

## АЛЬФА-ЛІПОЄВА КИСЛОТА В ЛІКУВАННІ УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ



**Т.Ю. Юзвенко, З.Г. Крушинська,  
С.О. Тарасенко**

*Український науково-практичний центр  
ендокринної хірургії, трансплантації  
ендокринних органів і тканин МОЗ України,  
м. Київ*



### ВСТУП

Альфа-ліпоєва кислота ( $\alpha$ -ЛК), відома також як тіоктова кислота (за хімічною структурою: 1,2 дитіолан-3-пентаноєва кислота) – сірковмісна середньоланцюгова жирна кислота, яка синтезується в мітохондріях метаболічно активних клітин ссавців з лінолевої кислоти та відіграє роль кофактора ферментів окислювальних реакцій. Відкрита E. Snell 1937 року у складі лактацидних бактерій; ізольована та докладно вивчена як кофермент піруватдегідрогенази 1951 року L. Reed та співавторами. Перші випадки терапевтичного застосування  $\alpha$ -ЛК описали 1959 року в Німеччині E. Bock та J. Schneeweiss – для лікування хворих із гострим отруєнням грибами *Amanita phalloides*. А невдовзі ті самі автори виявили лікувальні властивості  $\alpha$ -ЛК при невротіях [1].

У наш час  $\alpha$ -ЛК та її відновленій хімічній формі – дигідроліпоєвій кислоті приписують низку корисних біохімічних та епігенетичних властивостей: вони діють як універсальні антиоксиданти, здатні відновлювати окислені форми інших ферментів антиоксидантного захисту організму, а також модулюють численні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, зокрема інсуліновий та ядерний фактор каппа В (NFkB) [1, 2]. Перераховані властивості, а також безпека  $\alpha$ -ЛК як ендogenous метаболіту організму людини обґрунтовують напрямок вивчення препаратів на її основі при лікуванні захворювань, у патогенезі яких важливу роль відіграють оксидантний стрес, інсулінорезистентність та системна запальна відповідь, зокрема – цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень.

### Патофізіологічні передумови та ефекти $\alpha$ -ЛК на клітинному рівні

Патогенез мікросудинних ускладнень ЦД складний та багатофакторний. Вважається, що основними рушійними факторами є хронічна гіперглікемія, інсулінорезистентність тканин, оксидантний стрес, та порушення кровопостачання органів-мішеней, зумовлені мікроангіопатією [1]. Оксидантний стрес призводить до порушень у сигнальних ланцюжках багатьох внутрішньоклітинних процесів. Продукти вільнорадикального окислення пригнічують експресію генів, які регулюють секрецію інсуліну бета-клітинами, порушують функцію рецепторів, ферментів та транспортерів сигнального шляху інсуліну [3]. Важливим фактором ураження органів-мішеней при ускладненнях ЦД є утворення кінцевих глікованих продуктів у реакціях неензиматичної взаємодії надлишку глюкози із внутрішньоклітинними білками [4].

Завдяки наявності в молекулах двох тіолових (сірковмісних) груп  $\alpha$ -ЛК та її відновлена форма – дигідроліпоєва кислота (ДЛК) є потужними природними антиоксидантами зі здатністю захоплювати і знешкоджувати реактивні сполуки кисню [2]. Перевагою тандему  $\alpha$ -ЛК/ДЛК є амфіфільність, тобто ці молекули виявляють антиоксидантні властивості як на ліпідному шарі клітинних мембран, так і водно-гелевому середовищі цитозолу.  $\alpha$ -ЛК та ДЛК здатні регенерувати з окислених форм деякі інші антиоксиданти – вітаміни E, C, ферменти системи глутатіону [5]. Їхній біосинтез залежить від доступності субстрату – амінокислоти цистеїну.  $\alpha$ -ЛК стимулює утворення цистеїну з

Юзвенко Тетяна Юріївна, д. мед. н., старший науковий співробітник, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень; E-mail: yuzvenko@bk.ru. Тарасенко Сергій Олександрович, к. мед. н., лікар-анестезіолог відділення анестезіології та інтенсивної терапії; E-mail: starasenko1@gmail.com; ORCID: [orcid.org/0000-0001-9970-4574](https://orcid.org/0000-0001-9970-4574). Крушинська Зоя Григорівна, перший заступник директора УНЦЕХТЕОіТ; 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А

цистину, а також через активацію ядерного фактора Nrf2 впливає на експресію генів, які відповідають за антиоксидантний захист [6].

