

# Acido (R)- $\alpha$ -lipoico: supplemento nella terapia adiuvante per la prevenzione di complicanze diabetiche

*Emilia Maglione, Giuseppe Marrazzo*

Centro Polidiagnostico "Benedetto Croce" – Giugliano, Napoli

«(R)- $\alpha$ -LIPOIC ACID: SUPPLEMENT IN ADJUVANT THERAPY FOR THE PREVENTION OF DIABETIC COMPLICATIONS»

**Summary.**  $\alpha$ -Lipoic acid (ALA) has a broad spectrum of activity towards numerous radicals and reactive oxygen species and enhances the endogenous antioxidant systems by promoting the synthesis and/or availability. ALA is considered a powerful natural antioxidant and it is widely used as an adjuvant for the treatment of oxidative stress-dependent pathologies (eg. nerve pain associated with peripheral neuropathies with different etiology). The low bioavailability of ALA limits the therapeutic potential of this antioxidant, when orally administered. To overcome such a limit, very recently in the scenario of the nutraceutical supplements, a liquid formulation of ALA for oral use (Liponax sol) has been proposed, which is capable of increasing the bioavailability of R-ALA, the natural and the most active enantiomer of ALA. This article describes the effects observed in patients with diabetic neuropathy treated with the liquid formulation of R-ALA as an adjuvant therapy. In this study we have assessed the vibration perception threshold, which is the most widely used quantitative sensory testing approach, increases in case of peripheral neuropathies, and is considered a marker for predicting the risk of foot ulceration. We observed that the adjuvant treatment of R-ALA lowers the vibration perception threshold and reduces the number and intensity of night cramps, thus improving the quality of life of patients. From this study we can conclude that Liponax sol promotes an improvement in function of the neuronal fibers affected in patients with diabetic neuropathy. This study also supports this R-ALA formulation as a treatment for all of those diseases that require chronic antioxidant therapies.

**Key words:** (R)- $\alpha$ -lipoic acid, vibration perception threshold, biothesiometer, diabetic complications, cramps

**Riassunto.** L'acido- $\alpha$ -lipoico (ALA) presenta un ampio spettro d'azione verso numerose specie radicaliche e potenzia i sistemi antiossidanti endogeni rigenerandoli e favorendone la sintesi o la disponibilità cellulare. È considerato un potente antiossidante naturale e per questo motivo è ampiamente utilizzato come adiuvante per il trattamento di patologie stress ossidativo-dipendenti (ad es. dolore neuropatico associato a neuropatie periferiche a diversa eziologia). La bassa biodisponibilità dell'ALA è uno dei principali fattori che limita le potenzialità terapeutiche di questo antiossidante, quando somministrato per via orale. Di recente, però, nell'ambito degli integratori nutraceutici, è stata proposta una formulazione liquida per uso orale (Liponax sol) capace di incrementare la biodisponibilità di R-ALA, l'enantiomero naturale e più attivo dell'ALA. In questo articolo, vengono descritti gli effetti osservati in pazienti con neuropatia diabetica sottoposti ad una terapia adiuvante con tale formulazione liquida di R-ALA. In linea con i più comuni approcci analitici, è stata monitorata la soglia della sensibilità vibratoria, che aumenta in caso di neuropatie periferiche ed è considerata, inoltre, un marker per valutare il rischio di ulcerazione al piede. È stato osservato che il trattamento adiuvante di R-ALA abbassa la soglia della percezione delle vibrazioni e riduce il numero e l'intensità dei crampi notturni, migliorando la qualità della vita dei pazienti. Queste indicazioni

rilevano che Liponax sol promuove un miglioramento funzionale delle fibre neuronali alterate dalla patologia diabetica; inoltre propongono R-ALA, così formulato come adiuvante anche per tutte quelle patologie che richiedono un trattamento antiossidante cronico.

**Parole chiave:** acido (*R*)- $\alpha$ -lipoico, soglia di percezione vibratoria, biotesiometria, complicanze diabetiche, crampi.

## Introduction

La neuropatia periferica è una delle complicanze più comuni del diabete ma, ad oggi, il suo trattamento, come proposto dalle Linee Guida nella pratica clinica quotidiana, appare spesso deludente (1,2). E' sempre di più preferibile un protocollo terapeutico individuale che tenga conto delle varie concause e degli specifici sintomi descritti dal singolo paziente. E' necessaria perciò un'accurata diagnosi in modo da classificare la neuropatia in base al tipo di fibre compromesse ed al grado di gravità neuropatica per una scelta terapeutica più appropriata ed efficace (3,4).

Il sintomo più evidente della neuropatia periferica è sicuramente il dolore neuropatico, il più delle volte invalidante e compromettente per una buona qualità della vita; è indice di un'alterazione di processi biochimici e cellulari responsabili della funzione neuronale. E' vero che il trattamento della sintomatologia dolorosa può affidarsi ad una serie di composti antiinfiammatori caratterizzati da diversi meccanismi d'azione (antidepressivi ciclici, anticonvulsivanti, farmaci inibitori selettivi del re-uptake presinaptico, oppioidi, etc), ma questi farmaci, soprattutto in caso di trattamento cronico, risultano poco tollerati e spesso amplificano effetti collaterali, come complicanze renali e cardiovascolari, già presenti come co-morbidità in un paziente diabetico (4-6).

