

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO ALFA-LIPOICO, PERDA DE PESO E MARCADORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO: UMA REVISÃO NARRATIVA

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

EFFECT OF ALPHA-LIPOIC ACID SUPPLEMENTATION ON WEIGHT LOSS AND CARDIOMETABOLIC RISK MARKERS: A NARRATIVE REVIEW

¹ Centro Universitário Fаметro – UNIFAMETRO, R. Carneiro da Cunha, 180 - Jacarecanga, 60010-470. Fortaleza (CE), Brasil

² Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), R. Pastor Samuel Munguba, 1290 - Rodolfo Teófilo, 60430-372. Fortaleza, CE, Brasil

*Endereço para correspondência:

Marcelo Torres Alves
Centro Universitário Fаметro – UNIFAMETRO, R. Carneiro da Cunha, 180 - Jacarecanga, 60010-470. Fortaleza (CE), Brasil
marcelot99@icloud.com

Histórico do artigo:

Recebido a 8 de março de 2024
Aceite a 28 de março de 2025

Marcelo Torres Alves^{1*}  ; Ana Débora Martins Batista¹  ; Suellyne Rodrigues de Moraes²  ; Moema de Souza Santana²  ; Alane Nogueira Bezerra¹ 

RESUMO

A obesidade é considerada uma condição crônica cuja prevalência aumentou consideravelmente nos últimos anos. Estima-se que 55,4% da população tem excesso de peso e 19,8% obesidade no Brasil. A obesidade reduz a expectativa de vida e aumenta o risco de doenças crônicas não transmissíveis. O objetivo deste estudo foi rever os efeitos do ácido alfa-lipoico na redução de peso e no controle de marcadores de risco para doenças cardiovasculares. O uso de suplementos com ácido alfa-lipoico exerceu um efeito positivo na redução de peso e no controle dos fatores de risco para doenças cardiovasculares, tanto isoladamente como em conjunto com outros compostos. Além disso, o ácido alfa-lipoico mostrou efeito protetor para desenvolvimento de obesidade e potencial no tratamento da síndrome metabólica e outros distúrbios, ajudando também a melhorar a sensibilidade periférica à insulina e os parâmetros antropométricos.

PALAVRAS-CHAVE

Ácido alfa-lipoico, Nutrição, Obesidade

ABSTRACT

Obesity is considered a chronic condition that has seen a considerable increase in prevalence in recent years. It is estimated that 55.4% of the population is overweight and 19.8% is obese in Brazil. Obesity reduces life expectancy and increases the risk of chronic non-communicable diseases. The aim of this study was to review the effects of alpha-lipoic acid on weight loss and control of cardiovascular disease risk markers. Taking an alpha-lipoic acid supplement had a positive effect on weight loss and control of cardiovascular disease risk factors, both alone and in combination with other compounds. Furthermore, alpha-lipoic acid showed a protective effect against the development of obesity and a potential in the treatment of metabolic syndrome and other disorders, also helping to improve peripheral insulin sensitivity and anthropometric parameters.

KEYWORDS

Thioctic acid, Nutrition, Obesity

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica definida como a acumulação excessiva de gordura que tem repercussões negativas na saúde, considerada um fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica (SM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença cardiovascular (DCV), dislipidemia e cancro (1).

A obesidade apresenta um aumento considerável na sua prevalência nos últimos anos (2). A vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico, publicada em 2019, mostrou que o excesso de peso foi diagnosticado em 55,4% da população brasileira, com maior prevalência observada em homens (57,1%) quando comparados a mulheres (53,9%). Esta

prevalência aumentou em homens com mais de 44 anos e em mulheres com mais de 64 anos. A obesidade foi observada em 19,8% da população, ligeiramente menor entre os homens (18,7%) do que entre as mulheres (20,7%) (3).

A considerar que o excesso de peso e a obesidade se tornaram uma realidade para grande parte da população brasileira, há uma redução na esperança de vida. A gestão da terapia de educação alimentar, com o objetivo de auxiliar na redução do peso corporal, tornou-se uma importante ferramenta e até mesmo um potencial tratamento adjuvante na redução dos danos cardiovasculares (4). Assim, um plano alimentar que promove um ligeiro défice energético, induzindo a perda de 5% a 10% do peso total corporal, já proporciona uma redução no risco de mortalidade por DCV (5).

Alguns compostos podem promover a perda de peso, como o ácido alfa-lipoico (ALA), que é um composto dissulfureto com oito átomos de carbono, cuja ação é um cofator natural nos complexos piruvato desidrogenase e α -cetoglutarato, sendo um suplemento alimentar com ação antioxidante e anti-inflamatória. O ALA exógeno é absorvido e levado para a célula, onde é convertido em ácido dihidrolipóico, apresentando melhor atividade antioxidante. Além disso, o ácido dihidrolipóico é referido como um potente agente redutor, regenerando os principais antioxidantes endógenos das fases lipídica e aquosa, como a vitamina E, o ácido ascórbico e a glutatona, que são oxidados por espécies reativas de oxigénio (6). Além disso, tem efeito positivo na redução de marcadores de inflamação e aumenta a síntese de enzimas redutoras, como a superóxido dismutase, responsável por neutralizar as espécies reativas de oxigénio, reduzindo a resposta inflamatória (7). O dano oxidativo ao endotélio vascular deve-se principalmente a estilos de vida pouco saudáveis e ao avanço da idade, que aumentam a produção de espécies reativas de oxigénio, o que pode favorecer a incidência de DCV, como hipertensão, isquemia cardíaca, aterosclerose e insuficiência cardíaca (8).