Нещодавно виявлено важливу молекулярну мішень антиоксидантного ефекту  $\alpha$ -ЛК. У досліджах *in vitro* показано здатність  $\alpha$ -ЛК відновлювати S-нітрозилзовані форми дигідроліпоіл-лізин сукцинілтрансферази та  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогенази. S-нітрозилування цих мітохондріальних ферментів, залучених у процес переносу енергетичних субстратів, призводить до дефіциту аденозинтрифосфату (АТФ).  $\alpha$ -ЛК відновлює активність ферментів, що сприяє підвищенню енергетичної безпеки клітин [7].

$\alpha$ -ЛК бере участь в інсулінозалежних метаболічних шляхах утилізації глюкози і синтезу глікогену. Дослідами *in vitro* встановлено, що правообертальний оптичний ізомер R- $\alpha$ -ЛК сприяє транслокації білків-транспортів GLUT1 та GLUT4 на мембрани адипоцитів та міоцитів скелетних м'язів, що супроводжується підвищенням активності протеїнів інсулінового сигнального шляху – субстрату інсулінових рецепторів 1 (IRS1), фосфатидилінозитид 3-кінази (PI3K) та протеїнкінази B [8]. Ці ефекти підтвердилися в експерименті на щурах Zucker – тваринній моделі інсулінорезистентності [9].

$\alpha$ -ЛК інгібує ядерний фактор транскрипції каппа-B (NFkB). У фізіологічних умовах він присутній в неактивній формі у цитозолі, а при гіперглікемії та пов'язаному з нею окислювальному стресі активується і переміщується в ядро клітини, де індукує транскрипцію генів молекул запалення та факторів судинної адгезії. Пригніченням цього ланцюга пояснюють протизапальний ефект  $\alpha$ -ЛК, продемонстрований у низці досліджень [10, 11].

Метаболічні ефекти  $\alpha$ -ЛК також пов'язують із протеїнкіназою, що активується 5'-аденозинмонофосфатом (АМРК). Цей багатофункціональний протеїн експресується у периферичних тканинах та гіпоталамусі, він задіяний у багатьох сигнальних шляхах регуляції вуглеводного обміну, стресових реакцій та клітинного циклу [12]. Активація АМРК призводить до пригнічення синтезу ферментів гліуконеогенезу та утворення жирних кислот, а з іншого боку – до стимуляції продукування АТФ із надлишку глюкози та жирних кислот. Крім того, АМРК сприяє транслокації GLUT4 незалежно від присутності інсуліну, що є важливим альтернативним стимулом до утилізації надлишку глюкози. Наразі точний механізм, завдяки

якому  $\alpha$ -ЛК стимулює АМРК невідомий, проте зазначені молекулярно-епігенетичні ефекти АМРК сприяють зниженню рівня глюкози в сироватці крові та підвищують чутливість тканин до дії інсуліну [12].

На рівні гіпоталамусу АМРК бере участь у регуляції апетиту і енерговитрат. В експериментах  $\alpha$ -ЛК шляхом пригнічення гіпоталамічної АМРК викликала аноректичний ефект, що, імовірно, сприяє зниженню маси тіла на тлі прийому препаратів  $\alpha$ -ЛК [13, 14].

