



## Alfa-liponzuur: een superantioxidant met bijzondere capaciteiten

### Wat is alfa-liponzuur?

Alfa-liponzuur is een zwavelhoudend vetzuur, dat van nature voorkomt in het menselijk lichaam. De stof is al sinds de jaren dertig van de vorige eeuw bekend. In 1957 werd de stof voor het eerst geïsoleerd, en de naam alfa-liponzuur gegeven.

Alfa-liponzuur bestaat uit een keten van acht koolstofatomen, met daaraan gekoppeld twee zwavelatomen. De twee zwavelatomen zijn met elkaar verbonden, waardoor er sprake is van een ringstructuur. Door deze ringstructuur is alfa-liponzuur oplosbaar in zowel vet als water, een belangrijke eigenschap zoals verder zal blijken.

Alfa-liponzuur wordt in kleine hoeveelheden in de voeding aangetroffen. Onderzoeken met proefdieren hebben laten zien, dat radioactief gelabeld alfa-liponzuur snel wordt opgenomen vanuit het maag-darmkanaal. Nadat het is opgenomen, verspreidt alfa-liponzuur zich snel door het lichaam. Belangrijk is dat alfa-liponzuur probleemloos de bloed/hersenbarrière passeert.

### Alfa-liponzuur als energie leverancier

Alfa-liponzuur is een belangrijk molecuul, dat zich in elke cel van het menselijk lichaam bevindt. Preciezer gezegd: alfa-liponzuur bevindt zich in de mitochondria van elke cel: de energiefabriekjes waar suikers worden verbrand en omgezet in de energie die het menselijk lichaam nodig heeft. Alfa-liponzuur is derhalve essentieel voor de cellulaire energieproductie.

De voornaamste brandstof voor het lichaam zijn de koolhydraten. Deze be-

vinden zich in de voeding en worden afgebroken in het maag-darmkanaal tot enkelvoudige suikers waarna ze in de bloedbaan worden opgenomen. Zodra de enkelvoudige suikers in de lichaamscellen arriveren, worden ze verder afgebroken tot moleculen pyrodruivezuur (pyruvaat). Dit pyruvaat wordt actief verder getransporteerd naar de mitochondria, de energiefabriekjes van de cel.

De volgende stap is dat ieder molecuul pyruvaat via een aantal stappen wordt omgezet in het molecuul acetyl co-enzym A. Dit proces, pyruvaat dehydrogenase genaamd, bestaat uit een vijftal stappen waarbij verschillende enzymen zijn betrokken. Eén van die enzymen is het enzym lipoamide, waarin het molecuul alfa-liponzuur is opgenomen.<sup>(1)</sup>

Wie verder is geïnteresseerd in hoe het proces van cellulaire verbranding verloopt: ieder molecuul acetyl co-enzym A wordt via de zogenaamde citroenzuurcyclus verder afgebroken, totdat uiteindelijk de energie vrijkomt. Deze energie wordt vervolgens middels oxidatieve fosforylering vastgelegd in moleculen ATP (adenosine trifosfaat), de biomoleculaire opslagplaats van energie. Vandaaruit kan het lichaam de energie naar behoefte vrijmaken en benutten.

Voor alfa-liponzuur zijn deze stappen niet meervan belang. Alfa-liponzuur draagt zijn steentje bij in het begin van de cellulaire energiestofwisseling, door als onderdeel van het enzym lipoamide zorg te dragen voor de aanmaak van het molecuul acetyl co-enzym A.

## Breedspectrum antioxidant

Alfa-liponzuur geniet zijn grootste faam als antioxidant; als stof die vrije radicalen elimineert. Feitelijk is alfa-liponzuur een bijzonder krachtige, breedspectrum antioxidant. Dit hangt onder meer samen met de volgende eigenschappen van alfa-liponzuur:

- alfa-liponzuur passeert gemakkelijk de bloed/hersenbarrière
- alfa-liponzuur is oplosbaar in water én vet
- alfa-liponzuur wordt gemakkelijk omgezet in dihydroliponzuur, ook een antioxidant

## Alfa-liponzuur en dihydroliponzuur zijn krachtige antioxidanten

Het lichaam kan zelf naar behoeven alfa-liponzuur en dihydroliponzuur in elkaar doen overgaan. Deze omzetting vindt plaats in de mitochondriën. Alfa-liponzuur dient hoofdzakelijk ter bescherming van de mitochondriën. Dihydroliponzuur komt ook buiten de mitochondriën terecht, tot zelfs buiten de cellen. Alfa-liponzuur en dihydroliponzuur vormen samen een ijzersterk koppel met antioxidatieve eigenschappen die elkaar uitstekend aanvullen. Zij beschermen zowel de intra- als de extracellulaire omgeving tegen schade door vrije radicalen.

