

# Acido $\alpha$ -lipoico (o tiottico)

PROGRESS IN NUTRITION 3, 1, 2001

## Introduzione

L'acido  $\alpha$ -lipoico o tiottico (acido 1,2 ditiolano-3-pentaenoico) venne isolato per la prima volta nel 1951 e sintetizzato nel 1953.

Nell'uomo si trova nel fegato, nei reni, nei muscoli e nel tessuto nervoso. La sua sintesi avviene a partire dall'acido linoleico.

Il cibo che ne contiene le maggiori quantità è la carne rossa.

La sua carenza è stata riscontrata in malattie epatiche, della pelle, aterosclerosi, polineuropatie (1).

## Farmacocinetica

L'acido tiottico esiste in una forma ossidata (ALA) che viene ridotta nell'organismo ad acido diidrolipoico (DHLA). Entrambe le forme hanno effetti benefici sull'organismo.

La conformazione chimica che comprende sia una parte idrofila che una lipofila, lo rende una delle rarissime sostanze antiossidanti in grado di agire in tutti i compartimenti cellulari e di arrivare direttamente ai siti bersaglio (2).

Il suo assorbimento orale è rapido e quasi completo e vi è un elevato effetto di primo passaggio.

La biodisponibilità (concentrazione plasmatica libera) è del 40%, mentre l'emivita è di 10-20 min.

La sua eliminazione avviene per via renale sotto forma di metaboliti ossidati e coniugati (1).

## Proprietà antiossidanti

L'Acido  $\alpha$ -lipoico agisce in entrambe le forme (ALA e DHLA) contro un ampio numero di radicali liberi.

Risponde a tutti gli standard scientifici in termini di proprietà antiossidanti, tra cui un facile assorbimento, una vita metabolica prolungata e la capacità di legarsi ai minerali che generano radicali liberi. Inoltre è attivo sia in ambiente idrofilo che lipofilo, ed è il "maestro d'orchestra" degli altri antiossidanti più importanti. Permette all'organismo, attraverso meccanismi ossidoriduttivi, di riciclare le vitamine C ed E, il coenzima Q<sub>10</sub> ed il glutatione, prolungandone l'attività. Più precisamente, l'acido tiottico ed il diidrotiottico, interagiscono direttamente con:

1. I radicali perossil-, che sono essenziali per l'inizializzazione della perossidazione lipidica.
2. I radicali ascorbil- della vitamina C, direttamente.

Ed indirettamente con:

3. I radicali cromanossil- della vitamina E, grazie alla capacità di recupero degli ascorbil-

generati nel corso della ossidazione dell'ascorbato da parte dei radicali cromanossil- (2).

Riassumendo, l'acido lipoico e la sua forma ridotta interagiscono con i radicali liberi come i superossidi, gli idrossiradicali, l'acido ipoclorico, i perossiradicali e varie molecole di ossigeno (3).

