
ARTÍCULO DE REVISIÓN

El alfa-tocoferol y el ácido alfa-lipoico. Una sinergia antioxidante con potencial en medicina preventiva

Óscar González-Pérez,*^{**} Norma Angélica Moy-López,* Jorge Guzmán-Muñiz*

* Laboratorio de Neurociencias. Facultad de Psicología. Universidad de Colima.

** Departamento de Neurociencias. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

**Alpha-tocopherol and alpha-lipoic acid.
An antioxidant synergy with
potential for preventive medicine**

ABSTRACT

Reactive oxygen species (ROS) have been involved in the induction and progression of damage of many human disorders, such as: heart infarction, cerebral ischemia, diabetic neuropathy, Alzheimer's disease, etc. In several studies, the synergism between alpha-lipoic acid and vitamin E has been described and potent antioxidant effects can be obtained when both antioxidants are simultaneously used. This review highlights recent findings showing that the combination of alpha-lipoic acid plus vitamin E effectively reduces oxidative damage in brain and cardiac ischemia as well as in other pathological events related to ROS increasing. These antioxidants are present in a broad variety of foods, are also available in several dietary supplements and their side effects are very rare. Therefore, alpha-lipoic acid and vitamin E may play an important role in clinical preventive medicine and human nutrition.

Key words. Thioctic acid. Vitamin E. Antioxidants. Vitamins. Reactive oxygen species.

RESUMEN

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) participan en la inducción y la progresión del daño en muchas patologías humanas, tales como: Infarto cardiaco, isquemia cerebral, neuropatía diabética y enfermedad de Alzheimer, entre otras. En diversos estudios, se ha descrito el sinergismo entre el ácido alfa-lipoico (AAL) y la vitamina E (VE) y potentes efectos antioxidantes pueden ser obtenidos cuando ambos antioxidantes se utilizan simultáneamente. La presente revisión resalta los hallazgos recientes que muestran que la combinación de AAL y VE reduce de manera eficaz el daño oxidativo en isquemia cardiaca y cerebral, así como en otros procesos patológicos relacionados con el incremento de las ERO. Ambos antioxidantes están presentes en una amplia variedad de alimentos y también se encuentran disponibles también en diversos suplementos alimenticios y sus efectos colaterales son escasos. Por lo tanto, el AAL y la VE podrían desempeñar un papel importante en medicina clínica preventiva y nutrición humana.

Palabras clave. Ácido tióctico. Alfa-tocoferol. Antioxidantes. Vitaminas. Especies reactivas de oxígeno.

INTRODUCCIÓN

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) son sustancias químicas altamente reactivas, capaces de existir de manera independiente y poseedoras de uno o más electrones no pareados en su último orbital. Dentro de las ERO se incluyen a los radicales libres de oxígeno y los derivados no radicales. Entre los primeros se encuentran: el superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$), el hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), el hidroperoxilo ($\text{HO}_2\bullet$), el alcoxilo

($\text{RO}\bullet$) y el peroxilo ($\text{ROO}\bullet$). En tanto, los derivados no radicales comprenden básicamente al peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el ozono (O_3), el ácido hipocloroso (HOCl), el peroxinitrito (ONOO^-) y el oxígeno singulete (${}^1\text{O}_2$).^{1,2}

En condiciones fisiológicas, las ERO son producto de la maquinaria bioquímica de la célula y participan en diversos procesos fisiológicos, por ejemplo, el proceso de cicatrización, la respiración, el metabolismo de la glucosa, la inmunidad celular, la inflama-

ción, el envejecimiento, entre otros. Sin embargo, en diversas enfermedades tales como: Isquemia cardíaca, Alzheimer, quemaduras, neuropatía diabética, cáncer, entre otras,³ las ERO promueven una peroxidación excesiva de los lípidos membranales y favorecen el incremento intracelular de calcio^{1,4} asociado con la liberación de metabolitos del ácido araquidónico,^{4,5} lo cual tiende a perpetuar reacciones redox con elementos traza.^{6,7} Esto a su vez provoca edema citotóxico y lipólisis que finalmente culmina con la muerte celular.⁸ Asimismo, se ha comprobado que la producción intracelular de las ERO puede promover los procesos inflamatorios y generar la activación de genes promotores de apoptosis a través del factor de transcripción nuclear NF-κB.^{3,9-11}

Por todo lo anterior, se han tratado de diseñar estrategias terapéuticas encaminadas a disminuir o inactivar las ERO y procurar así, la reducción del impacto del estrés oxidativo sobre el organismo. Para ello, diversos antioxidantes han sido evaluados tanto en monoterapia como en diversas combinaciones; sin embargo, los más ampliamente estudiados son el ácido alfa-lipoico (AAL) y la vitamina E (VE), esto es debido a que ambos son componentes esenciales en la dieta de todos los mamíferos, su tolerancia por vía oral es buena, su costo es reducido y su administración crónica tiene un bajo riesgo. Por estos motivos y dado lo amplio de la información disponible de diversos antioxidantes, la presente revisión se enfocará en discutir las evidencias recientes que sugieren fuertemente que la combinación (pero no la monoterapia) de los antioxidantes AAL y VE reduce de manera considerable el daño celular observado en modelos de isquemia-reperfusión cardíaca y cerebral, así como en otros procesos patológicos e incluso fisiológicos relacionados también con la sobreproducción de las ERO. La estrategia de búsqueda, selección, recopilación y análisis de la información para esta revisión se muestra en el anexo 1. Si el lector desea ahondar respecto a las propiedades físico-químicas y los efectos antioxidantes particulares o individuales del AAL o de la VE, podría remitirse a excelentes revisiones de la literatura biomédica.¹²⁻¹⁹

ANTIOXIDANTES

El término antioxidante incluye a todas aquellas sustancias capaces de retardar o detener los procesos de oxidación mediados por las ERO. Entre los mecanismos de defensa antioxidante se incluyen: el “barrido” o depuración de las ERO, que previene su propagación; la hidrólisis enzimática de los puentes

éster, que remueve los ácidos grasos peroxidados generados a partir de los lípidos; el secuestro de metales de transición (principalmente hierro) y la reducción de peróxidos, mediada por catálisis enzimática.^{2,7,20-22} La eficiencia de los antioxidantes se basa en dos factores:

1. La capacidad de reaccionar rápidamente con radicales oxidantes para así formar un nuevo radical.
2. El radical formado *de novo* es menos reactivo que el radical predecesor.²⁰

Al respecto, tanto el AAL como la VE, además de su valor nutricional, poseen estas propiedades químicas descritas; en consecuencia, su evaluación experimental ha cobrado un gran auge y, por ello, son los antioxidantes más ampliamente estudiados.

