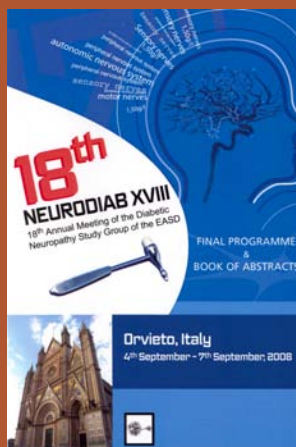


ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887



OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA



Congress Report: Recenti acquisizioni e nuove prospettive di impiego clinico dell'acido alfa lipoico

18th Annual Meeting of NEURODIAB
Orvieto, 4-7 Settembre 2008

Now free on-line
www.actabiomedica.it

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

free on-line: www.actabiomedica.it

EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

DEPUTY EDITOR

Cesare Bordi - Parma, Italy

ASSOCIATE EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Guglielmo Masotti - Parma, Italy

Almerico Novarini - Parma, Italy

Giacomo Rizzolatti - Parma, Italy

EDITORIAL BOARD

Fernando Arevalo - Caracas, Venezuela
Judy Aschner - Nashville, TN, USA
Michael Aschner - Nashville, TN, USA
Alberto Bacchi Modena - Parma, Italy
Salvatore Bacciu - Parma, Italy
Cesare Beghi - Parma, Italy
Sergio Bernasconi - Parma, Italy
Stefano Bettati - Parma, Italy
Corrado Betterle - Padova, Italy
Saverio Bettuzzi - Parma, Italy
Giulio Bevilacqua - Parma, Italy
Roberto Bolognesi - Parma, Italy
Mauro Bonanini - Parma, Italy
Antonio Bonati - Parma, Italy
Antonio Bonetti - Parma, Italy
Loris Borghi - Parma, Italy
David A. Bushinsky, Rochester, NY, USA
Carlo Buzio - Parma, Italy
Ardeville Cabassi - Parma, Italy
Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA
Francesco Ceccarelli - Parma, Italy
Gian Paolo Ceda - Parma, Italy
Franco Chiarelli - Chieti, Italy
Giorgio Cocconi - Parma, Italy
Marco Colonna - St. Louis, MO, USA
Paolo Coruzzi - Parma, Italy
Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy
Massimo De Filippo - Parma, Italy
Filippo De Luca - Messina, Italy
Giuseppe De Panfilis - Parma, Italy

Francesco Di Mario - Parma, Italy
Guido Fanelli - Parma, Italy
Vittorio Gallese - Parma, Italy
Livio Garattini - Milano, Italy
Mario J. Garcia - New York, NY, USA
Gian Carlo Gazzola - Parma, Italy
Dominique Gendrel - Paris, France
Geoffrey L. Greene - Chicago, IL, USA
Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA
Rick Hippakka - Chicago, IL, USA
Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA
Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany
Ingrid Kreissig - Heidelberg, Germany
Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA
Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA
Wanyun Ma - Beijing, China
Carlo Maggini - Parma, Italy
Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy
Norman Maitland - York, United Kingdom
Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy
James A. McCubrey - Greenville, NC, USA
Mark Molitch - Chicago, IL, USA
Antonio Mutti - Parma, Italy
Giovanni Battista Nardelli - Parma, Italy
Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy
Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA
Dario Olivieri - Parma, Italy
Donald Orlic - Bethesda, MD, USA
Stefano Parmigiani - La Spezia, Italy
Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA

Antonio Pezzarossa - Parma, Italy
Silvia Pizzi - Parma, Italy
Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA
Vittorio Rizzoli - Parma, Italy
Luigi Roncoroni - Parma, Italy
Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA
Leopoldo Sarli - Parma, Italy
Mario Savi - Parma, Italy
Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA
Anthony Seaton - Edinburgh,
United Kingdom
Mario Sianesi - Parma, Italy
Carlo Signorelli - Parma, Italy
Giovanni Soncini - Parma, Italy
Nino Stocchetti - Milano, Italy
Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA
Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy
Maurizio Tonato - Perugia, Italy
Roberto Toni - Parma, Italy
Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,
The Netherlands
Vincenzo Violi - Parma, Italy
Raffaele Virdis - Parma, Italy
Marco Vitale - Parma, Italy
Pietro Vitali - Parma, Italy
Richard Wallensten - Solna, Sweden
Maurizio Zompatori - Parma, Italy
Ivana Zavaroni - Parma, Italy

LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio
Parma, Italy

EDITORIAL OFFICE MANAGER

Natalie Cerioli
Mattioli 1885 SpA - Casa Editrice
Via Coduro 1/b - 43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 84547
Fax ++39 0524 84751
contact@actabiomedica.it

Alessandro Corrà
Società di Medicina e
Scienze Naturali
Via Gramsci, 12 - Parma, Italy
Tel./Fax ++39 0521 033027

PUBLISHER

Mattioli 1885 SpA Casa Editrice
Via Coduro 1/b - 43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 84547
Fax ++39 0524 84751
E-mail: edit@mattioli1885.com

F O R E W O R D

Fra il 4 ed il 7 settembre scorso si è tenuto nella splendida cornice dello storico Palazzo del Popolo di Orvieto, il XVIII Meeting Annuale del Neuropathy Study Group della EASD (Neurodiab).

La neuropatia diabetica, la più frequente fra le neuropatie periferiche tossico-metaboliche, è una delle più gravi complicanze del diabete mellito, gravata da un impatto negativo sulla qualità di vita per le sue manifestazioni invalidanti, come le forme dolorose, e per il suo ruolo patogenetico nell'ulcerazione del piede. Con una prevalenza che si aggira sul 30%, la neuropatia diabetica è una patologia molto comune che nelle sue diverse manifestazioni interessa milioni di pazienti.

Si tratta di una patologia complessa ad etiologia multipla caratterizzata clinicamente dalla presenza di sintomi positivi e negativi sia sensitivi (disestesie, parestesie e dolore) che motori, e dai segni di deficit di funzione sensitiva (perdita di varie modalità sensitive). Proprio per le sue caratteristiche fisiopatologiche e cliniche la neuropatia diabetica necessita di un approccio di studio e ricerca di tipo multidisciplinare.

In quest'ottica, il Gruppo di studio multidisciplinare Neurodiab, il cui Consiglio Direttivo è oggi presieduto dal Prof. Solomon Tesfaye, del John Ward Diabetes Centre dell'Università di Sheffield, riunisce da circa vent'anni ricercatori, europei e non, attivi in ambiti specialistici diversi: diabetologi, neurologi, neurofisiologi, cardiologi, gastroenterologi, ecc. con l'obiettivo di promuovere le ricerche e la condivisione delle conoscenze in tema di neuropatia diabetica.

Il Neurodiab organizza Meeting annuali, come l'ultimo appena conclusosi.

Ad Orvieto il programma scientifico è stato particolarmente ricco e, dopo la State of Art Lecture

inaugurale si è articolato in una serie di Oral and Poster Sessions di presentazione e discussione di lavori di ricerca, intervallate da diversi Simposi e prece-dute dal Consensus Meeting on Experimental Models of Diabetic Neuropathy che ha riunito ricercatori del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), del Animal Models of Diabetes Complications Consortium (AMDCC) del Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF), con l'obiettivo di definire criteri condivisi di ricerca in modelli sperimentali che mimano la neuropatia diabetica periferica umana.

La mattinata del sabato 6 settembre ha infine ospitato un interessante Simposio, presieduto dai Proff. Arnold Gries e Dan Ziegler e dedicato al "Ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi e nel trattamento della neuropatia diabetica".

Il Simposio è stato sostenuto da un grant di Meda Pharma e Fidia ed ha fortemente sottolineato il razionale dell'impiego clinico dell'acido alfa lipoico nel trattamento del dolore neuropatico, argomento particolarmente attuale cui è dedicato anche questo Report congressuale pubblicato come Quaderno di Aggiornamento Clinico di *Acta Biomedica*.

Con la speranza che il XVIII Congresso Annuale dell'European Diabetic Neuropathy Study Group (Neurodiab) della EASD abbia soddisfatto le attese dei partecipanti ed abbia assolto al suo ruolo istituzionale di condivisione delle conoscenze in ambito sperimentale che clinico, auguro a tutti buona lettura.

*Dr. Federico Cioni
Redazione Scientifica
Mattioli 1885 SpA*

Recenti acquisizioni e nuove prospettive di impiego clinico dell'acido alfa lipoico

Brevi cenni sulla funzione dell'acido alfa lipoico nell'organismo e sul razionale del suo impiego nella neuropatia diabetica

L'acido alfa lipoico (per sintesi d'ora in avanti denominato lipoico) è una molecola formata da una catena di otto atomi di carbonio e due di zolfo nella parte terminale. Conosciuto anche con il nome di acido tiottico, fu isolato da Reed et al. nel 1951 nel fegato di bovino e venne descritto come un cofattore enzimatico. Presenta un centro chirale, per cui la forma naturale è nella conformazione R, tuttavia è stato dimostrato che entrambi i diastereoisomeri hanno la medesima attività biologica (1).

