

Acido alfa lipoico: farmacologia e indicazioni cliniche

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H. San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

www.alessandragraziottin.it

www.fondazionegraziottin.org

Introduzione

Il **dolore pelvico cronico**, sia esso ciclico o continuo, rappresenta un problema di complessa gestione, perché molteplici sono i meccanismi che lo sostengono. Il **dolore pelvico cronico** è un sintomo comune a numerose patologie di origine **ginecologica** (endometriosi, vulvodinia, infezioni pelviche, malattie sessualmente trasmesse), **urologica** (cistite interstiziale, uretrite), **gastrointestinale** (sindrome dell'intestino irritabile, malattie infiammatorie croniche dell'intestino), **neurologica** (neuropatia del pudendo) o **muscolo-scheletrica** (disfunzione del pavimento pelvico).

Le recenti **linee guida dell'EAU** (European Association of Urology) (Engeler et al 2014) e del **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists** (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2015) pongono l'accento sulla **multifattorialità del dolore pelvico cronico** e sulla conseguente necessità di affrontare tale dolore con una **terapia multimodale**, che si avvalga di trattamenti farmacologici e fisici che agiscano su bersagli differenti, con l'obiettivo di ottenere un risultato finale di efficacia difficilmente raggiungibile da una monoterapia.

Il **dolore pelvico cronico** è caratterizzato da **quattro processi interagenti**:

1. **la sensibilizzazione periferica**, ovvero l'infiammazione di tessuti e fibre nervose a livello periferico;
2. **la sensibilizzazione centrale**, fenomeno infiammatorio che si instaura a livello spinale e del sistema nervoso centrale in seguito a dolore persistente, e che determina amplificazione e cronicizzazione del dolore;
3. **le amplificate risposte autonome** (del sistema nervoso autonomo) conseguenti al dolore;
4. **l'ipertono muscolare**: la contrattura muscolare, maggiore nelle aree afferenti ai tessuti e organi infiammati, determina ischemia relativa, che a sua volta contribuisce ad aggravare ulteriormente il dolore.

Il trattamento ideale dovrebbe dunque tenere in considerazione questi processi. A fianco degli analgesici ad azione centrale e degli antinfiammatori, sempre maggiore interesse è rivolto dalla comunità scientifica ai **principi attivi di origine naturale che agiscono sul processo patogenetico**.

Fra questi, l'**acido alfa lipoico (ALA)** (figura 1) è quello che dispone della più nutrita documentazione di efficacia clinica nel trattamento del **dolore neuropatico**. L'ALA è stato infatti identificato come il principio attivo di origine naturale di maggior documentata efficacia nella **terapia su base patogenetica del dolore neuropatico (Raccomandazione livello A)**

(Lee e Raja 2011).

Obiettivo del lavoro è rivedere concisamente le **caratteristiche farmacologiche dell'acido alfa lipoico** e le **evidenze** che ne sostengono l'indicazione clinica in caso di dolore cronico. Il ginecologo e il medico di famiglia sono interessati ad approfondirne le caratteristiche e le indicazioni proprio perché la menopausa, precoce in particolare, aumenta significativamente alcune sindromi dolorose nella donna.

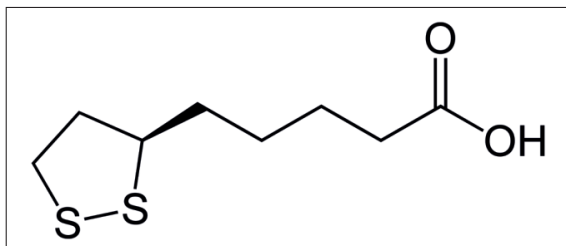


Figura 1 . L'acido alfa lipoico (ALA)

Acido alfa lipoico: scoperta e prime indicazioni

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. All'inizio fu classificato come **fattore di crescita**, e solo più tardi come **antiossidante**.

Il primo impiego clinico dell'ALA risale agli anni Settanta e si deve a Burt Berkson, interno presso una clinica universitaria di Cleveland, nell'Ohio. Berkson iniettò l'acido alfa lipoico 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) (Bustamante et al 1998).

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 lo sviluppo clinico dell'ALA nella **neuropatia diabetica**, con diversi studi clinici randomizzati e controllati verso placebo, inizialmente con formulazioni iniettive e successivamente con formulazioni orali. Da questi studi è derivata **la registrazione dell'ALA come farmaco indicato nel trattamento della neuropatia diabetica**, con il dosaggio di riferimento di **600 mg/die per via orale**.

L'acido alfa lipoico 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.

Fonti alimentari dell'acido alfa lipoico

L'**acido alfa lipoico** è solitamente presente in maggiori quantità nei **tessuti che sono più ricchi di mitocondri** (i "polmoni" cellulari), ovvero i **tessuti a maggiore attività metabolica**. Le principali fonti dell'ALA 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**. L'ALA viene talvolta indicato come vitamina N, sebbene non sia classificabile come vitamina in quanto **sintetizzabile dal nostro organismo**.

Sebbene l'acido lipoico non rappresenti di per sé un costituente definibile come essenziale, dal momento che il nostro organismo è in grado di sintetizzarlo, esso si ritrova comunque in **quantità ridotte nel corpo umano**. Sussistono inoltre **problemi di biodisponibilità** per l'acido lipoico contenuto negli alimenti, in quanto esso è presente in forma complessata con la **lipolisina**, più difficilmente assorbibile rispetto all'ALA non complessato.

Acido alfa lipoico: biochimica e farmacologia

L'ALA è un potente **antiossidante endogeno** che svolge principalmente tre funzioni: agisce come **antiossidante**, come **coenzima del metabolismo energetico cellulare** e come **antinfiammatorio** (Gomes e Negrato 2014; Moura et al 2015).

• Azione anti-ossidante

Essendo una **molecola anfifilica**, l'ALA è l'unico antiossidante in grado di svolgere la **propria attività sia in fase acquosa che lipidica**, contrastando dunque sia la perossidazione dei lipidi delle membrane cellulari e mitocondriali sia l'ossidazione delle proteine e del DNA. Grazie alla sua attività di coenzima è inoltre in grado di **rigenerare altri antiossidanti** fondamentali quali la vitamina C, la vitamina E, il coenzima Q e il glutatione.

• Azione sul metabolismo energetico

L'ALA è **cofattore per numerosi enzimi** che partecipano al processo di **conversione del glucosio**, degli **acidi grassi** e delle altre **fonti energetiche in adenosin trifosfato (ATP)** (per esempio, piruvato deidrogenasi, alfa-chetoglutarato deidrogenasi). Tale processo, che avviene a livello dei **mitocondri**, comprende quel complesso insieme di reazioni che è noto con il nome di "**ciclo di Krebs**". La disponibilità di ALA a livello cellulare aumenta l'efficienza del ciclo di Krebs.

