



Aplicaciones clínicas del ácido tióctico (ácido α -lipoico) en pacientes con neuropatía diabética sintomática: revisión

Carlos Cantú Brito,* Fidel Baizábal Carvallo,* Jorge Aldrete Velasco,** Eduardo Chávez Güitrón***

RESUMEN

La diabetes mellitus es la principal causa de neuropatía en todo el mundo, y para la mayoría de los pacientes padecerla, en alguna de sus formas, es un desenlace común. El ácido tióctico o el ácido α -lipoico y sus derivados, debido a sus propiedades quelantes y antioxidantes, han demostrado su eficacia en el tratamiento de esta complicación. Asimismo, el ácido tióctico también ha demostrado utilidad en el tratamiento de neuropatías resultantes de la terapia antineoplásica con docetaxel y cisplatino.

Palabras clave: neuropatía diabética, ácido tióctico, ácido α -lipoico, ácido dihidrolipoico, antioxidantes, docetaxel.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is the main cause of neuropathy worldwide, being common place for patients to suffer from it at some stage of the disease. Tioctic acid or α -lipoic acid and its related metabolites, due to their antioxidant and chelating properties, have proved an effective therapy for dealing with this complication. In addition, tioctic acid is also helpful in treating chemotherapy-associated neuropathies due to doxorubicin or cisplatin.

Key words: diabetic neuropathy, tioctic acid, α -lipoic acid, dihydrolipoic acid, antioxidant, docetaxel.

El sistema nervioso periférico realiza diversas funciones motoras, sensibles y autonómicas. Cuando este sistema se afecta se dice que el paciente tiene una neuropatía que, desde el punto de vista patológico, puede ser consecuencia de degeneración axonal, trastornos desmielinizantes o la combinación de ambos procesos. Las manifestaciones clínicas de las neuropatías dependen de las funciones afectadas. En las neuropatías predominantemente motoras destaca la debilidad que manifiestan los pacientes y que suele ser distal. La afectación de la sensibilidad puede manifestarse por: hiperestesia, hipoestesia o anestesia, o por parestesias o disestesias. Cuando se afectan las funciones autonómicas sobre-

vienen diversos síntomas: hipotensión ortostática, crisis de taquicardia-bradicardia, disfunción eréctil, trastornos de la motilidad gastrointestinal (diarrea o estreñimiento), anhidrosis, etc. Dependiendo de la distribución de la afectación al sistema nervioso periférico, se reconocen tres padecimientos: 1) *Mono-neuropatía*, cuando sólo se afecta un nervio periférico, como ocurre en casos de compresión o atrapamiento de un nervio; 2) *Mononeuropatía múltiple o multifocal*, cuando se afectan dos o más nervios periféricos en forma aislada, que casi siempre se relacionan con trastornos sistémicos (por ejemplo, vasculitis); y 3) *Polineuropatía*, cuando existe afectación difusa de los nervios periféricos.

Los síntomas se manifiestan en forma más o menos simétrica en la porción distal de las cuatro extremidades, con una distribución en “guante o calcetín”, y es común la disminución o ausencia de reflejos de estiramiento muscular. En ocasiones, la afectación también implica a la raíz nerviosa, dando lugar a una polirradiculoneuropatía. Desde el punto de vista etiológico, las neuropatías pueden ser hereditarias o adquiridas (cuadro 1).

La diabetes mellitus afecta al 8% de la población adulta en México y es la principal causa de insufi-

* Neurólogo e internista. Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

** Médico internista.

*** Escuela de Medicina, Universidad Panamericana.

Correspondencia: Dr. Carlos Cantú B. Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, CP 14000, México, DF.

