

АЛФА ЛИПОНСКА КИСЕЛИНА У КЛИНИЧКОЈ ПРИМЕНИ

Вучинић Б.¹, Митић Р.², Димић С.¹, Милановић З.³, Совтић С.⁴

¹Здравствени центар Косовска Митровица

²Институт за фармакологију и токсикологију, Медицински факултет Универзитета у Приштини

³Институт за физиологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

⁴Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

ALPHA LIPOIC ACID IN CLINICAL APPLICATION

Вучинић Б.¹, Митић Р.², Димић С.¹, Милановић З.³, Совтић С.⁴

¹Health centre Kosovska Mitrovica

²Institute of Pharmacology and toxicology, Faculty of Medicine, University of Priština

³Institute of Physiology, Faculty of Medicine, University of Priština

⁴Internal Clinic, Faculty of Medicine, University of Priština

SUMMARY

Alpha lipoic acid is the most efficient of all known antioxidants for its lipo and hydrosolubility which enable easy penetrability in cytoplasm making its protection of free reactive radicals, energetic metabolism, regulation of genetic expression etc. It has wide application in prevention and in therapy of diabetic angiopathy, neuropathy, cardiovascular, cerebrovascular, neurodegenerative disease, lesion, (insufficiency) of liver, HIV, intoxication with hard metals, mycotoxins etc. An important property of lipoic acid is its possibility to prevent or remove lesions which are caused by application aminoglycosides and haloperidol (ototoxicity, nephrotoxicity) according to its wide application. R isomer of lipoic acid is physiological substance presented in organism which synthesizes in liver enabling its application in relatively high dose for a longer period of time.

Key words: Alpha lipoic acid, Physiology, Prevention, Therapy.

САЖЕТАК

Алфа липонска (липоинска) киселина спада у најефикасније до сад познате антиоксидансе због своје липо и хидросолубилности што јој омогућава лак продор у цитоплазму где учествује у заштити од слободних реактивних радикала, енергетском метаболизму, регулацији генске експресије итд. Има широку примену у превенцији и терапији дијабетесне ангиопатије, неуропатије, кардиоваскуларних, цереброваскуларних, неуродегенеративних болести, лезијама (инсуфицијенцији) јетре, HIV-у, интоксикације тешким металима, микотоксинима итд. Веома важна особина липонске киселине је њена могућност да спречи или отклони лезије узроковане применом аминогликозида као и халоперидола (ототоксичност, нефротоксичност) с обзиром на њихову широку употребу. R изомер алфа липонске киселине је супстанца физиолошки присутна у организму која се синтетише у јетри што омогућава њену примену у релативно високим дозама у дужем временском периоду.

Кључне речи: Алфа липонска киселина, Физиологија, Превенција, Терапија.

УВОД

Деловање слободних реактивних радикала кисеоника и азота познато као оксидативни стрес идентификовано је као један од најважнијих етиолошких фактора многобројних патолошких процеса у организму као што су атеросклероза, поремећаји ћелијског циклуса, имунитета, метаболизма итд. Аеробни организми су развили више антиоксидативних система. Један од најефикаснијих до сад познатих ендогених антиоксиданса је алфа липонска киселина. Њена ефикасност потиче од њене хидро и липосолубилности што јој омогућава laku пенетрацију кроз биолошке мембране и деловање у

интра и екстрацелуларном простору као и многоструком механизму деловања.

Алфа липонска киселина (lat.: Acidum thiocticum, Acidum lipoicum; eng.: Alpha-lipoic Acid ALA, α -lipoic acid, A-lipoic Acid) је супстанца есенцијална за функционисање организма сисара, али се не сврстава у витамине јер се синтетише у јетри сисара мада се у литератури означава и као vitamin N, због сличности са витаминима B комплекса. Такође је фактор раста бактерија, протозоа и једноћелијских организама као и супстрат у ткивима биљака и животиња.

ИСТОРИЈАТ: (15, 8, 23)

Алфа липонска киселина први пут је изолована 1930. године као "фактор раста кромпира".