A relação entre o consumo de uma dieta antioxidante juntamente com ALA na melhora da disfunção endotelial é de grande importância, considerando que danos à função do endotélio vascular aumentam o risco de desenvolvimento de DCV (9).

Assim, o uso de suplementação com potencial efeito cardioprotetor contra danos oxidativos como componente adjuvante ao tratamento convencional pode promover um aumento na qualidade e esperança de vida de indivíduos com DCV, bem como prevenir o aumento de sua incidência. Este estudo teve como objetivo revisar os efeitos da suplementação de ALA em indivíduos com excesso de peso e/ou obesidade e seu impacto na redução de peso e controlo de marcadores de risco de DCV.

METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão de literatura. As buscas foram realizadas nas bases de dados Scielo, Medline e PubMed, utilizando os descritores "*alpha lipoic acid*" e "*lipoic acid*", publicados entre 2013 e 2023, em português e inglês. Ensaio clínico randomizados em humanos com excesso de peso e obesidade com ou sem DCV com o texto disponibilizado na íntegra foram incluídos. Para os artigos que se adequam aos critérios de inclusão, mas que não têm o texto disponível na íntegra, os autores foram contactados, tendo sido solicitado o trabalho completo. Foram excluídos estudos com animais, crianças e indivíduos com doenças como insuficiência renal, cancro, doenças neurológicas e osteoporose. A pesquisa por artigos foi realizada entre janeiro e fevereiro de 2024.

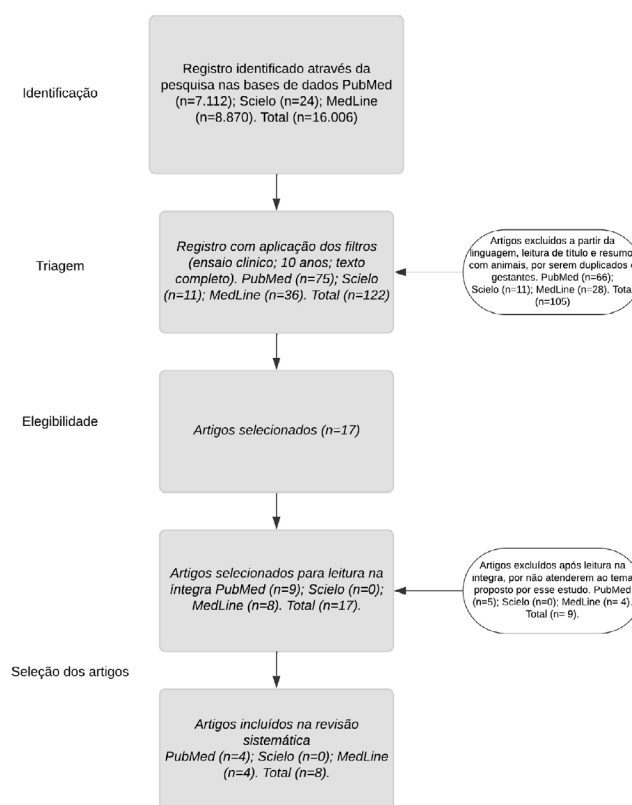
RESULTADOS

Para esta revisão, foram selecionados artigos publicados até 10 anos atrás e, inicialmente, foram encontrados 16.006 estudos. No entanto, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 8 artigos foram analisados e o processo de triagem foi descrito na forma de um fluxograma (Figura 1). As doses suplementadas variaram de 300 mg a 1.200 mg de ALA por dia, com um período de intervenção entre 8 e 20 semanas, sendo a amostra mínima de 20 voluntários, enquanto a máxima foi de 103.

Os estudos mostraram um efeito positivo na suplementação de ALA em pacientes com excesso de peso, com ou sem DCV. Os resultados estão descritos na Tabela 1. Foram observadas redução de peso (10-13), redução de marcadores de inflamação que aumentam o risco de desenvolvimento de DCV (14, 15) e redução dos níveis plasmáticos de

Figura 1

Fluxograma da seleção de artigos para a revisão



glicose (10, 16, 17) e perfil lipídico (10), enquanto outros estudos não mostraram efeitos significativos na redução de peso e/ou DCV (14, 16).

