

Acido α -lipoico farmaco o integratore? Una panoramica sulla farmacocinetica, le formulazioni disponibili e le evidenze cliniche nelle complicanze del diabete

M. Brufani

Dipartimento di Scienze Biochimiche "A. Rossi Fanelli" - Università degli Studi di Roma

Riassunto. L'acido α -lipoico (acido 1,2-ditiolano-3-pentanoico; acido tioctico), per la presenza di un carbonio chirale, possiede due enantiomeri R ed S di cui la forma R è biologicamente più attiva ed è la sola presente in natura. L'acido α -lipoico è un cofattore endogeno di importanti complessi enzimatici necessari per generare energia. La molecola ha un carattere anfifilico, caratteristica vantaggiosa che ne rende possibile la distribuzione in tutti i distretti dell'organismo, incluso il sistema nervoso centrale. Grazie alle sue forme, ossidata e ridotta (ALA/DHLA), l'acido α -lipoico rappresenta un potente antiossidante poiché non solo ha la capacità di inattivare i radicali liberi e le specie reattive dell'ossigeno, ma ha anche proprietà biochimiche che gli permettono di potenziare l'attività di altri antiossidanti endogeni (come vitamina C, vitamina E e glutazione) rigenerandoli o aumentandone la quantità cellulare. L'ALA è inoltre in grado di chelare efficacemente vari metalli pesanti limitandone la tossicità. Non da ultimo, come confermato da numerosi studi, l'ALA contribuisce a ridurre i livelli di glucosio nel sangue favorendone l'ingresso all'interno della cellula e potenziando, nei pazienti con diabete di tipo 2, la sensibilità all'insulina. Se l'assunzione di ALA avviene da formulazioni orali come le compresse, solo il 37% della dose viene assorbito, mentre con formulazioni liquide, i parametri farmacocinetici (C_{max} , AUC, T_{max}) si migliorano notevolmente. ALA è stato ampiamente utilizzato nel trattamento della neuropatia diabetica: una revisione della letteratura relativa a questi studi clinici conferma che alla dose di 600 mg iv/die per 3 settimane o per via orale per 5 settimane, ALA può offrire benefici sulla sintomatologia della polineuropatia sensitivo-motoria, esercitando in particolare un'efficace azione di controllo del dolore oltre a migliorare il trofismo e la funzione delle fibre nervose, con una buona tollerabilità. In particolare, a fronte delle numerose potenzialità della molecola, risulta interessante l'innovazione della nuova formulazione orale liquida, che presenta dei requisiti fondamentali per migliorare il profilo di farmacocinetica e l'efficacia terapeutica dell'ALA.

Parole chiave: Acido α -lipoico, R-ALA, biodisponibilità, antiossidanti, diabete, neuropatia diabetica

« α -LIPOIC ACID: DRUG OR DIETARY SUPPLEMENT? AN OVERVIEW ON THE PHARMACOKINETICS, AVAILABLE FORMULATIONS AND CLINICAL EVIDENCE IN THE DIABETES COMPLICATIONS»

Summary. α -lipoico acid, also known as 1,2-dithiolane-3-pentanoic acid or thioctic acid, due to its chiral carbon atom, has got two enantiomers R and S whose R-enantiomer is more biologically active and it is the only one naturally occurring. α -lipoico acid is an essential endogenous cofactor of important enzymatic complexes required to produce energy. Its amphiphilic property greatly enhances its ability to distribute in all the organism, including the central nervous system. Due to its oxidized and reduced (ALA/DHLA) forms, α -lipoico acid is a powerful antioxidant able to inactivate free radicals and reactive oxygen species, as well as enhance the activity of other endogenous antioxidants (such as vitamin C, vitamin E and glutathione) by regenerating or increasing their cellular levels. ALA is also able to effectively chelate various heavy metals limiting their toxicity. Furthermore, as confirmed by various studies, ALA helps to reduce blood glucose levels allowing glucose uptake and

enhancing insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. While the rate of absorption of ALA administered through oral formulations such as tablets is only 37% of the initial dose, ALA administration through liquid formulations greatly improves the pharmacokinetic parameters (C_{max} , AUC, T_{max}). ALA has been widely used in the treatment of diabetic neuropathy: a review of these clinical studies confirms that the beneficial effect of ALA on neuropathic symptoms is obtained with 600 mg iv/day for 3 weeks or orally for 5 weeks, improving both control of pain and trophism and function of the nerve fibers, with good tolerability. In particular, due to the numerous potentials of the molecule, the new oral liquid formulation is very interesting because it shows some basic requirements for improving the ALA pharmacokinetic profile and therapeutic efficacy.

Key words: α -lipoico acid, R-ALA, bioavailability, antioxidants, diabetes, diabetic neuropathy

La scoperta

La scoperta dell'acido α -lipoico (ALA) risale al 1937 quando il biochimico Snell e i suoi colleghi osservarono che alcuni batteri avevano bisogno di un composto presente nell'estratto di patata per la propria normale crescita. Inizialmente questo composto fu considerato erroneamente una vitamina, fino al 1951, quando un altro biochimico, Lester Reed, lo isolò da omogenati epatici. Egli fu in grado di purificare una piccolissima quantità di cristalli gialli di ALA da un campione di fegato del peso di più di 100 chili. L'acido α -lipoico, così chiamato per la sua solubilità nei grassi, presenta nella molecola due atomi di zolfo (*theion* in greco) ed otto (*octo* in greco) di carbonio e per questo motivo viene chiamato anche acido tioctico (1).

Caratteristiche chimiche

L'ALA (acido 1,2-ditioilano-3-pentanoico), per la presenza di un carbonio asimmetrico, ha due possibili isomeri ottici, uno destrogiro (R-ALA) ed uno levogiro (S-ALA). La figura 1 mostra le configurazioni assolute dei due isomeri. I due enantiomeri si comportano *in vivo* in maniera diversa in quanto le strutture proteiche (enzimi, recettori, etc) con le quali interagiscono sono a loro volta asimmetriche. In natura l'ALA si trova solamente nella forma R, ed è presente nell'organismo sia in forma libera che coniugato con residui di lisina; tale legame caratterizza questo isomero e lo rende essenziale come cofattore nei sistemi biologici. Per

la sua struttura, l'ALA risulta solubile sia in ambiente acquoso che in quello lipidico, caratteristica vantaggiosa che ne rende possibile la distribuzione in tutto l'organismo, incluso il sistema nervoso centrale poichè riesce a superare la barriera ematoencefalica (2-4).

Nella forma ridotta, acido diidrolipoico (DHLA), ottenuta dall'ALA per cattura di due elettroni, gli atomi di zolfo sono presenti come tioli liberi (-SH), mentre nella forma ossidata, grazie alla perdita di due elettroni e alla generazione di un legame disolfuro (-S-S-), si origina una struttura terminale ad anello. Data la sua particolare struttura molecolare, l'ALA può sia andare incontro a reazioni di ossido-riduzione, che fungere da trasportatore di elettroni o di gruppi acetilici (o altri acili).