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: enero, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Cuadro 1. Clasificación etiológica de las neuropatías

Enfermedad	Manifestación clínica
Hereditarias	
E. Charcot-Marie-Tooth	Sensible-motora
Síndrome de Dejerine Sottas	Sensible
Amiloidosis familiar	Disautonomía
Porfiria aguda intermitente	Motora aguda
Metabólicas	
Diabetes mellitus	(Cuadro 2)
Hipotiroidismo	Sensitiva, sensible-motora
Insuficiencia renal-hepática	Sensitiva, sensible-motora
Deficiencia B ₁ , B ₆ , B ₁₂	Sensitivo-motora, autonómica
Alcoholismo	Sensible-motora
Mediadas inmunitariamente	
Síndrome Guillain-Barré	Motora aguda
Síndrome de Millar-Fischer	Oftalmoparesia
Polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria	Crónica sensitivo-motora
Neuropatía multifocal con bloqueo de la conducción	Motora multifocal
Paraproteíemia	
Mieloma múltiple-Síndrome POEMS	Sensible-motora
Gammopatías monoclonales	Sensible-motora, multifocal
Vasculitis	
Poliarteritis nodosa, lupus eritematoso generalizado	Multifocal
Síndrome de Sjögren	
Tóxica	
Metales	Motora
Arsénico	Sensible
Fármacos (metronidazol, vincristina, cloroquina, isoniazida)	Sensible-motora
Infecciosa	
Herpes zoster	Sensible
Difteria	Motora o sensible-motora
Virus de inmunodeficiencia humana	Sensible o multifocal
Enfermedad de Lyme	Sensible-motora o multifocal
Lepra	Sensible
Amiloidosis primaria	Sensible o autonómica
Paraneoplásica	
Cáncer pulmonar	Sensible
Linfoma	Motora, sensible-motora

ciencia renal,¹ neuropatía periférica y ceguera en la población adulta.² Desde 1990 es la cuarta causa de mortalidad general en nuestro país, donde cada año se registran más de 180,000 casos nuevos y 36,000 defunciones,³ con una edad promedio a la muerte de 56 años y un promedio de 12 años potenciales de vida perdidos.⁴

La diabetes mellitus es la principal causa de neuropatía en el mundo. Se considera que del 50 al 75% de

los diabéticos padecerán neuropatía entre 5 a 10 años posteriores al inicio de la enfermedad, de tal forma que se estima que de cada 100 pacientes con diabetes: 25 refieren síntomas de neuropatía, en 50 se demuestra afección neuropática en el examen físico y casi en 90 hay señales de afectación neuropática en las pruebas neurofisiológicas.⁵ La principal forma de neuropatía diabética (afectación de los *vasa nervorum*) es la responsable de la mayoría de los casos de pie diabético e incrementa el riesgo de amputación, que origina 50 a 75% de las amputaciones no traumáticas.⁶ De los pacientes con neuropatía diabética, del 10 al 20% tienen neuropatía dolorosa que amerita manejo integral del dolor. La neuropatía diabética afecta al sistema nervioso periférico de una forma muy compleja, por lo que se manifiesta con diferentes patrones clínicos aislados o en combinaciones (cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación clínica de la neuropatía diabética

Polineuropatía Generalizada y simétrica	Sensible o sensible-motora distal Neuropatía autonómica Neuropatía motora proximal de miembros inferiores
Neuropatías focales	Mononeuropatía compresiva, por atrapamiento Neuropatía craneal
Neuropatías multifocales	Mononeuritis <i>multiplex</i> Radiculopatía troncal toracolumbar Radiculopatía lumbosacra (síndrome Bruns-Garland)
Formas mixtas	

Los mecanismos precisos a través de los cuales se inicia la neuropatía diabética no están plenamente definidos; sin embargo, desde el punto de vista clínico la neuropatía diabética comprende múltiples anormalidades que afectan la función de los nervios periféricos y autonómicos.⁷ Es muy probable que múltiples factores interactúen para dar lugar a la diversidad de patrones clínicos. Existen estudios en los que se señala que la hiperglucemia es el proceso patogénico iniciador más importante de la neuropatía diabética. Sus principales trastornos bioquímicos incluyen: hiperactividad de la vía de los polioles (con incremento de la formación de sorbitol a través del sistema enzimático de la aldosa reductasa),⁸ glucosilación no enzimática de macromoléculas, especialmente proteínas, e incremento del estrés oxidativo (agresión