Ácido alfa-lipoico-(lipoato)

El ácido alfa-lipoico también conocido como lipoato o ácido tiótico¹³ se encuentra de manera abundante en la levadura de cerveza, el germen de trigo y las carnes rojas (revisado en Packer, et al. 2001)¹⁵ En dichos alimentos, permanece unido mediante enlaces covalentes a los residuos de lisina de las proteínas (lipolisina).²³ El sustrato principal para la síntesis *in vivo* de AAL son los ácidos octanoicos monosulfurados.²⁴ Despues de su ingesta oral, éste es fácilmente absorbido en el intestino delgado, incorporado al tracto circulatorio y atraviesa de forma eficaz la barrera hemato-encefálica.^{12,13,15} En condiciones normales, la ingesta de una dieta balanceada cubre las demandas fisiológicas de AAL^{12,25} Los niveles séricos normales de ALA son 0.1 μg/mL, y en aquellos casos donde se requiera incrementar el estatus antioxidante sistémico se recomienda la administración de 600-1,200 mg de AAL por día vía oral, misma que permite alcanzar en 3-5 días los niveles séricos de lipoato considerados terapéuticos (4-8 μg/

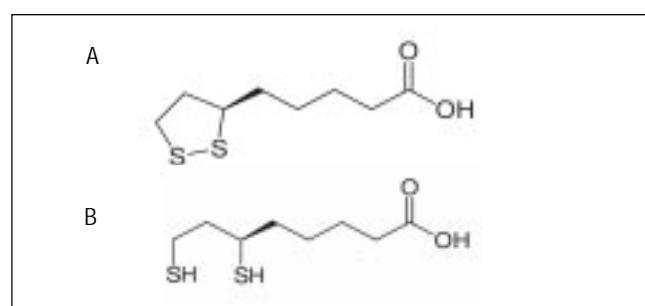


Figura 1. A. Estructura química del ácido alfa-lipoico o lipoato. B. Forma reducida ácido dihidrolipoico o dihidrolipoato.

mL).²⁵ Una vez dentro de las células, el lipoato es reducido a dihidrolipoato,²⁶ forma en la que es exportado al espacio intersticial y ejerce sus efectos protectores (Figura 1). Su comportamiento anfipático le hace igualmente soluble en lípidos y agua, por ello se distribuye libremente en las células circundantes.²⁶ Esta propiedad hace que el AAL participe directamente en los mecanismos de defensa antioxidante, tanto en la fase hidrófila como en la hidrófoba de la membrana.^{12,13,26} El AAL es la forma de elección para la administración oral, mientras que la forma reducida (ácido dihidrolipoico) se emplea para administración parenteral y experimentos *in vitro* e *in situ*.^{12,13,26}

La capacidad antioxidant del AAL y sus derivados radica en un tiol cromóforo presente en su molécula, el cual reacciona directamente con los radicales oxidantes. Se conoce además, que el lipoato refuerza otros sistemas antioxidantes mediante la regeneración de otros antioxidantes, tales como: vitaminas C y E,^{26,27} el incremento de los efectos de la superóxido dismutasa (SOD),²⁸ coenzima Q10²⁹ y glutatión.^{30,31} Asimismo, desempeña un papel importante en el metabolismo mitocondrial y celular; ya que en forma de lipoamida es convertido en un cofactor de los complejos de la deshidrogenasa de a-cetoácidos que modula las proporciones de NADH/NAD+ y NADHP/

NADP+ mitocondriales e incrementa en 30-70% los niveles intracelulares de glutatión.^{12,13,32} Por lo tanto, el AAL se considera una de las sustancias antioxidantes más importante de nuestro organismo y consecuentemente puede tener un potencial terapéutico en aquellas condiciones patológicas relacionadas con la sobreproducción de radicales oxidativos.^{13,14}

Pese a que el AAL está siendo evaluado en estudios laboratoriales, preclínicos y clínicos para el tratamiento de la neuropatía diabética,³³ enfermedades cardiovasculares,³⁴ encefalopatía hipóxico-isquémica³⁵ e incluso cosmetología³⁶, el consenso general es que todavía faltan estudios más profundos que permitan establecer si la monoterapia con este antioxidante es suficiente para corregir dichas alteraciones patológicas.³⁴

Vitamina E

La vitamina E (VE) es un componente esencial en la dieta de todos los mamíferos, en estado natural existen 8 isoformas de VE: cuatro tocoferoles (α , β y δ) y cuatro tocotrienoles (α , β y δ) (Figura 2). Todos ellas se encuentran presentes de manera abundante en el germen de trigo y los aceites de girasol, cártamo, maíz y soya (revisado en Traber y Atkinson, 2007; Mustacich, *et al.* 2007).^{19,37} Sin embargo, el

