14°
CONGRESSO NAZIONALE SINut

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

12-14 settembre 2024
Bologna

Case history 2: Acido alfa-lipoico
Prof.ssa Maria Daglia

Responsabile SINut Regione Campania
Università di Napoli Federico II

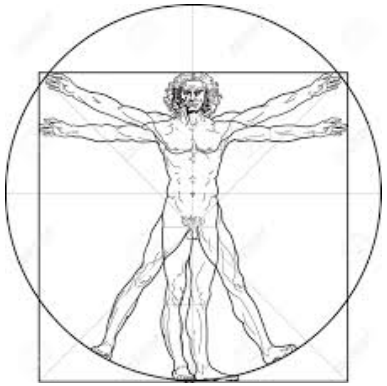
La sottoscritta Prof.ssa Maria Daglia
ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

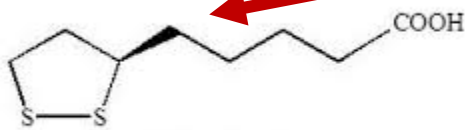
che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

Acido lipoico

acido 1,2-ditiolano-3-pentanoico
acido tioctico
ALA

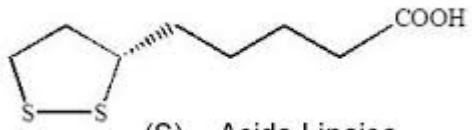


- **sostanza endogena - inizialmente questo composto fu considerato erroneamente una vitamina**
- **prodotta nel fegato a livello mitocondriale dall'organismo umano a partire da cisteina, quale fonte di zolfo, e acido ottanoico.**
- **Per la presenta un carbonio chirale, ALA è costituito da due enantiomeri, R ed S**



(R) – Acido Lipoico

In natura nella forma R,
nell'organismo:
- sia in forma libera
- sia coniugato con residui di Lisina lipoillisina



(S) – Acido Lipoico

Di sintesi
Biologicamente inattivo

NIH National Library of Medic
National Center for Biotechnology Informatic

PubMed®

lipoic acid

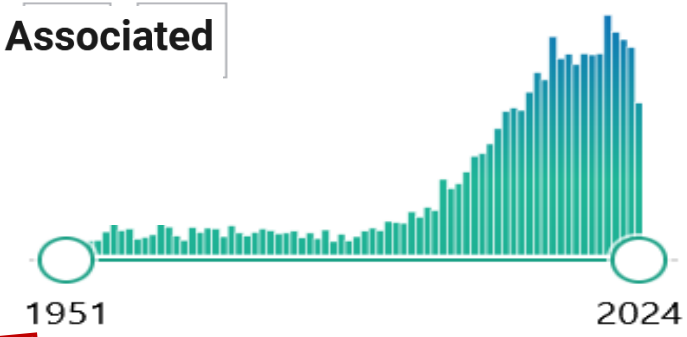
Advanced Create

Save Email

MY NCBI FILTERS

7,272 results

RESULTS BY YEAR



Crystalline α-Lipoic Acid: A Catalytic Agent Associated with Pyruvate Dehydrogenase

LESTER J. REED, BETTY G. DEBUSK, I. C. GUNSALUS, AND CARL S. HORNBERGER, JR. Authors Info & Affiliations

SCIENCE • 27 Jul 1951 • Vol 114, Issue 2952 • pp. 93-94 • DOI: 10.1126/science.114.2952.93

