

# Альфа-ліпоєва кислота і метаболізм глюкози: всебічне дослідження біохімічних і терапевтичних властивостей

**Альфа-ліпоєва кислота (АЛК) являє собою природну сполуку з різноманітними біохімічними функціями. Вона діє як хелатор металів, відновлює ендogenous антиоксиданти, такі як вітаміни С і Е, і є модулятором сигнальної трансдукції кількох шляхів [1]. Багато досліджень вказують на потенційну роль АЛК у регуляції метаболізму глюкози, підкреслюючи її вплив на чутливість до інсуліну [2], його секрецію [3], зниження рівня циркулюючих ліпідів [4] і зростання вмісту оксиду азоту [5]. АЛК також відіграє певну роль у поліпшенні перебігу периферичної діабетичної полінейропатії [6]. Тому її широко призначають у разі цукрового діабету (ЦД) як 1, так і 2 типу [7, 8], діабетичної нейропатії та інших станів, що супроводжуються інсулінорезистентністю (ІР), зокрема метаболічного синдрому (МС), синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та ожиріння [9-11]. Антиоксидантні властивості АЛК, а також її роль у метаболізмі глюкози та модулюванні чутливості до інсуліну і його секреції оцінювали в безлічі експериментальних і клінічних досліджень.**

**Ключові слова:** альфа-ліпоєва кислота, інсулінорезистентність, метаболізм глюкози, профілактика діабету, ускладнення діабету.

## АЛК і оксидативний стрес

АЛК має властивості як прямого, так і непрямого антиоксиданту: вона поглинає гідроксильні радикали, хлорноватисту кислоту, синглетний кисень і пероксильні радикали [12, 13]. Вона також збільшує вміст внутрішньоклітинного глутатіону та аскорбату [14, 15], таким чином опосередковано посилюючи антиоксидантну здатність клітини та хелатуючи залізо й мідь [16]. Вплив АЛК на клітинний метаболізм і окислювальний стрес, імовірно, має кілька системних наслідків на метаболізм глюкози.

## АЛК і метаболізм глюкози

### Вплив АЛК на засвоєння глюкози

Деякі дослідження останніх років продемонстрували, що як АЛК, так і дигідроліпоєва кислота (ДГЛК), можуть збільшувати поглинання глюкози [2, 17, 18]. Зокрема, Eason та співавт. продемонстрували, що поглинання глюкози збільшувалося на 300%, коли м'язи мишей із «вимкненим» геном лептину (лінія ob/ob), яких використовують як модель тяжкої ІР, інкубували лише з АЛК, тоді як за інкубування м'язів виключно з інсуліном жодних змін не відбувалося [17].

Подальші дослідження підтвердили цей ефект, було вивчено кілька молекулярних шляхів. Один із цих шляхів полягає в активації каскаду рецепторів до інсуліну. Лікування R (+) АЛК стимулює активність фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K) і фосфорилування субстрату інсулінового рецептора-1 (IRS-1) в адипоцитах 3T3-L1 [18]. Фосфорилування субстрату рецептора до інсуліну полягає в активації внутрішньоклітинних медіаторів і подальшій транслокації транспортера глюкози 4 типу (GLUT4) [18]. Diesel та співавт. виявили ділянку прямого зв'язування для АЛК в домені тирозинкінази інсулінового рецептора в гепатоцитах, що свідчить про стабілізаційну функцію петлі А, яка бере участь у зв'язуванні аденозинтрифосфату (АТФ) [18].

Таким чином, АЛК можна вважати інсуліноміметичним засобом [1], оскільки зв'язок інсулінового рецептора (ІР) і фосфорилування IRS-1 може згодом призвести до транслокації GLUT4 і збільшення поглинання глюкози.

Konrad та співавт. описали два механізми, за допомогою яких АЛК індукує

поглинання глюкози: АЛК посилює фосфорилування PI3K і протеїнкінази В (АКТ), які призводять до транслокації GLUT4, а також підвищує активність р38 MAPK, яка зумовлює активацію GLUT4 [2]. Тому активність GLUT4, схоже, є елементом кількох гіпотез, оскільки активація каскаду інсулінових рецепторів також вторинно призводила б до збільшення поглинання глюкози GLUT4.

