Acido alfa-lipoico e neuropatia diabetica

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

Che cos'è l'acido alfa-lipoico?

L'acido alfa-lipoico (ALA) è un potente **antiossidante**. E' **endogeno**, ossia già presente nel nostro corpo. Svolge principalmente **tre funzioni fondamentali per la salute** (Graziottin 2015). Agisce infatti come:

- antiossidante;
- coenzima, ossia come coattivatore del metabolismo energetico cellulare;
- antinfiammatorio (Gomes e Negrato 2014).

Quando è stato scoperto?

L'acido alfa-lipoico (o acido tiottico) fu isolato per la prima volta nel 1951 da estratti di fegato dai biochimici americani L.J. Reed e I.C. Gunsalus, che riuscirono ad ottenerne solo 30 milligrammi partendo da 100 kg di fegato. E' quindi una sostanza **bioidentica**, già presente nel nostro corpo dove svolge funzioni preziose per la salute. Usato a dosi farmacologiche può quindi potenziare le sue benefiche azioni preventive e curative.

Come è usato in Italia e nel mondo?

L'ALA è presente in Italia come integratore alimentare, spesso in associazione a vitamine e microelementi o ad altri principi attivi ad azione antiossidante o neurotrofica. I **dosaggi** disponibili in commercio sono estremamente variabili (da 100 a 800 mg).

La registrazione come **integratore alimentare** è risultata possibile grazie al fatto che l'ALA è una sostanza vitamino-simile, normalmente presente nel nostro organismo. In molti altri Paesi, tuttavia, l'ALA è registrato come **farmaco** indicato nel trattamento delle neuropatie periferiche, con particolare riferimento alla neuropatia diabetica. Sono attualmente 42 i Paesi nel mondo in cui l'ALA è registrato come farmaco, fra cui Stati Uniti e Germania (Graziottin 2015).

Quali sono le fonti alimentari dell'acido alfa-lipoico?

Le principali fonti sono la carne rossa e alcune frattaglie, in particolar modo il cuore e il fegato. Ne sono particolarmente ricchi anche i broccoli e gli spinaci (Graziottin 2015).

Quando è stato usato per la prima volta?

Il primo impiego clinico dell'ALA risale agli anni Settanta. Burt Berkson, medico interno presso una clinica universitaria a Cleveland, nell'Ohio (USA), iniettò l'ALA a pazienti con **epatite**

fulminante per intossicazione da funghi amanita e osservò rapidi e insperati miglioramenti: dopo circa due settimane dal trattamento la funzionalità epatica era rientrata nella norma.
Nello stesso periodo l'ALA iniziò ad essere studiato negli Stati Uniti e in Germania in modelli animali di **diabete**. Le osservazioni emerse da questi studi sperimentali posero le basi per l'indicazione dell'ALA nella **neuropatia diabetica**, una temibile complicanza del diabete (Graziottin 2015).

Neuropatia diabetica: che cosa comporta

La neuropatia diabetica può colpire le fibre nervose periferiche (Albers e Pop-Busui 2014; Watson e Dyck 2015; Snedecor 2014):
- **sensitive**: si manifesta con formicolio, parestesie (sensazione di aghi, spilli, scosse), dolore/bruciore e infine insensibilità agli arti inferiori;
- **motorie**: colpisce la muscolatura periferica, la forza e la massa muscolare, con progressiva atrofia muscolare, difficoltà motorie e di equilibrio, difficoltà e dolore nel camminare e maggiori rischi di cadute;
- **autonomiche**: queste fibre innervano i visceri, come l'intestino. I sintomi più invalidanti includono la diarrea imprevedibile, incontrollabile, umiliante, che devasta la vita personale limitando drammaticamente la vita sociale.

Neuropatia diabetica: come si previene e si contrasta

Questa grave e invalidante complicanza del diabete può essere prevenuta e rallentata nella sua progressione mediante:
- **sani stili di vita**: è indispensabile un rigoroso controllo dell'alimentazione per mantenere la glicemia e l'emoglobina glicata, un marcatore di buon controllo della glicemia, il più possibile vicini ai livelli fisiologici, ossia normali;
- **zero alcol e dolci**, che aumentano la glicemia, e zero fumo, che peggiora sia la neuropatia diabetica, sia la microangiopatia diabetica, ossia la sofferenza dei piccoli vasi sanguigni. La neuropatia e la microangiopatia gravi causano ulcere croniche e lesioni tissutali progressivamente invalidanti: per esempio, il cosiddetto "piede diabetico" limita sempre più il movimento e dopo anni, nei casi più gravi e irreversibili, può esitare in lesioni tali da richiedere l'amputazione;
- **controllo del peso corporeo ideale**, rispetto all'altezza, così da ottimizzare l'utilizzo periferico dell'insulina, in sinergia con il movimento fisico quotidiano, e migliorare il metabolismo complessivo;
- **movimento fisico regolare**, prediligendo una camminata veloce di un'ora ogni giorno (ideali: 10.000 passi al giorno).

Quali sono i vantaggi di stili di vita sani?

Rallentano la progressione della malattia diabetica, aumentano l'aspettativa di salute, liberano dalle complicanze maggiori e più invalidanti, e migliorano la qualità di vita.

