

ÁCIDO ALFA LIPOÍCO EM DIABETES MELLITUS

ALPHA LIPOIC ACID IN DIABETES MELLITUS

DÉBORA BRANDÃO GOMES BARBOSA DE SOUZA¹, JULIANE RODRIGUES ALVES¹, SANDRA OLIVEIRA SANTOS², YARA LÚCIA MARQUES MAIA^{3*}, CLÁUDIA CRISTINA SOUZA DE PAIVA⁴, MARIA LUÍSA DE SOUSA CORREIA⁵.

1. Graduada do curso de Farmácia da Faculdade Estácio de Sá de Goiás - FESGO. 2. Mestre em Biologia pela Universidade Federal de Goiás – UFG. Docente e orientadora de TCC na Faculdade Estácio de Sá de Goiás – FESGO. 3. Mestre em Ciências Ambientais e Saúde. Docente dos cursos de Graduação em Nutrição e Farmácia da Universidade Paulista – UNIP e docente dos cursos de Nutrição e Farmácia da Faculdade Estácio de Sá de Goiás – FESGO. 4. Mestre em Ciências Ambientais e Saúde. Especialista em Homeopatia e Cosmetologia. Docente na Faculdade Estácio de Sá de Goiás – FESGO. 5. Nutricionista

* Endereço do autor de correspondência: Rua C-241 Qd 542 Lt 13 Jardim América – Goiânia – GO. e-mail: yaramaia.science@gmail.com

Recebido em 03/04/2021. Aceito para publicação em 25/05/2021

RESUMO

Diabetes Mellitus (DM), uma doença crônica, tem como características um desequilíbrio causado no metabolismo de células oxidantes, podendo causar várias complicações agudas e crônicas. O ácido alfa lipóico (ALA) tem sido relatado como tratamento alternativo para a melhoria das complicações advindas do DM por ser considerado um potente antioxidante. Esse estudo tem como objetivo analisar os potenciais efeitos terapêuticos do ALA, descrevendo suas características físico-químicas, origem de suas fontes, farmacocinética, farmacodinâmica, e seu papel na disfunção metabólica do DM. Material e métodos: A pesquisa de revisão bibliográfica foi realizada nas grandes plataformas digitais com uma análise de publicações publicada nos anos de 2000 a 2020. Desenvolvimento: O ALA possui várias atribuições sendo uma delas a ação no DM, demonstrando sucesso na captação de glicose, além de combater radicais livres, impedito o dano celular. Age também como anti-inflamatório, inibidor de células tumorais, protetor hepático, e em doenças que apresentam estresse oxidativo. Considerações finais: Vários ensaios clínicos indicaram que o ALA apresenta vários benefícios em diversas enfermidades, porém vários estudos vêm demonstrando a eficácia do seu uso no DM, desse modo é preciso aumentar o número de pesquisas nessa área pois é uma alternativa segura e eficaz que merece considerações científicas.

PALAVRAS-CHAVE: Ácido Alfa Lipóico (ALA), Diabetes Mellitus, Antioxidante, Estresse oxidativo.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM), a chronic disease, is characterized by an imbalance caused by the metabolism of oxidizing cells, which can cause several acute and chronic complications. Alpha lipoic acid has been reported as an alternative treatment for the improvement of complications arising from DM, due to ALA being considered a potent antioxidant. This study aims to analyze the potential therapeutic effects of ALA, describing its physical-chemical characteristics, source of its sources, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and its role in the metabolic dysfunction of DM. Material and methods: The bibliographic review research was carried out

on the major digital platforms with an analysis of publications from the years 2000 to 2020. Development: ALA has several attributions, one of which being the action in DM, demonstrating success in glucose uptake, in addition to combating free radicals, avoiding cellular damage. It also acts as an anti-inflammatory, inhibitor of tumor cells, liver protection, and in diseases that present oxidative stress. Final considerations: Several clinical trials have indicated that ALA has several benefits in several diseases, however several studies have been demonstrating the effectiveness of its use in DM, so it is necessary to increase the number of researches in this area or it is a safe and effective alternative that deserves scientific considerations.

