TSS, kao što je vidljivo na **Slici 16**.



**Slika 16.** Prikaz poboljšanja (smanjenja vrijednosti) TSS bodovanja za subjektivnu ocjenu senzornih simptoma dijabetičke polineuropatije. (Ziegler i sur., 2006)

## 4.2. $\alpha$ -LIPOIČNA KISELINA U TERAPIJI PRETILOSTI

U meta analizi Vajdi i sur. (2020) objedinili su rezultate kliničkih studija koje su proučavale utjecaj ALA na mjerila pretilosti uključujući tjelesnu masu (eng. body weight - BW), indeks tjelesne mase (eng. body mass index - BMI) te opseg struka (eng. waist circumference – WC).

Studije su bile uključivane na temelju sljedećih kriterija:

- (1) randomizirana placebo-kontrolirana (RCT) studija na odraslim osobama (18 ili više godina);
- (2) intervencija s ALA;
- (3) studije koje su objavile podatke o tjelesnoj masi, BMI, i WC prije i nakon intervencije s ALA.

Maloljetnici (manje od 18 godina) i trudnice bili su uvjet isključenja iz studije, a isto je vrijedilo i za studije koje su proučavale suplementaciju ALA u kombinaciji s nekim drugim komponentama.

Nakon provođenja studija kroz kriterije isključenja, preostale su 24 studije koje su bile obrađene.

Godine participanata su varirale između 18 i 80. Doze ALA kretale su se rasponu od 300 do 1800 mg/dan i trajanje suplementacije bilo je između 2 i 48 tjedana. Brojnost uzorka bila je 20 do 240 sudionika. Izabrane studije bile su objavljivane od 1997. do 2019. Sve studije su administrirale samo ALA, dok su sudionici dvije studije bili uz to i na kalorijski restriktivnoj dijeti.

Od odabranih studija, 4 studije su prijavile značajan utjecaj suplementacije s ALA na gubitak tjelesne mase u uspoređi s placebo skupinama, dok u ostalim studijama promjene nisu bile statistički značajne. Po pitanju BMI, 6 studija opisale su značajnu redukciju u ALA suplementiranim skupinama u odnosu na placebo skupine, a ostale nisu primijetile značajne promjene. Značajna redukcija WC bila je primijećena u samo dvije studije. Pojedinačne studije s rezultatima prikazane su u **Tablici 1**.

Kim i sur., 2016 Li i sur., 2017 Mohammadi i sur., 2015 Okanovic i sur., 2015	studije koje su pokazale značajan utjecaj ALA na gubitak tjelesne mase (BW)
Koh i sur., 2011 Mohammadi i sur., 2015 Okanovic i sur., 2015 Romo-Hualde i sur., 2018 Udupa i sur., 2012 Lee i sur., 2010	studije koje su pokazale značajan utjecaj ALA na smanjenje indeksa tjelesne mase (BMI)
Mohammadi i sur., 2017 Li i sur., 2017	studije koje su pokazale značajan utjecaj ALA na smanjenje opsega struka (WC)

**Tablica 1.** Prikaz studija sa čiji rezultati prikazuju značajno poboljšanje u smanjenju BW, BMI i WC.

#### UTJECAJ NA TJELESNU MASU (BW)

Ukupno 15 RCT studija s 971 sudionika proučavale su učinak ALA na tjelesnu masu.

Prema cjelokupnoj analizi temeljenoj na modelu sa slučajnim efektom, ALA suplementacija je bila u korelaciji sa smanjenjem 2,3 kilograma (*Weight Mean Difference* WMD: -2.29 kg, 95% CI: -2.98, 1.60,  $P < .01$ ) bez dokaza o heterogenosti između studija ( $I_2 = 0.0\%$ ,  $P = 0.467$ ). S obzirom da nije bilo dokaza o heterogenosti, nije bilo potrebe za stvaranjem podgrupa.

#### UTJECAJ NA INDEKS TJELESNE MASE (BMI)

Ukupno 18 RCT studija s 1068 sudionika ocjenjivalo je utjecaj ALA na indeks tjelesne mase. Meta-analiza pokazala je da ALA značajno smanjuje BMI u usporedbi s placebo (WMD: -0.49 kg/m<sup>2</sup>, 95% CI: -0.83,  $P = .005$ ). S obzirom da je bilo dokaza o visokoj heterogenosti, provedeno je stvaranje podgrupa kako bi se našao uzrok heterogenosti.