La forma ridotta (acido diidrolipoico – DHLA) presenta i due atomi di zolfo in forma tiolica libera (-SH), mentre la forma ossidata presenta un ponte disolfuro (-S-S-) che genera un anello ditiolanico. Questi particolari composti eterociclici stanno rapidamente emergendo grazie alla loro importante rilevanza biologica e funzionalità chimica (Fig. 1).

Proprio la conformazione e gli effetti elettronici, che sono conseguenti alla dimensione dell'anello, generano una particolare reattività chimica ben distinta dai disolfuri ciclici e lineari correlati (presenti nell'organismo come cisteina, omocisteina, GSH, ecc.), e che

rappresenta la caratteristica sulla quale è basata l'attività di queste molecole ed in particolare dell'acido lipoico stesso (3). La sua particolare struttura permette infatti all'acido lipoico di sottostare a reazioni di ossidoriduzione e di fungere da trasportatore biologico di elettroni o gruppi acetilici. Questa sua capacità rende l'acido lipoico il cofattore ideale per numerosi enzimi (tra cui la piruvato deidrogenasi, enzima chiave "rate limiting step" del metabolismo glucidico) che partecipano alla conversione di glucosio, acidi grassi e altre fonti energetiche in adenosin trifosfato (ATP) e che prendono parte al complesso di reazioni mitocondriali note come ciclo di Krebs. La presenza di acido lipoico a livello cellulare aumenta quindi la percorribilità e l'efficienza dell'intero ciclo.

La piccola dimensione della molecola permette un rapido assorbimento, mentre la sua struttura chimica, che consta di attività sia idrofila che lipofila, consente di esplicitare il meccanismo di azione a livello di vari compartimenti essendo in grado di attraversare le membrane cellulari e di mantenere inalterate le sue proprietà fino nel citoplasma. È una differenza fondamentale in quanto l'acido lipoico è il più diffuso solfuro anfifilo della cellula. I tioli lineari sopraccitati hanno la caratteristica di essere altamente solubili in acqua e quindi di agire scarsamente nei contesti di membrana. L'acido lipoico si configura quindi come un tiolico dotato di capacità antiossidanti che l'organismo usa ovunque, in fase liquida come in fase membranosa. È proprio questa sua ultima caratteristica a renderlo particolarmente interessante per un possibile utilizzo terapeutico nel potenziamento della capacità antiossidante per prevenire i danni di membrana e nella loro possibile riparazione.

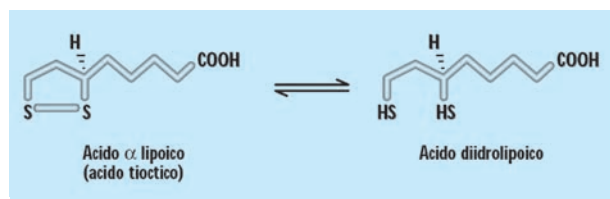


Figura 1. Interconversione tra forma ossidata e ridotta dell'acido lipoico (2).

Altra particolare caratteristica dell'acido lipoico, esclusiva in ambiente cellulare, è la sua capacità di mantenere un certo potere antiossidante sia nella forma ridotta (DHLA), la forma più attiva, che in quella ossidata, grazie al ponte disolfuro che si comporta da accettore di elettroni (Fig. 2). Il DHLA è in grado inoltre di donare il suo elettrone alle forme ossidate e quindi non più attive del glutathione e vitamina C rigenerandole a forme attive. La vitamina C a sua volta può riattivare la forma ossidata della vitamina E. Dopo la donazione dell'elettrone, il DHLA ritorna nella sua forma ossidata e siccome questa forma ha ancora proprietà antiossidanti, il ciclo di rigenerazione si mantiene inalterato rafforzando la rete difensiva. Quando poi la metabolizzazione del ciclo di Krebs è particolarmente elevata, l'acido lipoico è in grado di contrastare gli effetti associati alla formazione continua di radicali liberi da parte dell'organismo, dovuti ad esempio a regimi dietetici errati, inquinamento ambientale ed alimentare, intolleranze e sedentarietà.

È quindi da evidenziare la sua capacità ricaricante di ben noti fattori antiossidanti come vitamina C e vitamina E.

L'acido lipoico e specialmente la sua forma ridotta vengono inoltre impiegati per combattere gli effetti negativi di metalli tossici, grazie alle proprietà chelanti. In particolare, l'acido lipoico è efficace contro gli ioni di rame, zinco e piombo, mentre non può nulla contro gli ioni di ferro. Il DHLA è molto più potente perché agisce anche contro ferro e mercurio, quest'ultimo particolarmente pericoloso per le cellule del cervello (Fig. 3) (4).

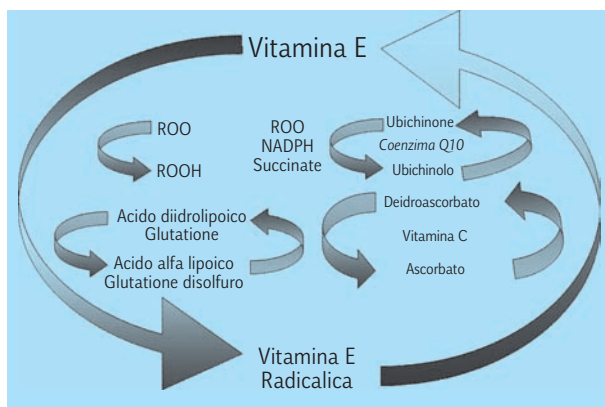


Figura 2. Il ciclo antiossidante che coinvolge l'acido lipoico (tratto da www.medapharma.com)

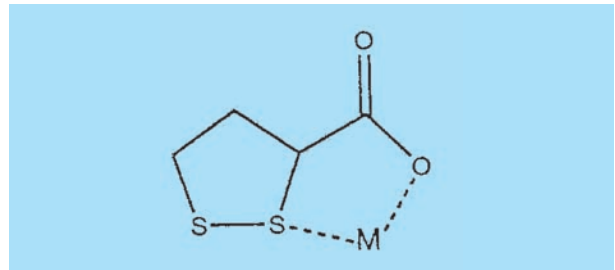


Figura 3. Azione chelante dell'acido lipoico (M indica il metallo)

L'acido lipoico viene assorbito facilmente a livello gastrointestinale e può oltrepassare la barriera emato-encefalica senza arrecare peraltro particolari effetti indesiderati. Per questo motivo la molecola presenta indubbie caratteristiche che la eleggono quale futuro trattamento per numerose patologie. Già a partire dagli anni '60 in Germania l'acido lipoico era utilizzato in pazienti affetti da cirrosi epatica, intossicazioni da metalli pesanti e polineuropatia diabetica. L'acido lipoico ha proprietà farmacocinetiche favorevoli in termini di tempi di assorbimento a livello del tratto gastroenterico, che sono comunque rapidi e non influenzati da alterazioni della motilità gastrointestinale, ha una cinetica lineare in tutto il range terapeutico e non interferisce con gli antidiabetici orali. L'acido lipoico è però caratterizzato da un metabolismo epatico di "first pass" nell'ordine del 70% e, come d'altra parte avviene per molti prodotti naturali, da una breve emivita, che comunque non costituisce fattore limitante al suo utilizzo terapeutico. Lo sviluppo da parte di Meda Pharma di una formulazione high release dell'acido lipoico ha inoltre consentito di superare alcuni dei problemi storici delle sue formulazioni standard, soprattutto l'elevata variabilità inter- ed intra-individuale delle concentrazioni plasmatiche e l'interazione con i cibi assunti in contemporanea che può ridurre la biodisponibilità anche del 25%. La nuova formulazione high release si è dimostrata in grado di ridurre notevolmente le differenze interindividuali di assorbimento (Fig. 4) rappresentando oggi lo standard terapeutico di riferimento.

Ritornando all'attività antiossidante dell'acido lipoico, la stessa ha destato l'immediato interesse dei diabetologi in quanto, come dimostra lo schema in figura 5 tratto da Tritschler (5), i pazienti con una polineuropatia diabetica sono collegati ad un incremento

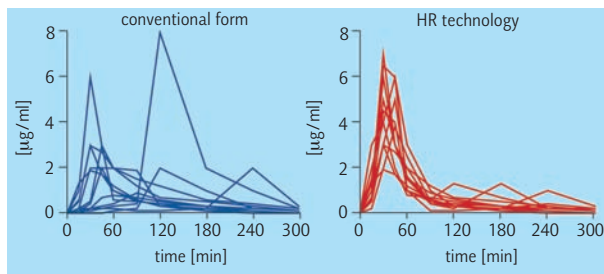


Figura 4. Tiocronal® HR riduce del 58% la variabilità interindividuale di assorbimento, garantendo una biodisponibilità ottimale.