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O ALA, também conhecido como ácido tiótico, é um ácido que pode ser encontrado em suas formas oxidadas e reduzidas. ALA atende aos critérios para ser denominado como um antioxidante, uma vez absorvido através da dieta, é convertido nas células para uma forma utilizável e, portanto, tem baixa toxicidade e propriedades hidrofílicas e hidrofóbicas. Portanto, devido ao seu caráter anfílico, toda a sua ação antioxidante ocorre no citosol, membrana plasmática, soro e lipoproteína. Além disso, tem a capacidade de eliminar ROS e também é capaz de regenerar antioxidantes endógenos, como glutatona peroxidase, vitaminas E e vitamina C (18).

Os resultados cumulativos deste estudo mostraram um efeito positivo em relação ao uso de ALA como via de tratamento para redução de peso, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura. Romo-Hualde *et al.* (19) realizaram um ensaio duplo-cego no qual se observou que a suplementação de ALA (300 mg, durante 10 semanas) mostrou diferença significativa na redução do IMC, massa gorda e HOMA-IR, auxiliando na perda de peso. Kim *et al.* (20) avaliaram a suplementação de ALA (1.800 mg por 12 semanas) e apontaram um potencial efeito na perda de peso e no IMC em indivíduos esquizofrênicos.

O ALA tem um benefício na redução de peso, devido aos seus efeitos na redução da acumulação lipídica, sendo favorecido pelo aumento da produção de adenosina monofosfato ativado proteína quinase, proporcionando melhoria no metabolismo da glicose, renovação lipídica como lipólise e lipogénese, melhoria na biogénese mitocondrial reguladora, causando efeitos benéficos na hiperglicemia, o que, consequentemente, influencia a regulação do peso (21).