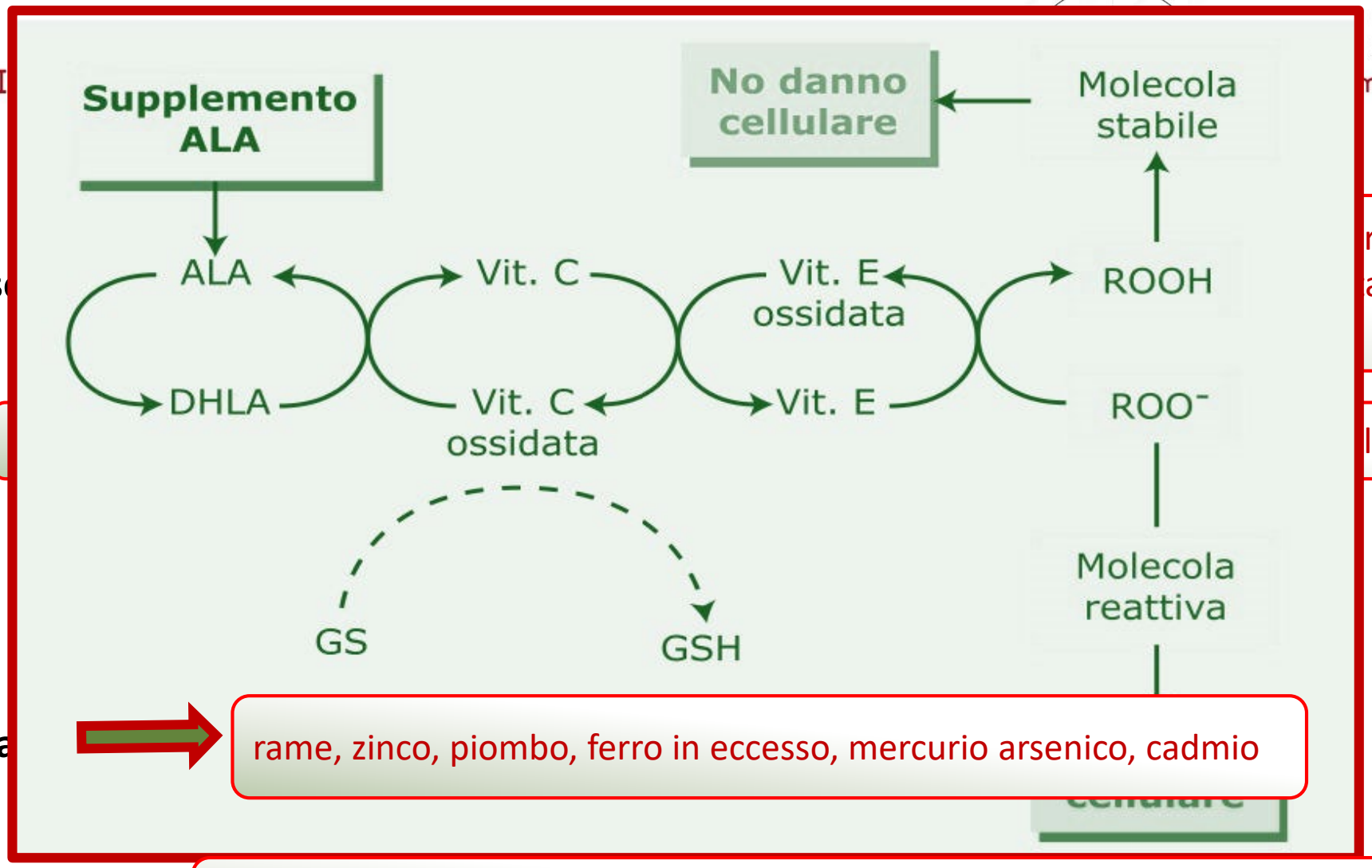
- **cofattore enzimatico ess**

ruvato,
a di α-

- **antiradicalico**

letto

- **antiossidante**



- **azione chelante dei meta**

rame, zinco, piombo, ferro in eccesso, mercurio arsenico, cadmio

- **effetto insulinomimetico**

potenziare la sensibilità all'insulina nei pazienti con diabete di tipo 2

- **altri meccanismi molecolari**

aumento sintesi NGF, NO

Acido lipoico

acido 1,2-ditiolano-3-pentanoico
acido tioctico
ALA

Fonti animali di ALA sono
organi con elevata attività metabolica
- ✓ cuore,
- ✓ fegato,
- ✓ reni.

2,214 µg/g a 13,560 µg/g

fonti vegetali di ALA sono
- ✓ spinaci,
- ✓ broccoli, cavoletti di Bruxelles,
- ✓ pomodori,
- ✓ piselli,
- ✓ crusca di riso

1,270 µg/g a 22,356 µg/g

COTTURA

Acido lipoico

acido 1,2-ditiolano-3-pentanoico
acido tioctico
ALA

farmaci

Integratori alimentari

Dir. 2002/46/CE
D.L. 169/2004

*«**Prodotti alimentari,** che costituiscono una **FONTE CONCENTRATA** di **SOSTANZE NUTRITIVE** e/o **SOSTANZE con EFFETTO NUTRITIVO O FISIOLOGICO, monocomposti o pluricomposti** in **forma di dosaggio predosata**»*

