

■ DOLORE NEUROPATICO

Acido alfa-lipoico, una molecola dalle molte potenzialità

Scoperto nel 1937, l'acido alfa-lipoico (ALA), noto anche come acido tioctico, è un importante micronutriente che manifesta anche varie attività farmacologiche e proprietà antiossidanti. A differenza di altre vitamine, ALA esercita un'attività antiossidante sia nella forma ridotta che in quella ossidata. La forma ridotta di acido (acido 6,8-dimercaptocaprilico) diidrolipoico può direttamente rigenerare ascorbato grazie al suo basso potenziale redox (-0.32 V), ed è in grado di rigenerare tioli endogeni coinvolti nei sistemi fisiologici antiossidanti redox, come cisteina e glutathione.

La coppia redox alfa-lipoico/diidrolipoico è covalentemente legata ad un residuo di lisina, formando un lipoa-mide essenziale, che funziona come coenzima per la subunità E2 di quattro complessi mitocondriali multi-enzimatici, per esempio piruvato deidrogenasi. Dopo la somministrazione, ALA viene ridotto, ad opera di vari enzimi intracellulari, e rilasciato nel microambiente extracellulare sotto forma del suo principale metabolita, l'acido diidrolipoico (DHLA).

La forma racemica di ALA viene utilizzata come nutraceutico, ma in molti Paesi è stata registrata come farmaco vero e proprio. Sono dispo-

nibili numerose conferme che indicano come una dose di acido lipoico di 600 mg/die per tre mesi può ridurre significativamente la formazione di idroperossidi lipidici, aumentando la concentrazione citosolica di glutathione e i livelli di vitamina C ed E; a queste azioni si aggiunge anche la capacità di prevenire gli effetti tossici che la perdita di questi composti vitaminici può indurre. Il trattamento con ALA riduce lo stress ossidativo in soggetti sani e nei pazienti diabetici, e induce l'espressione di antiossidanti cellulari e di enzimi come catalasi, glutathione reduttasi, glutathione-S-transferasi e adenina nicotinamide dinucleotide fosfato (NADPH). Una quantità crescente di dati dimostra che ALA interagisce specificamente con i meccanismi di citoprotezione cellulare (1).

Un problema legato all'uso di ALA è correlato alla necessità di migliorare quantitativamente la biodisponibilità (limitata al 30% per effetto di primo passaggio epatico) e l'instabilità cui fa seguito la polimerizzazione. Problema che la tecnologia ha consentito di superare mediante la realizzazione di formulazioni che, di fatto, consentono un rapido e maggiore assorbimento di ALA.

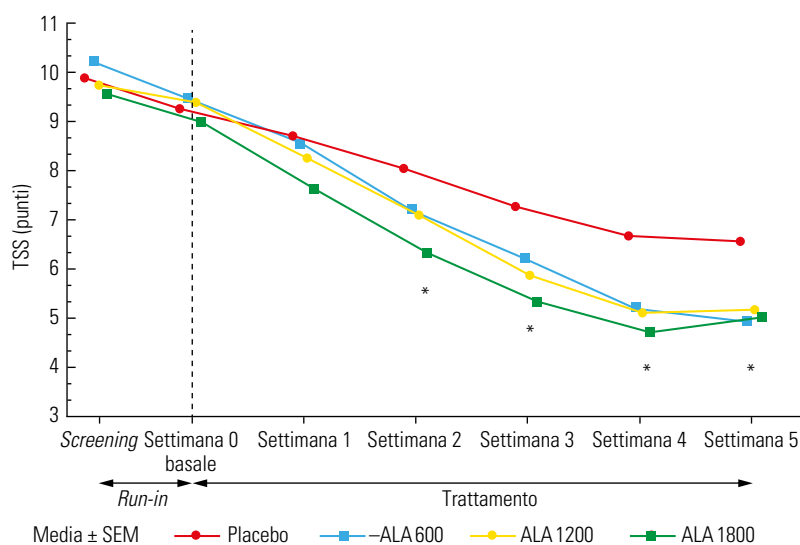
Farmacologicamente, ALA è in grado di migliorare il controllo glicemico, agire favorevolmente sulle complicanze del diabete mellito, migliorare i sintomi della neuropatia periferica e contrastare la tossicità dei metalli pesanti (1).