La forma ossidata ALA e la forma ridotta DHLA (Fig. 2) rappresentano una delle più potenti coppie

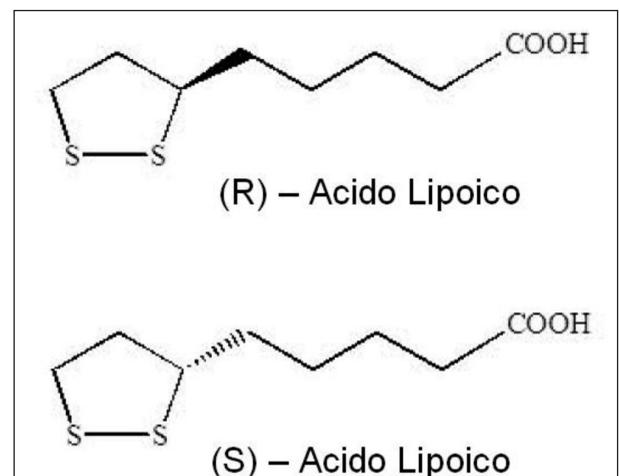


Figure 1. Enantiomeri R ed S dell'acido Lipoico

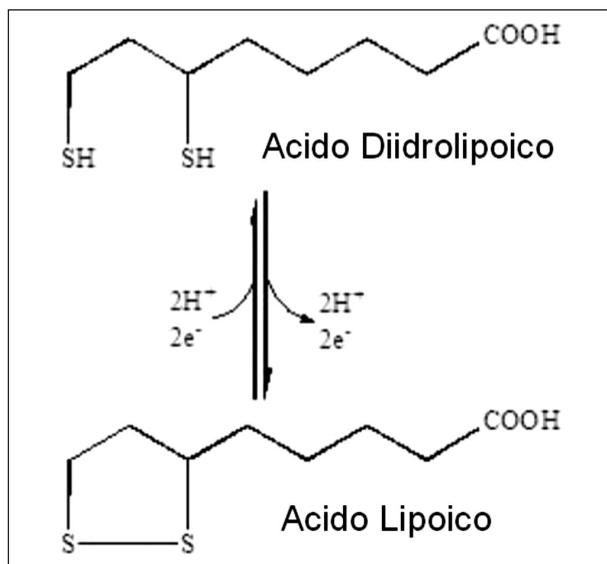


Figure 2. Acido α -lipoico e la sua forma ridotta Acido Diidrolipoico (3)

antiossidanti presenti in natura, indispensabili per il metabolismo energetico cellulare (3, 5).

Sintesi endogena e fonti alimentari

La via biosintetica dell'ALA non è del tutto chiarita. L'ALA è sintetizzato de novo nel fegato, partendo da un acido grasso ad otto atomi di carbonio (acido ottanoico) e da cisteina (come fonte di zolfo). Anche il suo catabolismo ha luogo nel fegato. Oltre alla sintesi endogena, l'ALA viene assorbito anche da alimenti animali e vegetali. ALA si trova in alte concentrazioni nei tessuti animali con elevata attività metabolica come cuore, fegato e reni. Fonti vegetali di ALA, elencate in ordine decrescente, sono spinaci, broccoli, pomodori, piselli, cavoletti di Bruxelles e crusca di riso (2, 3).

Negli alimenti l'enantiomero R si trova legato in modo covalente alla lisina delle proteine (lipoillisina), caratteristica che però ne abbassa la biodisponibilità rispetto all'ALA libero, assunto come integratore o farmaco per os.

Il fegato e tutte le cellule dell'organismo di un individuo producono grandi quantità di ALA; purtroppo però, in vecchiaia la produzione diminuisce drasticamente e l'apporto con la dieta o meglio ancora con l'integrazione nutraceutica risulta spesso necessario (1).

Ruolo fisiologico e attività

La molecola dell'ALA è molto piccola e altamente assorbibile attraverso la membrana cellulare e grazie alla sua natura anfipatica è presente sia nel compartimento lipidico che in quello acquoso delle cellule dove può svolgere le seguenti attività (1, 4-9):

- cofattore enzimatico essenziale nel ciclo di Krebs;
- antiossidante (rigenerazione diretta della vitamina C e glutazione e indiretta della vitamina E);
- antiossidante indiretto (aumenta la quantità intracellulare di ascorbato e glutazione);
- azione chelante dei metalli;
- effetto insulinomimetico;
- altri meccanismi molecolari.

Cofattore enzimatico essenziale nel ciclo di Krebs

Nei mitocondri, l'ALA favorisce la produzione di energia agendo da cofattore per alcuni enzimi che partecipano al processo di conversione di glucosio, acidi grassi e altre fonti energetiche in adenosin trifosfato (ATP). Nello specifico, l'ALA catalizza la decarbossilazione ossidativa del piruvato, dell' α -chetoglutarato e della catena ramificata di α -cheto-acidi all'interno del complesso di reazioni, fondamentali per la produzione di energia cellulare, che costituiscono il "ciclo di Krebs". La disponibilità di ALA a livello cellulare aumenta la percorribilità del ciclo di Krebs e conseguentemente anche l'efficienza dell'intero processo (1, 6, 8).

Azione antiossidante

L'ALA viene facilmente ridotto in DHLA dalla nicotinammide adenina dinucleotide (NADH) o dalla nicotinammide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) ridotte. La coppia antiossidante ALA/DHLA è in grado di inattivare numerose specie radicaliche tossiche, che possono formarsi nei processi metabolici cellulari per la produzione di energia (radicale idrossilico, ossido nitrico, radicale perossilico, acido ipocloroso, ossigeno singoletto) proteggendo la cellula dai danni ossidativi derivanti dall'esposizione a queste sostanze. Il DHLA è in grado di donare i suoi due elettroni alle forme ossidate e quindi non più attive del glutazione (glutazione disulfide) e di vitamina C (radicale della vitamina C),

rigenerandole a glutatione e ad ascorbato. A sua volta, la vitamina C in forma ridotta è in grado di riattivare la forma radicalica della vitamina E riducendola a tocoferolo (vitamina E attiva). Dopo la donazione dei suoi due elettroni, il DHLA ritorna alla forma ossidata di ALA che può a sua volta ridursi a DHLA e ricominciare il ciclo di rigenerazione della catena antiossidante cellulare (Fig. 3) (1,2,4-6,9).

Antiossidante indiretto

Oltre all'attività antiossidante diretta, ci sono studi su modelli animali che indicano che l'ALA può aumentare i livelli endogeni di ascorbato indirettamente, tramite induzione dell'uptake dal plasma. Altre interessanti evidenze mostrano che la coppia ALA/DHLA induce la sintesi di glutatione regolandone sia la trascrizione sia la produzione che la disponibilità cellulare (1, 6, 10, 11).

L'ALA è inoltre in grado di aumentare anche i livelli di coenzima Q_{10} , un altro importante antiossidante cellulare (3,8).