Тим истраживача (1950. г.) који је предводио Dr Lester Reed са катедре за хемију универзитета Тексаса у Аустину изоловао је једињење које утиче на метаболизам глукозе, а због њене липосолибилности означио га је као "алфа липонска киселина". Такође је утврдио да је изоловани S односно D изомер фактор раста многих бактерија и протозоа. Dr Lester Reed је са Irwinom C. Gunsalusom открио структуру алфа липонске киселине, а Gunsalus је липоат (редуковани облик тј. дихидро-липоат) први пут назвао пируват оксидационим фактором (POF). 1951. године откривено је да алфа липонску могу производити млечнокиселинске бактерије као део липосолубилног коензимског фактора.

Frederik C. Barter и Burton M. Berkson (1970. г.) у сарадњи са националним институтом за здравље спровели су прву клиничку студију о употреби алфа липонске киселине у САД применивши је интравенски код 79 пацијената са хроничним општењем јетре у различитим медицинским центрима и код њих 75 потпуно обновили функцију јетре. (1, 2)

ХЕМИЈСКА СТРУКТУРА

Молекула алфа липонске киселине се састоји од карбоксилне (карбонске) киселине и цикличног дисулфида, а садржи две сумпорне високоенергетске везе.

Алфа липонска киселина се јавља у облику два оптичка изомера као R означен и као "+" односно D (d) изомер (природни) (20) и S изомер означен и као "-" односно L (l) (рацемски). R изомер је два пута ефикаснији од S облика који чак може ометати биолошку активност тј. функцију R изомера. У тврђено је да S-изомер редукује експресију GLUT4 одговорног за преузимање глукозе у ћелију и тако редукује сензитивност на инсулин. (17)

У организму алфа липонска киселина може бити слободна или везана за лизин у ензимским комплексима као липоамид.

ФИЗИОЛОШКА И ФАРМАКОЛОШКА СВОЈСТВА

Биосинтеза алфа липонске киселине се одвија у митохондријама јетре из 8-карбонских масних киселина (октаноинске киселине) уз помоћ липоил синтазе која каталише трансфер два атома сумпора. Капацитет синтезе опада са старашћу.

Алфа липонска киселина је широко распрострањена у природи, а у храни је ковалентно везана за лизин у протеинима (lipoillizin). Подаци о њеној концентрацији у различитим изворима су оскудни. Анимална ткива су богата lipoillizin-ом (~ 1-3 µg/g суве ТМ) укључујући бубрег, срце, јетру, **попречнопругасте мишиће**, а од јестивих биљака најбогатије lipoillizin-ом су спанаћ и броколи. (16) Нижа концентрација lipoillizina (~ 0,5 µg/g суве масе) је измерена у парадајзу, грашкуну и прокули. **Такође се налази у кромпиру** и ква спу. Од ћелијских органела митохондрије садрже највећу количину алфа липонске киселине, а од ткива јетра и

попречнопругасте мишићи. Алфа липонска киселина је изолована из екстракта желуца и мозга животиња.

ФИЗИОЛОШКА УЛОГА

Алфа липонска киселина учествује у великом броју физиолошких процеса, као што су: *заштита од оксидативног стреса, модулација преношења сигнала* (инсулинска сигнализација, protein kinaza B (PKB/Akt)-зависна сигнализација), *промет и искориштавање енергије у организму, метаболизам протеина, метаболизам глукозе, детоксикација организма, вазопротективно деловање* (липонска киселина инхибише неензимску гликолизацију протеина инхибишићи полиолски пут метаболизма глукозе, као и гликолизацију и инактивацију лизозима), *протективно деловање на меланин* (штити ретинални пигмент од општењења), *Антиинфламаторно деловање* (у инфламаторним процесима једна од многих активности макрофага је апсорпција супероксидних слободних радикала коју олакшава липонска киселина, *Имуностимулативно дејство* (липонска киселина мења однос Т-хелпер/Т-супресор лимфоцита у корист Т-хелпер лимфоцита), *Антивирусно деловање* (липонска киселина инхибише активност реверзне транскриптазе).