Tabela 1

Descrição dos artigos analisados para a revisão

AUTORES / TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES	CONCLUSÃO
OKANOVIĆ et al. (2015)10 / Ensaio clínico, randomizado	60 pacientes, ambos os sexos, portadores de DM2, em uso de metformina, com idades entre 60 a 65 anos. GI (n=30); GC (n=30). Período de 20 semanas. ALA: 600mg	Avaliar o impacto do ALA sobre alteração de peso corporal, regulação dos níveis séricos de triglicerídeos e glicose.	O índice de massa corporal ($30,57 \pm 0,46 \text{ kg/m}^2$ vs. $29,1 \pm 0,57 \text{ kg/m}^2$), níveis de triglicerídeos ($3,94 \pm 0,32 \text{ mmol/l}$ vs. $2,42 \pm 0,25 \text{ mmol/l}$) e glicose ($8,16 \pm 0,12 \text{ mmol/l}$ vs. $5,8 \pm 0,08 \text{ mmol/l}$) foram significativamente menores no grupo suplementado com ALA ($p < 0,001$).	Possível interação do ALA com a metformina.	O presente estudo mostrou significante melhoria na redução de peso e níveis séricos de lipídeos e glicose após a suplementação de 600mg de ALA por 20 semanas.
HUERTA et al. (2015b)11 / Ensaio clínico controlado, duplo-cego	77 indivíduos do sexo feminino, com faixa etária de 20 a 50 anos e com excesso de peso. G1: controle (n=22) com 3 cápsulas de placebo I (composto por óleo de girassol) e 3 cápsulas de placebo II. (combinados os mesmos excipientes que as cápsulas de ALA) G2: EPA (n=18) com 3 cápsulas de 1300 mg/dia e 3 cápsulas de placebo II. G3: ALA (n=20) com 3 cápsulas de 300 mg/dia e 3 cápsulas de placebo I e G4: EPA + ALA (n=17) com 3 cápsulas de 1300 mg/dia e 3 cápsulas de 300 mg/dia, respectivamente. Tempo de intervenção: 10 semanas com restrição calórica de 30% do gasto energético total.	Avaliar os potenciais efeitos de redução do peso corporal da suplementação dietética com EPA e ALA separadamente ou combinados em mulheres saudáveis com excesso de peso/obesidade, após uma dieta hipocalórica.	Todos os grupos apresentaram diferenças significativas ($p < 0,05$) na diminuição do peso corporal ($84,6 \pm 14,4$ vs. $-5,2 \pm 2,7$ controle, $88,4 \pm 10,9$ vs. $-5,4 \pm 1,9$ EPA, $83,5 \pm 14,4$ vs. $-7,0 \pm 3,1$ ALA, $84,9 \pm 13,6$ vs. $-6,5 \pm 3,6$ ALA+EPA), na circunferência da cintura ($99,1 \pm 14,5$ vs. $-5,3 \pm 2,5$ controle, $101,4 \pm 7,3$ vs. $-6,6 \pm 3,4$ EPA, $95,6 \pm 8,9$ vs. $-6,2 \pm 3,3$ ALA, $97,5 \pm 9,0$ vs. $-6,3 \pm 3,0$ ALA+EPA), quadril ($115,4 \pm 9,6$ vs. $-4,3 \pm 2,4$ controle, $117,7 \pm 8,1$ vs. $-3,6 \pm 1,7$ EPA, $115,0 \pm 9,1$ vs. $-5,5 \pm 2,5$ ALA e $114,8 \pm 8,6$ vs. $-5,3 \pm 2,7$) e RCQ ($0,85 \pm 0,08$ vs. $-0,014 \pm 0,02$ controle, $0,86 \pm 0,06$ vs. $-0,033 \pm 0,026$ EPA, $0,83 \pm 0,07$ vs. $-0,015 \pm 0,021$ ALA e $0,85 \pm 0,06$ vs. $-0,018 \pm 0,020$ ALA+EPA). A perda de peso corporal foi significativamente maior ($P < 0,05$) nos grupos suplementados com ALA. A perda de peso corporal melhorou os parâmetros do metabolismo lipídico e glicêmico, mas sem diferenças significativas entre os grupos.	Período curto de duração e com grupos compostos por um número mínimo de participantes, além, de uma suplementação considerável mínima de 300 mg de ALA.	A intervenção sugere que a suplementação com ALA isoladamente ou em combinação com EPA pode ajudar a promover a perda de peso corporal em mulheres saudáveis com excesso de peso / obesidade após dietas com restrição de energia
MOHAMMAD et al. (2017)12 / Ensaio clínico, duplo cego, Randomizado	67 pacientes, ambos os sexos, que sofreram AVE, faixa etária 30 a 70 anos. GI (n=33); GC (n=34). Período de 12 semanas. ALA: 600mg	Avaliar o impacto do ALA em índices antropométricos e na ingestão alimentar de pacientes que sofreram AVE.	O grupo suplementado apresentou redução significativa de peso ($-3,2 \pm 0,94 \text{ kg}$), IMC ($-1,3 \pm 0,18 \text{ kg/m}^2$), circunferência da cintura ($-7,06 \pm 7,26 \text{ cm}$), consumo energético ($-222,1 \pm 22,41 \text{ kcal/dia}$) e de carboidratos ($-35,14 \pm 4,34 \text{ g/dia}$), proteínas ($-5,72 \pm 1,78 \text{ g/dia}$) e lipídios ($-6,34 \pm 2,1 \text{ g/dia}$), ($p < 0,001$).	Não apresentar dados sobre o perfil glicêmico e lipídico dos sujeitos.	A suplementação de 600mg de ALA por 12 semanas mostrou-se eficiente na redução de índices antropométricos e ingestão alimentar.
