

ALA R+ SAP

Acide alpha-lipoïque R(+) basé sur la science pour une protection antioxydante optimale

L'acide *alpha*-lipoïque (AAL) R(+) est le seul antioxydant qui soit à la fois liposoluble et hydrosoluble. Ceci est important parce que l'acide *alpha*-lipoïque peut accéder à toutes les parties des cellules vivantes, ce lui permet de piéger les radicaux libres et de protéger contre l'oxydation. Les méfaits des radicaux libres sont l'une des principales causes de la dégradation cellulaire. L'AAL R(+) est une des rares substances qui puissent traverser la barrière hématoencéphalique. La supplémentation en AAL augmente les niveaux de glutathion, qui aide le corps à métaboliser les toxines. L'AAL augmente aussi l'élimination du glucose (sucre) sanguin, ce qui est très utile à ceux qui souffrent de diabète et pour la prévention des maladies oculaires.

INGRÉDIENTS ACTIFS

Chaque capsule végétale contient :

Acide L-*alpha*-acétamido-*bêta*-mercaptopropionique
(N-acétyl-L-cystéine) 500 mg

Contient aussi : Stéarate de magnésium végétal, cellulose microcristalline et dioxyde de silicium dans une capsule végétale composée de gommes de glucides végétale et d'eau purifiée.

Ne contient pas : Gluten, soja, maïs, blé, œufs, produits laitiers, levure, agrumes, agents de conservation, arôme ou colorant artificiels, amidon, ou sucre.

Ce produit est sans OGM et végétalien.

NAC SAP contient 90 capsules par bouteille.

DIRECTIVES D'UTILISATION

Adultes : Prendre 1 capsule trois fois par jour ou tel qu'indiqué par votre praticien de soins de santé. Consulter un praticien de soins de santé pour tout usage au-delà de 3 mois.

Chaque capsule fournit 150 mg d'acide *alpha*-lipoïque R(+) pur.

INDICATIONS

Un supplémentation d'ALA R+ SAP fournit une dose quotidienne de 150 mg de l'antioxydant acide lipoïque, qui est à la fois liposoluble et hydrosoluble et qui est facilement transporté à travers les membranes cellulaires pour optimiser les niveaux d'antioxydants pendant toute la journée. La recherche scientifique a démontré que l'AAL offre une protection contre les radicaux libres à l'intérieur comme à l'extérieur de la paroi cellulaire tandis que d'autres antioxydants peuvent ne fournir qu'une protection extracellulaire. L'AAL peut régénérer d'autres antioxydants comme la vitamine C, la vitamine E, et le glutathion. En plus de ses propriétés antioxydantes, l'AAL aide l'organisme à utiliser le glucose, d'où sa capacité à aider les gens atteints de diabète.

BIODISPONIBILITÉ ACCRUE

ALA R+ SAP de marque NFH est entièrement hydrosoluble. L'acide *alpha*-lipoïque standard (ALS) est dit racémique, étant composé de deux formes, les isomères optiques R(+) et S(-) en quantités égales. C'est un produit synthétique, visant à imiter les formes naturelles d'acide *alpha*-lipoïque de l'organisme. ALA R+ SAP est une forme naturelle composée seulement de l'isomère R(+), ce qui la rend beaucoup plus biodisponible que la forme standard ALS. ALA R+ SAP est réduit à sa forme R-DHLA [forme R(+)], que le corps utilise comme puissant antioxydant, 28 fois plus rapidement que l'ALS.

- L'acide *alpha*-lipoïque favorise la régénération du glutathion et d'autres antioxydants. ALA R+ SAP est de qualité pharmaceutique et contient de la biotine.
- Puisqu'une étude a démontré que l'AAL peut réduire l'activité de la biotine lorsque pris à des doses très élevées, nous avons ajouté 55 % des besoins quotidiens en biotine pour compenser.

PURETÉ, PROPRETÉ, ET STABILITÉ

Tous les ingrédients énumérés pour chaque lot d'ALA R+ SAP ont été validés par un laboratoire externe pour l'identité, la puissance, et la pureté.



Panel-conseil scientifique (PCS) :
recherche nutraceutique ajoutée
pour atteindre une meilleure santé



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion (Québec), J7V 5V5
Tél. 1 866 510 3123 • Téléc. 1 866 510 3130 • nfh.ca

QU'EST-CE QUE L'ACIDE ALPHA-LIPOÏQUE?

L'acide alpha-lipoïque (AAL), aussi appelé acide thioïque, est considéré comme un puissant antioxydant métabolique. Dans l'organisme, l'AAL est réduit à une forme de dithiol, l'acide dihydroliipoïque (ADHL), par le NADH ou le NADPH^[1].

L'AAL a d'abord été découvert en 1951 comme cofacteur indispensable dans le complexe pyruvate déshydrogénase du cycle de l'acide citrique, essentiel à la production d'énergie cellulaire et à la dégradation des α -cétoacides et acides aminés^[2]. Initialement, l'AAL a été considéré comme une vitamine; toutefois, le R-AAL est naturellement synthétisé de novo par les plantes et les animaux, est à la fois hydrosoluble et liposoluble, et se retrouve largement dans les membranes et le cytosol cellulaires^[3,4].

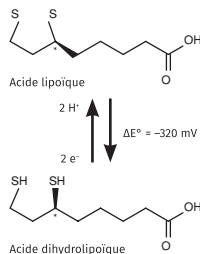
Bien que l'AAL de synthèse endogène agisse sous forme liée aux protéines, un intérêt scientifique et médical entoure l'usage thérapeutique de l'AAL supplémentaire libre pour sa capacité à éteindre les radicaux libres, son interaction avec d'autres antioxydants, et sa fonction dans la prévention des maladies chroniques.