Azione chelante dei metalli

Un'altra funzione essenziale dell'ALA è legata alla capacità di chelare i metalli pesanti. La chelazione è un processo che consente a tutti gli organismi di assimilare e utilizzare alcuni metalli, essenziali per la formazione di proteine fondamentali per la vita ed eliminare quelli tossici o in eccesso (1). La coppia ALA/DHLA

è in grado di chelare efficacemente vari metalli, quali rame (12), zinco, piombo, ferro in eccesso, mercurio e arsenico, limitando la loro tossicità e trasportandoli in modo da essere facilmente eliminati dall'organismo (7). In letteratura si trovano dati clinici sull'efficacia dell'ALA nella disintossicazione da avvelenamento cronico da mercurio (13), da arsenico e da cadmio (1).

Effetto insulino-mimetico

Numerosi studi hanno evidenziato la capacità dell'ALA di potenziare la sensibilità all'insulina nei pazienti con diabete di tipo 2, di migliorare il trasporto del glucosio e di favorirne l'ingresso all'interno della cellula, utilizzando spesso delle strade alternative a quelle attribuibili all'insulina. Questo fenomeno contribuisce alla riduzione dei livelli del glucosio nel sangue e previene diverse complicanze che si manifestano nei pazienti diabetici (14-17).

Altri meccanismi molecolari

Acquisizioni recenti aprono nuove prospettive su alcune funzioni molecolari dell'ALA ponendo interessanti obiettivi di ricerca su questa molecola (3). L'ALA agisce sul sistema vascolare e aumenta la sintesi endoteliale di ossido nitrico (NO), suggerendo un nuovo razionale per studi sulle disfunzioni endoteliali e sulla pressione sanguigna (18, 19). L'ALA inoltre diminuisce l'espressione di metalloproteinasi (MMP-9) e delle molecole di adesione intercellulari (VCAM-1)

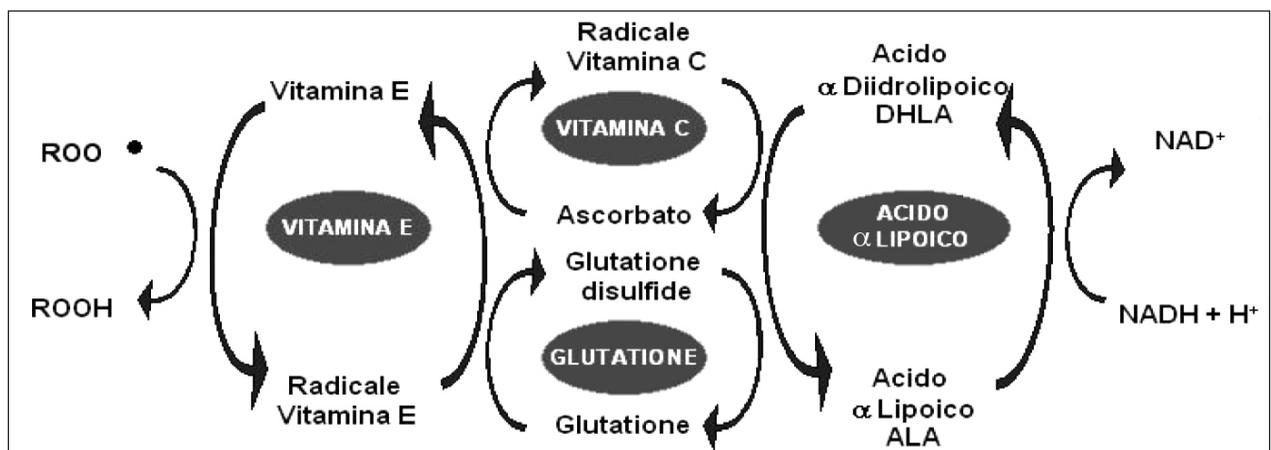


Figure 3. Schematizzazione del ciclo di rigenerazione antiossidante cellulare

mostrando interessanti proprietà antinfiammatorie (2, 20, 21).

Altri studi sulla conduzione nervosa mostrano che l'ALA provoca un'umentata sintesi del Nerve Growth Factor (NGF) oltre a contrastare la perossidazione lipidica nel tessuto nervoso (22-25).

L'ALA nella sua forma ossidata e ridotta (ALA/DHLA) rappresenta un antiossidante ideale in quanto soddisfa tutti i criteri considerati importanti per un antiossidante: il carattere anfifilico, l'interazione e la rigenerazione, la capacità di inattivare i radicali liberi, la chelazione dei metalli, la disponibilità, la tollerabilità e la sicurezza (2, 26).

Numerose evidenze dimostrano che, quando assunto oralmente, in dosi elevate rispetto a quelle presenti negli alimenti, questa sostanza non viene utilizzata dall'organismo esclusivamente come cofattore metabolico, ma esercita anche una serie di attività biochimiche dotate di un potenziale valore farmacoterapeutico. Negli ultimi anni una fiorente letteratura scientifica ne ha evidenziato possibili e promettenti utilizzi in ambito clinico, per il trattamento e la cura di importanti patologie come la neuropatia diabetica, le patologie infiammatorie ed i disturbi vascolari (3, 26, 27).

Vie di somministrazione

Gli effetti biologicamente rilevanti o terapeutici dell'ALA dipendono dalla frazione plasmatica libera e non da quella legata alle proteine. Inoltre, solo piccole quantità di ALA proveniente dal cibo entrano in circolo sotto forma di composto libero. Per questo motivo la dieta non è in grado di rendere rapidamente disponibile il composto come antiossidante. La somministrazione di specifiche forme farmaceutiche a base di ALA aumenta rapidamente i livelli di ALA libero, rendendolo disponibile nel plasma, in quantità relativamente elevate (28).

La prima formulazione utilizzata a scopo terapeutico in diversi studi clinici è stata la soluzione per infusione endovenosa, capace di garantire un'importante concentrazione plasmatica dell'ALA. In seguito sono state sviluppate anche alcune formulazioni orali,

utilizzate, in diversi Paesi, come farmaci o nutraceutici; ulteriori studi sono stati condotti per confrontarne l'efficacia terapeutica rispetto alla somministrazione endovenosa (1, 2).

Farmacocinetica

Se somministrato per via endovenosa l'ALA ha una breve emivita, (circa 30 minuti) e viene facilmente metabolizzato ed eliminato (28).

Se l'assunzione avviene da formulazioni orali intervengono vari parametri che possono influenzarne la biodisponibilità. I principali sono:

1. la presenza di cibo nello stomaco;
2. la composizione chimica della miscela di partenza (miscela racemica o isomero naturale);
3. lo stato fisico della formulazione (formulazione solida o liquida);
4. la stabilità dell'ALA in ambiente gastrico.

Di seguito verranno brevemente esaminati dati provenienti da studi pubblicati che evidenziano come questi fattori possono influenzare il profilo farmacocinetico di ALA assunto per via orale.

