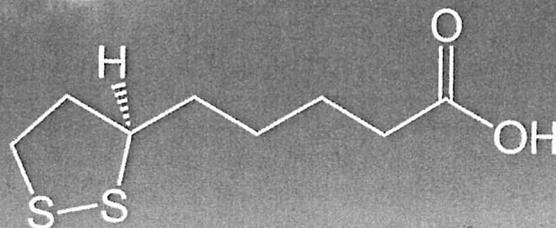


## Alpha-Liponsäure – ein Antioxidans

Dagmar Kemmling



**D**ie Diabetikerzahlen steigen weltweit an. Trotz intensiver Forschung sind jedoch die zugrunde liegenden Pathomechanismen nach wie vor unbekannt. Inzwischen gilt es jedoch als gesichert, dass die auftretenden hohen Spiegel an reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS), verbunden mit hyperglykämischen Zuständen, oxidativen Stress in den verschiedenen Geweben verursachen.

**Z**erebrovaskuläre Störungen, Herzinfarkt und periphere Durchblutungsstörungen aufgrund von mikro- und makrovaskulären Schädigungen sind typische Folgeerkrankungen, die bei Diabetikern häufig zum Tod führen. Entsprechend hatte man hohe Erwartungen in das therapeutische Potenzial von antioxidativen Vitaminen gesetzt, die jedoch in vielen Fällen enttäuscht wurden (1).

Ein natürlich vorkommendes Antioxidans mit besonderen Eigenschaften ist die  $\alpha$ -Liponsäure. Übersichtsartikel aus den Jahren 2011 und 2013 geben einen beeindruckenden Überblick (1, 2). Das Redoxpaar  $\alpha$ -Liponsäure (ALA)/Dihydroliponsäure (DHLA) ist mit seinem hohen Standard-Reduktionspotenzial von 0,32V eines der stärksten biologischen Antioxidanzsysteme. Es gilt als universelles Antioxidans, das nicht nur selbst reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS) abfängt, sondern zusätzlich über die Bindung freier, redoxaktiver Metallionen antioxidativ wirkt sowie andere Antioxidanzien wie Vitamin C oder E, Coenzym Q10 und Glutathion regenerieren kann. Diese direkte und indirekte antioxidative Aktivität sowie der Einfluss auf die Glukoseaufnahme und den Mitochondrienstoffwechsel machen die Verbindung erfolgreich (1, 2).

Aufgrund seiner chemischen Struktur ist die Liponsäure wasser- und fettlöslich und kann ihre antioxidative Wirkung sowohl an Membranen als auch im wässri-

gen Milieu der Zelle und im Blut entfalten. Sie passiert alle biologischen Membranen, auch die Blut-Hirn-Schranke, und gelangt in alle Kompartimente der Zellen. Diese Eigenschaften sowie eine geringe Toxizität und eine gute Bioverfügbarkeit prädestinieren die  $\alpha$ -Liponsäure für die Behandlung und Prävention von Erkrankungen, an denen oxidativer Stress ursächlich beteiligt ist.

Die Eigensynthese im Körper ist gering, und über die Nahrung werden auch nur geringe Mengen aufgenommen (1, 2).

### Diabetische Polyneuropathie, eine typische Folgeerkrankung mit drastischen Konsequenzen

50 % der Diabetiker entwickeln innerhalb von zehn Jahren auf der Grundlage von Durchblutungsstörungen der kleinen Gefäße eine diabetische Polyneuropathie. Am häufigsten sind generalisierte systemische sensomotorische Polyneuropathien und autonome Neuropathien. Die Hälfte der Patienten weisen jedoch keine Symptome auf, was die frühzeitige Diagnose schwierig macht (3).

---

*Die Folgen zum Beispiel bei Verletzungen der Haut sind jedoch extrem problematisch.*

*Schlecht heilende Wunden, besonders im Bereich der Füße, sind ein gefürchtetes Problem für Patienten und Behandler.*

---

40.000 Amputationen in Deutschland sind Folge der Grunderkrankung Diabetes, das sind zwei Drittel aller in Deutschland durchgeführten Amputationen. Viele davon wären vermeidbar, so die Einschätzung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (4).

### Diabetes zeichnet die Haut

Nach Schätzungen von Experten treten bei 30 bis 70 % aller Diabetiker im Verlauf der Erkrankung pathologische **Hautveränderungen** auf. Ursächlich beteiligt sind die Verdickung der Basalmembran, eine veränderte Elastizität der Gefäße sowie Schädigungen an Nerven und Gefäßen. Typisch für die autonome diabetische Neuropathie sind ein gestörter mikrovaskulärer Blutfluss und eine gestörte Schweißdrüsenfunktion. Die Schweißbildung ist vor allem zu Beginn an Armen und Beinen vermindert. Entsprechend zu den sensomotorischen Neuropathien mit verringerter Reizwahrnehmung tritt auch hier das typische Handschuh- und Strumpfmuster auf. Bei fortschreitenden neuropathischen Störungen lässt die Schweißbildung am ganzen Körper nach (5).

**Vor allem die Extremitäten sind aufgrund der trockenen Haut von Juckreiz betroffen.** Um Folgeerkrankungen des Kratzens zu vermeiden, ist eine konsequente Hautpflege und Kontrolle gefordert. Hier sind Wasser-in-Öl-Emulsionen

kann.  $\alpha$ -Liponsäure verbessert zum Beispiel die Glukoseaufnahme in insulinresistente und insulinsensitive Muskelzellen, sie verbessert die Glukoseverwertung und die glykämische Kontrolle sowie die Nervenleitung und -versorgung.