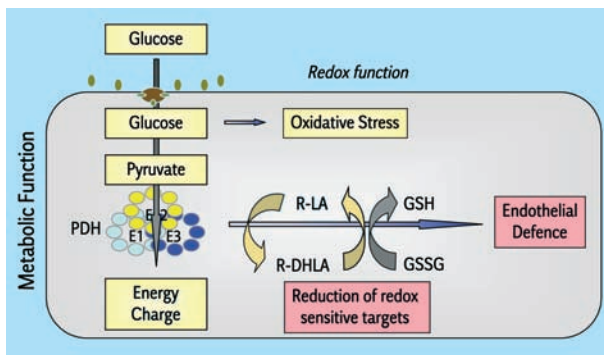


Figura 5. L'acido lipoico è un cofattore del complesso della piruvato deidrogenasi ed un potente antiossidante allo stesso tempo (5)

dello stress ossidativo, da cui l'idea di usare l'acido lipoico per contrastare tale evento come "shield" terapeutico.

Studi preclinici con l'acido lipoico nel diabete

Si stima che i malati di diabete nel mondo ammontino oggi a circa 245 milioni di persone, numero destinato a crescere nei prossimi venti anni fino a 380 milioni. Secondo Massimo Porta, Presidente del comitato organizzatore locale del summit internazionale di EASD 2008 (European Association for the Study of Diabetes), che ha riunito a Roma dal 7 all'11 settembre 2008 oltre 17 mila specialisti di tutto il pianeta, ogni 10 secondi una persona muore nel mondo per cause legate a complicanze del diabete e l'indice di mortalità è in crescita: si prospetta un aumento del 25% entro il prossimo decennio (6).

Il diabete di tipo 1 (insulino-dipendente) riguarda circa il 10% delle persone e in genere insorge nell'infanzia o nell'adolescenza. In questa patologia, il pancreas non produce insulina a causa della distruzione delle cellule β che producono questo ormone; si rende pertanto necessario che essa venga iniettata ogni giorno per tutta la vita. Il diabete di tipo 2 è la forma più comune e rappresenta circa il 90% dei casi. In questo caso il pancreas è in grado di produrre insulina, ma è aumentata la resistenza periferica all'azione dell'insulina stessa pertanto le cellule dell'organismo non riescono poi ad utilizzarla. La malattia si manifesta generalmente dopo i 30-40 anni e sono stati riconosciuti numerosi fattori di rischio associati alla sua insorgenza. Tra questi la familiarità per diabete, lo scarso esercizio fisico, il sovrappeso e l'appartenenza ad alcune etnie.

Proprio riguardo al diabete e alle patologie ad esso correlate, ricordiamo che l'acido lipoico, oltre al ben noto effetto antiossidante, gioca un importante ruolo anche sul miglioramento del controllo della glicemia; infatti è in grado di migliorare l'efficienza dell'insulina e migliorare il trasporto del glucosio all'interno delle cellule, utilizzando vie indipendenti da quelle dell'insulina stessa e favorendo la stimolazione dei carrier GLUT 1 e GLUT 4, i quali trasportano questo zucchero dal sangue all'interno delle cellule (7). Tutto ciò, unitamente ad una migliore efficienza dell'utilizzazione del glucosio attraverso i normali processi metabolici, contribuisce alla normalizzazione del livello di glucosio nel sangue (8).

In tal modo, la probabilità che si formino alcuni pericolosi composti di carattere radicalico, i cosiddetti AGEs ("Advanced Glycation End-products"), risulta sensibilmente ridotta. Tali prodotti si possono infatti generare a partire dalle proteine cellulari in seguito all'accumulo di elevati livelli di glucosio nel sangue. Questi AGEs hanno la proprietà di legarsi a gruppi amminoacidici di proteine componenti la matrice proteica di svariati organi stabilendo ponti tra le varie strutture che ne alterano la funzione. Oltre a ciò, il prodotto della glicosilazione delle proteine di matrice è riconosciuto in modo specifico da un recettore di membrana dei macrofagi, che vengono attirati nei siti dove i prodotti della glicosilazione si accumulano. La conseguenza diretta è un aumento di produzione e se-

crezione di citochinone, mentre quella indiretta è l'accrescimento del fattore di crescita piastrinico (9).

È ormai noto come le reazioni di glicosilazione e la formazione degli AGEs contribuiscano all'invecchiamento ed alla degenerazione cellulare. In loro presenza aumenta anche la predisposizione dell'organismo nei confronti di alcune patologie, in particolar modo di quelle che interessano l'apparato cardiovascolare (10-12). In questo senso, il contributo dell'acido lipoico sul controllo del livello glicemico appare indispensabile sia nella prevenzione di entrambe le forme di diabete, sia nel trattamento di persone già colpite.

Tra le patologie più gravi e con effetto invalidante correlate al diabete dobbiamo ricordare la neuropatia diabetica. La neuropatia è l'alterazione anatomica e funzionale del sistema nervoso. Questo sistema è composto da tre sezioni: il sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale), il sistema nervoso periferico (nervi sensitivi e motori) ed il sistema nervoso vegetativo (che comprende componenti che si localizzano sia nella zona centrale che periferica del sistema nervoso, ma che tuttavia si considera separatamente, in quanto responsabile della regolazione di quelle funzioni automatiche prive del controllo della coscienza, come il battito cardiaco o la secrezione ormonale).

La neuropatia che si riscontra nel diabete colpisce tutte e tre le sezioni del sistema nervoso, generando sintomi estremamente vari. La sua incidenza è molto elevata, essendo stato indicato da molti autori che essa compare in oltre il 50% dei diabetici. C'è da dire che essa è aumentata negli ultimi anni soprattutto in conseguenza dell'affinamento delle tecniche e degli strumenti di diagnosi, infatti siamo oggi in grado di svelare anche minime alterazioni del sistema nervoso non accompagnate da alcuna sintomatologia evidente.

La patogenesi della neuropatia diabetica risulta ancora una discussione aperta per la molteplicità delle alterazioni metaboliche, la varietà delle manifestazioni cliniche, delle complicanze e delle varie metodiche di valutazione. Le ipotesi fino ad ora avanzate inducono alla conclusione che più fattori possano essere contemporaneamente responsabili dell'insorgere di questo tipo di patologia (Tab. 1) (3).

Alcuni tra i meccanismi metabolici che acquistano sempre maggior peso nella patogenesi della neuropatia diabetica si possono ricercare in primis nella gli-

cosilazione non enzimatica e nella formazione di AGEs, già brevemente discussa.

Un'altra causa può essere ricercata in una alterazione del metabolismo dei fosfoinositidi e nella via dei polioli, dove il punto chiave è da ricercare nella diminuzione del mioinositolo, nell'accumulo di fruttosio e di sorbitolo, nella diminuzione della proteinchinasi e dell'enzima ATPasi Na/K dipendente. La competizione del glucosio a livello dei meccanismi di trasporto del mioinositolo dal comparto intracellulare a quello extracellulare viene determinato dall'attivazione della via dei polioli. Questa è una via metabolica del glucosio che normalmente riveste un ruolo secondario e porta alla formazione di sorbitolo e fruttosio ed è regolata da due enzimi: l'aldoso-reduttasi e la sorbitolo deidrogenasi. Quando diminuisce il mioinositolo si riduce anche la sintesi di fosfatidilinositolo, un componente essenziale della mielina in grado di attivare, mediante i suoi metaboliti, la proteinkinasi C che a sua volta attiva una serie di enzimi e proteine che regolano lo svolgimento nelle normali funzioni nervose (14).

Una terza causa può ricercarsi in una ridotta perfusione nervosa. Studi condotti su ratti evidenziano che la velocità di conduzione nervosa e la riduzione del flusso vascolare vengono migliorati dal trattamento con vasodilatatori, con antagonisti dell'angiotensina II e dell'endotelina 1 (15). I risultati di studi condotti su animali per spiegare la polineuropatia diabetica distale simmetrica con la teoria ipossica sono giunti alla con-

Tabella 1. Meccanismi patogenetici alla base della neuropatia diabetica: l'aumento dello stress ossidativo gioca un ruolo centrale in tutti gli eventi citati (15)

- Accumulo di prodotti finali della glicosilazione non enzimatica (AGE) sulle proteine di nervi e vasi
- Aumento del flusso attraverso la via dei polioli (accumulo di sorbitolo e fruttosio, deplezione di mio-inositolo, ridotta attività Na⁺-K⁺ATPasi)
- Alterazioni del metabolismo degli acidi grassi essenziali n-6 e delle PG (alterazioni strutturali microvascolari e della membrana nervosa ed anomalie emoreologiche)
- Attivazione dello NF-kB
- Deplezione di fattori neurotrofici (fattore di crescita nervosa, neurotrofina-3, ecc)
- Aumento dello stress ossidativo

clusione che il danno nervoso viene realizzato anche attraverso il danno ipossico che si somma al danno metabolico precoce. L'ipossia potrebbe essere causata dall'edema endoneurale causato probabilmente dall'accumulo di sorbitolo endoneurale che rallenta la diffusione di ossigeno e la microangiopatia diabetica (16).