Крім того, АЛК виявляє різний вплив на експресію АМФ-активованої протеїнкінази (АМРК) у периферичних тканинах, таких як скелетні м'язи та гіпоталамус. Триденне застосування АЛК збільшує поглинання глюкози, оцінене за допомогою еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту, призводить до зниження вмісту лактату в плазмі та підвищує активність  $\alpha$ -2 АМРК у скелетних м'язах [20], одночасно знижуючи активність АМРК у гіпоталамусі [21].

АМРК – це датчик клітинного палива, активація якого пов'язана з продукуванням АТФ шляхом окислення жирних кислот. Крім того, він може індукувати транслокацію GLUT4 до клітинної мембрани та відіграє важливу роль у мітохондріальному біогенезі [22, 23]. АЛК, схоже, діє через ті самі механізми, що й метформін, який також може активувати АМРК у гепатоцитах і скелетних м'язах [24].

Крім того, усередині клітини АЛК може виконувати додаткові функції, пов'язані з метаболізмом глюкози, зокрема впливати на мітохондріальний біогенез і активність ендоплазматичного ретикулуму (ЕР). Фактично, АЛК стимулює експресію мітохондріальних маркерів, таких як TFAM, PPAR $\gamma$  і PGC1 $\alpha$ , у клітинах C2C12 (лінія клітин м'ясоїдів) і експресію гена, що кодує типові антиоксидантні ферменти, такі як глутатіонпероксидаза (GPX1) і супероксиддисмутаза 1 (SOD1) [25].

Отже, вплив АЛК на GLUT4 є основним механізмом збільшення поглинання глюкози, що робить АЛК інсуліноміметичним. Додатковий вплив АЛК на мітохондрії та ЕР ще більше поліпшує чутливість до інсуліну.

Вплив АЛК на метаболізм глюкози не обмежується периферичним інсуліноміметичним ефектом, оскільки деякі дані свідчать про те, що вона також впливає на бета-клітини.

## Вплив АЛК на бета-клітини підшлункової залози

У кількох дослідженнях останніх двох десятиліть вивчали зміни секреції інсуліну під час прийому АЛК. Більшість із них досліджували вплив АЛК *in vitro* в присутності речовин, токсичних для бета-клітин, таких як олеїнова кислота (ОК), яка може порушувати функцію мітохондрій, секрецію інсуліну [26], та 2-дезоксид-Д-рибоза (dRib), яка індукує апоптоз і окислювальний стрес у бета-клітинних лініях [27]. Так, в одному з досліджень було показано, що попередня обробка АЛК (10 мМ) запобігала індукованому ОК зниженню секреції інсуліну в клітинах MIN6 [28] і дозозалежно відновлювала низькі рівні мРНК інсуліну в клітинах HIT-T15, стимульованих dRib [29]. Ці дослідження показують, що в бета-клітинах підшлункової залози (ПШЗ) АЛК діє як антидот по відношенню до токсичних речовин, які знижують секрецію інсуліну.

Ця гіпотеза також була підтверджена експериментами *in vivo*. У нещодавньому дослідженні одночасне введення ліпополісахариду S (LPS; індуктор хронічного підгострого запалення печінки, який також може порушувати секрецію інсуліну ПШЗ) [30] і АЛК не призвело до змін чутливості до інсуліну [31], яку оцінювали за допомогою еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту [32], але сприяло відновленню першої та другої фаз секреції інсуліну [33], порівняно з контрольною групою, де вводили лише LPS. Крім того, АЛК достовірно збільшувала секрецію інсуліну острівцями ПШЗ та знижувала вміст активних форм кисню [34].

Подальші дослідження показують, що АЛК може виявляти захисний ефект у разі ушкодження ПШЗ, спричиненого циклоспорином А [35] і вальпроєвою кислотою [36]. Циклоспорин А є потужним імуносупресивним препаратом, який входить до переліку можливих етіологічних причин посттрансплантаційного ЦД (ПТЦД).

Крім того, нещодавнє дослідження Azzam та співавт. дає можливість припустити, що ліпоєва та аскорбінова кислоти чинять значний інгібуючий вплив на агрегацію фібрил амліну [37], який за фізіологічних умов міститься в гранулах бета-клітин разом з інсуліном. Таким чином, і АЛК, і аскорбінова кислота можуть відігравати захисну роль у разі перевантаження  $\beta$ -клітин, що корелює з рівнями амліну в плазмі в разі ЦД 2 типу [38]. Крім того, АЛК успішно протидіє іншим механізмам амлілоїдозу, таким як утворення  $\beta$ -амілоїдних фібрил [39].