Cuadro 3. Efectos del ácido α -lipoico y su derivado el ácido α -dihidrolipoico

Efectos	Ácido α -lipoico	Ácido dihidrolipoico
Antioxidante	Sí	Sí
Regenerador de antioxidantes endógenos	No	Sí
Quelante	Sí (hierro y cobre)	Sí (cadmio)
Remoción de especies reactivas de oxígeno	Sí	Sí
Regeneración de vitaminas C, E y glutatión	No	Sí
Incremento en la reparación de enzimas dañadas (α -1-antiproteasas)	No	Sí

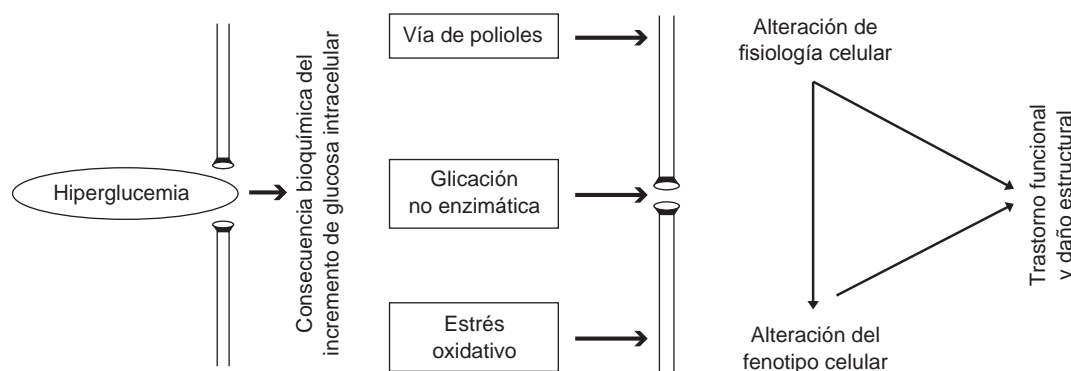
oxidativa). Cada uno de estos procesos, por sí mismo, tiene la capacidad de iniciar cambios funcionales y finalmente estructurales, que pueden interrelacionarse y actuar en forma sinérgica (figura 1). Otros mecanismos patogénicos incluyen: fenómenos de apoptosis secundarios a incremento en el estrés oxidativo, sobre todo en las células de los ganglios de la raíces dorsales de la médula espinal, como resultado de la hiperglucemia crónica,⁹ isquemia e hipoxia de los nervios por microangiopatía,¹⁰ deficiencia de ácido γ -linoleico,¹¹ deficiencia de factores de crecimiento nervioso,¹² todos los cuales pueden converger para propiciar mayor estrés oxidativo (figura 2). La diabetes se vincula con

incremento en la producción de radicales libres derivados de la hiperoxidación, que tienen la capacidad de dañar moléculas intracelulares y contribuyen a la afectación macrovascular.

En modelos experimentales en animales, el cambio identificable más temprano es el edema axonal en las regiones nodal y paranodal, lo que ocasiona disminución en la velocidad de conducción nerviosa. Posteriormente se identifica la separación progresiva de la vaina de mielina provista por la célula de Schwann y que se inicia en el nódulo de Ranvier. Esta separación axoglial, cuya progresión está en función directa de la duración y gravedad de la diabetes, se acompaña de disminución en la conducción saltatoria internodal, deteriorando aún más la velocidad de conducción nerviosa. Al final, los cambios histopatológicos característicos incluyen:

1. Desmielinización paranodal segmentaria.
2. Atrofia y pérdida de fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas.
3. Proliferación del tejido conectivo endoneural.
4. Engrosamiento de la membrana basal y disminución de la luz en los vasos capilares del endoneurio y perineurio.

