



## Risikovurdering af alfa-liponsyre i kosttilskud

**Baggesen, Dorte Lau**

*Publication date:*  
2017

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

*Citation (APA):*  
Baggesen, D. L., (2017). *Risikovurdering af alfa-liponsyre i kosttilskud*, No. 17/03458, 5 p., Mar 09, 2017.

---

### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

## Risikovurdering af alfa-liponsyre i kosttilskud

### Opdrag

Fødevarestyrelse anmoder om en risikovurdering vedrørende tilsætningen af stoffet alfa-liponsyre til et kosttilskud. Det oplyses, at der er tale om en tilsætning af 200 mg alfa-liponsyre pr. anbefalet daglig dosis. Derudover anmodes om udarbejdelse af en specifikation af stoffet.

### Konklusion

På baggrund af en beregnet øvre grænse for sikkert dagligt indtag på 42 mg alfa-liponsyre pr. person fastsat på baggrund af to rotteforsøg og en generel risiko for en øget forekomst af insulin autoimmun syndrom uanset den anvendte dosering pga. eksponering af en større del af befolkningen, vurderer DTU Fødevarer instituttet, at det er sundhedsmæssigt betænkeligt at tilsætte en anbefalet daglig dosis på 200 mg alfa-liponsyre til kosttilskud. Desuden tyder forsøg i mus på, at den øvre grænse for sikkert indtag af alfa-liponsyre ligger lavere end 42 mg pr. person pr. dag.

### Risikovurdering

#### Undersøgelser i mennesker

Det har ikke været muligt at identificere studier foretaget i raske individer, som formodes at være målgruppen for kosttilskuddet. Studier, der undersøger effekter af alfa-liponsyre i mennesker, er foretaget i forskellige patientgrupper herunder patienter med diabetisk neuropati og infertile mænd eller svært overvægtige og overvægtige med forhøjet blodtryk, diabetes eller forhøjet kolesterol (Han *et al.* 2012; Koh *et al.* 2011; Hahm *et al.* 2004; Porasuphatana *et al.* 2012; Haghghian *et al.* 2015; Ziegler *et al.* 2006). De undersøgte doser af alfa-liponsyre varierer fra 300-1800 mg pr. dag og studierne fokuserer på, hvorvidt alfa-liponsyre kan afhjælpe symptomer ved nogle sygdomme. De er således ikke designet til at undersøge mulige toksiske effekter. En række bivirkninger, som allergiske hudreaktioner (herunder nældefeber og kløende fornemmelse), gastrointestinale symptomer (såsom smerter i mave regionen, kvalme, opkast og diarré) og svimmelhed er ligeledes rapporteret i de humane forsøg (Han *et al.* 2012; Hahm *et al.* 2004; Koh *et al.* 2011; Porasuphatana *et al.* 2012; Ziegler *et al.* 2006). Desuden er rapporteret enkelte forgiftningssager, hvor dosis ikke er kendt (Tolunay *et al.* 2015; Hadzik *et al.* 2014).

#### Dyreforsøg

Risikovurderingen af alfa-liponsyre anvendt som kosttilskud og fastsættelsen af en øvre sikker grænse for indtag, tager udgangspunkt i to publicerede artikler, begge af Cremer *et al.* (Cremer *et al.*

2006a; Cremer *et al.* 2006b), hvori resultater opnået i rotteforsøg er beskrevet. Den ene af artiklerne er nævnt og refereret i firmaets ansøgning. Den første artikel rapporterer den akutte (en enkelt dosis) og subakutte toksicitet (en daglig dosering i 28 dage) af alfa-liponsyre (Cremer *et al.* 2006a) og den anden artikel omhandler den kroniske toksicitet (en daglig dosering over en to-årig periode) af stoffet (Cremer *et al.* 2006b).