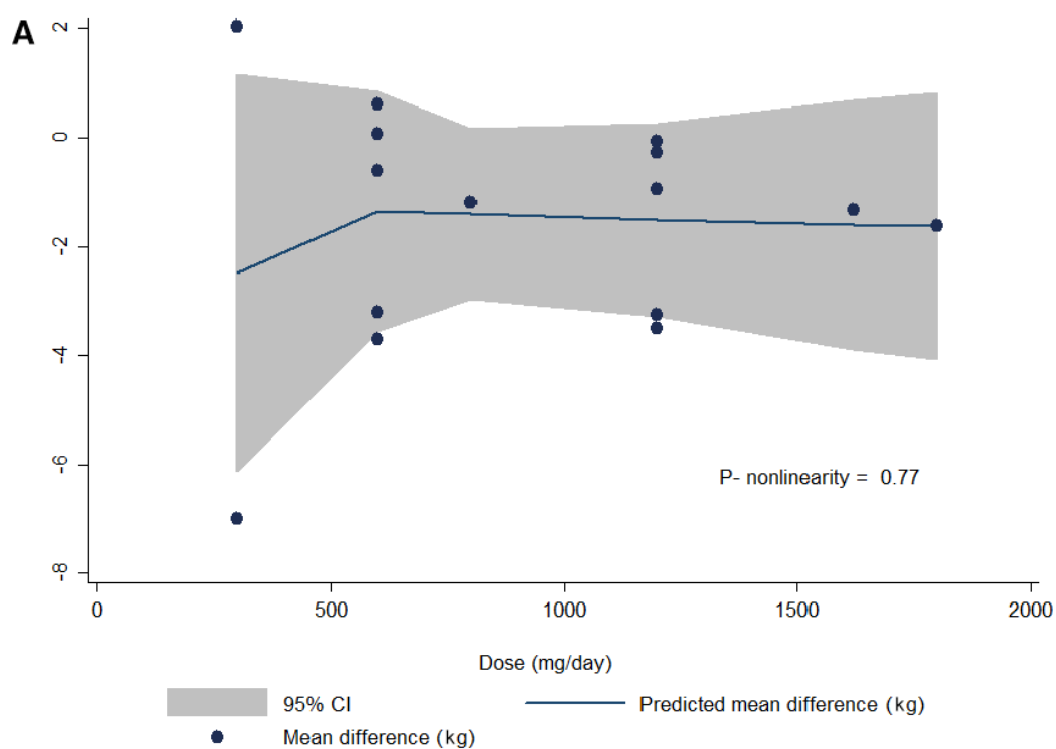
#### UTJECAJ NA OPSEG STRUKA (WC)

Ukupno 10 studija od onih uključenih u meta analizu objavilo je rezultate utjecaja ALA na WC. Te studije obuhvaćale su ukupno 732 sudionika. Analizom se pokazalo da ALA suplementacija nije imala značajan utjecaj na WC (WMD: -2.57 cm, 95% CI: -8.91,  $P = .426$ ) te je bilo dokaza

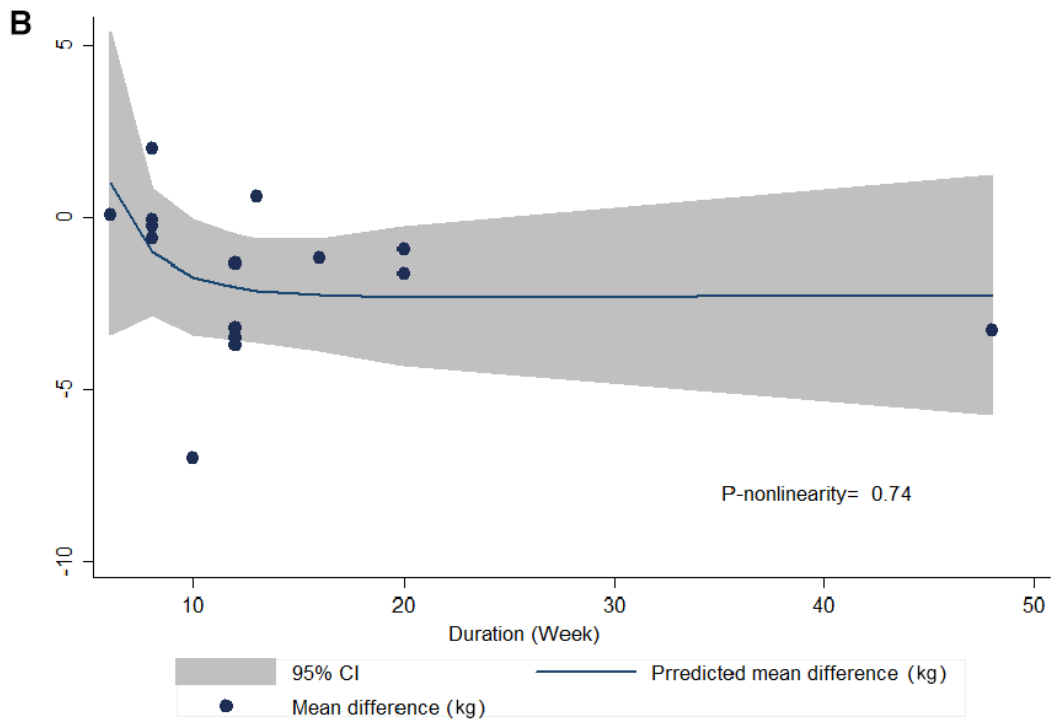
o značajnoj heterogenosti. Stvaranje podgrupa na temelju spola, veličine uzorka te geografske regije pokazalo je smanjenu heterogenost.