STRUCTURE ET FONCTION DE L'AAL

L'acide alpha-lipoïque, chimiquement appelé acide 1,2-dithiolane-3-pentanoïque, et sa forme réduite ADHL se composent d'une chaîne d'acides gras de 8 atomes de carbone (acide octanoïque) contenant deux atomes de soufre, avec un centre chiral à l'atome de carbone C3^[5]. L'AAL et l'ADHL se produisent naturellement en configuration R^[6].

La réactivité chimique élevée de l'AAL et de l'ADHL est principalement centrée dans leurs anneaux dithiolanes et la position des deux atomes de soufre dans les anneaux crée une densité électronique exceptionnellement élevée avec un potentiel de réduction de $-0,32$ V. Par rapport au couple glutathion réduit / glutathion oxydé (GSH/GSSG) de $-0,24$ V, l'ADHL a un plus grand potentiel réducteur cellulaire, offrant plus de protection contre les dommages oxydatifs que le GSH, un protecteur cellulaire reconnu^[4].

Alors que la plupart des antioxydants ne sont actifs qu'en phase lipidique ou aqueuse, l'AAL est bipolaire et actif autant en phase lipidique qu'aqueuse^[3].



FORME NATURELLE R VERSUS FORME SYNTHÉTIQUE S DE L'ACIDE LIPOÏQUE

L'AAL existe en deux énantiomères différents : l'isomère biologiquement actif R et l'isomère S^[7,8]. Puisque l'isomère S fait partie des mélanges racémiques synthétiques des suppléments, des traces de S-AAL se trouvent dans les tissus biologiques. L'absorption maximale et les niveaux de concentration plasmatique sont ~ 50 % plus élevés pour l'isomère R que pour l'isomère S^[9]. La forme R d'AAL est le seul énantiomère naturellement synthétisé et utilisé dans les systèmes biologiques^[10].

Certaines études ont démontré que le S-AAL est un inhibiteur compétitif du R-AAL^[11]. D'autres études ont révélé que le R-AAL agit sur les enzymes comme la pyruvate déshydrogénase, tandis que le S-AAL n'a aucun effet^[14,41].

BIODISPONIBILITÉ

L'AAL alimentaire est concentré dans les tissus animaux à forte activité métabolique comme le rein, le cœur et le foie^[14,42]. Les sources non-animales incluent les épinards, le brocoli, les tomates, les petits pois, les choux de Bruxelles et le son de riz.

Étant un antioxydant de faible poids moléculaire, l'AAL alimentaire ou oral est facilement absorbé et peut franchir la barrière hémato-encéphalique, entrant dans le cerveau et dans le liquide céphalo-rachidien^{13,43}. Bien que l'AAL soit synthétisé de novo dans les mitochondries par la synthèse de l'acide lipoïque, on n'arrive à des niveaux potentiellement thérapeutiques qu'avec une supplémentation d'AAL libre.

Des études pharmacocinétiques ont démontré qu'environ 20-40 % de l'AAL racémique oral est absorbé^[10]. En outre, avec un pic des niveaux plasmatiques atteint 2 h après la supplémentation, l'AAL est rapidement métabolisé et excrété, avec retour aux des niveaux antérieurs à la supplémentation en 4 h. Une supplémentation orale d'AAL avec des aliments diminue l'AAL plasmatique maximal et total; toutefois, l'absorption de S-AAL semble être plus durablement touchée que celle de l'isomère R.

Les doses thérapeutiques humaines varient de 200 à 1800 mg/j d'AAL^[44], et il a été observé qu'une dose orale de 600 mg/j fournit le meilleur ratio risque/bénéfice^[10].

INNOCUITÉ

La supplémentation en AAL a été déterminée sécuritaire et est liée à très peu d'effets secondaires graves^[45]. La concentration sans effet indésirable observé d'AAL est considérée être de 60 mg/kg_{corp}/j. L'analyse d'innocuité a montré une hausse selon la dose du nombre de nausées, vomissements et vertiges avec une supplémentation orale de plus de 600 mg/j^[10]. En théorie, puisque l'AAL améliore l'absorption du glucose médiée par l'insuline, la coadministration d'AAL par voie orale avec de l'insuline ou des antidiabétiques oraux peut potentiellement augmenter le risque d'hypoglycémie chez les patients diabétiques; cependant, les essais cliniques n'ont observé aucune interaction médicamenteuse notable^[46]. En raison de la similitude des structures, de fortes concentrations d'AAL oral peuvent rivaliser avec la biotine pour le transport à travers les membranes cellulaires^[40].

ANTIOXYDANT

Captur direct de radicaux libres

Le R-AAL et son homologue réduit, l'acide dihydroliipoïque (ADHL), sont un puissant couple antioxydant. Ensemble, ils peuvent piéger les radicaux hydroxyles, l'oxygène singulet, le peroxyde, l'acide hypochloreux, le peroxytrinitrate, l'oxyde nitrique, et les radicaux superoxydes.

Régénération des antioxydants endogènes

Des études démontrent que l'AAL peut régénérer la vitamine C, la coenzyme Q₁₀, le glutathion, et la vitamine E. Contrairement à l'acide ascorbique, l'ADHL peut être recyclé à partir de l'AAL, et n'est donc pas détruit par la capture des radicaux libres. De plus, il a été démontré que l'administration d'AAL accroît la synthèse de glutathion réduit (GSH) par régulation à la hausse de l'enzyme γ -glutamylcystéine ligase (GCL)^[10].