- Il fegato e tutte le cellule dell'organismo di un individuo producono ALA
- in vecchiaia la produzione diminuisce drasticamente
- l'apporto con la dieta è insufficiente e diminuito dalla cottura dei cibi
- **l'integrazione alimentare risulta spesso necessaria**

Acido lipoico

INTEGRATORE ALIMENTARE

Oltre 100 referenze sul mercato come integratori

4 milioni di confezioni vendute all'anno → **In circa 20 anni oltre 70 milioni di confezioni vendute in Italia in FARMACIA**

→ **buona testimonianza sul campo di sicurezza ed efficacia**

Nel 2008, l'Agenzia francese per la sicurezza alimentare (AFSSA, 2008) (ora denominata ANSES) ha pubblicato un parere relativo all'uso di integratori alimentari tra cui anche a base di ALA, con tre casi di Hirata pubblicati

CONCLUSIONI: il rischio di insorgenza di questa sindrome in seguito al consumo di ALA non può essere escluso, ma il rischio

Il Consiglio Superiore della Sanità del Belgio (2015) ha osservato che l'ALA può essere venduto come medicinale (ad es. in Germania) e che gli effetti avversi del trattamento con questa sostanza sono stati osservati senza ulteriori dettagli nella relazione.

Il Consiglio raccomandava l'uso di ALA come medicinale anziché come integratore alimentare e consumato sotto controllo medico

Nel 2018, il Ministero della Salute pubblica la circolare 11268 che dice: «*Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, che hanno rivelato la possibile insorgenza di ipoglicemia tipica della sindrome di Hirata (evento peraltro molto raro) in seguito all'assunzione di sostanze come l'acido lipoico, si è stabilito di modificare l'avvertenza introducendo un richiamo all'opportunità di sentire il parere del medico, nei seguenti termini: "Per l'uso del prodotto si consiglia di sentire il parere del medico. In rari casi l'acido lipoico può dare ipoglicemia»*

Nel 2017, il Danish National Food Institute (DTU) (DTU) ha descritto una serie di effetti avversi diversi dalla S. Hirata connessi al consumo di ALA.

DTU ha discusso un documento che descrive uno studio di tossicità acuta e subacuta sui ratti (Cremer et al., 2006) nonché un altro documento su una studio di tossicità cronica anche nei ratti (Cremer et al., 2006b) – dose per l'uomo

Sistema Italiano di Fitovigilanza coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (www.vigierbe.it)

Clinical Nutrition 40 (2021) 1176–1185

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/clnu

Original article

Assessment of adverse reactions to α-lipoic acid containing dietary supplements through spontaneous reporting systems

il Sistema Italiano di Fitovigilanza riporta gli effetti avversi a livello cutaneo, immunitario ed epatico imprevedibili, unitamente alla gravità, alla forte causalità e all'insorgenza precoce, richiedono:

a) un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici dei prodotti contenenti ALA da parte delle autorità di regolamentazione;

b) sensibilizzazione e monitoraggio da parte dei medici;

c) costante vigilanza sul loro profilo di sicurezza attraverso preziosi sistemi di segnalazione spontanea quali IPS

L'**Istituto superiore di sanità**, anche **ISS**, è un ente di diritto pubblico che, in qualità di organo tecnico-scientifico del Servizio sanitario nazionale in Italia, svolge funzioni di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in materia di salute pubblica.

L'Istituto è posto sotto la vigilanza del Ministero della Salute.

Clinical Nutrition 40 (2021) 1176–1185

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/clnu

Original article

Assessment of adverse reactions to α-lipoic acid containing dietary supplements through spontaneous reporting systems