Recentemente, come è stato ben messo in luce durante la relazione della PD Dr. Angelika Bierhaus durante il Meeting, è stata posta particolare attenzione al ruolo svolto dall'attivazione del fattore di trascrizione nucleare κB redox sensibile (NF- κB) (Fig. 6), che controlla inoltre l'espressione di diversi fattori pro-aterogeni, infiammatori e pro-trombotici. La sua espressione è potenziata fra l'altro da una serie di stimoli quali lo stress ossidativo, l'iperglicemia e l'aumentata produzione di AGE: evidenze sperimentali suggeriscono che la riduzione dello stress ossidativo ottenuta grazie alla somministrazione di acido lipoico concorre a modulare l'espressione delle NF- κB a prescindere dallo stato di compenso della malattia (17).

In definitiva lo stress ossidativo, che risulta da un aumento nella formazione dei radicali liberi o da una riduzione nelle difese antiossidanti, sembra essere uno degli eventi cruciali nello sviluppo di complicanze del diabete mellito. La produzione di radicali liberi nei pazienti diabetici potrebbe derivare da ischemia o dalla perossidazione ossidativa legata all'iperglicemia (18). In tali pazienti sono stati dimostrati una ridotta attività di scavenger cellulare contro lo stress ossidati-

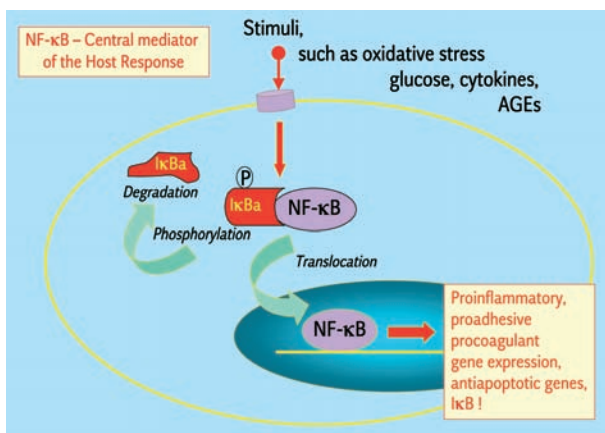


Figura 6. L'acido lipoico è un cofattore del complesso della piruvato deidrogenasi ed un potente antiossidante allo stesso tempo (5)

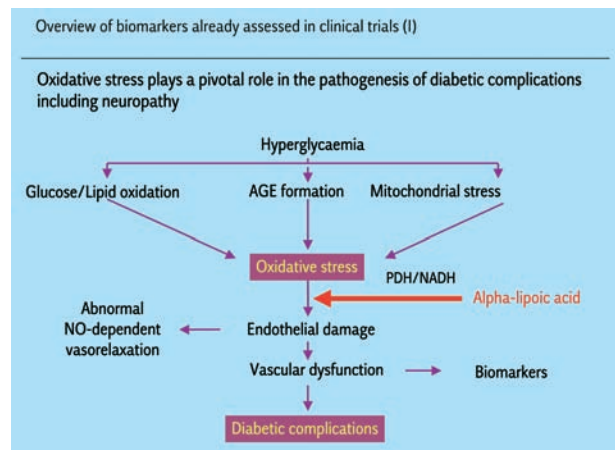


Figura 7. Lo stress ossidativo gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi delle complicazioni diabetiche compreso la neuropatia

vo, elevati livelli di idrossiperossidi e livelli di vitamina E e C tendenzialmente ridotti. I nervi periferici hanno un alto numero di antiossidanti sia citosolici sia lipofili; è però necessario che questi antiossidanti vengano mantenuti nella loro forma ridotta. L'indice più sensibile dell'alterazione del sistema è proprio la riduzione del glutatione ridotto. Queste insufficienze provocano un difetto neurovascolare che porta ad ipossia endoneurale e di conseguenza disfunzione nervosa (Fig. 7) (19).

Nella preclinica ci sono alcuni dati altamente significativi che hanno condotto a studi clinici. In particolare si segnala:

- 1) In una polineuropatia diabetica sperimentale, il cui stress ossidativo produce una riduzione dell'antiossidante endogeno GSH, la somministrazione di acido lipoico riporta alla norma il livello di GSH (Fig. 8) (20).
- 2) L'acido lipoico agisce poi con meccanismo dose dipendente nella utilizzazione del glucosio nel nervo sciatico così pure nei gangli della dorsale nello stesso modello di diabete sperimentale.
- 3) L'acido lipoico, sempre nel modello di diabete sperimentale del nervo sciatico, normalizza la conduzione elettrica nervosa alterata.

Questi e altri risultati di preclinica hanno ampiamente dimostrato che l'acido lipoico può interferire con la patogenesi della neuropatia diabetica e incre-

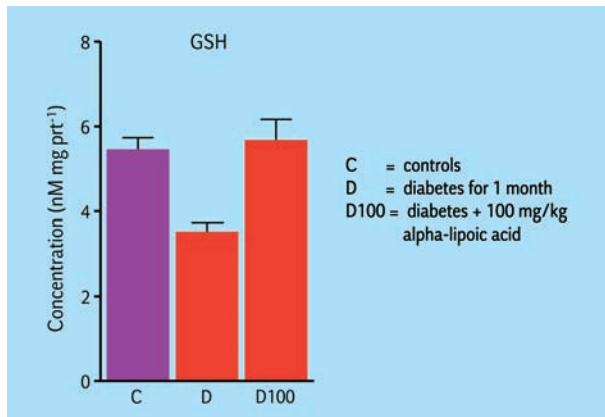


Figura 8. L'effetto dell'acido lipoico sui livelli di glutatione (GSH) nel nervo sciatico (19)

mentare la ripresa della funzione nervosa danneggiata dalla malattia (Fig. 9). A seguito di questi dati e grazie alla grande tollerabilità del prodotto è iniziata una significativa sperimentazione clinica.

Studi clinici con l'acido lipoico nella neuropatia diabetica

Uno dei pregi del XVIII Annual Meeting of the Diabetic Neuropathic Study Group of the EASD è di aver aggiornato lo "stato dell'arte" degli studi clinici riguardanti l'utilizzo dell'acido lipoico nella neuropatia diabetica.

La neuropatia diabetica è una vera e propria sindrome che si presenta con aspetti e con manifestazioni cliniche differenti. I tratti principali per ciascuna di esse sono schematizzati nella tabella 2. Questa patologia rappresenta una grossa sfida per il clinico poiché si ma-

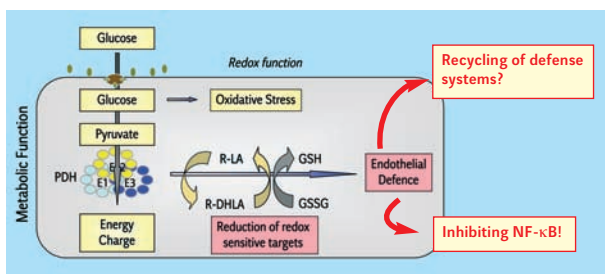


Figura 9. Possibili meccanismi d'azione dell'acido lipoico come disease modifier nell'evoluzione della neuropatia diabetica

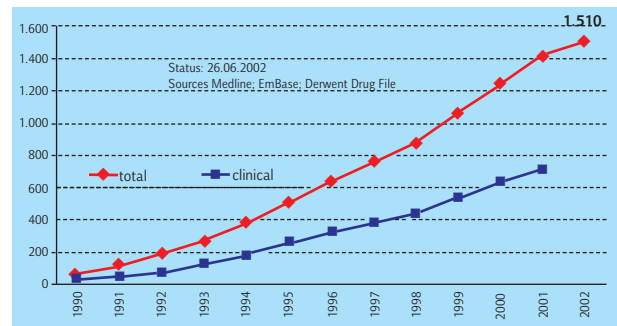


Figura 10. Andamento nel tempo delle pubblicazioni sull'acido lipoico dal 1990 al 2002

nifesta con sintomi e deficit spesso ingravescenti e di difficile trattamento. Il dolore neuropatico è presente nell'8-26% dei pazienti diabetici e riduce drasticamente la qualità della vita e del sonno, spesso associandosi a deficit quali perdita della sensibilità al dolore ed alla temperatura, rallentamento e riduzione della tattilità. Il dolore è descritto sia come profondo e radicato, sia come lancinante o come sensazione di bruciore.

La figura 10 ben evidenzia l'accresciuto interesse negli ultimi 10 anni del mondo scientifico per l'uso terapeutico dell'acido lipoico. Le pubblicazioni più significative riguardano proprio l'uso dell'acido lipoico nella neuropatia diabetica.

Le sperimentazioni citate sono state tutte condotte con acido lipoico in tecnologia high release in Italia presente con il marchio Tiocronal 600 HR ed in Germania con il marchio Thioctacid®. La formulazione high release ha in particolare il vantaggio di garantire un assorbimento uniforme dell'acido lipoico bypassando una delle criticità principali della molecola che era appunto l'alta variabilità dei profili individuali di assorbimento, che risultavano insoddisfacenti in più di un terzo dei pazienti trattati.