Studierne viser, at alfa-liponsyre ikke er akut toksisk (dvs. ingen dødsfald) i rotter ved oral dosering op til 2000 mg alfa-liponsyre pr. kg legemsvægt. Dog viste rotterne, der fik denne dosis, tegn på påvirket almenbefindende. De opførte sig, som var de bedøvede, var apatiske, stripelsede, gik med krummet ryg og/eller havde lukkede øjne. I det subakutte 28-dages forsøg (Cremer *et al.* 2006a) sås ingen tegn på toksiske effekter, kliniske symptomer eller patologiske forandringer, når rotterne blev doseret med 31.6 eller 61.9 mg alfa-liponsyre pr. kg legemsvægt. Ved højeste dosis (121 mg pr. kg legemsvægt) sås lettere formindsket bevægelighed/parese i en hanrotte i slutningen af forsøget. Flere af hunrotterne fra højeste dosis-gruppe udviste koordinationsforstyrrelser efter mellem 30 og 180 minutter efter dosering og i et enkelt tilfælde udviklede et dyr lettere kloniske (stødvis) kramper. I de højest doserede hanner sås fald i kolesterol, total protein og triglycerider, samt små dog statistisk signifikante stigninger i leverenzymet alanin aminotransferase (ALAT). En stigning i ALAT er en indikator for leverskade. Både absolut samt relative nyrevægte var statistisk signifikant øgede i han- og hunrotter ved højeste dosis. I hunrotter var relativ nyrevægt også statistisk signifikant øget ved mellemste dosis (61.9 mg alfa-liponsyre pr. kg legemsvægt). Absolut levervægt var statistisk signifikant øget i de højest doserede hunrotter, mens relativ levervægt var statistisk signifikant øget i laveste, midterste og højeste dosisgruppe. I hanner var relativ levervægt statistisk signifikant øget i højeste dosisgruppe. I alle grupper sås let forøget forekomst af mikrogranulomer i leveren, primært bestående af makrofager og som ofte var associeret med levercellenekrose dvs. celledød. Incidensen var sammenlignelig holdene imellem, men i de højest doserede han- og hunrotter var forandringerne mere alvorlige, mikrogranulomerne var større og forekom hyppigere end i kontrolgruppen.

I et to-årigt kronisk toksicitetsstudie blev hun- og hanrotter (i alt 180 rotter af hvert køn fordelt på 4 hold) dagligt doseret med hhv. 0, 20, 60 eller 180 mg alfa-liponsyre pr. kg legemsvægt via foderet (Cremer *et al.* 2006b). Det skal bemærkes, at denne undersøgelse er udført i 1970'erne med datidens standarder, men først er publiceret i 2006. Der var ingen effekt af alfa-liponsyre på legemsvægt eller tilvækst i han- eller hunrotter ved de to laveste doser. Højeste dosering medførte statistisk signifikant reduceret tilvækst i både hanner og hunner (startende hhv. efter 12 og 8 ugers dosering), hvilket resulterede i reduceret legemsvægte for hanner og hunner på hhv. 12,8 og 22,5% sammenlignet med kontrolholdet ved aflivning. En reduktion i legemsvækst på ca. 10% opfattes som en toksiske effekt (OECD 2009). Derfor anses reduktionen i legemstilvækst blandt både hanner og hunner set i den højeste dosisgruppe for at være en toksisk effekt. I samme periode sås reduceret foderindtag i begge køn ved højeste dosering. Doseringen medførte ingen effekt på hverken absolutte eller relative organvægte efter 12 måneder. Derimod var absolut lever- og lungevægt i de højest doserede hunrotter lavere end i kontroller, mens absolut hjerte- og brisselvægte var lavere i højest doserede hanner sammenlignet med kontroller. De relative organvægte var sammenlignelige holdene imellem.

Kuhla *et al.* (2016) beskriver et studie i hanmus, hvor der kun er benyttet 1 dosisgruppe (20 mg alfa-liponsyre pr. kg legemsvægt pr. dag). Musene blev doseret dagligt i hhv. 4 og 74 uger. Efter 74 ugers dosering med alfa-liponsyre sås statistisk signifikant øget aktivitet af leverenzymet aspartat