Dal 2002 al 2020 –

2147 segnalazioni IN TOTALE

116 segnalazioni

212 sospette reazioni avverse

10 casi di Sindrome di Hirata

di cui 1 solo con rapporto di causalità DEFINITO

Adverse events (System Organ Classes and Preferred Terms)	Overall (N = 212)
Adverse reactions Mean number of ARs per patient	1.83 ± 1.03
Absolute number of ARs per patient One AR Two ARs Three or more ARs	 62 (53.5%) 23 (19.8%) 31 (26.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	95 (44.9%)
Gastrointestinal disorders	23 (10.8%)
General disorders	17 (8.0%)
Nervous system disorders	13 (6.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (6.1%)
Immune system disorders Insulin autoimmune syndrome	11 (5.2%) 10
Investigations	9 (4.2%)
Metabolism and nutrition disorders	8 (3.8%)
Eye disorders	6 (2.8%)
Hepatobiliary disorders	3 (1.4%)
Vascular disorders	3 (1.4%)
Injury	3 (1.4%)
Psychiatric disorders	2 (0.9%)
Cardiac disorders	2 (0.9%)
Musculoskeletal disorders	2 (0.9%)
Blood disorders	1 (0.5%)
Reproductive disorders	1 (0.5%)

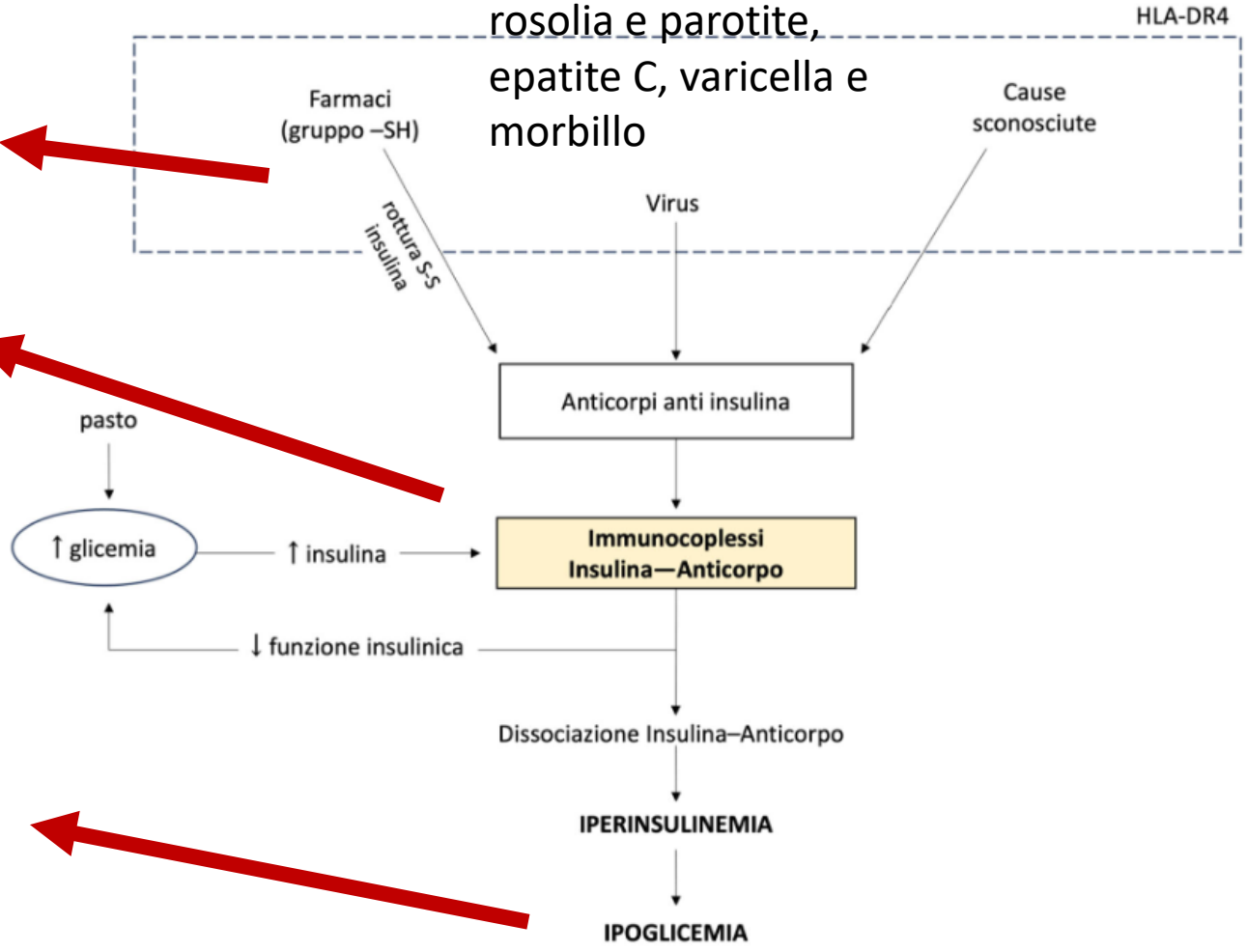
Sindrome Insulinica Autoimmune (IAS)
Ipoglicemia autoimmune
Sindrome di Hirata

Potere riducente dei gruppi SH provocano la dissociazione dei ponti disolfuro (S-S) che legano i due polipeptidi dell'insulina.