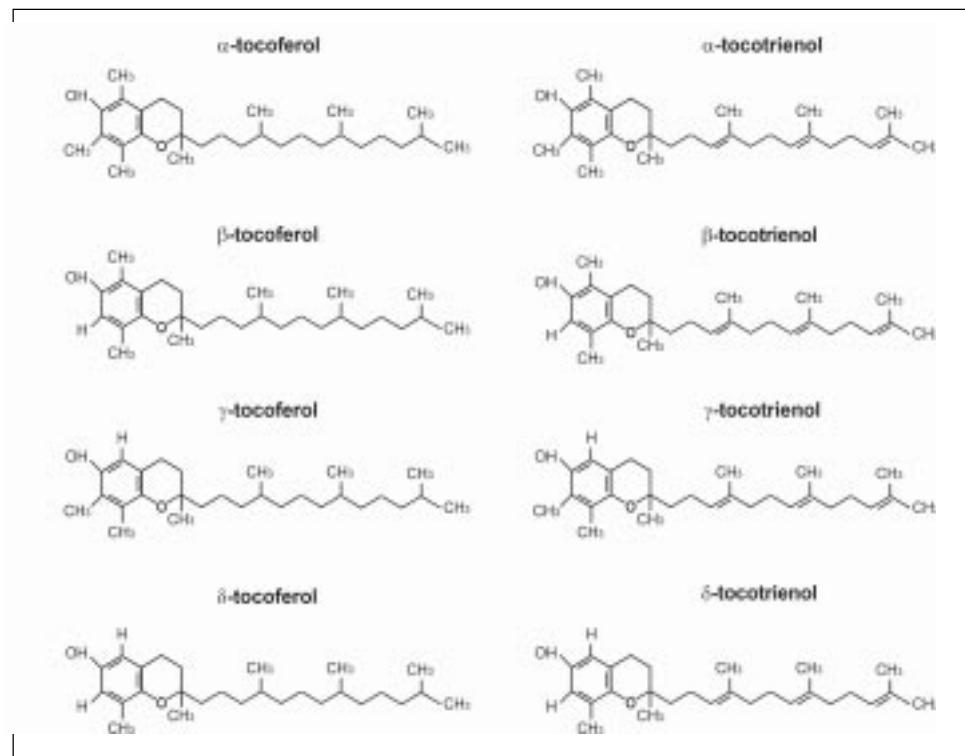


Figura 2. Isoformas de la vitamina E todos ellos son isoprenoides sustituidos de 6-hidroxicromanos a tocoles. De acuerdo al número y posición de los grupos metilo en su anillo cromanol se les clasifica en cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles, denominados cada uno de ellos por las letras griegas alfa, beta, gama y delta.

cocimiento casero, la congelación prolongada y el procesamiento comercial de alimentos destruyen rápidamente estas isoformas. En condiciones fisiológicas, después de ser ingerida, la vitamina E se absorbe rápidamente en el intestino delgado para posteriormente ser transportada unida a las lipoproteínas plasmáticas.^{38,39} Los niveles séricos normales de esta vitamina oscilan alrededor de 11.6-46.4 μmol/l.⁴⁰

Dado que el α-tocoferol es la isoforma de VE más abundante en la naturaleza, se absorbe mejor en el tracto gastrointestinal y la poseedora de la mayor actividad biológica en los tejidos humanos, muchos autores nombran frecuentemente de manera genérica al α-tocoferol como vitamina E.^{16,20,41,42} Para esta revisión, adoptaremos este mismo criterio y utilizaremos de manera indistinta y equivalente los términos de vitamina E y α-tocoferol; sin embargo, en aquellos estudios donde se haya utilizado alguna isoforma de VE diferente a la mencionada, haremos referencia explícita de la misma.

Las propiedades antioxidantes de la VE residen en su capacidad de transferir un hidrógeno H⁺ fenólico a un radical oxidante derivado de algún ácido graso poliinsaturado; esta capacidad antioxidante es independiente de procesos enzimáticos,^{16,20,30,43} esto con-

vierte a la VE en un antioxidante de rápida acción y provee así la primera línea de defensa contra el daño oxidativo del ADN y la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares.^{16,30} Se ha propuesto que la VE reduce los niveles de malonaldehído y la actividad mitocondrial^{17,44,45} e incrementa las concentraciones intracelulares de enzimas antioxidantes, tales como la superóxido dismutasa (SOD) y la glutatión peroxidasa (GPX); sin embargo, los mecanismos de acción precisos de esta ruta enzimática aún no son plenamente conocidos.^{18,43,46,47}

Evidencias del sinergismo entre el lipoato y la VE

Durante las dos últimas décadas, diversos estudios sugieren que la combinación de AAL y VE puede ser beneficiosa para limitar los procesos patológicos, en los cuales, la producción excesiva de las ERO está involucrada en los mecanismos de inicio y progresión del daño, por ejemplo: neuropatía diabética, enfermedad de Alzheimer, artritis reumatoide, lupus eritematoso, enfermedad vascular cerebral e isquemia cardiaca.⁴⁸⁻⁵³ Asimismo, las ERO parecen jugar un papel importante en procesos fisiológicos, tales como, el envejecimiento o la menopausia.^{13,31,54}

Cuadro 1. Condensado histórico de los reportes que establecen la sinergia entre el alfa-tocoferol y el ácido alfa-lipoico o su forma reducida (dihidrolipoato).

Hallazgo(s)	Modelo	Isoformas antioxidantes (dosis)	Control(es)	Especie	Referencias bibliográficas
Disminución en la tasa de lipoperoxidación inducida por radiación UV en microsomas.	<i>In vitro</i>	α-tocoferol (62.7 mg/kg dieta)/ dihidrolipoato (50 μM)	Dieta carente de VE y medio de cultivo sin dihidrolipoato	Rata	Scholich y cols. 1989
Disminución en el grado de lesión retiniana mediada por radiación UV.	<i>In vitro</i>	α-tocoferol (50-100 μM) / Dihidrolipoato (25-100 μM)	Medio de cultivo sin antioxidantes	Rata	Stoyanovsky y cols., 1995
30% menor formación de cataratas.	<i>In vivo</i>	α-tocoferol (62.7 mg/kg dieta) / AAL (25 mg/kg)	Vehículo (agua destilada); grupo sin AAL	Rata	Maitra y cols., 1995
Incremento en la tasa de recuperación cardíaca, reducción en la incidencia de arritmias, incremento en los niveles de lipoperoxidos y contractilidad miocárdica en modelos de isquemia-reperfusión cardíaca.	<i>In vitro</i> e <i>in vivo</i>	α-tocoferol (100 μM)/ dihidrolipoato (50 μM) ^{58,59}	Medio de Cltivo sin Antioxidantes (experimentos <i>in vitro</i>). AAL (1.65 g/kg dieta) ^{57,60-62}	Rata	Haramaki y cols., 1993; Haramaki y cols., 1995; Combes y cols., 2000a; Combes y cols., 2000b; Ko y cols., 2001
		α-tocoferol (1000 IU VE/kg dieta) / AAL (1.65 g/kg dieta) ^{57,60-62}	Dieta no adicionada con antioxidantes (experimentos <i>in vivo</i>)		