Con questa formulazione di acido lipoico sono stati condotti 20 studi clinici su ben 2500 pazienti; in tabella 3 sono sintetizzati gli studi controllati in doppio cieco. Questi trial dimostrano che l'acido lipoico riduce i sintomi della neuropatia (Fig. 11), incrementa la funzionalità nervosa, riduce il deficit neuropatico e aumenta la velocità di conduzione dell'impulso nella fibra nervosa (Fig. 12). Ripercorrendo brevemente gli studi effettuati in passato da Ziegler e la sua metanalisi condotta sulle diverse terapie della neuropatia di-

Tabella 2. Tratti essenziali delle principali neuropatie

Polineuropatia simmetrica distale	- mista sensitivo-motoria - prevalentemente sensitiva - prevalentemente motoria	Si verificano progressivamente danni, atrofie e perdite delle fibre nervose. La sintomatologia comincia dai piedi per poi estendersi alle mani e nei casi più gravi anche ai nervi toracici distali.
	neuropatia dolorosa acuta	Si caratterizza per un grave dolore urente alle estremità, in associazione ad un dolore profondo dei muscoli prossimali, fitte dolorose e ipersensibilità al tatto.
	neuropatia iperglicemica	Si manifesta con diffuse parestesie alle estremità e al tronco. Migliora rapidamente controllando l'iperglicemia e questa sua caratteristica di reversibilità suggerisce una base fisiopatologica diversa dalle altre forme ad insorgenza tardiva.
	neuropatia insulinica	Coincide con l'inizio di trattamenti insulinici ed ha causa pressochè ignota, ma si ritiene che il controllo glicemico possa dare inizio alla rigenerazione di gemme assonali che generano impulsi nervosi ectopici.
Polineuropatia simmetrica prossimale	Generalmente vengono colpiti i soggetti affetti da diabete di tipo II. La sintomatologia presenta dolore acuto e subacuto, debolezza o atrofia del cingolo pelvico che conducono ad una debolezza alla flessione dell'anca, malformazioni al ginocchio e difficoltà a salire le scale. Talvolta risultano interessati i glutei, i tendini e gli adduttori della coscia. Il dolore aumenta nella fase notturna, non si risolve nè con il riposo nè con manovre meccaniche.	
Neuropatie asimmetriche focali	mononeuropatia dei nervi cranici	I nervi cranici più frequentemente colpiti sono il terzo e il sesto, altri nervi meno frequentemente interessati sono il quarto ed il settimo ma raramente vengono colpiti in forma isolata. La diagnosi include: lesioni del mesencefalo, dell'orbita posteriore, un aneurisma della carotide interna, lesioni del seno cavernoso e tumori della base dell'encefalo. La patogenesi sembra essere di tipo vascolare con demielinizzazione focale senza distruzione assonale.
	mononeuropatia del tronco	Nei soggetti diabetici insorgono più frequentemente paralisi isolate dei nervi periferici. I nervi sono più esposti al danno da compressione o da intrappolamento in quei pazienti che già sono affetti da neuropatia diabetica diffusa clinicamente manifesta; gli altri nervi dimostrano solo occasionalmente una compromissione focale.
	poliradicolopatia toracica	È più frequente in pazienti di mezza età con un diabete di tipo 2 discretamente controllato. Il dolore può essere localizzato al dorso, al torace o all'addome ed è profondo e trafittivo con alcuni elementi di dolore superficiale o bruciante, sono presenti parestesie e ipersensibilità cutanea. La diagnosi è spesso difficoltosa. L'etiologia è difficoltosa sebbene vi sia la probabilità di una patogenesi ischemica vascolare.

betica, emerge chiaramente come la somministrazione di acido lipoico migliori significativamente la condizione sintomatica ed i deficit neuropatici dei pazienti affetti da polineuropatia diabetica senza presentare problemi di tollerabilità. L'azione sulla resistenza all'insulina ed il miglioramento nell'utilizzo del glutathione (21) può facilitare inoltre il raggiungimento di un equilibrio metabolico da cui partire per prevenire le

patologie d'organo nei pazienti diabetici.

Trattamento sintomatico o causale: opzioni a confronto

Nel corso del suo intervento il Prof. Ziegler (22) ha lungamente discusso i possibili approcci terapeutici, sintomatici o causali, alla Polineuropatia Distale

Tabella 3. Gli effetti clinici di Thioctacid® sulla polineuropatia diabetica documentati in 7 studi controllati con placebo in doppio cieco. Le sperimentazioni sono state tutte condotte con acido lipoico in tecnologia high release in Italia presente con il marchio Tioronal 600 HR ed in Germania con il marchio Thioctacid®

Study	Number of patients	Clinical Effects
ALADIN-III	508	TSS + NIS
ORPIL	24	TSS + NIS
SYDNEY	120	TSS + NIS
NATHAN-II	478	TSS + NIS
DEKAN	78	HRV
Meta-analysis	1258	TSS + NIS

TSS = Total Symptom Score, NDS = Neuropathy Disability Score, NIS = Neuropathy Impairment Score, NCV = Nerve conduction velocity, SNAP = Sensory action potential, HRV = Heart rate variability

Simmetrica (DSP) nei pazienti diabetici, ponendosi il problema del loro inquadramento nel trattamento globale della neuropatia diabetica: ha poi allargato il campo agli altri strumenti terapeutici oggi disponibili facendone una valutazione critica. In tabella 4 vengono riassunti i principali trattamenti citati.

Fra le opzioni terapeutiche attive sui sintomi della neuropatia diabetica, e non sulle cause, vanno ricordati gli antidepressivi triciclici (TCA), il cui uso è però limitato dall'elevato numero di casi avversi. Recenti risultati molto interessanti sono stati presentati dalla letteratura internazionale anche per la ciclobenzaprina cloridrato, farmaco da tempo in commercio ed usato principalmente come spasmolitico, che comunque mantiene un certo corredo di effetti collaterali. Ziegler prospetta la necessità di ottenere un agente in grado di svolgere la stessa funzione di un TCA ma con profilo di sicurezza maggiore. Una prima risposta sembra

giungere dalla duloxetina in dosi comprese tra i 60 ed i 120 mg/die; i risultati sono incoraggianti (riduzione del dolore nel 50% e oltre dei casi) e gli effetti collaterali moderati e transienti; ciò, unito al fatto che la duloxetina non causa un accrescimento del peso corporeo, desta particolare interesse.

Anche l'utilizzo di gabapentin e pregabalin è stato preso in considerazione da Ziegler, preferendo l'uso del secondo rispetto al primo per i maggiori effetti benefici nonostante la somministrazione di una dose inferiore. La carbamazepina è trattata in modo marginale assumendo come punto invalidante la mancanza di dati nel trattamento della neuropatia diabetica dolorosa.

Un'ulteriore ipotesi di trattamento sono gli oppiacei ed i loro derivati, come tramadol nei casi di sintomatologia lieve o come l'oxicodone nei casi più acuti. Entrambi hanno presentato risultati incoraggianti

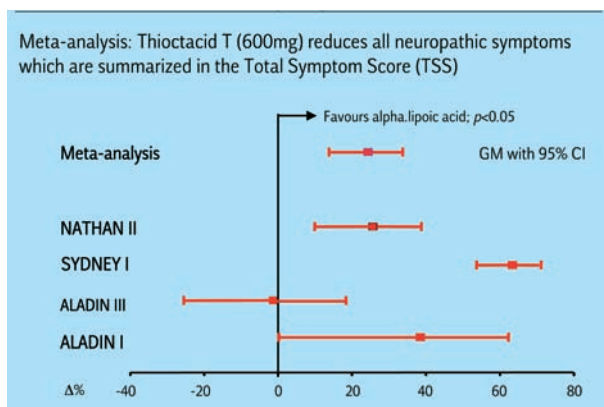


Figura 11. Thioctacid® riduce tutti i sintomi neuropatici riassunti nel Total Symptom Score (TSS)

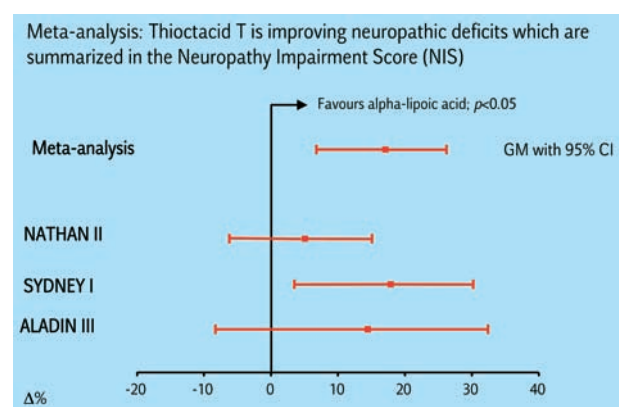


Figura 12. Thioctacid® riduce i deficit neuropatici riassunti nel Neuropathy Impairment Score (NIS)

Tabella 4. Principali trattamenti per la neuropatia (33)

Sintomatici	Eziologici
FANS	Inibitori dell'aldoso reduttasi
Antidepressivi	Mioinositolo
Gabapentin	Vitamina B
Capsaicina	Acido alfa lipoico
Carbamazepina	
Metilexina	

in termini di efficacia, producendo però i ben noti problemi derivanti dall'utilizzo di sostanze stupefacenti. I risultati citati da Ziegler suggeriscono un possibile uso di questa classe di composti per il trattamento della neuropatia diabetica dolorosa in soggetti accuratamente selezionati e non rispondenti ad altri trattamenti, quindi una linea di riserva terapeutica. Tali pazienti, raccomanda Ziegler, andranno accuratamente monitorati per trovare la dose ottimale da somministrare in relazione alla gestione degli effetti collaterali.