Formazione rapida di immunocomplessi che ostacolano la filtrazione renale dell'insulina e l'interazione con i suoi recettori.
Questo legame persiste fino a quando l'incremento di insulina indotto da un pasto provoca l'instabilità del complesso antigene(insulina)-autoanticorpo, che si scinde con rilascio massivo di insulina in circolo, portando a ipoglicemia

La diminuzione del glucosio nel sangue causa sintomi come fame, sudorazione, tremore, affaticamento, debolezza e offuscamento
L'poglicemia grave causa confusione, convulsioni e coma.

virus Coxsackie B, rosolia e parotite, epatite C, varicella e morbillo



Meccanismo patogenetico della IAS.

Sindrome Insulinica Autoimmune (IAS)
Ipoglicemia autoimmune
Sindrome di Hirata

50%

- PRIMA CAUSA DI IPOGLICEMINA: INSULINOMA
- SECONDA CAUSA: neoplasia extra pancreatica
- TERZA CAUSA: SINDROME DI HIRATA

HLA-DRB1*0403 Europa
HLA-DRB1*0406 ASIA

- NEL MONDO 995 CASI
- IN EUROPA 51 CASI
- IN ITALIA 12 CASI

Farmaci scatenanti IAS e numero di casi descritti

Farmaco	Numero di casi descritti
Metimazolo	170
Carbimazolo	3
Propiltiouracile	3
Acido alfa lipoico	51
Coenzima Q10	1
Clopidogrel	8
Esomeprazolo	1
Omeprazolo	1
Pantoprazolo	1
Captopril	8
Tiopronina	54
Penicillamina	2
Penicillina G	1
Imipenem	1
Farmaci antitubercolari	2
Albumina sierica umana	1
Loxoprofene sodico	2
Gliclazide	1
Glimepiride	1
I131	1

Sindrome di Hirata ha in genere una remissione spontanea delle ipoglicemie nella maggior parte dei casi entro un mese, con una media di 3–6 mesi dalla diagnosi

Come primo intervento, sospendere il farmaco/integratore ritenuto responsabile della sindrome.
È importante sottolineare che non sono stati condotti studi per confrontare il tasso di remissione tra pazienti che continuano la terapia e quelli che interrompono il trattamento

Il trattamento è basato in prima istanza su interventi dietetici.
La dieta raccomandata è caratterizzata da pasti ultra-frazio[illegible] pasti consumati frequentemente, e poveri di carboidrati, soprattutto monosaccaridi. Que[illegible]etica mira a ridurre le iperglicemie post-prandiali e, di conseguenza, lo stimolo alla secrezio[illegible] può portare a crisi ipoglicemiche

L'uso di farmaci inibitori dell'alpha-glu[illegible]e, come l'acarbosio, rallenta l'assorbimento intestinale di glucosio, riducendo l'aumento rep[illegible]mia post-prandiale e, di conseguenza, limitando la stimolazione pancreatica, con risultati varia[illegible] episodi di ipoglicemia

Inclusione nell'alim[illegible]o di mais crudo, un polimero del glucosio assorbito lentamente dall'intestino, con lo scopo di m[illegible]i di glicemia più stabili dopo i pasti, riducendo il rischio di ipoglicemie

Intervento dietetico

richiesta dell'applicazione dell'articolo 8 è partita dalle Autorità Danesi nel 2020

Nel 2020 la Commissione Europea ha applicato all'acido lipoico l'articolo 8 del REGOLAMENTO (CE) N. 1925/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