An gesunden Kontrollpersonen senkten 600 mg  $\alpha$ -Liponsäure oral über zwei Monate appliziert nachweislich den oxidativen Stress (2).

Die ersten randomisierten, Placebokontrollierten Doppelblindstudien zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie mit  $\alpha$ -Liponsäure wurden bereits Ende des letzten Jahrtausends initiiert. Die Ergebnisse waren durchaus positiv. In der OPRIL-Studie von 1999 mit 1800 mg  $\alpha$ -Liponsäure pro Tag oral appliziert zeigte sich nach 3 Wochen eine signifikante Verbesserung des Total Symptom Score (TSS) in der Verumgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (7, 8). Dies bestätigte die Studie SYDNEY II von 2006 (6) an einer größeren Patientenzahl und 5 Wochen Therapiedauer, wobei sich in dieser Studie eindeutig herauskristallisierte, dass 600 mg  $\alpha$ -Liponsäure per os völlig ausreichend sind. Eine höhere Dosierung brachte keinen zusätzlichen Nutzen für den Patienten (5, 7). Ebenfalls 2007 wurde eine weitere Studie veröffentlicht, NATHAN I, in der über einen Zeitraum von 4 Jahren 460 Patienten entweder mit einem Placebopräparat oder mit 600 mg  $\alpha$ -Liponsäure oral behandelt wurden. Für die Verumgruppe ergaben sich signifikante Verbesserungen beim NIS (neuropathy impairment score), eine signifikante Verbesserung bei der Muskelschwäche (NIS [LL]) sowie eine signifikante Differenz beim NSC (neuropathy Symptoms and change score for weakness severity). Keine Verbesserungen ergaben sich dagegen bei den Nervenleitparametern und der qualitativen sensorischen Prüfung (9). Dem entgegen stehen Ergebnisse aus der Aladin-II-Studie von 1999. Hier wurden 65 Patienten eine Woche lang intravenös und anschließend zwei Jahre lang oral mit 600 mg oder 1200 mg  $\alpha$ -Liponsäure behandelt, mit signifikanten Verbesserungen der sensorischen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeit sowie des sensorischen Nervenaktionspotenzials. Keine signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe ergaben sich dagegen bei NSD (neuropathy disability score) und distaler motorischer Latenz (7, 10).

## Zusammenfassung

Aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses kann  $\alpha$ -Liponsäure zur Prophylaxe und Therapie von diabetischen Folgeerkrankungen empfohlen werden, natürlich immer unter der Prämisse einer optimierten Blutzuckereinstellung. In der vergleichenden Analyse aller vorliegenden Studienergebnisse wird bei bestehenden diabetischer Polyneuropathie eine 3-wöchige intravenöse Therapie mit 600 mg  $\alpha$ -Liponsäure\* pro Tag eindeutig erfolgreich beurteilt. Auch eine über mehrere Monate durchzuführende orale Therapie wurde positiv bewertet (11).

Damit scheint zur Behandlung diabetischer Polyneuropathien eine 3-wöchige intravenöse Behandlung mit anschließender oraler Erhaltungstherapie sinnvoll. Zur Prophylaxe kann eine orale Dauertherapie mit 600 mg  $\alpha$ -Liponsäure empfohlen werden. Bei der oralen Anwendung ist zu beachten, dass die Einnahme bis 30 Minuten vor oder erst wieder zwei Stunden nach der Nahrungsaufnahme erfolgt, da die Bioverfügbarkeit sonst stark eingeschränkt ist (2).

### Anmerkung

\* In den handelsüblichen Präparaten wie zum Beispiel Thiogamma® von Wörwag Pharma o. Ä. liegt die  $\alpha$ -Liponsäure in der optimalen Dosierung von 600 mg als Filmtablette oder als Ampulle zur Injektion vor.

### Literatur

- (1) Rochette L. et al.: Direct and indirect antioxidant properties of  $\alpha$ -lipoic acid and therapeutic potential. *Mol Nutr Food Res*. 2013 Jan, 57 (1) 114-25
- (2) Goraca et al.: Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential. *Pharmacological Reports* 2011 63 849-858
- (3) Shakhher J., Stevens MJ: Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011, 4, 289-305
- (4) Deutsche Diabetes Gesellschaft, Pressemitteilung 2012
- (5) Hinneburg I.: Diabetes zeichnet die Haut. *PZ Pharmazeutische Zeitung online*, 29, 2011
- (6) Ziegler D. et al.: Oral treatment with  $\alpha$ -lipoic acid improves Symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diab. Care* 29, 2365-70, 2006
- (7) Shay KP. et al.: Alpha lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanism and

therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*, 2009,1790, 1149-60

- (8) Ruhnau KJ. et al.: Effect of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid ( $\alpha$ -lipoic acid) in Symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diab Med*. 16 1040-43, 1999
- (9) Ziegler D. et al.: Antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic polyneuropathy: a 4-year randomised double-blind trail (Nathan 1 study). *Diabetologica* 50 (Suppl. 1) S63 Abstract 0138, 2007
- (10) Relianovic M. 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). *Free Rad.Res*. 31, 171-179, 1999
- (11) Ziegler D.: Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol* 2004, 3 (3) 179-89

### Anschrift der Verfasserin

Dr. Dagmar Kemmling  
Darwinstraße 26  
70565 Stuttgart  
E-Mail: wkemmling@hotmail.com