KEYWORDS: Alpha Lipoic Acid (ALA), Diabetes Mellitus, Antioxidant, Oxidative stress.

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é caracterizado como uma disfunção metabólica complexa e heterogênea que pode atingir milhares de pessoas em diferentes idades. Caracteriza-se pelo aumento de glicose no sangue, provocado por alterações metabólicas decorrentes da falta do hormônio insulina ou pela resistência à sua ação. Atualmente, o DM é classificado como tipo I (DM1) e II (DM2) e várias outras modalidades menos comuns, como diabetes latentes autoimunes em adultos (LADA) e diabetes de maturidade de início no jovem (MODY). A respeito de sua classificação, pode ocorrer a presença ou ausência de auto anticorpos contra as células β-pancreáticas (GOMES et al., 2019).

Segundo pesquisas globais, 382 milhões de pessoas vivem com Diabetes Mellitus, sendo que esse número poderá aumentar durante o decorrer dos anos (FLOR; CAMPOS, 2017.). Esse aumento é em virtude do alto crescimento da ingestão de produtos industrializados e do estilo de vida cada vez mais sedentário. Nesta doença é fundamental a realização de análises clínicas laboratoriais dos pacientes, tanto para o diagnóstico como para o acompanhamento. Os exames para diagnóstico incluem exames de glicemia em jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), teste oral de tolerância à glicose (TOTG) ou glicemia aleatória, sendo que,

para o acompanhamento do controle da glicose, poderá ser realizada também a glicemia pós-prandial, que é feita com 2 horas após a refeição (LOPES et al., 2018).

Pacientes diagnosticados com DM1 ou DM2 possuem riscos de morbidade e mortalidade associados a uma alta probabilidade de desenvolverem complicações crônicas do diabetes, tais como retinopatia, neuropatia, nefropatia, pé diabético, além de complicações cardíacas micro e macro vasculares (aterosclerose) (MAGLIANO et al., 2020.). Essas complicações ocorrem devido às alterações que a hiperglicemia provoca em vasos e nervos durante o tempo. O DM2 demora apresentar sintomas, não gerando sintomas clínicos sugestivos, e isso afeta as trajetórias para o gerenciamento, prevenção ou tratamento dos pacientes (JEONG et al., 2020).

O DM é uma doença que gera complicações de forma lenta e gradual, ao longo dos anos. Para diminuição das comorbidades, a hiperglicemia deve ser controlada e mantida o mais próximo possível dos valores de referência. Para isto, é necessário que seus portadores se submetam a vários tratamentos, como dieta, exercícios e algum tratamento medicamentoso. A farmacoterapia do DM inclui várias classes de hipoglicemiantes orais, além de insulina. De modo geral, no DM1 se utiliza insulina e no DM2, hipoglicemiantes orais e insulina, (quando necessário) visto que as células do pâncreas, responsáveis por produzir e secretar a insulina, um hormônio hipoglicemiante, podem falhar de maneira precoce ou tardia, parcial ou totalmente. A insulina pode ser indicada para pacientes acometidos tanto pelo DM1 quanto pelo DM2, nos casos em que o controle glicêmico aliado as mudanças nos hábitos alimentares e exercícios físicos não demonstra sucesso ou adesão (VENÂNCIO et al., 2013).

O uso dos hipoglicemiantes orais provoca uma diminuição do nível de glicose no sangue, e devido aos seus mecanismos de ação, são bastante utilizados no DM 2, que representa a maioria dos casos de Diabetes Mellitus existente. No DM 2, a produção de insulina pelas células beta pancreáticas pode estar deficiente (maior parte dos casos), ou normal. No segundo caso, existe uma incapacidade do corpo utilizá-la de forma correta, pois há uma resistência à insulina. Sabe-se que para obter um bom controle glicêmico é necessário a prática de atividades físicas e controle da dieta. As principais classes de hipoglicemiantes orais são: os que diminuem a absorção de glicose (inibidores da alfa-glicosidase intestinal), os sensibilizadores à insulina (biguanidas, tiazolidinedionas), os insulínicos (sulfonilúreias, e glinidas - repaglinida e nateglinida), os incretinomiméticos (inibidores da DPP4 e agonistas dos receptores das incretinas), bem como os fármacos que atuam nos transportadores renais, impedindo a reabsorção de glicose (ARAÚJO et al., 2000; ALVES DA CONCEIÇÃO et al., 2017.).