ARTICOLO 8

se una sostanza diversa dalle vitamine o dai minerali è aggiunta agli alimenti o è utilizzata nella loro produzione in condizioni tali da comportare l'assunzione di quantità ampiamente superiori a quelle che comunemente si possono assumere con una dieta equilibrata e varia, e/o tale sostanza può rappresentare un rischio potenziale per la salute dei consumatori, la Commissione, sentito il parere di EFSA, può decidere di inserire tale sostanza nell'allegato III del Reg 1925/2006 e:

→ **vietarne l'uso** (parte A dell'allegato III),

→ **concederne l'uso a determinate condizioni** (parte B dell'allegato III)

→ **porre la sostanza sotto monitoraggio**, se permane il dubbio che la sostanza possa essere nociva per la salute (parte C dell'allegato III).

richiesta dell'applicazione dell'articolo 8 è partita dalle Autorità Danesi nel 2020

- ✓ dati di letteratura tra cui, in particolar modo, i dati derivanti da due **studi di tossicità condotti 15 anni fa, nel 2006**, su animali da esperimento
- ✓ NOAEL (no-observed-adverse-effect level) per l'acido lipoico nel ratto era pari a circa **60mg/kg di peso corporeo/die**.
- ✓ Sulla base di tale dato le Autorità Danesi concludevano che la NOAEL per l'uomo era pari a 42mg/die, valore circa 10 volte inferiore all'apporto di acido lipoico con gli integratori alimentari.

42mg/die

DATO È ESTREMAMENTE CONSERVATIVO

non tiene in alcun modo conto dei risultati di numerosissimi studi clinici che nel valutare l'efficacia dell'acido lipoico alle concentrazioni comunemente impiegate negli integratori alimentari (da 400 a 1200 mg/die) nei confronti di numerosi target, ne hanno dimostrato anche la sicurezza e l'elevata tollerabilità.

l'obiezione delle Autorità Danesi:

In nessuno di questi studi clinici la sicurezza era outcome primario

EFSA Journal

SCIENTIFIC OPINION

ADOPTED: 8 April 2021

doi: 10.2903/j.efsa.2021.6577

Scientific opinion on the relationship between intake of alpha-lipoic acid (thioctic acid) and the risk of insulin autoimmune syndrome

EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA),
Dominique Turck, Jacqueline Castenmiller, Stefaan de Henauw, Karen Ildico Hirsch-Ernst, John Kearney, Helle Katrine Knutsen, Inge Mangelsdorf, Harry J McArdle, Androniki Naska, Carmen Pelaez, Kristina Pentieva, Alfonso Siani, Frank Thies, Sophia Tsabouri, Marco Vinceti, Daniele Cappellani, Richard Ijzerman, Henk Van Loveren, Ariane Titz and Alexandre Maciuk

MANDATO RICEVUTO DAL PANEL EFSA:

- **esprimere un parere sulla relazione tra acido alfa lipoico e il rischio di sindrome di Hirata**
- **definire una dose al di sotto della quale l'aggiunta di ALA agli alimenti non causa la sindrome di Hirata**

RISULTATI:

- **49 casi in cui si è verificata la S. di Hirata dopo il consumo di ALA. In tutti i casi, si è risolta dopo alcune settimane/mesi quando il consumo di ALA è stato interrotto.**
- **Non ci sono evidenze di una relazione tra assunzione di ALA presente in natura negli alimenti e la sindrome**

CONCLUSIONI:

- ✓ **il consumo di ALA aggiunto agli alimenti, compresi gli integratori alimentari, può aumentare il rischio di sviluppare la S. di Hirata in individui con determinati polimorfismi genetici, non facilmente identificati senza test genetici.**
- ✓ **L'incidenza della S. di Hirata in Europa è bassa e inferiore a quella del Giappone (0,017 per 100.000 abitanti nel 2017-2018).**
- ✓ **Non è possibile quantificare con precisione una dose di ALA al di sotto della quale non si prevede che si verifichi la S. di Hirata che può variare da individuo a individuo e non può essere determinata dai dati disponibili.**

antioxidants

MDPI

Article

Safety Evaluation of α-Lipoic Acid Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Clinical Studies

Federica Fogacci [1], Manfredi Rizzo [2], Christoffer Krogager [3], Cormac Kennedy [4], Coralie M.G. Georges [5], Tamara Knežević [6], Evangelos Liberopoulos [7], Alexandre Vallée [8], Pablo Pérez-Martínez [9,10,11,12], Eliane F.E. Wenstedt [13], Agnė Šatrauskienė [14,15], Michal Vrablík [16] and Arrigo F.G. Cicero [1,*]