L'identificazione dei meccanismi fisiopatologici associati ai sintomi neuropatici (ad es. disordini di piccole e medie fibre responsabili di disestesie, formicolii, variazione della percezione sensoriale; etc) ha contribuito ad un ulteriore approccio nella pratica clinica delle neuropatie, identificando sia un trattamento

preventivo, soprattutto nella popolazione a rischio, sia una terapia eziologica indirizzata a contrastare le cause che innescano tale patologia (6).

Diversi articoli scientifici e trials clinici (DCCT, NEURODIAB, UKPDS) (7-9) hanno evidenziato che l'iperglicemia è sicuramente una causa della neuropatia periferica poiché il controllo glicemico determina di pari passo un miglioramento della funzionalità neuronale, ma non è l'unico fattore scatenante poiché tale patologia sussiste comunque in una considerevole quota di pazienti che presentano un corretto controllo glicemico.

Tra le diverse ipotesi eziopatogenetiche formulate, quelle metaboliche e vascolari sono le più accreditate (1,2,10). Disfunzioni vascolari favoriscono infatti una ipossia del nervo che in sinergia alla perossidazione legata all'iperglicemia, alla alterazione della via dei poliooli, all'accumulo di substrati glicosilati determinano una significativa produzione di radicali liberi e innescano anche processi infiammatori. I nervi periferici, normalmente, mostrano un'elevata attività antiossidante, ma nei pazienti diabetici i livelli endogeni dei sistemi di difesa sono insufficienti per contrastare l'elevata quantità di radicali liberi prodotti. Una terapia antiossidante mirata possiede perciò tutti i presupposti per essere applicata come trattamento eziologico delle neuropatie periferiche diabetiche.

L'unico antiossidante che ha mostrato superiorità sul placebo in diversi studi clinici, soprattutto di esperienza tedesca, è l'acido  $\alpha$ -lipoico (ALA) che, con le sue molteplici proprietà e funzioni, è entrato a pieno titolo nella terapia clinica di varie tipologie di neuropatie periferiche (ad es.. da compressione, di origine virale, diabetiche, etc) (11-16).

Questa molecola mostra una interessante versatilità poiché agisce in compartimenti lipofili ed idrofili, ha un ampio spettro d'azione verso differenti specie radicaliche, rafforza i sistemi di difesa antiossidante endogeni. Favorisce, inoltre, il metabolismo glucidico e aumenta la produzione di ossido nitrico endoteliale, contribuendo in questo modo ad una migliore ossigenazione tissutale (12, 17-19). Per tutte queste caratteristiche, l'ALA è particolarmente adatto per interagire con le fibre nervose, tanto che spesso viene sottolineata da alcuni la sua funzione neuroprotettiva e neurotrofica. I parametri farmacocinetici tipici dell'ALA sono però fattori limitanti per la sua pratica clinica perciò studi di sintesi chimica e/o di sviluppo formulativo sono stati e sono tuttora condotti allo scopo di aumentarne la biodisponibilità e l'emivita plasmatica e potenziarne l'efficacia terapeutica (18, 20). Un buon risultato è stato ottenuto con la formulazione liquida per uso orale, Liponax sol, contenente solo l'enantiomero naturale dell'ALA (acido R- $\alpha$ -lipoico, R-ALA) (21, 22). Tale soluzione garantisce una maggiore biodisponibilità plasmatica di R-ALA in quanto ne migliora la solubilità e la stabilità in ambiente gastrico, il sito di elezione per l'assorbimento di questo antiossidante. Di conseguenza, Liponax sol ha evidenziato una maggiore efficacia nel recupero di alcuni parametri neurologici (ad es. velocità di conduzione dei nervi sensitivi e motori) in un modello animale di neuropatia diabetica (22).

Inoltre, in una preliminare indagine, tale formulazione è risultata valida per contrastare alcuni aspetti della sintomatologia dolorosa come riferito da pazienti affetti da varie tipologie di neuropatia periferica (23). Le indicazioni ottenute si basano però su una descrizione qualitativa e soggettiva del paziente poiché fanno riferimento a punteggi di scale utilizzate per valutare l'entità e la tipologia del dolore. Con questo articolo, invece, si vogliono documentare gli effetti neuroprotettivi di R-ALA, preparata secondo formulazione orale liquida, considerando parametri oggettivi rivelabili mediante strumentazione medica.

In particolar modo, nell'iter diagnostico di neuropatia diabetica, è sempre più comune la valutazione della soglia di percezione vibratoria (*vibration perception threshold*: VPT), considerata come parametro di alterazione di fibre nervose di grosso calibro ed indice predittivo di un rischio di ulcerazioni. La strumenta-

zione, come biotesimetri di ultima generazione, ha permesso di standardizzare il metodo di misurazione in modo da ottenere un risultato il più possibile affidabile. Circa il 20% dei pazienti diabetici soffre di neuropatia periferica, ma spesso questa è asintomatica oppure associata a sintomi dolorosi sopportabili e quindi trascurati dal paziente; il più delle volte, però, viene diagnosticata in tempi tardivi, quando ormai si sono già presentate le prime ulcerazioni. Una rapida e corretta valutazione di un parametro indicativo, come la VPT, aiuta lo specialista nella scelta della migliore strategia terapeutica, incluse quelle adiuvanti che, come una terapia antiossidante, possono migliorare la qualità della vita del paziente e prevenire o rallentare l'insorgenza di numerose complicanze.