- Van alfa-liponzuur is bekend dat het in staat is vrije hydroxylradicalen (OH\*), hypochloorzuur (HOCl\*) en singlet zuurstof<sup>†</sup> (1O<sub>2</sub>) te vangen en onschadelijk te maken.<sup>(2,3,4)</sup>
- Van dihydroliponzuur is bekend, dat het in staat is vrije peroxyradicalen (ROO\*) en hypochloorzuur (HOCl\*) onschadelijk te maken, en mogelijk ook nog andere reactieve zuurstofdeeltjes.<sup>(5,6)</sup>

## Alfa-liponzuur en dihydroliponzuur versterken ook de werking van andere antioxidanten

Een zeer bijzondere eigenschap van alfa-liponzuur en dihydroliponzuur is dat zij reeds geoxideerde antioxidanten in hun oorspronkelijke staat kunnen terugbrengen. Ze herstellen en verlengen de levensduur van vitamine C, vitamine E, glutathion en co-enzym Q10. Bovendien lijken ze in staat de gehalten aan antioxidanten zelfs te doen stijgen.

Alfa-liponzuur en dihydroliponzuur leveren dus een belangrijke bijdrage aan het verhogen van de antioxidatieve capaciteit

van het lichaam. Omdat zij zowel voorkomen in de waterfase als in de vetfase, bieden zij de breedst mogelijke bescherming aan het hele scala antioxidanten, deels oplosbaar in water (vitamine C), en deels oplosbaar in vet (vitamine E).<sup>(6,7,8,9)</sup>

## Bescherming van het zenuwstelsel

Alfa-liponzuur passeert gemakkelijk de bloed/hersenbarrière. Bovendien is het goed oplosbaar in vet. Alfa-liponzuur zou daarom in potentie bescherming moeten bieden aan degeneratieve aandoeningen van het zenuwstelsel.

Zenuwweefsel bevat een zeer hoog gehalte aan meervoudig onverzadigde vetzuren. Deze vetzuren zijn gevoelig voor oxidatie. Vooral in de hersenen zijn energieverbruik en zuurstofverbruik bijzonder hoog. Als bijproducten worden vele vrije radicalen gevormd, die tot oxidatieve beschadigingen van het hersenweefsel kunnen leiden. Aandoeningen die hieruit voort kunnen komen zijn onder meer de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer, en beroertes. Studies laten zien dat alfa-liponzuur inderdaad de ontwikkeling van deze neurologische aandoeningen kan vertragen.<sup>(10,11,12,13,14,15,16)</sup>

Alfa-liponzuur staat ook bekend als ontgifter van zware metalen zoals cadmium, kwik, koper en ijzer. Ophoping van deze zware metalen wordt vaak in verband gebracht met aandoeningen van het zenuwstelsel.<sup>(17)</sup>

## Bescherming tegen diabetes

Er zijn sterke aanwijzingen dat alfa-liponzuur van preventieve en therapeutische waarde zou kunnen zijn bij diabetes, van zowel type 1 als type 2. De beschermende werking van alfa-liponzuur bij diabetes kan worden verkaart door:

- verlaging van de bloedsuikerspiegel
- bescherming van het zenuwweefsel tegen vrije radicalen

## Bloedsuikerspiegel

Alfa-liponzuur is betrokken bij de cellulaire energieproductie en bevordert de verbranding van suikers tot energie. Zowel bij dieren al bij mensen is een positief effect van alfa-liponzuur op de bloedsuikerspiegel aangetoond. Alfa-liponzuur blijkt de opname van glucose in het spierweefsel te bevorderen. Bovendien blijkt alfa-liponzuur er voor te zorgen dat de gevoeligheid van glucose voor insuline toeneemt. Daarmee neemt ook het vermogen van het

<sup>†</sup> Een zeer reactieve vorm van zuurstof die in een soort aangeslagen toestand verkeert en schade kan aanrichten aan diverse structuren in het lichaam.

lichaam toe zelf de bloedsuikerspiegel te reguleren.<sup>(18,19,20,21,22)</sup>

### Neuropathie

Naar schatting 70% van alle diabetici heeft last van beschadigingen van het zogenaamde perifere zenuwstelsel. Dit is het gedeelte van het zenuwstelsel dat prikkels doorgeeft tussen het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg) en de spieren, klieren en zintuigen van het lichaam. De schade wordt veroorzaakt door oxidatieve stress.<sup>(23)</sup>

De klachten die hieruit voortvloeien, openbaren zich meestal door verminderd gevoel in de ledematen, pijn, motorische problemen en uitvalsverschijnselen. Men spreekt dan van polyneuropathie. Maar ook de zenuwgeleiding naar vitale organen als hart, lever en nieren kan worden verstoord.