La **supplementazione con l'ALA**:

- aumenta la **biosintesi di ATP** e le **disponibilità energetiche e autoriparative delle cellule**;
- ha **effetto ipoglicemizzante**, in quanto **stimola l'uptake del glucosio nelle cellule muscolari, mimando l'azione dell'insulina** (Jacob et al 1996);
- aumenta l'**uptake di glucosio** a livello del **nervo**, aumentando di conseguenza l'**energia a disposizione della cellula nervosa**, anche grazie alla sua attività di coenzima nel metabolismo energetico cellulare. Questo effetto è importante nel paziente diabetico, dove si riscontra un deficit delle disponibilità energetiche del nervo.

• **Azione anti-infiammatoria**

L'azione forse più interessante dell'acido alfa lipoico è quella **antinfiammatoria**, che si esplica attraverso vari meccanismi, prima fra tutti l'**azione inibitoria sul fattore di trascrizione nucleare NF-κB** (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) (Lee et al 2008). Questo fattore è un importante regolatore del processo infiammatorio. **Modula infatti la biosintesi di numerose citochine infiammatorie**, fra cui **IL-1, IL-6 e TNF-α**.

L'NF-κB **risulta attivato in modo aberrante nelle patologie autoimmuni e in molte forme tumorali**. Sembra anche coinvolto nei **processi di plasticità sinaptica che sottendono molteplici funzioni superiori, fra cui la memoria**.

L'ALA **inibisce l'espressione di molecole adesive (VCAM-1) a livello endoteliale**, riducendo la capacità di adesione dei **monociti e dei macrofagi** e riducendone dunque l'attivazione.

L'ALA ha dimostrato anche di **inibire la trasmigrazione dei linfociti T** attraverso la down-regulation delle integrine, e di **ridurre i livelli di MMP-P** (metalloproteasi): attenua, quindi, la risposta autoimmune che aggredisce le cellule nervose.

L'azione antinfiammatoria dell'ALA si esplica sia a **livello periferico** che a **livello centrale**, grazie alla sua capacità di oltrepassare facilmente la **barriera ematoencefalica**, in quanto è una **molecola piccola e lipofila**:

- a **livello periferico**, inibisce in particolare l'attivazione delle cellule immunitarie (monociti, macrofagi, linfociti T e neutrofili);
- a **livello centrale**, riduce l'attivazione della microglia, mediata dall'attivazione dell'NF-κB (Suzuki et al 1992).

L'ALA è infine un **chelante di metalli pesanti**. Viene impiegato, solitamente in associazione ad altri chelanti più potenti, nelle terapie per la disintossicazione da metalli pesanti.

Applicazioni cliniche dell'acido alfa lipoico

Le molteplici attività biologiche dell'ALA rendono questo principio attivo interessante per le possibili applicazioni cliniche in molti campi: **dal dolore neuropatico alle patologie autoimmuni e neurodegenerative**. Molte sono infatti le ricerche pubblicate sulle proprietà terapeutiche e preventive dell'ALA. Nella tabella 1 sono riportate le principali indicazioni terapeutiche dell'ALA.

Tabella 1 Indicazioni terapeutiche dell'acido alfa lipoico

Indicazione	Effetto osservato	Studi	Grado di raccomandazione e livello di evidenza*
Infertilità maschile	Miglioramento della produzione quali-quantitativa dello sperma in animali esposti a inquinanti o antibiotici (adriamicina, ciclofosfamide)	Studi su modello animale e in vitro (Othman et al 2012; Prahalathan et al 2005; Selvakumar et al 2006; Yeni et al 2011)	Grado C Livello 5
Gravidanza: prevenzione parto prematuro	Riduzione degli aborti spontanei in modello animale di diabete Prevenzione rottura delle membrane indotta in vitro da trombina	Studi su modello animale e in vitro (Moore et al 2010; Padmanabhan et al 2006)	Grado C Livello 5
Gravidanza: neuroprotezione del feto	Azione antiteratogena (riduzione malformazioni neonatali e aborti spontanei) in modelli animali di diabete, esposizione ad alcol, esposizione a diossina	Studi su modello animale e in vitro (Al Ghafli et al 2004; Antonio et al 2011; Koga et al 2012)	Grado C Livello 5
Obesità e sindrome metabolica	Riduzione del peso corporeo e del BMI Miglioramento del profilo lipidico ematico Miglioramento della funzionalità endoteliale e riduzione dei marker di infiammazione In pazienti con ipertensione essenziale, riduzione della pressione arteriosa	Studi randomizzati e controllati verso placebo (Fernandez et al 2015; Huerta et al 2015; Koh et al 2011; Manning et al 2012; Sola et al 2005; Yan et al 2012; Zhang et al 2011; Vasdev et al 2011)	Grado A Livello 1c
HIV	Aumento dei livelli di glutatione e miglioramento della reattività dei linfociti	Studio clinico controllato verso placebo di piccole dimensioni (Jariwalla et al 2008)	Grado A Livello 1d
Emicrania (profilassi)	Riduzione della frequenza, durata e severità degli attacchi di emicrania	Studi clinici controllati verso placebo di piccole dimensioni (Magis et al 2006)	Grado B Livello 2
Prevenzione della neurodegenerazione (Demenza di Alzheimer, morbo di Parkinson, sclerosi multipla)	Stabilizzazione della funzione cognitiva in studio clinico su pazienti con demenza di Alzheimer Miglioramento dell'attività neuromotoria in modello animale di morbo di Parkinson Aumento della sopravvivenza in modello animale di SLA	Studio clinico controllato di piccole dimensioni (Hager et al 2007) Studi su modello animale (de Araujo et al 2013; Patel e Hamadeh 2009)	Grado B Livello 2
Riabilitazione post-stroke	Prevenzione del danno nervoso da ischemia-riperfusion Riduzione dei marker di infiammazione	Studi clinici controllati di piccole dimensioni (Cintezza et al 2013) Studi su modello animale (Fu et al 2014)	Grado B Livello 2
Aiuvante dell'EPO in pazienti in emodialisi	Riduzione della necessità di eritropoietina (EPO)	Studio clinico controllato di piccole dimensioni (El-Nakib et al 2013)	Grado B Livello 2