Chélation des métaux lourds

Il a été démontré que le R-AAL lie le fer, le cuivre, le mercure, et le cadmium, qui peuvent stimuler les dommages dus aux radicaux libres en générant des radicaux hydroxyles hautement toxiques. L'AAL et l'ADHL peuvent chélater les métaux de transition redox-actifs, menant à une excrétion accrue, améliorant ainsi la désintoxication. L'AAL peut donc atténuer les réactions d'oxydation qui sont accélérées par des métaux comme le cuivre et le fer. Le cuivre a été mis en cause dans la peroxydation des lipides : des études ont démontré que l'ADHL chélate le cuivre et peut ralentir ce processus de peroxydation^[10]. Il a aussi été noté que l'AAL diminue l'absorption du fer par la transferrine, et accroît le dépôt du fer à la ferritine, augmentant donc les niveaux de ferritine^[10].

Réparation et protection des protéines

L'AAL peut réparer la méthionine, essentielle aux protéines à faible taux de renouvellement. Les dommages aux tissus peuvent être causés par l'oxydation des protéines et par la glycosylation de l'hémoglobine. En examinant les effets du R-AAL, on a noté 20 % moins d'oxydation des protéines, et 25 % moins de carboxyprotéine à été trouvée dans le foie^[10]. De récentes études confirment l'applicabilité connue du R-AAL dans l'atténuation des complications du diabète sucré (cataractes, polyneuropathie, néphropathologie, et résistance à l'insuline)^[10].

R-AAL et stress oxydatif

L'AAL est un cofacteur d'une variété de processus enzymatiques. Les résultats suggèrent que les puissants effets protecteurs du R-AAL (un cofacteur dans les mitochondries) aient un rôle dans les maladies liées au vieillissement associées à un déclin de la fonction mitochondriale et au stress oxydatif^[10].

ANTIINFLAMMATOIRE

Il a été démontré que le R-AAL a 10 fois plus d'effets anti-inflammatoires que le mélange racémique (R-AAL et S-AAL combinés)^[10]. En comparant le R-AAL à la vitamine C et au glutathion, des études démontrent que le R-AAL est le plus efficace pour protéger les cellules endothéliales artérielles humaines et les monocytes via l'inhibition des molécules d'adhésion^[10]. Le R-AAL interrompt le processus inflammatoire en inhibant l'activation de la transcription du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) induite par le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) (cytokine)^[10]. L'activation du NF- κ B joue un rôle important dans la pathogenèse de l'athérosclérose et d'autres maladies mettant en cause des déséquilibres

d'oxydoréduction. D'autres études in vivo confirment aussi que la supplémentation en R-AAL démontre une réponse inflammatoire réduite^[10].

De récentes études démontrent que le R-AAL affecte la fonction des cellules endothéliales humaines (apoptose, prolifération, et expression des protéines) de toute origine vasculaire^[14]. L'inhibition de l'apoptose a été démontrée dans des études sur les cellules endothéliales de la veine ombilicale en impactant du TNF et du NF- κ B^[14]. Le R-AAL a aussi pu inhiber la prolifération des cellules endothéliales macrovasculaires et microvasculaires en arrêtant les cellules dans la transition G1/S, et il a aussi été noté que le R-AAL réduit les niveaux de protéines cyclines et du rétinoblastome^[14]. Les effets sur l'apoptose et la vasculisation peuvent avoir un impact profond sur les complications vasculaires qui accompagnent le diabète.

MÉTABOLISME CELLULAIRE ET DIABÈTE SUCRÉ

La pyruvate déshydrogénase (PDH) est une enzyme importante dans le métabolisme cellulaire, pour lequel l'AAL est un cofacteur. Des études confirment que le S-AAL a un effet inhibiteur^[6]. Il a été démontré que le R-AAL augmente l'oxyde de pyruvate du complexe PDH dans les hépatocytes^[10]. Ceci est important puisque les résultats ont aussi produit une diminution de la néoglucogénèse et une diminution de l'oxydation des acides gras^[10].

Le R-AAL aide le corps à assimiler le sucre en améliorant les effets de l'insuline, tandis qu'il a déjà été démontré que le S-AAL a un effet inhibiteur^[6]. Le métabolisme glucidique est entravé lorsque l'insuline ne peut pas activer le transport du glucose dans le muscle squelettique. Un effet direct sur les transporteurs de glucose 1 et 4 (GLUT 1 et 4) est observé avec le R-AAL, mais cet effet n'a pas été démontré avec le S-AAL^[15]. Les GLUT 1 et 4 apportent le sucre sanguin aux cellules, augmentant la production d'ATP. Les effets positifs sur les GLUT 1 et 4 résultent de l'activation par le R-AAL de la protéine du substrat récepteur d'insuline 1 (IRS-1) et de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3 kinase)^[15]. En activant ces enzymes, l'absorption du glucose est accrue dans les muscles squelettiques et les adipocytes. De plus, le R-AAL augmente aussi la phosphorylation de la tyrosine des récepteurs d'insuline adipocytes 3T3-L1^[15,16,17].

Des études cliniques sur des sujets prenant de la metformine ont démontré les effets positifs de l'AAL sur le métabolisme du glucose (M) et l'insuline (IS). Après une période de quatre semaines avec des doses de 1200 mg/j d'AAL, les valeurs de M se sont améliorées de 85,9 %, et les valeurs d'IS de 63 %. Trente-trois pour cent (33 %) des sujets ont eu des résultats IS améliorés par rapport au contrôle^[18]. Les taux d'élimination métabolique du glucose se sont également améliorés. Une supplémentation à long terme en AAL a démontré une amélioration de l'oxydation du glucose et de la synthèse du glycogène, et a éventuellement mené à des niveaux réduits d'insuline et d'acides gras libres.

