

VALUTAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE CORRELATE ALL'USO DI INTEGRATORI A BASE DI ACIDO ALFA-LIPOICO

A cura della Dott.ssa Carmela Spinosa

INTRODUZIONE

Gli integratori alimentari sono molto utilizzati e percepiti come generalmente sicuri, con consumi crescenti nel corso degli anni a tal punto che l'Italia è diventata uno dei principali mercati europei di integratori. Viene sottovalutato il loro profilo di sicurezza, che in generale rimane incerto e diverse serie di casi hanno segnalato il verificarsi di eventi avversi (EA) potenzialmente letali con la somministrazione di alcuni prodotti [2-4]. Negli Stati Uniti l'indagine ha stimato che 23.000 visite all'anno ai servizi di emergenza potrebbero essere attribuiti all'assunzione di integratori alimentari [5]. L'Acido alfa-lipoico [acido 5-(1,2-ditiolan-3-il)-pentanoico, ALA], anche noto come acido tiottico, è un alimento non essenziale contenente zolfo, il composto naturale è l'enantiomero R, mentre negli integratori alimentari generalmente viene utilizzata la forma racemica. La riduzione cellulare dall'acido lipoico all'acido diidrolipoico (DHLA) ha attirato l'attenzione per i suoi effetti pleiotropici su diverse vie cellulari: trasduzione di fattore nucleare (NFkB) con conseguente riduzione dei processi di infiammazione, e da scavenger che protegge dalle specie reattive dell'ossigeno. Queste proprietà antiossidanti hanno supportato l'uso dell'acido lipoico ALA in diversi scenari clinici, compreso il trattamento dei soggetti con neuropatia periferica e supporto in ambito neurologico (ad es. sclerosi multipla), malattie metaboliche (ad esempio obesità), malattie cardiovascolari (ad esempio, ipertensione) [7]. Tuttavia, nessun farmaco contenente ALA è stato prodotto omologato in Italia e nella maggior parte dei paesi europei (esclusa la Germania) i prodotti contenenti ALA sono commercializzati come integratori alimentari. In Europa esiste eterogeneità sul se e come dovrebbero essere segnalate le tossicità con gli integratori alimentari [8,9]. In Italia, dal 2002, segnalazioni spontanee di eventi avversi potenzialmente sospetti relativi agli integratori alimentari sono raccolti nell'ambito della Fitovigilanza Sistema coordinato dall'Istituto Italiano di Sanità [10-12].

MATERIALI E METODI

È stata condotta un'analisi retrospettiva sulle segnalazioni spontanee raccolte dall'istituto superiore di sanità (ISS) per caratterizzare il profilo di sicurezza degli integratori alimentari contenenti acido alfa-lipoico (ALA). Sono state analizzate le reazioni avverse (ADR) relative ai prodotti contenenti acido alfa-lipoico (ALA) raccolti all'interno dell'istituto superiore di sanità (ISS) tra il 1 marzo 2002 e il 29 febbraio 2020. Da questa analisi

sono state recuperate le informazioni disponibili: 1) età, sesso e condizioni cliniche; 2) terapia in corso (nome commerciale, via di somministrazione, ecc. I criteri di valutazione si basano sulla plausibilità della relazione temporale con assunzione di farmaci, assenza di malattie concomitanti spiegare l'evento e/o l'anomalia dei test di laboratorio, dechallenge, vale a dire il miglioramento clinico dopo la sospensione degli agenti, rechallenge positivo (il verificarsi di una reazione simile dopo la risomministrazione, solitamente non intenzionale).