Indicazione	Effetto osservato	Studi	Grado di raccomandazione e livello di evidenza*
Glaucoma	Protezione del nervo ottico da neurodegenerazione indotta da ipertensione oculare Azione antiapoptotica sul tessuto nervoso	Studi su modello animale (Nebbio et al 2013)	Grado C Livello 5
Degenerazione maculare senile	Miglioramento del profilo lipidico e del livello di stress ossidativo nel sangue	Studio clinico controllato verso placebo di piccole dimensioni (Sun et al 2012)	Grado A Livello 1d
Retinopatia diabetica	Prevenzione della degenerazione della retina	Studi su modello animale (Johnsen-Soriano et al 2008)	Grado C Livello 5
Ipoacusia correlata all'età o all'esposizione al rumore	Riduzione della neurodegenerazione cocleare legata all'età Prevenzione dell'ipoacusia indotta da esposizione al rumore	Studi su modello animale (Someya et Al 2010) e studio clinico di piccole dimensioni (Quaranta et al 2012)	Grado C Livello 5
Artrite reumatoide	Riduzione infiammazione sinoviale e rimodellamento osseo	Studi su modello animale e in vitro (Hah et al 2010)	Grado C Livello 5
Sclerodermia	Azione antifibrotica (normalizzazione attività fibroblasti) e antinfiammatoria (riduzione metalloproteasi - MMP)	Studio in vitro (Tsou et al 2014)	Grado C Livello 5
Artrosi	Azione antinfiammatoria sulle cartilagini	Studio in vitro (Sun et al 2014)	Grado C Livello 5
Osteoporosi	Riduzione riassorbimento osseo Riduzione perdita ossea in ratto ovariectomizzato	Studi su modello animale e in vitro (Fu et al 2015; Ha et al 2006)	Grado C Livello 5
Prevenzione dei tumori (tumore al seno, leucemia)	Inibizione dell'attivazione dell'NF-kB Inibizione della proliferazione tumorale in modelli animali di tumore della mammella, del colon, della cervice e nella leucemia	Studi su modello animale e in vitro (Dammianovich et al 2014; Feurecker et al 2012; Hyun et al 2010)	Grado C Livello 5
Prevenzione del danno gastrointestinale da MTX	Riduzione delle lesioni gastrointestinali	Studi su modello animale (Somi et al 2011)	Grado C Livello 5
Prevenzione epatotossicità da paracetamolo	Prevenzione del danno epatico in seguito ad assunzione di dosi massicce di paracetamolo	Studi su modello animale (Abdel-Zaher et al 2008)	Grado C Livello 5
Prevenzione dello sviluppo di tolleranza e dipendenza da morfina	Riduzione delle alterazioni biochimiche e dello sviluppo di tolleranza e dipendenza in modello animale di esposizione a morfina	Studio su modello animale (Abdel-Zaher et al 2013)	Grado C Livello 5

* Definizione di grado di raccomandazione e livello di evidenza da BIF Mar-Apr 2000 - N. 2. www.agenziafarmaco.gov.it

Come abbiamo detto, l'indicazione in cui l'ALA ha maggiori evidenze di efficacia è la **neuropatia diabetica** (Ziegler 2008). Agli studi storici su questa indicazione sull'ALA somministrato per via iniettiva (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY I) sono seguiti studi sull'efficacia dell'ALA per via orale (ALADIN II, SYDNEY II, NATHAN) (Ametov et al 2003; Ruessmann et al 2009; Ziegler et al 1999; Ziegler et al 2006; Ziegler et al 2011).

Il dosaggio ottimale di ALA per via orale è stato determinato dallo studio SYDNEY II (Ziegler et al 2006), che ha dimostrato che il dosaggio **600 mg/die** è efficace nel ridurre i **sintomi della neuropatia diabetica** in modo significativo rispetto al placebo dopo 2 settimane di trattamento.

Dosaggi superiori (1200 e 1800 mg/die) hanno dimostrato **una maggiore rapidità d'azione**, con un'azione sul dolore significativa verso placebo dopo 1 settimana di trattamento, **ma con la stessa efficacia del 600 mg/die a partire dalle due settimane di trattamento**.

Uno studio osservazionale sull'impiego dell'ALA in pazienti diabetici già in trattamento con gabapentin è di particolare interesse in quanto dimostra come il trattamento con ALA possa ridurre fino ad annullare nell'arco di 5 anni di trattamento **la necessità di impiego di analgesici centrali**, spesso gravati da importanti problemi di tollerabilità (Ruessmann et al 2009).

L'ALA è anche attualmente l'unico principio attivo che abbia dimostrato di avere **un effetto positivo sulla neuropatia cardiaca autonoma in pazienti diabetici** (Studio DEKAN).

A questa documentazione si sono affiancati, negli ultimi anni, altri studi che dimostrano l'efficacia dell'ALA, somministrato per via orale al dosaggio di 600 mg/die, in altri tipi di neuropatia, in particolare le **radicolopatie** e la **sindrome del tunnel carpale**. In questi studi risulta evidente la significativa **capacità di ALA di ridurre il dolore neuropatico e i deficit di conduzione nervosa rispetto ad altri trattamenti** (acetil-carnitina, vitamine del gruppo B) (Di Geronimo et al 2009; Memeo e Loiero 2009; Letizia Mauro et al 2014).

L'ALA ha inoltre dimostrato in studi su modello animale di **ridurre i sintomi neuropatici nelle neuropatie indotte da chemioterapici** (Hussein et al 2012; Trevisan et al 2013): un dato di articolare interesse quando si desidera curare in modo adeguato donne in **menopausa precoce da chemioterapia** che lamentano anche importanti sindrome parestesiche e dolorose.

Per quanto riguarda le **neuropatie cutaneo-mucose**, uno studio clinico randomizzato in doppio cieco e controllato verso placebo in pazienti con **sindrome della bocca urente** (burning mouth syndrome) ha dimostrato l'efficacia del trattamento con 600 mg/die di ALA per via orale (Femiano 2002): dato importante, in quanto questa sindrome si esacerba dopo la menopausa.

Altri studi clinici hanno confermato questo risultato e la più recente review Cochrane sul trattamento della **burning mouth syndrome** riporta che l'ALA è l'unico principio attivo, oltre al clonazepam, ad avere dimostrato efficacia verso placebo in questa indicazione (Zakrzewska et al 2005).

I meccanismi centrali e periferici che spiegano l'azione dell'acido alfa lipoico nel dolore cronico da neuropatie periferiche sono approfonditi nella **tabella 2**. Nel **box 1** si illustra invece il ruolo dell'acido alfa lipoico nella terapia multimodale del dolore cronico.

Box 1. L'acido alfa lipoico nella terapia multimodale del dolore cronico

Il dolore cronico può essere affrontato a due livelli: **periferico** e **centrale**.

A livello **periferico** si può agire sull'**infiammazione** e sull'eventuale **lesione nervosa**, mentre a livello **centrale** l'obiettivo terapeutico è l'**infiammazione spinale e microgliale** attivata dal dolore cronico.

Il ruolo dello stress ossidativo nella cronicizzazione del dolore è confermato da studi su modello animale che hanno dimostrato che un **aumento di ROS (Reactive Oxygen Species) a livello spinale è correlato al dolore e alla sensibilizzazione centrale** (Tan et al 2009; Schwartz et al 2009). Questo dato è rafforzato dal fatto che alcuni antiossidanti, come l'**acido alfa lipoico (ALA)**, hanno dimostrato in studi sperimentali di esercitare un effetto antinocicettivo.