La résistance à l'insuline peut aussi être compliquée par l'accumulation de triglycéride dans les muscles squelettiques. L'accumulation de triglycérides est affectée par l'AAL en activant la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK)^[10]. L'AMPK réduit l'accumulation des triglycérides, améliore le métabolisme cellulaire, et accroît la sensibilité à l'insuline.

Une autre complication du diabète est la microangiopathie. Une étape de la progression de la microangiopathie est l'apoptose accélérée des cellules endothéliales. Ce processus altère la fonction de la barrière endothéliale et induit un renouvellement accru des cellules pour la garder intact. Il a été démontré que le R-AAL améliore la microangiopathie et la macroangiopathie^[14].

SANTÉ OCULAIRE

Le diabète sucré peut aussi compliquer la santé oculaire. La recherche démontre que le R-AAL a un impact positif sur la protéine du rétinoblastome, une protéine anti-oncogène^[14]. La culture de cellules d'épithélium pigmentaire rétinien de fœtus humain (hFRPE) a permis de noter que le R-AAL réduit les niveaux de DRO causés par l'hydroperoxyde de tert-butyle (tBOOH) (0,2 mM de R-AAL ont réduit les taux de 23 %, et 0,5 mM de R-AAL ont réduit les taux de DRO de 49 %)^[19]. Le R-AAL (0,5 mM) a aussi accru la viabilité des cellules hFRPE traitées à l'oxydant de 38 % à 90 % des cellules de contrôle^[19]. Ces résultats sont attribués à une régulation à la hausse de l'enzyme GCL et du glutathion réduit^[19]. Dans des modèles de rongeurs, seul le R-AAL, mais pas le S-AAL, a démontré cet effet^[19].

L'apoptose et la dysfonction mitochondriale des cellules l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) induites par les oxydants contribuent à la dégénérescence maculaire liée à l'âge^[19]. L'AAL aurait un mécanisme protecteur par l'antioxydation directe, par la protection des mitochondries, et par l'augmentation du glutathion intracellulaire. Ces effets protecteurs sont aussi observés dans des études sur le stress oxydatif de l'EPR produit par l'acrotéine (une substance toxique pour les mitochondries trouvée dans la fumée de cigarette)^[19]. L'AAL aide aussi dans la prévention de l'accumulation du fer dans les cellules épithéliales du cristallin^[19].

MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative associée à la perte de neurones dopaminergiques. Un lien a été démontré entre la réponse inflammatoire, la formation accrue de cytokines, et la neurodégénérescence. Le stress oxydatif est un élément central de la pathogenèse de cette maladie. De plus, les neurones dopaminergiques sont sujets à l'autooxydation, accélérée par le fer et le cuivre. Les patients diagnostiqués de la MP ont des niveaux réduits de glutathion et des niveaux accru de DRO dans le locus niger. L'AAL serait bénéfique dans le traitement de la maladie de Parkinson, car l'AAL peut traverser la barrière hémato-encéphalique et s'accumuler dans les cellules où il peut améliorer les niveaux de GSH, se lier aux métaux comme le fer, et combattre les DRO^[20].

DÉMENCE

La démence est causée par la neurodégénérescence, des changements vasculaires, et la maladie d'Alzheimer. L'AAL a été proposé comme traitement des premiers stades, puisqu'il active la choline acétyltransférase qui accroît les niveaux d'acétylcholine (ACh), et en augmentant la capture du glucose^[16,20]. L'AAL augmente aussi le glutathion, souvent déficient chez les gens souffrant de la maladie d'Alzheimer. L'AAL peut chélater les métaux de transition qui peuvent contribuer à la production de DRO^[10]. Cliniquement, des études ont démontré que le R-AAL peut avoir un impact positif sur la progression et le développement de la maladie d'Alzheimer et de démences connexes^[21].