Дефицит липонске киселине у организму ретко је описан с обзиром на њену синтезу у јетри и преклапајуће деловање са осталим антиоксидативним системима.

Дефицит липонске киселине манифестује се присуством малаксалости, падом синтезе АТФ-а, смањењем мишићне снаге, порастом нивоа холестерола, смањењем имунитета на туморе и инфекције, поремећајима КВС.

АЛФА ЛИПОНСКА КИСЕЛИНА У КЛИНИЧКОЈ ПРИМЕНИ

Алфа липонска киселина се може широко применити у терапији и превенцији при чему се користи њено системско дејство, али и локално у дерматологији и козметици. У терапији се користи системско дејство алфа липонске киселине после њене пероралне или парентералне апликације.

Индикације (1-3, 5, 7, 9, 12, 18, 24-30, 32, 35, 36). Алфа липонска киселина се може у употребити у следећим клиничким стањима: Алцхајмерова болест, Алкохолизам, Аминогликозидима узроковане оксидативне лезије (нефротоксичност, ототоксичност), Ангина пекторис, Атеросклероза, Артеријска хипертензија, В ћелијски лимфом, Цироза јетре, Цистична фиброза плућа, Diabetes mellitus, Дислипипропротеинемиде, Глауком, Халпоеридолом узроковане оксидативне лезије, Хантингтонова болест, Хепатична инсуфицијенција, Хепатитис А, В, С, Хиперлипипропротеинемиде, Хиперхолестеролемија, Хипертриглицеридемија, Хипоксија, ХИВ инфекција, Инфаркт миокарда, Инволутивни синдром (примарни или секундарни узрокован церебралном васкулопатијом), Инсуфицијенција јетре, Интоксикација микотоксинима, Интоксикација тешким металима (бакром, живом, кадмијумом, манганом, цинком), Инто-

ксикација угљеник тетрахлоридом, Интолеранција глукозе, конгестивна срчана инсуфицијенција, кардиомиопатије, Катаракта, Мигренски и мигреноидни напади, Малигне неоплазме (у публикацији из 2006. године, Берксон и коаутори описали су дуготрајно преживљавање пацијената са метастазирајућим карциномом панкреаса примењујући алфа липонску киселину, ниске дозе налтрексона low dose naltrexone (LDN), и различите оралне антиоксидансе (3); у публикацији из 2007. године у „Case” студији (приказу случаја) описано је потпуно повлачење знакова и симптома Б-ћелијског лимфома код пацијента употребљавајући нешто мање од једног месеца iv. алфа липонску киселину и 6 месеци LDN. (5)), малнутриција, metabolički sindrom X, миокардитис, лактатна ацидоза, лезије узроковане применом аминокликозида (ототоксичност, нефротоксичност), лезије узроковане применом халоперидола, миокардитис, мишићне дистрофије, мултипла склероза, неуралгије, neuropathia diabetica, неуропатије периферних нерава (механичке или инфламаторне), Паркинсонова болест, периферне васкулопатије (периферна артеријска оклузивна болест), преоперативна припрема и постоперативни период хируршких болесника, психички и физички напор, ретинопатија, срчана инсуфицијенција, срчана дисритмије, стеатоза јетре, стрес, траума, Wilson-ова болест.

Контраиндикације. Алфа липонска киселина контраиндикувана је код дефицита тиамина, дефицита биотина, болести тиреоидне жлезде. Узимање алфа липонске киселине може утицати на неке анализе крви код пацијената са HIV-ом.