Esta reducción en la perfusión nerviosa conduce a isquemia e hipoxia endoneurales. En la actualidad se sabe que gran parte de estos cambios los ocasiona el estrés oxidativo, que conduce a déficit en la concentración de vasodilatadores (protectores) endoteliales, como: óxido nítrico, factor hiperpolarizante derivado del endotelio y prostaciclina. La autooxidación de la glucosa y el aumento en la peroxidación de lípidos contribuyen al estrés oxidativo en estos pacientes.^{13,14}

**Figura 1.** Alteraciones bioquímicas secundarias de la hiperglucemia que conducen a la etapa terminal de la neuropatía diabética.

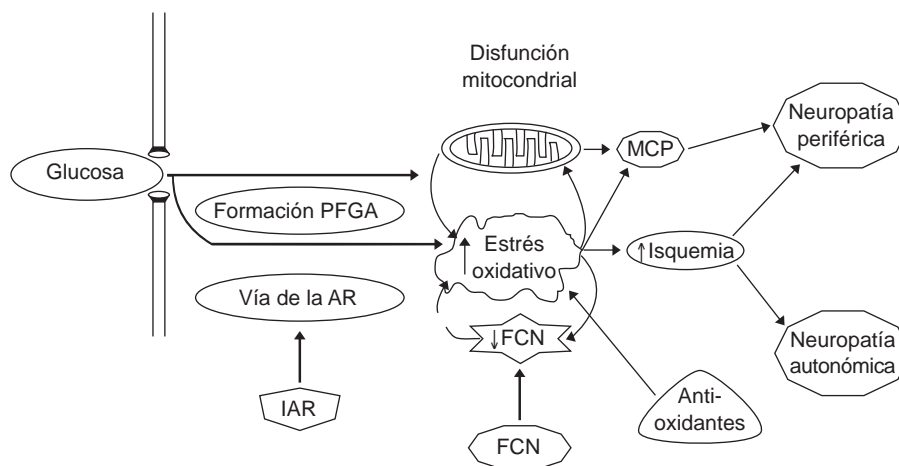


Figura 2. Estrés oxidativo de la neuropatía diabética. La evidencia experimental ha demostrado que la neuropatía diabética puede ser consecuencia de fenómenos que secundariamente producen incremento del estrés oxidativo y exceso de radicales libres.

PFGA: productos finales de la glucosilación avanzada; AR: aldosa reductasa; MCP: muerte celular programada; FCN: factor de crecimiento neural; IAR: inhibidores de la aldosa reductasa.

El estrés oxidativo se define como: un exceso en la formación o una insuficiente remoción de moléculas altamente reactivas, como: las especies reactivas de oxígeno y las de nitrógeno. Las especies reactivas de oxígeno incluyen radicales libres, como: superóxido, hidroxilo, peroxilo, hidroperoxilo, peróxido de hidrógeno y ácido clorhídrico. Las especies reactivas de hidrógeno incluyen radicales libres, como: óxido nítrico, dióxido nítrico y no radicales como peroxinitrito, óxido nitroso y alquil peroxinitratos. De todas estas moléculas, las más estudiadas en el ámbito de la neuropatía diabética son: superóxido, óxido nítrico y peroxinitrito.¹⁵

En el caso de la neuropatía subclínica, como su nombre lo indica, no es sencillo hacer el diagnóstico de manera temprana, por lo que se establece por las alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa detectadas por pruebas electrodiagnósticas anormales o por pruebas sensoriales anormales para temperatura o vibración y por alteraciones autonómicas, como: disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con la inspiración profunda, maniobra de Valsalva y pruebas posturales acompañadas de función sudomotora disminuida y latencia pupilar incrementada.¹⁶