Algumas vitaminas, minerais e suplementos dietéticos têm sido sugeridos para auxiliarem no controle do diabetes. O ácido alfa lipóico (ALA) tem

sido relatado como um tratamento terapêutico alternativo para a melhora dos sintomas e dores resultante dessa doença bem como da qualidade de vida (SALEHI et al., 2019). Diante da vasta utilização proposta para o ALA, vários estudos têm surgido com o intuito de demonstrar que ele pode vir a ser um medicamento promissor para o tratamento de várias doenças crônicas, como: alzheimer, obesidade, doença hepática não alcoólica, síndrome da boca ardente, doença cardiovascular, hipertensão, alguns tipos de câncer, glaucoma e osteoporose além das complicações crônicas do DM, como neuropatia periférica diabética (GOMES, 2014.).

Quimicamente conhecido como 1,2-ditiolano-3-pentanoico, o ALA possui grande potencial antioxidante. É um ácido natural encontrado em tecidos humanos e vegetais (GHIBU et al., 2009.). Sua ação antioxidante o elegeu para várias análises sobre o uso de antioxidantes como uma abordagem terapêutica complementar (LAHER, 2011). Ele apresenta várias atribuições como um importantíssimo facilitador da transformação de glicose em energia, além de combater radicais livres, impedito o dano celular. Age também como anti-inflamatório, inibidor de células tumorais, na proteção hepática e em doenças que apresentam estresse oxidativo (NETO, 2014).

2. MÉTODOS

Essa é uma pesquisa de revisão bibliográfica exploratória em sites livres da internet, SciELO, PubMed, Lilacs, Google Acadêmico, BVVS, Elsevier. Foram usados os seguintes descritores: ácido alfa lipóico, diabetes mellitus, antioxidante, estresse oxidativo. Foi dada preferência para a análise de publicações dos anos de 2000 a 2020, e para artigos originais. Como critério de escolha dos artigos foram usados os descritores acima e artigos com argumentos plausíveis na sua análise. Foram excluídos artigos que não traziam referências atualizadas ou inconsistências na base das discussões.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ácido Alfa Lipóico

O ALA, nome IUPAC: ácido 5- (1,2-ditiolan3-il) pentanoico, foi isolado pela primeira vez em 1951 por Reed e colaboradores a partir do fígado de bovinos, sendo um catalisador da piruvato desidrogenase, atuando como um cofator enzimático. Conhecido por outros nomes como: tioctácido, ácido 6,8-tioctânico, ácido 6,8-ditioctano e 1,2- ácido ditioil-3-valérico. É um ácido graxo, contendo oito carbonos, um centro quiral e um carbono assimétrico, o que resulta em dois isômeros, R-LA, S-LA. O isômero R é utilizado em quatro complexos enzimáticos, pois é sintetizado endogenamente e se liga a proteínas. É utilizado para tratamento alternativo terapêutico na mistura racêmica do R-LA com S-LA, e o uso em sua forma reduzida se

dá com o ácido di-hidrolipoico (DHHLA) (Figura 1) (GORAÇA et al., 2011.).

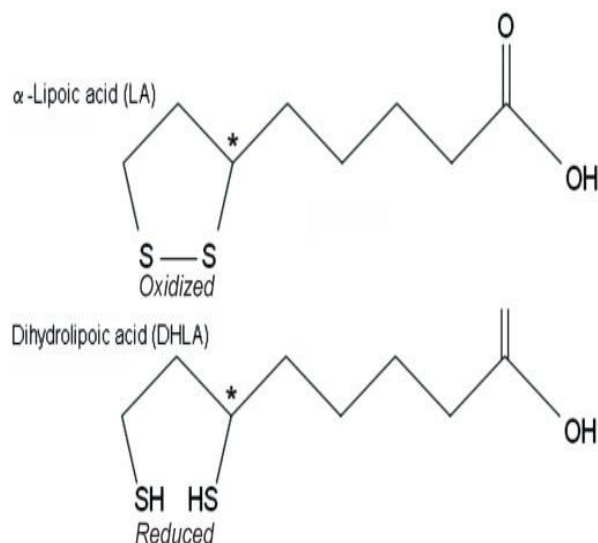


Figura 1: estrutura química do ALA na sua forma oxidada e forma reduzida. (GORAÇA et al., 2011).