Mejora en los parámetros de tensión muscular, tetanía, máxima y fatigabilidad en músculo esquelético.	<i>In vivo</i>	α -tocoferol (1000 IU VE/kg dieta) / AAL (1.65 g/kg dieta)	Dietas no adicionadas con antioxidantes	Rata	Coombes y cols., 2001
Reducción en la tasa de apoptosis linfocitaria y lipoperóxidos séricos.	<i>In vivo</i>	α -tocoferol (5 UI/kg) / AAL (175 mg/kg)	Vehículo (aceite de sésamo o agua destilada); po AAL sin VE	Gerbo	Sanchez-Almaraz y cols., 2001
Atenuación del mal de montaña y mejora en el perfil fisiológico a gran altitud de los alpinistas.	<i>In vivo</i>	α -tocoferol (100 UI/día) / AAL (150 mg/día)	Placebo	Humano	Bailey and Davies, 2001.
Decremento en los niveles de lipoperóxidos sanguíneos y menor apoptosis de linfocitos CD4 y CD8.	<i>In vivo</i>	α -tocoferol (10 mg/día) / AAL (100 mg/día)	Placebo	Humano	Mosca y cols., 2002
Reducción de la cicatriz glial, incremento la expresión de proteínas relacionadas con el crecimiento axónico (GAP43 y sinaptotifisina) y disminución del tamaño del infarto cerebral.	<i>In vivo</i>	α -tocoferol (50 mg/kg) / AAL (20 mg/kg)	Vehículos (aceite de sésamo y agua destilada)	Rata	Gonzalez-Perez y cols., 2002; Garcia-Estrada y cols., 2003.
Disminución de los niveles de EROs, incremento de la actividad de GPX y reducción de los niveles de IL-6 y TNF α .	<i>In vivo</i>	α -tocoferol (70 mg/día) / AAL (200 mg/día)	AAL + N-acetilcisteína; AAL + amifostina	Humano	Mantovani y cols., 2003
Incremento en los niveles de la proteína anti-apoptótica Bcl-2 en endotelio	<i>In vitro</i>	α -tocoferol (50 μ M) / AAL (1mM)	Medio de cultivo sin antioxidantes; medio + AAL solo; medio + VE sola	Bovino	Marsh y cols., 2005
Atenuación de la disfunción vascular inducida por ciclosporina y preservación de la enzima SOD eritrocitaria.	<i>In vivo</i>	α -tocoferol (1000 IU VE/kg dieta) / AAL (1.6 g/kg dieta)	Dietas no adicionadas con antioxidantes	Rata	Lexis y cols., 2006
La combinación antioxidante y el ejercicio incrementa los niveles enzimáticos de GPX y catalasa eritrocitarias.	<i>In vivo</i>	α -tocoferol (1000 UI/kg dieta)/AAL (1.6 g/kg dieta)	Dietas no enriquecidas en antioxidantes	Rata	Marsh y cols., 2006
Reducción en el daño oxidativo y menor acumulo de proteína beta amiloide en células de neuroblastoma	<i>In vitro</i>	α -tocoferol (50 μ M) / AAL (1mM)	Medio de cultivo sin antioxidantes; medio sin AAL	Humano	Woltjer y cols., 2007

En la serie de estudios que se mostrarán a continuación (resumidos en el cuadro 1) se logró evidenciar que la administración individual de alguno de los antioxidantes, ya sea VE o AAL, no era suficiente para contrarrestar los efectos nocivos de las ERO. Sin embargo, cuando ambos antioxidantes se utilizaban conjuntamente, los resultados obtenidos resultaban muy favorables. Uno de los primeros

para contrarrestar los efectos nocivos de las ERO. Sin embargo, cuando ambos antioxidantes se utilizaban conjuntamente, los resultados obtenidos resultaban muy favorables. Uno de los primeros

estudios que revelaron el sinergismo entre el AAL y la VE, se realizó con fracciones microsómicas enriquecidas con tocoferol, el análisis de quimioluminiscencia demostró que en ausencia o deficiencia del α -tocoferol, el AAL es incapaz de inhibir la lipoperoxidación de los microsomas.⁵⁵ Posteriormente, se encontró que el AAL modificaba considerablemente las concentraciones *in situ* de VE^{56,57}. En estudios paralelos, Haramaki, *et al.*⁵⁸ utilizaron un modelo de isquemia-reperfusión cardiaca *in vitro* donde demostraron que las altas concentraciones tisulares de VE en el miocardio asociadas a la administración de ácido lipoico, favorecen la recuperación durante la fase de reperfusión. De manera relevante, este efecto fue no observado cuando ambos antioxidantes fueron administrados de manera independiente.⁵⁸ Los autores proponen como mecanismo probable de acción a la potenciación del efecto modulador sobre los niveles tisulares de glutatión en el tejido cardíaco hipóxico.⁵⁹ Coombes, *et al.*⁶⁰ utilizaron un modelo de isquemia-reperfusión cardiaca *in vivo* para demostrar una reducción importante en los niveles de malonaldehído e hidroperóxidos (marcadores de peroxidación lipídica) por efecto de la mezcla de AAL y VE. Posteriormente, este mismo grupo mostró que una combinación similar de lipoato y tocoferol mejoraban los niveles de lipoperóxidos, incrementaban la función cardíaca, reducían las disritmias ventriculares postisquemias y preservaban la contractilidad cardíaca.⁶¹ Estos autores encontraron además que la combinación de AAL y VE modifica favorablemente las propiedades contráctiles del músculo esquelético.⁶²

Por otra parte, los efectos benéficos de una mezcla de AAL y VE fueron demostrados en un modelo murino de tromboembolia cerebral. En dicho estudio se evaluaron dos regímenes farmacológicos experimentales: profiláctico y terapéutico. En ambos casos se encontró que la mezcla de ambos antioxidantes reduce la cicatrización glial (considerada lesiva) e incrementa la expresión de proteínas relacionadas con el crecimiento axónico y la producción de vesículas sinápticas (ambos indicadores de remodelación neuronal).⁶³ Estudios adicionales con ese mismo modelo experimental indicaron que el tratamiento profiláctico con la mezcla de AAL y VE reduce el tamaño final del infarto y la tasa de peroxidación de lípidos de membrana.⁶⁴ Asimismo, otros estudios sugieren que la combinación de AAL y VE reduce significativamente la apoptosis linfocitaria,⁶⁵ disminuye el grado de lesión de las células retinoides sometidas a oxidación mediada por radiación UV⁶⁶ e incrementa los niveles endoteliales de la proteína anti-apoptót-

tica Bcl-2.⁶⁷ Hallazgos más recientes indican que la suplementación con AAL y VE atenua la disfunción vascular inducida por ciclosporina y preserva la actividad de la SOD eritrocitaria.⁶⁸ En soporte a estos estudios, una investigación realizada bajo condiciones de ejercicio extremo mostró que la combinación de estos antioxidantes modificaba favorablemente los niveles de las enzimas GPX y catalasa eritrocitarias.⁶⁹ En células humanas de neuroblastoma, la combinación de AAL y VE disminuyó los marcadores de daño oxidativo y produjo menor acumulación de proteína beta amiloide.⁷⁰