## POVEZANOST DOZE I TRAJANJA ALA SUPLEMENTACIJE S ISHODIMA VEZANIMA UZ PRETILOST

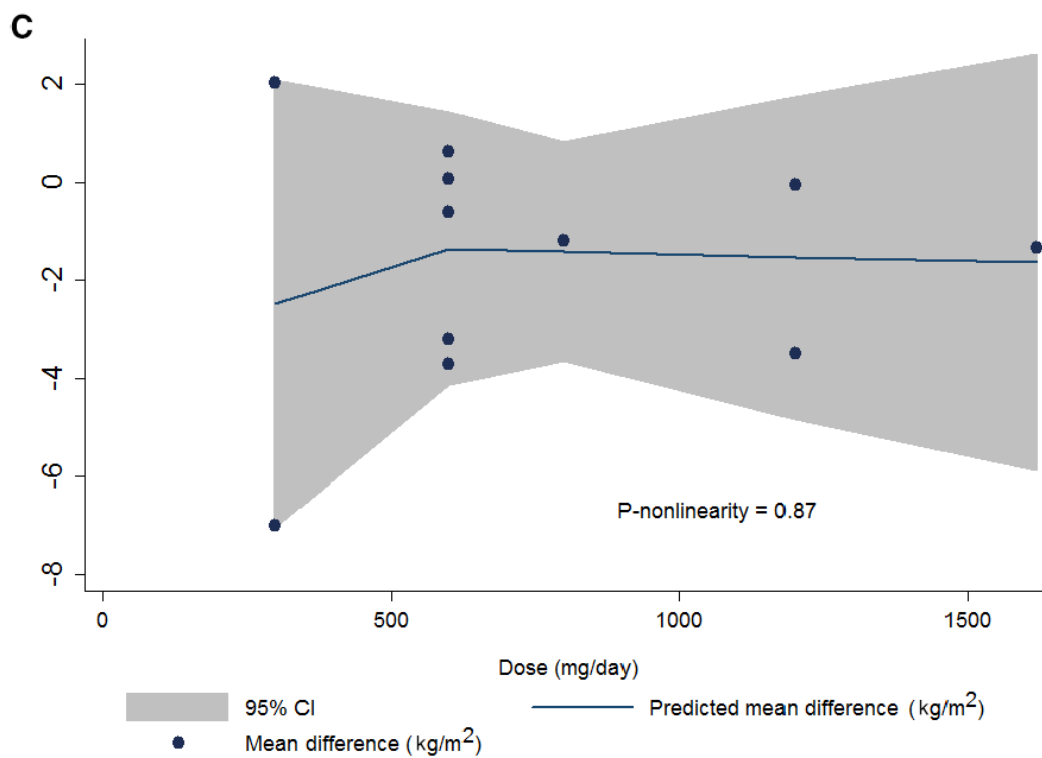
Pokazalo se da suplementacija ALA nije značajno promijenila ni tjelesnu masu ni BMI pacijenata temeljeno na dozi i trajanju. Za doza-odgovor (*eng. dose-response*) povezanost između ALA i opsega struka (WC) doza nije pokazala značajnu povezanost s redukcijom WC. Međutim trajanje ALA suplementacije je imalo značajnu ne-linearnu vezu sa smanjenjem WC ( $P_{\text{non-linearity}}=.047$ ). *Dose-response* meta analiza prikazana je na Slici 17., 18., 19., 20., 21. i 22.