Є підстави вважати, що  $\alpha$ -ЛК чинить непряму судинорозширювальну дію за рахунок впливу на синтез універсального ендотеліального фактору оксиду азоту (NO). У пацієнтів з ЦД  $\alpha$ -ЛК покращувала NO-опосередковану вазодилатацію та мікроциркуляцію. В умовах мікроангіопатії, яка завжди супроводжує ЦД, цей механізм, імовірно, має значення для покращення кровопостачання органів-мішеней [15]. Ці знахідки обґрунтовують доцільність подальшого вивчення  $\alpha$ -ЛК у клінічних дослідженнях у якості патогенетичної терапії ускладнень ЦД.

#### **$\alpha$ -ЛК при діабетичній невропатії**

Діабетична поліневропатія (ДПН) – поширене хронічне ускладнення ЦД обох типів. Больова форма ДПН суттєво знижує якість життя пацієнтів та змушує звертатися по медичну допомогу. Типові невропатичні симптоми, такі як спонтанний біль у кінцівках, парестезії, гіперестезія, оніміння, больова реакція на невольові стимули (алодінія), що зазвичай погіршуються на ніч та мають характерну анатомічну локалізацію у зонах «рукавичок» та «шкарпеток», можна виявили у кожного п'ятого пацієнта з тривалим анамнезом ЦД. Натомість безбольова форма ДПН через порушення іннервації та трофіки периферичних тканин створює передумови для травматизації та розвитку синдрому діабетичної стопи – головної причини нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок у світі. Порушення вегетативної іннервації серця (автономна невропатія) зумовлює схильність до порушень ритму та безбольового перебігу інфаркта міокарда, унаслідок чого це захворювання своєчасно не розпізнається та має гірший прогноз [16].

У двох рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих дослідженнях за участю пацієнтів із симптомами дистальної симетричної поліневропатії на тлі ЦД 2 типу  $\alpha$ -ЛК порівняно з плацебо достовірно знижувала оцінки виразності симптомів за шкалою TSS (total symptom score) протягом трьох тижнів лікування. Була встановлена оптимальна доза

препарату  $\alpha$ -ЛК для внутрішньовенного введення – 600 мг на добу [17, 18].

Тривалий (до 2 років) пероральний прийом  $\alpha$ -ЛК в дозах 600-1200 мг на добу після початкової 5-денної фази внутрішньовенних інфузій асоціювався з достовірним покращенням показників провідності сенсорних і моторних периферичних нервових волокон у пацієнтів із ДПН на тлі ЦД 1 та 2 типів [19].

Пероральна терапія  $\alpha$ -ЛК в дозах 600-1800 мг на добу достовірно зменшувала такі прояви ДПН як печучий біль, парестезії та оніміння кінцівок. Також достовірно підвищувалися вібраційна, температурна і тактильна чутливість шкіри, що є ознакою покращення функції сенсорних нервових волокон [20]. Доза 600 мг на добу для перорального прийому виявилася оптимальною за співвідношенням ефективності та переносимості з найвищим NNT – 2,7 (кількість пацієнтів, яких треба було пролікувати, щоб отримати полегшення симптомів невротії на 50% та більше за шкалою TSS в одного хворого).

Найбільша тривалість контрольованого дослідження  $\alpha$ -ЛК у пацієнтів з ДПН становила 4 роки [21]. На тлі перорального прийому  $\alpha$ -ЛК в дозі 600 мг на добу порівняно з групою плацебо відзначено достовірне покращення оцінок за шкалами NIS та NIS-LL (оцінювання симптомів невротії в нижніх кінцівках).

У рандомізованому контрольованому дослідженні DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) лікування  $\alpha$ -ЛК у дозі 800 мг на добу отримували пацієнти з автономною кардіальною невротією на тлі ЦД 2 типу [22]. За даними кількісного аналізу результатів добового моніторингу електрокардіограми відзначено достовірне зменшення варіативності серцевого ритму, що опосередковано вказує на покращення вегетативного контролю серцевої діяльності.