En un estudio realizado por Aldrete y su grupo para poder correlacionar la coexistencia de nefropatía, neuropatía y retinopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se encontró que la alteración en las

pruebas de velocidad de conducción nerviosa se manifestaba desde etapas tempranas de la enfermedad (cinco años de evolución, aproximadamente) y cuando el paciente tenía microalbuminuria (daño renal incipiente) positiva. Conforme evoluciona la enfermedad renal, pasa lo mismo que con la incidencia y gravedad de la neuropatía y retinopatía.¹⁷

Hasta hace algunos años no existía tratamiento específico, por lo que el manejo sólo solía ser sintomático. Para el dolor se han utilizado antiepilépticos como la carbamazepina (100 a 600 mg/día), antidepresivos tricíclicos (ADT) como la amitriptilina (25 a 75 mg/día) o gabapentina (300 a 900 mg/día) e inhibidores de la aldosa reductasa, como tolrestato.¹⁸ Por desgracia, salvo el caso de los inhibidores de la aldosa reductasa (no disponibles en México desde hace más de 10 años), todos los demás tratamientos son sólo sintomáticos y la tasa de respuesta es sumamente variable y la afectan los efectos secundarios.

Los factores que al corregirse se relacionan con remisión de los síntomas de manera espontánea hasta en 50% de los casos son: los cambios metabólicos súbitos (cetoacidosis o estado hiperosmolar), diabetes de corto tiempo de evolución o antecedentes de gran pérdida de peso, previa al inicio de los síntomas.¹⁹

Está demostrado que el tratamiento estricto e intensivo de la hiperglucemia retrasa la aparición de la neuropatía en el paciente diabético.²⁰ En los últimos

años, en varios ensayos clínicos controlados, también se han observado efectos benéficos consistentes debidos al efecto antioxidante del ácido tióctico; enseguida se describen en detalle sus efectos y aplicaciones.

FARMACOLOGÍA DEL ÁCIDO TIÓCTICO

El ácido tióctico, también conocido como ácido α -lipoico, lo descubrieron Snell y su grupo²¹ en 1931 y los primeros que lo aislaron fueron Reed y colaboradores, como factor de reemplazo de acetato.^{22,23} Al principio se clasificó como vitamina pero, posteriormente, se demostró que lo sintetizan los animales y los humanos, principalmente en el hígado y el riñón,²⁴ órganos donde alcanza las concentraciones más altas. Si bien la vía biosintética del ácido tióctico no se conoce aún a la perfección, al parecer se sintetiza en la mitocondria a partir del ácido octanoico y una fuente de azufre.²⁵

Al ácido tióctico y a su derivado el ácido α -dihidrolipoico (ADHL) [Figura 3] se les han atribuido cuatro principales propiedades antioxidantes:

1. Habilidad para reducir especies reactivas derivadas del oxígeno.
2. Habilidad para regenerar antioxidantes endógenos.
3. Capacidad para reparar el daño tisular oxidativo.
4. Capacidad quelante.²⁶

Estas propiedades varían dependiendo del compuesto, como se describe en el cuadro 3. También se les han atribuido efectos pro-oxidantes; sin embargo, el ácido α -lipoico puede bloquear el efecto pro-oxidante del ácido α -dihidrolipoico. Se estima que la biodis-

ponibilidad del ácido tióctico es del 29%, posterior a la administración por vía oral de 200 mg.²⁷ Esta biodisponibilidad relativamente baja se ha atribuido al extenso metabolismo de primer paso por el hígado, lo cual se ha confirmado en modelos experimentales. En modelos murinos a los que se administró ácido tióctico radiomarcado se demostró que la excreción renal consiste, principalmente, en compuestos homólogos con cadenas más cortas, algunos de los cuales sufren un proceso de beta-oxidación,²⁸ reacción que también se ha demostrado en humanos.²⁹

APLICACIONES CLÍNICAS DEL ÁCIDO TIÓCTICO

Neuropatía diabética

El efecto benéfico antioxidante del ácido tióctico en los síntomas y signos neuropáticos se ha demostrado, consistentemente, en forma experimental y en varios ensayos clínicos controlados, sobre todo por sus efectos en el estrés oxidativo descrito en la figura 1.