RÉFÉRENCES

1. Hollins S.D. et al. Jones. « α -Lipoic acid and cardiovascular disease.» *The Journal of Nutrition* 133, N° 1 (2003): 3227-3230.
2. Smith, A.R., et autres. «Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress.» *Current Medicinal Chemistry* 11, N° 9 (2004): 1135-1146.
3. Packer, L., K. Kraemer et G. Rimbach. «Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications.» *Nutrition* 17, N° 10 (2001): 888-895.
4. Bast, A. et G. Haenen. «Lipoic acid: a multifunctional antioxidant.» *BioFactors* 17, Issue 1-4 (2003): 207-213.
5. Wessel, K., et autres. «Use of R-(+)- α -lipoic acid, R-(-) dihydroliipoic acid and metabolites in the form of the free acid of salts or esters or amides for the preparation of drugs for the treatment of diabetes mellitus as well as of its sequelae.» *United States Patent*, December 2, 1997.
6. Frolich, L., et autres. «R- (But not S)-alpha lipoic acid stimulates deficient brain pyruvate dehydrogenase in vascular dementia, but not in Alzheimer's dementia.» *Journal of Neurotransmission* 111, N° 3 (2004): 295-310.
7. Breithaupt-Grogl, R., et autres. «Dose-proportionality of oral thioctic acid – coincidence of assessments via pooled plasma and individual data.» *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 8, N° 1 (1999): 57-65.
8. Ziegler, D., et autres. «Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial.» *Diabetes Care* 29, N° 11 (2006): 2365-2370.
9. Cremer, D.R., et autres. «Long-term safety of alpha-lipoic acid (ALA) consumption: A 2-year study.» *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 46, N° 3 (2006): 193-201.
10. Gleiter, C.H., et autres. «Lack of interaction between thioctic acid, glibenclamide and acarbose.» *British Journal of Clinical Pharmacology* 48, N° 6 (1999): 819-825.
11. Voloboueva, L.A., et autres. «R- α -Lipoic acid protects retinal pigment epithelial cells from oxidative damage.» *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 46, N° 11 (2005): 4302-4310.
12. Ulrich, H., et autres. «Pharmaceutical composition containing (R)- α -lipoic acid or (S)- α -lipoic acid as active ingredient.» *United States Patent*, March 17, 1998.
13. Zhang, W.J. et B. Frei. « α -Lipoic acid inhibits TNF- α -induced NF- κ B activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells.» *The FASEB Journal* 15, N° 13 (2001): 2423-2432.
14. Artwohl, M., et autres. «R- α -lipoic acid inhibits endothelial cell apoptosis and proliferation: involvement of Akt and retinoblastoma protein/E2F-1.» *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 293, N° 3 (2007): E681-E689.
15. Kamenova, P. «Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid.» *Hormones (Athens)* 5, N° 4 (2006): 251-258.
16. Moini, H., et autres. «R- α -Lipoic acid action on cell redox status, the insulin receptor, and glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes.» *Archives of Biochemistry and Biophysics* 397, Issue 2 (2002): 384-391.
17. Lee, W.J., et autres. « α -Lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle.» *Biochemical and Biophysical Research Communications* 332, Issue 3 (2005): 885-891.
18. Ji, L., et autres. «Acrolein, a toxicant in cigarette smoke, causes oxidative damage and mitochondrial dysfunction in rpe cells: protection by (R)- α -lipoic acid.» *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 48, N° 1 (2007): 339-348.
19. Stefano, A., et autres. «Dopa- and dopamine-derived α -lipoic acid conjugates as multifunctional cofactors with antioxidant properties.» *Journal of Medicinal Chemistry* 49, N° 4 (2006): 1486-1493.
20. Maczurek, A., et autres. «Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease.» *Advanced Drug Delivery Reviews* 60, N° 13-14 (2008): 1463-1470.
21. Holmquist, L., et autres. «Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias.» *Pharmacology and Therapeutics* 113, N° 1 (2007): 154-164.

ALA R+ SAP

Science-based R(+) α -lipoic acid for optimal antioxidant protection

α -Lipoic acid (ALA) R(+) is the only antioxidant that is both fat- and water-soluble. This is important, because α -lipoic acid can access all parts of living cells, giving it the ability to trap free radicals and protect against oxidation. One of the leading causes of cellular breakdown is free-radical damage. ALA R(+) is one of the few substances that can cross the blood-brain barrier. ALA supplementation increases glutathione levels, which helps the body metabolize toxins. ALA also increases the removal of glucose (sugar) from the bloodstream, which is very helpful for those with diabetes and the prevention of eye disease.

ACTIVE INGREDIENTS

Each non-GMO vegetable capsule contains:

R- α -Lipoic acid [α -lipoic acid R(+)]	150 mg
Biotin	50 mcg

Also contain: Vegetable magnesium stearate, microcrystalline cellulose and silicon dioxide in a vegetable capsule composed of vegetable carbohydrate gum and purified water.

Contains no: Gluten, soy, wheat, corn, eggs, dairy, yeast, citrus, preservatives, artificial flavour or colour, starch, or sugar.

This product is non-GMO and vegan friendly.

ALA R+ SAP (antioxidant) contains 90 capsules per bottle.

DIRECTIONS FOR USE

Adults: Take 1 capsule three times daily or as directed by your health-care practitioner. Consult a health-care practitioner for use beyond 3 months.

1 capsule provides 150 mg of pure α -lipoic acid R(+).

INDICATIONS

Supplementing with ALA R+ SAP provides a daily dose of 150 mg of the antioxidant lipoic acid, which is both fat- and water-soluble and is easily transported across cell membranes to optimize antioxidant levels throughout the day. Scientific research has shown that ALA offers protection against free radicals, both inside and outside the cell wall, while other antioxidants may provide only extracellular protection. ALA is able to regenerate other antioxidants, like vitamin C, vitamin E, and glutathione. In addition to antioxidant properties, ALA helps the body use glucose, hence its potential for helping people with diabetes.

INCREASED BIOAVAILABILITY

ALA R+ SAP is fully dispersible in water. The standard α -lipoic (SLA) acid is called racemic, consisting of two forms, the R(+) and S(-) optical isomers, in equal amounts. It is a synthetic product, attempting to mimic the body's natural forms of α -lipoic acid. ALA R+ SAP is a natural form consisting only of the R(+) isomer, making it much more bioavailable than the standard SLA form. ALA R+ SAP is reduced to the R-DHLA form [R(+) form], that the body uses as a potent antioxidant, 28 times faster than SLA.

- α -Lipoic acid promotes glutathione and other antioxidant regeneration. ALA R+ SAP is of pharmaceutical grade and contains biotin.
- Since one study has shown that ALA may reduce the activity of biotin when taken at very high doses, we have added 55% of the daily requirement of biotin to compensate.

PURITY, CLEANLINESS, AND STABILITY

All ingredients listed for all ALA R+ SAP lot numbers have been validated by a third-party laboratory for identity, potency, and purity.



Scientific Advisory Panel (SAP):
adding nutraceutical research
to achieve optimum health



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion, Quebec, J7V 5V5
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • nfh.ca

WHAT IS α -LIPOIC ACID?