**Slika 17.** Povezanost doze ALA s tjelesnom masom. (Vajdi i sur., 2020)

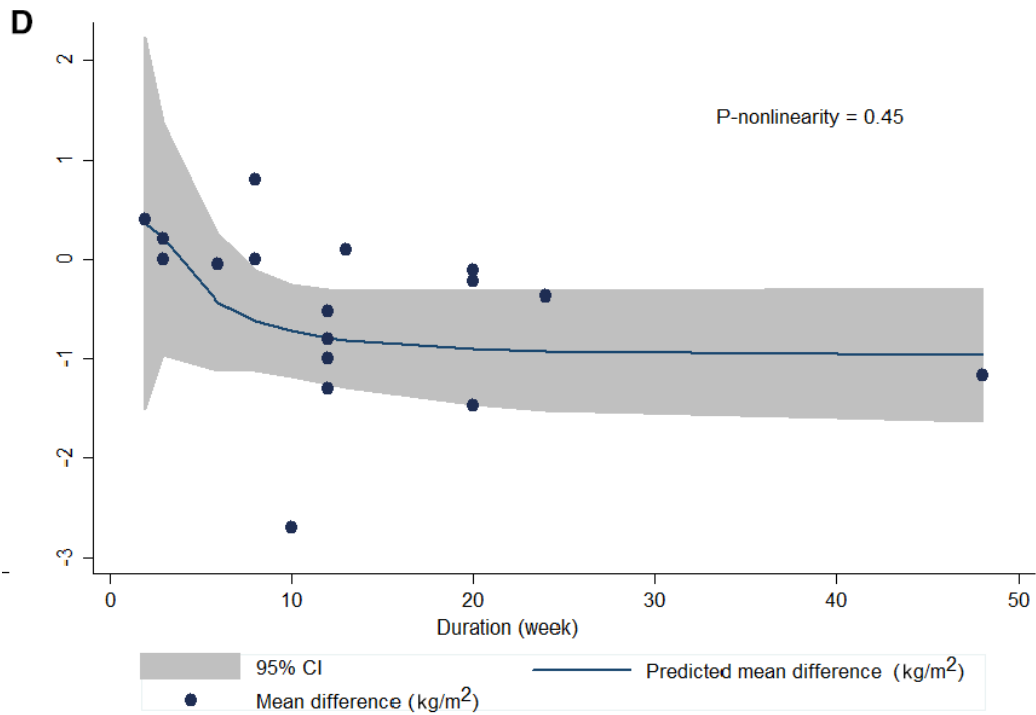


**Slika 18.** Povezanost trajanja primjene ALA s tjelesnom masom. (Vajdi i sur., 2020)

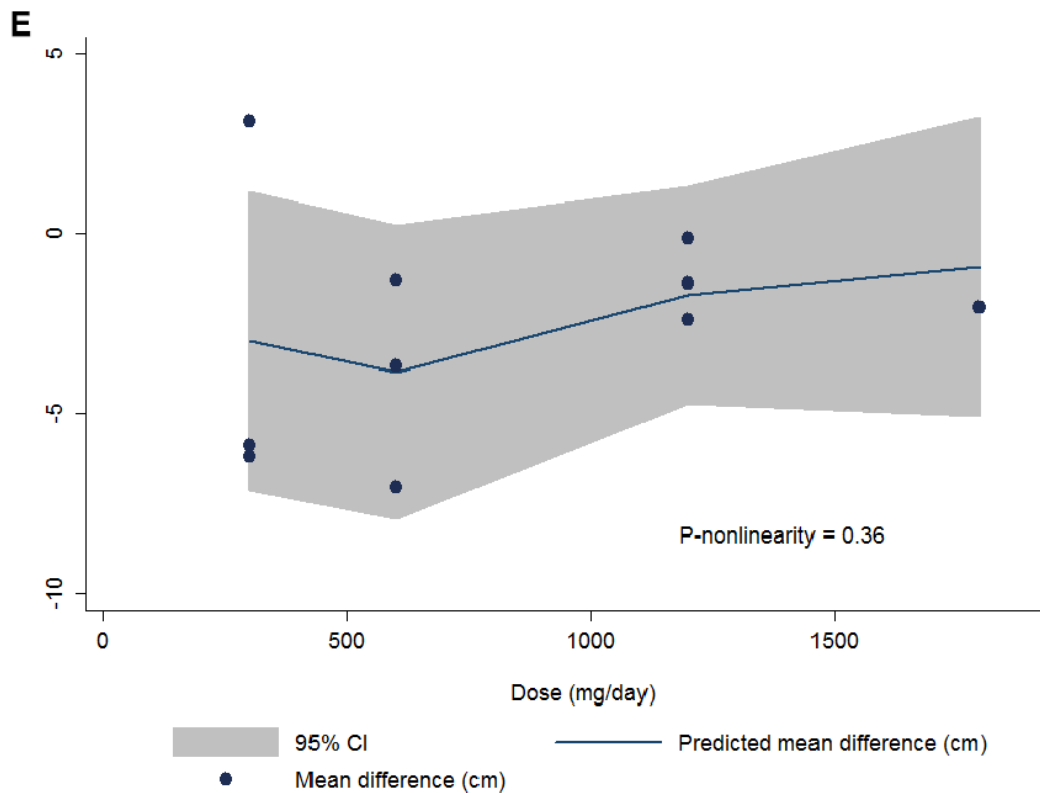


**Slika 19.** Povezanost doze ALA s indeksom tjelesne mase (BMI). (Vajdi i sur., 2020)

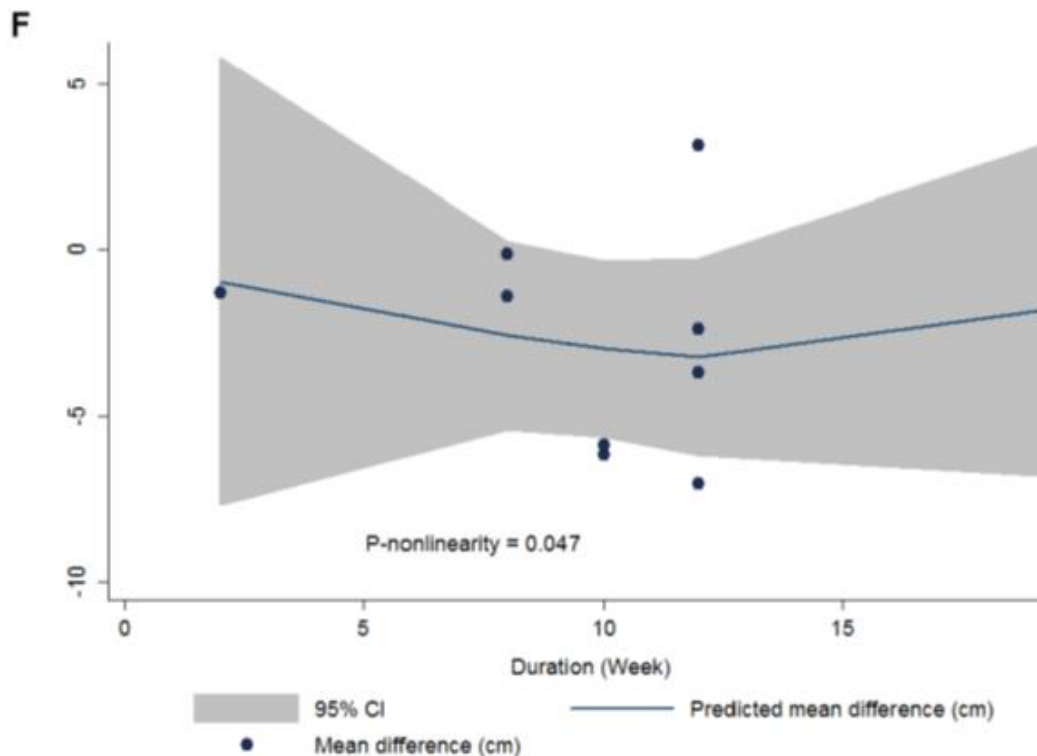




**Slika 20.** Povezanost trajanja primjene ALA s indeksom tjelesne mase (BMI). (Vajdi i sur., 2020)



**Slika 21.** Povezanost doze ALA s opsegom struka (WC). (Vajdi i sur., 2020)



**Slika 22.** Povezanost trajanja primjene ALA s opsegom struka (WC). (Vajdi i sur., 2020)

Drugim riječima ovi rezultati govore da je ALA suplementacija značajno smanjila BW i BMI u usporedbi s placebo. Također trajanje primjene ALA i doza ALA nisu bile u značajnom odnosu sa smanjenjem BW i BMI.

Utjecaj ALA administracije na WC nije bio od značaja u usporedbi s placebo, međutim stvaranjem podgrupa u skladu sa spolom, redukcija u WC kod ženskim sudionika je bila od značajna (WMD: -4.099; CI: -7.837, -0.361;  $P=.032$ ).

Trajanje ALA suplementacije je bilo u korelaciji s promjenama WC prema *dose-response*. To otkriće govori da bi djelotvornost ALA mogla biti postignuta nakon 12-13 tjedana, kao što je vidljivo na **Slici 22**.

Jedan od nedostataka ove meta analize je da je nedovoljan broj analiziranih studija uključivao podatke o udjelu masnog tkiva ispitanika te omjeru struka i bokova, tako da nisu mogli biti analizirani.

Također mali broj studija je prijavljivao detalje o mogućim nuspojavama, tako da je bilo nemoguće usporediti učestalost nuspojava među ALA tretiranim i placebo skupinama.

Zaključci meta analize Kucukgoncu i sur. (2017) u skladu su s rezultatima prezentirane meta analize.

## 5. ZAKLJUČAK

- Primjena ALA u dozama 300-1800 mg /dne u trajanju 3-48 tjedana smatra se sigurnom
- U većem broju studija suplementacija s ALA pokazuje značajne učinke na određene parametre kod pacijenata s dijabetičkom polineuropatijom