Метаболизам и излучивање. (10, 13, 30, 33). Апсорпција липонске киселине после уноса пер ос зависи од њеног облика тј. да ли је везана за протеине. Преко хране у организам се уноси и до хиљаду пута већа количина липонске киселине у односу на ону у суплементима (50 mg и више), али нема детектабилног пораста слободне липонске киселине у плазми или ћелијама због смањене апсорпције услед везивања за протеине (30, 13). Унос пер ос слободне липонске киселине у дози од 50 мг и више резултује значајним али пролазним порастом слободне липонске киселине у плазми и ћелијама. Фармакокинетске студије на људима показују да се 30-40% оралне дозе рацемске липонске киселине апсорбује (13, 33). Апсорпција је боља ако се липонска киселина узима напште, јер узимање липонске киселине са храном смањује пик плазматске концентрације за око 30% и укупну плазматску концентрацију за око 20% у односу на узимање напште (10). R изомер се боље апсорбује од S изомера јер после оралне примене рацемске липонске киселине пик плазматске концентрације R изомера је 40-50% виши у односу на S изомер (13, 10)

Максимална плазматска концентрација се постиже за један сат или мање и опада рапидно јер се оба изомера брзо метаболишу и излучују тј. редукују се у дихидролипоат (DHLA) ($\Delta E = -0.288$) и убацује у интрацелуларни простор. (13, 30, 33)

Липонска киселина апсорбована у дигестивном тракту бива активисана АТФ или GTP-ом липоат

активишућим ензимом и трансферисана до липоат зависних ензима преко липоил трансферазе.

Главни метаболити: 6,8-bismetiltio-oktanoinska kiselina, 4,6-bismetiltio-heksanoinska kiselina и 2,4-bismetiltio-butanoinska kiselina.

Уринарна екскреција: 12% од примењене дозе липонске киселине је пронађено у урину 24 h после примене липонске киселине и њених метаболита. Уринарна екскреција није најзначајнији пут елиминације липонске киселине. (33)

Полуживот главних метаболита је пролонгиран. Није забележена акумулација у организму. Нема детаљнијих података о елиминацији преко жучи (33)

Елиминација алфа липонске киселине у терминалној бубрежној инсуфицијенцији није повезана са клиренсом креатинина. Хемодијализа нема значаја у елиминацији алфа липонске киселине и њених метаболита. Нема потребе за суплементацијом алфа липонске киселине у терминалној бубрежној инсуфицијенцији. (34)

Метаболизам: у јетри је S метилација и β оксидација. Мањење односа $NAD(P)H/NAD(P)^+$ после третмана алфа липонском киселином има директну примену у дијабетесу, исхемијом узрокованим лезијама и осталим поремећајима где су редуктивни (висок однос $NADH/NAD^+$) и оксидативни (реактивни кисеоникови радикали) идентификовани као главни фактори повезани са метаболичким поремећајима. Липонска киселина смањује висок ниво $NADH$ у ћелији који користи као кофактор за сопствену редукцију. (33)

Нежељена дејства. (4, 6, 9, 24) Интензитет и симптоми зависе од начина апликације, дозе и трајања примене. У препорученим дозама нежељена дејства су веома ретка или благо изражена. При пероралној употреби могу се јавити: алергијске реакције на кожи (оспа, свраб), гастроинтестиналне тегобе (абдоминална колика, мука, повраћање, дијареја). При дуготрајној примени 50 mg/дан R изомера може се јавити инсомнија.

После примене пероралне дневне дозе од 1200 mg урин поприма непријатан мирис. Интравенско давање алфа липонске киселине може проузроковати анафилактичку реакцију са ларингоспазмом. Брза интравенска апликација ствара пролазан осећај тежине у глави као и отежано дисање. Веома ретко се јављају: диплопије, конвулзије, петехије вероватно услед тромбocyтопатије. Високе дозе могу довести до хипогликемије, парестезије, губитак сензибилитета у рукама и стопалима, оспе, наузеје, повраћања, малаксалости и тахикардије. При дуготрајној примени (више месеци у континуитету) могућ је дефицит биотина због компетиције у апсорпцији услед сличности у хемијској структури. Знаци и симптоми дефицита биотина су опадање косе, љуспаства првена оспа око очију, носа, уста са специфичном дистрибуцијом масти лица названа од неких аутора "biotin deficient facies", као и гениталне регије. Од неуролошких и психичких феномена могу се појавити депресија, летаргија, халуцинације, утрнулост и мравњање у екстремитетима.