LI et al. (2017)13 / estudo cruzado duplo cego, controlado por placebo	103 pacientes de ambos os sexos com faixa etária de 20 a 60 anos excessivo de peso. Grupo 1: (n=51) 8 semanas de placebo, 4 semanas sem suplementação e 8 semanas de ALA com dose de 1.200 mg de ALA 2x ao dia. Grupo 2: (n=52) com 8 semanas de ALA, 4 semanas de lavagem e 8 semanas de placebo com uma dose de 1.200 mg de ALA 2x ao dia. Tempo de intervenção: 20 semanas.	Avaliar os efeitos da administração de ALA na ausência de outros antioxidantes no peso, IMC, circunferência da cintura e perfil lipídico do excesso de peso.	Após 8 semanas de tratamento com ALA, não ocorreu diminuição significativa ($p = 0,05$) do peso corporal ($-0,32 \pm 1,9$ no ALA vs. $1,39 \pm 2,14$ placebo), IMC ($-0,001 \pm 0,77$ no ALA vs. $0,337 \pm 0,775$ placebo) e circunferência da cintura ($-0,172 \pm 3,385$ no ALA vs. $0,913 \pm 3,1$ placebo). Além disso, as mudanças corpóreas e antropometria foram acompanhadas pela diminuição ($p = 0,05$) do nível de leptina ($-2,386 \pm 15,53$ no ALA vs. $-0,877 \pm 6,28$ placebo) e pelo aumento do triglicerídeos ($0,097 \pm 1,058$ no ALA vs. $0,253 \pm 1,47$ placebo), HDL- C ($-1,102 \pm 0,24$ no ALA vs. $0,004 \pm 0,252$ placebo) e colesterol ($0,358 \pm 0,629$ no ALA vs. $0,089 \pm 0,729$ placebo) no grupo ALA.	Período curto de suplementação.	O estudo resultou em uma redução leve e não significativa, na circunferência da cintura e no peso corporal.
HUERTA et al. (2015c)14 / Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	73 voluntários, ambos os sexos, idades entre 20 até 50 anos, com excesso de peso foram distribuídos em quatro grupos, 1: controle (n= 21), 2: EPA (n= 16), 3: ALA (n= 19), 4- EPA + ALA (n= 17). Suplementação de 300 mg de ALA e 1.300 mg de EPA, por 10 semanas, aliado a uma dieta hipocalórica.	Analisar o efeito da suplementação de ALA e EPA em conjunto e separadamente sobre os marcadores de risco cardiovascular de indivíduos com excesso de peso.	A suplementação de ALA sozinho ou em conjunto ao EPA causou impacto positivo na redução de marcadores de risco cardiovascular como: proteína C-reativa ($0,49 \pm 0,12$ vs. $-0,5 \pm 0,9$ no ALA e, $0,51 \pm 0,14$ vs. $-0,24 \pm 0,10$ no ALA+EPA) contagem total de leucócitos ($5,9 \pm 0,3$ vs. $-0,9 \pm 0,3$ no ALA e, $6,4 \pm 0,3$ vs. $-0,6 \pm 0,3$ no ALA+EPA) e IL-6 ($2,5 \pm 0,5$ vs. $-0,7 \pm 0,3$ no ALA e, $2,2 \pm 0,3$ vs. $0,4 \pm 0,3$ no ALA+EPA), ($p < 0,05$).	Período de suplementação e dose insuficientes e omissão da quantificação do peso corporal dos indivíduos.	A suplementação de ALA por 10 semanas foi eficiente no tocante a redução dos marcadores de risco cardiovascular, mesmo que não tenha gerado impacto significativo na modificação do peso corporal.
DWORACKA et al. (2015)15 / Ensaio clínico, randomizado	85 indivíduos, ambos os sexos, com idade média de 58 anos, portadores de DM2, pré-diabetes e doença coronariana. Foram divididos em três grupos. A (n= 30), B (n= 30) e C (n= 25). Apenas o grupo A: recebeu 600 mg de ALA, o grupo B: recebeu insulina junto a metformina e o grupo C: estatina com ácido acetilsalicílico. Período de 90 dias.	Investigar o efeito da suplementação de ALA sobre fatores angiogênicos de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.	A suplementação modulou positivamente a expressão de fatores angiogênicos como VEGF ($189,8 \pm 25,1 \text{ pg/ml}$ vs. $332,2 \pm 108,5 \text{ pg/ml}$), bFGF ($3,5 \pm 1,8 \text{ pg/ml}$ vs. $6,7 \pm 2,3 \text{ pg/ml}$), MCP-1 ($468,8 \pm 181,4 \text{ pg/ml}$ vs. $179,2 \pm 37,6 \text{ pg/ml}$), angiogenina ($420,0 \pm 165,6 \text{ pg/ml}$ vs. $461,8 \pm 151,7 \text{ pg/ml}$), IL-10 ($2,8 \pm 0,5 \text{ pg/ml}$ vs. $4,1 \pm 1,5 \text{ pg/ml}$) e IL-12 ($8,0 \pm 3,6 \text{ pg/ml}$ vs. $7,1 \pm 4,4 \text{ pg/ml}$), ($p < 0,05$).	Não exibe os achados sobre o perfil glicêmico e lipídico dos pacientes.	A suplementação de 600 mg de ALA todos os dias, durante 90 dias influenciou positivamente na modulação de marcadores de risco cardiovascular em pacientes com DM2.