L'acido alfa-lipoico nella cura della neuropatia diabetica

Le evidenze emerse da molti studi scientifici hanno portato alla registrazione dell'ALA come **farmaco indicato nel trattamento della neuropatia diabetica**, con il dosaggio di riferimento di **600 mg al giorno per via orale** (Graziottin 2015). Questo dosaggio è in grado di ridurre il dolore mediamente dopo due settimane di trattamento. E' molto importante, per ottenere l'effetto terapeutico, che l'assunzione del trattamento sia effettuata regolarmente ogni giorno, in quanto non si tratta di un sintomatico, ma di un principio attivo che lavora sui meccanismi infiammatori e neuropatici che causano il danno delle fibre nervose, che si manifesta poi nei sintomi specifici e alimenta il dolore (Ziegler et al 2006; Ziegler et al 2011).

Diversi studi su pazienti con neuropatia diabetica hanno dimostrato che l'ALA è in grado di ridurre il dolore e le parestesie in modo significativo: per questo motivo il dosaggio di 600 mg al giorno per via orale è raccomandato dalle più importanti Linee Guida per il trattamento della neuropatia diabetica (Sun 2015; Boulton 2005; Javed 2015).

Recentissima è la pubblicazione delle linee guida della Mayo Clinic, un'organizzazione scientifica fra le più accreditate negli Stati Uniti, per il trattamento del dolore neuropatico di varia origine (Watson e Dyck 2015). La Mayo Clinic propone un protocollo di trattamento del dolore neuropatico basato sull'associazione di più principi attivi con meccanismi diversi (terapia multimodale). Fra i principi attivi di prima linea, a fianco di alcuni analgesici indicati in modo specifico nel dolore neuropatico, è raccomandato l'ALA.

Anche nella neuropatia diabetica autonomica, che comporta disfunzioni gastrointestinali, cardiovascolari, sessuali o di altro tipo, l'ALA è uno dei pochissimi principi attivi che ha dimostrato di avere effetti positivi, insieme agli inibitori dell'aldoso-reduttasi, agli omega-3 e all'acido di-omo-γ-linolenico (DGLA), in particolare nella neuropatia cardiaca (Serhiyenko 2015; Ziegler et al 1997).

Conclusioni

- Il **controllo della glicemia** è di primaria importanza per prevenire i sintomi e la progressione della neuropatia diabetica.
- I trattamenti che agiscono sui **meccanismi patogenetici**, che sono alla base del danno nervoso, dovrebbero essere associati ai trattamenti sintomatici, per ridurre la progressione della malattia.
- Fra questi trattamenti, l'unico che abbia dimostrato effetti significativi sia sul dolore che sui sintomi correlati (parestesie, disturbi autonomici) è l'**acido alfa-lipoico**, tanto da essere raccomandato come trattamento di prima linea da autorevoli linee guida.
- L'acido alfa-lipoico, grazie all'**azione antiossidante, antinfiammatoria e ipoglicemizzante**, contrasta i meccanismi che determinano la neuropatia diabetica.
- L'acido alfa-lipoico dovrebbe essere assunto **in modo regolare e continuativo** al dosaggio giornaliero di 600 mg per via orale.
- L'integrazione tra **stili di vita impeccabili** e principi attivi che prevengono il danno delle cellule nervose e aiutano la riparazione dei neuroni può rallentare la comparsa e la progressione della

neuropatia diabetica, allungando l'aspettativa di salute. Un obiettivo da perseguire con responsabilità, costanza e determinazione.

Bibliografia essenziale

- Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014; 14 (8): 473
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association. Diabetic Neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005; 28 (4): 956-62
- Gomes MB, Negrato CA. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. Diabetol Metab Syndr. 2014 Jul 28; 6 (1): 80. doi: 10.1186/1758-5996-6-80. eCollection 2014
- Graziottin A. Acido alfa lipoico: farmacologia e indicazioni cliniche. In Graziottin A. (a cura di), Atti e approfondimenti di farmacologia del corso ECM su "Menopausa precoce: dal dolore alla salute", organizzato dalla Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus, Milano, 27 marzo 2015, p. 131-146
- Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. Ther Adv Chronic Dis. 2015 Jan; 6 (1): 15-28. doi: 10.1177/2040622314552071.
- Serhiyenko VA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives? World J Diabetes. 2015; 6 (2): 245-58
- Snedecor SJ. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. Pain Pract. 2014; 14 (2): 167-84
- Sun M, Zhang M, Shen J, Yan J, Zhou B. Critical Appraisal of International Guidelines for the Management of Diabetic Neuropathy: Is There Global Agreement in the Internet Era? Int J Endocrinol. 2015; 2015: 519032. doi: 10.1155/2015/519032. Epub 2015 Apr 27
- Watson JC, Dyck PJB. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. Mayo Clin Proc 2015; 90 (7): 940-951
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. Diabetes Care. 2006 November; 29 (11): 2365-2370
- Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, Samigullin R, Tritschler H, Munzel U, Maus J, Schütte K, Dyck PJ. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. Diabetes Care. 2011 September; 34 (9): 2054-60
- 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 (3): 369-373