У дуготрајним студијама канцерогености на животињама доказано је да је рацемска липонска кисе-

лина неканцерогена и није показана токсичност одређених органа.

Облици. (4, 9, 24) Перорални облици алфа липонске киселине могу садржати само R изомер или је то комбинација R и S изомера. Алфа липонска киселина може бити комбинована са минералима, витаминима и адаптогенима. Таблете и капсуле од 50 mg садрже само R изомер. Таблете и капсуле од 100, 200 и 300 mg које могу садржати само R изомер или комбинацију R и S изомера у облику етилндиамино соли липонске киселине, трометамол липонске киселине или натријумове соли липонске киселине.

Алфа липонска киселина за парентералну употребу се може наћи у ампулама (etilendiamino salium acidum alpha lipoicum) од 300mg/12 ml које садрже 388 mg етилндиамино соли алфа липонске киселине, пропиленгликол 932 mg, aqua pro injectione ad 12 ml. (iv.), затим ампулама (trometamoli tioctas) од 600 mg /24 ml које садрже 952,3 mg трометамол тиоктата (im. iv.), као и ампулама (natrii thiocticidum) од 50 mg/2 ml.

Неки облици за парентералну примену могу се примењивати само iv. (iv. ињекције или iv. инфузија), док се други могу примењивати и im. ињекцијама.

Дозе. Пероралне дневне дозе за одрасле крећу се од 300 до 1800 mg (оптимална дневна доза је 600 mg). Препарате липонске киселине не треба узимати са млеком као и са препаратима гвожђа већ направити размак од најмање два сата. Доза одржавања је 20-50 mg дневно или 10-50 mg R-изомера више пута недељно. Терапијске дозе су 150-600 mg дневно. Код дијабетичке неуропатије неуропатија дневна доза је од 150-600 mg, док је код глаукома 150 mg. Максимална дневна за Na tiocticum је 300 mg.

Парентерално, алфа липонска киселина може се дати интрамускуларно, интравенски и интравенском инфузијом. Посебно је важно обратити пажњу на то да ли је облик за парентералну примену предвиђен за интравенску или интрамускуларну апликацију. Интравенске ињекције могу се давати растворене у 0,9% раствору NaCl-а у трајању од 10-15 минута. Раствор за парентералну апликацију се може растварати у 0,9% раствору NaCl-а у концентрацијама од 1,2 mg/ml до 3 mg/ml тј. ампула од 600 mg (или две од 300 mg) може се растворити у 200 или 500 ml 0,9 % NaCl-а. Раствор треба заштитити од светлости алуминијумском фолијом. Стабилност припрењеног раствора за апликацију износи 6 сати.

Што се тиче доза за децу не постоје опсежне клиничке студије о примени липонске киселине код деце. Ако је неопходно применити је, треба је примењивати са опрезом. Слична ситуација је и са применом липонске киселине у трудноћи и лактацији. Липонску киселину требало би примењивати у трудноћи само ако је јасно неопходно.

Токсичност. Нема свеобухватних студија о токсичности алфа липонске киселине. Узимање 10-40 g у комбинацији са алкохолом може се завршити летално. Токсичност је описана при узимању више од 80 mg/kg TM/дан или 50 mg/kg TM/дан код деце. Клинички знаци су психомоторна раздражљивост, поремећаји свести,

генерализоване конвулзије, ацидоза, хипогликемија, шок, рабдомиолиза, DIK синдром, хемолиза, мијелосупресија. Летална доза утврђена на псима при пер ос као и при iv. примени износи 400-500 mg/kg TM.

У третману пероралног тровања примењује се лаважа желуца, изазивање повраћања, медицински угаљ, лаксативи, затим симптоматска терапија. Не изгубити из вида корекцију ацидобазне равнотеже. Нема података о ефикасности хемодијализе.