La consistencia de los hallazgos antes mencionados también es observada cuando la mezcla de AAL y VE se ha utilizado conjuntamente con otros antioxidantes presentes en la dieta convencional, tales como la vitamina C, beta-carotenos o el selenio; con los cuales, hasta el momento, se reportan también resultados experimentales promisorios.^{7,71-77} aunque dichos efectos benéficos parecen ser dependientes de la dosis.^{78,79} Asimismo, se han estudiado otras combinaciones de antioxidantes donde se reportan tanto efectos favorables^{80,81} como desfavorables.^{82,83} Dada la inconsistencia en estos hallazgos y ante la falta de estudios comparativos controlados y aleatorizados entre las diversas combinaciones de antioxidantes, resulta difícil establecer inequívocamente cual es la mezcla antioxidante más eficaz. No obstante, las evidencias indican que la combinación de los antioxidantes funciona mucho mejor que las monoterapias.^{7,55,58,61,71,76,77,84}

Mecanismo de acción de la sinergia entre el lipoato y la VE

Para explicar la sinergia entre el AAL y la VE se ha propuesto que el alfa-tocoferol es regenerado a través del lipoato.^{56,57,66} Sin embargo, este fenómeno por sí mismo no puede explicar la magnitud de los efectos observados. El AAL requiere de al menos dos pasos metabólicos intermedios (vía del glutatión y ascorbato) para regenerar al alfa-focoferol^{12,13} (Figura 3). Asimismo, aunque de manera independiente a las vías descritas, se ha propuesto que la vía del ubiquinol puede por sí misma coadyuvar en el reciclaje de la VE.^{12,13} Por lo tanto, es posible que otros procesos metabólicos estén involucrados en el sinergismo del AAL y la VE. Mecanismos variados como la actividad elevada de GPX,^{46,58,60} catalasa⁶⁹ e incrementos en la SOD, específicamente la SOD dependiente de manganeso (MnSOD) han sido involucrados con el sinergismo de AAL y VE.⁶¹ Dado que la captura microsomal de selenio es dependiente de la presen-

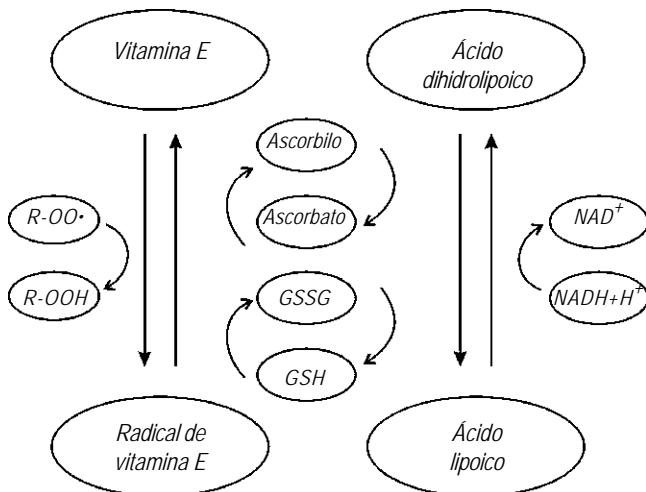


Figura 3. Reciclaje de la vitamina E mediado por el ácido α -lipoico, el cual es dependiente de dos intermediarios metabólicos: el ascorbato (vitamina C) y el ubiquinol. GSSG: glutatión oxidado; GSH: glutatión reducido. Modificado de Packer y cols., 1995.¹³

cia de VE en la dieta,⁸⁵ algunos autores han sugerido que la VE incrementa la actividad GPX al influir sobre la utilización del selenio.^{61,86,87} Finalmente, el mecanismo por el cual ocurre el incremento en la actividad de la MnSOD permanece sin ser dilucidado. No obstante, la modulación en el balance de proteínas anti- y pro-apoptóticas (Bcl-2 /Bax, respectivamente) parece ser también una vía importante en la preservación de la homeostasis antioxidante.^{67,78}

CONCLUSIONES

Las ERO están involucradas en la fisiopatología de una amplia variedad de procesos mórbidos, tales como: isquemia cardiaca, enfermedad vascular cerebral, neuropatía diabética, cáncer o enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, aquellas estrategias dirigidas a contrarrestar los cascada oxidativa tendrán importancia considerable en la medicina preventiva. Por lo tanto, la combinación del AAL y la VE pueden ser potencialmente útiles para prevenir la expansión de las lesiones e incluso para el tratamiento de ciertos procesos patológicos en los cuales las ERO están considerados como la fuente mayor de daño.

Aunque la administración de una mezcla de AAL y VE no previene la ocurrencia de un evento isquémico o cualquier otro proceso relacionado con la oxidación, los hallazgos en modelos de isquemia, diabetes y envejecimiento experimental sugieren fuertemente que la combinación de AAL y VE son un valioso recurso terapéutico para reducir el daño oxidativo y acelerar la recuperación funcional del órgano afectado. Estos antioxidantes

son componentes esenciales de la dieta normal de los mamíferos en general, ambos están disponibles comercialmente, su precio es bajo, el consumo de los suplementos orales es bien tolerado y los efectos colaterales son realmente excepcionales. Por lo tanto, la dieta diaria rica en AAL y VE o la ingesta de suplementos comerciales que los contengan podría ser indispensable en personas que sufren de diabetes, hipertensión, disritmias cardíacas, los cuales tienen un elevado riesgo de desarrollar las devastadoras complicaciones relacionadas con la sobreproducción de las ERO. Sin embargo, todavía se requieren de mayores estudios experimentales y ensayos clínicos controlados para establecer de manera definitiva el potencial terapéutico o profiláctico del AAL y la VE en los seres humanos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue parcialmente financiado por el fondo institucional de la Universidad de Colima (FRABA-446/07) y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (No. 52544).