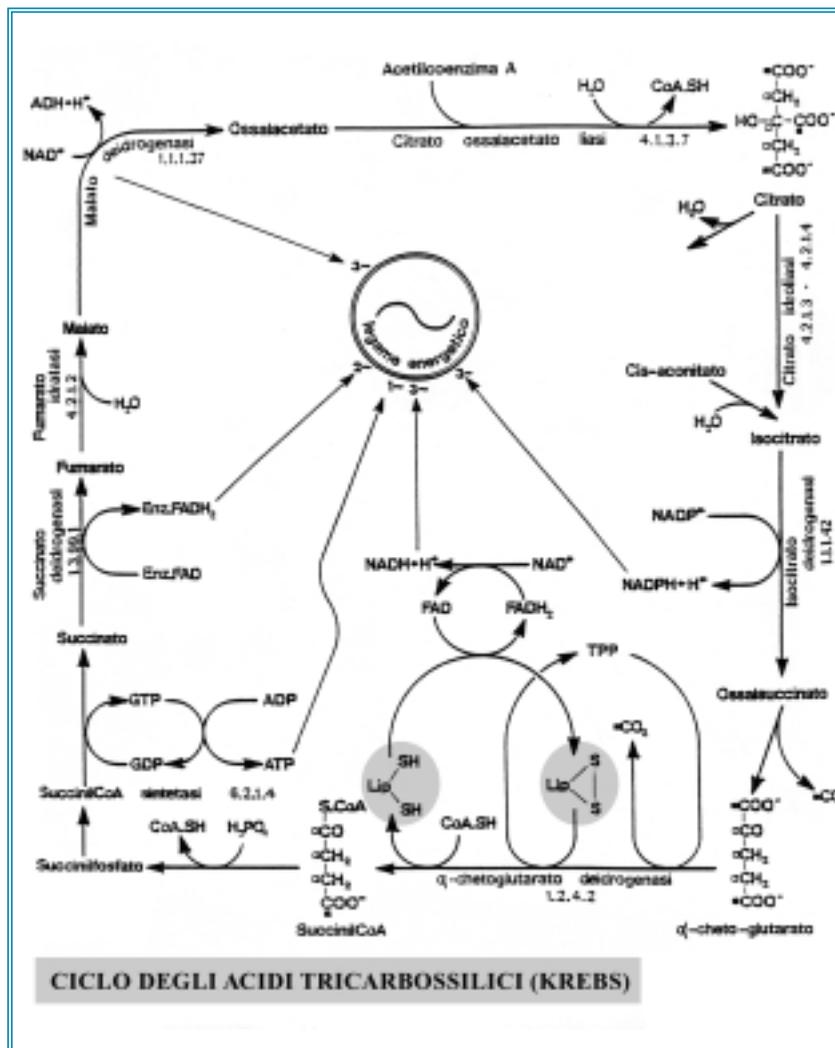
### Proprietà metaboliche

Nonostante la potente attività antiossidante, il ruolo principale svolto da questa sostanza è legato all'assorbimento ed al metabolismo del glucosio (4, 5, 6). In particolare l'acido  $\alpha$ -lipoico, presenza ad una tappa obbligatoria del ciclo di Krebs, assumendo in questo modo un ruolo fondamentale nella eliminazione del glucosio e nella produzione di energia utilizzabile sia a livello muscolare che neuronale.

L'acido tiottico inoltre, è cofattore enzimatico di altri cicli biochimici tra cui si ricorda la decarbossilazione ossidativa del piruvato.

### Altre proprietà

L'ALA ha anche effetti positivi nel modulare la disponibilità dei recettori NMDA (responsabili della memoria a lungo termine) (7), ha funzioni neurotrofe e neuroprotettive, ed aumenta la produzione dei



Nerve Growth Factors (8), dimostrandosi un efficace aiuto nel controllo della debilitazione senile, nelle malattie mentali degenerative e nei danni neuronali.

Regola l'incorporazione di zolfo nelle proteine, attivando il meccanismo protettivo del risparmio della loro struttura in casi di stress ossidativo.

Recenti studi infine fanno ipotizzare un ruolo nella prevenzione della cataratta, nella riduzione dei danni (dovuti ad una ondata improvvisa di radicali liberi) prodotti dall'ischemia da ripercussione (9, 10); da irradiazione e nella terapia adiuvante dell'HIV.

### Indicazioni mediche

#### *Neuropatia (diabetica o da alcolismo)*

L'acido tiottico per la sua particolare formulazione (parte idrofila e parte lipofila), riesce a raggiungere facilmente l'interno delle cellule. Questa caratteristica è fondamentale perché uno dei problemi del diabetico è di non riuscire ad approvvigionare le sue cellule di vitamina C (e di conseguenza di E), in quanto utilizza lo stesso meccanismo di trasporto in membrana del glucosio il quale, essendo sovrabbondante, ne blocca l'entrata. La carenza di tali sostanze antiossidanti provoca per stress

ossidativo la perossidazione delle lipoproteine di membrana che porta alla morte cellulare, contribuendo alla genesi delle complicanze neuropatiche, angiopatiche e retinopatiche del diabete.