## Materiali e metodi

### *Disegno dello studio*

Da marzo ad ottobre 2014, sono stati arruolati 30 pazienti diabetici (15 maschi e 15 femmine) che afferivano, per controlli di routine, nel Centro di Diabetologia "Benedetto Croce" di Giugliano (NA). Quasi tutti gli arruolati sono affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2), solo il 3,33% (1/30) da diabete di tipo 1 (DM1). Durante lo studio, nessuno dei pazienti ha interrotto la terapia farmacologica seguita al momento del reclutamento per il controllo glicemico (insulina, metformina, sulfalinurea, DPP4, linagliptin, vildagliptin); inoltre nessun paziente è stato in terapia con altri antiossidanti o antidolorifici nei mesi precedenti l'inizio dello studio.

Tutti i soggetti reclutati sono stati suddivisi in due gruppi di indagine: Gruppo 1, comprendente 10 pazienti, da non trattare con alcuna terapia antiossidante e Gruppo 2, comprendente 20 pazienti a cui sottoporre, una terapia giornaliera di 300 mg di R-ALA in formulazione liquida per la durata di tre mesi. L'unico paziente DM1 (32 anni; 25 anni dalla diagnosi di DM1) è stato inserito nel secondo Gruppo.

Alla visita iniziale sono state raccolte informazioni relative al quadro glicemico (glicemia ed emoglobina glicata HbA1c), parametri antropometrici (indice di massa corporea) oltre che la descrizione della sin-

tomatologia dolorosa relativa all'ultimo mese (ad es. frequenza di crampi registrati, tipologia di dolore).

L'età media dei pazienti era, rispettivamente per i due Gruppi, di  $63,30 \pm 6,00$  (50-70) e di  $60,45 \pm 9,58$  (32-76) anni. E' noto che in questa fascia di età i sistemi di difesa antiossidante endogena sono ridotti e risultano insufficienti per contrastare gli alti livelli delle differenti forme radicaliche accumulate a causa della prolungata esposizione a fattori ossidanti (24). Equamente distribuite nei due gruppi, si riscontrano evidenti complicanze vascolari (microangiopatie e retinopatia) che interessano, di parallelo, i pazienti la cui patologia diabetica è stata diagnosticata da più tempo. In media la durata del diabete, e quindi il periodo da quando si è avviata una relativa terapia ipoglicemizzante, è di  $6,70 \pm 3,09$  anni (3-12 anni) per pazienti DM2 del Gruppo 1 contro i  $9,55 \pm 6,84$  di pazienti DM1-2 (1-25 anni) del Gruppo 2.

Tutti i pazienti sono stati informati sull'obiettivo dello studio, sulle caratteristiche dell'acido (R)- $\alpha$ -lipoico da utilizzare nella terapia antiossidante proposta, sugli eventuali benefici ed effetti collaterali, sulla modalità di somministrazione.

#### Misurazione della soglia di percezione vibratoria (VPT)

Dopo aver descritto la procedure di analisi, ad inizio e fine studio, è stato eseguito il test della misurazione della soglia di percezione della sensibilità vibratoria; questa analisi è stata condotta da un unico operatore in un ambiente silenzioso e a temperatura costante (circa 23°C) mentre i pazienti erano semidistesi sul lettino in maniera confortevole.

Lo strumento utilizzato, l'ultraBiotestometro (METEDA), a "pressione controllata" e con un "incre-

mento costante del voltaggio" assicura una maggiore ripetibilità del test, impedendo un'esecuzione frettolosa; inoltre garantisce una vibrazione omogenea e costante in modo che la pressione esercitata sia solo quella del dispositivo utilizzato. Le caratteristiche tecniche del biotestometro riducono la variabilità legata all'edema e all'adiposità nella sede di esecuzione del test. Questo fattore è estremamente importante in caso di misurazione della vibrazione sensoriale del piede, un distretto sottoposto a continua usura e molto suscettibile ad alterazioni vascolari, frequenti soprattutto in pazienti diabetici.

La sensibilità vibratoria viene misurata in entrambi i piedi a livello malleolare (malleolo esterno destro: M-dx; malleolo esterno sinistro: M-sx) e sulla falange distale dell'alluce (alluce destro: A-dx; alluce sinistro: A-sx). Questo test, comunque, presenta un parametro di soggettività dovuto alla collaborazione del paziente che deve dichiarare la variazione della sensibilità vibratoria.

#### Parametri clinici e biochimici

I pazienti sono stati classificati come sovrappeso/obeso classe I in base all'indice di massa corporea (*Body Mass Index*: BMI) calcolato utilizzando la formula:  $BMI (kg/m^2) = peso/altezza^2$ .