Studi su modello animale hanno dimostrato che in caso di **dolore cronico** l'aumento di stress ossidativo induce **apoptosi delle fibre afferenti**, determinando un **dolore da deafferentazione** e un danno nervoso irreversibile. L'ALA ha dimostrato di **inibire l'apoptosi neuronale indotta da stress ossidativo** (Nebbioso et al 2013).

In sintesi, l'ALA ha dimostrato efficacia clinica in vari tipi di dolore cronico, neuropatico e infiammatorio, in quanto agisce:

- sull'**infiammazione periferica e centrale**, inibendo l'attivazione dell'**NF-κB** e, di conseguenza, delle cellule immunitarie (linfociti, monociti, macrofagi e neutrofili) e della microglia;
- sulla **cronicizzazione del dolore**, grazie all'azione antinfiammatoria a livello spinale ed alla prevenzione dell'apoptosi, in quanto il perossinitrito (ONOO⁻) e gli altri metaboliti derivanti dalla perossidazione delle membrane lipidiche sono citotossici e possono indurre apoptosi neuronale.

Tabella 2. Ruolo dell'acido alfa lipoico nel dolore cronico: meccanismi periferici e centrali

Indicazione	Effetto osservato	Studi	Grado di raccomandazione e livello di evidenza*
Neuropatia diabetica (polineuropatia sensitiva simmetrica distale)	Riduzione del dolore e delle parestesie (TSS, NIS, NIS-LL) Miglioramento della velocità di conduzione nervosa Riduzione consumo analgesici	Studi randomizzati e controllati verso placebo (Ziegler et al 2004; Ziegler et al 2006; Ametov et al 2003; Ruessmann et al 2009; Ziegler et al 1999; Ziegler et al 2011)	Grado A Livello 1b
Neuropatia diabetica autonoma	Lieve miglioramento dell'aritmia conseguente a neuropatia cardiaca autonoma	1 studio randomizzato e controllato verso placebo (Ziegler et al 1997)	Grado A Livello 1c
Burning mouth syndrome (glossopirosi)	Riduzione del dolore e delle disestesie	Studi randomizzati e controllati verso placebo e metanalisi Cochrane (Femiano 2002; Zakrzewska et al 2005)	Grado A Livello 1c

Indicazione	Effetto osservato	Studi	Grado di raccomandazione e livello di evidenza*
Sindrome del tunnel carpale	Riduzione dei sintomi (dolore e parestesie) e miglioramento della funzionalità della mano Miglioramento della velocità di conduzione nervosa	Studi clinici controllati verso altro trattamento (Di Geronimo et al 2009)	Grado B Livello 2
Radicolopatie (sciatalgia e cervicobrachialgia)	Riduzione del dolore Miglioramento della funzionalità Miglioramento della qualità di vita Riduzione del consumo di analgesici	Studi clinici controllati verso altro trattamento (Battisti et al 2013; Letizia Mauro et al 2014; Memeo e Loiero 2008; Ranieri et al 2009)	Grado B Livello 2
Neuropatie da chemioterapici (displatino)	Miglioramento della velocità di conduzione nervosa (studio modello animale) Miglioramento dei sintomi non statisticamente significativo (studio clinico)	Studi su modello animale (Tuncer et al 2010) e piccolo studio clinico (Gedlicka et al 2002)	Grado C Livello 5

* Definizione di grado di raccomandazione e livello di evidenza da BIF Mar-Apr 2000 - N. 2. www.agenziafarmaco.gov.it

Acido alfa lipoico in medicina preventiva

Numerosi studi clinici e su modello animale hanno dimostrato **gli effetti positivi dell'ALA nella prevenzione di patologie cardiovascolari, neurodegenerative** (morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, sclerosi multipla), **neurosensoriali** (ipoacusie, glaucoma, cataratta, retinopatia, degenerazione maculare senile) e in svariate altre condizioni cliniche.

Un approfondimento sugli effetti preventivi della supplementazione con ALA in menopausa è riportato nel **box 2**.

Box 2. Acido alfa lipoico e prevenzione in menopausa

Nella donna in menopausa la **supplementazione con antiossidanti** ha finalità multiple: gli antiossidanti svolgono effetti protettivi a livello cardiovascolare, nervoso, neurosensoriale e osseo. Molte patologie correlate all'età sono accomunate da un aumento dello stress ossidativo dovuto da una parte ad una **disfunzione mitocondriale**, per cui si verifica una maggiore produzione di ROS (Reactive Oxygen Species), e dall'altra ad un calo delle difese antiossidanti endogene.

Nella donna in post-menopausa la **riduzione dei livelli di estrogeni** contribuisce ad **aumentare lo stress ossidativo**, in quanto gli estrogeni stessi, in particolare l'estradiolo, hanno azione antiossidante (Cervellati et al 2011).

Recentemente è stato suggerito un possibile ruolo dell'ALA nella **prevenzione dell'osteoporosi**. Uno studio su modello animale ha dimostrato che l'acido alfa lipoico somministrato a cavie sottoposte a dieta ad alto contenuto lipidico **induce l'espressione di geni che promuovono l'osteosintesi** e inibisce l'espressione di geni coinvolti nel riassorbimento osseo, prevenendo in questo modo l'insorgenza di osteoporosi (Xiao et al 2011)

Nella **donna in post-menopausa** l'ALA può dunque essere utile, tra l'altro, per:

- la **prevenzione cardiovascolare**;
- gli effetti positivi sul **metabolismo glucidico** e la riduzione del rischio di sindrome metabolica (se in sinergia con stili di vita sani);
- gli effetti **neuroprotettivi**, per la prevenzione di patologie neurodegenerative e per limitare i danni conseguenti a chemioterapia e/o radioterapia;
- la riduzione del rischio di altre patologie legate all'età e accomunate da un aumento dello stress ossidativo e dell'infiammazione, come **l'osteoporosi, l'artrosi, la presbiacusia, il glaucoma e la cataratta**.

In ambito vascolare, oltre che nella neuropatia diabetica, l'ALA è stato studiato sia in studi farmacologici che in studi clinici su pazienti con **sindrome metabolica, ipertensione e arteriopatia periferica** (Vincent et al 2007).

Oltre all'effetto di miglioramento della sensibilità all'insulina, un'altra proprietà dimostrata dall'ALA è quella di favorire il processo di **dimagrimento**. Questo è dovuto probabilmente all'aumento dell'uptake di glucosio a livello muscolare e nervoso e all'effetto stimolante sul metabolismo energetico cellulare. In diversi studi clinici su pazienti obesi con sindrome metabolica, ALA ha ridotto in modo significativo rispetto a placebo il **peso corporeo e il BMI** (body mass index) (Koh et al 2011; Yan et al 2012; Huerta et al 2015), i livelli di **acidi grassi non esterificati** (NEFA) e il **marker di infiammazione vascolare** (Manning et al 2012).