Tabela 1

Descrição dos artigos analisados para a revisão (continuação)

AUTORES / TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES	CONCLUSÃO
HUERTA et al. (2015a)16 / ensaio clínico duplo-cego	73 indivíduos do sexo feminino, com faixa etária de 20 a 45 anos com excesso de peso. Grupo 1: controle (n=21) com 3 cápsulas de placebo I e 3 cápsulas de placebo II. Grupo 2: EPA (n=16) com 3 cápsulas de 1300 mg/dia e 3 cápsulas de placebo II. Grupo 3: ALA (n=19) com 3 cápsulas de 300 mg/dia e 3 cápsulas de placebo I e Grupo 4: EPA + ALA (n=17) com 3 cápsulas de 1300 mg/dia e 3 cápsulas de 300 mg/dia, respectivamente. Tempo de intervenção: 10 semanas com restrição calórica de 30% do gasto energético total.	Analisar os efeitos sobre a produção de irisina em adipócitos humanos e avaliar a influência da suplementação dietética de EPA ou ALA nos níveis de irisina em mulheres com excesso de peso / obesidade que sofreram perda de peso.	Após 10 semanas de intervenção nutricional, todos os grupos apresentaram uma pequena diminuição ($p<0,01$) no peso corporal ($85,5\pm14,2$ vs. $80,2\pm14,0$ controle, $89,4\pm11,2$ vs. $84,1\pm11,9$ EPA, $83,8\pm11,7$ vs. $76,8\pm10,9$ ALA e $84,9\pm13,6$ vs. $78,4\pm12,2$ ALA+EPA), IMC ($33,2\pm6,0$ vs. $31,1\pm5,7$ controle, $33,0\pm3,0$ vs. $31,0\pm3,3$ EPA, $32,2\pm4,0$ vs. $29,5\pm3,8$ ALA e $32,7\pm3,7$ vs. $30,3\pm3,7$ ALA+EPA) e gordura ($39,5\pm9,3$ vs. $35,1\pm9,0$ controle, $42,0\pm5,6$ vs. $37,7\pm5,9$ EPA, $38,7\pm9,0$ vs. $33,2\pm8,6$ ALA e $39,3\pm8,7$ vs. $33,9\pm8,1$ ALA+EPA). Quanto aos níveis de glicose, tiveram uma diminuição estatisticamente significativa ($p=0,005$) apenas no grupo controle ($0,4\pm6,8$ vs. $86,2\pm7,2$) e no EPA+ ALA ($94,6\pm9,0$ vs. $90,1\pm7,7$) enquanto a insulina ($6,5$ ($5,3, 10,0$) vs. $4,4$ ($3,5, 6,7$) controle, 5 ($5,3, 10,0$) vs. $4,4$ ($3,5, 6,7$) EPA, $5,7$ ($5,3, 9,2$) vs. $4,6$ ($3,1, 6,4$) ALA e $7,6$ ($5,5, 12,7$) vs. $4,6$ ($3,4, 9,1$) ALA+EPA) caiu significativamente em praticamente todos os grupos, exceto no EPA.	Período curto de duração e com grupos compostos por um número mínimo de participantes, além, de uma suplementação considerável mínima de 300 mg de ALA.	Os autores concluíram que o ALA é capaz de estimular a irisina na produção por adipócitos cultivados. No entanto, a suplementação com este ácido (isoladamente ou em combinação com EPA) não teve nenhum efeito adicional na redução da irisina induzida por dieta hipocalórica mulheres com excesso de peso / obesidade.
KARKABOUNAS et al. (2018)17 / ensaio clínico, duplo-cego	82 pacientes de ambos os sexos com DM2, faixa etária de 52 a 62 anos. Grupo 1: 7 mg de ALA, 6 mg de carnosina e 1 mg de tiamina por kg/peso 3x ao dia. Grupo 2: Placebo 3x ao dia. Tempo de intervenção: 8 semanas.	Investigar se uma suplementação individualizada com ALA, carnosina e tiamina pode melhorar o perfil glicêmico e resistência à insulina.	O nível de glicose dos pacientes diabéticos que receberam o suplemento diminuiu significativamente no final do período de suplementação de 135,7 vs. 126,5 mg/dL. Uma redução de 14% ($p=0,01$). Além disso, os níveis de HbA1c foram reduzidas em 27,3%. Resistência a insulina e função das células β melhoraram significativamente 72% ($p<0,05$). No grupo placebo a glicose e a HbA1c permaneceu estável.	Período curto de pesquisa, além do efeito em conjunto de suplementação.	O presente estudo apresentou uma melhora significativa no grupo suplementado com ALA, carnosina e tiamina tendo efeito positivo na redução da concentração de glicose no sangue e melhoria do stress oxidativo induzido pela DM-2 assim como, na redução da resistência à insulina e aumento acentuado de secreção de insulina pelo pâncreas.

ALA: Ácido Alfa Lipoico

AVE: Acidente Vascular Encefálico

b-FGF: Fator Básico de Crescimento de Fibroblastos

DM: Diabetes Mellitus

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

EPA: Ácido Eicosapentaenoico

GC: Grupo Controle

GI: Grupo Intervenção

HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade

HbA1c: Hemoglobina Glicosilada

IL-12: Interleucina 12

IL-6: Interleucina 6

IL-10: Interleucina 10

IMC: Índice de Massa Corporal

MCP-1: Proteína Quimioatraente de Monócitos-1

VEGF: Fator de crescimento Endotelial Vascular

Além disso, o presente estudo também avaliou a suplementação de ALA combinada com marcadores de inflamação que aumentam o risco de desenvolvimento de DCV e encontrou efeitos positivos ao suplementar ALA, 600 mg/dia por 90 dias (15) e 300 mg combinado com uma dieta de baixa caloria por 10 semanas (14). Mohammadi *et al.* (12), num ensaio clínico duplo-cego, utilizaram suplementação de ALA (600 mg por 12 semanas) em indivíduos com lesão medular e verificaram que não houve diminuição significativa dos marcadores de inflamação, no entanto, o ALA reduziu a glicose sérica em jejum, os parâmetros antropométricos e a pressão arterial no sexo masculino. Mirtaheri *et al.* (22), após um estudo com suplementação de ALA (1.200 mg, durante 8 semanas) no qual avaliaram seu efeito sobre os níveis de alguns marcadores de inflamação, incluindo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina tipo 6 (IL-6). A eficácia do ALA no tratamento de algumas doenças inflamatórias com componente de stress oxidativo, como DM2 e neuropatia diabética, foi demonstrada em vários estudos, no entanto, os efeitos foram negativos para ambos. No entanto, um ensaio clínico realizado com indivíduos com doença

hepática gordurosa não alcoólica que foram submetidos a uma suplementação de 1200 mg de ALA com 400 mg de vitamina E ou vitamina E isoladamente, mostrou que o grupo piloto alcançou um aumento significativo na adiponectina sérica média e uma diminuição nos níveis de IL-6 em comparação com o grupo placebo. Os autores relatam que essas citocinas inflamatórias estão profundamente aumentadas em indivíduos obesos e podem causar resistência à insulina. O ALA tem propriedades que reduzem citocinas como TNF- α e IL-6, estas citocinas têm a capacidade de aumentar a síntese de proteína C-reativa. Assim, ALA ajuda a reduzir estes processos inflamatórios (23).