α -Lipoic acid (ALA), also known as thioctic acid, is considered a powerful metabolic antioxidant. In the body, ALA is reduced to a dithiol form, dihydrolipoic acid (DHLA), by NADH or NADPH.^[1]

ALA was first discovered in 1951 as a vital cofactor in the pyruvate dehydrogenase complex of the citric acid cycle, essential in the production of cellular energy and the breakdown of α -keto acids and amino acids.^[2] Initially, ALA was considered a vitamin; however, R-ALA is naturally synthesized de novo by plants and animals, is both water- and fat-soluble, and is widely found in cellular membranes and cytosol.^[1,2]

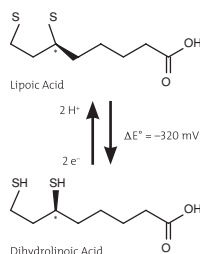
Whereas endogenously synthesized ALA functions in a protein-bound form, scientific and medical interest surrounds the therapeutic use of supplemental free ALA for its ability to quench free radicals, interaction with other antioxidants, and function in chronic disease prevention.

STRUCTURE AND FUNCTION OF ALA

α -Lipoic acid, chemically named 1,2-dithiolane-3-pentanoic acid, and its reduced form DHLA consist of an 8-carbon fatty acid chain (octanoic acid) containing two sulfur atoms, with a chiral center at the C3 carbon atom.^[3] ALA and DHLA naturally occur in the R configuration.^[3]

The high chemical reactivity of ALA and DHLA is primarily centered in their dithiolane rings and the position of the two sulfur atoms in the rings creates an exceptionally high electron density with a reduction potential of -0.32 V. As compared to the reduced glutathione/oxidized glutathione (GSH/GSSG) couple at -0.24 V, DHLA holds a higher cellular reducing potential, offering more protection from oxidative damage than GSH, a recognized cellular protector.^[4]

Whereas most antioxidants are active only in lipid or aqueous phase, ALA is amphiphilic and active in both lipid and aqueous phases.^[5]



NATURAL R-FORM VERSUS

SYNTHETIC S-FORM OF LIPOIC ACID

ALA exists as two different enantiomers: the biologically active R-isomer and the S-isomer.^[2,4] Whereas the S-isomer is part of supplemented synthetic racemic mixtures, trace amounts of S-ALA are found in biological tissues. Maximal absorption and plasma concentration levels are $\sim 50\%$ higher for the R-isomer versus the S-isomer.^[5] The R-form of ALA is the only enantiomer naturally synthesized and used in biological systems.^[5]

Some studies have found S-ALA to be a competitive inhibitor of R-ALA.^[5] Other studies found that R-ALA has an effect on enzymes such as pyruvate dehydrogenase, where S-ALA has no effect.^[5,6]

BIOAVAILABILITY

Dietary ALA is concentrated in animal tissues with high metabolic activity such as the kidney, heart and liver.^[2,4] Non-animal sources include spinach, broccoli, tomato, garden pea, Brussels sprouts and rice bran.

Being a low molecular weight antioxidant, dietary or oral ALA is readily absorbed and has the ability to cross the blood-brain barrier, entering the brain and cerebrospinal fluid.^[5,7-9] Although ALA is synthesized de novo in the mitochondria via lipoic acid synthase, potentially therapeutic levels are only reached with supplementation of free ALA.

Pharmacokinetic studies have shown that about 20–40% of oral racemic ALA is absorbed.^[10] Furthermore, with plasma levels peaking 2 h after supplementation, ALA is rapidly metabolized and excreted, returning to presupplementation levels in 4 h. Supplementing oral ALA with food decreases maximal and total plasma ALA; however, S-ALA uptake appears to be more adversely affected than the R-isomer.

Therapeutic doses in humans range from 200 to 1800 mg/d ALA,^[4] and it has been observed that an oral dose of 600 mg/d provides the optimum risk-to-benefit ratio.^[9]

SAFETY

ALA supplementation has been found to be safe and associated with very few serious side effects.^[4] The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for ALA is considered to be 60 mg/kg_{bw}/d. Safety analysis showed a dose-dependent increase in nausea, vomiting, and vertigo with oral supplementation over 600 mg/d.^[11] Theoretically, since ALA improves insulin-mediated glucose uptake, coadministration of oral ALA with insulin or oral antidiabetic agents could potentially increase the risk of hypoglycaemia in diabetic patients; however, clinical trials did not observe any significant drug interactions.^[9] Due to similarity in structure, high concentrations of oral ALA can compete with biotin for transport across cell membranes.^[10]

ANTIOXIDANT

Direct Free-Radical Scavenger

R-ALA and its reduced counterpart, dihydrolipoic acid (DHLA), are a potent antioxidant pair. Together they have the ability of quenching hydroxyl radicals, singlet oxygen, peroxide, hypochlorous acid, peroxynitrite, nitric oxide, and superoxide radicals.