Presenza di cibo nello stomaco

A seguito di assunzione per via orale, l'ALA è velocemente assorbito e agevolmente convertito, in vari tessuti, nella sua forma ridotta e più attiva, il DHLA. Il sito di elezione per l'assorbimento dell'ALA è lo stomaco, ma poiché è strutturalmente simile agli acidi grassi a catena media, rapidamente viene assorbito anche nel tratto intestinale.

Diversi studi, *in vitro* e *in vivo*, suggeriscono che l'assorbimento intestinale avvenga attivamente, probabilmente per mezzo di alcune proteine carrier tra cui il trasportatore multivitaminico Na⁺ dipendente, responsabile anche del trasporto di ALA dal plasma all'interno dei tessuti (3). Il fatto che la biodisponibilità dipenda da molteplici proteine carrier, per le quali l'ALA deve competere con altri nutrienti, si accorda con l'osservazione che l'assorbimento a stomaco pieno sia minore di quello a stomaco vuoto. In tabella 1 sono mostrati i parametri farmacocinetici in seguito ad assunzione di ALA dopo 12 ore di digiuno e dopo

Table 1. Parametri farmacocinetici dei due enantiomeri (R e S) di acido lipoico nell'uomo, valutati dopo assunzione per via orale di 600 mg di ALA a digiuno ed a stomaco pieno (2).

	(R) acido Lipoico 600 mg		(S) acido Lipoico 600 mg	
	A digiuno	Dopo il pasto	A digiuno	Dopo il pasto
AUC _{0-t (finale)} (ng · ml ⁻¹ · h)	2518 ± 356	1926 ± 211	1361 ± 181	1134 ± 121
C _{max} (ng · ml ⁻¹)	2654 ± 674	1735 ± 270	1415 ± 355	1003 ± 159
T _{max} (h)	1,01 ± 0,22	2,47 ± 0,43	1,00 ± 0,23	2,47 ± 0,43

I dati sono la media ± errore standard (SEM).

T_{max}: tempo necessario per raggiungere la massima concentrazione

C_{max}: picco massimo di concentrazione plasmatica

AUC: "Area sotto la curva" concentrazione/tempo, parametro che indica la quantità di principio attivo presente in circolo in un determinato intervallo di tempo, dopo la somministrazione di un farmaco

una ricca colazione. Questi dati suggeriscono che l'assunzione a digiuno (30 minuti prima o 2-3 ore dopo i pasti) sia ottimale per una migliore biodisponibilità della molecola (1,2).

Composizione chimica della miscela di partenza

Sulla biodisponibilità delle miscele racemiche (RS-ALA), utilizzate nella pratica clinica corrente, è presente una ricca letteratura di studi sull'uomo (28-34).

Dopo una singola dose orale di ALA in compresse, l'assorbimento arriva al valore di T_{max} da 30 minuti a 1 ora. I livelli plasmatici raggiunti mostrano una proporzionalità dose dipendente tra 50 e 600 mg. Risultati analoghi sono stati osservati in uno studio di bioequivalenza partendo dal farmaco autorizzato in commercio in Germania per somministrazione orale (Thioctacid compresse 600 mg) (Fig. 4) (31).

Una volta assorbito il composto subisce un intenso metabolismo epatico di primo passaggio, che consente solo al 37% della dose di ALA di passare nel plasma (35,

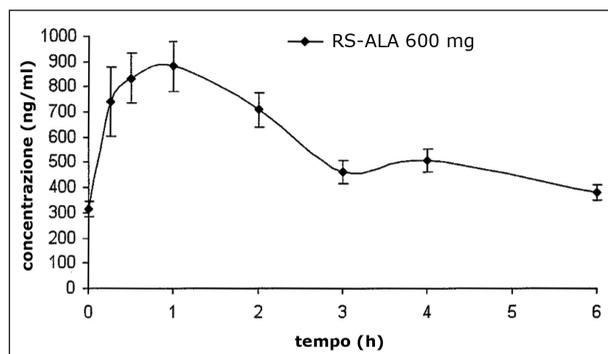


Figure 4. Curva farmacocinetica del (RS) acido lipoico in compresse nell'uomo (modificata da 31).

36). Nei diabetici che hanno un tempo di svuotamento gastrico rallentato, a causa di polineuropatia autonoma, la biodisponibilità appare ulteriormente ridotta. L'ALA si trova in equilibrio tra forma libera e quella legata alle proteine del plasma umano. A concentrazioni basse, fino a 150 micromolare, l'ALA risulta legato all'albumina. Ciò suggerisce che, affinché vi sia una quantità di ALA libero, disponibile per i tessuti, sia preferibile la somministrazione di una dose unica, piuttosto che frazionarla in singole dosi ripetute. La maggiore efficacia della formulazione endovenosa sembra riconducibile proprio alla immediata disponibilità ematica in concentrazioni elevate.

Le formulazioni racemiche (RS-ALA), proprio a causa della stereoselettività di assorbimento e distribuzione, possono presentare differenze significative nei parametri farmacocinetici. Vi sono dati relativi sia alla somministrazione endovenosa che a quella orale (ad esempio soluzione bevibile identica a quella iniettata oppure formulazione solide come compresse). Dopo somministrazione endovenosa si osserva che tra i due enantiomeri, la concentrazione per l'enantiomero naturale R-ALA è maggiore rispetto a quella del S-ALA. Questa differenza si presenta in modo analogo anche in caso di somministrazione di ALA mediante la soluzione bevibile e la formulazione solida (compresse), confermando che in generale la biodisponibilità dell'enantiomero R-ALA è significativamente più elevata, indipendentemente dalla formulazione farmaceutica di partenza (Tabb. 1, 2) (2, 31).

La biodisponibilità dell'enantiomero R-ALA è significativamente più elevata rispetto al S-ALA, indipendentemente dalla formulazione farmaceutica di partenza (2).

Table 2. Parametri farmacocinetici dei due enantiomeri (R e S) di acido lipoico nell'uomo, valutati dopo assunzione per via orale di 600 mg di ALA a digiuno ed a stomaco pieno (2).

	Soluzione endovenosa		Soluzione bevibile		Compresse	
	(R) acido lipoico	(S) acido lipoico	(R) acido lipoico	(S) acido lipoico	(R) acido lipoico	(S) acido lipoico
AUC _{0-t (finale)} (ng·ml ⁻¹ ·h)	1860 ± 118	1480 ± 107	680 ± 69	390 ± 40	410 ± 38	250 ± 26
C _{max} (ng·ml ⁻¹)	13.500 ± 1126	12.200 ± 1137	2240 ± 349	1320 ± 199	490 ± 78	310 ± 46
T _{max} (h)			0,21 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,9 ± 0,21	0,9 ± 0,21

I dati sono la media ± errore standard (SEM).