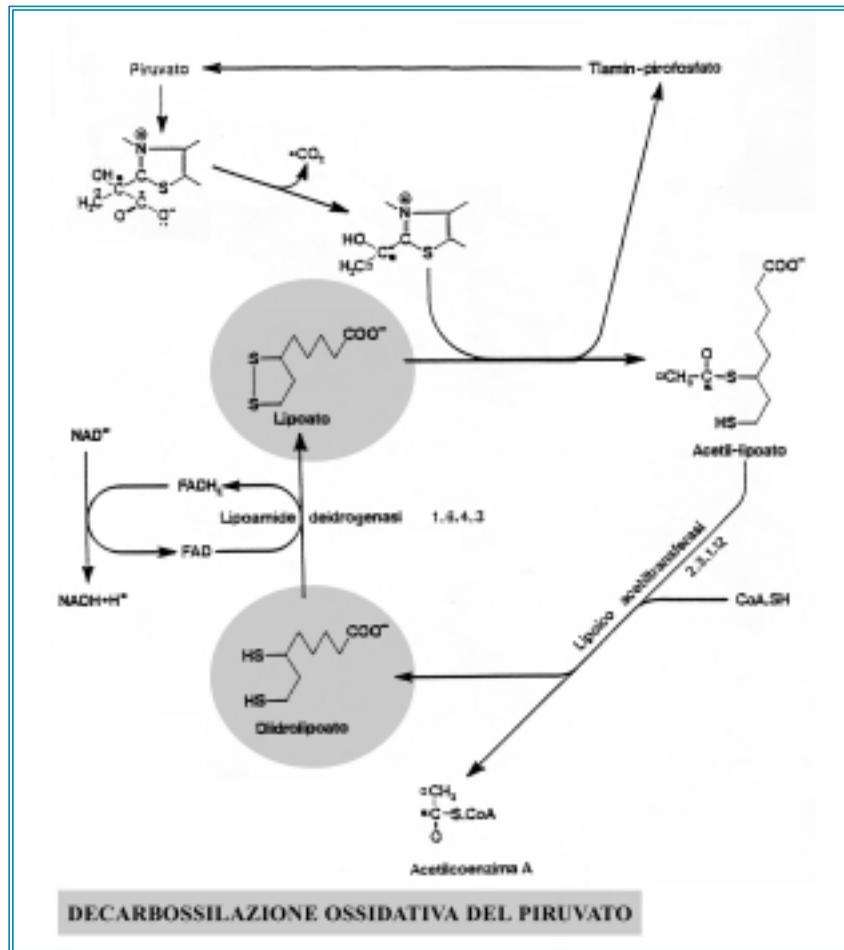
Entrato nelle cellule, ALA, oltre a svolgere una forte azione antiossidante, ricicla riducendola, la vitamina C, la quale a sua volta ricicla la vitamina E, prevenendo il processo degenerativo.

Studi clinici, su pazienti diabetici, sembrano dimostrare l'efficacia dell'acido  $\alpha$ -lipoico nella riduzione degli effetti (bruciori, dolori, parestesie) riscontrabili nelle neuropatie sia a breve termine (3 settimane 600 mg/die) che a lungo (7 mesi 400 mg/die), fino all'80% (11).

ALA è uno stimolatore della produzione di glutazione (la aumenta del 50%) il quale è un potente neuroprotettore non somministrabile direttamente dall'esterno e la cui carenza provoca, come conseguenza, danno cellulare (neurone).

Il trattamento con ALA è inoltre in grado di aumentare del 50% il contenuto di fosfocreatina cerebrale e del 70% le capacità di fosforilazione. In poche parole si ottiene un incremento dei livelli di energia disponibile nel cervello, confermato da una riduzione di ADP.

Altri studi (8) dimostrano che l'ALA gioca un ruolo nella sintesi di NGF e nella sopravvivenza



neurone attraverso l'effetto di stimolazione dell'induzione e della produzione.