DATI DEMOGRAFICI E CLINICI

Nel periodo osservato (marzo 2002 e 29 febbraio 2020), su un totale di 2147 segnalazioni, 116 (5,4%) riguardano 212 sospetti all'interno sono state raccolte le ADR relative all'assunzione di integratori alimentari contenenti ALA. I dati analizzati includevano 79 donne (68,1%) e 35 uomini (in due casi non è stato riportato il sesso), di età compresa tra 14 e 89 anni (età media 57,1 anni). I casi sono stati segnalati per lo più da medici (57,7%) e farmacisti (22,4%). Le ragioni dell'uso della dieta a base di integratori contenenti ALA erano prevalentemente dolore neuropatico (19,0%) e trattamento della lombosciatalgia/cervico-brachialgia (17,2%), seguita dalla sindrome del tunnel carpale e da quella osteoarticolare (entrambi 7,8%). La latenza di insorgenza media è stata di 22,7 giorni e in circa il 70% dei report si sono verificati eventi nei primi 30 giorni dopo l'inizio della somministrazione di ALA. Il dechallenge è risultato positivo nel 58,7% dei pazienti, mentre il rechallenge ha portato al ripetersi degli eventi in sette casi. Trattamento specifico con corticosteroidi e/o antistaminici è stato necessario in 60 casi. Il recupero si è verificato nel 68,1% dei pazienti. Nel complesso, in media sono state segnalate un numero di $1,83 \pm 1,03$ ADR per paziente, con quasi la metà dei casi (46,5%) mostrava due o più eventi. I casi frequentemente riportati erano a carico di "cute e tessuto sottocutaneo", (95 reazioni; 44,9%), "disturbi gastrointestinali" (23;10,8%) e "patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", come riportato nella tabella sottostante.

ETÀ/ SESSO	PRODOTTI CONTENENTI ACIDO LIPOICO	DOSAGGIO (ALA)	REAZIONE AVVERSA	LATENZA (GIORNI)	INDICAZIONE	TRATTAMENTO SPECIFICO	ALTRI FARMACI/CONDIZIONI PREDISponentI	VALUTAZIONE CASUALE
69/F	ALA	NON DISPONIBILE	ORTICARIA TOSSE	11	ARTROSI DIFFUSA	NON DISPONIBILE	PPI2	POSSIBILE
64/F	ALA	400MG	ORTICARIA	1	PARESTESIA E DOLORE AGLI ARTI SUPERIORI	STEROIDI	NO	PROBABILE
49/F	ALA 600	600MG	ERITEMA, PARESTESIA	1	NON DISPONIBILE	ANTISTAMINICO (NON SPECIFICATO)	NA	PROBABILE
87/F	ALA	600MG	EDEMA FACIALE, LABBRA E LARINGEO	62	RADICOLITE	NON SPECIFICATO	LECARNIDIPINA, ENALAPRIL, TORASEMIDE, NA	IMPROBABILE
37/F	ALA	600MG	ERUZIONE CUTANEA, PRURITO	17	ARTRALGIA	NON SPECIFICATO	NABUMETONE, NA	DEFINITO

51/M	ALA, VITAMINE, RAME	600MG	SINDROME AUTOIMMUNE DA INSULINA	NON DISPONIBILE	NEUROPATIA	PREDNISONE	NEBIVOLOLO, CELECOXIB, IDROSSICLOROCHINA ARTRITE REUMATOIDE	PROBABILE
56/M	ALA	400MG	SINDROME AUTOIMMUNE DA INSULINA	NON DISPONIBILE	NEUROPATIA	STEROIDI	PREGABGALIN, LOSARTAN, NA	PROBABILE
28/F	ALA, ACIDO LINOLENICO, SELENIO	600MG	CRISI ASMATICA	NON DISPONIBILE	BRACHIALGIA CON PARESTESIA	SALBUTAMOLO, ANTISTAMINICO	NAPROSSENE, ALLERGIA AL POLLINE	POSSIBILE
53/M	ALA	600MG	IPOGLICEMIA	NON DISPONIBILE	PERDITA DI PESO	GLUCOSIO 33% ENDOVENA, STEROIDI	NA	NON DISPONIBILE
69/M	ALA, ACIDO FOLICO, VITAMINE	1200MG	IPOGLICEMIA, STATO CONFUSIONALE	NON DISPONIBILE	LOMBOSCIATALGIA	GLUCOSIO 33% ENDOVENA	RAMIPRIL	DEFINITO
78/F	ALA, PEA, MIRRA	1200MG	VOMITO, DOLORE ADDOMINALE	1	DOLORE ALLE GAMBE	CETIRIZINA/ BETAMETASONE	ESCITALOPRAM, VALSARTAN, IDROCLOROTIAZIDE, PANTOPRAZOLO	POSSIBILE

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questo è il primo studio real world che descrive il profilo di sicurezza degli integratori alimentari a base di ALA. Casi precedenti sono focalizzati solo su ADR specifiche come la sindrome autoimmune da insulina [13e19], fornendo così solo una visione ristretta dei potenziali problemi di sicurezza. In questo contesto, i nuovi report rappresentano uno strumento fondamentale e prezioso per documentare eventuale comparsa di ADR relative all'assunzione di prodotti contenenti ALA. Il limite di questo studio è rappresentato fondamentalmente dalla sotto segnalazione, che interessa maggiormente gli integratori alimentari rispetto ai farmaci [9,60].