► Impieghi terapeutici nella polineuropatia diabetica

Nel loro insieme, queste azioni fanno di ALA un importante alleato nella terapia della polineuropatia diabetica, una condizione che rappresenta uno dei grandi problemi sanitari di questi pazienti. Il dolore neuropatico coinvolge il 16% dei pazienti con diabete e determina un sostanziale impatto sulla qualità della vita, con pesanti interferenze sul sonno e sulla capacità di vivere una quotidianità serena e soddisfacente. Partendo dai risultati di una metanalisi condotta su oltre 1250 pazienti diabetici con polineuropatia distale simmetrica, da cui è emerso che un trattamento con ALA alla posologia di 600 mg/die iv per 3 settimane ha ridotto in misura clinicamente significativa il dolore, le parestesie e l'intorpidimento, è stato condotto lo studio SYDNEY 2, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco ha coinvolto 181 soggetti diabetici. I pazienti hanno ricevuto una dose orale giornaliera di ALA di 600 mg (n = 45, ALA600), 1.200 mg (n = 47, ALA1200), e 1.800 mg (n = 46, ALA1800) o placebo (n = 43) per 5 settimane. L'outcome primario era rappresentato dalla variazione rispetto al basale del Total Symptom Score (TSS), compreso dolore lancinante,

Figura 1

Livelli medi del TSS durante lo studio



* $p < 0.05$ per ALA600, ALA1200, ALA1800 vs placebo

Ziegler D, et al. *Diabetes Care*, 2006

dolore bruciante, parestesie, intorpidimento e insensibilità dei piedi (2).

Miglioramento del quadro clinico

Il TSS medio è diminuito in media di 4.9 punti (51%) in ALA600, di 4.5 (48%) in ALA1200, e di 4.7 (52%) in ALA1800, confrontato con una riduzione di soli 2.9 punti (32%) nel gruppo placebo ($p < 0.05$ vs placebo, per tutti i gruppi). I tassi di risposta corrispondenti (riduzione del 50% del TSS) sono stati, rispettivamente, 62%, 50%, 56%, e 26% (figura 1). Tutti i pazienti trattati con ALA hanno indicato miglioramenti significativi del dolore bruciante e lancinante, esprimendo una valutazione globale di efficacia (tabella 1). Poiché le analisi di sicurezza hanno evidenziato un aumento dose-dipendente di nausea, vomito e vertigini, senza che ciò fosse affiancato da un incremento di efficacia, gli autori sottolineano tale aspetto come determinante nella gestione terapeutica di questi pazienti, nei quali la posologia di 600 mg/die rappresenta la dose più appropriata a garantire un buon equilibrio tra un'efficacia clinicamente rilevante e una tollerabilità ottimale (2).

Tabella 1

Valori basali e variazioni dei singoli sintomi dopo 5 settimane di terapia con ALA a diversi dosaggi^o

		Placebo	ALA600	ALA1200	ALA1800
Dolore lancinante	Basale	2.21	2.32	2.38	2.03
	Variazione	-0.83	-1.40*	-1.56*	-1.46*
Dolore bruciante	Basale	2.11	2.21	2.17	2.15
	Variazione	-0.50	-1.32*	-1.09*	-1.15*
Parestesia	Basale	2.21	2.32	2.12	2.17
	Variazione	-0.80	-1.16*	-0.85	-1.12
Intorpidimento	Basale	2.74	2.58	2.73	2.67
	Variazione	-0.79	-0.97	-0.99	-0.98

^o I valori negativi indicano miglioramento. Valori medi; * $p < 0.005$ vs placebo

Ziegler D, et al. *Diabetes Care*, 2006

Bibliografia

1. Fantozzi R. Acido alfa-lipoico: quando la formulazione può fare la differenza. *GIOT* 2014; 40: 1-5.
2. Mignini F, et al. Single dose bioavailability and pharmacokinetic study of an innovative formulation of α -lipoic acid (ALA600) in healthy volunteers. *Minerva Med* 2011; 102: 1-8.
3. Ziegler D, et al. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365-2370.