Het gebruik van alfa-liponzuur bij diabetische neuropathie is officieel geaccepteerd in Duitsland. De werking is onderzocht in verschillende studies.

Een drietal studies maakte deel uit van het project ALADIN (Alfa-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy). De uitkomsten van deze dubbelblinde, placebogecontroleerde studies waren dat alfa-liponzuur tot verbetering van verschillende neuropathische klachten kan leiden.<sup>(24,25,26)</sup>

DEKAN (DEutsche Kardiale Autonome Neuropathie) was een andere dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met alfa-liponzuur. Hieraan namen patiënten deel waarbij de autonome zenuwvezels die het hart reguleren, waren aangetast. Na afloop van de experimentele periode bleken verschillende hartslag-parameters significant te zijn verbeterd.<sup>(25)</sup>

Aan de dubbelblinde, placebogecontroleerde SYDNEY 2 TRIAL deden 181 diabetici in Rusland en Israël mee die vijf weken lang dagelijks 600, 1200 of 1800 mg alfa-liponzuur slikten. Alle groepen vertoonden significante verbeteringen in de diverse scores geassocieerd met neuropathie. De optimale dagelijkse dosering alfa-liponzuur bleek 600 mg per dag te zijn.<sup>(27)</sup>

### Gezichtsvermogen

Een complicatie bij diabetes is dat er problemen kunnen optreden met het gezichtsvermogen. De verhoogde bloedsuikerspiegel bij diabetes remt de opname

van vitamine C door de lichaamscellen. Hierdoor ontstaat verhoogde oxidatieve schade. In de ooglenzen openbaart die schade zich onder meer door staar, terwijl ook beschadigingen van het netvlies (retina) kunnen optreden.

Alfa-liponzuur blijkt door zijn sterke antioxidatieve eigenschappen én het vermogen vitamine C te regenereren, de ontwikkeling van staar te kunnen remmen.<sup>(28,29)</sup> Onderzoek met ratten laat zien, dat alfa-liponzuur de ontwikkeling van diabetische retinopathie kan vertragen.<sup>(30)</sup>

### Veiligheid

Uit de studies naar alfa-liponzuur zijn geen negatieve bijwerkingen naar voren gekomen. Zelfs bij een dosering van 1800 mg per dag traden geen noemenswaardige bijwerkingen op. De LD50 (de dosering waarbij 50% van de proefdieren dood gaat) ligt ongeveer bij 400-500 mg/kg lichaamsgewicht. Voor een volwassen mens zou dit neerkomen op ongeveer 30 kg per dag!

De veiligheid op lange termijn werd bestudeerd in een onderzoek met ratten, die twee jaar lang dagelijks 20, 60 of 180 mg/kg lichaamsgewicht kregen toegediend. Er werden geen significante effecten of afwijkingen gevonden, behalve dat de ratten bij 180 mg alfa-liponzuur per dag minder voer opnamen en daardoor in gewicht achterbleven. Als veilige dagelijkse dosering (NOAEL: no-observed-adverse-effect level) voor alfa-liponzuur wordt 60 mg/kg lichaamsgewicht per dag aangehouden.<sup>(31)</sup>

### Dosering

De aanbevolen dosering voor mensen met een ernstige aandoening als diabetes is ongeveer 400-800 mg per dag. Als onderhoudsdosering voor mensen zonder ernstige gezondheidsklachten kan 50-100 mg worden geadviseerd, tenzij anders aanbevolen door arts of therapeut.