Nei pazienti con **sindrome metabolica**, l'ALA ha anche dimostrato di **migliorare la funzionalità endoteliale e ridurre i marker di infiammazione** in modo significativo rispetto a placebo (Sola et al 2005). In pazienti con ipertensione essenziale ha dimostrato di abbassare la pressione arteriosa e ridurre i livelli di citochine infiammatorie (Vasdev et al 2011). In un modello sperimentale di aterosclerosi, l'ALA ha attenuato le lesioni aterosclerotiche e inibito la proliferazione delle cellule muscolari lisce (Lee et al 2012).

A fianco di questi effetti protettivi a livello cardiovascolare, spiccano i numerosi studi sulle **proprietà neuroprotettive dell'ALA**, proprietà che non riguardano solo il **nervo periferico**, ma anche il **sistema nervoso centrale** (Liu et al 2008). In particolare, L'ALA ha dimostrato effetto neuroprotettivo in studi su modello animale e in piccoli studi clinici su pazienti con demenza di Alzheimer (Holmquist et al 2007; Hager et al 2007), sclerosi multipla (Salinthon et al 2008) e morbo di Parkinson (de Araújo et al 2013).

Grazie all'azione di inibizione dell'NF-κB, l'ALA è considerato interessante per la **prevenzione di alcuni tumori**, poiché l'attivazione aberrante dell'NF-κB è frequentemente osservata in diverse forme tumorali.

Inoltre, è stato osservato che la **soppressione dell'NF-κB limita la proliferazione delle cellule tumorali**. L'ALA ha mostrato effetti positivi nell'inibire la proliferazione tumorale in modelli animali di tumore della mammella, del colon, della cervice e nella leucemia (Lee et al 2010; Feuerrecker et al 2012; Damjanovic et al 2014).

L'NF-κB svolge un ruolo chiave nella risposta infiammatoria, dunque l'ALA ha dimostrato effetti positivi sui **marker infiammatori in modelli di artrite** (Hah et al 2010), sclerodermia (Tsou et al 2014) e artrosi (Sun et al 2014).

L'impiego dell'ALA per il trattamento del dolore in gravidanza si sta diffondendo, sebbene non siano ancora disponibili studi clinici che dimostrino la sicurezza dell'ALA nella donna in gravidanza: esso in realtà è considerato un **antiteratogeno** poiché gli studi su animali hanno dimostrato un **effetto protettivo dell'ALA sul feto in madri diabetiche, alcoliste o esposte a sostanze tossiche inquinanti come la diossina** (Koga et Al 2012; Padmanhaban et al 2006; Al Ghafli et al 2004; Antonio et al 2011).

Studi in vitro hanno inoltre documentato l'**azione antinfiammatoria di ALA sulla placenta**, con una riduzione significativa degli effetti pro-infiammatori della trombina in un modello sperimentale che mima le condizioni di rottura pretermine delle membrane (Moore et al 2010).

Un effetto positivo è stato osservato anche sulla fertilità maschile, dove l'ALA ha dimostrato di migliorare quantitativamente e qualitativamente la spermatogenesi in animali esposti a solventi organici tossici in modo significativo rispetto al controllo non trattato (Yeni et al 2012). L'ALA ha inoltre dimostrato di **prevenire la tossicità testicolare indotta da adriamicina** (Pralathathan et al 2006; Selvakumar et al 2006) o **ciclofosfamide** (Othman et Al 2012).

Altre indicazioni in fase di studio sono riportate nella **tabella 2**, con i relativi livelli di evidenza. Molte delle **indicazioni** sono di specifico interesse **nella donna in menopausa precoce, spontanea o iatrogena, e in menopausa naturale** e meritano di essere ben conosciute in particolare dal ginecologo e dal medico di famiglia.

Tollerabilità e precauzioni d'uso

L'ALA è generalmente **ben tollerato**. Anche negli studi clinici in cui sono stati somministrati alti dosaggi (1800 mg/die) gli unici effetti collaterali registrati sono stati **lieve gastralgia e senso di pesantezza a livello gastrico**, dovuti alla presenza dei gruppi tiolici (-SH) nella molecola. In caso di intossicazione da sovradosaggio sono stati osservati **significativi cali della glicemia** e alcune **reazioni allergiche** cutanee. Si segnala a volte un'urina maleodorante durante l'assunzione di ALA ad alti dosaggi.

Non vi sono controindicazioni all'impiego di ALA in caso di patologie o terapie concomitanti, tuttavia è suggerita **cautela nei pazienti in trattamento ipoglicemizzante**, poiché per il suo intrinseco effetto ipoglicemizzante potrebbe potenziarne gli effetti. Si consiglia inoltre di **monitorare i dosaggi degli ormoni tiroidei** nei pazienti che assumono L-tiroxina, poiché l'ALA interviene nel metabolismo degli ormoni tiroidei.

Per ottenere un assorbimento ottimale, **l'ALA dovrebbe essere assunto a stomaco vuoto**, tuttavia si può consigliare la somministrazione durante il pasto in caso di pazienti che lamentano disturbi allo stomaco.

Formulazioni e biodisponibilità

La **somministrazione orale di ALA** presenta difficoltà relative all'**assorbimento** ed alla **biodisponibilità**, tanto che in passato l'ALA veniva prevalentemente somministrato per via iniettiva. Per ovviare a questi problemi sono state messe a punto e brevettate formulazioni di ALA ad implementata biodisponibilità.

L'ALA è una molecola piuttosto **instabile** per la presenza di gruppi tiolici, responsabili dell'azione antiossidante, che reagiscono facilmente con l'ossigeno atmosferico, ossidandosi e dando luogo a reazioni di polimerizzazione, che inattivano la molecola. Inoltre l'ALA, una volta assorbito a livello gastrointestinale, viene estesamente **metabolizzato e inattivato** attraverso un metabolismo di **first-pass epatico**.

Per questi motivi, la **formulazione farmaceutica** appositamente studiata e la qualità delle materie prime che vengono utilizzate per veicolare il prodotto sono fondamentali per garantire che l'ALA raggiunga il sangue e i tessuti in concentrazioni adeguate a garantire l'efficacia del trattamento.

In **Italia** alcune formulazioni brevettate sono **certificate da studi di farmacocinetica**, che ne documentano la **biodisponibilità** anche in relazione ad altre formulazioni in commercio. Queste formulazioni sono caratterizzate da rapido assorbimento ed elevata biodisponibilità. Tali parametri farmacocinetici possono migliorare in maniera significativa gli effetti terapeutici dell'ALA. Fra questi studi citiamo in particolare quelli pubblicati dall'Università di Camerino, che hanno valutato la formulazione in compresse ALA600 (Mignini et al 2011) e la formulazione in capsule softgel ALAnerv (Mignini et al 2012), dimostrando che queste formulazioni hanno biodisponibilità quasi doppia rispetto alle altre principali formulazioni in commercio.