O ALA e o DHHLA, sua forma reduzida, possuem características que os tornam potentes antioxidantes, pois eliminam diretamente espécies reativas de oxigênio (ROS). Produzem moléculas antioxidantes que têm origem no sistema enzimático como: vitamina C, E e Glutathione (GSH) e atividade quelante, pois se ligam a metais, os tornando hidrossolúveis, facilitando assim a eliminação destes metais tóxicos do organismo (DEROSA, et al., 2016).

Segundo Gomes e Negrato (2014), o ALA pode ser encontrado facilmente em vegetais, como o espinafre, brócolis, tomate, carnes (vísceras) e em vários suplementos usados na dieta. Possui propriedades tanto hidrofílicas quanto hidrofóbicas, e devido a isso é amplamente distribuído. Pode ser produzido através das reações que ocorrem entre as enzimas produzidas por células das plantas e dos animais a partir do ácido octanóico e da cisteína que doa enxofre na formação da molécula. Assim, o ALA tem característica de um tiol, que é definido por uma substância com um átomo de enxofre em sua estrutura molecular. Já na célula dos mamíferos o ALA é produzido pela ação da enzima ácido lipóico sintase (LASY).

Vários estudos apresentaram resultados promissores, devido ao fato do ALA ser capaz de sofrer maior metabolização no fígado, através da oxidação mitocondrial, visto que o mesmo é encontrado no organismo em poucas quantidades. Faz-se necessário uma suplementação oral de 50 a 600 mg por dia, cuja dose é absorvida facilmente no estômago por ter um pH ácido. Identificaram que o seu transporte pela membrana plasmática necessita de Na^+ (Sódio), que contribui para sua absorção e passagem de forma rápida para os tecidos, onde seu sistema passa por um processo de quebra das moléculas grandes para moléculas pequenas. O principal destino do ALA no organismo vivo é a β -oxidação, que gera metabólitos

como: bisnorlipoato, tetranorlipoato, β -hidroxi-bisnorlipoato. Entretanto sua biodisponibilidade vai depender de algumas proteínas transportadoras, consequentemente, interferindo na sua farmacocinética. Desse modo deve ser preferencialmente administrado em sua forma racêmica, pois demonstra um desempenho de atividade no isômero R em comparação com o isômero S fazendo com que esse isômero apresente maior disponibilidade em seu pico. (SHAY et al., 2009; GOLBIDI et al., 2011; SALEHI., 2019.).

O uso terapêutico do Ácido Alfa Lipóico

O corpo humano é caracterizado por possuir processos antioxidantes que trabalham para proteger as células contra os danos causados pelos agentes oxidantes. Esses processos se dividem em enzimáticos, que combinam enzimas como superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase e redutase, que precisam de outros nutrientes fundamentais para protegerem as células como o selênio, cobre ou zinco e vitaminas. O segundo processo é o não enzimático, caracterizado como exógeno, ou seja, são adquiridos através da alimentação, que também precisa de outros nutrientes para proteger a célula, sendo composto por vitaminas C, E e A, carotenoides, glutathione e outros. Há diversos indícios que comprovam que o mau funcionamento das mitocôndrias juntamente com o estresse oxidativo, podem resultar em ocorrências primárias ou secundárias de inúmeras doenças (DURAND; MACH, 2013).

O uso terapêutico do ALA vem sendo proposto por ele ser considerado um potente antioxidante. Estudos identificaram propriedades benéficas, tornando possível seu uso para diversas doenças como: câncer, hipertensão, doenças cardiovasculares, doenças inflamatórias crônicas, neuropatias, doenças neurodegenerativas, e doenças que apresentam estresse oxidativo como por exemplo, o diabetes (SHAY et al., 2009; DINICOLA et al., 2017).