### Referenties

1. Voet, D. and Voet, J (ed.): *Biochemistry*. J. Wiley&Sons, New York, 1995.
2. Matsugo S, Yan LJ, Han D et al: *Elucidation of antioxidant activity of alfa-lipoic acid toward hydroxyl radical*. Biochem Biophys Res Commun. 1995;208:161-167.
3. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ: *Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant*. Free Radic Biol Med. 1995;19:227-250.
4. Perricone N et al: *Alpha lipoic acid protects proteins against hydroxyl free radical-induced alterations: rationale for its geriatric topical ap-*

- lications. Arch. Gerontol. Geriatr. 1999 July-August;29(1): 45-56.
5. Petersen Shay K et al: *Is alpha lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo? Evidence for its initiation of stress signalling pathways that promote endogenous antioxidant capacity.* IUBMB Life, 2008 June;60(6):362-7.
6. Packer L et al: *Neuroprotection by the metabolic antioxidant alfa-lipoic acid.* Free Radic Biol Med 1997;22(1-2):359-378.
7. Kolesnichenko LS et al: *The blood glutathione system in cerebral vascular diseases and its treatment with alpha-lipoic acid.* Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsavoka, 2008;108(9):36-40.
8. Kagan VE, Shvedova A, Serbinova E et al: *Dihydrolipoic acid—a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxy, ascorbyl, and chromanoxyl radicals.* Biochem Pharmacol. 1992;44:1637-1649.
9. Podda M, Tritschler HJ, Ulrich H et al: *Alfa-lipoic acid supplementation prevents symptoms of vitamin E deficiency.* Biochem Biophys Res Commun. 1994;204:98-104.
10. Bharat S et al: *Pre-treatment with R-lipoic acid alleviates the effects of GDH depletion in PC12 cells: implications for Parkinson's disease therapy.* Neurotoxicology 2002 Oct;23(4-5):479-86
11. Lovell MA et al: *Protection against amyloid beta peptide and iron/hydrogen peroxide toxicity by alpha lipoic acid.* J. Alzheimer Dis. 2003 Jun;5(3):229-39.
12. Frank B and Gupta S: *A review of antioxidants and Alzheimer disease.* Ann Clin Psychiatry, 2005 Oct-Dec;17(4):269-86.
13. Hager K et al: *Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease – a 48 months follow-up analysis.* J Neural Transm Suppl, 2007;(72):189-93
14. Maczurek A et al: *Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease.* Adv Drug Deliv Rev, 2008 Oct-Nov;60(13-14):1463-70. Epub 2008 Jul 4.
15. Packer L et al: *Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid.* Free Radic Biol Med, 1997;22(1-2):359-78.
16. Packer L: *Alfa-Lipoic acid: A metabolic antioxidant which regulates NF-kappa B signal transduction and protects against oxidative injury.* Drug Metab Rev 1998;30(2):245-275.
17. Smith AR et al: *Lipoic Acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress.* Curr Med Chem, 2004 May;11(9):1135-46
18. Jacob S, Henriksen EJ, Schiemann AL et al: *Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alfa-lipoic acid.* Arzneimittelforschung. 1995;45:872-874.
19. Kawabata T, Packer L: *Alfa-lipoate can protect against glycation of serum albumin, but not low density lipoprotein.* Biochem Biophys Res Commun. 1994;203:99-104.
20. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD et al: *Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy.* Diabetes Care. 1995;18:1160-1167.
21. Suzuki YJ, Tsuchiya M, Packer L: *Lipoate prevents glucose-induced protein modifications.* Free Radic Res Commun. 1992;17:211-217.
22. Jacob S, Ruus P, Hermann R et al: *Oral administration of RAC-alfa-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial.* Free Radic Biol Med. 1999;27:309-314.
23. Singh U and Jialai I: *Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes.* Nutr. Rev. 2008 Nov;66(11):646-57.
24. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al: *Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alfa-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study).* Diabetologia. 1995;38:1425-1433.
25. Ziegler D, Gries FA: *Alfa-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy.* Diabetes. 1997;46(suppl 2):S62-S66.
26. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al: *The ALADIN III Study Group. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alfa-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study).* Diabetes Care. 1999;22:1296-1301.
27. Ziegler D et al: *Oral treatment with alfa-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy.* Diabetes Care, 2006 Nov;29(11):2365-70.
28. Kojima M et al: *Effect of alpha-lipoic acid against diabetic cataract in rats.* Jpn J Ophthalmol, 2007 Jan-Feb;51(1):10-3. Epub 2007 Feb 9.
29. Filina AA, Davydova NG, Endrikhovskii SN et al: *Lipoic acid as a means of metabolic therapy of open-angle glaucoma.* Vestn Oftalmol. 1995;111:6-8.
30. Lin J et al: *Effect of R-(+)-alpha-lipoic acid on experimental diabetic retinopathy.* Diabetologia, 2006 May;49(5):1089-96. Epub 2006 Mar 7.
31. Cremer DR et al: *Long-term safety of alpha-lipoic acid consumption: a 2-year study.* Regul Toxicol Pharmacol, 2006 Dec;46(3):193-201. Epub 2006 Aug 8.