Отже, вплив АЛК на секрецію інсуліну залежить від окислювального балансу клітини або наявності інших речовин. Моделі *in vitro* та *in vivo* вказують на роль у профілактиці або ослабленні патогенетичних механізмів, що призводять до ЦД 1 та 2 типу, діабету, пов'язаного із захворюваннями печінки, та ПТЦД.

## Роль АЛК у лікуванні ЦД та його ускладнень

Ураховуючи позитивний вплив АЛК на чутливість до інсуліну та захисну дію на ушкоджені бета-клітини, безліч клінічних досліджень оцінювали терапевтичну ефективність і безпеку АЛК в лікуванні ЦД та його ускладнень.

## АЛК та ІР

Хоча дослідження серед людей показали обмежений вплив АЛК на рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), дослідження, проведені з використанням еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту, у разі ЦД 2 типу продемонстрували підвищену чутливість до інсуліну як після гострого парентерального введення АЛК [40], так і після перорального її застосування впродовж місяця [41, 42].

Таким чином, АЛК може бути ефективною у фазах, де переважає порушення чутливості до інсуліну. Цей амбівалентний ефект спостерігали в разі предіабету, який також характеризується ураженням бета-клітин [43].

Таким чином АЛК не впливала на масу тіла, відсоток жиру в організмі, артеріальний тиск і рівень глюкози порівняно з плацебо, але знижувала рівень інсуліну в плазмі та індекс НОМА [44].

## Роль АЛК у лікуванні діабетичної нейропатії

Систематичні огляди та метааналізи [45, 46] підтвердили сприятливий вплив АЛК на перебіг діабетичної полінейропатії (ДПН). АЛК у дозі  $\geq 600$  мг, що вводиться внутрішньовенно або перорально, поліпшує оцінку за шкалою загальної оцінки симптомів (TSS) і шкалою нейропатичних порушень (NIS) у пацієнтів із ДПН [45, 46].

Було показано, що АЛК зменшує вираженість нічного болю, парестезій, атрофії м'язів і труднощів під час ходьби. Кращі результати були отримані в пацієнтів із рівнем HbA<sub>1c</sub> < 7% порівняно з пацієнтами з рівнем HbA<sub>1c</sub> > 7% [47].

Вплив АЛК не обмежується лише зменшенням симптоматики ДПН. Дійсно, АЛК можна вважати єдиним засобом

Продовження на стор. 4.

# Альфа-ліпоєва кислота і метаболізм глюкози: всебічне дослідження біохімічних і терапевтичних властивостей

Продовження. Початок на стор. 3.

лікування, який впливає на патогенез захворювання, тоді як інші – ліганди  $\alpha 2\delta$ , трициклічні антидепресанти та опіоїди – є лише засобами для симптоматичного лікування болю. Цей механізм може бути пов'язаний із посиленням кровопостачання нервів і поліпшенням дистальної нервової провідності завдяки антиоксидантній дії [48, 49]. Систематичний огляд, що охопив 15 статей, досліджував вплив внутрішньовенного застосування АЛК у дозі 300-600 мг/добу протягом 2-4 тиж на швидкість проведення імпульсу по рухових (MNCV) і чутливих нервах (SNCV) [50].

Прояви вегетативної діабетичної нейропатії дуже різні, оскільки можуть залучатися різні системи. Діабетична автономна нейропатія серця (ДАНС), наприклад, може проявлятися тахікардією, зниженою варіабельністю серцевого ритму, подовженням інтервалу QT, ортостатичною гіпотензією та зниженою симпатико-адренергічною відповіддю на гіпоглікемію. ДАНС є фактором ризику серцево-судинної захворюваності та смертності від усіх причин [51]. У дослідженні Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathie Studie [52] застосування АЛК у пацієнтів із ЦД і ДАНС супроводжувалося поліпшенням варіабельності серцевого ритму, тоді як QTc зменшився, але незначно.