In conclusione, questa analisi sulla sicurezza degli integratori alimentari contenenti ALA, ha riscontrato una percentuale sostanziale di ADR. Pertanto, si richiede un attento e continuo monitoraggio sulla sicurezza di tali integratori. Nel frattempo, i sistemi di segnalazione spontanea rimangono uno strumento prezioso e insostituibile per la vigilanza sulla sicurezza degli integratori alimentari.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Processed based on Euromonitor International Eastern and Western Europe data, vitamins and dietary supplements category. <https://www.euromonitor.com/vitamins-and-dietary-supplements-vds-in-western-europe/report>. [Accessed 17 April 2020].
- [2] Timbo BB, Chirtel SJ, Ihrie J, Oladipo T, Velez-Suarez L, Brewer V, et al. Dietary supplement adverse event report data from the FDA center for food safety and applied nutrition adverse event reporting system (CAERS), 2004e2013. *Ann Pharmacother* 2018;52(5):431e8.
- [3] Raschi E, Girardi A, Poluzzi E, Forcesi E, Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, et al. Adverse events to food supplements containing red yeast rice: comparative analysis of FAERS and CAERS reporting systems. *Drug Saf* 2018;41(8):745e52.
- [4] Mazzanti G, Moro PA, Raschi E, Da Cas R, Menniti-Ippolito F. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(4):894e908.
- [5] Geller AI, Shehab N, Weidle NJ, Lovegrove MC, Wolpert BJ, Timbo BB, et al. Emergency department visits for adverse events related to dietary supplements. *N Engl J Med* 2015;373(16):1531e40.
- [6] Koufaki M. Therapeutic applications of lipoic acid: a patent review (2011e2014). *Expert Opin Ther Pat* 2014;24(9):993e1005.
- [7] Salehi B, Berkay Yilmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tumer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, et al. Insight on the use of a-lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules* 2019;9:356.
- [8] Sammons HM, Gubarev MI, Krepkova LV, Bortnikova VV, Corrick F, Job KM, et al. Herbal medicines: challenges in the modern world. Part 2. European Union and Russia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016 Aug;9(8):1117e27.
- [9] Shaw D, Graeme L, Pierre D, Elizabeth W, Kelvin C. Pharmacovigilance of herbal medicine. *J Ethnopharmacol* 2012 Apr 10;140(3):513e8.
- [10] Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, Moro PA, Calapai G, Firenzuoli F, et al. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(6):626e35.
- [11] Vitalone A, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Renda F, Tartaglia L, Mazzanti G. Surveillance of suspected adverse reactions to herbal products used as laxatives. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(3):231e8.
- [12] Vitalone A, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Firenzuoli F, Raschetti R, Mazzanti G. Suspected adverse reactions associated with herbal products used for weight loss: a case series reported to the Italian National Institute of Health. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(3):215e24.
- [13] Gullo D, Evans JL, Sortino G, Goldfine ID, Vigneri R. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) in European caucasians taking a-lipoic acid. *Clin Endocrinol* 2014 Aug;81(2):204e9.
- [14] Moffa S, Improta I, Rocchetti S, Mezza T, Giaccari A. Potential cause-effect relationship between insulin autoimmune syndrome and alpha lipoic acid: two case reports. *Nutrition* 2019 Jan;57:1e4.
- [15] Izzo V, Greco C, Corradini D, Infante M, Staltari MT, Romano M, et al. Insulin autoimmune syndrome in an Argentine woman taking a-lipoic acid: a case report and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep* 2018 Dec 26;6.2050313X18819601.M. Gatti et al. / *Clinical Nutrition xxx (xxxx) xxx 9*
- [16] Cappellani D, Sardella C, Campopiano MC, Falorni A, Marchetti P, Macchia E. Spontaneously remitting insulin autoimmune syndrome in a patient taking alpha-lipoic acid. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018;2018. pii:
- [17] Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2009 Jan;83(1):e19e20.
- [18] Gulen M, Simsek Y, Oner E, Satar S. First description of the alpha lipoic acid intoxication in an adult patient worldwide following oral administration. *Am J Emerg Med* 2018 Jun;36(6):1126.e5e6.