I livelli di glicemia e di emoglobina glicata sono stati valutati su sangue prelevato a digiuno, e sono stati analizzati seguendo i metodi standard di laboratorio di analisi biochimico-cliniche.

## Risultati e discussione

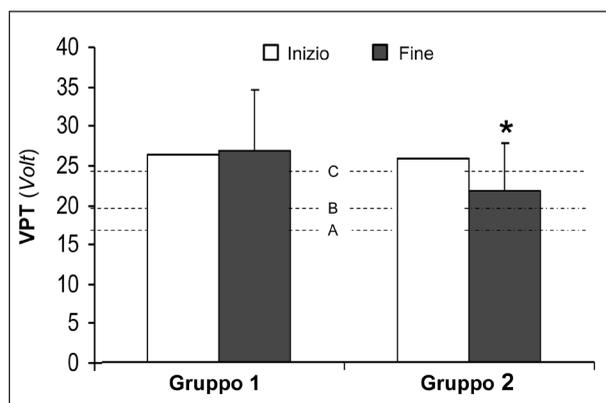
La disfunzione delle grandi fibre rivelata come variazione della soglia di percezione vibratoria rappresenta, soprattutto per la popolazione diabetica (sia DM1 che DM2), un fattore predittivo di ulcerazione (25) oltre che di rischio per patologie cardiovascolari (26).

Tale soglia dipende da numerosi fattori, primi tra tutti l'anatomia del distretto prescelto per l'analisi e la distribuzione dei recettori sensoriali e la loro funzionalità. Polpastrelli, avambraccio, spalla, guance, zona malleolare, aree con differente distribuzione di follicoli

**Tabella 1.** Caratteristiche dei pazienti arruolati

|                           | Gruppo 1<br>(non trattati) | Gruppo 2<br>(Liponax sol) |
|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Numero                    | 10                         | 20                        |
| Sesso (M-F)               | 6-4                        | 9-11                      |
| Tipo di diabete (DM1-DM2) | 0-10                       | 1-19                      |
| Età (anni)                | $63,30 \pm 6,00$           | $60,45 \pm 9,58$          |
| Durata del diabete (anni) | $6,70 \pm 3,09$            | $9,55 \pm 6,84$           |
| Altezza (m)               | $1,66 \pm 0,07$            | $1,64 \pm 0,07$           |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )  | $29,66 \pm 1,92$           | $29,43 \pm 3,69$          |

piliferi (27) mostrano una diversa soglia di percezione della vibrazione indotta dalla pressione di un dispositivo medico come il biotesiometro. E' molto difficile, perciò, stabilire un unico *range* di valori da considerare come normalità della percezione sensoriale. Tra l'altro, tale soglia aumenta sicuramente con il progredire dell'età dovuto non solo alla desensibilizzazione dei vari recettori sensoriali, ma anche ai numerosi eventi della vita del singolo individuo che interferiscono con la fisiologia neuronale (ad es. traumi, cadute, ernie discali, alterazione della pressione arteriosa etc) (27,28). Le Linee Guida del settore comunque riportano, per gli arti inferiori, il valore di  $VPT \geq 25V$  come correlato alla presenza di neuropatia periferica e quindi come fattore di rischio per l'insorgenza di ulteriori complicanze (25, 29). E' documentato che  $VPT > 25V$  i) è associata ad un rischio di formazione di ulcere 7 volte maggiore rispetto a individui con  $VPT < 15V$  (25) e ii) presenta un'incidenza di 7.2% delle prime ulcere ai piedi entro un anno dalla sua determinazione (30).



**Figura 1.** Soglia di percezione sensoriale vibratoria in pazienti diabetici sottoposti o meno a terapia antiossidante in base di R-ALA in formulazione liquida.

Gruppo 1: pazienti non trattati con alcuna terapia coadiuvante. Età media:  $63.30 \pm 6.00$  anni; Gruppo 2: pazienti trattati con una dose giornaliera di 300mg R-ALA (Liponax sol) per 90 giorni. Età media:  $60.45 \pm 9.58$  anni.

Nel grafico sono riportati anche i limiti superiori del range di normalità della soglia di percezione identificato in individui sani come descritto in Maffei L. et al, 2014 (31). In particolare: A=16.6V per la fascia di età 20-45 anni; B=19.4V per 45-60 anni; C=24.3V per 60-77anni.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante il test di Student. La variazione osservata nel Gruppo 2 dopo trattamento con Liponax sol risulta significativa: \*  $P < 0.05$  verso lo stesso Gruppo, ma ad inizio studio.

Entrambi i gruppi di analisi (Gruppo 1 e Gruppo 2) mostrano ad inizio studio una VPT totale  $> 25V$  correlabile con una disfunzione di fibre di grosso calibro ed, in quanto tale, associata a neuropatia periferica. Tale valore, definito come media delle misurazioni effettuate in 4 differenti aree nei singoli pazienti (A-dx; A-sx; M-dx; M-sx), indica una riduzione della percezione sensoriale poiché la soglia risulta più alta di quella riferita da individui "sani" (o meglio non affetti da neuropatia periferica) della stessa fascia di età (Fig 1).