Regeneration of Endogenous Antioxidants

Studies show that ALA has the ability to regenerate vitamin C, coenzyme Q₁₀, glutathione, and vitamin E. Unlike ascorbic acid, DHLA can be recycled from ALA, and therefore is not destroyed by quenching free radicals. Furthermore, ALA administration has been shown to increase reduced glutathione (GSH) synthesis by upregulating enzyme of γ -glutamylcysteine ligase (GCL).^[12]

Heavy Metal Chelation

R-ALA has been shown to bind iron, copper, mercury, and cadmium, which can stimulate free-radical damage by generating highly toxic hydroxyl radicals. ALA and DHLA exhibit the ability to chelate the redox-active transition metals, leading to increased excretion, thereby enhancing detoxification. ALA may therefore mitigate oxidation reactions that are accelerated by metals such as copper and iron. Copper has been implicated in lipid peroxidation: studies have shown that DHLA chelates copper and may slow this peroxidation process.^[13] ALA has also been found to decrease iron uptake from transferrin, and increases iron deposition to ferritin, thereby increasing levels of ferritin.^[11]

Protein Repair and Protection

ALA is capable of repairing methionine, essential in proteins with a low turnover rate. Tissue damage can be caused by protein oxidation and by glycosylation of hemoglobin. Upon examination of the effects of R-ALA, 20% less protein oxidation was exhibited, and 25% less protein carbonyl was found in the liver.^[14] Recent studies confirm the known applicability of R-ALA in the mitigation of complications of diabetes mellitus (cataracts, polyneuropathy, nephropathy, and insulin resistance).^[15]

R-ALA in Oxidative Stress

ALA is a cofactor of a variety of enzymatic processes. Results suggest that the strong protective effects of R-ALA (a cofactor in mitochondria) have a place in age-related diseases associated with a decline in mitochondrial function and oxidative stress.^[16]

ANTI-INFLAMMATORY

R-ALA has been shown to have 10 \times the anti-inflammatory effects compared to the racemic mixture (combined R-ALA and S-ALA).^[17] When comparing R-ALA to vitamin C and glutathione, studies show R-ALA to be the most effective at protecting human aortic endothelial cells and monocytes via inhibition of adhesion molecules.^[18] R-ALA interrupts the inflammatory process by inhibiting (cytokine) tumour necrosis factor- α (TNF- α)-induced activation of transcription nuclear factor kappa B (NF- κ B).^[19] Activation of NF- κ B plays an important in the pathogenesis of atherosclerosis and other diseases involving redox imbalances. Further in vivo studies also confirm that R-ALA supplementation exhibits a decreased inflammatory response.^[18]

Recent studies show that R-ALA affects human endothelial cell function (apoptosis, proliferation, and protein expression) of any vascular origin.^[20] Inhibition of apoptosis has been demonstrated in studies of endothelial cells of the umbilical vein by impacting TNF and NF- κ B.^[21] R-ALA was also able to inhibit proliferation of macrovascular and microvascular endothelial cells by arresting cells in the G1/S transition, and R-ALA was also found to reduce levels of cyclins and retinoblastoma protein.^[22] The effects on apoptosis and vascularity may have a profound impact on the vascular complications that accompany diabetes.

CELLULAR METABOLISM AND DIABETES MELLITUS

Pyruvate dehydrogenase (PDH) is an important enzyme in cellular metabolism, for which ALA is a cofactor. Studies confirm that S-ALA has an inhibitory effect.^[23] R-ALA has been shown to increase pyruvate oxide of the PDH-complex in hepatocytes.^[23] This holds significance as results also yielded a decrease in gluconeogenesis and decrease in the oxidation of fatty acids.^[24]

R-ALA aids the body in assimilating sugar by enhancing the effects of insulin, whereas S-ALA has previously demonstrated an inhibitory effect.^[25] Carbohydrate metabolism is impaired when insulin lacks the ability to activate glucose transport into skeletal muscle. A direct effect on glucose transporters 1 and 4 (GLUT 1 and 4) is seen with R-ALA, but this effect has not been demonstrated with S-ALA.^[26] GLUT 1 and 4 move blood sugar into cells, increasing the production of ATP. The positive effects on GLUT 1 and 4 are a result of R-ALA activating insulin receptor substrate 1 (IRS-1) protein and phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3 kinase).^[26] By activation of these enzymes, there is an increase of glucose uptake into the skeletal muscles and adipocytes. Furthermore, R-ALA also increases tyrosine phosphorylation of 3T3-L1 adipocytes insulin receptors.^[26,27]

Clinical studies involving subjects already on Metformin show positive effects of ALA on glucose metabolism (M) and insulin sensitivity index (ISI). After a four-week period at a dosage of 1200 mg/d ALA, M values improved by 85.9%, and ISI values improved by 63%. Thirty-three percent (33%) of subjects had improved ISI results when compared to control.^[28] Glucose metabolic clearance rate also improved. Long-term supplementation of ALA demonstrate improved glucose oxidation and glycogen synthesis, and ultimately resulted in decreased insulin levels and free fatty acids.

Insulin resistance may further be complicated by the accumulation of triglyceride in skeletal muscle. Triglyceride accumulation is affected by ALA by activating AMP-activated protein kinase (AMPK).^[29] AMPK decreases accumulation of triglycerides, enhances cellular metabolism, and improves insulin sensitivity.

Another complication of diabetes is microangiopathy. A step in the progression of microangiopathy is accelerated apoptosis of endothelial cells. This process impairs the endothelial barrier function and induces a higher turnover of cells in order to keep it intact. R-ALA has been shown to improve both micro- and macroangiopathy.^[30]

OCULAR HEALTH

Another area of complication in diabetes mellitus is ocular health. Research shows R-ALA to have a positive impact on retinoblastoma protein, a tumour-suppressive protein.^[31] Using cultured human fetal retinal pigment epithelial cells (hRPE), it was found that R-ALA reduced levels of ROS caused by tert-butyl hydroperoxide (tBOOH) (0.2 mM of R-ALA decreased levels by 23%, and 0.5 mM of R-ALA reduced ROS by 49%).^[31] R-ALA (0.5 mM) also increased viability of oxidant-treated hRPE cells from 38% to 90% of control cells.^[31] These results are attributed to an upregulation of enzyme GCL and reduced glutathione.^[31] In rodent models, only R-ALA, but not S-ALA, demonstrated this effect.^[31]