No presente estudo, foi observado o efeito positivo da suplementação de ALA na redução das concentrações plasmáticas de glicose e insulina. Em um ensaio clínico duplo-cego, Ansar *et al.* (24) observaram que a suplementação de ALA (300mg por 8 semanas) promoveu redução do índice HOMA-IR e da glicemia de jejum, melhorando a sensibilidade periférica à insulina e reduzindo a glicemia de jejum em pacientes com DM2.

Evidências sugerem que a melhora da sensibilidade hormonal ocorre através do efeito do ALA oxidado na mediação da translocação do transportador de glicose tipo 4 no tecido muscular, promovendo assim uma maior captação de glicose circulante. Este efeito na translocação do transportador de glicose ocorre devido à melhor sinalização promovida pela produção de insulina através da fosforilação do resíduo de tirosina, que por sua vez promove uma maior atividade do receptor de insulina, consequentemente aumentando a atividade da proteína quinase- β (25).

A suplementação de ALA promoveu uma melhora significativa no perfil lipídico (10). Em um estudo realizado em ratos submetidos a uma dieta rica em gordura, suplementada ou não com ALA: o grupo suplementado apresentou menor acúmulo de gordura a nível hepático, triglicerídeos e lipoproteína de baixa densidade (LDL). Este efeito ocorre devido à redução da expressão hepática e sanguínea da proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9, uma vez que esta proteína tem a capacidade de promover a degradação dos receptores hepáticos de LDL. A diminuição da sua atividade leva a uma melhoria na oxidação lipídica hepática, prevenção da hipercolesterolemia e redução da lipogênese (26).

Os achados de Carrier *et al.* (26) corroboram os de Al-Gamdi *et al.* (2017), nos quais ratos albinos foram alimentados com uma dieta rica em gordura. Os animais foram suplementados com 10 μ g de ALA combinado com a coenzima Q10 durante 10 semanas. Após esse período, amostras de sangue foram recolhidas para avaliar o perfil lipídico e as enzimas hepáticas. No grupo suplementado, foram observadas reduções nos triglicéridos, colesterol total, LDL e um ligeiro aumento na lipoproteína de alta densidade (HDL) (27).

Uma redução significativa na pressão arterial também foi observada após 12 semanas de suplementação, com 600 mg de ALA. Os autores correlacionaram esse efeito com o aumento dos níveis plasmáticos de glutathione peroxidase, que tem o potencial de aumentar as concentrações de óxido nítrico no tecido endotelial (28). Além disso, o ALA também teve um efeito positivo na modulação das enzimas hepáticas em ratos alimentados com uma dieta com uma elevada percentagem de lipídios (27).

Li *et al.* (13) realizaram um estudo a qual avaliaram a suplementação de 1200 mg de ALA e sua ação na perda de peso, circunferência da cintura, perfil lipídico e excesso de peso. Ao final do estudo, observaram que a taxa de resposta adversa foi de 21,8% no grupo ALA e 19,3% no grupo placebo. Observou-se que 14% dos eventos adversos emergentes do tratamento no grupo placebo e 20% foi no grupo suplementado com ALA. Uma mulher desenvolveu urticária grave. Ao analisar as dosagens e o período de intervenção, foi observado que doses de 600 mg de ALA por períodos superiores a oito semanas exibiram maior efeito tanto na perda de peso, quanto em marcadores de risco cardiovascular e nos perfis glicêmico e lipídico. Durante a recolha e análise dos dados, algumas limitações foram observadas nos estudos, como tempo de intervenção, tamanho da amostra, grupo populacional e, além disso, os ensaios clínicos com humanos ainda são escassos e não apresentam claramente a via de ação e metabolismo do ALA.

CONCLUSÕES

O consumo de ALA parece ter um efeito positivo na redução de peso e controlo dos marcadores de risco de DCV, tanto isoladamente quanto em conjunto com outros compostos. Além disso, pode ser um agente potencial na prevenção do desenvolvimento e/ou tratamento da síndrome metabólica e outros distúrbios, ajudando também a melhorar a sensibilidade periférica à insulina e os parâmetros antropométricos.

No entanto, considerando o curto período de intervenção, a amostra limitada, a variabilidade da idade dos participantes e a baixa dosagem suplementada em alguns estudos, o desenvolvimento de mais pesquisas em humanos, com maior rigor metodológico e em outras condições clínicas que envolvem aumento do stress oxidativo com doenças neurológicas, síndrome metabólica e que investigam possíveis efeitos adversos da suplementação, são necessários para definir a eficácia e segurança do ALA.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos autores reportou conflito de interesses.

CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR PARA O ARTIGO

MTA: Colaborou na concepção e design, análise e interpretação, e redação do artigo; ADM, SRM, MSS, ANB: Colaboraram na revisão crítica do artigo, aprovação final do artigo e responsabilidade geral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pereira R. A relação entre Dislipidemia e Diabetes Mellitus tipo 2. Cadernos UniFOA. 2017; 6 (17): 89-94.
2. Abeso. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da Obesidade 2008-2009. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade>>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativa sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados e Distrito Federal em 2018. 2019.
4. Brasil. Dados epidemiológicos da obesidade. In: Agência nacional de saúde suplementar. manual de diretrizes para o enfrentamento da obesidade na saúde suplementar brasileira. Rio de Janeiro: Biblioteca Digital ANS, 2017. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/biblioteca/index.html>>
5. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. J Am Assoc Nurse Pract. 2017; 29 (1): 3-14.
6. Portari GV, Moraes RCM, Deminice R, Orsatti FL, Merino S. Effects of the supplementation with alpha-lipoic acid on muscular antioxidant biomarkers of trained mice. MedicalExpress. 2017; 4 (1).
7. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. A clinical trial about a food supplement containing α -lipoic acid on oxidative stress markers in type 2 diabetic patients. Int J Mol Sci. 2016; 17 (11): 1802.
8. Skibaska B, Goraca A. The protective effect of lipoic acid on selected cardiovascular diseases caused by age-related oxidative stress. Oxi Med Cell Longev. 2015; 2015 (1).
9. Scaramuzza A, Giani E, Redaelli F, et al. Alpha-lipoic acid and antioxidant diet help to improve endothelial dysfunction in adolescents with type 1 diabetes: a pilot trial. J Diabetes Res. 2015; 2015 (1).
10. Okanović A, Prnjavorac B, Jusufović E, Sejdinović R. Alpha-lipoic acid reduces body weight and regulates triglycerides in obese patients with diabetes mellitus. Med Glas. 2015; 12 (2).
11. Huerta AE, Navas-Carretero S, Prieto-Hontoria PL, Martínez J. A, Moreno-Aliaga MJ. Effects of α -lipoic acid and eicosapentaenoic acid in overweight and obese women during weight loss. Obesity. 2015b; 23 (2): 313-321.
12. Mohammadi V, Khroavash 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 Med Sci. 2017; 22.
13. Li N, Yan W, Hu X, et al. Effects of oral α -lipoic acid administration on body weight in overweight or obese subjects: a crossover randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Endocrinol. 2017; 86 (5): 680-687.
14. Huerta AE, Prieto-Hontoria PL, Sainz N, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Supplementation with α -lipoic acid alone or in combination with eicosapentaenoic acid modulates the inflammatory status of healthy overweight or obese women consuming an energy-restricted diet. J Nutr. 2015c; 146 (4): 889-896.

15. Dworacka M, Iskakova S, Krzyżagórska E, Wesolowska A, Kurmambayev Y, Dowracki G. Alpha-lipoic acid modifies circulating angiogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 107 (2): 273-279.
16. Huerta AE, Prieto-Hontoria PL, Fernández-Galliea et al. Circulating irisin and glucose metabolism in overweight/obese women: effects of α -lipoic acid and eicosapentaenoic acid. *J Physiol Biochem.* 2015a; 71 (3): 547-558.
17. Karkabounas S, Papadopoulos N, Anastasiadou C et al. Effects of α -Lipoic Acid, Carnosine, and Thiamine Supplementation in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Double-Blind Study. *J Med Food.* 2018; 21 (12): 1197-203.
18. Gełbka A, Serkies-Minuth E, Raczyńska D. Effect of the administration of alpha-lipoic acid on contrast sensitivity in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Mediators Inflamm.* 2014.
19. Romo-Hualde A, Huerta A. E, González-Navarro C. J, Ramos-López O, Moreno-Aliaga M. J, Martínez J. A. Untargeted metabolomic on urine samples after α -lipoic acid and/or eicosapentaenoic acid supplementation in healthy overweight/obese women. *Lipids Health Dis.* 2018; 17 (1): 103.
20. Kim NW, Canção Y, Kim E et al. Adjunctive α -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.
21. 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.
22. Mirtaheiri E, Gargari B. P, Kolahi S, et al. Effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory biomarkers and matrix Metalloproteinase-3 in rheumatoid arthritis patients. *J Am Coll Nutr.* 2015; 34 (4): 310-317.
23. Hosseinpour-Arjmand S, Amirkhizi F, Ebrahimi-Mameghani M. The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory markers and body composition in obese patients with non- alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther.* 2019; 44 (2): 258-267.
24. Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F, Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. *Saudi Med J.* 2011; 32 (6): 584-588.
25. Moini H, Tirosch O, Young-Chul P, Cho K, Packer L. R- α -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.
26. Carrier B, Wen S, Ziguas S et al. Alpha-lipoic acid reduces LDL-particle number and PCSK9 concentrations in high-fat fed obese Zucker rats. *PLoS One.* 2014; 9 (3).
27. AL-Ghamdi MA, Choudhry H, AL-Doghather HA, Huwait EH, Kumosani TA, Moselhy SS. Potential administration of lipoic acid and coenzyme Q against adipogenesis: target for weight reduction. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2017; 14 (1): 272-277.
28. Mohamadi V, Khalili M, Eghtesadi S, et al. 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.