Conclusioni

Il **dolore fisico** è sotteso da un **processo infiammatorio, tessutale e a carico del sistema nervoso periferico e centrale**. E' un sintomo cardinale del processo di invecchiamento e della menopausa.

Presenta **esacerbazioni** ulteriori in caso di **menopausa precoce**. Vi contribuiscono:

- la **perdita di ormoni sessuali** (estrogeni, progesterone, testosterone e DHEA), con aumento della **degranulazione mastocitaria** e la **produzione di citochine infiammatorie**;
- gli effetti della **patologia primaria** in sé (per esempio endometriosi o tumori), della **terapia oncologica** (chirurgica, chemio e/o radioterapica, ormonale, con inibitori delle aromatasi, che aumentano significativamente l'infiammazione e la degenerazione articolare) e di **patologie intercorrenti**, fra cui diabete, sindrome metabolica, patologie cardiovascolari, autoimmuni e così via.

L'impossibilità di effettuare terapie ormonali in caso di menopausa iatrogena per tumori ormono-sensibili (mammella e adenocarcinomi) non

consente di ridurre lo stato infiammatorio utilizzando una terapia ormonale etiologica. E' quindi necessario intervenire per ridurre lo stato infiammatorio. Accanto a sani stili di vita, che costituiscono la base più solida per un percorso di recupero di una migliore salute, **l'acido alfa lipoico può fornire un aiuto costruttivo.**

La sua attività antiossidante e di ottimizzazione delle vie energetico-metaboliche, e soprattutto l'azione antinfiammatoria, sostenute da solide evidenze, possono **ridurre il dolore** in molteplici organi e tessuti colpiti dalla menopausa, specialmente se precoce e iatrogena.

Bibliografia

- Abdel-Zaher AO, Abdel-Hady RH, Mahmoud MM, Farrag MM. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage. *Toxicology*. 2008; 243(3):261-70.
- Abdel-Zaher AO, Mostafa MG, Farghaly HS, Hamdy MM, Abdel-Hady RH. Role of oxidative stress and inducible nitric oxide synthase in morphine-induced tolerance and dependence in mice. Effect of alpha-lipoic acid. *Behav Brain Res* 2013; 247:17-26.
- Al Ghafli MH, Padmanabhan R, Kataya HH, Berg B. Effects of alpha-lipoic acid supplementation on maternal diabetes-induced growth retardation and congenital anomalies in rat fetuses. *Mol Cell Biochem* 2004; 261(1-2):123-35.
- Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, Low PA, Nehrdich D, Novosadova M, O'Brien PC, Rejlanovic M, Samigullin R, Schuette K, Stokov I, Tritschler HJ, Wessel K, Yakhno N, Ziegler D. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid. The SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26:770-6.
- Antonio AM, Gillespie RA, Druse-Manteuffel MJ. Effects of lipoic acid on antiapoptotic genes in control and ethanol-treated fetal rhombencephalic neurons. *Brain Res* 2011; 1383:13-21.
- Battisti E1, Albanese A, Guerra L, Argani L, Giordano N.. Alpha lipoic acid and superoxide dismutase in the treatment of chronic low back pain. 2013 Oct;49(5):659-64.
- Bustamante J, Lodge JK, Marcocci L, Tritschler HJ, Packer L, Rihn BH. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic Biol Med* 1998; 24(6):1023-1039.
- Cervellati C, Pansini FS, Bonaccorsi G, Bergamini CM, Patella A, Casali F, Fantini GF, Pascale G, Castaldini C, Ferrazzini S, Ridolfi F, Cervellati G, Cremonini E, Christodoulou P, Bagni B. 17 β -estradiol levels and oxidative balance in a population of pre-, peri-, and post-menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(12):1028-32.
- Cinteza D, Berteau M, Vladoiu S, Manolescu BN, Dinu H. The consumption of alantoin® nutritional supplement and the dynamic of some inflammatory markers in post-acute stroke patients undergoing rehabilitation. *Maedica (Buchar)*. 2013 Jun;8(2):137-42.
- Damjanovic I, Kocic G, Najman S, Stojanovic S, Stojanovic D, Veljkovic A, Conic I, Langerholc T, Pesic S. Chemopreventive potential of alpha lipoic acid in the treatment of colon and cervix cancer cell lines. *Bratisl Lek Listy*. 2014;115(10):611-6.
- de Araújo DP, De Sousa CN, Araújo PV, Menezes CE, Sousa Rodrigues FT, Escudeiro SS, Lima NB, Patrocínio MC, Aguiar LM, Viana GS, Vasconcelos SM.. Behavioral and Neurochemical Effects of Alpha-Lipoic Acid in the Model of Parkinson's Disease Induced by Unilateral Stereotoxic Injection of 6-Ohda in Rat. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:571378
- Di Geronimo G, Caccese AF, Caruso L, Soldati A, Passaretti U. Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13(2):133-139.
- El-Nakib GA, Mostafa TM, Abbas TM, El-Shishtawy MM, Mabrouk MM, Sobh MA. Role of alpha-lipoic acid in the management of anemia in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2013;6:161-168
- Engeler D, A.P. Baranowski, J. Borovicka, A. Cottrell, P. Dinis-Oliveira, S. Elneil, J. Hughes, E.J. Messelink, A. van Ophoven, Y. Reisman, A.C. de C. Williams Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *European Association of Urology*, 2014
- Femiano F. Burning Mouth Syndrome (BMS): an open trial of comparative efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) with other therapies. *Minerva Stomatol* 2002;51:405-9.
- Fernández-Galilea M, Pérez-Matute P, Prieto-Hontoria PL, Houssier M, Burrell MA, Langin D, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. α -Lipoic acid treatment increases mitochondrial biogenesis and promotes beige adipose features in subcutaneous adipocytes from overweight/obese subjects. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Mar;1851(3):273-81.