Интеракције. Алфа липонска киселина може да ступи у интеракцију са великим бројем лекова. Са оралним антидиабетичима (метформин, глибурид, глипизид, росиглитазон, пиоглитазон, репаглинид и акарбоза) могућа је хипогликемија. Са L-карнитиним има синергистичко и адитивно деловање (користи се за репарацију оштећених митохондрија). Са левогироксином може узроковати тахикардију.

Аминогликозиди могу производити слободне радикале који могу оштетити јетру, бубреге и унутрашње ухо. Липонска киселина је снажан чистач ових радикала. (7)

У студији на свињама које су примале амикацин у дози од 450 mg/kg/дан im. и липонску киселину у дози од 100 mg/kg/дан доказано је много мање оштећење кохлеарне функције у поређењу са животињама које су примале само амикацин. (7)

У истраживању које су спровели Sandhya P и Varalakshmi P. при чему су интраперитонеално применили гентамицин код пацова у дози од 100 mg/kg/дан што је довело до повећане продукције малондиалдехида (MDA) који је крајњи производ липидне пероксидације у бубрегу, док је ниво глутатиона (GSH) као и активност осталих антиоксидативних система супероксиддисмутазе (SOD), каталазе (CAT) и глутатион пероксидазе (GPx) била смањена у бубрегу. У јетри нису доказани овакви поремећаји. Примена гентамицина (100 mg/kg/дан) и липоинске киселине (25 mg/kg/дан) преко гастричне сонде довела је до смањења степена липидне пероксидације, а забележен је пораст нивоа GSH, активности SOD, CAT и GPx. Сличне резултате су добили и Tran Ba Huy P, Deffrennes D. (7)

Гентамицин је компетитивни инхибитор преузимања Ca²⁺ у митохондрије кортикалних нефроцита што доводи до инхибиције транспорта електрона у митохондријама. Ово доказује потенцијал гентамицина да оштети мембранске функције у интеракцији са дво-валентним катјонима. (27)

Гентамицином индукована пероксидација липида је сигнификантно мања код животиња које су примале липонску киселину. (35)

Хлоперидол блокира допаминске рецепторе доводећи до повећања промета допамина што доводи до прекомерне производње кисеоникових слободних радикала и оксидативног стреса.

Халоперидол је моћан инхибитор активности митохондријске NADH убиквинон оксидо-редуктазе (комплекс I). Bаliјepали и сардници су у *in vitro* експериментима на исечцима мозга мишева открили да халоперидол доводи до смањења глутатиона као и да липон-

ска киселина поништава халоперидолом смањену активност комплекса I. (28)

Није примећено да липонска киселина инхибише деловање халоперидола.

Утврђено је да клозапин нема инхибиторно деловање на комплекс I.

Хемијска структура биотина је слична структури липонске киселине. У експерименту на пацовима је утврђено да високе дозе липонске киселине делују компетитивно за транспорт са биотином кроз ћелијску мембрану и смањују га за 30-35%. (37)

Са зидовудином има синергистичко дејство у терапији HIV инфекције.

Са липонском киселином могу ступити у интеракцију и биљни препарати који могу утицати на ниво гликемије (ефедра, ђумбир, готу кола, коприва, песковица, бели лук, дивљи кестен, гинсенг итд.).

Са силимарином (*Silybum marianum*) и селеном има синергистичко деловање на опоравак функције јетре општећене услед hepatitisa C што је показало истраживање Берксона. (2)

ЗАКЉУЧАК

Алфа липонска киселина има значајно место у физиолошким процесима у организму, а може примењивати у терапији у мањим дозама перорално, континуирано у циљу превенције и у већим дозама парентерално у строго дефинисаним стањима као што су: интолеранција глукозе, дијабетес, дијабетесна ангопатија и неуропатија, периферна артеријска оклузивна болест, компликације настале услед примене аминокликозида, преоперативна прирема и период реконвалесценције хируршких болесника, инфаркт миокарда, срчане дисритмије, хепатична инсуфицијенција, поремећаји метаболизма липида, HIV-у итд.