La formulazione solida o liquida

Un'altra importante evidenza che emerge da questi dati è la differenza significativa nei valori di concentrazione plasmatica massima (C_{max}) a vantaggio della forma bevibile rispetto alle compresse. Infatti a parità di dose e di modalità di somministrazione l'ALA bevibile raggiunge un valore 4,5 volte maggiore rispetto a quello ottenuto da formulazione solida (Fig. 5).

Tale differenza suggerisce che la dissoluzione sia un passaggio critico per la biodisponibilità dell'ALA: le compresse, sciogliendosi poco alla volta, sono soggette ad un assorbimento frazionato che rende più ef-

ficace la metabolizzazione nel fegato, mentre l'immediata disponibilità della formulazione liquida consente un rapido assorbimento che determina una saturazione transitoria dell'effetto di primo passaggio epatico, portando alla liberazione di una maggiore quantità di ALA nel plasma (2).

La stabilità dell'ALA

La preparazione dell'isomero R-ALA puro in soluzione risulta difficoltosa per la sua tendenza a polimerizzare in assenza dell'enantiomero S. Questo comportamento inficia la disponibilità di R-ALA in caso di assunzione orale poichè ne riduce la quantità assorbibile a livello gastrico. Per ovviare a questo inconveniente alcuni studi riportano come sia possibile salificare l'R-ALA, in modo da stabilizzare la soluzione. Dalle osservazioni effettuate si evidenzia che una soluzione di sale sodico dell'R-ALA (600 mg preventivamente disciolti in acqua), somministrata per os, può generare una concentrazione plasmatica 4 volte maggiore rispetto alla soluzione dello stesso enantiomero non salificato. Da questi dati si può concludere che il sale sodico dell'R-ALA, in soluzione bevibile, possa rappresentare una forma adeguata per la somministrazione cronica proprio grazie alle elevate concentrazioni plasmatiche raggiungibili (33).

Studi *in vitro* confermano la maggiore attività antiossidante della soluzione salina, rispetto alla formulazione racemica non salificata, nel ridurre lo stress ossidativo generato in colture cellulari trattate con H₂O₂.

Dai dati di farmacocinetica disponibili si può concludere che per una migliore biodisponibilità la tipo-

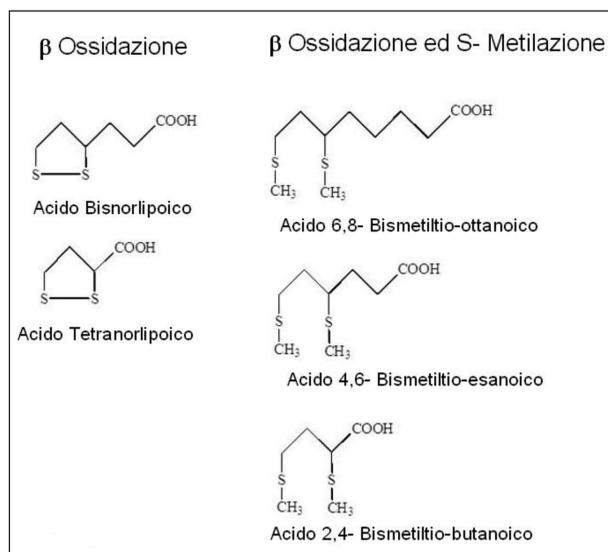


Figure 5. Concentrazione plasmatica massima (C_{max}) dell'enantiomero R di ALA nell'uomo, calcolata dopo somministrazione di 200 mg di soluzione bevibile o compresse (grafico estrapolato dai dati riportati in Tabella 2).

logia di formulazione scelta sia determinante: l'enantiomero R risulta la forma più attiva dell'acido lipoico, indipendentemente dalla via di somministrazione e la formulazione bevibile consente il raggiungimento di concentrazioni plasmatiche maggiori rispetto alla formulazione solida, ulteriormente aumentabile tramite stabilizzazione dell'acido lipoico in soluzione (2).

A parità di dose e di modalità di somministrazione, l'R-ALA bevibile raggiunge un picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) 4,5 volte maggiore rispetto a quello ottenuto da formulazione solida. Questi risultati sono ulteriormente migliorabili con formulazioni che ne preservino la stabilità anche in ambiente gastrico (2).

Studi clinici

L'ALA è utilizzato in Germania da oltre 50 anni per la terapia della neuropatia e retinopatia diabetica. La maggior parte degli studi clinici e delle evidenze di efficacia sono relativi alla cura della neuropatia diabetica sensitivo-motoria e a questi è dedicata la sezione successiva. Tuttavia alcuni lavori recenti indicano un'interessante e varia attività molecolare che apre nuove possibilità di utilizzo nella cura della sclerosi multipla (21), delle malattie infiammatorie, di disturbi pressori e vascolari e dei tumori, che necessitano, per il futuro, di ulteriori conferme cliniche con studi dedicati (1, 3).

Polineuropatia diabetica e razionale di impiego dell'acido α -lipoico

La complicanza neurologica più frequentemente riscontrata nei soggetti diabetici è rappresentata dalla polineuropatia diabetica sensitivo-motoria (DSPN), una patologia cronica caratterizzata da esordio subdolo e andamento progressivo. Tale condizione, spesso trascurata e non accuratamente indagata e diagnosticata, coinvolge circa un terzo della popolazione diabetica, determinando gravi morbidità, un incremento della mortalità e un deterioramento della qualità di vita.

È ormai accertato che lo stress ossidativo, un disequilibrio nello stato ossidoriduttivo della cellula, de-

terminato da eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reacting Oxygen Species) e da un deficit della difesa antiossidante endogena, svolge un ruolo preminente nella patogenesi delle polineuropatie diabetiche. L'accumulo di glucosio all'interno della cellula, associato a iperglicemia e diabete, determina un'alterazione della funzionalità e dei meccanismi enzimatici dei mitocondri, che non riescono a smaltire la produzione di radicali liberi generati durante i normali processi metabolici. La conseguente sovrapproduzione mitocondriale di ROS induce, quindi, un danno tissutale attraverso l'attivazione di specifiche vie molecolari culminanti con l'instaurarsi di ipossia e carenza nutritiva. Tali condizioni interferiscono con la funzionalità neuronale e riducono il flusso ematico locale, favorendo l'insorgenza di patologie neuropatiche (Fig. 6) (37).

L'aumentato stress ossidativo osservato nel diabete è indotto principalmente dallo stato iperglicemico, che stimola la via dei polioli e la formazione di prodotti terminali della glicazione avanzata (AGE, advanced glycation endproducts), responsabili della formazione di ROS e di conseguenti complicanze tardive del diabete (38, 39).

La strategia terapeutica che ha finora accumulato il maggior numero di evidenze favorevoli e consolidate è quella basata sull'azione di contrasto dello stress ossidativo. In quest'ottica, si è dimostrato utile integrare il trattamento analgesico con sostanze antiossidanti, capaci di agire direttamente anche sulle cause della patologia, arrestando la formazione e la progressione dei radicali liberi (22, 40-45).