- Primjena ALA kod pacijenata sa dijabetičkom polineuropatijom s ALA, u dozi od 300 mg do 600 mg na dan i.v. u trajanju dva do četiri tjedna vjerojatno može poboljšati brzinu provođenja živaca (NCV)
- Za čvršće razine dokaza o učinkovitosti ALA u terapiji dijabetičke polineuropatije potrebno je provesti dodatne, metodološki kvalitetnije kliničke studije
- Prema zaključcima recentne meta-analize suplementacija ALA ne može se smatrati učinkovitom u terapiji pretilosti
- Većim brojem kliničkih studija dokazano je da je ALA u dozi od 300 mg do 1800 mg u trajanju od 2 do 48 tjedana pokazala značajan utjecaj na tjelesnu masu i BMI
- Utjecaj suplementacije s ALA na smanjenje opsega struka povezano je primarno s trajanjem suplementacije, a rezultati se mogu očekivati tek nakon 12-13 tjedana primjene
- Smanjenje opsega struka primjenom ALA bilo je značajno kod žena
- Potrebne su dodatne, kvalitetnije studije kako bi se istražila učinkovitost suplementacije ALA na parametre pretilosti

## 6. LITERATURA

Alpha-Lipoic Acid Supplements Review, 2017.,

[https://www.consumerlab.com/reviews/Alpha-Lipoic\\_Acid\\_Supplements/alphalipoic/](https://www.consumerlab.com/reviews/Alpha-Lipoic_Acid_Supplements/alphalipoic/),

pristupljeno 09.06.21.

Amara F, Hafez S, Orabi A, El Etriby A, Abdel Rahim AA, Zakaria E, Koura F, Talaat FM, Gawish H, Attia I, Abdel Aziz MF, El Hefnawy MHMF, Kamar M, Halawa MR, El-Sayed MS, El Kafrawy NA, Khalil SHA, Assaad SN. Review of diabetic polyneuropathy: pathogenesis, diagnosis and management according to the consensus of Egyptian experts. *Curr Diabetes Rev*, 2019, 15(4), 340-345.

Bast A, Haenen GR. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. *Biofactors*, 2003, 17(1-4), 207-213.

Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol*, 1997, 29(3), 315-331.

Busse E, Zimmer G, Schopohl B, Kornhuber B. Influence of alpha-lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo. *Arzneimittelforschung*, 1992, 42(6), 829-831.