Infine, è da citare la capacità dell'acido tiottico di aumentare la memoria a lungo termine, probabilmente per l'azione congiunta di due proprietà: neutralizzazione radicalica e compensazione del deficit dei recettori NMDA (7).

*Neuropatia diabetica (Approfondimenti specifici)*

Per quanto riguarda il discorso sulle neuropatie diabetiche in particolare, vale quello sopra citato.

Un aspetto molto interessante per il soggetto diabetico è sicuramente la potenzialità dell'acido  $\alpha$ -lipoico di migliorare il trasporto del glucosio potenziando l'attività dell'insulina.

ALA è in grado di aumentare la clearance (velocità di metabolizzazione) del glucosio del 50% ed anche la sua eliminazione.

Secondo recenti studi, il trattamento con acido  $\alpha$ -lipoico incrementa il trasporto del glucosio nei muscoli in soggetti insulino resistenti del 35%, la sintesi di glicogeno del 25%, e l'ossidazione del glucosio del 37% (4).

La somministrazione acuta dell'ALA (1000 mg/die) porta ad un incremento dell'eliminazione del glucosio in pazienti affetti da diabete di tipo 2 del 50% (5). Somministrazioni da 500 mg/die per 10 giorni portano ad un incremento del 30%.

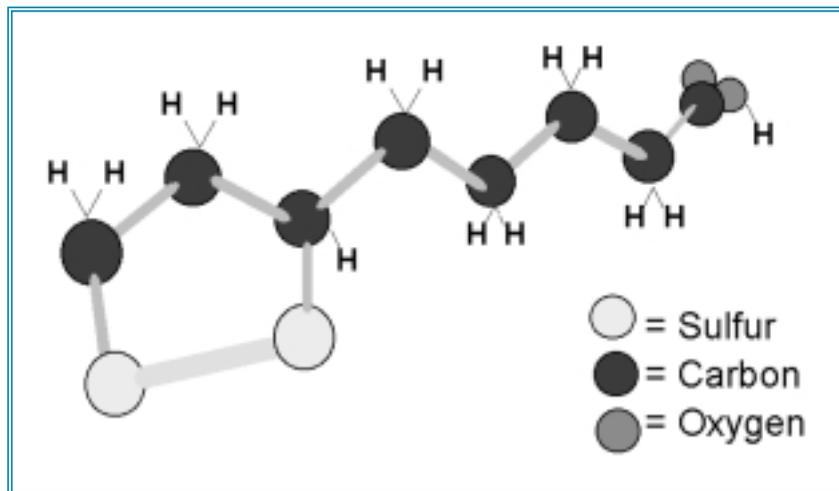
Nel diabete mellito i corpi chetonici sono più concentrati e di conseguenza bloccano il comples-

so multienzimatico con ALA. Concentrazioni più alte di ALA (es. dopo somministrazione) normalizzano competitivamente il complesso. Se il complesso è bloccato, il glucosio è alternativamente metabolizzato a sorbitolo e fruttosio via aldoso reductasi. Sorbitolo e fruttosio aumentano la pressione osmotica e così provocano edema delle cellule nervose. La conseguenza è una diminuzione di nutrimento di tali cellule attraverso le cellule della glia ed una riduzione della loro funzionalità.

Un'altra conseguenza del blocco del complesso enzimatico è una minor produzione di ossalacetato, che determina una riduzione della velocità del metabolismo nel ciclo di Krebs con conseguenze negative sul metabolismo energetico. In secondo luogo, esso diminuisce la produzione di neurotrasmettitori quali aspartato, glutammato e GABA.

#### *Neuropatie meccaniche*

La validità dell' $\alpha$ -lipoico è stata verificata su campo da diversi ortopedici sulle neuropatie da schiacciamento in particolare sulle sciatalgie. La proprietà dell'ALA di eliminare i corpi chetonici ed aumentare la produzione di neurotrasmettitori e di NGF, nonché la sua capacità di stimolare la sintesi di glutatione (50%) e l'azione antiossidante, consento-



no, dopo una somministrazione di 600 mg, il ripristino in tempi brevi della velocità di conduzione nervosa e una riduzione significativa della sintomatologia. Utile è risultata l'associazione a tutto il gruppo delle vitamine B.