O diabetes mellitus e o Ácido Alfa Lipóico

Devido ao potencial terapêutico do ALA, Rochette et al., (2015), avaliaram estudos clínicos que apresentaram resultados e reações diretas e indiretas do ALA e do DHHLA no DM, demonstrando sucesso na captação de glicose, tanto em indivíduos sensíveis, quanto em indivíduos resistentes à insulina. Este processo ocorre devido à exposição do ALA no transporte de glicose pela membrana plasmática, através da sinalização de insulina pelo fator Nrf2, sendo induzida a fosforilação do receptor de insulina (IR), resultando na liberação de algumas proteínas quinases como: fosfonosítídeos 3-quinases (PI-3) que estão envolvidas nas funções celulares, substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1) que é uma proteína adaptadora de sinalização, proteína quinase B (Akt) que é específica de serina e treonina, sendo ela responsável pela translocação e o aumento do

transportador de glicose 4 (GLUT4) aumentando sua atividade celular, conseqüentemente a captação intracelular de glicose, reduzindo a glicemia, tendo um aumento de ALA na tirosina. (ROCHETTE et al., 2015).

De acordo com Mendonza-Nuñez et al., (2019) dentre os mecanismos que envolvem o DM 2, está o estresse oxidativo (OxS) e o processo inflamatório crônico. O OxS se caracteriza por uma produção exagerada de ROS e nitrogênio que resulta em um malefício para as biomoléculas, impedindo-as de serem neutralizadas pelos sistemas antioxidantes, fato que contribui para o envelhecimento e desenvolvimento de diversas doenças, entre elas o DM 2. Nesse contexto, o nível muito alto de glicose no sangue em DM 2 ativa uma série de reações químicas anormais como: a via do sorbitol, a glicosilação de proteínas não enzimáticas, a auto oxidação da glicose, a modificação da atividade da proteína C quinase, uma pseudo-hipóxia, lipoproteína-metabolismo modificado e modificação relacionada às citocinas. Por essas razões, o autor aborda que, vários suplementos terapêuticos com características antioxidantes e antiinflamatórias têm surgido, entre eles o ALA, que possui também atividade hipoglicemiante, melhorando a captação e a utilização da glicose, diminuindo a formação de produtos glicosilados e reduzindo a concentração de glicose no sangue (MENDONZA-NUÑEZ et al., 2019).

Sabe-se que o DM causa várias complicações agudas e crônicas, nas quais o uso do ALA se sobrepõe às dificuldades encontradas em outros medicamentos para o controle e o tratamento do DM. Agathos et al., (2018), realizaram uma meta-análise na qual obtiveram resultados favoráveis na administração de 600 mg de ALA durante 40 dias. Observaram que 50% dos pacientes apresentaram reduções significativas nos sintomas neuropáticos, além disso notaram a diminuição da pressão arterial, dos níveis de colesterol, do peso e da glicemia em jejum. Por isso pode-se levar em consideração que a administração rotineira de ALA em pacientes com diabetes e neuropatia é indispensável para a melhoria da qualidade de vida (AGATHOS et al., 2018).

Ansar et al., (2011), fizeram uma avaliação na clínica Motahari durante 8 semanas. Eles observaram os efeitos da administração de ALA em pacientes com DM2 no que diz respeito à parâmetros relacionados à glicemia em jejum (FBG), resistência à insulina (IR) e atividade da glutatona peroxidase (GH-P). Essas avaliações decorreram após a randomização dos grupos para a administração de 300mg de ALA ou cápsulas de placebo, que foram ingeridas preferencialmente antes das refeições. No grupo que recebeu o ALA, foi observada uma melhoria significativa da homeostase da glicose após o tratamento. Já os autores Chen e Li realizaram estudos clínicos com ratos com diabetes induzida, onde puderam notar o nível elevado de estresse oxidativo, com produção excessiva de ROS. Com a administração de ALA foi possível analisar a efetividade na eliminação dos principais radicais livres,

além disso, foi observado o alívio dos sintomas das complicações do diabetes, e a melhora do estado celular. Os resultados dos estudos indicam que o ALA pode provavelmente diminuir os sintomas da neuropatia periférica diabética devido à inibição do estresse oxidativo (ANSAR et al., 2011; CHEN; LI, 2020).