Cakatay U. Pro-oxidant actions of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Med Hypotheses*, 2006, 66(1), 110-117.

Carlson DA, Smith AR, Fischer SJ, Young KL, Packer L. The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R-(+)-lipoate to healthy human subjects. *Altern Med Rev*, 2007, 12(4), 343-351.

Estrada DE, Ewart HS, Tsakiridis T, Volchuk A, Ramlal T, Tritschler H, Klip A. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway. *Diabetes*, 1996, 45(12), 1798-1804.

Evans JL, Goldfine ID. Alpha-lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2000, 2(3), 401-413.

Feuerecker B, Pirsig S, Seidl C, Aichler M, Feuchtinger A, Bruchelt G, Senekowitsch-Schmidtke R. Lipoic acid inhibits cell proliferation of tumor cells in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(14), 1425-1435.

Gilmore TD. Introduction to NF-kappa B: players, pathways, perspectives. *Oncogene*, 2006, 25, 6680–6684.

Gleiter CH, Schug BS, Hermann R, Elze M, Blume HH, Gundert-Remy U. Influence of food intake on the bioavailability of thioctic acid enantiomers. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996, 50(6), 513-514.

Golbidi S, Badran M, Laher. Diabetes and alpha lipoic acid. *Front Pharmacol*, 2011, 2, 69.

Goraça A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid - biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(4), 849-858.

Haak E, Usadel KH, Kusterer K, Amini P, Frommeyer R, Tritschler HJ, Haak T. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000, 108(3), 168-174.

Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(4), 465-471.

Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11), 1483-1496.

Jones W, Li X, Qu ZC, Perriott L, Whitesell RR, May JM. Uptake, recycling, and antioxidant actions of alpha-lipoic acid in endothelial cells. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33(1), 83–93.

Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid. *Hormones (Athens)*, 2006, 5(4), 251-258.

Kim MS, Park JY, Namkoong C, Jang PG, Ryu JW, Song HS, Yun JY, Namgoong IS, Ha J, Park IS, Lee IK, Viollet B, Youn JH, Lee HK, Lee KU. Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2004, 10(7), 727-733.

Kim NW, Song YM, Kim E, Cho HS, Cheon KA, Kim SJ, Park JY. Adjunctive  $\alpha$ -lipoic acid reduces weight gain compared with placebo at 12 weeks in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*, 2016, 31(5), 265-274.

Koh EH, Lee WJ, Lee SA, Kim EH, Cho EH, Jeong E, Kim DW, Kim MS, Park JY, Park KG, Lee HJ, Lee IK, Lim S, Jang HC, Lee KH, Lee KU. Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects. *Am J Med*, 2011, 124(1), 85.e1-85.e8.

Konrad D, Somwar R, Sweeney G, Yaworsky K, Hayashi M, Ramlal T, Klip A. 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*, 2001, 50(6), 1464-1471.

Kramer K, Packer L. R-alpha-lipoic acid. U: Nutraceuticals in Health and Disease Prevention. Kramer K, Hoppe P, Packer L, urednici, New York, Marcel Dekker, Inc., 2001, str. 129-164.

Kucukgoncu S, Zhou E, Lucas KB, Tek C. Alpha-lipoic acid (ALA) as a supplementation for weight loss: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*, 2017, 18(5), 594-601.

Lee SH, Kim MJ, Kim BJ, Kim SR, Chun S, Ryu JS, Kim GS, Lee MC, Koh JM, Chung SJ. Homocysteine-lowering therapy or antioxidant therapy for bone loss in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010, 15, 25(3), 332-340.

Li N, Yan W, Hu X, Huang Y, Wang F, Zhang W, Wang Q, Wang X, Sun K. Effects of oral  $\alpha$ -lipoic acid administration on body weight in overweight or obese subjects: a crossover

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86(5), 680-687.

Lodge JK, Youn HD, Handelman GJ, Konishi T, Matsugo S, Mathur VV, Packer L. Natural sources of lipoic acid: determination of lipoyllysine released from protease-digested tissues by high performance liquid chromatography incorporating electrochemical detection. *J Appl Nutr*, 1997, 49(1-2), 3-11.

Mohammadi V, Khalili M, Eghtesadi S, Dehghani S, Jazayeri S, Aghababae SK, Sabour H, Saberi H, Eghtesadi M, Gohari MR. The effect of alpha-lipoic acid (ALA) supplementation on cardiovascular risk factors in men with chronic spinal cord injury: a clinical trial. *Spinal Cord*, 2015, 53(8), 621-624.

Mohammadi V, Khorvash F, Feizi A, Askari G. The effect of alpha-lipoic acid supplementation on anthropometric indices and food intake in patients who experienced stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Res in Med Sci*, 2017, 22, 98.

Moini H, Tirosh O, Park YC, Cho KJ, Packer L. R-alpha-lipoic acid action on cell redox status, the insulin receptor, and glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 397(2), 384-391.

Obici S, Feng Z, Arduini A, Conti R, Rossetti L. Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production. *Nat Med*, 2003, 9(6), 756-761.