## АЛК та автоімунний інсуліновий синдром

Автоімунний інсуліновий синдром (АІС) є рідкісною причиною ендемічної гіперінсулінемічної гіпоглікемії. Уперше він був описаний у 1970 р. в Японії Хіратою та його колегами. Відтоді було виявлено кілька випадків, і сьогодні повідомляється, що АІС є третьою за поширеністю причиною спонтанної гіпоглікемії в Японії [53].

АІС характеризується високими титрами інсулінових автоантитіл (ІАА), які зв'язуються з інсуліном і проінсуліном. Таким чином вони запобігають дії інсуліну, призводячи до транзиторної фази гіперглікемії та тривалої секреції інсуліну та С-пептиду ПШЗ. Коли ІАА від'єднуються від інсуліну, виникає гіпоглікемія [54]. Вона може бути тривалою і навіть більш небезпечною, ніж у пацієнтів з інсуліновою.

У 2007 р. Uchigata та співавт. опублікували звіт про перший випадок АІС, спричиненого АЛК [55]. На сьогодні за допомогою комплексного пошуку літератури можна знайти дані про 49 випадків [56]. Більшість із них було зареєстровано в Японії, тоді як у Європі найчастіше такі випадки реєстрували в Італії. Патогенез АІС, спричиненого АЛК, до кінця не з'ясований. Схоже, що певні люди можуть бути сприйнятливими до розвитку захворювання після введення речовин, що містять сульфгідрильні групи, таких як АЛК. Наявність людського лейкоцитарного антигену HLA-DR4 [57] і, зокрема, алелей DRB1\*04:06 і DRB1\*04:03 (більшість європейських випадків) асоціюється з підвищеним ризиком розвитку АІС. В Японії 97% пацієнтів з АІС є HLA-DR4-позитивними, а 43% також

DRB1\*04:06-позитивними [58]. В Європі переважаючим алелем є DRB1\*04:03. Ця різниця також пов'язана з різною поширеністю цих двох алелей: в Японії поширеність алеля DRB1\*04:06 коливається від 5,3% до 13,2%, в Європі – від 0,1 до 1%, а алеля DRB1\*04:03 становить 1,6-12,3% і 0,4-3,9% відповідно [59]. До того як було виявлено АІС, індукований АЛК, з розвитком цього синдрому були асоційовані інші сульфгідрильні сполуки, такі як метимазол [60]. Завдяки відновним властивостям, які надають сульфгідрильні групи, ці сполуки можуть лінеаризувати  $\alpha$ -ланцюг інсуліну шляхом розщеплення його дисульфідного зв'язку. Таким чином приховані фрагменти людського інсуліну будуть експозиційуватися та розпізнаватися Т-лімфоцитами, спричинюючи імунну відповідь і, зрештою, вироблення антитіл. Matsushita та співавт. [61] виявили фрагмент інсуліну (TSICSLYQLE) з найвищою спорідненістю до DRB1\*04:06. HLA-DRB1\*04:03 тісно пов'язаний із HLA-DRB1\*04:06, і було зроблено припущення, що HLA-DRB1\*04:03 є еволюційним попередником HLA-DRB1\*04:06 [62]. Цікаво, що алель DRB1\*04:03 захищає від ЦД 1 типу [63] і первинної недостатності надниркових залоз [64], тоді як DRB1\*04:03 і DRB1\*04:06 можуть спричинити пухирчатку [65]. Нині точна взаємодія АЛК і метимазолу з інсуліном у разі АІС невідома, але можна стверджувати, що для розвитку захворювання необхідні як відновне середовище, так і генетична схильність.

У звітах про випадки захворювання час до появи АІС після початку прийому АЛК коливається від 1 тиж до 4 міс (7-120 днів) без очевидного зв'язку між дозою і тривалістю лікування. Епізоди гіпоглікемії, як правило, спостерігають після прийому їжі, але вони можуть розвиватися і натще. Рівень інсуліну при цьому був значно підвищений, а рівень С-пептиду нормальний або високий. Після осадження поліетиленгліколем (PEG) відновлення інсуліну є низьким (5-10%) порівняно з контрольними зразками (70%) [66]. Причина високих рівнів С-пептиду досі залишається невідомою. С-пептид може перехресно реагувати з тими ж ІАА, а також може «неправильно» визначатися деякими імунологічними аналізами як «вільний» С-пептид [54]. Крім того, початкова транзиторна гіперглікемія – унаслідок зв'язування інсуліну з антитілами – у суб'єкта, в якого зазвичай спостерігається еуглікемія, може стимулювати бета-клітини та призводити до вивільнення С-пептиду. Тяжкість гіпоглікемії пов'язана з титрами антитіл та їх афінністю: антитіла з низькою афінністю частіше спричинюють гіпоглікемію [54, 67]. Проте в деяких клінічних ситуаціях ІАА не є патогенетичними. У дослідженні пацієнтів із ЦД 2 типу антитіла до інсуліну були виявлені у 48 зі 118 пацієнтів (40,7%), які отримували інсулінотерапію, і виявлені у 7 з 263 пацієнтів, які раніше не отримували інсулін (2,7%) [68].