En un modelo murino de diabetes inducido por estreptozotocina, Nagamatsu y su grupo demostraron que el ácido tióctico mejora el flujo sanguíneo de los nervios afectados por la diabetes; así mismo, reduce el estrés oxidativo al aumentar la actividad del glutatión, con lo que mejora la velocidad de conducción nerviosa.³⁰

En uno de los primeros ensayos clínicos con ácido tióctico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 publicado en 1999, en los que se comparó con pacientes que recibieron placebo durante siete meses, y tratados con ácido tióctico por vía intravenosa en tres dosis semanales, seguido de la administración por vía oral durante seis meses, no mostraron mejoría clínica significativa en algunos síntomas neuropáticos, como: parestesias y disestesias, aunque sí en otros deficitarios neuropáticos, como: hipoestesias y anestesia.³¹ Sin embargo, en estudios posteriores con ácido tióctico a dosis de 600 mg por vía intravenosa aplicado durante cinco días a la semana (14 tratamientos), se demostró disminución, en comparación con placebo, en cuanto al dolor quemante, dolor lancinante y frecuencia de parestesias.³²

En un metanálisis reciente que incluyó los cuatro ensayos clínicos controlados más representativos de ácido tióctico en neuropatía diabética [*Alpha-Lipoic*

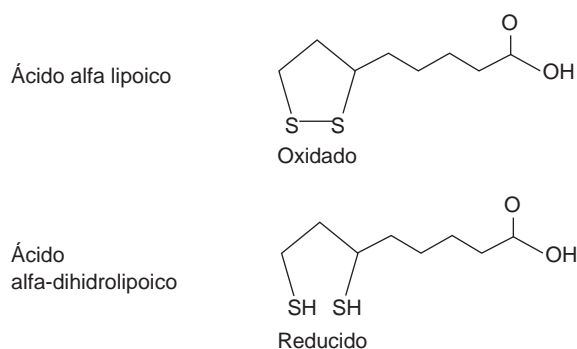


Figura 3. Formas biológicas del ácido alfa-lipoico.

Acid in Diabetic Neuropathy (ALADIN I, ALADIN III), *Symptomatic Diabetic Neuropathy* (SYDNEY) y *Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy* (NATHAN II)] se comparó al ácido tióctico en dosis de 600 mg al día en infusión intravenosa durante tres semanas (con descansos los fines de semana) contra placebo.³³ La población estudiada incluyó a 1,258 pacientes y se demostró que la tasa de respuesta favorable fue superior en los pacientes tratados con ácido tióctico (52.7%) en comparación con los tratados con placebo (36.9%). Los pacientes que recibieron ácido tióctico experimentaron menor dolor y sensación de ardor y parestesias, y mejoría en el reflejo aquileo y sensibilidad al tacto (presión y punzada), mientras que la tasa de reacciones adversas no fue diferente entre ambos grupos. Es probable que estos efectos benéficos se relacionen con modificaciones en la patogenia subyacente de la neuropatía.

El ácido tióctico también se ha utilizado para el tratamiento de la neuropatía autonómica cardíaca causada por diabetes mellitus no insulino-dependiente. En el estudio DEKAN (*Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie*) los autores demostraron que el ácido tióctico a dosis de 800 mg/día durante cuatro meses, mejoró la variabilidad de la frecuencia cardíaca en forma leve, pero significativa comparado con placebo, aunque los autores no demostraron diferencias sintomáticas significativas en el sistema nervioso autónomo.³⁴ En modelos experimentales de neuropatía autonómica cardíaca en ratones, el ácido tióctico ha mostrado mejorar la captación y utilización de glucosa por los miocitos cardíacos, con el consiguiente incremento en el consumo de oxígeno, utilización del ATP y de la fracción de expulsión, por lo que el efecto benéfico del ácido tióctico en el corazón también puede obedecer a mecanismos no neurológicos.³⁵ Debido a que el deterioro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha relacionado con incremento de la mortalidad de hasta cinco veces, se puede establecer desde el punto de vista teórico que el ácido tióctico debe tener impacto en la mortalidad, porque reduce la neuropatía autonómica cardíaca.³⁶

En la actualidad está en marcha un gran ensayo clínico controlado en Norteamérica y Europa, el estudio *Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy* (NATHAN I) con duración de cuatro años, que per-

mitirá establecer con claridad la eficacia e inocuidad del ácido tióctico.