Nos estudos realizados pelos pesquisadores Yang et al., (2011) foi demonstrada a importância do ALA após a indução de glicose nas células betas, uma vez que durante a exposição, elas sofriam processo de apoptose. Sendo assim, sucederam a avaliação por meio de cultura das células HIT - T15, que foram divididos em três grupos de acordo com diferentes concentrações de glicose, tendo o primeiro grupo índices normais de glicose, o segundo grupo com hiperglicemia, e o terceiro com hiperglicemia e a presença do ALA, durante oito dias de investigação. Os resultados foram considerados excelentes, uma vez que o ALA comprovou que pode proteger as células HIT-T15 da apoptose, além de reduzir consideravelmente a secreção de insulina, resultando em proteção celular, a qual mantém sua função sob a hiperglicemia. Também foi apresentada uma redução significativa de 26% nos ROS, ademais, como agente citoprotetor e regulador da expressão do fator de transcrição da insulina PDX1. Desta forma, o ALA, por suas propriedades como agente anti-apoptótico de células pancreáticas, se torna bastante favorável para o tratamento do DM (YANG et al., 2011).

Segundo Cure e Cumhur (2020), mais um benefício que o ALA pode proporcionar é em pacientes diabéticos que contraíram Covid-19 e apresentaram complicações clínicas desse vírus. Essa hipótese se deve ao ALA ser utilizado por pacientes diabéticos, sendo o mesmo capaz de reduzir o estresse oxidativo e ser um potente antioxidante. Os colaboradores acreditam que o ALA pode ter efeito protetor contra o SARS-CoV-2 em pacientes com diabetes, podendo fortalecer o sistema imune desses pacientes. Em uma avaliação realizada por Zhonh et al., 17 pacientes diabéticos em estado grave com Covid-19 foram divididos em dois grupos, sendo que um grupo recebeu 1200 mg de ALA e outro, placebo. Foi observado que no grupo que recebeu ALA, os níveis de mortalidade caíram duas vezes mais em relação ao grupo que recebeu placebo. Isso porque o ALA tem a capacidade de inibir o dano celular, podendo atuar com a redução viral aumentando os níveis de glutamina no meio celular. Desse modo foi sugerido que o ALA administrado com insulina, pode trazer resultados sinérgicos, sendo conseqüentemente uma ótima terapia para pacientes diabéticos com SARS-CoV-2 (CURE; CUMHUR, 2020. ZHONH et al., 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ALA apresenta benefícios em diversas enfermidades crônica e neurodegenerativas, demonstrando eficácia no tratamento do DM. O ALA

alivia os sintomas da doença, pois desempenha um papel na captação da glicose, fazendo com que ocorra melhora celular. Os ensaios clínicos são bem promissores, porém é preciso aumentar o número de pesquisas nessa área pois demonstra ser uma alternativa segura e eficaz, que merece considerações científicas. O tratamento medicamentoso, juntamente com mudanças no estilo de vida e na alimentação, resulta na melhora da qualidade de vida e menor acometimento de comorbidades nos pacientes com DM. Por essa razão é de fundamental importância dar seguimento à esta linha de pesquisa.