Предности употребе алфа липонске киселине у превентивне и терапијске сврхе састоје се у следећем:

- R изомер алфа липонске киселине је супстанца физиолошки присутна у организму јер се синтетише у јетри (нема озбиљнијих нежељених дејстава као ни контраиндикација у терапијским дозама),

- подржава друге антиоксидативне системе организма,

- не захтева детоксикацију у јетри већ насупрот томе побољшава детоксикациони капацитет јетре омогућујући примену свеобухватније медикаментозне терапије у тешким стањима.

Има значајно место у превенцији и терапији различитих болести и стања организма као комплементарна терапија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berkson BM.: Thioctic Acid in the Treatment of Poisoning with Alpha amanitin. Amanita Toxins and Poisonings, 1980. Amanita Toxins and Poisonings, 203 (Heidelberg: International Amanita Symposium, Nov. 1-3, 1978). eds Faulstich, H., Kommerell, B., and Th. Wieland, Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden, Köln, New York 1980.
2. Berkson BM.: A Conservative Triple Antioxidant Approach to the Treatment of Hepatitis C. Combination of Alpha-Lipoic Acid (Thioctic Acid), Silymarin and Selenium. Three Case Histories. Medizinische Klinik 94 (3), 1999: 84-89.
3. Berkson, BM, Rubin D, and Berkson AJ: Long term survival of a 46 year old man with pancreatic cancer and liver metastases and treated with intravenous alpha lipoic acid and low dose naltrexone. Integrative Cancer Therapies 5;1 March 2006, 83-89.
4. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A.: The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. Gen. Pharmacol. 1997; 29(3): 315-331.
5. Burton M, Berkson, Daniel M. Rubin and Arthur J. Berkson: Reversal of Signs and Symptoms of a B-cell lymphoma in a patient using only low-dose naltrexone. Integrative Cancer Therapies 6 (3); September 2007, 293-296.
6. Bustamante J, Lodge JK, Marcocci L et all: Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. Free Radic Biol Med. 1998; 24 (6) : 1023-1039.
7. Conlon BJ, Aran JM, Erre JP, Smith DW.: Attenuation of aminoglycoside-induced cochlear damage with the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. Hear Res. 1999 Feb; 128(1-2) : 40-44.
8. Coon MJ and Sligar SG.: Irwin C. Gunsalus, versatile and creative scientist. Biochem Biophys Res Commun 2003; 12: 1-23.
9. Farmakoterapijski vodič 3, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd 2006; 142, 866, 1054.
10. Gleiter CH, Schug BS, Hermann R et all: Influence of food intake on the bioavailability of thioctic acid enantiomers. Eur J Clin Pharmacol. 1996; 50 (6) : 513-514.
11. Harris RA, Joshi M, Jeoung NH, Obayashi M.: Overview of the molecular and biochemical basis of branched-chain amino acid catabolism. J Nutr. 2005; 135 (6 Suppl): 1527S-1530S.
12. Henriksen EJ.: Exercise training and the antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. Free Radic Biol Med. 2006; 40 (1): 3-12.
13. Hermann R, Niebch G, Borbe HO, et all: Enantioselective pharmacokinetics and bioavailability of different racemic alpha-lipoic acid formulations in healthy volunteers. Eur J Pharm Sci. 1996; 4:167-174.
14. Kozlov AV, Gille L, Staniek K, Nohl H.: Dihydrolipoic acid maintains ubiquinone in the antioxidant active form by two-electron reduction of ubiquinone and one-electron reduction of ubisemiquinone. Arch Biochem Biophys. 1999; 363 (1) : 148-154.
15. Ley BM.: The Potato Antioxidant Alpha Lipoic Acid. A Health Learning Handbook . Aliso Viejo, CA: BL Publications; 1996.
16. Lodge JK, Youn HD, Handelman GJ, et all.: 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.
17. Loffelhardt S, Bonaventura C, Locher M et all: Interaction of alpha-lipoic acid enantiomers and homologues with the enzyme components of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. Biochem Pharmacol. 1995; 50 (5): 637-46.
18. Marshall AW, Graul RS, Morgan MY, Sherlock S.: Treatment of alcohol-related liver disease with thioctic acid: a six month randomised double-blind trial. Gut. 1982; 23:1088-1093.
19. Milne JL, Wu X, Borgnia MJ et all: Molecular structure of a 9-MDa icosahedral pyruvate dehydrogenase subcomplex containing the E2 and E3 enzymes using cryoelectron microscopy". J. Biol. Chem. 2006; 281: 4364-4370.
20. Mislow K and Meluch WC.: The stereochemistry of Alpha Lipoic acid. J Am Chem Soc. 1956; 78 : 2341-2342.