У перерахованих дослідженнях отримано докази рівня Ib ефективності  $\alpha$ -ЛК при лікуванні ДПН та автономної ДН. У подальшому результати метааналізів підвищили рівень доказів до максимального Ia. За даними метааналізу досліджень внутрішньовенної терапії (4 дослідження, 1258 пацієнтів) відмінності на користь  $\alpha$ -ЛК проти плацебо за оцінками шкали TSS становили 24,1% (95% довірчий інтервал 13,5-33,4%), за оцінками NIS-LL – 16,0% (5,7-25,2%). У групах  $\alpha$ -ЛК 52,7% пацієнтів відзначали  $\geq 50\%$  полегшення симптомів порівняно з 36,9% у групах плацебо. Покращення оцінок за TSS сягало рівня статистичної достовірності починаючи

з 8-го дня лікування [23].

Інший метааналіз із залученням досліджень як пероральної, так і парентеральної терапії виявив стандартизовану різницю оцінок за TSS на користь ефективності  $\alpha$ -ЛК -2,26 (95% ДІ від -3,12 до -1,41). Ефект внутрішньовенної терапії був більш виразним порівняно з пероральною: -2,81 (від -4,16 до -1,46) та 1,78 (від -2,45 до -1,10) відповідно [24].

Наразі ДПН є основним показанням до терапевтичного застосування  $\alpha$ -ЛК у більшості країн, де цей засіб зареєстровано як лікарський.

#### **Переваги $\alpha$ -ЛК. Думка експертів**

В одному з останніх оглядів на тему лікування неврологічних ускладнень ЦД [15] обговорюються переваги  $\alpha$ -ЛК порівняно з іншими засобами терапії больової ДПН: 1) краща переносимість та відсутність седативного ефекту (порівняно з антиконвульсантами, антидепресантами та нейролептиками); 2) швидкий початок дії (здебільшого при внутрішньовенному введенні); 3)  $\alpha$ -ЛК не лише ефективно полегшує больові відчуття, але й покращує дефіцитарні симптоми ДПН, зокрема порушення чутливості в уражених кінцівках. На думку експертів найбільшу користь від призначення  $\alpha$ -ЛК можуть отримати наступні категорії пацієнтів: 1) ті що мають супутні захворювання, які обмежують застосування антидепресантів та габапентинодів (ішемічна хвороба серця, порушення серцевого ритму, в тому числі внаслідок автономної діабетичної невротії, хронічні захворювання печінки); 2) пацієнти з ранніми проявами ДПН, коли імовірність сповільнення прогресування невротії під дією метаболічних та антиоксидантних ефектів  $\alpha$ -ЛК є досить високою, а призначення анагетиків центральної дії ще не виправдане через можливі побічні ефекти, що можуть призвести до зниження прихильності хворих до лікування. Ретроспективне дослідження в умовах первинної амбулаторної практики, проведене в Німеччині, показало, що перехід з терапії  $\alpha$ -ЛК на прийом габапентину асоціювався з частішими візитами до лікарів, скарг на побічні ефекти і в кінцевому рахунку – зі збільшенням витрат на лікування [25].

#### **$\alpha$ -ЛК та інші ускладнення ЦД. Роль контролю глікемії**

Деякі аспекти застосування  $\alpha$ -ЛК у діабетичній клініці ще потребують уточнення. Так, не зовсім зрозуміло, якою мірою ефективність  $\alpha$ -ЛК при ДПН залежить від ступеню контролю глікемії, а також від вихідної тяжкості ураження нервів та тривалості захворювання. Цікаво, що у клінічних дослідженнях

$\alpha$ -ЛК при ДПН, які враховували зміни у глікемічному профілю, не було показано достовірного впливу терапії на вміст глікованого гемоглобіну HbA1c при достовірному покращенні невропатичних симптомів [17, 19].

Проведено три рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження, в яких  $\alpha$ -ЛК або  $\alpha$ -ЛК в комбінації з омега-3 поліненасиченими кислотами та вітаміном Е призначали додатково до стандартної цукрознижувальної терапії пацієнтам з ЦД 2 типу [26-28]. Антиоксидантна терапія позитивно впливала на показники HbA1c, ліпідограму, маркери перекисного окислення ліпідів, а також сприяла зниженню маси тіла пацієнтів з її надлишком. Проте невеликі вибірки, а також той факт що  $\alpha$ -ЛК комбінували з іншими антиоксидантами, не дозволили виявити достовірні відмінності між групами активного лікування та плацебо.