REFERENCIAS

1. Siesjo BK, Zhao Q, Pahlmark K, Siesjo P, Katsura K, Folbergrova J. Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain damage. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(5): 1316-20.
2. Lachance PA, Nakat Z, Jeong WS. Antioxidants: an integrative approach. *Nutrition* 2001; 17(10): 835-8.
3. Flora SJ. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2007; 53(1): 1-2.
4. Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Phospholipase A2, hydroxyl radicals, and lipid peroxidation in transient cerebral ischemia. *Antioxid Redox Signal* 2003; 5(5): 647-54.
5. Caro AA, Cederbaum AI. Role of intracellular calcium and phospholipase A2 in arachidonic acid-induced toxicity in liver cells overexpressing CYP2E1. *Arch Biochem Biophys* 2007; 457(2): 252-63.
6. McCall JM, Braughler JM, Hall ED. Lipid peroxidation and the role of oxygen radicals in CNS injury. *Acta Anaesthesiol Belg* 1987; 38(4):373-9.
7. Ozmen H, Erulas FA, Karatas F, Cukurovali A, Yalcin O. Comparison of the concentration of trace metals (Ni, Zn, Co, Cu and Se), Fe, vitamins A, C and E, and lipid peroxidation in patients with prostate cancer. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(2): 175-9.
8. Garcia JJ, Martinez-Ballarin E, Millan-Plano S, et al. Effects of trace elements on membrane fluidity. *J Trace Elem Med Biol* 2005; 19(1): 19-22.
9. Ter-Horst G. Clinical pharmacology of cerebral ischemia. New jersey: Humana Press 1997.
10. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21(1): 2-14.
11. Wong A, Dukic-Stefanovic S, Gasic-Milenkovic J, et al. Anti-inflammatory antioxidants attenuate the expression of inducible nitric oxide synthase mediated by advanced glycation endproducts in murine microglia. *Eur J Neurosci* 2001; 14(12): 1961-7.
12. Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med* 1997; 22(1-2): 359-78.

13. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995; 19(2): 227-50.
14. Pershad Singh HA. Alpha-lipoic acid: physiologic mechanisms and indications for the treatment of metabolic syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16(3): 291-302.
15. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* 2001; 17(10): 888-95.
16. Blatt DH, Leonard SW, Traber MG. Vitamin E kinetics and the function of tocopherol regulatory proteins. *Nutrition* 2001; 17(10): 799-805.
17. Pryor WA. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radic Biol Med* 2000; 28(1): 141-64.
18. Neuzil J, Tomasetti M, Zhao Y, et al. Vitamin E analogs, a novel group of mitocans, as anticancer agents: the importance of being redox-silent. *Mol Pharmacol* 2007; 71(5): 1185-99.
19. Mustacich DJ, Bruno RS, Traber MG. Vitamin E. *Vitam Horm* 2007; 76: 1-21.
20. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition* 2000; 16(7-8): 716-8.
21. Herbette S, Roockel-Drevet P, Drevet JR. Seleno-independent glutathione peroxidases. More than simple antioxidant scavengers. *Febs J* 2007; 274(9): 2163-80.
22. Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr* 2007; 137(5): 1345-9.
23. Lodge JK, Youn HD, Handelman GJ. Natural sources of lipoic acid: determination of lipoyllysine released from protease-digested tissues by high performance liquid chromatography incorporating electrochemical detection. *J Appl Nutr* 1997; 49(1-2): 3-11.
24. Miller JR, Busby RW, Jordan SW, et al. Escherichia coli LipA is a lipoyl synthase: in vitro biosynthesis of lipoylated pyruvate dehydrogenase complex from octanoyl-acyl carrier protein. *Biochemistry* 2000; 39(49): 15166-78.
25. Yadav V, Marraccini G, Lovera J, et al. Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2005; 11(2): 159-65.
26. Kagan VE, Shvedova A, Serbinova E, et al. Dihydrolipoic acid-a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxyl, ascorbyl and chromanoxyl radicals. *Biochem Pharmacol* 1992; 44(8): 1637-49.
27. Alpha-lipoic acid- Monograph. *Altern Med Rev* 2006; 11(3): 232-7.
28. Seaton TA, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial respiratory enzyme function and superoxide dismutase activity following brain glutathione depletion in the rat. *Biochem Pharmacol* 1996; 52(11): 1657-63.
29. Linnane AW, Eastwood H. Cellular redox regulation and prooxidant signaling systems: a new perspective on the free radical theory of aging. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1067: 47-55.
30. Murphy ME, Scholich H, Sies H. Protection by glutathione and other thiol compounds against the loss of protein thiols and tocopherol homologs during microsomal lipid peroxidation. *Eur J Biochem* 1992; 210(1): 139-46.
31. Roy S, Sen CK, Tritschler HJ, Packer L. Modulation of cellular reducing equivalent homeostasis by alpha-lipoic acid. Mechanisms and implications for diabetes and ischemic injury. *Biochem Pharmacol* 1997; 53(3): 393-9.
32. Aoyama S, Okimura Y, Fujita H, et al. Stimulation of membrane permeability transition by alpha-lipoic acid and its biochemical characteristics. *Physiol Chem Phys Med NMR* 2006; 38(1): 1-20.
33. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2365-70.
34. Wollin SD, Jones PJ. Alpha-lipoic acid and cardiovascular disease. *J Nutr* 2003; 133(11): 3327-30.
35. Bilska A, Włodek L. Lipoic acid - the drug of the future? *Pharmacol Rep* 2005; 57(5): 570-7.
36. Beitzner H. Randomized, placebo-controlled, double blind study on the clinical efficacy of a cream containing 5% alpha-lipoic acid related to photoageing of facial skin. *Br J Dermatol* 2003; 149(4): 841-9.
37. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med* 2007; 43(1): 4-15.
38. Kohlschutter A, Hubner C, Jansen W, Lindner SG. A treatable familial neuromyopathy with vitamin E deficiency, normal absorption, and evidence of increased consumption of vitamin E. *J Inher Metab Dis* 1988; 11 Suppl 2: 149-52.
39. Christopher Min K. Structure and function of alpha-tocopherol transfer protein: implications for vitamin E metabolism and AVED. *Vitam Horm* 2007; 76: 23-43.
40. Hegele RA, Angel A. Arrest of neuropathy and myopathy in abetalipoproteinemia with high-dose vitamin E therapy. *Can Med Assoc J* 1985; 132(1): 41-4.
41. van der Worp HB, Bar PR, Kappelle LJ, de Wildt DJ. Dietary vitamin E levels affect outcome of permanent focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1998; 29(5): 1002-5; discussion 1005-6.
42. Martin A, Janigan D, Shukitt-Hale B, Prior RL, Joseph JA. Effect of vitamin E intake on levels of vitamins E and C in the central nervous system and peripheral tissues: implications for health recommendations. *Brain Res* 1999; 845(1): 50-9.
43. Azzi A. Molecular mechanism of alpha-tocopherol action. *Free Radic Biol Med* 2007; 43(1): 16-21.
44. Sorrenti V, Di Giacomo C, Renis M, et al. Lipid peroxidation and survival in rats following cerebral post-ischaemic reperfusion: effect of drugs with different molecular mechanisms. *Drugs Exp Clin Res* 1994; 20(5): 185-9.
45. Villalobos MA, De La Cruz JP, Carrasco T, Smith-Agreda JM, Sanchez de la Cuesta F. Effects of alpha-tocopherol on lipid peroxidation and mitochondrial reduction of tetraphenyl tetrazolium in the rat brain. *Brain Res Bull* 1994; 33(3): 313-8.
46. Conti M, Couturier M, Lemonnier A, Lemonnier F. Effects of alpha-tocopherol on antioxidant enzyme activity in human fibroblast cultures. *Int J Vitam Nutr Res* 1993; 63(2): 71-6.
47. Monget AL, Richard MJ, Cournot MP, et al. Effect of 6 month supplementation with different combinations of an association of antioxidant nutrients on biochemical parameters and markers of the antioxidant defence system in the elderly. The Geriatría/Min.Vit.Aox Network. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50(7): 443-9.
48. Holmqvist L, Stuchbury G, Berbaum K, et al. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. *Pharmacol Ther* 2007; 113(1): 154-64.
49. Ziegler D. Treatment of diabetic polyneuropathy: Update 2006. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084: 250-66.
50. Kendler BS. Supplemental conditionally essential nutrients in cardiovascular disease therapy. *J Cardiovasc Nurs* 2006; 21(1): 9-16.
51. Virmani A, Gaetani F, Binenda Z. Effects of metabolic modifiers such as carnitines, coenzyme Q10, and PUFAs against different forms of neurotoxic insults: metabolic inhibitors, MPTP, and methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1053: 183-91.
52. Kurien BT, Hensley K, Bachmann M, Scofield RH. Oxidatively modified autoantigens in autoimmune diseases. *Free Radic Biol Med* 2006; 41(4): 549-56.
53. Kurien BT, Scofield RH. Lipid peroxidation in systemic lupus erythematosus. *Indian J Exp Biol* 2006; 44(5): 349-56.
54. Miquel J, Ramirez-Bosca A, Ramirez-Bosca JV, Alperi JD. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 42(3): 289-306.
55. Scholich H, Murphy ME, Sies H. Antioxidant activity of dihydrolipoate against microsomal lipid peroxidation and its dependence on alpha-tocopherol. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1001(3): 256-61.