aminotransferase, som er en indikator for leverskade. Ligeledes sås øget leukocytinfiltrationer, inflammation og nekrose i levervæv, alt sammen tegn på leverskade. Selvom undersøgelsen har eksperimentelle svagheder og ikke er et standard toksikologisk forsøg, viser det, at en dosis, svarende til 1/3 af den dosis, der ikke gav effekt i rottestudierne af Cremer *et al.*, har skadelig effekt på leveren i mus. Det kunne tyde på, at mus er mere følsomme end rotter, og at den dosis, der kan give en effekt i mus ligger lavere. Dette bekræftes af LD<sub>50</sub> værdier (akut oral toksicitet, den dosis der slår halvdelen af de testede dyr ihjel), hvor den for mus er 44% lavere end den tilsvarende LD<sub>50</sub> i rotter (hhv. 502 og 1130 mg alfa-liponsyre pr. kg legemsvægt pr. dag) (Cremer *et al.* 2006a).

På baggrund af rottestudierne ville man fastsætte en "No observed adverse effect" NOAEL til 60 mg alfa-liponsyre pr. kg legemsvægt pr. dag. For at komme til en øvre grænse for et sikkert indtag hos mennesker anvendes en usikkerhedsfaktor (UF) på 100, som tager højde for ekstrapolering fra rotte til menneske, og for inter-individuel følsomhed mellem mennesker. Med en NOAEL på 60 mg alfa-liponsyre pr. kg legemsvægt pr. dag og en UF på 100, er den øvre grænse for sikkert indtag af alfa-liponsyre 0,6 mg pr. kg legemsvægt pr. dag. Dette svarer til en daglig dosis på 42 mg alfa-liponsyre for en person, der vejer 70 kg. Ud fra de tilgængelige dyrestudier, ser det ikke ud til, at rotten er den mest følsomme dyreart. Mus er mere følsomme. På denne baggrund ser det ud til, at den sikre dosis ligger under 42 mg pr. dag.

#### Autoimmun sygdom

Det er velkendt, at alfa-liponsyre kan forårsage insulin autoimmun syndrom (IAS) (DTU notat dateret 7. juni 2016, J. nr. 16/10462). Det antages, at sygdommen skyldes, at alfa-liponsyre kan spalte kroppens eget insulin, så kroppen ser det som et nyt stof og derfor reagerer på det, som var det fremmed (allergisk reaktion). Da der er tale om et immunologiske respons (autoimmun reaktion) antages det, at dosen, der indtages, ikke spiller en afgørende rolle for sygdommens udvikling. IAS er karakteriseret ved lavt blodsukker og høje koncentrationer af immunoreaktivt insulin og antistoffer overfor humant insulin uden forudgående behandling med insulin. Dette manifesteres ved neurologiske symptomer som rysten, hjertebanken, angst/uro, svedudbrud, sult og følelsesforstyrrelser. Det lave blodsukker kan forårsage koma. Behandling og ophør med at tage alfa-liponsyre får med tiden IAS til at forsvinde.

Der er et stærkt genetisk element i udviklingen af IAS, der knytter sig til to bestemte genotyper i blodtypemarkøren Human Leucocyt Antigen (HLA). Det drejer sig om genotypen HLA-DRB1\*0406, som fortrinsvis findes hos japanere (3,1% af befolkningen) og hos koreanere, og genotypen HLA-DRB1\*0403, der fortrinsvis findes hos etniske europæere (1,1% af befolkningen i Italien). Til trods for at lidelsen er sjældent beskrevet blandt etniske europæere, påpeges det, at lidelsen sandsynligvis er underrapporteret og fejlagnostiseres som insulinom. Det vurderes af Gullo *et al.* (2014), at en forøgelse af brugen af alfa-liponsyre som kosttilskud i Italien har øget hyppigheden af IAS. Således har de diagnosticeret seks tilfælde af IAS forårsaget af alfa-liponsyre i løbet af 22 måneder, hvoraf en af de diagnosticerede havde diabetes. Desuden er det ikke almindeligt at kende sin HLA blodtype og dermed vide, om man er i risiko for at få AIS.