Oxidant-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis of retinal pigment epithelial cells (RPE) is thought to contribute to age-related macular degeneration.^[32] ALA may exert a protective mechanism via direct antioxidant, mitochondrial protection, and by increasing intracellular glutathione. These protective effects are also seen in studies of oxidative stress in RPE produced by acrolein (a mitochondrial toxicant found in cigarette smoke).^[33] ALA also aids in the prevention of iron accumulation in epithelial cells of the lens.^[34]

PARKINSON'S DISEASE

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder associated with loss of dopaminergic neurons. There has been a proven link between the inflammatory response, increased cytokine formation, and neurodegeneration. Oxidative stress is central in the pathogenesis of this disease. Furthermore, dopaminergic neurons are also prone to autoxidation, accelerated by iron and copper. Patients diagnosed with PD exhibit decreased glutathione levels and increased ROS levels in the substantia nigra. ALA has been implicated as beneficial in medical treatment of Parkinson's, as ALA can cross the blood-brain barrier and accumulate in cells where it can improve levels of GSH, bind metals such as iron, and combat ROS.^[35]

DEMENCIA

Dementia is caused by neurodegeneration, vascular changes, and Alzheimer's disease. ALA has been suggested as a treatment in the early stages, as it activates choline acetyltransferase which increases the levels of acetylcholine (ACh), and by increasing glucose uptake.^[36,37] ALA also increases glutathione, commonly deficient in those suffering from Alzheimer's disease. ALA has the ability to chelate transition metals that can contribute to ROS production.^[38] Clinically, studies have shown that R-ALA may positively impact the progression and development of Alzheimer's disease and related dementias.^[39]

REFERENCES

- Wollin S.D. and P.H. Jones. " α -Lipoic acid and cardiovascular disease." *The Journal of Nutrition* 133, No. 1 (2003): 332Z-3330.
- Smith, A.R., et al. "Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress." *Current Medicinal Chemistry* 11, No. 9 (2004): 1135-1146.
- Packer, L., K. Kraemer, and G. Rimbach. "Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications." *Nutrition* 17, No. 10 (2001): 888-895.
- Bast, A. and G. Haenen. "Lipoic acid: a multifunctional antioxidant." *BioFactors* 17, Issue 1-4 (2003): 207-213.
- Wessel, K., et al. "Use of R-(+)- α -lipoic acid, R-(+)-dihydrolipoic acid and metabolites in the form of the free acid of salts or esters or amides for the preparation of drugs for the treatment of diabetes mellitus as well as of its sequelae." *United States Patent*, December 2, 1997.
- Frolich, L., et al. "R-, but not S- lipoic acid stimulates deficient brain pyruvate dehydrogenase in vascular dementia, but not in Alzheimer dementia." *Journal of Neural Transmission* 111, No. 3 (2004): 295-310.
- Breithaupt-Groger, K., et al. "Dose-proportionality of oral thioctic acid – coincidence of assessments via pooled plasma and individual data." *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 8, No. 1 (1999): 57-65.
- Ziegler, D., et al. "Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial." *Diabetes Care* 29, No. 11 (2006): 2365-2370.
- Cremer, D.R., et al. "Long-term safety of α -lipoic acid (ALA) consumption: A 2-year study." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 46, No. 3 (2006): 193-201.
- Gleiter, C.H., et al. "Lack of interaction between thioctic acid, glibenclamide and acarbose." *British Journal of Clinical Pharmacology* 48, No. 6 (1999): 819-825.
- Voloboueva, L.A., et al. "(R)- α -lipoic acid protects retinal pigment epithelial cells from oxidative damage." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 46, No. 11 (2005): 4302-4310.
- Ulrich, H., et al. "Pharmaceutical composition containing (R)- α -lipoic acid or (S)- α -lipoic acid as active ingredient." *United States Patent*, March 17, 1998.
- Zhang, W.J. and S. Frei. " α -Lipoic acid inhibits TNF- α -induced NF- κ B activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells." *The FASEB Journal* 15, No. 13 (2001): 2423-2432.
- Artwohl, M., et al. "(R)- α -lipoic acid inhibits endothelial cell apoptosis and proliferation: involvement of Akt and retinoblastoma protein/E2F-1." *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 293, No. 3 (2007): E681-E689.
- Kamenova, P. "Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of α -lipoic acid." *Hormones (Athens)* 5, No. 4 (2006): 251-258.
- Moini, H., et al. "(R)- α -lipoic acid action on cell redox status, the insulin receptor, and glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes." *Archives of Biochemistry and Biophysics* 397, Issue 2 (2002): 384-391.
- Lee, W.J., et al. " α -Lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 332, Issue 3 (2005): 885-891.
- Jia, L., et al. "Acrolein, a toxicant in cigarette smoke, causes oxidative damage and mitochondrial dysfunction in rpe cells: protection by (R)- α -lipoic acid." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 48, No. 1 (2007): 339-348.
- Di Stefano, A., et al. "L-Dopa- and dopamine-(R)- α -lipoic acid conjugates as multifunctional co-drugs with antioxidant properties." *Journal of Medicinal Chemistry* 49, No. 4 (2006): 1486-1493.
- Maczurek, A., et al. "Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease." *Advanced Drug Delivery Reviews* 60, No. 13-14 (2008): 1463-1470.
- Holmquist, L., et al. "Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias." *Pharmacology and Therapeutics* 113, No. 1 (2007): 154-164.