Per il Gruppo 1, relativo ai pazienti ( $63.30 \pm 6.00$  anni) che non hanno integrato la terapia ipoglicemizzante antidiabetica con la somministrazione di R-ALA, non si osserva una variazione della soglia di percezione vibratoria tanto che a fine studio (e confermato anche da follow-up in tempi successivi, *data not shown*) la VPT rilevata continua ad essere indice di una neuropatia in corso. Al contrario, nei pazienti sottoposti ad una terapia con la formulazione liquida per uso orale di R-ALA, si osserva una diminuzione significativa della soglia di percezione della sensibilità vibratoria, rientrando nei *range* dei valori di normalità relativa all'età dei pazienti arruolati.

Tale indicazione conferma che la misurazione della VPT durante uno screening diabetico rappresenta una procedura diagnostica non invasiva, rapida ed indicativa per verificare a breve tempo gli effetti di terapie adjuvanti finalizzate a migliorare la qualità della vita del paziente e a prevenire ulteriori complicanze.

Per definire meglio gli effetti di R-ALA sul recupero della percezione sensoriale in individui diabetici, la VPT analizzata è stata valutata in funzione dei due siti anatomici prescelti e tra l'altro suggeriti dalle Linee Guida: falange distale degli alluci (A-dx e A-sx) e zona malleolare (M-dx e M-sx). I valori ottenuti sono stati confrontati con le tabelle disponibili in letteratura, che riportano una correlazione tra le misurazioni in vari siti anatomici e l'età dell'individuo. Pur evidenziando che l'altezza del singolo soggetto sia un fattore che influenza la VPT misurata negli arti inferiori, tali tabelle indicano che in individui definiti sani, in quanto non diabetici o con disturbi neurologici, la VPT misurata agli alluci è inferiore a quella registrata nella zona malleolare (28). Tale osservazione conferma ancora una volta che la soglia della percezione vibratoria è dipendente dalla distribuzione e dalla profondità di recettori sensoriali.

Come indicato in Fig 2, anche in questo studio si osserva un andamento analogo ( $VPT_{\text{alluce}} < VPT_{\text{malleolo}}$ ); per entrambi i siti, come atteso, si registra un valore di soglia, normalizzato per età, superiore a quello rilevato in individui sani. I pazienti reclutati sono abbastanza omogenei per altezza, perciò si può trascurare la variabilità sulla VPT dovuta a questo ulteriore fattore. È interessante notare, però, che indipendentemente dal valore basale, il trattamento con Liponax sol determina un abbassamento della soglia di percezione vibratoria misurata sia all'alluce sia nella zona malleolare, indice di un miglioramento generalizzato per tutta l'area plantare.

Anche se non sono stati somministrati dei questionari relativi alla percezione ed all'intensità del dolore, tutti i pazienti trattati con R-ALA hanno espresso un miglioramento del senso di benessere generale e non hanno riferito particolari effetti collaterali eccetto alcuni fenomeni dovuti alle caratteristiche intrinseche dell'acido- $\alpha$ -lipoico (ad es. urine maleodoranti, leggeri disturbi gastrointestinali etc).

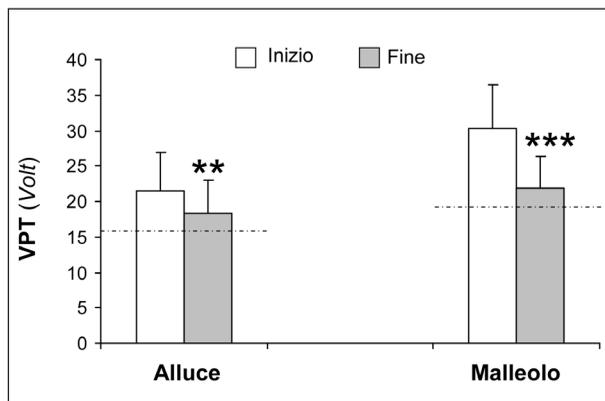
Si è posta, però, attenzione sulla sintomatologia "crampi muscolari al polpaccio", che, pur se con diversa frequenza, è stata riferita dai pazienti arruolati, inclusi

quelli del Gruppo 2 da trattare con R-ALA. Non è ancora del tutto identificato il meccanismo responsabile dell'insorgenza dei crampi, ma sicuramente le alterazioni delle concentrazioni di elettroliti e le disfunzioni nei processi di interdipendenza nervo-muscolare, alla base dei fenomeni di contrazione, costituiscono alcuni aspetti peculiari di questo fenomeno. Il danno neuronale, già documentato come incremento della VPT, comporta una maggiore insorgenza di crampi; di conseguenza tali contrazioni muscolari involontarie e dolorose, manifestandosi tra l'altro soprattutto durante il sonno, peggiorano la qualità della vita del paziente, soprattutto di quello diabetico già di per sé predisposto a numerose complicanze.

Il trattamento con la terapia antiossidante in base di R-ALA permette una riduzione del 63% degli episodi di crampi rispetto a quanto registrato ad inizio studio (Fig 2A); in maggior dettaglio, si osserva una drastica riduzione della percentuale di pazienti che aveva dichiarato crampi mensili frequenti (6-9 episodi) o molto frequenti (10-12) (Fig 2B).