Меншою мірою вивчені ефекти  $\alpha$ -ЛК при інших ускладненнях ЦД. В експериментах на моделі діабетичної ретинопатії експозиція  $\alpha$ -ЛК зменшувала оксидантний стрес ретинальних мітохондрій, покращувала енергетичний метаболізм та кровопостачання сітківки [29, 30]. У клінічному дослідженні терапія  $\alpha$ -ЛК не попереджала розвиток діабетичного макулярного набряку [31], хоча в іншій роботі було показано покращення параметрів електроретинограми [32].

У тварин із експериментальною діабетичною нефропатією  $\alpha$ -ЛК зменшувала ступінь альбумінурії і запобігала окислювальному пошкодженню ниркових канальців [33, 34]. У двох невеликих клінічних дослідженнях терапія із застосуванням  $\alpha$ -ЛК призводила до зменшення маркерів окислювального стресу, але не впливала на альбумінурію у пацієнтів із ЦД [35, 36].

Цього року опубліковані результати експериментального дослідження на моделі стрептозотоцин-індукованого ЦД, в якому показана здатність  $\alpha$ -ЛК сповільнювати темп діабетичної міопатії. Протягом 4 тижнів лікування спостерігали суттєве покращення утилізації глюкози м'язовими волокнами швидкого і повільного типів, що супроводжувалося зменшенням ступеню їх атрофії [37].

#### **Перспективи комбінованої терапії ДПН з включенням $\alpha$ -ЛК**

Наразі триває рандомізоване подвійне сліпе дослідження, в якому вивчаються ефективність та безпечність комбінації  $\alpha$ -ЛК та прегабаліну

в терапії невропатичного болю, в тому числі за участю пацієнтів із ДПН [38]. Автори обґрунтовують доцільність вивчення саме цієї комбінації з точки зору сумачії терапевтичних ефектів та покращення переносимості компонентів завдяки зменшенню доз кожного з них. Дозу препаратів планується титрувати до досягнення максимальної переносимої, але не більше ніж 1800 мг на день  $\alpha$ -ЛК і 450 мг на день прегабаліну. Профілі побічних ефектів прегабаліну та АЛК відрізняються, тому в комбінації не очікується їхнього взаємного посилення. Запланована тривалість фази активної терапії – 18 міс.

$\alpha$ -ЛК – поки що єдиний неседативний системний засіб терапії ДПН з доказами клінічної ефективності. Прегабалін – модулятор ноцицептивної та антиноцицептивної систем центральної дії з доведеною ефективністю щодо невропатичного болю, але з седативним ефектом (15%-25%), який обмежує титрацію дози. В дослідженнях, що вивчали дози  $\alpha$ -ЛК 1200 мг на добу та більше, повідомлялося про такі побічні ефекти як нудота та блювання [39]. Проте в дослідженні безпеки в дозах 900 мг/день протягом 6 тижнів, а потім 1200 мг на день ще 6 тижнів, у поєднанні з пероральними цукрознижувальними засобами (метформіном, похідними сульфонілсечовини, глітазонами) та інсулінотерапією у хворих на ЦД 2 типу не спостерігалось серйозних побічних явищ чи відхилень біохімічних показників крові [40].