Un diverso, possibile, approccio terapeutico riguarda quell'insieme di trattamenti di tipo non farmacologico come la stimolazione elettrica dei nervi per via transcutanea (TENS), la stimolazione elettromagnetica dei nervi con modulazione della frequenza (FREMS) o l'energia monocromatica infrarossa (MIRE). Mentre i primi due trattamenti evidenziano un significativo miglioramento dei sintomi rispetto ad un placebo, si è visto che la MIRE non supera l'effetto del placebo.

Atri trattamenti sintomatici coinvolgono infine gli antinfiammatori non steroidei, la capsaicina a livello topico in quanto agisce sulla sostanza P delle fibre nervose sensitive (23) e la metilexina (24).

Il Prof. Ziegler è poi passato a discutere quella che dovrebbe essere l'opzione terapeutica primaria, cioè il trattamento causale dei deficit neuropatici.

Fra i trattamenti eziologici che sono stati proposti ricordiamo quelli che coinvolgono gli inibitori dell'aldoso-reduttasi. Modelli animali hanno evidenziato come questi composti siano in grado di prevenire con vari gradi e modalità le conseguenze derivanti dall'attivazione della via dei polioli, mentre i risultati degli studi sull'uomo forniscono per ora dati contrastanti (25, 26). Il fatto che il contenuto di mioinositolo nei

nervi dei pazienti diabetici sia ridotto ha portato ad effettuare studi sull'efficacia della supplementazione dietetica di questa sostanza, i risultati tuttavia sembrerebbero ancora inconcludenti (27).

Un altro trattamento utilizzabile è la somministrazione di vitamine ad azione neurotrofica, quali piridossina, tiamina e vitamina B12, in quanto è ben noto come le carenze delle vitamine del gruppo B possano determinare un quadro di neuropatia periferica. Una recentissima meta-analisi ha identificato 13 studi clinici, randomizzati o semi-randomizzati, per un totale di 741 pazienti affetti da neuropatia diabetica o alcoolica, nei quali l'efficacia della vitamina B sui sintomi e sui deficit della neuropatia periferica è stata controllata in doppio cieco vs placebo. I risultati appaiono interessanti ma insufficienti a chiarire definitivamente il ruolo terapeutico delle vitamine del gruppo B, anche se risultati statisticamente significativi sono stati ottenuti sia sul sintomo (dolore) che su alcuni deficit neuropatici (parestesie, sensibilità termica e vibratoria) ed è stato segnalato un significativo rapporto dose-effetto (28). Anche se le evidenze finora disponibili non permettono di identificare in modo univoco tali trattamenti come benefici anche sulla sintomatologia della neuropatia diabetica, sono comunque sufficienti a giustificare ulteriori studi (29). Una nuova prospettiva per quanto riguarda la piridossina è il suo utilizzo nei casi di neuropatia diabetica e di elevati livelli di omocisteina ematica (30).

Per quanto concerne l'acido lipoico, i dati raccolti al congresso gettano una nuova ed interessante luce su una analogia precedente rassegna pubblicata da Baruffaldi e Bevilacqua (31). Essa prende in considerazione il trattamento della neuropatia diabetica mediante l'uso di acido lipoico per contrastare gli effetti negativi dello stress ossidativo come risultato di un aumento nella produzione di radicali liberi. Tale condizione, in associazione con modificazioni nell'emostasi correlate a danno endoteliale, è stata evidenziata in pazienti affetti da diabete mellito di tipo II con microalbuminuria (32).

La ridotta vasodilatazione risulta migliorata dopo la somministrazione di vitamina C e questo fatto ha portato alla formulazione dell'ipotesi che l'inattivazione dell'ossido nitrico, dovuta all'aumento dell'attività

dei radicali dell'ossigeno, sia un fattore contributivo ad una anormale reattività vascolare nel diabete (33). L'acido lipoico essendo, come già detto, un potente scavenger lipofilo dei radicali liberi, può attuare in pazienti diabetici un effetto protettivo nella riperfusione in caso di ischemia cerebrale e in alcune disfunzioni mitocondriali (34).

Baruffaldi e Bevilacqua, oltre agli studi già discussi da Ziegler (Tab. 3), citano il caso dello studio ALADIN II in quanto rappresentativo e significativamente differente dai precedenti. Infatti, prima della randomizzazione, sono stati esclusi da ALADIN II tutti quei pazienti che presentavano una eccessiva variabilità nei dati dei tests. Tale precauzione ha permesso da un lato di condurre uno studio su una popolazione più omogenea, dall'altro di ridurre possibili fattori di deviazione sperimentale nei dati raccolti. Tali dati conducono a significativi miglioramenti nella conduzione nervosa conseguenti a somministrazione di acido lipoico (35).

Il trattamento con acido lipoico ha coinvolto anche pazienti affetti da neuropatia autonoma, una grave complicanza che colpisce circa il 25% dei pazienti, che comporta un aumentato rischio di mortalità soprattutto per morte improvvisa (36) e che si manifesta fin dal suo esordio con una variazione della frequenza cardiaca.

Lo studio DEKAN (37) ha valutato l'effetto di tale trattamento concludendo come la somministrazione di 800 mg/die di Thioctacid® per 4 mesi si concludesse in un significativo miglioramento della frequenza cardiaca, senza manifestare nel contempo particolari effetti collaterali.

Lo studio SIDNEY II (Sidney II) (38) condotto su 181 pazienti diabetici, randomizzati a quattro bracci di trattamento con Thioctacid® HR/Tiocronal HR monodose giornaliera per os di 600, 1200 e 1800 mg vs placebo, per 5 settimane di trattamento dopo una settimana di run-in con placebo, ha confermato l'efficacia e l'ottima tollerabilità Thioctacid® HR/Tiocronal HR vs placebo nel trattamento dei sintomi e dei deficit neuropatici legati alla neuropatia diabetica, sottolineando altresì per la prima volta come non vi siano rilevanti differenze di efficacia fra i diversi dosaggi di Thioctacid® HR/Tiocronal HR. Sulla base di questo studio che non evidenzia una si-

gnificativa correlazione dose effetto, ed alla luce viceversa dell'aumento di effetti collaterali osservati nei bracci di trattamento che hanno ricevuto Thioctacid® HR/Tiocronal HR ai dosaggi di 1200 e 1800 mg/die, la posologia di 600 mg per os in monodose giornaliera appare quella accreditata del miglior profilo costo-beneficio.

Infine lo studio NATHAN 1 (39) ha dimostrato che il trattamento orale a lungo termine (quattro anni) con 600 mg di Thioctacid® HR/Tiocronal HR è in grado di rallentare la progressione della neuropatia diabetica e di ridurre significativamente vs placebo i deficit neuropatici così come quantificati dalle scale NIS (Neuropathy Impairment Score) e NIS(LL) (Neuropathy Impairment Score - Lower Limbs), sviluppate dalla Mayo Clinic. Purtroppo la riduzione della NIS-LL + 7, che oltre ai parametri previsti dalle scale di base prende in considerazione anche 5 rilevazioni elettrofisiologiche, la sensibilità vibratoria e parametri autonomici come le variazioni della frequenza cardiaca, non ha raggiunto la significatività statistica, ma i miglioramenti osservati a carico dei principali deficit neuropatici confermano il ruolo di Thioctacid® HR/Tiocronal HR non solo come sintomatico ma come vero e proprio disease modifier.

Le più recenti evidenze sopra esposte avvalorano i precedenti dati clinici e gli studi farmacologici già conosciuti, confermando il ruolo terapeutico quale vero e proprio disease modifier che Thioctacid® HR/Tiocronal HR è in grado di svolgere nei confronti della neuropatia diabetica e aprendo la porta a nuove sperimentazioni cliniche in patologie correlate al diabete e non solo alla neuropatia diabetica, eventualmente valutando l'effetto cumulativo di una contemporanea somministrazione di altri agenti neurotrofici come la vitamina B12 (cianocobalamina).