- Feurecker B, Pirsig S, Seidl C, Aichler M, Feuchtinger A, Bruchelt G, Senekowitsch-Schmidtker R. Lipoic acid inhibits cell proliferation of tumor cells in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther* 2012;13(14):1425-35.
- Fu B, Zhang J, Zhang X, Zhang C, Li Y, Zhang Y, He T, Li P, Zhu X, Zhao Y, Zhang Y, Wang X. Alpha-lipoic acid upregulates SIRT1-dependent PGC-1 expression and protects mouse brain against focal ischemia. *Neuroscience*. 2014 Oct 2;281C:251-257.
- Fu C, Xu D, Wang CY, Jin Y, Liu Q, Meng Q, Liu KX, Sun HJ, Liu MZ. Alpha-Lipoic Acid Promotes Osteoblastic Formation in H2 O2-Treated MC3T3-E1 Cells and Prevents Bone Loss in Ovariectomized Rats. *J Cell Physiol*. 2015 Feb 5. doi: 10.1002/jcp.24947. [Epub ahead of print]
- Gedlicka C, Scheithauer W, Schull B, Kornek GV. Effective treatment of oxaliplatin-induced cumulative polyneuropathy with alpha-lipoic acid. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3359e61.
- 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
- Ha H, Lee J-H, Kim H-N, Kim H-M, Kwak HB, Lee S, Kim H-H, Lee ZH. α -Lipoic acid inhibits inflammatory bone resorption by suppressing prostaglandin E2 synthesis. *J Immunol* 2006; 176:111-17.
- Hager K, Kenkies M, McAfoose J, Engel J, Münch G. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease—a 48 months follow-up analysis. *J Neural Transm Suppl* 2007;(72):189-93.
- Hah YS, Sung MJ, Lim HS, Jun JS, Jeong YG, Kim HO, Kim J, Hur HJ, Davaatseren M, Kwon DY, Lee SI. Dietary alpha lipoic acid supplementation prevents synovial inflammation and bone destruction in collagen-induced arthritic mice. *Rheumatol Int* 2010 May 23.
- Holmquist L, Stuchbury G, Berbaum K, et al. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. *Pharmacol Ther* . 2007;113(1):154-164.
- Huerta AE, Navas-Carretero S, Prieto-Hontoria PL, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Effects of α -lipoic acid and eicosapentaenoic acid in overweight and obese women during weight loss. *Obesity* 2015;23(2):313-21.
- Hussein A, Ahmed AA, Shouman SA, Sharawy S. Ameliorating effect of DL- α -lipoic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity and cardiotoxicity in experimental animals. *Drug Discov Ther*. 2012;6(3):147-56.
- Hyun Sook Lee, Mi Hee N, Woo Kyoung Kim -Lipoic acid reduces matrix metalloproteinase activity in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Nutrition Research* 2010; 30:403–409.
- Jacob S, Streeper RS, Fogt DL, Hokama JY, Tritschler HJ, Dietze GJ, Henriksen EJ.. The antioxidant alpha-lipoic acid enhances insulin-stimulated glucose metabolism in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Diabetes*. 1996 Aug;45(8):1024-9.
- Jariwalla RJ, Lalezari J, Cenko D, Mansour SE, Kumar A, Gangapurkar B, Nakamura D. Restoration of blood total glutathione status and lymphocyte function following alpha-lipoic acid supplementation in patients with HIV infection. *J Altern Complement Med*. 2008;14(2):139-46.
- Johnsen-Soriano S, Garcia-Pous M, Arnal E, Sancho-Tello M, Garcia-Delpech S, Miranda M, Bosch-Morell F, Diaz-Llopis M, Navea A, Romero FJ.. Early lipoic acid intake protects retina of diabetic mice. *Free Radic Res* . 2008;42(7):613-617
- Koga T, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Uchi H, Tsukimori K, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H.. Restoration of Dioxin-Induced Damage to Fetal Steroidogenesis and Gonadotropin Formation by Maternal Co-Treatment with α -Lipoic Acid. *PLoS ONE* 2012;7(7):e40322.
- Koh EH, Lee WJ, Lee SA, Kim EH, Cho EH, Jeong E, Kim DW, Kim MS, Park JY, Park KG, Lee HJ, Lee IK, Lim S, Jang HC, Lee KH, Lee KU.. Effects of alpha-lipoic Acid on body weight in obese subjects. *Am J Med*. 2011;124(1):85.e1-8.
- Lee CK, Lee EY, Kim YG, Mun SH, Moon HB, Yoo B. Alpha-lipoic acid inhibits TNF-alpha induced NF-kappa B activation through blocking of MEK1-MKK4-IKK signaling cascades. *Int Immunopharmacol* 2008;8(2):362-70
- Lee FH, Raja SN. Complementary and alternative medicine in chronic pain. *Pain* 2011;152:28-30.
- Lee HS, Na MH, Kim WK. α -Lipoic acid reduces matrix metalloproteinase activity in MDA-MB-231 human breast cancer cells *Nutrition Research* 2010;30:403–409.
- Lee WR, Kim A, Kim KS, Park YY, Park JH, Kim KH, Kim SJ, Park KK.. Alpha-lipoic acid attenuates atherosclerotic lesions and inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells through targeting of the Ras/MEK/ERK signaling pathway. *Mol Biol Rep*. 2012 Jun;39(6):6857-66. doi: 10.1007/s11033-012-1511-5.
- Letizia Mauro G, Cataldo P, Barbera G, Sanfilippo A. α -lipoic acid and superoxide dismutase in the management of chronic neck pain: a prospective randomized study. *Drugs R&D* 2014; 14(1): 1–7.
- Liu J. The effects and mechanisms of mitochondrial nutrient alpha-lipoic acid on improving age-associated mitochondrial and cognitive dysfunction: an overview. *Neurochem Res* 2008;33(1):194-203.
- Magis D, Ambrosini A, Sándor P, Jacquy J, Laloux P, Schoenen J.. A Randomized Double-Blind