#### **ВИСНОВКИ**

За результатами проведених до цього часу рандомізованих контрольованих досліджень та метааналізів можна зробити наступні висновки щодо можливостей клінічного застосування  $\alpha$ -ЛК при ускладненнях ЦД:

- 1) курс внутрішньовенних інфузій  $\alpha$ -ЛК в дозі 600 мг на добу тривалістю 3 тижні достовірно полегшує основні симптоми ДПН;
- 2) полегшення позитивних симптомів ДПН (болю, парестезій, алодинії) супроводжується регресом дефіцитарних проявів невропатії – порушень чутливості в уражених кінцівках;
- 3) пероральний прийом  $\alpha$ -ЛК у дозі 600 мг на добу тривалістю до 4 років також є безпечним та сприяє контролю симптомів ДПН;
- 4) клінічні дослідження підтвердили сприятливий профіль безпеки та переносимості  $\alpha$ -ЛК при ДПН в терапевтичному діапазоні доз 600-1200 мг на добу;



5) клінічне значення позитивних метаболічних ефектів  $\alpha$ -ЛК при інших ускладненнях ЦД потребує подальшого вивчення.

#### ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gomes MB, Negrato CA Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Jul 28;6(1):80. doi: 10.1186/1758-5996-6-80.
- Tibullo D, Li Volti G, Giallongo C, et al. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm Res*. 2017 Jul 4. doi: 10.1007/s00011-017-1079-6.
- Chang YC, Chuang LM. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: from molecular mechanism to clinical implication. *Am J Transl Res*. 2010; 2(3):316-331.
- Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001;44(2):129-146.
- Szelag M, Mikulski D, Molski M. Quantum-chemical investigation of the structure and the antioxidant properties of  $\alpha$ -lipoic acid and its metabolites. *J Mol Model*. 2012;18:2907-2916.
- Koriyama Y, Nakayama Y, Matsugo S, Kato S. Protective effect of lipoic acid against oxidative stress is mediated by Keap1/Nrf2-dependent heme oxygenase-1 induction in the RGC-5 celline. *Brain Res*. 2013;1499:145-157.
- Hiller S, DeKroon R, Hamlett ED. Alpha-lipoic acid supplementation protects enzymes from damage by nitrosative and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Jan;1860(1 Pt A):36-45. doi: 10.1016/j.bbagen.2015.09.001.
- Bast A, Haenen GR. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. *Biofactors*. 2003;17(1-4):207-213.
- Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hagen TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2004;11(9):1135-1146.
- Ying Z, Kampfrath T, Sun Q, et al. Evidence that  $\alpha$ -lipoic acid inhibits NF- $\kappa$ B activation independent of its antioxidant function. *Inflamm Res*. 2011; 60(3):219-225.
- Zembron-Lacny A, Gajeswski M, Naczac M, Dziewiecka H, Siatkowski I. Physical activity and alpha-lipoic acid modulate inflammatory response through changes in thiol redox status. *J Physiol*. 2013;69:397-404.
- Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in health and disease. *Physiol Rev*. 2009; 89(3):1025-1078.
- Kim MS, Park JY, Namkoong C, et al. Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2004;10(7):727-733.
- Seo EY, Ha AW, Kim WK.  $\alpha$ -lipoic acid reduced weight gain and improved lipid profile in rats fed with high fat diet. *Nutr Res Pract*. 2012;6:195-200.
- Papanas N, Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Dec;15(18):2721-2731.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-2293.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995; 38(12):1425-1433.
- Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, Low PA, Nehrdich D, Novosadova M, O'Brien PC, Reljanovic M, Samigullin R, Schuette K, Stokov I, Tritschler HJ, Wessel K, Yakhno N, Ziegler D, SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003;26(3):770-776.
- 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(3):171-179.
- 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):2365-2370.
- Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2054-2060.
- Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in

- NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care.* 1997;20(3):369-373.
23. *Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21(2):114-121.
24. *Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ.* Alpha lipoic acid for symptomatic neuropathy in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:456279. doi:10.1155/2012/456279.
25. *Ruessmann HJ;* German Society of out patient diabetes centres AND (Arbeitsgemeinschaft niedergelassener diabetologisch tätiger Ärzte e.V. Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. *J Diabetes Complications.* 2009 May-Jun;23(3):174-177.
26. *de Oliveira AM, Rondó PH, Luzia LA, D'Abronzio FH, Illison VK:* The effects of lipoic acid and  $\alpha$ -tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(2):253-260.
27. *Udupa AS, Nahar PS, Shah SH, Kshirsagar MJ, Ghongane BB:* Study of comparative effects of antioxidants on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res.* 2012;6(9):1469-1473.
28. *Porasuphatana S, Suddee S, Nartnampong A, Konsil J, Harnwong B, Santaweek A.* Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha-lipoic acid: a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21(1):12-21.
29. *Santos JM, Kowluru RA.* Role of mitochondria biogenesis in the metabolic memory associated with the continued progression of diabetic retinopathy and its regulation by lipoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):8791-8798.
30. *Lin J, Bierhaus A, Bugert P, et al.* Effect of R-(+)-alpha-lipoic acid on experimental diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2006;49(5):1089-1096.
31. *Haritoglou C, Gerss J, Hammes HP, Kampik A, Ulbig MW, RETIPON Study Group.* Alpha-lipoic acid for the prevention of diabetic macular edema. *Ophthalmologica.* 2011;226(3):127-137.
32. *Nebbioso M, Federici M, Rusciano D, Evangelista M, Pescosolido N.* Oxidative stress in preretinopathic diabetes subjects and antioxidants. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(3):257-263.
33. *Bhatti F, Mankhey RW, Asico L, Quinn MT, Welch WJ, Maric C.* Mechanisms of antioxidant and pro-oxidant effects of alpha-lipoic acid in the diabetic and nondiabetic kidney. *Kidney Int.* 2005;67(4):1371-1380.
34. *Yi X, Xu L, Hiller S, Kim HS, Nickleit V, James LR, Maeda N.* Reduced expression of lipoic acid synthase accelerates diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(1):103-111.
35. *Morcos M, Borcea V, Isermann B, et al.* Effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an exploratory study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;52(3):175-183.
36. *Chang JW, Lee EK, Kim TH, et al.* Effects of alpha-lipoic acid on the plasma levels of asymmetric dimethylarginine in diabetic end-stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study. *Am J Nephrol.* 2007;27(1):70-74.
37. *Jurisc-Erzen D, Starcevic-Klasan G, Ivanac D, Peharec S, Girotto D, Jerkovic R.* *J Endocrinol Invest.* 2017 Jun 28. doi: 10.1007/s40618-017-0720-0.
38. *Gilron I, Tu D, Holden R, et al.* Pain Improvement With Novel Combination Analgesic Regimens (PAIN-CARE): Randomized Controlled Trial Protocol *JMIR Res Protoc.* 2017 Jun; 6(6): e111. Published online 2017 Jun 8. doi: 10.2196/resprot.7493.
39. *Cremer DR, Rabeler R, Roberts A, Lynch B.* Long-term safety of alpha-lipoic acid (ALA) consumption: A 2-year study. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006; 46: 193-201.
40. *Evans JL, Heymann CJ, Goldfine ID, Gavin LA.* Pharmacokinetics, tolerability, and fructosamine-lowering effect of a novel, controlled release formulation of alpha-lipoic acid. *Endocr Pract.* 2002;8:29-35.

## РЕЗЮМЕ

**Альфа-ліпоєва кислота в лікуванні ускладнень цукрового діабету**

В огляді обговорюються біохімічні та епігенетичні властивості альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти ( $\alpha$ -ЛК), які можуть бути застосовані у профілактиці та лікуванні мікрovasкулярних ускладнень цукрового діабету (ЦД). Узагальнено експериментальні дані щодо антиоксидантного, протизапального ефектів  $\alpha$ -ЛК, а також здатності відновлювати

внутриклеточный сигнальный путь инсулина та запобігати негативним наслідкам активації ядерного фактору каппа В (NFκB).