Dal punto di vista clinico le evidenze disponibili raccomandano per Thioctacid® HR/Tiocronal HR una dose di 600 mg/die per via orale, e studi clinici e studi di sorveglianza post-marketing hanno evidenziato un profilo di sicurezza molto elevato. Tali dati consentono la previsione di un sempre maggiore utilizzo futuro di questo prodotto, che può esercitare il suo effetto neurotrofico malgrado la prevalenza dell'iperglicemia.

Conclusioni

Al termine dei lavori del XVIII Annual Meeting of the Diabetic Neuropathic Study Group of the EASD emergono numerosi spunti di riflessione sul razionale biochimico e sul ruolo metabolico di una supplementazione dietetica di Tiocronal 600 HR nel paziente diabetico affetto da complicanze neuropatiche. Fermo restando il target terapeutico primario che resta il raggiungimento di un compenso glicemico ottimale, le evidenze cliniche disponibili confermano che la somministrazione di acido lipoico nella formulazione high release, ad alta biodisponibilità alla dose di 600 mg die per os, rappresenta un vero e proprio first-line treatment della neuropatia diabetica capace di agire sulle cause della neuropatia e di migliorarne significativamente segni e sintomi. Al trattamento iniziale deve seguire un mantenimento a lungo termine al dosaggio di 300-600 mg per os/die (40).

Questo tipo di approccio rappresenta inoltre una delle più interessanti opzioni di trattamento della neuropatia diabetica a disposizione del clinico sia in termini di rapporto costo-efficacia che di maneggevolezza: non dimentichiamo infatti che Tiocronal 600 HR, oggi in vendita in Italia come integratore alimentare, è caratterizzato da un favorevolissimo profilo di tollerabilità.

Bibliografia

1. 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): 1023-39.
2. Baruffaldi L, Bevilacqua M. In tema di... Neuropatia Diabetica, Marzo 2000.
3. Morera E, Lucente G, Ortar G, et al. Exploring the Interest of 1,2-Dithiolane Ring System in Peptide Chemistry. Synthesis of a Chemotactic Tripeptide and X-ray Crystal Structure of a 4-Amino-1,2-dithiolane-4-carboxylic Acid Derivative. *Bioorg & Med Chem* 2002; 10: 147-57.
4. Ou P, Tritschler HJ, Wolff SP. Thioctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochemical Pharmacology* 1995; 50: 123-6.
5. Tritschler H, Samigullin R. New insight in the pathogenesis, diagnosis and treatments of diabetic neuropathy.
6. Doctor News 33, numero 141 anno 6.
7. Pessler-Cohen D, Pekala PH, Kovsan J, Bloch-Damti A, Rudich A, Bashan N. Glut4 Repression in response to oxidative stress is associated with reciprocal alterations in C/Ebp alpha and delta isoforms in 3T3-L1 adipocytes. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2006; 112 (1): 3-12.
8. Kishi Y, Schmelzer JD, Yao JK, et al. α -Lipoic acid: effect on glucose uptake sorbitol pathway, and Energy metabolism in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1999; 48: 2045- 51.
9. Baruffaldi L, Bevilacqua M. "In tema di... Neuropatia Diabetica" Marzo 2000
10. Miyata T, Oda O, Inagi R, et al. Beta 2-Microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *The Journal of Clinical Investigation* 1993; 92 (3): 1243-52.
11. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 1997; 94 (12): 6474-9.
12. Thirunavukkarasu V, Anitha Nandhini AT, et al. Lipoic acid improves glucose utilisation and prevents protein glycation and AGE formation. *Pharmazie* 2005; 60 (10): 772-5.
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Factors in the development of diabetic neuropathy: baseline analysis for neuropathy in the feasibility phase of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes* 1988; 37: 476-81.
14. Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA. Aldose reductase Inhibitors: the end of an era or the need for different trial designs? *Diabetes* 1997; 46 (suppl 2): S82-S97.
15. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (suppl 2): S31-S37.
16. Low PA. Recent advances in the pathogenesis of diabetic neuropathy." *Muscle Nerve* 1987; 10: 121-8.
17. Bierhaus A, Schiekofler S, Schwaninger M, et al. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB. *Diabetes* 2001; 50 (12): 2792-808.
18. Low PA, Lagerlund TD, McManis PG. Nerve blood flow and oxygen delivery in normal diabetic, and ischemic neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 1989; 31: 355-38.
19. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (suppl 2): S38-S42.
20. Chen F, Bower J, Demers LM, Shi X. Upstream signal transduction of NF-kB activation. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 2001.
21. Busse E, Zimmer G, Schopohl B, Kornhuber B. Influence of alpha lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo. *Arzneimittel-Forschung* 1992; 42: 829-31.
22. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (Suppl. 1): S52-S57.
23. Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB, Badger GB, Fries TJ. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long term follow up. *Diab Care* 1992; 15: 8-14.
24. Oskarsson P, Lins PE, Ljunggren JC. The mexiletine study group. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diab Care* 1997; 20: 1594-7.

25. Sima AAF, Bril V, Nathaniel V. Regeneration and repair of myelinated fibers in sural nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. *New Engl J Med* 1988; 319: 548-55.
26. Macleod AF, Boulton AJM, Owens DR, et al. A multicenter trials of the aldose reductase inhibitor tolrestat, in patients with symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *Diabe Metab* 1992; 18: 14-20.
27. Gregersen G, Bertelsen B, Harbo H. Oral supplementation of myoinositol: effects on peripheral nerve function in human diabetics and on the concentration in plasma, erythrocytes, urine and muscle tissue in human diabetics and normals. *Acta Neurol Scand* 1983; 67: 164-72, .
28. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, Bautista-Velez GG, Villaruz-Sulit MV, Tan JJ, Co HU, Bautista MR, Roxas AA. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD004573.
29. Levin ER, Hanscom TA, Fisher M. The influence of pyridoxine in diabetic peripheral neuropathy. *Diab Care* 1981; 4: 606-9.
30. Bhatt HR, Linnel JC, Mettews DM. Can faulty vitamin B12 (Cobalamin) metabolism produce diabetic neuropathy? (letter) *Lancet* 1983; 2: 572.
31. Baruffaldi L, Bevilacqua M. "In tema di... Neuropatia Diabetica", Marzo 2000
32. Collier A, Rumley A, Rumley AG, et al. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes* 1992; 41: 909-13.
33. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improve endothelium dependent vasodilatation in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996; 97: 22-8.
34. Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha lipoic acid. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 359-78.
35. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha lipoic acid in diabetic neuropathy. Free Radic Res* 1999; 31: 171-9.
36. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diab Metab Rew* 1994; 10: 339-83.
37. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G, the DEKAN study group. Effects of treatment with the antioxidant α lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients: a 4 month randomized controlled multicenter trial (Dekan Study). *Diab Care* 1997; 20: 369-73.
38. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2365-70.
39. Ziegler D, Low PA, Boulton AJM, et al. Effect of a 4-year Antioxidant Treatment with alpha-lipoic Acid in Diabetic Polyneuropathy: The NATHAN 1 Trial. Abstract Number: 0007-OR, presented at 67th ADA Kongress, Chicago, June, 22-26/2007
40. Tioconal® 600 HR, scheda di prodotto.

Principali caratteristiche e proprietà dell'acido alfa lipoico

- È un potente antiossidante e contrasta efficacemente i processi degenerativi radicalici.
- È un regolatore del glucosio e dell'insulina e previene alcune patologie o ne attenua i sintomi.
- Incrementa l'efficienza nel consumo del glucosio e quindi aumenta la quantità di energia disponibile.
- Riduce la glicosilazione e la formazione degli AGEs.
- Migliora la velocità della comunicazione nervosa e quindi ne ottimizza la funzionalità.
- È uno stimolante della funzionalità epatica e ne potenzia le capacità detossificanti.
- Normalizza la sensibilità nervosa riducendo il dolore e la torpidità sensoriale.
- È facilmente assorbibile soprattutto nella formulazione high release (Tioconal 600 HR).
- È versatile grazie alla sua elevata attività sia in ambiente acquoso che lipidico.
- Mantiene il potere antiossidante sia in forma ossidata che in forma ridotta.
- Rafforza la rete difensiva grazie alla sinergia con altre molecole antiossidanti.
- Ripristina le forme attive di glutatione e vitamina C.
- La sua capacità chelante lo coinvolge nella eliminazione di metalli pesanti.
- Presenta effetti collaterali scarsi o nulli.



Intervista al Prof. Dan Ziegler

1) *Professore, può tratteggiarci una breve storia clinica dell'acido alfa lipoico nel trattamento del dolore neuropatico?*

È davvero una lunga storia che parte negli anni '50 quando si iniziò ad utilizzare l'acido lipoico nel trattamento delle patologie epatiche, in un'epoca in cui ancora pochissimo si sapeva di stress ossidativo. Le prime osservazioni cliniche sull'efficacia dell'acido alfa lipoico nel contrastare la progressione della neuropatia diabetica risalgono agli anni '80, quando iniziarono ad accumularsi evidenze sul ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi delle complicanze del diabete. All'inizio degli anni '90 lo studio ALADIN 1 dimostrò efficacia e sicurezza dell'acido alfa lipoico nel trattamento della neuropatia diabetica, con una percentuale di risposta che arrivava all'80% dopo somministrazione di una monodose giornaliera per os di 600 mg di acido alfa lipoico. L'ultimo trial pubblicato in ordine di tempo è il SYDNEY 2, che conferma, fra l'altro in condizioni molto controllate, l'efficacia della dose giornaliera di 600 mg per os, dimostrando che dosi più elevate devono essere utilizzate, in modo frazionato ed in pazienti selezionati. Questo trial pone inoltre l'accento sulla duplice azione, sintomatica e causale, dell'acido alfa lipoico.