In quest'ottica, perciò, oltre ad un miglioramento di alcuni sintomi dolorosi tipici della neuropatia periferica (23), la ripristinata funzionalità neuronale, documentata con l'abbassamento della VPT (Fig 1, Fig 2), coincide anche con una minore frequenza di crampi al polpaccio.

Sono sempre più numerose le evidenze che incoraggiano l'utilizzo di R-ALA, in quanto forma naturale e più attiva dell'acido  $\alpha$ -lipoico, come adiuvante per un trattamento eziologico delle neuropatie periferiche di origine diabetica. Questo trova riscontro non solo nella potente attività antiossidante capace di preservare la struttura e la funzione delle membrane dei neuroni e dell'endotelio, esercitando perciò un effetto neurotrofico e neuroprotettivo, ma anche nella possibilità di agire direttamente sull'iperglicemia, causa scatenante della patologia diabetica e delle sue complicanze (10). L'incremento dell'uptake del glucosio attraverso l'induzione trascrizionale ed il reclutamento di trasportatori di membrana come Glut-4 permette ad ALA di mimare alcuni meccanismi indotti dall'insulina (32). In particolar modo in studi su colture cellulari è stato documentato che l'enantiomero naturale R-ALA è più efficace, rispetto alla forma racemica (RS-ALA) e all'altro enantiomero (S-ALA), nel regolare diversi processi biochimici e cellulari alla base del metabolismo del glucosio (19). In parallelo, anche studi clinici in pazienti DM2 hanno evidenzia-

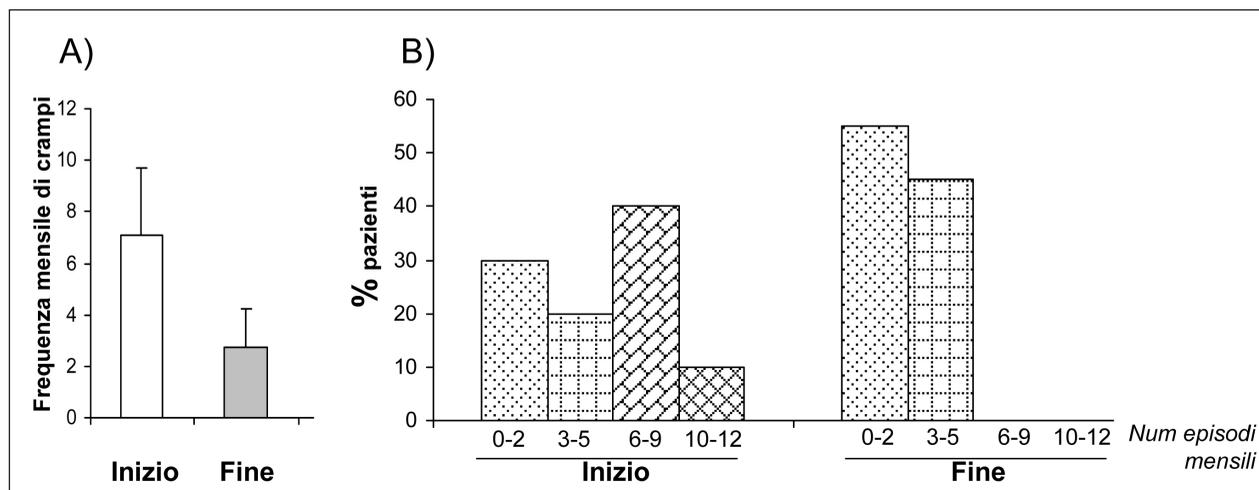


**Figura 2.** Soglia di percezione sensoriale vibratoria in pazienti diabetici sottoposti a terapia antiossidante in base di R-ALA in formulazione liquida.

Gruppo 2: pazienti trattati con una dose giornaliera di 300mg R-ALA (Liponax sol) per 90 giorni. Età media:  $60.45 \pm 9.58$  anni; altezza:  $1.64 \pm 0.07$ m

Nel grafico sono riportati anche i valori medi relativi ad individui sani di 60 anni come descritto in Bloom S. et al, 1984 (28) In particolare:  $VPT_{\text{alluce}}$ : 15.2V;  $VPT_{\text{malleolo}}$ : 18.3V

Le variazioni osservate all'interno del gruppo, calcolate mediante il test di Student, sono significative: \*\*  $P \leq 0.05$  e \*\*\*  $P < 0.01$  verso lo stesso Gruppo, ma ad inizio studio.



**Figura 3.** Frequenza di crampi muscolari registrati dai pazienti in trattamento con R-ALA.

Gruppo 2: pazienti trattati con una dose giornaliera di 300mg R-ALA (Liponax sol) per 90 giorni.

In A) è riportata la media mensile degli episodi riferiti ad inizio e fine studio dai 20 pazienti reclutati. In B) la popolazione è stata suddivisa in base alla frequenza di crampi subiti nel mese precedente la visita: da episodi sporadici (0-2 episodi), settimanali (3-5), frequenti (6-9) a molto frequenti (10-12 episodi).

to il miglioramento della sensibilità all'insulina dopo somministrazione orale di ALA (33,34). Come riportato in Tab. 2, anche in questa indagine si osserva una leggera diminuzione della glicemia dopo trattamento con R-ALA, ma questo effetto non va analizzato senza considerare il trattamento con farmaci ipoglicemizzanti, di diversa tipologia (insulina, metformina, sulfalinurea, DPP4, linagliptin, vildagliptin), a cui tutti i pazienti arruolati continuano ad essere sottoposti.