Okanovic A, Prnjavorac B, Jusufovic E, Sejdinovic R. Alpha-lipoic acid reduces body weight and regulates triglycerides in obese patients with diabetes mellitus. *Med Glas (Zenica)*, 2015, 12(2), 122-127.

Ou P, Tritschler HJ, Wolff SP. Thiocctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharmacol*, 1995, 50(1), 123-126.



Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*, 1995, 19(2), 227-250.

Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med.*, 1997, 22(1-2), 359-378.

Petersen Shay K, Moreau RF, Smith EJ, Hagen TM. 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*, 2008, 60(6), 362-367.

Reljanović M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Möller W, Tritschler HJ, Mehnert H. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Free Radic Res*, 1999, 31(3), 171-179.

Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(12), 1021-1027.

Romo-Hualde A, Huerta AE, González-Navarro CJ, Ramos-López O, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Untargeted metabolomic on urine samples after  $\alpha$ -lipoic acid and/or eicosapentaenoic acid supplementation in healthy overweight/obese women. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1), 103.

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. Insights on the Use of  $\alpha$ -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. *Biomolecules*, 2019, 9(8), 356.

Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790(10), 1149–1160.

Suh JH, Zhu BZ, deSzoeker E, Frei B, Hagen TM. Dihydrolipoic acid lowers the redox activity of transition metal ions but does not remove them from the active site of enzymes. *Redox Rep*, 2004, 9(1), 57-61.

Suh JH, Moreau R, Heath SH, Hagen TM. Dietary supplementation with (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related accumulation of iron and depletion of antioxidants in the rat cerebral cortex. *Redox Rep*, 2005, 10(1), 52-60.

Suryavanshi SV, Kulkarni YA. NF- $\kappa$ B: a potential target in the management of vascular complications of diabetes. *Front Pharmacol*, 2017, 8, 798.

Teichert J, Hermann R, Ruus P, Preiss R. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(11), 1257-1267.

Tibullo D, Li Volti G, Giallongo C, Grasso S, Tomassoni D, Anfuso CD, Lupo G, Amenta F, Avola R, Bramanti V. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm Res*, 2017, 66(11), 947-959.

Trujillo M, Radi R. Peroxynitrite reaction with the reduced and the oxidized forms of lipoic acid: new insights into the reaction of peroxynitrite with thiols. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 397(1), 91-98.

Udupa AS, Nahar PS, Shah SH, Kshirsagar MJ, Ghongane BB. Study of comparative effects of antioxidants on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*, 2012, 6(9), 1469-1473.

Vajdi M, Abbasalizad Farhangi M. Alpha-lipoic acid supplementation significantly reduces the risk of obesity in an updated systematic review and dose response meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials. *Int J Clin Pract*, 2020, 74(6), e13493.

Vithian K, Hurel S. Microvascular complications: pathophysiology and management. *Clin Med (Lond)*, 2010, 10(5), 505-509.

Yaworsky K, Somwar R, Ramlal T, Tritschler HJ, Klip A. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by alpha-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia*, 2000, 43(3), 294-303.

Ying Z, Kampfrath T, Sun Q, Parthasarathy S, Rajagopalan S. Evidence that  $\alpha$ -lipoic acid inhibits NF- $\kappa$ B activation independent of its antioxidant function. *Inflamm Res*, 2011, 60(3), 219-225.

Zhang WJ, Wei H, Hagen T, Frei B. Alpha-lipoic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(10), 4077-4082.

Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*, 1995, 38(12), 1425-1433.

Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, Kerum G, Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*, 1999, 22(8), 1296-1301.

Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck P, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Assessment of efficacy and safety of thioctic acid in the oral treatment of symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY 2). *Diabetes Care*, 2006, 29, 2365-2370.

## 7. SAŽETAK

Dijabetes je skupina metaboličkih poremećaja koje karakterizira kronično povišena razina glukoze u krvi. Jedna od brojnih komplikacija dijabetesa je dijabetička polineuropatija koja može značajno utjecati na kvalitetu života pacijenta.

Pretilost danas predstavlja sve veći javnozdravstveni problem koji se povezuje s povećanim rizikom za pojavu kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i niza karcinoma.

S obzirom na javnozdravstveni značaj pretilosti i dijabetičke polineuropatije, postoji veliki interes za razvojem novih adjuvantnih terapija koje bi mogle doprinjeti prevenciji i liječenju navedenih stanja.

Cilj ovog istraživanja bio je pregledom literature utvrditi značaj  $\alpha$ -lipoične kiseline u terapiji dijabetičke polineuropatije i pretilosti.  $\alpha$ -lipoična kiselina je nutraceutik s izraženim antioksidativnim i protuupalnim učincima; značajnim učincima na regulaciju apetita te sposobnošću poboljšanja transporta glukoze i inzulinske osjetljivosti. Rezultati kliničkih studija pokazuju da ona pozitivno utječe na određene parametre kod pacijenata s dijabetičkom polineuropatijom, prvenstveno na provodljivost motoričkih i senzornih živaca. Također, čini se da  $\alpha$ -lipoična kiselina može pozitivno utjecati na neke parametre pretilosti, iako su razine dokaza za navedenu indikaciju vrlo niske.