OTRAS APLICACIONES DEL ÁCIDO TIÓCTICO: NEUROPATÍA POR FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Hace poco el ácido tióctico también comenzó a indicarse en aplicaciones semanales (600 mg IV) para el tratamiento sintomático de la neuropatía sensible inducida por la combinación de docetaxel y cisplatino, como tratamiento para diversas neoplasias.³⁷ El ácido tióctico provocó mejoría en 6 de 10 pacientes con neuropatía grado II y en 2 de 4 pacientes con neuropatía grado III, inducidas por estos fármacos, con una mediana de respuesta de cuatro semanas.³⁸ El ácido tióctico también ha logrado disminuir los síntomas neuropáticos causados por oxaliplatino, los cuales pueden ser agudos y transitorios o bien persistentes. Esta complicación constituye una limitante de la dosis del antineoplásico y puede presentarse en aproximadamente 10 al 18% de los pacientes que reciben una dosis acumulada de 800 mg/m².³⁹ Gedlicka y sus colaboradores demostraron que el ácido tióctico (en dosis semanales de 600 mg IV durante 3 a 5 semanas, seguidos de 600 mg por vía oral tres veces al día) en pacientes que reciben oxaliplatino, disminuye la intensidad de los síntomas causados por este fármaco en 53% de los casos.⁴⁰

El perfil de inocuidad (efectos colaterales) del ácido tióctico comparado con placebo no fue significativamente mayor ni en frecuencia ni en intensidad en los estudios mencionados de neuropatía diabética ni en la inducida por antineoplásicos.

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus es la principal causa de neuropatía que se manifiesta con diversos patrones clínicos. Es muy probable que múltiples mecanismos interactúen para dar lugar a esta diversidad clínica, entre los que destaca el efecto del estrés oxidante. El efecto antioxidante del ácido tióctico disminuye los síntomas y signos neuropáticos, como se demostró en forma consistente en experimentos y en varios ensayos clínicos controlados. El ácido tióctico también ha demostrado resultados alentadores para disminuir la neuropatía

autonómica del paciente diabético, sobre todo en el ámbito cardíaco. El ácido tióctico ha demostrado ventajas en las manifestaciones neuropáticas inducidas por fármacos antineoplásicos. Su perfil de inocuidad es adecuado porque la frecuencia de efectos adversos es similar a la observada con placebo en varios ensayos clínicos controlados.