АІС зазвичай зникає після усунення тригера. Фахівці не дійшли консенсусу ні з приводу того, чи потрібно проводити

лікування АІС, ні щодо того, яку терапію при цьому використовувати. В усіх описаних випадках гіпоглікемічні явища зникали через співставний період часу (від тижня до 3 міс) [56]. Таким чином, введення препаратів не є обов'язковим, а залежить від вираженості симптомів і загального клінічного стану пацієнта. Однак встановлення пристрою для швидкого моніторингу рівня глюкози (FGM) може бути розумним варіантом для моніторингу можливого повторення епізодів гіпоглікемії в майбутньому [69].

Нещодавно Європейська комісія звернулася до Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA) з проханням переглянути наявні дані про можливий зв'язок між прийомом АЛК та розвитком АІС і попросила надати поради щодо споживання харчових продуктів, збагачених АЛК. EFSA дійшла висновку, що додавання АЛК до харчових продуктів, імовірно, може призвести до підвищеного ризику розвитку АІС в осіб із певними генетичними поліморфізмами. З іншого боку, не було виявлено жодного зв'язку між споживанням продуктів із природним умістом АЛК і розвитком АІС. Крім того, на основі наявних даних неможливо визначити дозу АЛК, нижче якої не очікується виникнення АІС. Імовірно, це пов'язано з автоімунним патогенезом захворювання.

Отже, ризик розвитку АІС у разі прийому АЛК у загальній популяції низький. Щодо профілактики цього стану, то лише ретельна оцінка анамнезу пацієнта може допомогти виявити будь-які патології, що мають спільні HLA-алелі, які сприяють виникненню АЛК-індукованого АІС, наприклад пухирчатку.

## Висновки

АЛК чинить плейотропну дію на метаболізм глюкози. Сполука широко призначається для лікування інсуліно-резистентних станів, таких як СПКЯ і ДПН, завдяки достатній кількості доказів на користь її ефективності та безпеки за цих станів.

Не виключено, що АЛК можна використовувати для профілактики зниження чутливості до інсуліну, яке може роками передувати розвитку ЦД. Дослідження застосування АЛК при СПКЯ підтверджують цю гіпотезу. Наприклад, для пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням, що страждають на СПКЯ, характерна підвищена секреція інсуліну та знижена чутливість до нього, вони мають підвищений ризик розвитку ЦД. Відомо, що сімейний анамнез є фактором ризику розвитку цього захворювання, і було показано, що АЛК поліпшує чутливість до інсуліну та знижує рівень глікемії, особливо в пацієнтів, які мають родичів із діабетом. Іншою сферою застосування АЛК з лікувальною метою є ДПН. АЛК виявляє сприятливий вплив як на патогенез захворювання, так і на вираженість болю.

Останніми роками було отримано приблизно 50 повідомлень про АІС, спричинений АЛК, однак, схоже, що цей стан виникає лише в генетично схильних осіб. Лікарі мають знати ранні симптоми та ознаки цієї патології, адже в разі будь-якої гіпоглікемії в людини, яка приймає АЛК, необхідно виключити АІС.