Non è stato osservato nessun episodio di ipoglicemia, condizione da monitorare soprattutto alla luce di casi di IAS (Insulin Autoimmune Syndrome), sempre più frequenti in individui geneticamente predisposti e costretti ad un'assunzione protratta nel tempo di un farmaco/nutraceutico contenente, come ALA, gruppi sulfidrilici (35)

Il controllo ematico della glicemia è un obiettivo primario per la terapia diabetica poiché numerose proteine plasmatiche e/o di membrana sono modificabili in maniera irreversibile da alti livelli di glucosio. Tale glicosilazione dipende anche dall'emivita della proteina considerata, perciò alcune di esse sono valutate in test diagnostici per monitorare l'iperglicemia cronica e distinguerla così da quella acuta dovuta ad esempio a rapide fluttuazioni in risposta al pasto.

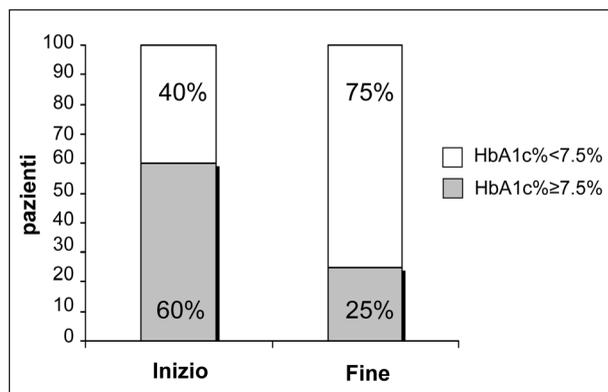
La percentuale di emoglobina glicata (Hb1Ac %) rappresenta un indice dello stato iperglicemico in cor-

so. Viene monitorata di routine in pazienti diabetici ed è utile per la scelta del miglior farmaco per il controllo glicemico; è considerato un parametro predittivo di complicanze diabetiche, tanto che sono considerati ad alto rischio i pazienti con un valore di Hb1Ac  $\geq 7.5\%$ . In questo studio non è stata osservata una significativa variazione della media di Hb1Ac (Tab. 2), però il trattamento orale con R-ALA in formulazione liquida determina una diminuzione del numero di pazienti con maggior rischio di manifestare complicanze diabetiche: solo 5 su 20 arruolati (pari al 25%) presentano valori Hb1Ac  $\geq 7.5\%$  (Fig. 4).

Poiché la vita media degli eritrociti è di 120 giorni, è intuibile che la percentuale di Hb1Ac osservata a fine trattamento risente della supplementazione orale di R-ALA, in linea anche con quanto registrato in uno studio controllato, randomizzato, doppio cieco su pazienti DM2 (36). Anche in questo caso, però, il fenomeno osservato va inserito in un panorama più

**Tabella 2.** Parametri biochimici monitorati dopo trattamento con R-ALA in formulazione orale liquida

|                            | Gruppo 2<br>(inizio studio) | Gruppo 2<br>(fine studio) |
|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Numero                     | 20                          | 20                        |
| Glicemia a digiuno (mg/dl) | 157,45±44.14                | 144,71±27.68              |
| HbA1c (%)                  | 7.69±0.98                   | 7.15±0.67                 |



**Figura 4.** Distribuzione dei pazienti in base al rischio di complicanze diabetiche correlato ai valori di emoglobina glicata (HbA1c  $\geq$  7.5%).

Gruppo 2: pazienti trattati con una dose giornaliera di 300mg R-ALA (Liponax sol) 90 giorni.

complesso dovuto alla sinergia con la terapia ipoglicemizzante utilizzata dai pazienti.

In definitiva, vi sono delle indicazioni, sicuramente da confermare con studi di maggior peso statistico, che attribuiscono ad R-ALA un ruolo adiuvante nella prevenzione di complicanze diabetiche.

## Conclusioni

L'acido  $\alpha$ -lipoico, molecola multifunzionale, ubiquitaria, capace di agire in ambiente idrofobo ed idrofilo, possiede numerose caratteristiche per essere proposto come un potente antiossidante naturale ad ampio raggio. E' utilizzato per il trattamento di svariate patologie stress ossidativo-dipendenti. Anche se non esiste ancora un parere concorde sulla significativa efficacia di questo antiossidante, negli ultimi anni sono state pubblicate numerose osservazioni che hanno contribuito a utilizzare l'acido  $\alpha$ -lipoico come adiuvante nelle terapie eziologica e sintomatica per il trattamento di numerose patologie, incluse le neuropatie periferiche.

Il profilo farmacocinetico ottenuto dopo somministrazione orale, caratterizzato da una bassa biodisponibilità e da una breve emivita, non favorisce l'uso terapeutico di questo composto, nonostante le sue potenzialità biologiche; per questo motivo in numerosi Paesi, incluso in Italia, tale antiossidante è disponibile solo come prodotto nutraceutico.