Kako bi se zaista utvrdio terapijski značaj  $\alpha$ -lipoične kiseline u terapiji dijabetičke polineuropatije i pretilosti, potrebne su dodatne kliničke studije koje će primijenjivati bolje metodološke prakse.

## SUMMARY

Diabetes is a group of metabolic disorders characterised by a chronic elevation of blood sugar levels. One of its many complications is diabetic polyneuropathy, which is known to have a drastic effect on diabetic patients' quality of life.

Obesity significantly increases the risk of cardiovascular events, diabetes and different types of cancer and therefore represents a rapidly growing public health issue.

Considering the public health significance of obesity and diabetic polyneuropathy there is a major interest in development of new adjuvant therapies for their prevention and treatment.

The aim of this study was to review the literature to determine the importance of  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy and obesity.  $\alpha$ -lipoic acid is nutraceutical with antioxidant and anti-inflammatory properties, impact on food intake, and beneficial effects on glucose transport and insulin sensitivity. Results of clinical studies show that it can exert significant impacts on specific parameters of diabetic polyneuropathy, primarily on the nerve conduction velocity (NCV). Furthermore, it has been shown that  $\alpha$ -lipoic acid can positively influence certain obesity markers, although the level of evidence for those effects is rather low. In order to clearly establish the therapeutic significance of  $\alpha$ -lipoic acid supplementation in treating diabetic polyneuropathy and obesity, it is necessary to conduct additional high quality clinical studies.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za kemiju prehrane  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## Učinkovitost $\alpha$ -lipoične kiseline u terapiji dijabetičke polineuropatije i pretilosti

Ivana Šipuš

### SAŽETAK

Dijabetes je skupina metaboličkih poremećaja koje karakterizira kronično povišena razina glukoze u krvi. Jedna od brojnih komplikacija dijabetesa je dijabetička polineuropatija koja može značajno utjecati na kvalitetu života pacijenta.

Pretilost danas predstavlja sve veći javnozdravstveni problem koji se povezuje s povećanim rizikom za pojavu kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i niza karcinoma.

S obzirom na javnozdravstveni značaj pretilosti i dijabetičke polineuropatije, postoji veliki interes za razvojem novih adjuvantnih terapija koje bi mogle doprinjeti prevenciji i liječenju navedenih stanja.

Cilj ovog istraživanja bio je pregledom literature utvrditi značaj  $\alpha$ -lipoične kiseline u terapiji dijabetičke polineuropatije i pretilosti.  $\alpha$ -lipoična kiselina je nutraceutik s izraženim antioksidativnim i protuupalnim učincima; značajnim učincima na regulaciju apetita te sposobnošću poboljšanja transporta glukoze i inzulinske osjetljivosti. Rezultati kliničkih studija pokazuju da ona pozitivno utječe na određene parametre kod pacijenata s dijabetičkom polineuropatijom, prvenstveno na provodljivost motoričkih i senzornih živaca. Također, čini se da  $\alpha$ -lipoična kiselina može pozitivno utjecati na neke parametre pretilosti, iako su razine dokaza za navedenu indikaciju vrlo niske.

Kako bi se zaista utvrdio terapijski značaj  $\alpha$ -lipoične kiseline u terapiji dijabetičke polineuropatije i pretilosti, potrebne su dodatne kliničke studije koje će primijenjivati bolje metodološke prakse.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 41 stranicu, 22 grafička prikaza, 1 tablicu i 48 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi:  *$\alpha$ -lipoična kiselina, ALA, dijabetes, pretilost, nutraceutik*

Mentor: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Maja Ortner Hadžabić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Lovorka Vujić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj, 2021.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Food Chemistry  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Efficacy of $\alpha$ -lipoic acid in the management of diabetic polyneuropathy and obesity

Ivana Šipuš

#### SUMMARY

Diabetes is a group of metabolic disorders characterised by a chronic elevation of blood sugar levels. One of its many complications is diabetic polyneuropathy, which is known to have a drastic effect on diabetic patients' quality of life.

Obesity significantly increases the risk of cardiovascular events, diabetes and different types of cancer and therefore represents a rapidly growing public health issue.

Considering the public health significance of obesity and diabetic polyneuropathy there is a major interest in development of new adjuvant therapies for their prevention and treatment.

The aim of this study was to review the literature to determine the importance of  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy and obesity.  $\alpha$ -lipoic acid is nutraceutical with antioxidant and anti-inflammatory properties, impact on food intake, and beneficial effects on glucose transport and insulin sensitivity. Results of clinical studies show that it can exert significant impacts on specific parameters of diabetic polyneuropathy, primarily on the nerve conduction velocity (NCV). Furthermore, it has been shown that  $\alpha$ -lipoic acid can positively influence certain obesity markers, although the level of evidence for those effects is rather low.

In order to clearly establish the therapeutic significance of  $\alpha$ -lipoic acid supplementation in treating diabetic polyneuropathy and obesity, it is necessary to conduct additional high quality clinical studies.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 41 pages, 22 figures, 1 table and 48 references. Original is in Croatian language.

Keywords:  *$\alpha$ -lipoic acid, ALA, diabetic polyneuropathy, obesity, nutraceutical*

Mentor: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Dr. sc. Lovorka Vujić**, Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2021.