## Література

- Rochette L., Ghibu S., Richard C., Zeller M., Cottin Y., Vergely C. Direct and indirect antioxidant properties of alpha-lipoic acid and therapeutic potential. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013;57:114-125. doi: 10.1002/mnfr.201200608.
- Konrad D., Somwar R., Sweeney G., Yaworsky K., Gyulhandanyan A.V., Zhang Y., Chan C.B., Wheeler M.B.  $\alpha$ -lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: Potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes.* 2001;50:1464-1471. doi: 10.2337/diabetes.50.6.1464.
- Targonsky E.D., Dai F., Koshkin V., Karaman G.T., Gyulhandanyan A.V., Zhang Y., Chan C.B., Wheeler M.B.  $\alpha$ -lipoic acid regulates AMP-activated protein kinase and inhibits insulin secretion from beta cells. *Diabetologia.* 2006;49:1587-1598. doi: 10.1007/s00125-006-0265-9.
- Ghelani H., Razmovski-Naumovski V., Nammi S. Chronic treatment of (R)- $\alpha$ -lipoic acid reduces blood glucose and lipid levels in high-fat diet and low-dose streptozotocin-induced metabolic syndrome and type 2 diabetes in Sprague-Dawley rats. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2017;5: e00306. doi: 10.1002/prp2.306.
- Jones W., Li X., Qu Z.C., Perriott L., Whitesell R.R., May J.M. Uptake, recycling, and antioxidant actions of  $\alpha$ -lipoic acid in endothelial cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2002;33:83-93. doi: 10.1016/S0891-5849(02)00862-6.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K., Kerum G., Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care.* 1999;22:1296-1301. doi: 10.2337/diacare.22.8.1296.
- Mezza T., Cinti F., Cefalo C.M.A., Pontecorvi A., Kulkarni R.N., Giaccari A.  $\beta$ -Cell Fate in Human Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Perspective on Islet Plasticity. *Diabetes.* 2019;68:1121-1129. doi: 10.2337/db18-0856.
- Mezza T., Cefalo C.M.A., Cinti F., Quero G., Pontecorvi A., Alfieri S., Holst J.J., Giaccari A. Endocrine and Metabolic Insights from Pancreatic Surgery. *Trends Endocrinol. Metab.* 2020;31:760-772. doi: 10.1016/j.tem.2020.07.003.
- Genazzani A.D., Shefer K., Della Casa D., Prati A., Napolitano A., Manzo A., Despini G., Simoncini T. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. *J. Endocrinol. Invest.* 2018;41:583-590. doi: 10.1007/s40618-017-0782-z.
- Muscogiuri G., Policola C., Priolella A., Sorice G., Mezza T., Lassandro A., Della Casa S., Pontecorvi A., Giaccari A. Low levels of 25(OH)D and insulin-resistance: 2 unrelated features or a cause-effect in PCOS? *Clin. Nutr.* 2012;31:476-480. doi: 10.1016/j.clnu.2011.12.010.
- Moffa S., Mezza T., Cefalo C.M.A., Cinti F., Impronta F., Sorice G.P., Santoro A., Di Giuseppe G., Pontecorvi A., Giaccari A. The Interplay between Immune System and Microbiota in Diabetes. *Mediat. Inflamm.* 2019;2019:9367404. doi: 10.1155/2019/9367404.
- Kagan V.E., Shvedova A., Serbinova E., Khan S., Swanson C., Powell R., Packer L. Dihydroxy-lipoic acid-A universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxy, ascorbyl and chromoxy radicals. *Biochem. Pharmacol.* 1992;44:1637-1649. doi: 10.1016/0006-2952(92)90482-X.
- ....
- Cappellani D., Sardella C., Campopiano M.C., Falorni A., Marchetti P., Macchia E. Spontaneously remitting insulin autoimmune syndrome in a patient taking alpha-lipoic acid. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2018;2018:1. doi: 10.1530/EDM

Реферативний огляд статті Umberto Capese et al. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features, *Nutrients* 2023.

Підготувала Ганна Кирпач

Повну версію дивіться:  
<https://www.mdpi.com/2072-6643/15/1/18>



# Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА



## Відчуї РІЗНИЦЮ

### ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ<sup>4</sup> ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії<sup>1-3</sup>
- Широкий вибір доз та форм<sup>1-3</sup>
- Вироблено в Німеччині<sup>1-3</sup>



**Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.**

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ<sup>1-3</sup>. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містять етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітiон®300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 20.10.2021 №2272 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 №803 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021 №1994 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД. 2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ. 4. Ametov AS and The SYDNEY Trial. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy are Improved with alpha-lipoic acid. Diabetes Care 2003, 26:3.770-776.

UA\_Bel\_01-2022\_V1\_PRESS.  
Матеріал затверджено 09.02.2022.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»  
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**