REFERENCIAS

- Humphrey LL, Ballard DJ, Frohnert PP. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1989;111:788-96.
- Clements R, Bell D. Complications of diabetes. Prevalence detection, current treatment and prognosis. *Am J Med* 1985;79(5A):2-7.
- Rull A. The impact of diabetes mellitus on public health in Mexico. *Current Science* 1995;64-74.
- Greene D, Lattimer S, Sima A. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Medicine* 1987;316(10):599-605.
- Ziegler D. Diagnosis, staging and epidemiology of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Nutr Metab* 1994;7:342-48.
- Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG, Davignon D. Increased mortality associated with diabetic ulcer. *Diabet Med* 1996;13:967-72.
- Zochodne D. Diabetic neuropathies: features and mechanisms. *Brain Pathol* 1999;9:369-91.
- Schmeichel AM, Schmelzer JD, Low PA. Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2003;52:165-71.
- Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care* 1992;15:1902-25.
- Low PA, Lagerlund TD, McManis PG. Nerve blood flow and oxygen delivery in normal, diabetic, and ischemic neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 1989;31:355-438.
- Cameron NE, Cotter MA. Effects of evening primrose oil treatment on sciatic nerve blood flow and endoneurial oxygen tension in streptozotocin-diabetic rats. *Acta Diabetol* 1994;31:220-25.
- Hellweg R, Hartung HD. Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: a possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *J Neurosci Res* 1990;26:258-67.
- Rull JA y colaboradores. Cambios histológicos y funcionales. En: Consenso sobre neuropatía diabética. Grupo Nacional de Consenso en Diabetes. Fundación Mexicana para la Salud. México, 1996.
- Otero-Siliceo E, Ruano-Calderón L. Neuropatía diabética: ¿una enfermedad vascular? *Rev Neurol* 2003;37(7): 658-61.
- Schultz J, Harris AK, Rychly D, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Card Diabetology* 2005;4:5.
- Martínez-Conde A, Paredes FC, Zacarías CR. Neuropatía diabética. *Rev Hosp Gral M Gea González* 2002;5(1 y 2): 7-23.
- Aldrete-Velasco J y col. Correlación entre nefropatía, neuropatía y retinopatía en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente. *Rev Asoc Med Intern de México* 1995;11(3):109-14.
- Aldrete VJ, Morales SJ, Villicaña MH, Aldrete JA y col. Eficacia clínica y neurofisiológica del tolrestato en pacientes con neuropatía diabética avanzada. *Rev Med Int Méx* 1995;11(4):160-7.
- Effect of intensive treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complication Trial. *Ann Neurol* 1995;38:869-80.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Int Med* 1995;122:561-66.
- Snell EE, Strong FM, Peterson WH. Growth factors for bacteria. Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria. *Biochem J* 1937;31:1789.
- Reed LJ, DeBusk BG, Gunsalus IC, Hornberger CS. Crystalline α -lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science* 1951;114:93-103.
- Reed LJ. The chemistry and function of lipoic acids. *Adv Enzymol* 1957;18:319-47.
- Carreau JP. Biosynthesis of lipoic acid via unsaturated fatty acids. *Meth Enzymol* 1979;62:152-58.
- Jordan SW, Cronan JE. Biosynthesis of lipoic acid and post-translational modification with lipoic acid in *Escherichia coli*. *Methods Enzymol* 1997;279:176.
- Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmac* 1997;29(3):315-31.
- Teichert J, Kern J, Tritschler HJ, Ulrich H, Preiss R. Investigations on the pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:625.
- Spence JT, McCormick DB. Lipoic acid metabolism in the rat. *Arch Biochem Biophys* 1976;174:13.
- Biewenga G, Haenen GR, Bast A. The role of lipoic acid metabolism in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Drug Metab Rev* 1997;29:1025.
- Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995;18:1160-67.
- Ziegler D, Hanefeld MH, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999;22:1296-1301.
- Ametov S, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with [alpha]-lipoic acid: The SYDNEY Trial. *Diabetes Care* 2003;26:770-76.
- Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant [alpha]-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004;21:114-21.
- Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients: A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care* 1997;20:369-73.

35. Strodter D, Lehmann E, Lehmann U, Tritschler HJ, et al. The influence of thioctic acid on metabolism and function of the diabetic heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;29:19-26.
36. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:339-83.
37. Gedlicka GV, Kornek K, Schmid WS. Amelioration of docetaxel/cisplatin induced polyneuropathy by alpha-lipoic acid. *Ann Oncol* 2003;14:339-40.
38. Postma TJ, Heimans JJ. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 2000;11:509-13.
39. Culy CR, Clemett D, Wiseman LR. Oxaliplatin: A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. *Drugs* 2000;60:895-924.
40. Gedlicka C, Scheithauer W, Schull B, Kornek GV. Effective treatment of oxaliplatin-induced cumulative polyneuropathy with alpha-lipoic acid. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3359-61.