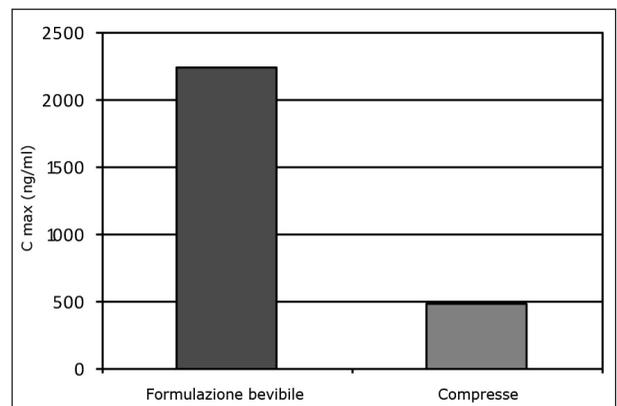


Figure 6. Processi biochimici alla base delle complicanze del diabete (modificato da 37)

In questo contesto l'ALA, per la sua capacità di diffondere rapidamente in tutti i tessuti e per le sue caratteristiche antiossidanti, è stato ampiamente utilizzato, sia per via endovenosa che per via orale, nella terapia della polineuropatia sensitivo motoria e delle complicanze del diabete causate da un eccesso di radicali liberi (26, 27, 46-51).

Panoramica sui principali studi clinici con ALA nella neuropatia diabetica

Una recente review di McIllduff CE et al. del 2011 (26) ha selezionato 5 importanti lavori condotti negli ultimi anni (ALADIN, SYDNEY, ORPIL, SYDNEY 2, e ALADIN III), in doppio cieco, controllati contro placebo, esaminando i risultati su un totale di 1160 pazienti coinvolti con diagnosi di polineuropatia diabetica sensitivo-motoria (DSPN). Disegno, durata e risultati sono riassunti nella Tabella 3 (52-57).

ALADIN (Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) (55)

Lo studio ha dimostrato che il trattamento parenterale con ALA per 3 settimane, alla dose di 600 mg/die, in pazienti con diabete mellito di tipo 2, determina una riduzione significativa di diversi sintomi di neuropatia periferica rispetto al placebo. È emerso che la dose di 100 mg/die non esercita effetti superiori a quelli ottenuti con il placebo e che l'incremento del dosaggio a 1200 mg/die è associato a un tasso più elevato di eventi avversi anziché a una massimizzazione dei benefici rispetto alla dose di 600 mg/die.

SYDNEY (Symptomatic Diabetic Neuropathy) (52)

Nel gruppo trattato con ALA somministrato per iv si è osservato un miglioramento statisticamente significativo medio del Total Symptom Score (TSS) rispetto al basale contro il gruppo trattato con placebo. Ugualmente significativi sono stati il miglioramento con ALA per ciascun item del TSS osservato rispetto al basale, la valutazione delle variazioni nei segni neu-

Table 3. Studi controllati verso placebo sull'efficacia di acido α -lipoico, per via parenterale ed orale, nel trattamento dei sintomi, segni clinici, ed elettrofisiologici della polineuropatia diabetica sensitivo-motoria (26).

Studio	N. arruolati	Durata dello Studio	Via di somministrazione	Gruppi di trattamento	Misure soggettive del miglioramento				Misure cliniche del miglioramento che raggiungono una significatività statistica rispetto al placebo (p<0.05)		Misure elettrofisiologiche del miglioramento che raggiungono una significatività statistica rispetto al placebo (p<0.05)
					TSS	NSC	GAE	HPAL	NIS	NDS	
ALADIN	326	3 settimane	iv	*ALA 100 mg al giorno	x	NA	x	x	NA	x	NA
				*ALA 600 mg al giorno	✓		✓	✓		x	
				*ALA 1200 mg al giorno	✓		x	✓		✓	
SYDNEY	120	3 settimane ^a	iv	*ALA 600 mg al giorno	✓	✓ ^b	✓	NA	✓	NA	✓ latenza distale del nervo surale
ORPIL	24	3 settimane	po	*ALA 600 mg 3 volte al giorno	✓	NA	NA	x	NA	✓	NA
SYDNEY 2	181	5 settimana	po	*ALA 600 mg al giorno	✓	✓	✓	NA	x	NA	Risultati non riportati
				*ALA 1200 mg al giorno	✓	✓	✓		✓		
				*ALA 1800 mg al giorno	✓	✓ ^c	✓		x		
ALADIN III	509	3 settimane/ 6 mesi	iv/po	*ALA 600 mg al giorno/ placebo	x/x	NA	NA	NA	✓/x	NA	NA
				*ALA 600 mg al giorno/ 600 mg 3 volte al giorno	x/x				✓/x		
NATHAN I	460	4 anni	po	*ALA 600 mg al giorno/	x	✓			✓		x

Note: N, numero dei partecipanti arruolati inizialmente; ✓, significatività raggiunta; x, significatività non raggiunta; a, dopo 1 settimana di "run-in" con placebo; b, significatività statistica raggiunta per i sintomi sensoriali positivi e negativi, ma non per quelli motori e autonomici; c, tutte le misure metriche sono significative tranne il numero NSC.

Abbreviazioni: TSS, Total Symptom Score; NSC, Number, Severity, Change; GAE, Global Assessment of Efficacy; HPAL, Hamburg Pain Adjective List; NIS, Neuropathy Impairment Score; NDS, Neuropathy Disability Score; iv, intravenoso; po, orale; ALA acido α -lipoico; NA, non applicabile.

ropatici (NIS), un attributo della conduzione nervosa e la valutazione complessiva di efficacia. Dal monitoraggio dei pazienti del gruppo di trattamento con ALA 600 mg/die è emerso come l'efficacia globale di ALA sia molto buona o buona in una percentuale significativamente superiore rispetto al gruppo placebo.

L'ALA 600 mg/die ha dimostrato un buon profilo di efficacia e di sicurezza, attestandosi come valido trattamento ancillare per i sintomi della polineuropatia sensitivo-motoria di origine diabetica.

SYDNEY 2 (57)

I risultati dello studio dimostrano che il trattamento orale con ALA in compresse per 5 settimane migliora i sintomi positivi di tipo sensitivo, con un'efficacia osservata dopo una settimana per ALA 1800 mg e dopo 2 settimane con ALA 1200 e 600 mg. Il miglioramento della funzionalità sensoriale ottenuto dimostra che l'ALA agisce favorevolmente sui deficit neuropatici, che rappresentano il fattore di rischio principale per la comparsa di ulcere neuropatiche plantari. La dose di 600 mg/die corrisponde al dosaggio orale più appropriato, in considerazione del maggior tasso di effetti indesiderati gastrointestinali associato alle dosi più elevate.