56. Maitra I, Serbinova E, Trischler H, Packer L. Alpha-lipoic acid prevents buthionine sulfoximine-induced cataract formation in newborn rats. *Free Radic Biol Med* 1995; 18(4): 823-9.
57. Ko KM, Yiu HY. Schisandrin B modulates the ischemia-reperfusion induced changes in non-enzymatic antioxidant levels in isolated-perfused rat hearts. *Mol Cell Biochem* 2001; 220(1-2): 141-7.
58. Haramaki N, Packer L, Assadnazari H, Zimmer G. Cardiac recovery during post-ischemic reperfusion is improved by combination of vitamin E with dihydrolipoic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 196(3): 1101-7.
59. Haramaki N, Assadnazari H, Zimmer G, Schepkin V, Packer L. The influence of vitamin E and dihydrolipoic acid on cardiac energy and glutathione status under hypoxia-reoxygenation. *Biochem Mol Biol Int* 1995; 37(3): 591-7.
60. Coombes JS, Powers SK, Demirel HA, et al. Effect of combined supplementation with vitamin E and alpha-lipoic acid on myocardial performance during *in vivo* ischaemia-reperfusion. *Acta Physiol Scand* 2000; 169(4): 261-9.
61. Coombes JS, Powers SK, Hamilton KL, et al. Improved cardiac performance after ischemia in aged rats supplemented with vitamin E and alpha-lipoic acid. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279(6): R2149-55.
62. Coombes JS, Powers SK, Rowell B, et al. Effects of vitamin E and alpha-lipoic acid on skeletal muscle contractile properties. *J Appl Physiol* 2001; 90(4): 424-30.
63. Gonzalez-Perez O, Gonzalez-Castaneda RE, Huerta M, et al. Beneficial effects of alpha-lipoic acid plus vitamin E on neurological deficit, reactive gliosis and neuronal remodeling in the penumbra of the ischemic rat brain. *Neurosci Lett* 2002; 321(1-2): 100-4.
64. Garcia-Estrada J, Gonzalez-Perez O, Gonzalez-Castaneda RE, et al. An alpha-lipoic acid-vitamin E mixture reduces post-embolism lipid peroxidation, cerebral infarction, and neurological deficit in rats. *Neurosci Res* 2003; 47(2): 219-24.
65. Sanchez-Almaraz E LM, Gonzalez-Perez O, Garcia-Estrada J, Hernandez G, Ramos-Ruiz R, Navarro-Ruiz A. Effects of the lipoic acid and vitamin E on apoptosis lymphocitary after global ischemia-reperfusion. *Scand J Immunol* 2001; 116.
66. Stoyanovsky DA, Goldman R, Darrow RM, Organisciak DT, Kagan VE. Endogenous ascorbate regenerates vitamin E in the retina directly and in combination with exogenous dihydrolipoic acid. *Curr Eye Res* 1995; 14(3): 181-9.
67. Marsh SA, Laursen PB, Pat BK, Gobe GC, Coombes JS. Bcl-2 in endothelial cells is increased by vitamin E and alpha-lipoic acid supplementation but not exercise training. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38(3): 445-51.
68. Lexis LA, Fenning A, Brown L, Fassett RG, Coombes JS. Antioxidant supplementation enhances erythrocyte antioxidant status and attenuates cyclosporine-induced vascular dysfunction. *Am J Transplant* 2006; 6(1): 41-9.
69. Marsh SA, Laursen PB, Coombes JS. Effects of antioxidant supplementation and exercise training on erythrocyte antioxidant enzymes. *Int J Vitam Nutr Res* 2006; 76(5): 324-31.
70. Wolter RL, McMahan W, Milatovic D, et al. Effects of chemical chaperones on oxidative stress and detergent-insoluble species formation following conditional expression of amyloid precursor protein carboxy-terminal fragment. *Neurobiol Dis* 2007; 25(2): 427-37.
71. Bailey DM, Davies B. Acute mountain sickness; prophylactic benefits of antioxidant vitamin supplementation at high altitude. *High Alt Med Biol* 2001; 2(1): 21-9.
72. Sharman EH, Bondy SC. Effects of age and dietary antioxidants on cerebral electron transport chain activity. *Neurobiol Aging* 2001; 22(4): 629-34.
73. Mosca L, Marcellini S, Perlutti M, et al. Modulation of apoptosis and improved redox metabolism with the use of a new antioxidant formula. *Biochem Pharmacol* 2002; 63(7): 1305-14.
74. Schmidt MC, Askew EW, Roberts DE, Prior RL, Ensign WY, Jr., Hesslink RE, Jr. Oxidative stress in humans training in a cold, moderate altitude environment and their response to a phytochemical antioxidant supplement. *Wilderness Environ Med* 2002; 13(2): 94-105.
75. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, et al. The impact of different antioxidant agents alone or in combination on reactive oxygen species, antioxidant enzymes and cytokines in a series of advanced cancer patients at different sites: correlation with disease progression. *Free Radic Res* 2003; 37(2): 213-23.
76. Ozkan Y, Yilmaz O, Ozturk AI, Ersan Y. Effects of triple antioxidant combination (vitamin E, vitamin C and alpha-lipoic acid) with insulin on lipid and cholesterol levels and fatty acid composition of brain tissue in experimental diabetic and non-diabetic rats. *Cell Biol Int* 2005; 29(9): 754-60.
77. Turan B, Saini HK, Zhang M, Prajapati D, Elimban V, Dhalla NS. Selenium improves cardiac function by attenuating the activation of NF-kappaB due to ischemia-reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7(9-10): 1388-97.
78. Marsh SA, Pat BK, Gobe GC, Coombes JS. Evidence for a non-antioxidant, dose-dependent role of alpha-lipoic acid in caspase-3 and ERK2 activation in endothelial cells. *Apoptosis* 2005; 10(3): 657-65.
79. Hill AS, Rogers QR, O'Neill SL, Christopher MM. Effects of dietary antioxidant supplementation before and after oral acetaminophen challenge in cats. *Am J Vet Res* 2005; 66(2): 196-204.
80. Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2): CD000254.
81. Pratico D, Delanty N. Oxidative injury in diseases of the central nervous system: focus on Alzheimer's disease. *Am J Med* 2000; 109(7): 577-85.
82. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(2): 281-91.
83. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361(9374): 2017-23.
84. Gonzalez-Perez O, Gonzalez-Castaneda RE. Therapeutic perspectives on the combination of á-lipoic acid and vitamin E. *Nutr Res* 2006; 26(1): 1-5.
85. Caygill CP, Diplock AT, Jeffery EH. Studies on selenium incorporation into, and electron-transfer function of, liver microsomal fractions from normal and vitamin E-deficient rats given phenobarbitone. *Biochem J* 1973; 136(4): 851-8.
86. Scott DL, Kelleher J, Losowsky MS. The effect of dietary selenium and vitamin E on glutathione peroxidase and glutathione in the rat. *Biochem Soc Trans* 1976; 4(2): 295-6.
87. Beck MA. Selenium and vitamin E status: impact on viral pathogenicity. *J Nutr* 2007; 137(5): 1338-40.
88. Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.6 [updated September 2006]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2006.