21. Packer L. alpha-Lipoic acid: a metabolic antioxidant which regulates NF-kappa B signal transduction and protects against oxidative injury. *Drug Metab Rev.* 1998; 30 (2) : 245-275.
22. Perham RN: Swinging arms and swinging domains in multifunctional enzymes: catalytic machines for multistep reactions. *Annu Rev Biochem.* 2000; 69 : 961-1004.
23. Reed LJ, DeBusk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS.: Crystalline alpha-lipoic acid; a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science* 1951; 114 (2952): 93-4.
24. Registar lekova 2007, XVI izdanje, BB-Soft, Beograd, 2007; 42, 277, 381
25. Rooney James: The role of thiols, dithiols, nutritional factors and interacting ligands in the toxicology of mercury. *Toxicology* 2007; 234: 145-156.
26. Sandhya P, Varalakshmi P.: Effect of lipoic acid administration on gentamicin-induced lipid peroxidation in rats. *J Appl Toxicol* 1997. Nov-Dec; 17 (6) : 405-408.
27. Sastrasinh M, Weinberg JM, Humes HD.: The effect of gentamicin on calcium uptake by renal mitochondria. *Life Sci.* 1982. Jun 28; 30 (26) : 2309-2315.
28. Shivakumar BR, Ravindranath V. Shivakumar BR et all: Oxidative stress and thiol modification induced by chronic administration of haloperidol. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993. Jun; 265 (3) : 1137-1141.
29. Smith AR, Hagen TM.: Vascular endothelial dysfunction in aging: loss of Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and partial restoration by (R)-alpha-lipoic acid. *Biochem Soc Trans.* 2003; 31 (Pt 6) : 1447-1449.
30. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hagen TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2004; 11 (9) : 1135-1146.
31. Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM, et all: Decline in transcriptional activity of Nrf 2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101 (10) : 3381-3386.
32. Suzuki YJ, Aggarwal BB, Packer L.: Alpha-lipoic acid is a potent inhibitor of NF-kappa B activation in human T cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 189 : 1709-1715.
33. 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 Nov; 43 (11): 1257-67.
34. Teichert J, Tuemmers T, Achenbach H et all: Pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in subjects with severe kidney damage and end-stage renal disease. University of Leipzig, Institute of Clinical Pharmacology, Härtelstr. 16-18, 04107 Leipzig, Germany. *J Clin Pharmacol.* 2005 Mar; 45 (3) : 313-28.
35. Tran Ba Huy P, Deffrennes D.: Aminoglycoside ototoxicity: influence of dosage regimen on drug uptake and correlation between membrane binding and some clinical features. *Acta Otolaryngol.* 1988; 105 : 511-515.
36. Voloboueva LA, Liu J, Suh JH et all: R alpha lipoic acid protects retinal pigment epithelial cells from oxidative damage. Biophysics Graduate Group, University of California, Berkeley, USA. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Nov; 46 (11) : 4302-10.
37. Zempleni J, Trusty TA, Mock DM.: Lipoic acid reduces the activities of biotin-dependent carboxylases in rat liver. *J Nutr.* 1997; 127(9) : 1776-1781.