2) *Qual è il razionale biochimico e fisiopatologico per utilizzare l'acido alfa lipoico nel trattamento del dolore neuropatico?*

I meccanismi d'azione dell'acido alfa lipoico sono almeno due: prima di tutto a livello mitocondriale agisce sulla catena respiratoria, riducendo la produzione di radicali liberi e potenziando le difese cellulari contro lo stress ossidativo, grazie all'aumento dei livelli di glutazione. Inoltre l'acido alfa lipoico agisce sui meccanismi della flogosi riducendo lo stress ossidativo indotto dall'infiammazione stessa.

3) *Oggi esistono numerose evidenze dell'efficacia e sicurezza dell'acido alfa lipoico. Ci può dare qualche anticipazione*

sui trials di più recente pubblicazione o su quelli tutt'ora in corso?

L'ultimo trial pubblicato in ordine di tempo è il SYDNEY 2, che ha dimostrato l'efficacia dell'acido alfa lipoico nel migliorare significativamente la sintomatologia di una larga percentuale dei pazienti trattati, con riferimento non solo al dolore ma anche ad altri importanti sintomi e deficit neuropatici quali le parestesie e la perdita di sensibilità. Il NNT (numero di pazienti da trattare per avere una riduzione del 50% dei sintomi) variava da 3,5 a 4, un dato molto buono specie se comparato con quello ottenuto dal trattamento con pregabalin che variava da 4 a 6, ed era fortemente influenzato dalla dose utilizzata. Ultimo in ordine di tempo è lo studio NATHAN 2, che è un trial in cui i pazienti affetti da neuropatia diabetica sono stati trattati con acido alfa lipoico vs placebo per 4 anni. I primi risultati sembrano molto interessanti, confermando l'efficacia dell'acido alfa lipoico non solo sulla sintomatologia ma anche nel rallentare la progressione della neuropatia diabetica. Le meta-analisi dei principali trials condotti utilizzando acido alfa lipoico sia per os (SYDNEY 2, ORPIL, NATHAN 1) che endovena dimostrano chiaramente che ad oggi questa è l'unica strategia interventiva in grado di agire efficacemente non solo sui sintomi, ma anche sui deficit neuropatici, cosa che rappresenta il vero target terapeutico.

4) *Uno degli aspetti critici dell'uso clinico dell'acido alfa lipoico in somministrazione orale, è la sua biodisponibilità. Dal suo punto di vista qual è la formulazione migliore oggi disponibile?*

La risposta a questa domanda è in realtà molto semplice, perché tutti gli studi clinici disponibili sono stati condotti utilizzando la formulazione high release (Thioctacid® HR/Tiocronal HR), che è a tutt'oggi il gold standard farmaceutico di riferimento: per questo motivo possiamo in realtà parlare solo di questa formulazione. La cinetica e l'efficacia relativa di altre formulazioni devono tutt'ora essere confermate in trials clinici controllati.

Acta BioMedica is the official Journal of the Society of Medicine and Natural Sciences of Parma. The Journal publishes Original Articles, Commentaries, Review Articles, Case Reports of experimental and general medicine. The manuscript must be sent by e-mail to:

submission@actabiomedica.it

The Editorial Office will forward the text to the Editor-in-Chief, Prof. Maurizio Vanelli (University of Parma).

For any information please refer to:

Acta BioMedica – Editorial Office

Dr. Natalie Cerioli

Mattioli 1885 S.p.A.

Via Coduro 1/b - 43036 Fidenza (PR) – Italy

E-mail: contact@actabiomedica.it - Fax: 0039-(0)524-84751

The Journal does not hold itself responsible for statements made by contributors or for loss or damage of mailed manuscripts. They should be accompanied by an undertaking that they are submitted to this Journal only. Papers must be submitted in English. Papers are accepted on the understanding that they may be subject to editorial revision.

All Original Articles are subject to review and authors are urged to be brief. Long papers with many tables and figures may require shortening if they are to be accepted for publication. All manuscripts should include a total text word count and an abstract word count on the cover page. Total text word count does not include title page, figure legends, references, or tables. Only under exceptional circumstances will Original Articles longer than 5500 words be considered, and under no circumstances will abstracts greater than 250 words be published. Editorials and Reviews are normally invited contributions but suitable papers may be submitted to the Editor for consideration for this purpose. The presentation of Case Reports should be as short as possible. Reports of co-existence of two diseases or conditions without proof of causal relationship are discouraged. Letters to the Editor should not exceed 600 words of text, one figure or table and up to six references. Because space limitation, publication of submitted Letters will depend on priority rating.

TITLE PAGE must contain:

- a concise informative title
- author(s) names
- department or institution where work was done
- name and address of author to whom correspondence about the manuscript and request for reprints should be referred, as well as fax, E-mail and telephone number
- a running title of no more than 40 characters.

Be certain to list the FAX number and E-mail of the corresponding author on the title page. **All correspondence will be by E-mail only.**

MANUSCRIPT should be typed in 12-point type and double spacing should be used throughout. It should carry an abstract of not more than 250 words including 4 paragraphs labeled: Background and aim of the work, Methods, Results, and Conclusions. Below the abstract provide 3-10 key words that will assist indexers in cross-indexing the article. Paragraphs to be set in a smaller type should be marked with an "s" (small) in the left hand margin. Avoid footnotes; when essential they are numbered consecutively and typed at the foot of the appropriate page.

ILLUSTRATIONS. It is the authors' responsibility to obtain permission (from the author and copyright holder) to reproduce illustrations, tables, etc. from other publications. Photographs and graphics should be sent as high resolution files: not less than 300 d.p.i. and with a base of the same size as a column of the Journal (8 cm). A letter of permission must accompany all photographs when there is a possibility of identification. Authors will pay for colour illustrations. Present rate for a full page colour illustration is about \$ 600-1200.

Final quotation will be given by the publisher. Legends should be typed on a separate "word" document.

TABLES should be numbered consecutively with Arabic numerals. Type each table on a separate document, together with a brief caption. We do not welcome large tables of unanalysed data.

REFERENCES should be numbered consecutively in the order in which they appear in the text. References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text. The list of references should be typed in numerical order and indicate: authors' names (all authors when six or less; when seven or more list only the first three and add "et al."); article title, name of the Journal (abbreviated as in Index Medicus), publication year, volume and first and last page numbers. Example:

Rizzato G, Marazzini L. Thoracoabdominal mechanics in elderly men. *J Appl Physiol* 1970; 28: 457-60.

If the reference is concerning a book, give authors' names, full title, name and address of publisher and publication year. Personal communications should not be included in the references, but may be cited in the text in parentheses.

COPYRIGHT. Please include a signed release of copyright to ACTA BIO MEDICA SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA with your text. Include the title of the article being submitted, as well as the date. Include the signature of coauthors.

The corresponding author must certify that the submitted manuscript is an original article and that he is able to prove this originality if required from the Referees. Without this declaration the manuscript will not be considered.

GALLEY PROOF. Unless indicated otherwise, galley proofs are sent to the first author and should be returned without delay. Alterations to galley proofs, other than those due to printer's error, are charged to the author. Accepted and rejected manuscripts are retained for six months after publication or rejection, then destroyed.

REPRINTS. Reprints are available at cost if they are ordered when the proof is returned. Order form and a price list are sent with the galley proofs; payment must be made with the order.

NOTICE TO SUBSCRIBERS

ACTA BIO MEDICA SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA is published four-monthly. Individual annual subscription for 2008 is 20,00 Euro in Italy, 30,00 Euro in Europe, 40,00 Euro outside Europe. Institutional subscription is 40,00 Euro in Europe, 50,00 Euro outside Europe. The publisher accepts no responsibility for replacing Journal issues unless notified of non-receipt within 5 months of issue date. Payment should be made to the publisher: Mattioli 1885 SpA, Via Coduro 1/b, 43036 Fidenza (PR), Italy, Tel. 0039-(0)524-84547, Fax 0039-(0)524-84751, E-mail: subscribe@mattioli1885.com

COPYRIGHT

© 2008 ACTA BIO MEDICA SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA. All rights reserved. Accepted papers become the permanent property of ACTA BIO MEDICA SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA and no part may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without the prior permission of both the author and the publisher.

Editor-in-Chief: M. Vanelli

Finito di stampare: Novembre 2008

Registrazione del Tribunale di Parma n° 253 del 21/7/1955