Reimpresos:

Dr. Oscar González-Pérez

Laboratorio de Neurociencias
Facultad de Psicología, Universidad de Colima
Av. Universidad # 333
Col. Las Víboras
28040 Colima, Col. **FALTA**
Tel. y Fax: (312) 316-1091
Correo electrónico: osglez@ucol.mx
osglez@prodigy.net.mx

Recibido el 1 de agosto de 2007.

Aceptado el 7 de febrero de 2008.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda.

Búsqueda actualizada al 16 de septiembre de 2007 (enero de 1966 a septiembre de 2007). Se consultaron las siguientes bases de datos: Medline-PubMed, ScienceDirect (Elsevier), BioMedNet, BioMedWorld, Ovid, Ebsco, Medicon, Center for Food Safety and Applied Nutrition. La estrategia de búsqueda incluyó cruces múltiples utilizando las palabras clave con sus subtópicos (enlistados más adelante). Los campos de búsqueda solamente fueron limitados para trabajos publicados en idioma inglés o español; en ambos casos, se incluyeron irrestrictamente estudios realizados en humanos y animales de laboratorio.

Criterios de selección

Se realizó una cuidadosa lectura de los trabajos presentados para descartar estudios cuya metodología no se apegara a los criterios de calidad especificados en el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas (*Cochrane Handbook*).⁸⁸ Brevemente, se incluyeron ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios que consideraran cualquier dosis, régimen o método de administración, ya sea en personas con cualquier diagnóstico o en cualquier modelo experimental controlado *in vivo* o *in vitro*. En ningún caso la elección del(os) artículo(s) estuvo condicionada por el reporte de resultados positivos o negativos.

Recopilación y análisis de la información:

Para verificar que cada artículo incluido en esta revisión cumpliera con los requisitos de calidad expuestos, estos fueron leídos por dos de los autores; en caso de disparidad de opiniones, un tercer autor otorgó el voto de calidad. En todos los casos, se descartaron aquellos estudios donde existiera conflicto de intereses o soporte financiero de la industria farmacéutica.

Listado de palabras claves y subtópicos relacionados:

Thioctic Acid

Alpha-Lipoic Acid
Lipoic Acid
Dihydrolipoic acid methyl ester
Reduced lipoic acid methyl ester

Oxidation-Reduction

Oxides
Oxidative Phosphorylation
Oxidative Stress
Oxygen Consumption
Oxygen Compounds
Fatty acid beta-oxidation
Lipid peroxidation

Vitamin E

Tocopherols
Tocotrienols

Antioxidants

Radiation-Protective Agents
Cryoprotective Agents
Free Radicals
Hypochlorous acid
Reactive Oxygen Species
Superoxides
Hydroxyl Radical
Nitric Oxide
Singlet Oxygen

Lipoamide

Alpha-lipoic amide
Lipoic acid synthase

Enzymatic pathways

Alkylglycerol cleavage enzyme
Lactate oxidative decarboxylase
Magnesium protoporphyrin monomethyl ester oxidative cyclase
Dihydrolipoamide Dehydrogenase
Lipoic Acid Dehydrogenase
MPME-oxidative cyclase
Mitochondrial oxidative damage endonuclease
Mitochondrial oxidative phosphorylation system
Glyceral-ether monooxygenase
Lactate 2-monooxygenase