- Placebo-Controlled Trial of Thioctic Acid in Migraine Prophylaxis. *Headache* 2007;47:52-57.
- Manning PJ, Sutherland WH, Williams SM, Walker RJ, Berry EA, De Jong SA, Ryalls AR.. The effect of lipoic acid and vitamin E therapies in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Jun;23(6):543-9. doi: 10.1016/j.numecd.2011.11.006. Epub 2012 Mar 7
- Memeo A, Loiero M. Acido Tioctico e Acetil-L-Carnitina nel Trattamento del Dolore Sciatico Causato da Ernia del Disco Uno studio di confronto, randomizzato, in doppio cieco. *Clin Drug Invest* 2008;28 (8): 1-500.
- Mignini F, Capacchietti M, Napolioni V, Reggiardo G, Fasani R, Ferrari P. Single dose bioavailability and pharmacokinetic study of an innovative formulation of α -lipoic acid (ALA600) in healthy volunteers. *Minerva Med* 2011 Dec;102(6):475-82.
- Mignini F, Nasuti C, Gioventu G, Napolioni V, Martino PD (2012) Human Bioavailability and Pharmacokinetic profile of Different Formulations Delivering Alpha Lipoic Acid. 1:418. doi:10.4172/scientificreports, 2012.
- Moore RM, Schatz F, Kumar D, Mercer BM, Abdelrahim A, Rangaswamy N, Bartel C, Mansour JM, Lockwood CJ, Moore JJ. Alpha-lipoic acid inhibits thrombin-induced fetal membrane weakening in vitro. *Placenta* 2010;31(10):886-92.
- Moura FA, de Andrade KQ, Dos Santos JC, Goulart MO. Lipoic Acid: its Antioxidant and Anti-Inflammatory Role and Clinical Applications. *Curr Top Med Chem.* 2015 Jan 14 [Epub ahead of print].
- Nebbioso M, Scarsella G, Tafani M, Pescosolido N. Mechanisms of ocular neuroprotection by antioxidant molecules in animal models. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013 Jan-Mar;27(1):197-209.
- Othman AI, El-Missiry MA, Koriem KM, El-Sayed AA. Alfa-lipoic acid protects testosterone secretion pathway and sperm quality against 4-tert-octylphenol induced reproductive toxicity. *Ecotoxicol Environ Saf* 2012;81:76-83.
- Padmanabhan R, Mohamed S, Singh S. Beneficial effect of supplemental lipoic acid on diabetes-induced pregnancy loss in the mouse. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1084:118-31.
- Patel BP, Hamadeh MJ. Nutritional and exercise-based interventions in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Nutr.* 2009 Dec;28(6):604-17.
- Prahalathan C, Selvakumar E, Varalakshmi P. Protective effect of lipoic acid on adriamycin-induced testicular toxicity. *Clin Chim Acta* 2005;360(1-2):160-6.
- Quaranta N, A. Dicatorato, V. Matera, A. D'Elia, A. Quaranta The effect of alpha-lipoic acid on temporary threshold shift in humans: a preliminary study. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012;32:380-385
- Ranieri M, Sciuscio M, Cortese AM, Santamato A, Di Teo L, Ianieri G, Bellomo RG, Stasi M, Megna M. The use of alpha-lipoic acid (ALA), gamma linolenic acid (GLA) and rehabilitation in the treatment of back pain: effect on health-related quality of life. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009; 22(53):45-50.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Therapies Targeting the Nervous System for Chronic Pelvic Pain Relief. Scientific Impact Paper No. 46. January 2015
- Ruessmann H-J. Switching from pathogenetic treatment with α -lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2009;23:174-177.
- Salinthon S, Yadav V, Bourdette DN, Carr DW. Lipoic acid: a novel therapeutic approach for multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases of the CNS. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* . 2008;8(2):132-142.
- Schwartz ES, Kim HY, Wang J, Lee I, Klann E, Chung JM, Chung K.. Persistent pain is dependent on spinal mitochondrial antioxidant levels. *J Neurosci* 2009 Jan; 29(1):159-68.
- Selvakumar E, Prahalathan C, Sudharsan PT, Varalakshmi P. Protective effect of lipoic acid on cyclophosphamide-induced testicular toxicity. *Clin Chim Acta* . 2006;367(1-2):114-119.
- Sola S. 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;111:343-348.
- Someya S, Prolla TA. Mitochondrial oxidative damage and apoptosis in age-related hearing loss. *Mech Ageing Dev.* 2010;131(7-8):480-6.
- Somi MH, Hajipour B, Abad GD, Hemmati MR, Ghabili K, Khodadadi A, Vatankeh AM. Protective role of lipoic acid on methotrexate induced intestinal damage in rabbit model. *Indian J Gastroenterol* 2011; Feb;30(1):38-40.
- Sun T, Gao F, Lin X, Yu R, Zhao Y, Luan J, Li H, Song M. α -Lipoic acid (α -LA) inhibits the transcriptional activity of interferon regulatory factor 1 (IRF-1) via SUMOylation. *Toxicol In Vitro.* 2014; 28(7): 1242-8.
- Sun YD, Dong YD, Fan R, Zhai LL, Bai YL, Jia LH. Effect of (R)- α -lipoic acid supplementation on serum lipids and antioxidative ability in patients with age-related macular degeneration. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(4):293-7
- Suzuki YJ, Aggarwal BB, Packer L. Alpha-lipoic acid is a potent inhibitor of NF-kappa B acti-

- vation in human T cells. *Biochem Biophys Res Commun* . 1992;189(3):1709-1715
- Tan EC, Bahrami S, Kozlov AV, Kurvers HA, Ter Laak HJ, Nohl H, Redl H, Goris RJ.. The Oxidative Response in the Chronic Constriction Injury Model of Neuropathic Pain. *J Surg Res* 2009;152:84-8.
 - Trevisan G, Materazzi S, Fusi C, Altomare A, Aldini G, Lodovici M, Patacchini R, Geppetti P, Nassini R. Novel therapeutic strategy to prevent chemotherapy-induced persistent sensory neuropathy by TRPA1 blockade. *Cancer Res* 2013;73(10):3120-31.
 - Tsou PS, Balogh B, Pinney AJ, Zakhem G, Lozier A, Amin MA, Stinson WA, Schioppa E, Khanna D, Fox DA, Koch AE. Lipoic acid plays a role in scleroderma: insights obtained from scleroderma dermal fibroblasts. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):411.
 - Tuncer S, Dalkilic N, Akif Dunbar M, Keles B. Comparative effects of α lipoic acid and melatonin on cisplatin-induced neurotoxicity. *Int J Neurosci*. 2010 Oct;120(10):655-63.
 - Vasdev S, Stuckless J, Richardson V. Role of the immune system in hypertension: modulation by dietary antioxidants. *Int J Angiol* 2011;20(4):189-212.
 - Vincent HK, Bourguignon CM, Vincent KR, Taylor AG.. Effects of Alpha-Lipoic Acid Supplementation in Peripheral Arterial Disease: A Pilot Study. *J Alt Compl Med* 2007; 13(5): 577–584.
 - Xiao Y, Cui J, Shi Y, Le G. Lipoic acid increases the expression of genes involved in bone formation in mice fed a high-fat diet. *Nutr Res* 2011;31(4):309-17.
 - Yan W, Li N, Hu X, Huang Y, Zhang W, Wang Q, Wang F, Wang C, Zhai X, Xu R, Yan K, Ding X, Wang X. Effect of oral ALA supplementation on oxidative stress and insulin sensitivity among overweight/obese adults: A double-blinded, randomized, controlled, cross-over intervention trial. *Int J Cardiol*. 2013 Jul 31;167(2):602-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.232.
 - Yeni D, Fidan AF, Cicerci IH, Konuk M, Avdatek F, Gündo an M. Effect of α -lipoic acid on sperm quality, reproductive tract measures in thinner exposed rats. *Andrologia* 2012;44 Suppl 1:74-80.
 - Zakrzewska JM, Forssell H, Glennly AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD002779.
 - Zhang Y, Han P, Wu N, He B, Lu Y, Li S, Liu Y, Zhao S, Liu L, Li Y.. Amelioration of Lipid Abnormalities by α -Lipoic acid Through Antioxidative and Anti-Inflammatory Effects. *Obesity* 2011; 19:1647–1653.
 - Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. *Diabetes Care* 2008; 31(S2):S255-S261.
 - 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;29(11):2365-2370.
 - Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau K-J, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, Kerum G, Malessa R, The ALADIN III Study Group. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999; 22:1296-301.
 - 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 Sep;34(9):2054-60.
 - 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(2):114-121.
 - 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.