Також проаналізовано доказову базу стосовно клінічних ефектів, безпеки та переносимості α-ЛК як лікувального засобу. Рандомізовані контрольовані дослідження достатньої статистичної потужності проводилися здебільшого з метою вивчення ефектів α-ЛК у лікуванні діабетичної поліневропатії. Встановлено, що курс внутрішньовенних інфузій α-ЛК в дозі 600 мг на добу тривалістю 3 тижні достовірно полегшує основні симптоми ДПН – біль, парестезії, а також відновлює чутливість шкіри уражених кінцівок. Пероральний прийом α-ЛК у дозі 600-1200 мг на добу також сприяє контролю симптомів ДПН, хоча за даними метааналізів, меншою мірою, ніж внутрішньовенна терапія. Клінічні дослідження підтвердили сприятливий профіль безпеки та переносимості α-ЛК в терапевтичному діапазоні доз при тривалості прийому до 4 років. Клінічне значення позитивних метаболічних ефектів α-ЛК при інших ускладненнях ЦД, таких як ретинопатія та ураження нирок, потребує подальшого вивчення.

**Ключові слова:** альфа-ліпоєва кислота, тиоктова кислота, ускладнення цукрового діабету, діабетична невропатія.

## РЕЗЮМЕ

### Альфа-липоевая кислота в лечении осложнений сахарного диабета

В обзоре обсуждаются биохимические и эпигенетические свойства альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (α-ЛК), которые могут быть использованы в профилактике и лечении микровакулярных осложнений сахарного диабета (СД). Обобщены экспериментальные данные об антиоксидантном, противовоспалительном эффектах α-ЛК, ее способности восстанавливать внутриклеточный сигнальный путь инсулина и предотвращать негативные последствия активации ядерного фактора каппа В (NFκB).

Также проанализирована доказательная база клинических эффектов, безопасности и переносимости α-ЛК как лечебного средства. Рандомизированные контролируемые исследования адекватной статистической мощности проводились преимущественно с целью изучения эффектов α-ЛК в лечении диабетической полинейропатии. Установлено, что курс внутривенных инфузий α-ЛК в дозе 600 мг в сутки длительностью 3 недели достоверно облегчает

основные симптомы ДПН – боль, парестезии, а также восстанавливает чувствительность кожи пораженных конечностей. Пероральный прием α-ЛК в дозе 600-1200 мг/сут также способствует контролю симптомов ДПН, хотя по данным метаанализов, в меньшей степени, чем внутривенная терапия. Клинические исследования подтвердили благоприятный профиль безопасности и переносимости α-ЛК в терапевтическом диапазоне доз при длительности приема до 4 лет. Клиническое значение положительных метаболіческих эффектов α-ЛК при других осложнениях СД, таких как ретинопатія и поражение почек, требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** альфа-липоевая кислота, тиоктовая кислота, осложнения сахарного диабета, диабетическая невропатія.

## SUMMARY

### Alpha-lipoic acid in treatment of diabetes mellitus complications

The review concerns biochemical and epigenetic mechanisms of alpha-lipoic (thioctic) acid (α-LA) underlying its beneficial effects in prophylaxis and treatment of diabetes mellitus (DM) microvascular complications. Experimental data of antioxidant, anti-inflammatory properties, ability to restore intracellular signal pathway of insulin and to alleviate detrimental consequences of nuclear kappa B factor (NFκB) activation are summarized.

Also the evidence base of clinical efficacy, safety and tolerability of α-LA is analyzed. Randomized controlled trials of adequate statistic power were mainly aimed to study efficacy of α-LA in treatment of diabetic polyneuropathy (DPN). It was established that the course of intravenous infusions of α-LA in dose 600 mg daily with 3-week duration significantly improves the symptoms of DPN – pain, paresthesia and recovers the skin sensitivity in affected limbs. Oral supplementation of 600-1200 mg/day α-LA also contributes to symptoms alleviation, but in lesser degree compared with parenteral treatment, as was concluded in meta-analyses. Clinical trials confirmed the favorable safety and tolerability profile of α-LA in therapeutic dose range with up to 4 years of supplementation. Clinical significance of α-LA beneficial metabolic effects in some other DM microvascular complications such as retinopathy and kidney damage is to be further investigated.

**Key words:** alpha-lipoic acid, thioctic acid, diabetes mellitus complications, diabetic neuropathy.

*Дата надходження до редакції 16.10.2017 р.*