In quest'ottica, la formulazione liquida per uso orale, Liponax sol, è stata sviluppata in modo da utilizzare solo l'enantiomero R dell'acido  $\alpha$ -lipoico, preparato in una soluzione tale da preservarne la stabilità ed incrementarne la biodisponibilità (22). Con tale sviluppo formulativo, in definitiva, non solo viene incrementata la quantità plasmatica disponibile per i vari distretti d'azione, ma viene migliorata anche la qualità dell'antiossidante supplementato poiché si considera solo la forma enantiomerica naturale e più attiva.

Le prime osservazioni ottenute da uno studio eseguito monitorando alcuni sintomi neuropatici hanno evidenziato che questa formulazione può rappresentare un'alternativa adiuvante per patologie che richiedono un trattamento antiossidante cronico come la neuropatia diabetica. In particolar modo, la riduzione della soglia di percezione sensoriale e la diminuzione della frequenza dei crampi notturni, osservate dopo somministrazione orale della formulazione liquida, possono essere interpretate come risultato di una potente attività antiossidante capace di contrastare le alterazioni funzionali a carico dei nervi sensoriali periferici innescate dalla patologia diabetica.

Sicuramente i risultati discussi dovranno essere approfonditi da ulteriori studi di maggior peso, ma queste prime indicazioni sottolineano l'importanza di una terapia antiossidante ad ampio raggio, come quella attribuibile a R-ALA, per il trattamento adiuvante della sintomatologia neuropatica e per la prevenzione e/o rallentamento dell'insorgenza di ulteriori complicanze, come le ulcerazioni diabetiche.

## Bibliografia

1. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev* 2006;11:294-329.
2. Tahrani AA, Askwith T, Stevens MJ. Emerging drugs for diabetic neuropathy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010;15:661-683.
3. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-2292.
4. Spallone V. Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? *Curr Diab Rep* 2012;12:403-13.
5. Spallone V. La neuropatia diabetica dolorosa: approccio alla diagnosi e alla terapia di un problema emergente. *MeDia* 2009;9:17-30.

6. Bellavere F. La terapia della neuropatia diabetica. *Il Diabete* 2013; 25:69-87.
7. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
9. Pop-Busui R, Herman WH, Feldman EL et al. DCCT and EDIC studies in type 1 diabetes: lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history. *Curr Diab Rep* 2010;10:276-282.
10. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25.
11. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995;38:1425-1433.
12. Singh U, Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutr Rev* 2008;66:646-657.
13. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud* 2009;6:230-236.
14. 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.
15. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012;45:6279.
16. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2014;10:1-11.
17. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:1149-1160.
18. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19:227-50.
19. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* 2001;17:888-895
20. 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.
21. Brufani M. Acido  $\alpha$ -lipoico farmaco o integratore? Una panoramica sulla farmacocinetica, le formulazioni disponibili e le evidenze cliniche nelle complicanze del diabete. *Progress in Nutrition* 2014;16:62-74.
22. Brufani M, Figliola R. (R)- $\alpha$ -lipoic acid oral liquid formulation: pharmacokinetic parameters and therapeutic efficacy. *Acta Biomed* 2014;85:108-115.
23. Maglione E, Marrese C, Migliaro E, et al. Increasing the bio-availability of (R)- $\alpha$ -lipoic acid to boost antioxidant activity in the treatment of neuropathic pain. In Press.
24. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7915-22.
25. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study. *Diabetes Care* 1994;17:557-60.
26. Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N et al. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors 2009; 32:1896-1900.
27. Stuart M, Turman AB, Shaw J, Walsh N, Nguyen V. Effects of aging on vibration detection thresholds at various body regions. *BMC Geriatr* 2003;3:1.
28. Bloom S, Till S, Sönksen P, Smith S. Use of a biothesiometer to measure individual vibration thresholds and their variation in 519 non-diabetic subjects. *Br Med J* 1984;288: 1793-1795.
29. Hwu CM, Chang HY, Chen JY et al. Quantitative vibration perception thresholds in normal and diabetic chinese: influence of age, height and body mass index. *Neuroepidemiology* 2002;21: 271-8.
30. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998; 21:1071-5.
31. Maffei L, Premrou V, Roldan P, et al. Vibration perception threshold in the screening of sensorimotor distal symmetric polyneuropathy: the need of more accurate age-specific reference values. *J Diabetes Sci Technol* 2014, 8:621-622.
32. Konrad D, Somwar R, Sweeney G, et al. The antihyperglycemic drug  $\alpha$ -lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes* 2001;50:1464-1471.
33. 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.
34. Evans JL, Goldfine ID. Alpha-lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2:401-13.
35. Gullo D, Evans JL, Sortino G, Goldfine ID, Vigneri R. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) in european caucasians taking  $\alpha$ -lipoic acid. *Clin Endocrinol* 2014;81:204-9.
36. Porasuphatana S, Suddee S, Nartnampong A et al. 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. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21:12-21.

---

Correspondence:  
Emilia Maglione  
E-mail: emiliamaglione@libero.it