ORPIL (Oral Pilot trial) (56)

Lo studio ha dimostrato che un ciclo di 3 settimane di ALA in compresse ad una dose di 600 mg per 3 volte al giorno si traduce in una significativa riduzione del Total Symptom Score (TSS) medio per del piede soprattutto riguardo al sintomo bruciore, così come riduce il punteggio del Neuropathy Disability Score (NDS). Diminuiti, anche se non significativamente, i parametri del Hamburg Pain Adjective List (HPAL); non sono state rilevate differenze negli eventi avversi tra i gruppi, nè sono stati riportati effetti collaterali particolari.

ALADIN III (53)

A causa di una variabilità nella valutazione dei sintomi tra i centri coinvolti, questo studio non ha riscontrato effetti distinguibili sui sintomi neuropatici tra ALA e placebo.

L'ALA 600 mg/die ha comunque esercitato effetti favorevoli sui deficit neuropatici senza significative reazioni avverse associate.

Infine il recente studio **NATHAN** (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy) (58), concluso nel 2011, ha dimostrato che nei quattro anni di trattamento orale con ALA 600 mg/die, si ottiene un miglioramento delle alterazioni neuropatiche e un rallentamento dello sviluppo della patologia, come, valutato mediante analisi delle variazioni nei segni neuropatici (NIS) e NIS degli arti inferiori (NIS-LL). In particolare gli effetti positivi sono stati rilevati per la funzionalità muscolare e delle piccole fibre oltre alla prevenzione delle compromissioni neuropatiche, con un buon profilo di tollerabilità.

Considerazioni sui risultati degli studi

I dati degli studi clinici riportati evidenziano l'efficacia dell'ALA, sia in somministrazione endovenosa che orale, nel contrastare i fenomeni neuropatici correlati con la polineuropatia diabetica sensitivo-motoria e un potenziamento degli effetti biologici del composto, attribuendo una validità terapeutica anche alla forma orale in caso di un periodo di trattamento prolungato.

Il trattamento con ALA 600 mg iv /die per 3 settimane rappresenta un metodo efficace e ben tollerato per la polineuropatia diabetica sensitivo-motoria. Analogamente una dose orale di 600 mg/die somministrata per 5 settimane può offrire benefici nei sintomi e segni della polineuropatia diabetica sensitivo-motoria senza eventi avversi significativi (26).

Profilo di sicurezza

Per quanto concerne la tossicità, si può affermare che l'assunzione giornaliera di 50 mg/die di ALA non è stata collegata fino ad oggi con alcun effetto collaterale specifico. L'utilizzo di ALA è comunque considerato sicuro anche in pazienti con gravi problemi epatici o renali (59).

Studi con dosaggi da 100 fino a 600 mg/die per os, per periodi dai tre ai sei mesi, hanno evidenziato una bassa tossicità nell'uomo ed effetti sovrapponibili a quelli ottenuti con placebo. Per dosaggi più alti, compresi tra i 600 e i 1800 mg/die, per endovena o per os,

sono stati registrati sporadici eventi avversi quali nausea, vomito, vertigini, alcune reazioni allergiche cutanee e ipoglicemia. Per il suo effetto insulino mimetico, ad alte dosi l'ALA può ridurre la glicemia e dovrebbe essere usato sotto controllo medico in concomitanza con l'assunzione di ipoglicemizzanti (14, 17).

Altre ricerche hanno inoltre documentato l'assenza di potere mutageno, teratogeno o cancerogeno.

Formulazioni sul mercato

Nonostante la facilità d'impiego e la disponibilità sul mercato, l'ALA per os non è ancora ampiamente utilizzato, in buona parte per incompleta conoscenza della sua efficacia e del suo profilo di sicurezza.

Per quanto riguarda le formulazioni orali, in Germania, USA, Austria, Ungheria, Repubbliche Ceca e Slovacca, Romania, Bulgaria e Corea del Sud l'ALA è un farmaco disponibile su prescrizione medica, approvato per il trattamento delle polineuropatie diabetiche sensitivo-motorie. In Germania l'ALA è rimborsato, negli Stati Uniti è un farmaco da banco mentre in altri Paesi, tra cui l'Italia, l'ALA è disponibile solo come integratore alimentare. Le quantità di ALA disponibili nei farmaci registrati (600 mg) e negli integratori alimentari (200-600 mg) sono fino a 1000 volte superiori alle quantità che potrebbero essere ottenute dalla dieta (1, 2).

Rispetto alla somministrazione endovenosa, le formulazioni orali presentano un limite di dosaggio e di biodisponibilità, ma hanno il vantaggio di una maggiore compliance, soprattutto nel trattamento di patologie croniche. Per questo motivo, la tecnica farmaceutica ha cercato, in questi ultimi anni, di migliorare le formulazioni orali proprio per ottenere una maggiore biodisponibilità, tendendo a parametri cinetici sempre più vicini a quelli della somministrazione endovenosa.

Nel mercato italiano, nell'ambito delle formulazioni orali, si trovano compresse solide, ottenute da una miscela racemica sintetica (Alasod 600, Tiocronal 600 HR, Tiobec 600) o dalla sola forma R-ALA (Destior 600). Inoltre è ora in commercio anche una formulazione liquida per uso orale, l'unica brevettata e disponibile in Italia, contenente 300mg di R-ALA (Liponax Sol). Quest'ultima in particolare, sulla base dei dati farmacocinetici (dati in pubblicazione), rappresenta un'evolu-

zione importante per le forme orali poiché contiene solo l'enantiomero naturale più attivo e stabilizzato in soluzione. Questa formulazione liquida possiede, quindi, dei requisiti che preludono ad un profilo di biodisponibilità particolarmente elevato.

Conclusioni

L'ALA ha proprietà uniche, sia come antiossidante che come insulino mimetico. La sua supplementazione rappresenta una strategia completa d'intervento per la polineuropatia diabetica, in quanto grazie all'azione antiossidante neuroprotettiva è in grado di migliorare la velocità di conduzione nervosa e il flusso ematico endoneurale. L'ALA dunque esercita un'azione di controllo del dolore, migliora e mantiene una corretta funzionalità delle fibre nervose, con un buon profilo di tollerabilità.

Gli effetti benefici che si ottengono con ALA suggeriscono inoltre che parte del suo potenziale terapeutico si estenda ben al di là della definizione rigorosa di un antiossidante, mirando alla cura di altre complicanze del diabete, disturbi vascolari, danni da riperfusion miocardica e cerebrale, ipertensione e malattie infiammatorie.

La supplementazione con ALA rappresenta una strategia d'intervento completa per la polineuropatia diabetica, poiché non solo esercita un'azione di controllo del dolore, ma è anche in grado di migliorare e mantenere una corretta funzionalità delle fibre nervose, con scarsi effetti indesiderati. In particolare, a fronte delle numerose potenzialità della molecola, risulta interessante l'innovazione della nuova formulazione liquida per os, che presenta dei requisiti fondamentali per migliorare il profilo di farmacocinetica e l'efficacia terapeutica dell'ALA.