#### *Epatopatie*

L'acido lipoico è stato conosciuto dalla classe medica per la sua efficace azione nella terapia utilizzata nell'intossicazione da funghi.

Alcuni scienziati, credono che combatta l'avvelenamento per competizione, legandosi ai siti di legame delle proteine carrier che trasportano le tossine al fegato.

Questo accade prima che il veleno entri nella vena porta epatica. Se le tossine invece sono già entrate in contatto con le membrane cellulari, agiscono come i radicali liberi, distruggendo i meccanismi cellulari all'interno delle cellule e causandone la morte. L'acido tiot-

tico, essendo un ottimo scavenger di radicali liberi, protegge le cellule del fegato dalle tossine neutralizzando i radicali liberi. Altre ipotesi avanzate, promuovono la capacità del lipoico di stimolare la sintesi del glutatione, di aumentare i livelli intracellulari di glucosio (favorendo la riproduzione cellulare e la rigenerazione del fegato), e di stabilizzare alcuni fattori di trascrizione dannosi attivati dalle epatotossine. Oggi tali proprietà, hanno consentito di proporre il lipoico nel trattamento di numerose epatopatie con ottimi risultati.

#### *Acido lipoico e sport*

ALA ha delle prospettive molto interessanti anche a livello sportivo; intanto perchè gli atleti per la loro attività (e quindi per l'aumento del metabolismo), vanno incontro a una produzione di radicali liberi molto maggiore di un sog-

getto normale, e sono quindi sottoposti ad uno stress ossidativo notevole. In secondo luogo, ma non in ordine di importanza, per la proprietà dell' $\alpha$ -lipoico di partecipare in diverse tappe ai processi di produzione di energia (ciclo di Krebs e glicolisi).

L'integrazione con ALA, provoca inoltre un aumento delle scorte energetiche nelle cellule muscolari e cerebrali, probabilmente dovuto anche ad un miglioramento dell'utilizzazione del glucosio e della produzione di ATP.

A questo proposito è curioso notare come i tessuti muscolari di alcuni pesci che hanno particolarmente bisogno di energia, ad esempio il salmone che risale i corsi d'acqua e le correnti oceaniche, ne contengano concentrazioni elevate.

Voci persistenti dicono che gli atleti dell'ex Urss seguirebbero regolarmente integrazione con ALA; purtroppo non si trovano lavori in campo sportivo.

La nostra esperienza anche iniziale ha già dato interessanti risultati. Abbiamo fatto testare su campo, una squadra di calcio (ragazzi di 16/17 anni) a tre quarti della stagione, somministrando agli atleti 200 mg di acido  $\alpha$ -lipoico al giorno per un mese. I miglioramenti dei test di velocità e potenza sono risultati statisticamente positivi. Oggi il tiottico è molto usato da atleti culturisti per

raggiungere più facilmente il fatidico 4% di massa magra, grazie ad un'ottimizzazione dei cicli energetici e di conseguenza ad un aumento del consumo dei grassi.

#### L'acido alfa lipoico nell'alimentazione

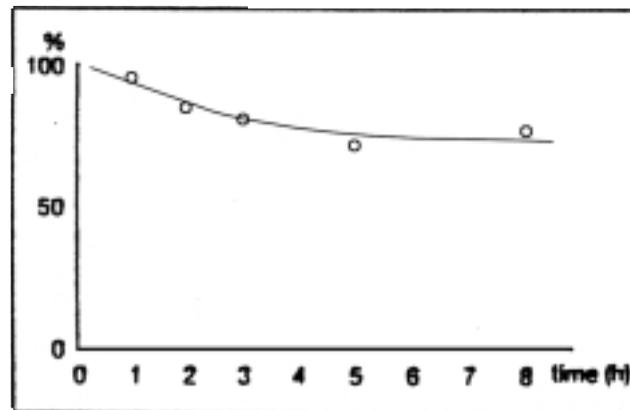
La concentrazione di lipoico nei tessuti animali, è correlata con l'attività metabolica e di conseguenza con la quantità di mitocondri presenti nelle cellule del singolo tessuto.