5. REFERÊNCIAS

- [1] AGATHOS, E., TENTOLOURIS, A., ELEFThERiADOU, I., KATSAOUNI, P., NEMTZAS, I., PETROU, A., PAPANIKOLAOU, C., TENTOLOURIS, N. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. **The Journal Of International Medical Research**, v. 46, n. 5, p. 1779-1790. Mar 2018. Disponível em: <https://bit.ly/39Rv9kB>
- [2] ALVES CONCEIÇÃO, R., NOGUEIRA DA SILVA, P., BARBOSA, M. L.C. Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma Visita ao Passado e um Olhar para o Futuro. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 514-534. Fev 2017. Disponível em: <https://bit.ly/39KgWWr>.
- [3] 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 Medical Journal**, v. 32, n. 6, p. 584-588. Jun 2011. Disponível em: <https://bit.ly/3tkBrRc>.
- [4] ARAÚJO, L. M. B., BRITTO, M. M. S., CRUZ, T. R.P. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.44, n. 6, p. 509-518. Dez 2000. Disponível em: <https://bit.ly/3cK0c3p>.
- [5] CHEN, J., Li, Q. Lipoic Acid Decreases the Expression of Poly ADP-Ribose Polymerase and Inhibits Apoptosis in Diabetic Rats. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets ad Therapy**, v. 13, n. 1, p. 1725-1731. Mai 2020. Disponível em: <https://bit.ly/3tr1Mx7>.
- [6] 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. **International Journal of Molecular Science**, v. 17, n. 11, p. 1802. Out 2016. Disponível em: <https://bit.ly/3oMFthT>.
- [7] DINICOLA, S., PROIETTI, S., CUCINA, A., BIZZARRI, M., FUSO, A. Alpha-Lipoic Acid Downregulates IL-1 β and IL-6 by DNA Hypermethylation in SK-N-BE Neuroblastoma Cells. **Antioxidants**, v. 6, n. 4, p. 74. Set 2017. Disponível em: <https://bit.ly/3jfBDWq>.
- [8] DURAND, M., MACH, N. El ácido alfa lipoico y su poder antioxidante frente al cáncer y las patologías de sensibilización central. **Nutr. Hosp**, v. 28, n. 4, p. 1031-1038. Ago 2013. Disponível em: <https://bit.ly/3tul98G>.
- [9] CURE, E., CUMHUR, C. M. Alpha-lipoic acid may protect patients with diabetes against COVID-19 infection. **Medical Hypotheses**, v. 143. Out 2020. Disponível em: <https://bit.ly/3oJhfF3>.
- [10] FLOR, L. S., CAMPOS, M. R. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 1, p. 16-29. Jan 2017. Disponível em: <https://bit.ly/3cGFelW>.
- [11] GHIBU, S., RICHARD, C., VERGELY, C., ZELLER, M., COTTIN, Y., ROCHETTE, L. Antioxidant properties of an endogenous thiol: alpha-lipoic acid, useful in the prevention of cardiovascular diseases. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 54, n. 5, p. 391-398. Nov 2009. Disponível em: <https://bit.ly/39NN2kg>.
- [12] GOLBIDI, S., BADRAN, M., LAHER, I. Diabetes and Alpha Lipoic Acid. **Frontiers in pharmacology**, v.2, p. 69. Nov 2011. Disponível em: <https://bit.ly/3tml7Q9>.
- [13] GOMES, M. B., NEGRATO, C. A. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 6, n. 1, p. 80. Jul 2014. Disponível em: <https://bit.ly/3jgFbyB>.
- [14] GOMES, T. F., SILVA, A. P. L., PEREIRA, B. A., RABELO, N. N. F. Desenvolvimento de um programa de educação em Diabetes como ferramenta para a promoção da mudança de hábitos de vida. **Revista Atenas Higeia: A Iniciação Científica**, v. 1, n. 1, p. 31-34. Mar 2019. Disponível em: <https://bit.ly/3rlk4On>.
- [15] GORAÇA, A., HUK-KOLEGA, H., PIECHOTA, A., KLENIEWSKA, P., CIEJKA, E., SKIBSKA, N. Lipoic acid - biological activity and therapeutic potential. **Pharmacological Reports**, v. 63, n. 4, p. 849-858. 2011. Disponível em: <https://bit.ly/3treETV>.
- [16] JEONG, E., PARK, N., KIM, Y., JEON, J. Y., CHUNG, W. Y., YOON, D. Temporal trajectories of accompanying comorbidities in patients with type 2 diabetes: a Korean nationwide observational study. **Sci Rep Nature South Korea**, v.10, n.55, p.35. Mar 2020. Disponível em: <https://go.nature.com/3oLQtfu>.
- [17] KLEINBERGER, J. W., POLLIN, T. I. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. **Ann NY Acad. Sci**, v. 1346, n. 1, p. 45-56. Abr 2015. Disponível em: <https://bit.ly/3pSgvPi>.
- [18] LOPES, C.M., JUNIOR, J. C. S. M., PESSOA, I. A., WAN-MEYL, F. S., BURBANO, R. M. R. Diabetes mellitus e a doença de Alzheimer. **Arquivos Catarinenses de Medicina, AMB Santa Catarina** v. 47, n. 1, p. 159-168. Mar 2018. Disponível em: <https://bit.ly/3awYPCC>.
- [19] MAGLIANO, D. J., SACRE, J. W., HARDING, J. L., GREGG, E. W., ZIMMET, P. Z., SHAW, J. E. Young-onset type 2 diabetes mellitus implications for morbidity and mortality. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, n. 1 p. 321-331. Mar 2020. Disponível em:

<https://go.nature.com/3tuAINE>.

- [20] MENDOZA-NUÑEZ, V. E., GARCÍA-MARTÍNEZ, B. I., ROSADO-PÉREZ, J., SANTIAGO-OSORIO, E., PEDRAZA-CHAVERRI, J., HERNÁNDEZ-ABAD, V. J. The Effect of 600 mg Alpha-lipoic Acid Supplementation on Oxidative Stress, Inflammation, and RAGE in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, n. 2019. Jun 2019. Disponível em: <https://bit.ly/2O7HZmf>.
- [21] ZHONG, M., SUN, A., XIAO, T., YAO, G., SANG, L., ZHENG, X., ZHANG, J., JIN, X. XU. L., YANG, W., WANG, P., HU, P., ZHANG, D., GE, J.) A Randomized, Single-blind, Group sequential, Active-controlled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of α -Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **MedRxiv**. Abr 2020. Disponível em: <https://bit.ly/3cCtaSV>.
- [22] NETO, R. F. A. Ácido Alfa-Lipóico (ALA) e suas Inúmeras Funções. Dr. Roberto Franco do Amaral Neto blog. Disponível em: <https://bit.ly/36JMxWp>. Acesso em 01 de maio de 2020.
- [23] ROCHETTE, I., CHIBU, S., MURESAN, A., VERGELY, C. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 93, n. 12, p. 1021-1027. Dez 2015. Disponível em: <https://bit.ly/36Ko0jM>
- [24] SALEHI, B., YILMAZ, Y. B., ANTIKA, G., TUMER, T. B., MAHOMOODALLY, M. F., LOBINE, D., AKRAM, M., RIAZ, M., CAPANOGLU, E., SHAROPOV, F., MARTINS, N., CHO, M. C., SHARIFI-RADA, J. Insights on the use of α Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. **Biomolecules**, v.9, n.8, p. 356. Ago 2019. Disponível em: <https://bit.ly/2LpcMdi>.
- [25] SBAC - Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. Qual a situação da diabetes no Brasil? E o custo da insulina?. Disponível em: <https://bit.ly/3cJWEy7>. Acesso em: 01 de maio de 2020.
- [26] SHAY, K. P., MOREAU, R. F., SMITH, E. J., SMITH, A. R., HAGEN, T. M. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1790, n. 10, p. 1149-1160. Out 2009. Disponível em: <https://bit.ly/2MV2uly>.
- [27] VENANCIO, S. I., DALLORA, M. E. L. V., LEICHSERING, M. L., NASCIMENTO, A. F. Insulinas de ação prolongada no tratamento de diabete mellitus tipo 2. **BIS. Boletim do Instituto de Saúde (Impresso)**, v.14, n.2, p.187-194. Mai 2013. Disponível em: <https://bit.ly/3aBAj2X>.
- [28] YANG, Y., WANG, W., LIU, Y., CHEN, P., MA, K., ZHOU, C. α -lipoic acid inhibits high glucose-induced apoptosis in HIT-T15 cells. **Development, Growth & Differentiation**, v. 54, n. 5, p. 557-565. May 2012. Disponível em: <https://bit.ly/39Lsmt4>.