På baggrund af en beregnet øvre grænse for sikkert dagligt indtag på 42 mg alfa-liponsyre pr. person fastsat på baggrund af to rotteforsøg og en generel risiko for en øget forekomst af IAS uanset den anvendte dosering pga. eksponering af en større del af befolkningen, vurderer DTU Fødevarerinstitutionen, at det er sundhedsmæssigt betænkeligt at tilsætte en anbefalet daglig dosis på

200 mg alfa-liponsyre til kosttilskud. Desuden tyder forsøg i mus på, at den øvre grænse muligvis ligger lavere end 42 mg pr. person pr. dag.

#### Benyttet litteratur

Cremer DR *et al.* (2006a) Safety evaluation of  $\alpha$ -lipoic acid (ALA). *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 46:29-41.

Cremer DR *et al.* (2006b) Long-term safety of  $\alpha$ -lipoic acid (ALA) consumption; A 2-year study. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 46:193-201.

DTU Notat dateret 7. juni 2016. Alfa-lipon.

Gullo D *et al.* (2014) Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking  $\alpha$ -lipoic acid. *Clin Endocrinol* 81: 204-209.

Hadzik H *et al.* (2014) Fatal Non-accidental Alpha-lipoic Acid Intoxication in an Adolescent Girl. *Klinische Pädiatrie* 226(5):292-294.

Haghighian HK *et al.* (2015) Randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of alpha-lipoic acid supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men. *Fertility and Sterility* 104(2):318-324.

Hahm JR *et al.* (2004) Clinical experience with thioctacid (thioctic acid) in the treatment of distal symmetric polyneuropathy in Korean diabetic patients. *Journal of Diabetes and Its Complications* 18:79-85.

Han T *et al.* (2012) A systematic review and meta-analysis of  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *European Journal of Endocrinology* 167:465-471.

Koh EE *et al.* (2011) Effects of Alpha-Lipoic Acid on Body Weight in Obese Subjects. *The American Journal of Medicine* 124, 85.e1-85.e8.

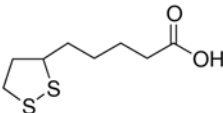
Kuhla A *et al.* (2016) Prophylactic and abundant intake of  $\alpha$ -lipoic acid causes hepatic steatosis and should be reconsidered in usage as a anti-aging drug. *BioFactors* 42(2):179-189.

Porasuphatana S *et al.* (2012) Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha-lipoic acid; a randomized double-blinded placebo-controlled study.

Tolunay O *et al.* (2015) A rare cause of status epilepticus; alpha lipoic acid intoxication, case report and review of the literature. *European Journal of Paediatric Neurology* 19:730-732.

Ziegler D *et al.* (2006) Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 29:2365-2370.

## SPECIFIKATION FOR ALFA-LIPONSYRE

<b>SYNONYMER</b>	Thioctinsyre 1,2-dithiolane-3-pentan syre; 1,2-dithiolan-3-valerianesyre
<b>DEFINITION</b>	
<i>Kemisk navn</i>	1,2-Dithiolan-3-pentan syre
<i>CAS-nummer</i>	1077-28-7
<i>Kemisk formel</i>	
<i>Strukturformel</i>	$C_8H_{14}O_2S_2$
<i>Molekylvægt</i>	206.32 g/mol
<i>Indhold</i>	Ikke mindre end 99.0% og ikke mere end 101.0% alfa-liponsyre bestemt ved gas chromatografi
<b>IDENTIFIKATION</b>	
<i>Identifikations test</i>	IR absorption. Spektrum skal være i overensstemmelse med tilsvarende spektrum fra et referencestof.
A. <i>Smeltepunkt</i>	60-62° C
B. <i>Specifik rotation</i>	$[\alpha]_D^{22}$ : +/- 1.0° (50 mg/ml i alkohol)
<b>RENHEDSGRAD</b>	
<i>Tørringstab</i>	Ikke over 0,2%
<i>Aske</i>	Ikke over 0.1%
<i>Tungmetaller</i>	Ikke over 10 mg/kg (ved metode II, Ph. US 39., 673. Kviksølv kan ikke identificeres ved denne test)
<i>Bly</i>	Ikke over 1 mg/kg

Aktuel reference til kontrol af specifikations krav:  
Specifikation fra United States Pharmacopeia (USP).