Infatti, cuore, fegato e reni, che lavorano costantemente, presentano un contenuto più elevato della sostanza rispetto per esempio al tessuto muscolare normale.

A riprova dell'affermazione precedente, è stato riscontrato che nella carne bianca di vitello, vi è solo un decimo della quantità di lipoico rispetto alla carne di animali selvatici.

Nell'allevamento intensivo, la conseguente perdita di movimento può portare ad una più bassa concentrazione di acido lipoico nel tessuto muscolare.

Cooking time (hours)	Lipoic acid	
	mg	%
0	1,24	100,0
1	1,17	94,9
2	1,04	84,2
3	0,99	80,2
5	0,88	71,0
8	0,94	75,8



Riduzione della quantità di acido lipoico nel cinghiale durante la cottura

Per quanto riguarda l'assunzione del lipoico con la dieta, si tenga inoltre presente che la perdita di tale sostanza durante le tipiche preparazioni domestiche della carne, è intorno al 20%.

La cottura per breve tempo, per esempio alla griglia, con una perdita massima del 5% determina una minor degradazione del lipoico in confronto ad una più lunga cottura richiesta per parti meno tenere di carne.

Per concludere, va segnalato che le quantità di lipoico contenute nel regno vegetale, sono di gran lunga inferiori a quelle del regno animale (12).

### Bibliografia

- 1 - Biewenga G, Haenen G, Bast A: The Pharmacology of the Antioxidant Lipoic Acid. *Gen. Pharmac.* 1997; 29 (3): 315-331.
- 2 - Kagan V et al: Dihidrolipoic Acid - A universal Antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. *Biochemical Pharmacology* 1992; 44 (8): 1637-1649.
- 3 - Packer L et al: Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radical Biology & Medicine*, 1995; 19 (2): 227-250.
- 4 - Henriksen EJ et al: Effect of  $\alpha$ -Lipoic Acid Enantiomers on Glucose Metabolism in Insulin Resistant Skeletal Muscle. *Book of abstracts, International Conference* 1996; 8-10: 31.
- 5 - Jacob S et al: Enhancement of Glucose Disposal in Patients with Type 2 Diabetes by Apha-Lipoic Acid. *Arzneim. Forsh/Drug Res* 1995; 45: 872-874
- 6 - Jacob S et al: Lipoic Acid - A potential Modulator of Insulin Sensitivity in Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Book of abstracts, International Conference* 1996; 8-10: 52
- 7 - Stoll S et al: The Potent Free Radical Scavenger  $\alpha$ -Lipoic Acid Improves Memory in Aged Mice: Putative Relationship to NMDA Receptor Deficits. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1993; 46: 799-805.
- 8 - Murase K et al: Stimulation of NGF synthesis/secretion in mouse astroglial cells by coenzymes. *Biochem Mol Biol Intl* 1993; 30: 615.
- 9 - Wolz P, Kriegstein: Neuroprotective Effects of  $\alpha$ -Lipoic Acid and its Enantiomers Demonstrated in Rodent Models of Focal Cerebral Ischemia. *Neuropharmacology* 1996; 35 (3): 369-375.
- 10 - Panigrahi M et al:  $\alpha$ -Lipoic acid protects against reperfusion injury following cerebral ischemia in rats. *Brain Research* 1996; 717: 184-188.
- 11 - Ziegler D et al: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -Lipoic acid. *Diabetologia* 1996; 38: 1425-1433.
- 12 - Mattulat A: Determination of the lipoic acid content (LAC) of animal tissue. *Thioctäsure* 1990; II: 69-73.