Bibliografia

1. Berkson B. "L'Acido α -lipoico"; 2000, Ed. Tecniche Nuove. Edizione Italiana del libro "The Alpha Lipoic Acid Breakthrough", 1998, Ed. Prima Health, USA.
2. Amenta F, Di Cesare Mannelli L, Mancini M, et al. "Metabolismo e farmacocinetica dell'acido tioctico nell'uomo" pag 23-33 in "R(+): Dalla ricerca di base alle applicazioni

- cliniche dell'enantiomero naturale di un antiossidante multifunzionale" Convegno Roma 14 settembre 2010.
- Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*.2009;1790:1149–1160.
 - Kagan VE, Shvedova A, Serbinova E, et al. Dihydropolipoic acid--a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxy, ascorbyl and chromanoxyl radicals. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 1637–49.
 - Bast A, Haenen GR. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. *Biofactors* 2003;17:207–13.
 - Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol* 1997;29:315–31.
 - Ou P, Tritschler HJ, Wolff SP. Thioctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1995;50:123–6.
 - Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19:227–50.
 - Xu DP, Wells WW. alpha-Lipoic acid dependent regeneration of ascorbic acid from dehydroascorbic acid in rat liver mitochondria. *J Bioenerg Biomembr* 1996;28:77–85.
 - Han D, Handelman G, Marcocci L, et al. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cysteine utilization. *Biofactors* 1997;6:321–38.
 - Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM, et al. Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:3381–6.
 - Lodge JK, Traber MG, Packer L. Thiol chelation of Cu²⁺ by dihydropolipoic acid prevents human low density lipoprotein peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1998;25:287–97.
 - Anuradha B, Varalakshmi P. Protective role of DL-alpha-lipoic acid against mercury-induced neural lipid peroxidation. *Pharmacol Res* 1999; 39: 67–80.
 - Jacob S, Ruus P, Hermann R, et al. Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic Biol Med* 1999;27:309–14.
 - Konrad T, Vicini P, Kusterer K, et al. alpha-Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:280–7.
 - Estrada DE, Ewart HS, Tsakiridis T, et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway. *Diabetes* 1996;45:1798–804.
 - Jacob S, Henriksen EJ, Schiemann AL, et al. Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by alpha-lipoic acid. *Arzneimittelforschung* 1995;45:872–4.
 - Heitzer T, Finckh B, Albers S, Krohn K, Kohlschutter A, Meinertz T. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2001;31:53–61.
 - Sola S, Mir MQ, Cheema FA, et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 2005;111:343–8.
 - Chaudhary P, Marracci GH, Bourdette DN. Lipoic acid inhibits expression of ICAM-1 and VCAM-1 by CNS endothelial cells and T cell migration into the spinal cord in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2006;175:87–96.
 - Yadav V, Marracci G, Lovera J, et al. Lipoic acid in multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2005;11:159–65.
 - Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med*. 1997;22:359–378.
 - Han D, Sen CK, Roy S, Kobayashi MS, Tritschler HJ, Packer L. Protection against glutamate-induced cytotoxicity in C6 glial cells by thiol antioxidants. *Am J Physiol* 1997; 273: R1771–8.
 - 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; 18:1160–1167.
 - Nickander KK, McPhee BR, Low PA, et al. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. *Free Radic Biol Med*. 1996;21: 631–639.
 - McIllduff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:377–85.
 - Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S414–S419.
 - Amenta F, Traini E, Tomassoni D, Mignini F. Pharmacokinetics of different formulations of thioctic (alpha-lipoic) acid in healthy volunteers. *Clin Exp Hypertens* 2008;30:767–75.
 - 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;36:625–8.
 - Bernkop-Schnurch A, Reich-Rohrwig E, Marschutz M, Schuhbauer H, Kratzel M. Development of a sustained release dosage form for alpha-lipoic acid. II. Evaluation in human volunteers. *Drug Dev Ind Pharm* 2004;30:35–42.
 - Mignini F, Streccioni V, Tomassoni D, Traini E, Amenta F. Comparative crossover, randomized, open-label bioequivalence study on the bioequivalence of two formulations of thioctic acid in healthy volunteers. *Clin Exp Hypertens* 2007;29:575–86.
 - Breithaupt-Grogler K, Niebch G, Schneider E, et al. Dose-proportionality of oral thioctic acid--coincidence of assessments via pooled plasma and individual data. *Eur J Pharm Sci* 1999;8:57–65.
 - Carlson DA, Smith AR, Fischer SJ, Young KL, Packer L. The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R-(+)-lipoate to healthy human subjects.

- Altern Med Rev 2007;12:343–51.
34. Teichert J, Tuemmers T, Achenbach H, et al. Pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in subjects with severe kidney damage and end-stage renal disease. *J Clin Pharmacol* 2005;45:313–28.
 35. Schupke H, Hempel R, Peter G, et al. New metabolic pathways of alpha-lipoic acid. *Drug Metab Dispos* 2001;29:855–62.
 36. Teichert J, Hermann R, Ruus P, Preiss R. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1257–67.
 37. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud*. 2009;6:230–236.
 38. Mijnhout GS, Alkhalaf A, Kleefstra N, et al. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? *Neth J Med*. 2010; 68: 158–162.
 39. Biewenga G, Haenen GR, Bast A. The role of lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Drug Metab Rev*.1997;29:1025–1054.
 40. Tang J, Wingerchuk DM, Crum BA, et al. Alpha-lipoic acid may improve symptomatic diabetic polyneuropathy. *Neurologist*. 2007; 13: 164–167.
 41. Scott J, King G. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetes. *Ann N York Acad Sci*.2004;1031:204–213.
 42. Poh ZX, Goh KP. A current update on the use of alpha lipoic acid in the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2009;9:392–398.
 43. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999; 16: 1040–1043.
 44. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* 2001;17:888–95.
 45. Ruessmann HJ. Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. *J Diabetes Complications*. 2009; 23: 174–177.
 46. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hagen TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem* 2004;11:1135–46.
 47. Singh U, Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev*.2008;66:646–657.
 48. El Midaoui A, de Champlain J. Prevention of hypertension, insulin resistance, and oxidative stress by alpha-lipoic acid. *Hypertension* 2002; 39: 303–7.
 49. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. 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). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie*. *Diabetes Care* 1997;20:369–73.
 50. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114–21.
 51. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24(Suppl 1):S52–S57.
 52. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003;26:770–6.
 53. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group*. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care*.1999; 22: 1296–1301.
 54. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Free Radic Res*.1999; 31: 171–179.
 55. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38:1425–1433.
 56. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999;16:1040–3.
 57. 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;29:2365–2370.
 58. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with a-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2054–2060.
 59. Cremer DR, Rabeler R, Roberts A, Lynch B. Long-term safety of alpha-lipoic acid (ALA) consumption: A 2-year study. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006;46:193–201.

Correspondence:

Prof. Mario Brufani

Dipartimento di Scienze Biochimiche

“A. Rossi Fanelli” - Università degli Studi di Roma

“La Sapienza”,

Via degli Apuli 9, 00185 Roma, Italia.

E-mail: mario.brufani@alice.it