- [19] Moretti R, Angeletti C, Minora S. Multiple organ failure and shock following acute alpha lipoic acid (ALA) intoxication. *Clin Toxicol* 2019 Aug;57(8):749e51.
- [26] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to alpha-lipoic acid and “protection of the nerve system” (ID 3157) and increase in insulin sensitivity (ID 3158) pursuant to article 13(1) of regulation (EC) no 1924/2006. *EFSA Journal* 2011;9(6):2202.
- [34] Akbari M, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, Tabrizi R, Kolahdooz F, Khatibi SR, et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on glucose control and lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 2018 Oct;87:56e69.
- [35] Marques-Vidal P, Pecoud A, Hayoz D, Paccaud F, Mooser V, Waeber G, et al. Prevalence and characteristics of vitamin or dietary supplement users in Lausanne, Switzerland: the CoLaus study. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:273e81.
- [36] Schwab S, Heier M, Schneider A, Fischer B, Huth C, Peters A, et al. The use of dietary supplements among older persons in southern Germany e results from the KORA-age study. *J Nutr Health Aging* 2014;18:510e9.
- [37] Wu CH, Wang CC, Kennedy J. Changes in herb and dietary supplement use in the U.S. adult population: a comparison of the 2002 and 2007 National health interview surveys. *Clin Ther* 2011 Nov;33(11):1749e58.
- [38] Kim NW, Song YM, Kim E, Cho HS, Cheon KA, Kim SJ, et al. Adjunctive a-lipoic acid reduces weight gain compared with placebo at 12 weeks in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2016;31:265e74.
- [39] Garcia-Alcala H, Santos Vichido CI, Islas Macedo S, Genestier-Tamborero CN, Minutti-Palacios M, HiralessTamez O, et al. Treatment with alpha-lipoic acid over 16 weeks in type 2 diabetic patients with symptomatic polyneuropathy who responded to initial 4-week high-dose loading. *J Diabetes Res* 2015;2015:189857.
- [40] Namazi N, Larijani B, Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr* 2018 Apr;37(2):419e28.
- [41] Khalili M, Azimi A, Izadi V, Eghtesadi S, Mirshafiey A, Sahraian MA, et al. Does lipoic acid consumption affect the cytokine profile in multiple sclerosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Neuroimmunomodulation* 2014;21(6):291e6.
- [42] Hoetzenecker W, N€ageli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current under-standing. *Semin Immunopathol* 2016 Jan;38(1):75e86.
- [43] Yawalkar N. Drug hypersensitivity. *Acta Clin Belg* 2009;64(6):529e33.
- [44] Leysen J, Aerts O. Further evidence of thioctic acid (a-lipoic acid) being a strong cosmetic sensitizer. *Contact Dermatitis* 2016 Mar;74(3):182e4.
- [45] Bergqvist-Karlsson A, Thelin I, Bergendorff O. Contact dermatitis to alpha-lipoic acid in an anti-wrinkle cream. *Contact Dermatitis* 2006 Jul;55(1):56e7.
- [46] Craig S, Urwin R, Wilkinson M. Contact allergy to thioctic acid present in Hypromellose® eye drops. *Contact Dermatitis* 2017 Jun;76(6):361e2.
- [47] Rizzi A, Nucera E, Buonomo A, Schiavino D. Delayed hypersensitivity to a-lipoic acid: look at dietary supplements. *Contact Dermatitis* 2015 Jul;73(1):
- [48] Takayama-Hasumi S, Eguchi Y, Sato A, Morita C, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome is the third leading cause of spontaneous hypoglycemic attacks in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1990 Nov-Dec;10(3):211e4.
- [49] Censi S, Albergoni MP, Gallo N, Plebani M, Boscaro M, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in an Italian patient: a case report and review of the literature. *Clin Chem Lab Med* 2018 May 24;56(6):889e95.
- [60] Rodrigues E, Barnes J. Pharmacovigilance of herbal medicines: the potential contributions of ethnobotanical and ethnopharmacological.