SCOPO DEL LAVORO:

- **valutare il profilo di sicurezza del l'ALA attraverso una revisione della letteratura e una meta-analisi degli studi clinici randomizzati controllati con placebo disponibili in letteratura**

RISULTATI:

- **I dati sono stati raggruppati da 71 clinici**
- **Gli studi comprendevano 155 gruppi di trattamento, che includevano 4749 soggetti di cui 2558 soggetti trattati con ALA e 2294 assegnati al placebo.**
- **Una meta-analisi dei dati estratti ha suggerito che la supplementazione con ALA non è stata associata ad un aumento del rischio di qualsiasi evento avverso emergente ($p > 0,05$).**

CONCLUSIONI:

- ✓ **L'integrazione con ALA è stata considerata sicura, anche in sottogruppi di studi classificati secondo abitudine al fumo, malattie cardiovascolari, presenza di diabete, stato di gravidanza, disturbi neurologici, malattia reumatica, grave insufficienza renale, nei bambini/adolescenti.**

European Commission (EC) and Member States exchanged views on the risk management options under the Article 8 procedure of Regulation 1925/2006 for alpha lipoic acid (ALA) in fortified food, but also in food supplements.

It was confirmed that diverging positions were expressed. It seems that in favour of placing the substance in Annex III:

- Part A (ban) were the EC; and the **Danish, Dutch, Estonian, Slovakian, and Spanish** authorities;
- Parts B and C (additional warnings and scrutiny) were the **German and Greek** authorities;
- Part B (additional warnings) were the **Belgian, Italian, and Romanian** authorities;
- Other national authorities were still undecided.

https://foodlawconsult.com/2023/10/27/regulation-alpha-lipoic-acid/

Ministero della Salute

Ministero della Salute ALTRI NUTRIENTI E ALTRE SOSTANZE AD EFFETTO NUTRITIVO O FISIOLOGICO (Revisione ottobre 2022)				
SOSTANZA/INGREDIENTE	**AVVERTENZE IN ETICHETTA**	**LIMITI DI APPORTO**	**DISPOSIZIONI**	**EVENTUALI INDICAZIONI**
Acido lipoico	*Per l'uso del prodotto si consiglia di sentire il parere del medico. In rari casi l'acido lipoico può dare ipoglicemia"* .			

Ref. Ares(2024)4123907 - 07/06/2024

EUROPEAN COMMISSION
DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY

One Health
Antimicrobial Resistance, Human nutrition

WORKING GROUP ON FOOD SUPPLEMENTS AND ON THE ADDITION OF VITAMINS AND MINERALS AND OF CERTAIN OTHER SUBSTANCES TO FOODS

11 June 2024, 10:00-16:00

Online

Agenda of the meeting

1. WELCOME
2. * * * * * *
3. SCIENTIFIC OPINION OF EFSA ON THE RELATIONSHIP BETWEEN INTAKE OF ALPHA-LIPOIC ACID AND THE RISK OF INSULIN AUTOIMMUNE SYNDROME

   3.1. Exchange of views on the regulatory follow-up

CONSIDERAZIONE FINALE

NUTRACEUTICA E SICUREZZA: TAUTOLOGIA O OSSIMORO?

Ratio legis

(1) **La libera circolazione di alimenti sicuri e sani** costituisce un aspetto fondamentale del mercato interno e contribuisce in maniera significativa alla salute e al benessere dei cittadini nonché ai loro interessi sociali ed economici…

(2) Nel portare avanti le politiche alimentari dell'Unione, è necessario **garantire un elevato livello di tutela della salute umana e degli interessi dei consumatori e l'efficace funzionamento del mercato interno**, assicurando nel contempo la trasparenza…

NUOVE REGISTRAZIONI DI FARMACI CONTENENTI 600 MG DI ACIDO LIPOICO

wörwag PHARMA

Thiogamma® 600 oral

Thiogamma® Turbo-Set Pur

→ **CATEGORIA C**
CONFEZIONE DA 60 CAPSULE: **85,80 €**

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

- maria.daglia@unina.it
- Cell. 3331703492
- WhatsApp 3398177623

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II